(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07F 9/655

(11) 공개번호 특2002-0079988
(43) 공개일자 2002년10월21일

(21) 출원번호 10-2002-7011737
(22) 출원일자 2002년09월07일
번역문 제출일자 2002년09월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/07452
(86) 국제출원출원일자 2001년03월07일
(87) 국제공개번호 WO 2001/66553
(87) 국제공개일자 2001년09월13일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 유고슬라비아, 짐바브웨, 시에라리온, 콜롬비아,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/187,750 2000년03월08일 미국(US)

(71) 출원인 메타베이시스 테라퓨틱스, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드라이브 9390

(72) 발명자 부크서,브레트,씨.
미국92130캘리포니아주샌디에고스터전코트4186
당,쿤
미국92129캘리포니아주샌디에고론로드7825
레디,케이.,라자
미국92130캘리포니아주샌디에고페데르만레인4146

(74) 대리인 장수길
김영

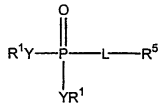
심사청구 : 없음

(54) 신규한 아릴 프럭토스-1,6-비스포스파타제 억제제

요약

본 발명의 화학식 1의 신규한 FBPase 억제제는 당뇨병 및 혈액내의 상승된 글루코오스 수치와 연관된 기타 질환에 유용하다.

< 화학식 1>



색인어

당뇨병, 글루코오스 수치, FBPase 억제제

명세서

< 관련 출원>

본 출원은 미국 가출원 제60/187,750호 (2000년 3월 8일 출원)를 본 출원에 대한 우선권으로 주장하며, 이들의 전문을 본원에서 참고로 인용하였다.

본 발명은 프럭토스-1,6-비스포스파타제의 억제제인 포스포네이트 기를 가지는 신규한 아릴 함유 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조 및 당뇨병 및 글루코오스신합성의 억제, 혈액의 글루코스 수치의 조절, 글리코겐 축적의 감소, 또는 인슐린 수치의 감소가 유용한 기타 질환의 치료에 있어서 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

본 발명의 배경 기술에 대한 하기의 설명은 본 발명을 이해하는 데 도움을 주기 위한 것으로, 본 발명에 대한 선행 기술을 수용하거나 기술하기 위한 것이 아니다. 모든 인용된 공보는 본원에서 전문을 참고로 인용한다.

진성 당뇨병 (또는 당뇨병)은 오늘날 세계에서 가장 널리 퍼진 질병 중 하나이다. 당뇨병 환자는 두 가지 그룹, 즉 유형 I 또는 인슐린 의존성 진성 당뇨병과 유형 II 또는 비인슐린 의존성 진성 당뇨병 (NIDDM)으로 나뉘어 왔다. NIDDM은 모든 당뇨병의 약 90%에 달하며, 미국에서만 성인 1,200 내지 1,400 만명(인구의 6.6%)으로 추정된다. NIDDM은 급속 과혈당증과 혈장내 글루코스 수치의 과대한 식후 증가 둘다를 특징으로 한다. NIDDM은 망막변증, 신증 및 신경변증과 같은 미세혈관 질환 및 관상동맥심질환과 같은 거대혈관 질환을 포함하는 다양한 장기간 합병증과 연관된다. 동물 모델에 있어서 많은 연구들은 장기간 과혈당증과 합병증 사이의 원인 관계를 제시한다. 다이아베이츠 컨트롤 앤드 컴플리케이션 트라이얼 (Diabetes Control and Complications Trial)(DCCT) 및 스톡홀름 프로스펙티브 스터디 (Stockholm Prospective Study)의 연구 결과는 보다 철저한 혈당 조절로 인슐린 의존성 당뇨병이 실질적으로 이러한 합병증의 발달 및 진행에 대하여 상당히 적은 위험이 있다는 것을 나타냄으로써, 최초로 인간에 있어서의 이들의 관계를 입증하고 있다. 보다 철저한 조절은 또한 NIDDM 환자에게도 유용할 것으로 기대된다.

NIDDM 환자를 치료하는 데 사용되는 현재 치료법은 생활형태의 위험 인자와 제약의 개입 모두를 조절하는 것이다. NIDDM에 대한 최우선적 치료는 전형적으로 과반수의 NIDDM 환자들이 과체중 또는 비만 (67%)이기 때문에, 그리고 체중 감소는 인슐린 분비, 인슐린 민감도를 개선시키고 정상혈당을 유도할 수 있기 때문에, 철저하게 조절된 식이 요법 및 운동 요법이다. 혈액내 글루코스의 정상화는, 순응도가 낮고, 반응이 적기 때문에 이러한 환자의 30% 미만에서 발생한다. 이에 식이 요법만으로 조절되지 않는 과혈당증인 환자는 경구 당뇨병 약제 또는 인슐린으로 치료된다. 최근까지, 술포닐우레아는 NIDDM에 이용가능한 경구 당뇨병 약제의 유일한 종류였다. 술포닐우레아 치료는 70%의 환자에서만 그리고 치료 10 년 후에는 40%에서만 혈액 글루코스를 저하시키는 데 효과적이다. 이에, 식이 요법과 술포닐우레아에 반응하는 데 실패한 환자들은 적절하게 혈당을 조절하기 위하여 매일 인슐린을 주입하는 치료를 받는다.

술포닐우레아가 NIDDM 환자들에 대한 주요 치료법임에도 불구하고, 4 가지의 요인이 그의 전반적인 성공을 제한한다. 첫째, 상기 언급된 바와 같이 대다수의 NIDDM 인구가 술포닐우레아 치료법에 적절하게 반응하지 않거나 (예를 들어, 제1 부전), 내성 (예를 들어, 제2 부전)이 생긴다. 이는 상기 환자들의 인슐린 분비가 상당히 저하되기 때문에 진행성 NIDDM인 NIDDM 환자들에 있어서 특히 그렇다. 둘째, 술포닐우레아 치료법은 심한 저혈당증 발병의 위험을 증가시키는 것과 연관된다. 셋째, 만성 인슐린과잉혈증은 비록 이들의 관련성이 논박의 여지가 있고 증명되지는 않았지만, 증가된 뇌혈관 질환과 관련되어 왔다. 마지막으로, 술포닐우레아는 말초 인슐린 민감성을 악화시키고, 이로인해 질환의 진행을 가속시킬 수 있는 체중 증가와 관련이 있다.

또한, 영국 다이아베츠 프로스펙티브 스터디로부터의 연구 결과는 술포닐우레아, 메트포르민, 또는 이 둘을 조합하여 가장 효과적인 치료를 받은 환자들이 6 년 간의 연구 기간 동안에 정상 급속 혈당을 유지시킬 수 없었다는 것을 보여 준다 [U.K. Prospective Diabetes Study 16. Diabetes , 44:1249-158 (1995)]. 이러한 결과는 또한 대체 치료법에 대한 가장 큰 필요 사항으로 제시된다.

피루빈산염과 다른 3-탄소 전구체로부터 발생하는 글루코겐신합성은 11 개의 효소를 필요로 하는 고도로 조절된 생합성 경로이다. 7 개의 효소는 가역 반응에 촉매로 사용되며, 글루코오스신합성과 당분해작용 모두에 통상적이다. 4 개의 효소, 즉 피루빈산염 카르복실라제, 포스포에놀피루빈산염 카르복시키나제, 프럭토스-1,6-비스포스파타제 및 글루코스-6-포스파타제는 글루코오스신합성에 유일한 반응에 촉매로 사용된다. 경로를 통한 전체 흐름은 당 분해 방향에서 상응하는 단계를 촉진하는 상기 효소들의 특이 활성 및 기질 이용성에 의해 조절된다. 규정식 요소 (글루코오스, 지방)와 호르몬 (인슐린, 글루카곤, 글루코코르티코이드, 에피네프린)은 유전자 발현과 후전위 기작을 통한 글루코오스신합성과 당분해작용 경로에 있어서 효소 활성을 배위적으로 조절한다.

글루코오스신합성에 특이적인 4 개의 효소 중 프럭토스-1,6-비스포스파타제 (이후 " FBPase")는 효율 및 안전성 고려 사항을 기준으로 한 글루코오스신합성 억제제에 대해 가장 적합한 타겟이다. 연구들은 대사 흐름이 당분해작용 또는 글루코오스신합성의 방향으로 진행하는 지를 결정하는 데 반응가능한 중요한 조절점 (대사 스위치)으로서 FBPase/PFK 주기를 사용한다는 것이 특징이다 (Claus, et al., Mechanisms of Insulin Action , Belfrage, P. editor, pp. 305-321, Elsevier Science 1992, Regen, et al. J. Theor. Biol. , 11;635-658 (1984), Pilkis, et al. Annu. Rev. Biochem, 57:755-783 (1988)]. FBPase는 세포 내에서 프럭토스-2,6-비스포스페이트에 의해 억제된다. 프럭토스-2,6-비스포스페이트는 효소의 기질 부위에 결합된다. AMP는 효소 상의 알로스테릭 부위에 결합된다.

또한, FBpase의 합성 억제제가 또한 보고되어 있다. 맥니엘 (McNiel)은 프럭토스-2,6-비스포스페이트 동족체가 기질 부위에 결합함으로써 FBPase를 억제한다는 것을 개시하고 있다 (J. Am. Chem. Soc. , 106:7851-7853 (1984) ; 미국 특허 제4,968,790호 (1984)). 그러나, 이러한 화합물은 상대적으로 약하고, 불량한 세포 투과력 때문에 간세포에서 아마도 글루코오스 생산을 억제하지 않는다.

그루버 (Gruber)는 몇몇 뉴클레오시드가 FBPase의 억제를 통하여 전체 동물에 있어서 혈액내 글루코오스를 저하시킬 수 있음을 개시하였다. 이러한 화합물은 상응하는 모노포스페이트에 대한 인산화를 먼저 수행함으로써 그들의 활성을 나타낸다 (유럽 특허 제0 427 799 B1호).

그루버 등의 미국 특허 제5,658,889호에는 FBPase가 당뇨병을 치료하는 AMP 부위의 억제제로서의 용도가 개시되어 있다. 국제 공개 제98/39344호, 동 제39343호 및 동 제98/39342호는 당뇨병을 치료하는 특정 FBPase의 억제제를 개시한다.

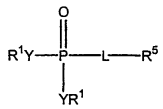
< 발명의 요약>

본 발명은 포스페이트 또는 포스포르아미데이트기를 함유하고, 강력한 FBPase 억제제인 신규한 헤테로방향족 화합물에 관한 것이다. 다른 측면에 있어서, 본 발명은 화합물의 이러한 유형의 화합물의 제조 및 시험관내 및 생체내에서 이러한 화합물의 FBPase 억제 활성에 관한 것이다. 본 발명의 다른 측면은 글루코오스신합성의 억제에 반응하는 질환 및 저하되는 혈액내 글루코오스 수치에 반응하는 질환의 치료 또는 예방 방법으로서 이러한 FBPase 억제제의 임상적인 용도에 관한 것이다.

또한, 화합물은 과잉 글리코겐 축적 질환 및 아테롬성동맥경화증, 심근허혈 손상을 포함하는 심장혈관 질환과 같은 질환 및 인슐린과잉혈증 및 과혈당증에 의해 악화되는 콜레스테롤과잉혈증, 지질과잉혈증과 같은 대사성 장애와 같은 질환에 유용하다.

또한, 본 발명은 신규한 화합물 및 하기에 화학식 1로 특정화된 바와 같이 이들을 사용하는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명의 범위에서 화학식 1의 화합물의 전구약이 포함된다.

화학식 1



상기 화합물이 비대칭 중심을 가질 수 있기 때문에, 본 발명은 상기 화합물의 라세미체 혼합물 뿐 아니라 각각의 입체이성질체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 산 부가 염을 포함하는 화학식 1의 화합물의 제약상 허용가능한(하거나) 유용한 염을 포함한다. 또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 전구약을 포함한다.

발명의 상세한 설명

< 정의>

본 발명에 따라서, 그리고, 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기의 용어들은 달리 부가하여 나타내지 않는 한 하기와 같은 의미로 정의된다.

본원에서 사용된 화학식 1 중 L기는 인에 결합된 기에서 시작하여, 아릴 고리에 결합된 기에서 끝나도록 명명한다. 예를 들어, L이 -알킬카르보닐아미노일 때는, 하기 구조를 의미한다.

P(O)(YR^1)$_2$-알크-C(O)-NR-(방향족 고리)

R^5 방향족 고리의 J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6 기 및 다른 치환기들은 방향족 고리에 결합된 기가 끝이 되게 하는 방식으로 기술한다. 일반적으로, 치환기들은 결합점의 기가 끝에 오게 명명한다. 예를 들어, J^2 가 알킬아릴일 때, 의도하는 구조는 고리 중 알킬-아릴-G^2 이다.

용어 " 아릴" 은 5 내지 14 개의 고리 원자 및 공액 pi 전자계를 가지는 1 개 이상의 고리를 가지는 방향족 기를 말하며, 이는 카르보시클릭 아릴, 헤테로시클릭 아릴 및 비아릴 기를 포함하고, 이들 모두는 임의로 치환될 수 있다. 적합한 아릴기는 페닐 및 푸란-2,5-디일을 포함한다.

카르보시클릭 아릴 기는 방향족 고리 상의 고리 원자가 탄소 원자인 기이다. 카르보시클릭 아릴 기는 모노시클릭 카르보시클릭 아릴기와 폴리시클릭 또는 임의로 치환된 나프틸기와 같은 융합된 화합물을 포함한다.

헤테로시클릭 아릴 또는 헤테로아릴 기는 방향족 고리 중에 고리 원자의 잔기로서 1 내지 4 개의 이종 원자를 가지고, 고리 원자의 나머지가 탄소 원자인 기이다. 적합한 이종 원자는 산소, 황, 질소 및 셀레늄을 포함한다. 적합한 헤테로아릴 기는 푸라닐, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, N-저급 알킬 피롤릴, 피리딜-N-옥시드, 피리미딜, 피라지닐, 이미다졸릴 등을 포함하며, 모두 임의로 치환된다.

용어 " 비아릴" 은 융합된 고리 계와 다른 아릴 기로 치환된 아릴 기 모두를 포함하는 1 개 이상의 방향족 고리를 포함하는 아릴 기를 나타낸다. 상기 기는 임의로 치환될 수 있다. 적합한 비아릴 기는 나프틸 및 비페닐을 포함한다.

용어 " 알리시클릭" 은 지방족 및 시클릭 화합물의 특성을 조합한 화합물을 의미한다. 이러한 시클릭 화합물은 방향족, 시클로알킬 및 가교된 시클로알킬 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 시클릭 화합물은 헤테로사이클을 포함한다. 시클로헥세닐에틸 및 시클로헥실에틸은 적합한 알리시클릭 기이다. 그러한 기는 임의로 치환될 수 있다.

용어 " 임의로 치환된" 또는 " 치환된" 은 1 내지 4 개의 치환기로 치환된 기를 포함하며, 이들 치환기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬, 저급 알리시클릭, 헤테로시클릭 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미노, 구아니디노, 아미디노, 할로, 저급 알킬티오, 옥소, 아실알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복스아미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술포닐, -카르복스아미도알킬아릴, -카르복스아미도아릴, 히드록시알킬, 할로알킬, 알킬아미노알킬카르복시-, 아미노카르복스아미도알킬-, 시아노, 저급 알콕시알킬, 저급 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시알킬로부터 선택된다. 이렇게 선택한 치환기들은 임의로 치환될 수 없다. " 치환된 아릴" 및 " 치환된 헤테로아릴" 은 1 내지 3 개의 치환기로 치환된 아릴 및 헤테로아릴 기를 말한다. 한 측면에서, 적합한 치환기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 군에서 선택된다. R^5 기를 기재할 때 " 치환된" 은 환을 포함하지 않는다.

용어 " 아르알킬" 은 아릴 기로 치환된 알킬기를 말한다. 적합한 아르알킬 기는 벤질, 피콜릴 등을 포함하며, 임의로 치환될 수 있다. 용어 " -아르알킬-" 은 -아릴-알킬렌- 의 2가 기를 말한다. 그러므로, " 아르알킬" 은 " 아르알킬렌" 과 동의어이다. " 헤테로아릴알킬" 은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬렌 기를 말한다.

용어 " -알킬아릴-" 은 " 알크" 가 알킬렌 기인 -알크-아릴- 기를 말한다. 그러므로, " -알킬아릴-" 은 " -알킬렌아릴-" 과 동의어이다. " 저급 -알킬아릴-" 은 알킬렌이 저급 알킬렌인 기를 말한다.

용어 " 저급" 은 유기 라디칼 또는 화합물과 관련하여 각각 10 개 이하, 6 개 이하, 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자라는 정의로 본원에서 언급한다. 상기 기는 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭일 수 있다.

용어 " 아릴아미노" (a) 및 " 아르알킬아미노" (b)는 각각 (a)에서 R은 아릴이고, R'는 수소, 알킬, 아르알킬 또는 아릴이고, (b)에서 R은 아르알킬이고, R'는 수소 또는 아르알킬, 아릴, 알킬인 -NRR' 기를 말한다.

용어 " 아실" 은 R이 알킬 또는 아릴인 -C(O)R을 말한다.

용어 " 카르복시 에스테르" 는 R이 알킬, 아릴, 아르알킬 또는 알리시클릭이며, 모두 임의로 치환되는 -C(O)OR을 말한다.

용어 " 카르복실" 은 -C(O)OH를 말한다.

용어 " 옥소" 는 알킬 기 중의 =O를 말한다.

용어 " 아미노" 는 R 및 R'가 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로부터 선택되며, H를 제외한 모두가 임의로 치환되며, R 및 R'이 시클릭 고리 계를 형성할 수 있는 -NRR'를 말한다.

용어 " 카르보닐아미노" 및 " -카르보닐아미노-" 는 각각 R이 독립적으로 수소 또는 알킬인 RCONR- 및 -CONR-을 말한다.

용어 " 할로겐" 또는 " 할로" 는 -F, -Cl, -Br 및 -I를 말한다.

용어 " -옥시알킬아미노-" 는 " 알크" 가 알킬렌 기이고, R이 H 또는 알킬인 -O-알크-NR-을 말한다. 그러므로, " -옥시알킬아미노-" 는 " -옥시알킬렌아미노-" 와 동의어이다.

용어 " -알킬아미노알킬카르복시-" 는 " 알크" 가 알킬렌기이고, R이 H 또는 저급 알킬인 -알크-NR-알크-C(O)-O- 기를 말한다. 그러므로, " -알킬아미노알킬카르복시-" 는 " -알킬렌아미노알킬렌카르복시-" 와 동의어이다.

용어 " -알킬아미노카르보닐-" 은 " 알크" 가 알킬렌 기이고, R이 H 또는 저급 알킬인 -알크-NR-C(O)-기를 말한다. 그러므로, " -알킬아미노카르보닐-" 은 " -알킬렌아미노카르보닐-" 과 동의어이다.

용어 " -옥시알킬-" 은 " 알크" 가 알킬렌 기인 -O-알크- 기를 말한다. 그러므로, " -옥시알킬-" 은 " -옥시알킬렌-" 과 동의어이다.

용어 " -알킬카르복시알킬-" 은 각각의 알크가 독립적으로 알킬렌기인 -알크-C(O)-O-알크 기를 말한다. 그러므로, " -알킬카르복시알킬-" 은 " -알킬렌카르복시알킬렌-" 과 동의어이다.

용어 " 알킬" 은 직쇄, 분지쇄 및 시클릭 기를 포함하는 포화 지방족 기를 말한다. 알킬 기는 임의로 치환될 수 있다. 적합한 알킬 기는 메틸, 이소프로필 및 시클로프로필을 포함한다.

용어 " 시클릭 알킬" 또는 " 시클로알킬" 은 3 내지 6 또는 3 내지 10 개의 원자로 구성된 시클릭인 알킬 기를 말한다. 적합한 시클릭 기는 노르보닐 및 시클로프로필을 포함한다. 그러한 기들은 치환될 수 있다.

용어 " 헤테로시클릭" 및 " 헤테로시클릭 알킬" 은 1 개 이상 이종 원자를 포함하는 3 내지 6 개의 원자, 또는 3 내지 10 개의 원자의 시클릭 기를 말한다. 한 측면에서, 이러한 기는 1 내지 3 개의 이종 원자를 포함한다. 적합한 이종 원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 헤테로시클릭 기는 고리에서 질소 원자를 통하여 또는 탄소 원자를 통하여 결합될 수 있다. 적합한 헤테로시클릭 기는 피롤리디닐, 모르폴리노, 모르폴리노에틸 및 피리딜을 포함한다. 이러한 기들은 치환될 수 있다.

용어 " 포스포노" 는 R이 -H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군에서 선택된 $-PO_3R_2$ 를 말한다.

용어 " 술포닐" 또는 " 술포닐" 은 R이 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭의 군에서 선택된 $-S(O)_2OR$을 말한다.

용어 " 알케닐" 은 1 개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하고, 직쇄, 분지쇄 및 시클릭 기를 포함하는 불포화 기를 말한다. 알케닐 기는 임의로 치환될 수 있다. 적합한 알케닐 기는 알릴을 포함한다. " 1-알케닐" 은 이중 결합이 첫번째와 두번째 탄소 원자 사이에 존재하는 알케닐 기를 말한다. 1-알케닐 기가 다른 기에 결합되는 경우, 예를 들어, W 치환기가 시클릭 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트에 결합된 경우, 이는 첫번째 탄소에 결합되어 있는 것이다.

용어 " 알키닐" 은 1 개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며, 직쇄, 분지쇄 및 시클릭 기를 포함하는 불포화 기를 말한다. 알키닐 기는 임의로 치환될 수 있다. 적합한 알키닐 기는 에티닐을 포함한다. " 1-알키닐" 은 삼중 결합이 첫번째와 두번째 탄소 원자 사이에 존재하는 알키닐 기를 말한다. 1-알키닐 기가 다른 기에 결합되는 경우, 예를 들어 W 치환기가 시클릭 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트에 결합되는 경우, 이는 첫번째 탄소에 결합되어 있는 것이다.

용어 " 알킬렌" 은 2 가 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 포화 지방족 기를 말한다.

용어 " -시클로알킬렌-COOR^3" 은 O, N 및 S로부터 선택된 0 내지 1 개의 이종 원자가 있는 고리에서 4 또는 6 개의 원자를 포함하는 2 가 시클릭 알킬 기 또는 헤테로시클릭 기를 말한다. 시클릭 알킬 또는 헤테로시클릭 기는 -COOR^3 로 치환된다.

용어 " 아실옥시" 는 R이 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 또는 알리시클릭인 -O-C(O)R의 에스테르 기를 말한다.

용어 " 아미노알킬-" 은 " 알크" 가 알킬렌 기이고, R이 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭의 군에서 선택되는 NR_2-알크 기를 말한다.

용어 " 알킬아미노알킬-" 은 각각의 " 알크" 가 독립적으로 선택된 알킬렌이고, R이 H 또는 저급 알킬인 알킬-NR-알크- 기를 말한다. 그러므로, " 알킬아미노알킬-" 은 " 알킬아미노알킬렌-" 과 동의어이다. " 저급 알킬아미노알킬-" 은 각각 알킬렌 기가 저급 알킬렌인 기를 말한다.

용어 " 아릴아미노알킬-" 은 " 알크" 가 알킬렌 기이고, R이 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭인 아릴-NR-알크- 기를 말한다. 그러므로, " 아릴아미노알킬-" 은 " 아릴아미노알킬렌-" 과 동의어이다. " 저급 아릴아미노알킬-" 에 있어서, 알킬렌 기는 저급 알킬렌이다.

용어 " 알킬아미노아릴-" 은 " 아릴" 이 2 가 기이고, R이 H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭인 알킬-NR-아릴- 기를 말한다. " 저급 아킬아미노아릴-" 에 있어서, 알킬 기는 저급 알킬이다.

용어 " 알킬옥시아릴-" 은 알킬옥시 기로 치환된 아릴 기를 말한다. " 저급 알킬옥시아릴-" 에 있어서, 알킬 기는 저급 알킬이다.

용어 " 아릴옥시알킬-" 은 아릴옥시 기로 치환된 알킬 기를 말한다. 그러므로, " 아릴옥시알킬-" 은 " 아릴옥시알킬렌-" 과 동의어이다.

용어 " 아르알킬옥시알킬-" 은 " 알크" 가 알킬렌 기인 아릴-알크-O-알크 기를 말한다. 그러므로, " 아르알킬옥시알킬-" 은 " 아르알킬옥시알킬렌-" 과 동의어이다. " 저급 아르알킬옥시알킬-" 은 알킬렌 기가 저급 알킬렌인 기를 말한다.

용어 " -알콕시-" 또는 " -알킬옥시-" 는 " 알크" 가 알킬렌 기인 -알크-O- 기를 말한다. 그러므로, " -알콕시-" 및 " -알킬옥시-" 는 " -알킬렌옥시-" 와 동의어이다. 용어 " 알콕시-" 는 알킬-O- 기를 말한다.

용어 " -알콕시알킬-" 또는 " -알킬옥시알킬-" 은 각각의 " 알크" 가 독립적으로 선택된 알킬렌 기인 -알크-O-알크 기를 말한다. 그러므로, " -알콕시알킬-" 및 " -알킬옥시알킬-" 은 " -알킬렌옥시알킬렌-" 과 동의어이다. " 저급 -알콕시알킬-" 에 있어서, 각각의 알킬렌은 저급 알킬렌이다.

용어 " 알킬티오-" 및 " -알킬티오-" 는 각각 " 알크" 가 알킬렌 기인 알킬-S- 및 -알크-S- 기를 말한다. 그러므로, " -알킬티오-" 는 " -알킬렌티오-" 와 동의어이다.

용어 " -알킬티오알킬-" 은 각각의 " 알크" 가 독립적으로 선택된 알킬렌 기인 -알크-S-알크- 기를 말한다. 그러므로, " -알킬티오알킬-" 은 " -알킬렌티오알킬렌-" 과 동의어이다. " 저급 -알킬티오알킬-" 에 있어서, 각각의 알킬렌은 저급 알킬렌이다.

용어 " 알콕시카르보닐옥시 - " 는 알킬 - O - C(O) - O - 를 말한다.

용어 " 아릴옥시카르보닐옥시 - " 는 아릴 - O - C(O) - O - 를 말한다.

용어 " 알킬티오카르보닐옥시 - " 는 알킬 - S - C(O) - O - 를 말한다.

용어 " - 알콕시카르보닐아미노 - " 는 " 알크" 가 알킬렌이고, R^1이 - H, 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬인 - 알크 - O - C(O) - NR^1을 말한다. 그러므로, " - 알콕시카르보닐아미노 - " 는 " - 알킬렌옥시카르보닐아미노 - " 와 동의어이다.

용어 " - 알킬아미노카르보닐아미노 - " 는 " 알크" 가 알킬렌이고, R^1이 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭에서 선택된 - 알크 - NR^1 - C(O) - NR^1을 말한다. 그러므로, " - 알킬아미노카르보닐아미노 - " 는 " - 알킬렌아미노카르보닐아미노 - " 와 동의어이다.

용어 " 아미도" 또는 " 카르복스아미도" 는 R 및 R^1이 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭인 NR_2 - C(O) - 및 RC(O) - NR^1 - 을 말한다. 용어는 우레아, - NR - C(O) - NR - 을 포함하지 않는다.

용어 " 카르복스아미도알킬아릴" 및 " 카르복스아미도아릴" 은 각각 " 아르" 가 아릴이고, " 알크" 가 알킬렌이며, R^1 및 R이 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭인 아르 - 알크 - NR^1 - C(O) - 및 아르 - NR^1 - C(O) - 를 말한다. 그러므로, " 카르복스아미도알킬아릴" 은 " 카르복스아미도알킬렌아릴" 과 동의어이다.

용어 " - 알킬카르복스아미도 - " 또는 " - 알킬카르보닐아미노 - " 는 " 알크" 가 알킬렌 기이고, R이 H 또는 저급 알킬인 - 알크 - C(O)N(R) - 기를 말한다. 그러므로, " - 알킬카르복스아미도 - " 및 " - 알킬카르보닐아미노 - " 는 각각 " - 알킬렌카르복스아미도 - " 및 " - 알킬렌카르보닐아미노 - " 와 동의어이다.

용어 " - 알킬아미노카르보닐 - " 은 " 알크" 가 알킬렌 기이고, R이 H 또는 저급 알킬인 - 알크 - NR - C(O) - 를 말한다. 그러므로, " - 알킬아미노카르보닐 - " 은 " - 알킬렌아미노카르보닐 - " 과 동의어이다.

용어 " 아미노카르복스아미도알킬 - " 은 R이 알킬 기 또는 H이고, " 알크" 가 알킬렌 기인 NR_2 - C(O) - N(R) - 알크 기를 말한다. 그러므로, " 아미노카르복스아미도알킬 - " 은 " 아미노카르복스아미도알킬렌 - " 과 동의어이다. " 저급 아미노카르복스아미도알킬 - " 은 " 알크" 가 저급 알킬렌인 기를 말한다.

용어 " 티오카르보네이트" 는 쇄 또는 시클릭 기 중에서 - O - C(S) - O - 를 말한다.

용어 " 히드록시알킬" 은 1 개의 - OH로 치환된 알킬 기를 말한다.

용어 " 할로알킬" 은 I, Cl, Br, F 군에서 선택된 1 개의 할로로 치환된 알킬 기를 말한다.

용어 " 시아노" 는 - C≡N을 말한다.

용어 " 니트로" 는 - NO_2를 말한다.

용어 " 아실알킬" 은 " 알크" 가 알킬렌인 알킬 - C(O) - 알크 - 를 말한다. 그러므로, " 아실알킬" 은 " 아실알킬렌" 과 동의어이다.

용어 " 헤테로아릴알킬" 은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

용어 " 퍼할로" 는 각각의 C - H 결합이 지방족 또는 아릴 기 상에 C - 할로 결합으로 치환될 수 있는 기를 말한다. 적합한 퍼할로알킬 기는 - CF_3 및 - $CFCl_2$를 포함한다.

용어 " 구아니디노" 는 R 기가 각각 독립적으로 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 알리시클릭의 군에서 선택되고, -H를 제외한 모두가 임의로 치환되는 $-N=C(NR_2)_2$ 뿐 아니라 $-NR-C(NR)-NR_2$ 모두를 말한다.

용어 " 아미디노" 는 R 기가 각각 독립적으로 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 알리시클릭의 군에서 선택되고, -H를 제외한 모두가 임의로 치환되는 $-C(NR)-NR_2$ 를 말한다.

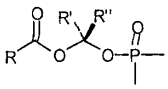
용어 " 제약상 허용가능한 염" 은 본 발명의 화합물 및 유기 또는 무기 산 또는 염기의 조합으로부터 유도된 화학식 1의 화합물의 염 및 그의 전구약을 포함한다. 적합한 산은 염산, 브롬화수소산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 및 말레산을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이 용어 " 전구약" 은 생물계에 투여될 때, 자발적인 화학 반응, 효소 촉매 화학 반응 또는 둘 다의 결과로 " 약물" 물질 (생리학적으로 활성인 화합물)을 생성하는 임의의 화합물을 말한다. 표준 전구약은 생체내에서 분해되는, FBPase 억제제와 연관된 관능기, 예를 들어, HO-, HS-, HOOC-, R_2N- 에 결합된 기를 사용하여 형성된다. 이러한 기들에 대한 전구약은 당업계에 공지되어 있고, 경구 생체이용률 또는 제형, 전달에 유용한 기타 특성들 또는 약물의 활성을 증강시키는 데 종종 사용된다. 표준 전구약은 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 뿐 아니라 히드록실, 티올 및 아민의 에스테르 (결합된 기는 아실기, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 포스페이트 또는 술페이트임)인 카르복실레이트 에스테르이나 이에 제한되지 않는다. 또한, 포스폰산의 표준 전구약이 포함되며, 화학식 1에서 R^1 으로 표현될 수 있다. 제시된 기들은 예시용이며, 철저하게 규명해 내지는 않았으며, 당업계에 숙련자들은 기타의 공지된 다양한 전구약을 제조할 수 있다. 화학식 1의 화합물의 상기 전구약은 본 발명의 범위 이내에 있다. 전구약은 임의 형태의 화학적 변형을 수행하여 생물학적으로 활성인 화합물을 제조해야 한다. 특정 경우에 있어서, 전구약은 약물 그 자체 보다는 통상적으로 생물학적으로 활성이 적고, 향상된 경구 생체이용률, 약물동력학적 반감기 등을 통하여 효능 또는 안전성을 개선시킨다.

본원에서 사용된 용어 " 전구약 에스테르" 는 포스폰산 또는 포스포르암산의 에스테르를 말하며, 하기의 기 및 이러한 기들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[1] 아실옥시알킬 에스테르는 문헌 [Farquhar et al., J. Pharm. Sci . 72, 324-325 (1983)] 참조)에 잘 기술되어 있고, 화학식 A로 표현된다.

화학식 A



상기 식에서, R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴 및 알리시클릭 (국제 특허 공개 제90/08155호 및 동 제90/10636호 참조)이다.

[2] 다른 아실옥시알킬 에스테르는 알리시클릭 고리가 화학식 B에서 나타낸 바와 같이 형성되는 것이 가능하다. 이러한 에스테르는 탈에스테르화로 시작하여 이어서 일련의 제거 반응의 소정의 순서를 통하여 세포 내에 인-함유 뉴클레오티드를 생성하는 것으로 보인다 (예를 들어, 문헌 [Freed et al., Biochem. Pharm. 38:3193-3198 (1989)] 참조).

화학식 B

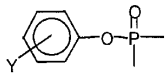
상기 식에서, R은 -H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬아미노, 아릴아미노, 시클로알킬, 또는 알리시클릭이다.

[3] 화학식 A에서 나타낸 바와 같이 알킬옥시카르보닐옥시메틸 에스테르로 공지된 이러한 이중 에스테르의 다른 종류 (여기서, R은 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬아미노 및 아릴아미노이고, R' 및 R" 는 독립적으로 H, 알킬,

아릴, 알킬아릴 및 알리시클릭임)는 β-락탐 항체의 영역으로 연구되어 왔다 (문헌 [Tatsuo Nishimura et al. J. Antibiotics, 1987, 40(1), 81-90; Ferres, H., Drugs of Today, 1983, 19, 499] 참조). 보다 최근에는 캐시 (Cathy, M. S) 등 (AAPS Western Regional Meeting, April, 1997의 요약)은 (9-[(R)-2-포스포노메톡시]프로필)아데닌 (PMPA) 상의 이러한 알킬옥시카르보닐옥시메틸 에스테르 전구약은 개에게서 30% 미만의 생체이용률을 가진다는 것을 보였다.

[4] 또한, 아릴 에스테르는 포스포네이트 전구약으로 사용되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Erion, DeLambert et al., J. Med. Chem. 37:498, 1994, Serafinowska et al., J. Med. Chem. 38:1372, 1995] 참조). 페닐 뿐 아니라 단일 및 다중-치환 페닐 프로에스테르는 동물과 인간에서 수행된 연구에서 모 포스폰산을 생성한다 (화학식 C). Y가 포스페이트에 대하여 오르토 카르복실산 에스테르인 화합물에 대한 다른 접근이 기술되어 있다 (문헌 [Khamnei and Torrence,J. Med. Chem; 39:4109-4115 (1996)] 참조).

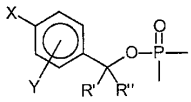
화학식 C



상기 식에서, Y는 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알콕시, 아실옥시, 할로겐, 아미노, 알콕시카르보닐, 히드록시, 시아노 및 알리시클릭이다.

[5] 또한, 벤질 에스테르는 모 포스폰산을 생성한다고 개시되어 있다. 임의의 경우에 있어서, 파라-위치에서 사용되는 치환기는 가수분해를 가속시킬 수 있다. 4-아실옥시 또는 4-히드록시 기가 있는 벤질 동족체 [화학식 D, X=H, OR 또는 O(CO)R 또는 O(CO)OR]는 효소의 작용, 예를 들어 옥시다제, 에스테라제 등을 통하여 보다 쉽게 4-히드록시 화합물을 생성할 수 있다. 이러한 종류의 전구약의 예는 문헌 [Mitchell et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992), Brook et al. 국제 특허 공개 제91/19721호]에 개시되어 있다.

화학식 D



상기 식에서, X 및 Y는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알콕시, 아실옥시, 히드록시, 시아노, 니트로, 퍼할로알킬, 할로 또는 알킬옥시카르보닐이며,

R' 및 R''는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 할로겐 및 알리시클릭이다.

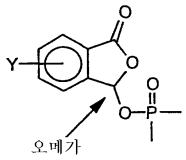
[6] 티오-함유 포스포네이트 프로에스테르는 간세포에 FBPase 억제제를 전달시키는 데 유용한 것으로 개시되어 있다. 이러한 프로에스테르는 화학식 E에서 나타낸 바와 같이 보호된 티오에틸 잔기를 함유한다. 포스포네이트의 산소 중 1개 이상이 에스테르화될 수 있다. 탈에스테르화를 일으키는 메커니즘이 유리 티올레이트의 생성을 필요로 하기 때문에, 다양한 티올 보호기가 가능하다. 예를 들어, 디술피드는 환원효소-매개된 방법으로 환원된다 (문헌 [Puech et al., Antiviral Res., 22; 155-174 (1993)] 참조). 또한, 티오에스테르는 에스테라제-매개 가수분해 후 유리 티올레이트를 발생시킬 수 있다 (문헌 [Benzaria, et al., J. Med. Chem., 39:4958 (1996)] 참조). 또한, 시클릭 동족체가 가능하며, 단리된 쥐 간세포에 포스포네이트를 방출시키는 것으로 알려졌다. 하기에 나타낸 시클릭 디술피드는 앞서 기술되지 않았으며, 신규한 것이다.

화학식 E

상기 식에서, Z는 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 또는 알킬티오이다.

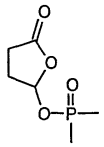
적합한 전구약의 다른 실시예는 빌러 (Biller) 및 마그닌 (Magnin)(미국 특허 제5,157,027호), 세라피노우스카 (Serafinowska) 등 (J. Med. Chem . 38, 1372 (1995)), 스타레트 (Starrett) 등 (J. Med. Chem . 37, 1857 (1994)), 마틴 (Martin) 등 (J. Pharm. Sci . 76, 180 (1987), 알렉산더 (Alexander) 등 (Collect. Czech. Chem. Commun , 59, 1853 (1994), 유럽 특허 출원 공보 제0 632 048 A1호에 예시된 프로에스테르 종류를 포함한다. 기술된 몇몇 구조적 종류가 임의로 치환되며, 오메가 위치에서 결합된 융합된 락톤 (화학식 E-1 및 E-2), 하기와 같이 인의 산소에 메틸렌을 통하여 결합된 임의로 치환된 2-옥소-1,3-디옥솔렌 (화학식 E-3)을 포함한다.

화학식 E-1



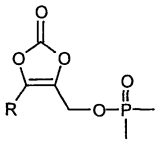
3-프탈리딜

화학식 E-2



2-옥소테트라히드로푸란-5-일

화학식 E-3



2-옥소-4,5-
디데히드로 -1,3-
디옥솔란메틸

상기 식에서, R은 -H, 알킬, 시클로알킬 또는 알리시클릭이며,

Y는 -H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 시아노, 알콕시, 아실옥시, 할로겐, 아미노, 알리시클릭 및 알콕시카르보닐이다.

화학식 E-3의 전구약은 " 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트를 함유함)" 의 예이다.

[7] 프로필 포스포네이트 프로에스테르는 또한 간세포로 FBPase 억제제를 전달시키는 데 사용될 수 있다. 이러한 프로에스테르는 화학식 F에서 나타낸 바와 같이 프로필 기의 3 위치에서 히드록실 및 히드록실 기 유도체를 함유할 수 있다. R 및 X 기는 화학식 F에서 나타낸 바와 같이 시클릭 고리 계를 형성할 수 있다. 포스포네이트의 산소 중 1 개 이상은 에스테르화될 수 있다.

화학식 F

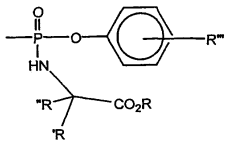
상기 식에서, R은 알킬, 아릴, 헤테로아릴이고,

X는 수소, 알킬카르보닐옥시, 알킬옥시카르보닐옥시이며,

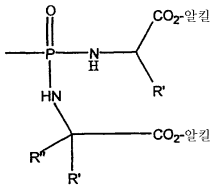
Y는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알킬아미노, 알킬티오, 할로겐, 수소, 히드록시, 아실옥시, 아미노이다.

[8] 포스포르아미데이트 유도체는 화학식 G 및 H에서 나타낸 바와 같이 포스포네이트 전구약으로 예시되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [McGuigan et al., J. Med. Chem., 1999, 42; 393] 및 본원에서 인용된 참고 문헌).

화학식 G



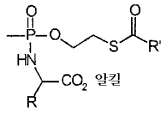
화학식 H



또한, 시클릭 포스포르아미데이트는 비-시클릭 포스포르아미데이트와 비교하여 아주 높은 안정성을 가지기 때문에 포스포네이트 전구약으로 연구되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Starrett et al., J. Med. Chem., 1994, 37:1857] 참조).

다른 유형의 뉴클레오티드 전구약은 화학식 I에서 나타낸 바와 같이 S-아실-2-티오에틸 에스테르와 포스포르아미데이트의 조합으로 보고되어 왔다 (Egron et al., Nucleosides & Nucleotides, 1999, 18, 981).

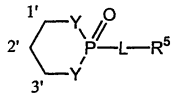
화학식 I



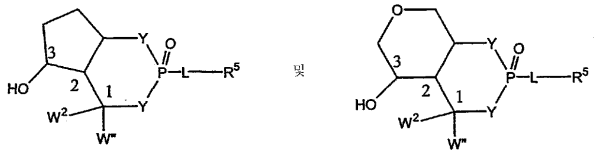
다른 전구약은 치환된 에틸, 예를 들어, 문헌 [McGuigan et al., Bioorg Med. Chem. Lett. , 3:1207-1210 (1993)]에 개시된 바와 같이 비스(트리클로로에틸)에스테르 및 문헌 [Meier, C. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett, . 7:99-104 (1997)]에서 개시된 페닐 및 벤질 결합된 뉴클레오티드 에스테르로 문헌에 보고되어 있다.

구조식  은 $R^6=R^6$, V=W이고, V와 W는 둘다 점선 위 또는 점선 아래에 있을 때, 인-산소 이중 결합을 통하여 대칭을 이루는 평면을 가진다. 각각의 -NR^6가 -O-로 치환된 구조식과 사실상 동일하다. V가 인-산소 이중 결합에 대하여 트랜스인 입체 화학을 포함한다.

용어 " 시클릭 1',3'-프로판 에스테르" , " 시클릭 1,3-프로판 에스테르', " 시클릭 1',3'-프로파닐 에스테르" 및 '시클릭 1,3-프로파닐 에스테르" 는 하기를 말한다.

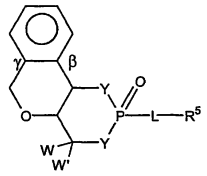


어구 " V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환됨" 은 하기를 포함한다.

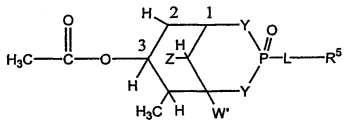


상기 (좌측)에 나타낸 구조식은 5원 시클릭 기를 형성하는 추가의 3 개의 탄소 원자를 가진다. 상기 시클릭 기는 산화하게 될 상기 열거한 치환기를 가져야 한다.

어구 " V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합됨" 은 하기를 포함한다.

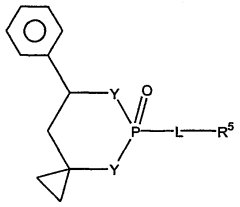


어구 " V와 W는 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자에 위치한 상기 추가의 탄소 원자 중 1 개에 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군에서 선택되는 1 개의 치환기가 결합되어 치환됨" 은 하기를 포함한다.



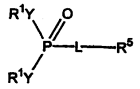
상기 구조는 새로운 6-원 고리 상에 Y로부터 3 번째 탄소 원자에 아실옥시 치환기 및 임의의 치환기 $-CH_3$를 가진다. 하기 위치에 각각 1 개 이상의 수소를 가져야 한다: Z에 결합된 탄소, "3" 으로 표시된 탄소에 대해 알파 탄소 양 쪽 및 상기 "$OC(O)CH_3$" 에 결합된 탄소.

어구 "W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 함" 은 하기를 포함한다.

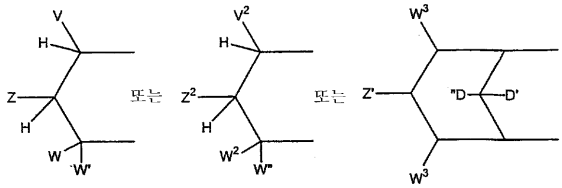


상기 구조는 V=아릴이고, W와 W'에 대하여 스파이로-융합된 시클로프로필기를 가지고, Z=H이다.

용어 "시클릭 포스포네이트" 또는 "시클릭 포스포르아미데이트" 는 하기를 말한다.



상기 식에서, R^1과 R^1은 함께



상기 식에서, Y는 독립적으로, $-O-$ 또는 $-NR^6-$이다. Z'에 결합된 탄소는 또한 C-H 결합을 가져야 한다.

용어 "증강" 은 특정 능력을 증가시키거나 개선시키는 것을 말한다.

용어 "증강된 경구 생체이용률" 은 소화관으로부터 모 약물 또는 전구약 (본 발명의 것이 아님)의 투여가 50% 이상으로 흡수가 증가된 것을 말한다. 보다 바람직하게는 100% 이상이다. 경구 생체이용률의 측정은 통상적으로 전신 투여에 따른 측정과 비교하여 경구 투여에 따른 혈액, 조직, 또는 뇨에서의 전구약, 약물 또는 약물 대사물질을 측정하는 것을 말한다.

용어 "모 약물" 은 동일한 생물학적으로 활성인 화합물을 전달시키는 임의의 화합물을 말한다. 모 약물의 형태는 $P(O)(OH)_2$-L-R^5 및 에스테르와 같은 표준 전구약이다.

용어 " 약물 대사물질" 은 생물학적으로 활성 약물을 포함할 수 있는 모 약물로부터 생체내 또는 시험관내에서 생산되는 임의의 화합물을 말한다.

용어 " 생물학적으로 활성 약물 또는 약제" 는 생물학적 효과를 생성하는 화학적 물질을 말한다. 이에, 활성 약물 또는 약제는 $P(O)(OH)_2-L-R^5$ 로서 생물학적으로 활성인 화합물을 포함한다.

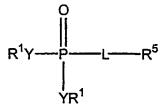
용어 " 치료학적 유효량" 은 질환 또는 질병을 치료하는 데 유리한 효과를 가지는 양을 말한다.

< 화학식 1의 화합물>

적합한 알킬 기는 1 내지 약 20 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다. 적합한 아릴 기는 1 내지 약 20 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다. 적합한 아르알킬기는 2 내지 약 21 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다. 적합한 아실옥시 기는 1 내지 약 20 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다. 적합한 알킬렌 기는 1 내지 약 20 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다. 적합한 알리시클릭 기는 3 내지 20 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다. 적합한 헤테로아릴 기는 1 내지 약 20 개의 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1 내지 4 개의 이종 원자를 갖는 기를 포함한다. 적합한 헤테로알리시클릭 기는 2 내지 약 20 개의 탄소 원자 및 독립적으로 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1 내지 5 개의 이종 원자를 갖는 기를 포함한다.

방법 청구항에서, 하기의 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염을 예시한다.

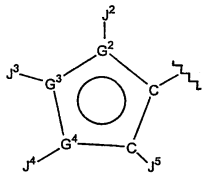
< 화학식 1>



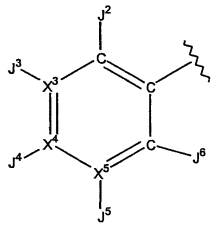
상기 식에서,

R^5 는 하기 화학식 1(a) 및 1(b)로 이루어진 군에서 선택되고,

< 화학식 1(a)>



< 화학식 1(b)>



상기 식에서,

G^2는 C, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며,

G^3 및 G^4는 독립적으로 C, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 a) G^2, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 O 또는 S일 수 있고, b) G^2가 O 또는 S인 경우에는, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 N이며, c) G^2, G^3 및 G^4 중 적어도 1 개가 C이고, d) G^2, G^3 및 G^4가 전부 C는 아니고,

X^3, X^4 및 X^5는 독립적으로 C 및 N으로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 2 개 이하의 X^3, X^4 및 X^5가 N일 수 있으며,

J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6는 독립적으로 -H, $-NR^4_2$, $-CONR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4_2$, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬렌-OH, $-C(O)R^{11}$, $-OR^{11}$, 알킬렌$-NR^4_2$, -알킬렌-CN, -CN, $-C(S)NR^4_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4_2$ 및 $-NR^{18}COR^2$로 이루어진 군에서 선택되고;

L은

i) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 2 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -푸라닐-, -티에닐-, -피리딜-, -옥사졸릴-, -이미다졸릴-, -페닐-, -피리미디닐-, -피라지닐- 및 -알키닐-로 이루어진 군에서 선택된 결합기 및

ii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐-, -알콕시카르보닐-, -알콕시-, -알킬티오-, -알킬카르보닐옥시-, -알킬-S(O)-, -알킬-$S(O)_2$- 및 -알콕시알킬-로 이루어진 군에서 선택된 결합기

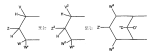
로 이루어진 군에서 선택되며,

Y는 독립적으로 -O- 및 $-NR^6$-로 이루어진 군에서 선택되며,

Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1은 독립적으로 -H, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트를 함유함), 임의로 치환된 아릴알킬렌-, $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, $-NR^2-C(O)-R^3$, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬-S-C(O)R^3, -알킬-S-S-알킬히드록시 및 -알킬-S-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군에서 선택되고,

1 개의 Y가 $-NR^6$-일 때, $-NR^6$-에 결합된 R^1은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고, 나머지 YR^1은 $-NR^{15}R^{16}$, $-OR^7$ 및 $NR^6-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는,

Y 중 1 개가 독립적으로 -O- 및 $-NR^6$-로부터 선택될 때, R^1과 R^1은 함께 -알킬-S-S-알킬-로 시클릭 기를 형성하거나, 또는 R^1과 R^1은 함께



이며,

여기서,

a) V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z는 -CHR^2OH, -$CHR^2OC(O)R^3$, -$CHR^2OC(S)R^3$, -$CHR^2OC(S)OR^3$, -$CHR^2OC(O)SR^3$, -$CHR^2OCO_2R^3$, -OR^2, -SR^2, -CHR^2N_3, -CH_2아릴, -CH(아릴)OH, -$CH(CH=CR^2{}_2)OH$, -$CH(C\equiv CR^2)OH$, -R^2, -$NR^2{}_2$, -$OCOR^3$, -OCO_2R^3, -$SCOR^3$, -SCO_2R^3, -$NHCOR^2$, -$NHCO_2R^3$, -CH_2NH아릴, -$(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 -$(CH_2)_p-SR^{19}$ 로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

b) V^2, W^2 및 W" 는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2는 -CHR^2OH, -$CHR^2OC(O)R^3$, -$CHR^2OC(S)R^3$, -$CHR^2OCO_2R^3$, -$CHR^2OC(O)SR^3$, -$CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, -$CH(CH=CR^2{}_2)OH$, -$CH(C\equiv CR^2)OH$, -SR^2, -CH_2NH아릴, -CH_2아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환되고,

c) Z'는 -OH, -$OC(O)R^3$, -$OC0_2R^3$ 및 -$OC(O)SR^3$의 군에서 선택되고;

D'는 -H이고,

D" 는 -H, 알킬, -OR^2, -OH 및 -$OC(O)R^3$의 군에서 선택되고,

W^3는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W" 는 모두 -H가 아니며;

R^2는 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^4는 각각 독립적으로 -H, 알킬, -알킬렌아릴 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^4와 R^4는 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 함유하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^6는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 아릴, 아르알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{12}와 함께 1 내지 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고,

R^7은 저급 R^3이고,

R^9는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^9와 R^9는 함께 시클릭 알킬기를 형성하고,

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

R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 H, 모두 임의로 치환되는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{12}와 R^{13}은 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자로 구성된 사슬을 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하며,

R^{14}는 각각 독립적으로 $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, NHR^{17}, $-SR^{17}$ 및 $-NR^2OR^{20}$으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{15}는 -H, 저급 아르알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{16}과 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{16}은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, -H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{15}와 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{17}은 각각 독립적으로 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 N 상의 R^{17}과 R^{17}이 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{18}은 -H 및 저급 R^3로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{19}는 -H 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{20}은 -H, 저급 R^3 및 $-C(O)-$(저급 R^3)로 이루어진 군에서 선택되고;

n은 1 내지 3의 정수이되,

단, 1) X^3, X^4, 또는 X^5가 N일 때, 각각의 J^3, J^4, 또는 J^5는 존재하지 않으며;

2) G^2, G^3 또는 G^4가 O 또는 S일 때, 각각의 J^2, J^3 또는 J^4는 존재하지 않으며;

3) G^3 또는 G^4가 N일 때, 각각의 J^3 또는 J^4는 할로겐이 아니거나 또는 이종 원자를 통하여 G^3 또는 G^4에 직접 결합되는 기가 아니며;

4) Y 기가 둘다 $-NR^6-$인 경우, R^1과 R^1은 시클릭 포스포르아미데이트를 형성하도록 결합하지 않으며, 적어도 1 개의 R^1은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$이고,

5) R^1은 다른 YR^1이 $-NR^6C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$일 때에만 저급 알킬로부터 선택될 수 있다.

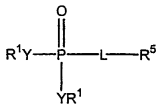
방법 청구항에 있어서, 적합한 L 기는

i) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 2 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -푸라닐-, -티에닐-, -피리딜-, -옥사졸릴-, -이미다졸릴-, -피리미디닐-, -피라지닐- 및 -알키닐-로 이루어진 군에서 선택된 결합기 및

ii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐-, -알콕시카르보닐-, -알콕시-, -알킬티오-, -알킬카르보닐옥시-, -알킬-S(O)-, -알킬-$S(O)_2$- 및 -알콕시알킬-로 이루어진 군에서 선택된 결합기를 포함한다.

방법 청구항 및 화합물 청구항에서 본 발명의 한 측면은 하기의 화학식의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염이다.

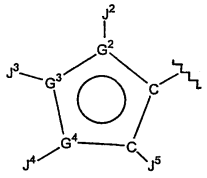
< 화학식 1>



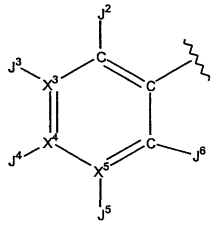
상기 식에서,

R^5는 하기 화학식 1(a) 및 1(b)로 이루어진 군에서 선택되고,

< 화학식 1(a)>



< 화학식 1(b)>



상기 식에서,

G^2는 C, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며,

G^3 및 G^4는 독립적으로 C, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 a) G^2, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 O 또는 S일 수 있고, b) G^2가 O 또는 S인 경우에는, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 N이며, c) G^2, G^3 및 G^4 중 적어도 1 개가 C이고, d) G^2, G^3 및 G^4가 전부 C는 아니고,

X^3, X^4 및 X^5는 독립적으로 C 및 N으로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 2 개 이하의 X^3, X^4 및 X^5가 N일 수 있으며,

J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6는 독립적으로 -H, $-NR^4_2$, $-CONR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4_2$, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬렌-OH, $-C(O)R^{11}$, $-OR^{11}$, 알킬렌$-NR^4_2$, -알킬렌-CN, -CN, $-C(S)NR^4_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4_2$ 및 $-NR^{18}COR^2$로 이루어진 군에서 선택되고;

L은

i) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 2 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -푸라닐-, -티에닐-, -피리딜-, -옥사졸릴-, -이미다졸릴-, -페닐-, -피리미디닐-, -피라지닐- 및 -알키닐-로 이루어진 군에서 선택된 결합기 및

ii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐-, -알콕시카르보닐-, -알콕시- 및 -알콕시알킬-로 이루어진 군에서 선택된 결합기

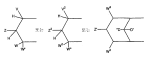
로 이루어진 군에서 선택되며;

Y는 독립적으로 -O- 및 $-NR^6-$로 이루어진 군에서 선택되며,

Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1은 독립적으로 -H, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트를 함유함), 임의로 치환된 아릴알킬렌-, $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, $-NR^2-C(O)-R^3$, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬-S-C(O)R^3, -알킬-S-S-알킬히드록시 및 -알킬-S-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군에서 선택되고,

1 개의 Y가 $-NR^6-$일 때, $-NR^6-$에 결합된 R^1은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고, 나머지 YR^1은 $-NR^{15}R^{16}$, $-OR^7$ 및 $NR^6-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는,

Y 중 1 개가 독립적으로 -O- 및 $-NR^6-$로부터 선택될 때, R^1과 R^1은 함께 -알킬-S-S-알킬-로 시클릭 기를 형성하거나, 또는 R^1과 R^1은 함께



이며,

여기서,

a) V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z는 -CHR^2OH, -$CHR^2OC(O)R^3$, -$CHR^2OC(S)R^3$, -$CHR^2OC(S)OR^3$, -$CHR^2OC(O)SR^3$, -$CHR^2OCO_2R^3$, -OR^2, -SR^2, -CHR^2N_3, -CH_2아릴, -CH(아릴)OH, -$CH(CH=CR^2{}_2)OH$, -$CH(C\equiv CR^2)OH$, -R^2, -$NR^2{}_2$, -$OCOR^3$, -OCO_2R^3, -$SCOR^3$, -SCO_2R^3, -$NHCOR^2$, -$NHCO_2R^3$, -CH_2NH아릴, -$(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 -$(CH_2)_p-SR^{19}$ 로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W"는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2는 -CHR^2OH, -$CHR^2OC(O)R^3$, -$CHR^2OC(S)R^3$, -$CHR^2OCO_2R^3$, -$CHR^2OC(O)SR^3$, -$CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, -$CH(CH=CR^2{}_2)OH$, -$CH(C\equiv CR^2)OH$, -SR^2, -CH_2NH아릴, -CH_2아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 결합되어 치환되고,

c) Z'는 -OH, -$OC(O)R^3$, -$OC0_2R^3$ 및 -$OC(O)SR^3$의 군에서 선택되고;

D'는 -H이고,

D"는 -H, 알킬, -OR^2, -OH 및 -$OC(O)R^3$의 군에서 선택되고,

W^3는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W"는 모두 -H가 아니며;

R^2는 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^4는 각각 독립적으로 -H, 알킬, -알킬렌아릴 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^4와 R^4는 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 함유하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^6는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 아릴, 아르알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고, R^{12}와 함께 1 내지 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고,

R^7은 저급 R^3이고,

R^9는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^9과 R^9는 함께 시클릭 알킬기를 형성하고,

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

R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 H, 모두 임의로 치환되는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{12}와 R^{13}은 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자로 구성된 사슬을 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하며,

R^{14}는 각각 독립적으로 $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, NHR^{17}, $-SR^{17}$ 및 $-NR^2OR^{20}$으로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{15}는 -H, 저급 아르알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{16}과 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{16}은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, -H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{15}와 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자로 결합되고,

R^{17}은 각각 독립적으로 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 N 상의 R^{17}과 R^{17}이 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{18}은 -H 및 저급 R^3로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{19}는 -H 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{20}은 -H, 저급 R^3 및 -C(O)-(저급 R^3)로 이루어진 군에서 선택되고;

n은 1 내지 3의 정수이되,

단, 1) X^3, X^4, 또는 X^5가 N일 때, 각각의 J^3, J^4, 또는 J^5는 존재하지 않으며;

2) L이 치환된 푸라닐일 때, J^2, J^3, J^4 및 J^5 중 적어도 1 개는 -H가 아니거나 또는 존재하며;

3) L이 치환된 푸라닐이 아닐 때, 화학식 1(a)의 J^2, J^3, J^4 및 J^5 중 적어도 2 개 또는 화학식 1(b)의 J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6 중 적어도 2 개는 -H가 아니거나 또는 존재하며;

4) G^2, G^3, 또는 G^4가 O 또는 S일 때, 각각의 J^2, J^3 또는 J^4는 존재하지 않으며;

5) G^3 또는 G^4가 N일 때, 각각의 J^3 또는 J^4는 할로겐이 아니거나 또는 이종 원자를 통하여 G^3 또는 G^4에 직접 결합되는 기가 아니며;

6) Y 기가 모두 $-NR^6-$인 경우, R^1과 R^1은 시클릭 포스포르아미데이트를 형성하도록 결합하지 않으며, 적어도 1 개의 R^1은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고,

7) L이 -알킬카르보닐아미노- 또는 -알킬아미노카르보닐-인 경우, X^3, X^4 및 X^5가 모두 C는 아니며;

8) L이 -알콕시알킬-인 경우, X^3, X^4 및 X^5는 모두 C이며, J^3 또는 J^5 중 어느 하나도 아실화 아민으로 치환될 수 없으며;

9) R^5가 치환된 페닐일 때, J^3, J^4 및 J^5는 푸리닐, 푸리닐알킬렌, 데아자-푸리닐 또는 데아자푸리닐알킬렌이 아니고;

10) R^1은 다른 YR^1이 -$NR^6C(R^{12}R^{13})_n$-C(O)-R^{14} 일 때에만 저급 알킬로부터 선택될 수 있고,

11) R^5가 치환된 페닐이고, L이 1,2-에티닐인 경우, J^3 또는 J^5는 헤테로시클릭 기가 아니며;

12) L이 1,2-에티닐인 경우, X^3 또는 X^5는 N일 수 없다.

본 발명의 한 측면은 화학식 1a의 화합물을 포함한다.

본 발명의 한 측면은 화학식 1b의 화합물을 포함한다.

본 발명의 한 측면은 화학식 1의 화합물을 포함하되,

단, L이 -알콕시알킬-이고, R^5가 치환된 티에닐, 치환된 푸라닐 또는 치환된 페닐일 때, J^3, J^4 또는 J^5는 할로 또는 알케닐이 아니라는 단서를 추가로 포함하는 화학식 1의 화합물이다.

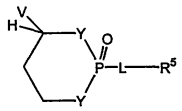
한 측면은 L이 또한 -알콕시알킬-일 때, R^5가 치환된 티에닐, 치환된 푸라닐 또는 치환된 페닐이 아니라는 단서를 추가로 포함하는 화학식 1의 화합물이다.

또다른 측면은 L-이 -알콕시카르보닐-이고, X^3, X^4 및 X^5가 모두 C일 때, J^2 내지 J^6 중 어느 것도 질소 원자를 통하여 결합된 기가 아니라는 단서를 추가로 포함하는 화학식 1의 화합물이다.

다른 측면은 L이 -알콕시알킬- 또는 -알콕시카르보닐-일 때, R^5가 치환된 페닐이 아니라는 단서를 추가로 포함하는 화학식 1의 화합물이다.

본 발명의 한 측면은 상기 전구약이 하기 화학식 VI의 화합물인 화학식 1의 화합물이다.

화학식 VI

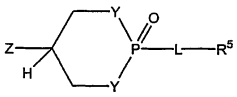


상기 식에서,

V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된다. 다른 측면은 V가 페닐 및 치환된 페닐로 이루어진 군에서 선택된 화합물이다. 또다른 측면은 V가 3,5-디클로로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐 및 4-피리딜로 이루어진 군에서 선택된 화합물이다.

본 발명의 한 측면은 상기 전구약이 하기 화학식 VII의 화합물인 화학식 1의 화합물이다.

화학식 VII

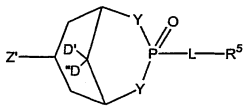


상기 식에서,

Z^2는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$ 및 $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택된다. 다른 측면은 Z^2가 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$ 및 $-CHR^2OCO_2R^3$로 이루어진 군에서 선택된 화합물이다. 또다른 측면은 R^2가 -H인 화합물이다.

본 발명의 다른 측면은 상기 전구약이 하기 화학식 VIII의 화합물인 화학식 1의 화합물이다.

화학식 VIII



상기 식에서,

Z'는 -OH, $-OC(O)R^3$, $-OCO_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$로 이루어진 군에서 선택되고;

D'는 -H이고;

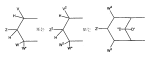
D"는 -H, 알킬, -OH 및 $-OC(O)R^3$로 이루어진 군에서 선택된다.

본 발명의 다른 측면은 W' 및 Z가 -H이고, W와 V는 둘다 동일한 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고, Y기가 둘다 동일한 $-NR^6-$인 화합물, 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트 전구약 잔기: 
(인-산소 이중 결합을 통하여 대칭을 이루는 평면을 가짐)인 화합물이다.

본 발명의 한 측면은 Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1은 독립적으로 -H, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트임), 임의로 치환된 아릴알킬렌-, $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬-S-C(O)R^3 및 -알킬-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군에서 선택되고,

1 개의 Y가 $-NR^6-$일 때, $-NR^6-$에 결합된 R^1은 독립적으로 -H 및 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Y 중 1 개가 독립적으로 -O- 및 $-NR^6-$로부터 선택될 때, R^1과 R^1은 함께

 이며,

여기서,

a) V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-R^2$, $-NR^2{}_2$, $-OCOR^3$, $-OCO_2R^3$, $-SCOR^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHCOR^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W"는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환되고,

c) Z'는 -OH, $-OC(O)R^3$, $-OC0_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$의 군에서 선택되고;

D'는 -H이고,

D"는 -H, 알킬, $-OR^2$, -OH 및 $-OC(O)R^3$의 군에서 선택되고,

W^3는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W"는 모두 -H가 아니며;

b) Y기가 둘다 $-NR^6-$가 아니며,

R^2는 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

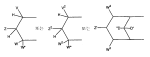
R^3는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^6는 -H, 저급 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 1의 화합물이다.

본 발명의 다른 측면은 Y기가 둘다 -O-일 때, R^1이 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 벤질, $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 및 -H로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

1 개의 Y가 $-NR^6-$일 때, $-NR^6-$에 결합된 R^1은 $-C(R^4)_2-C(O)OR^3$ 및 $-C(R^2)_2C(O)OR^3$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 나머지 Y기가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1은 임의로 치환된 아릴, $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ 및 $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물이다. 이러한 군은, Y기가 모두 -O-이고, R^1이 H인 화합물을 포함한다.

본 발명의 한 측면은 Y 중 적어도 1 개가 -O- 이고, R^1 과 R^1 이 함께



이며,

여기서,

a) V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되고,

Z는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-R^2$, $-NR^2{}_2$, $-OCOR^3$, $-OCO_2R^3$, $-SCOR^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHCOR^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$ 로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$ 로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W" 는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2 는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2 와 Z^2 는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 함유한 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환되고,

c) Z'는 $-OH$, $-OC(O)R^3$, $-OC0_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$ 의 군에서 선택되고;

D'는 -H이고,

D" 는 -H, 알킬, $-OR^2$, -OH 및 $-OC(O)R^3$ 의 군에서 선택되고,

W^3 는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W" 는 모두 -H가 아니며;

b) Y기는 모두 -NR^6-가 아니며,

R^2는 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^6는 -H, 저급 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 화합물이다.

본 발명의 다른 측면은 1 개의 Y가 -O-일 때, R^1은 임의로 치환된 아릴이고, 나머지 Y가 -NR^6-일 때, -NR^6-에 결합된 R^1은 -$C(R^4)_2C(O)OR^3$ 및 -$C(R^2)_2C(O)OR^3$로 이루어진 군에서 선택된 화합물이다. 다른 측면은 -O-에 결합된 R^1이 페닐 및 -$NHC(O)CH_3$, -F, -Cl, -Br, -$C(O)OCH_2CH_3$ 및 -CH_3로 이루어진 군에서 선택된 1 내지 2 개의 치환기로 치환된 페닐로 이루어진 군에서 선택되고, -NR^6-에 결합된 R^1은 -$C(R^2)_2C(O)OR^3$이고, 이때 각각의 R^2는 독립적으로 -CH_3, -CH_2CH_3 및 -H로 이루어진 군에서 선택된 것인 화합물이다. 이러한 기 중에, 상기 치환된 페닐의 치환기가 4-$NHC(O)CH_3$, -Cl, -Br, 2-$C(O)OCH_2CH_3$ 및 -CH_3로 이루어진 군에서 선택된 화합물이다.

본 발명의 다른 측면은

J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6가 독립적으로 -H, -NR^4_2, -$CONR^4_2$, -CO_2R^3, 할로, -$S(O)_2NR^4_2$, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬아릴, 저급 알키닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 할로알킬, 저급 아릴, 저급 알킬렌-OH, -OR^{11}, -$CR^2_2NR^4_2$, -CN, -$C(S)NR^4_2$, -OR^2, -SR^2, -N_3, -NO_2, -$NHC(S)NR^4_2$, -$NR^{18}COR^2$, -CR^2_2CN으로 이루어진 군에서 선택되고;

L은

i) 2,5-푸라닐, 2,5-티에닐, 1,3-페닐, 2,6-피리딜, 2,5-옥사졸릴, 5,2-옥사졸릴, 2,4-옥사졸릴, 4,2-옥사졸릴, 2,4-이미다졸릴, 2,6-피리미디닐, 2,6-피라지닐;

ii) 1,2-에티닐; 및

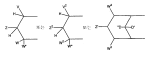
iii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 개의 원자를 갖고, -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐-, 알콕시카르보닐- 및 -알콕시알킬-로 이루어진 군에서 선택되는 결합기

로 이루어진 군에서 선택되고,

Y기가 모두 -O-일 때, R^1이 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 벤질, -$C(R^2)_2OC(O)R^3$, -$C(R^2)_2$-$OC(O)R^3$ 및 -H로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

1 개의 Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1은 임의로 치환된 아릴이고, 나머지 Y가 -NR^6-일 때, -NR^6-에 결합된 R^1은 -$C(R^4)_2$-$C(O)OR^3$ 및 -$C(R^2)_2C(O)OR^3$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Y가 -O- 또는 -NR^6-일 때, R^1과 R^1이 함께

 이며,

여기서,

a) V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되고,

Z는 -CHR^2OH, -$CHR^2OC(O)R^3$, -$CHR^2OC(S)R^3$, -$CHR^2OC(S)OR^3$, -$CHR^2OC(O)SR^3$, -$CHR^2OCO_2R^3$, -OR^2, -SR^2, -CHR^2N_3, -CH_2아릴, -CH(아릴)OH, -$CH(CH=CR^2{}_2)OH$, -$CH(C\equiv CR^2)OH$, -R^2, -$NR^2{}_2$, -$OCOR^3$, -OCO_2R^3, -$SCOR^3$, -SCO_2R^3, -$NHCOR^2$, -$NHCO_2R^3$, -CH_2NH아릴, -$(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 -$(CH_2)_p-SR^{19}$ 로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하며, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W"는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2는 -CHR^2OH, -$CHR^2OC(O)R^3$, -$CHR^2OC(S)R^3$, -$CHR^2OCO_2R^3$, -$CHR^2OC(O)SR^3$, -$CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, -$CH(CH=CR^2{}_2)OH$, -$CH(C\equiv CR^2)OH$, -SR^2, -CH_2NH아릴, -CH_2아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 함유한 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 탄소 원자에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 치환되고,

c) Z'는 -OH, -$OC(O)R^3$, -$OC0_2R^3$ 및 -$OC(O)SR^3$의 군에서 선택되고;

D'는 -H이고,

D"는 -H, 알킬, -OR^2, -OH 및 -$OC(O)R^3$의 군에서 선택되고,

W^3는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W"는 모두 -H가 아니며;

b) Y기는 모두 -NR^6-가 아니며,

R^2는 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^6는 -H, 저급 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 1의 화합물이다.

다른 측면에서,

R^5는 치환된 페닐이고,

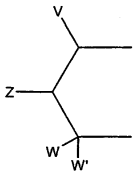
L은 푸란-2,5-디일이고,

J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6가 독립적으로 $-OR^3$, $-SO_2NHR^7$, -CN, -H, 할로, $-NR^4{}_2$, $-(CH_2)_2$아릴, $-(CH_2)NH-$아릴 및 $-NO_2$로 이루어진 군에서 선택되고, Y기 중 적어도 1 개가 -O-인 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약이다.

본 발명의 다른 측면은 Y기가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1이 독립적으로 -H, 임의로 치환된 페닐, $-CH_2OC(O)-tBu$, $-CH_2OC(O)OEt$ 및 $-CH_2OC(O)OiPr$로 이루어진 군에서 선택되고,

Y가 $-NR^6-$일 때, $-NR^6-$에 결합된 R^1이 독립적으로 $-C(R^2)_2C(O)OR^3$, $-C(R^4)_2C(O)OR^3$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Y가 -O- 또는 $-NR^6-$일 때, Y기 중 적어도 1 개가 -O-이고, R^1과 R^1은 함께



상기 식에서,

V는 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, Z, W' 및 W는 H이고,

R^6는 -H 및 저급 알킬로 이루어진 군에서 선택된 화합물이다.

본 발명의 한 측면은 Y기가 모두 -O-이고, R^1이 -H인 화합물이다. 다른 측면은 Y기가 모두 -O-이고, R^1이 $-CH_2OC(O)OEt$인 청구항 61의 화합물이다. 또다른 측면은 Y기가 둘다 -O-일 때, R^1과 R^1이 함께

 이며,

V는 1 내지 3 개의 할로겐으로 치환된 페닐인 화합물이다. 이러한 기 중에, V가 3,5-디클로로페닐, 3-브로로-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 2-브로모페닐 및 3-브로모페닐로 이루어진 군에서 선택된 화합물을 포함한다.

본 발명의 한 측면은 n이 1이고, R^{12}와 R^{13}이 결합된 탄소가 S 입체화학을 갖는 화합물이다.

본 발명의 다른 측면은 R^{15}가 H가 아닌 화합물이다.

본 발명의 또다른 측면은 $-NR^{15}R^{16}$이 시클릭 아민인 화학식 1의 화합물이다. 이러한 기 중에, $-NR^{15}R^{16}$이 모르폴리닐 및 피롤리디닐로 이루어진 군에서 선택된 화합물이다. 본 발명의 다른 측면은 R^{16}기가 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$인 화합물을 포함한다. 또다른 측면은 화학식 의 화합물이다.

이러한 기 중에, n이 1인 화합물을 포함한다. 본 발명의 한 측면은 R^{12} 와 R^{13} 은 동일하지 않으며, R^{14} -C(O)-CR^{12} R^{13} -NH_2 가 천연 아미노산의 에스테르 또는 티오에스테르이고, R^{14} 가 -OR^{17} 및 -SR^{17} 로 이루어진 군에서 선택된 화합물을 포함한다.

본 발명의 한 측면은 Y 중 1 개가 -O-이고, 그의 상응하는 R^1 이 임의로 치환된 페닐이고, 나머지 Y가 -NH-이고, 그의 상응하는 R^1 이 -$C(R^2)_2$-$COOR^3$ 인 화합물이다. R^1 이 -CHR^3COOR^3 일 때, 상응하는 -NR^6-*CHR^3COOR^3 는 일반적으로 L 입체 화학을 갖는다.

일반적으로, 화학식 1의 바람직한 치환기, V, Z, W, W', V^2, Z^2, W^2, W", Z", D', D" 및 W^3 은 1 개 이상의 하기 특성으로 나타나는 것으로 선택된다.

(1) 이러한 반응이 속도 결정 단계일 수 있고, 그러므로 약물 제거 과정으로 완결되어야 하기 때문에 산화 반응을 증가시킨다;

(2) 수용액 중에서 및 다른 비-p450 효소의 존재시 안정성을 증가시킨다;

(3) 경구 생체이용률 뿐 아니라 세포 투과력을 제한할 수 있는 특성 때문에 예를 들어, 치환기가 없거나, 또는 고분자량 물질의 세포 투과력을 증가시킨다;

(4) β-제거 반응 후 1 개 이상의 하기 특성을 가지는 고리가 열린 생성물을 생산함으로써 초기 산화에 이은 β-제거를 증진시킨다;

(a) 재고리화되지 않음;

(b) 제한된 공유 수화를 수행함;

(c) 양성자 제거를 보조함으로써 β-제거를 증진시킴;

(d) 안정한 부가물, 예를 들어 티올을 초기 히드록실화된 생성물로 형성하는 첨가 반응 또는 고리가 열린 후 생성된 카르보닐에 친핵성 첨가를 방해시킴;

(e) 반응 중간체 (예를 들어, 고리가 열린 케톤)의 대사를 제한함;

(5) 1 개 이상의 하기 특성이 있는 무독성 및 비-돌연변이유발성 부산물을 생성시킨다. 모든 특성은 마이클 첨가 반응을 제한하는 치환기, 예를 들어

a) 이중 결합 극성화를 감소시키는 전자 공여 Z 기,

b) β-탄소에 친핵성 첨가를 입체적으로 차단키는 W 기,

c) 제거 반응 후 재호변이성질체화 반응 (에놀-> 케토) 또는 가수분해 (예를 들어, 에나민)을 통하여 이중 결합을 제거하는 Z 기,

d) α,β-불포화 케톤에 첨가되어 고리를 형성하는 기를 함유하는 V 기,

e) 이중 결합에 마이클 첨가를 통하여 안정한 고리를 형성하는 Z 기 및

f) 1 개 이상의 하기 특성

(i) 간에 한정됨

(ii) 해독 반응 (예를 들어 케톤 환원)에 민감함에 의해 부산물의 해독을 증강시키는 기

를 사용함으로써 감소시킬 수 있다; 및

(6) 약리학적으로 활성인 생성물을 생산할 수 있다.

화학식 VI의 더욱 바람직한 V기는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴이다. 이러한 군에서 아릴 및 치환된 아릴기는 페닐 및 1 내지 3 개의 할로겐으로 치환된 페닐을 포함한다. 이러한 군은 3,5-디클로로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 2-브로모페닐 및 3-브로모페닐을 포함한다. 본 발명의 다른 측면은 Y가 -O-이다. 본 발명의 또다른 측면은 V가 모노시클릭 헤테로아릴 및 적어도 1 개의 질소 원자를 함유하는 모노시클릭 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이다. 이러한 군은 상기 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴이 각각 4-피리딜 및 3-브로모피리딜인 것을 포함한다.

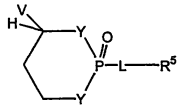
또다른 측면은 V와 Z가 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기가 인에 결합된 Y에 대한 베타 및 감마 위치의 아릴기에 융합되어 있는 경우이다. 그러한 화합물에서, 상기 아릴기는 임의로 치환된 모노시클릭 아릴기이고, Z와 아릴기의 감마 위치사이의 연결기는 O, CH_2, CH_2CH_2, OCH_2 및 CH_2O로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또다른 측면에서, V와 W는 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자에 위치한 상기 추가의 탄소 원자 중 1 개에 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 치환기가 결합되어 일치환된 경우이다. 그러한 화합물은, V와 W가 함께 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2-CH(OCOR^3)-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH(OCO_2)R^3)-CH_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되는 시클릭 기를 형성하는 경우를 포함한다.

다른 측면은 V기가 1-알켄인 것이다. p450 효소에 의한 산화는 벤질 및 알릴 탄소에서 일어나는 것으로 공지되어 있다.

본 발명의 또다른 측면은 하기 화학식 VI의 전구약이다.

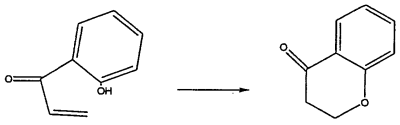
< 화학식 VI>



상기 식에서,

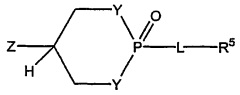
V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택된다. 다른 측면은 화학식 VI의 V기가 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴인 화합물이다. 이러한 군은, 아릴 및 치환된 아릴기가 페닐 및 치환된 페닐인 것을 포함한다. 이러한 군은, 헤테로아릴기가 모노시클릭 치환 및 비치환 헤테로아릴기인 것을 포함한다. 상기 헤테로아릴은 4-피리딜 및 3-브로모피리딜을 포함한다. 본 발명의 다른 측면에서, Y는 -O-이다.

한 측면에서, 화학식 1의 화합물은 -H, 알킬, 알리시클릭, 히드록시, 알콕시, $\overset{O}{\overset{\|}{OCR}}$, $\overset{O}{\overset{\|}{OCOR}}$, 또는 -NHCOR인 Z기를 갖는다. 이러한 군은 Z가 마이클 첨가반응을 진행시키는 부산물인 비닐아릴케톤의 경향을 감소시키는 기인 화합물이다. 상기 Z기는 마이클 첨가반응을 진행시키는 α,β-불포화 카르보닐 화합물의 경향을 감소시키기 위한 것으로 공지된 비닐기에 전자를 공여하는 기이다. 예를 들어, 유사한 위치에서 아크릴아미드상의 메틸기는 돌연변이 유발 활성을 초래하지 않는 반면 비치환된 비닐 유사체는 고도로 돌연변이 유발성이다. 다른 기, 예를 들어, Z=OR, NHAc 등이 유사한 기능을 할 수 있다. 또한, 다른 기, 특히, 제거반응후 재호변이성질체화 반응이 신속히 진행될 수 있는 Z=OH, -OC(O)R, $-OCO_2R$ 및 NH_2와 같이 이중 결합이 완전히 제거되는 기는 마이클 첨가반응을 방지할 수 있다. 특정 W 및 W'기는 β-탄소에 대한 부가 반응을 방해하거나 불안정하게 하기 때문에 상기 역할에서 또한 유리하다. 또다른 바람직한 Z기는 제거 반응후 α,β-불포화 이중 결합에 부가될 수 있는 친핵성 기를 함유하는 기, 즉, $(CH_2)_pSH$ 또는 $(CH_2)_nOH$(여기서, p는 2 또는 3임)이다. 또다른 바람직한 기는 제거 반응후 α,β-불포화 이중 결합에 부가될 수 있는 V에 결합된 기이다.



본 발명의 다른 측면은 하기 화학식 VII의 화합물의 전구약이다.

< 화학식 VII>

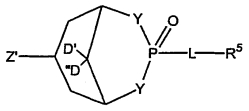


상기 식에서,

Z^2는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OCOR^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$ 및 $-CHR^2OC(S)OR^3$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 기 중에, Z^2는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$ 및 $-CHR^2OCO_2R^3$의 군으로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 한 측면에서 Y는 -O-이다.

또다른 측면에서, 하기 화학식 VIII의 전구약이 바람직하다:

< 화학식 VIII>



상기 식에서,

Z'는 -OH, $-OC(O)R^3$, $-OCO_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$으로 이루어진 군에서 선택되고,

D'는 -H이고,

D"는 -H, 알킬, $-OR^2$, -OH 및 $-OC(O)R^3$으로 이루어진 군에서 선택된다. 본 발명의 한 측면에서 Y는 -O-이다.

한 실시양태에 있어서, W' 및 Z가 -H이고, W 및 V는 둘다 포스포네이트 전구약 잔기:  가 대칭면을 갖도록 하는 동일한 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 화합물이다. 본 발명의 한 측면에서 Y는 -O-이다.

한 측면에서, 경구 생체이용률은 5% 이상이다. 다른 측면에서, 경구 생체이용률은 10% 이상이다.

p450 산화 반응은 인 또는 방향족 기를 갖는 탄소에서 발생할 수 있는 입체 화학에 민감할 수 있다. 본 발명의 전구약는 인 주위로 2 개의 이성질체 형태를 갖는다. 본 발명의 한 측면은 산화 및 제거 반응을 모두 할 수 있는 입체 화학이다. 상기 기중에, V가 인-산소 이중 결합에 대하여 트랜스인 화합물이 포함된다.

화학식 VIII의 화합물은 제거 반응을 통해 상응하는 $P(O)(O^-)_2-L-R^5$, $P(O)(NHR^6)_2-R^5$ 또는 $P(O)(O^-)(NHR^6)-L-R^5$로 분해되는 불안정한 중간체를 생성하는 산화 반응을 수행할 수 있는 Z'기를 활용할 수 있다. 이러한 기 중에서, Z'기는 OH이다. D"기는 수소, 알킬, $-OR^2$ 및 $-OC(O)R^3$일 수 있다.

본 발명의 상기 측면에 대하여, 본 발명자들은 상기 나타낸 바와 같이 마쿠쉬 군 및 하기 표 A-Q에 기술한 바와 같은 임의의 변수에 대한 하위-마쿠쉬 군의 임의의 조합을 생각하였다.

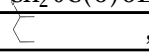
[표 1]표 A. 변수 R

하위-마쿠쉬 군	R^1
1	임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 벤질, $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, $-C(R^2)_20-C(O)OR^3$ 및 -H
2	임의로 치환된 아릴, $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ 및 $-C(R^2)_2O-C(O)OR^3$
3	아릴 및 $-C(R^2)_2-$아릴
4	-알킬렌-S-S-알킬렌-히드록실, -알킬렌-S-C(O)R^3 및 -알킬렌-S-S-S-알킬렌히드록시 또는 R^1과 R^1은 함께 알킬렌-S-S-알킬렌으로 시클릭 기를 형성함
5	-H
6	$-C(R^2)_2C(O)OR^3$
7	$-C(R^4)_2-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2C(O)OR^3$
8	$-C(R^2)_2OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$
9	임의로 치환된 아릴,
10	R^1과 R^1은 함께 알킬렌-S-S-알킬렌으로 시클릭 기를 형성함
11	임의로 치환된 페닐, $-CH_2OC(O)-t-Bu$, $-CH_2OC(O)OEt$, $-CH_2OC(O)O-iPr$ 및 H

[표 2]

하위- 마쿠쉬 군	R^1
12	H, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트를 함유함), 임의로 치환된-알킬렌아릴, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬렌-S-C(O)R^3 및 -알킬렌-S-S-알킬렌히드록시
13	H 및 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)R^{14}$
14	
15	
16	
17	
18	$-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)R^{14}$

[표 3]

하위- 마쿠쉬 군	R^1
19	R^1은 페닐 및 $-NHC(O)CH_3$, -F, -Cl, -Br, $-C(O)OCH_2CH_3$ 및 $-CH_3$로 구성된 군에서 선택된 1 내지 2 개의 치환기로 치환된 페닐로 이루어진 군에서 선택됨
20	$-NR^6-$에 결합된 R^1은 $-C(R^2)_2C(O)OR^3$이고, 이때 각각의 R^2는 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 및 -H로 이루어진 군에서 선택됨
21	4-$NHC(O)CH_3$, -Cl, -Br, 2-$C(O)OCH_2CH_3$ 및 $-CH_3$의 군에서 선택된 1 내지 2 개의 치환기로 치환된 페닐
22	치환된 페닐
23	$-CH_2OC(O)OEt$
24	 , 이때 V는 1 내지 3 개의 할로겐으로 치환된 페닐

[표 4]표 B. 변수 R

하위- 마쿠쉬 군	R^4
1	-H, 저급 알킬 및 저급 아릴
2	-H, C_1-C_4 알킬
3	H
4	치환된 페닐
5	4-히드록시 페닐
6	R^4와 R^4는 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 함유하는 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합됨
7	R^4와 R^4는 함께 임의로 O를 함유하는 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합됨

[표 5]

하위- 마쿠쉬군	R^{12}
1	-H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, $-CH_2CH_2-SCH_3$, 페닐 및 벤질
2	-H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질
3	-H, 메틸, i-프로필 및 벤질
4	-메틸
5	-H
6	R^{12} 와 R^{13} 은 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성함
7	R^{12} 와 R^{13} 은 함께 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로펜틸 기를 형성함
8	R^{13} 과 동일하지 않고, $R^{14}-C(O)-CR^{12}R^{13}-NH_2$ 는 천연 아미노산의 에스테르 또는 티오에스테르이고, R^{14} 는 OR^{17} 및 SR^{17} 의 군에서 선택됨

[표 6]표 D. 변수 R

하위- 마쿠쉬 군	R^{13}
1	-H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, $-CH_2CH_2-SCH_3$, 페닐 및 벤질
2	-H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질
3	-H, 메틸, i-프로필 및 벤질
4	메틸, i-프로필 및 벤질
5	-메틸
6	-H
7	R^{12} 와 R^{13} 은 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성함
8	R^{12} 와 R^{13} 은 함께 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로펜틸 기를 형성함
9	R^{12} 와 동일하지 않고, $R^{14}-C(O)-CR^{12}R^{13}-NH_2$ 는 천연 아미노산의 에스테르 또는 티오에스테르이고, R^{14} 는 OR^{17} 및 SR^{17} 의 군에서 선택됨

[표 7]표 E. 변수 R

하위-마쿠쉬 군	R^{15}
1	저급 알킬 및 저급 아르알킬
2	C_1-C_6 알킬
3	메틸, 에틸 및 프로필
4	R^{15} 와 R^{16} 은 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합됨
5	R^{15} 와 R^{16} 은 함께 임의로 O 및 N으로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합됨

[표 8]

하위-마쿠쉬 군	R^{16}
1	저급 알킬 및 저급 아르알킬
2	C_1-C_6 알킬
3	C_1-C_3 알킬
4	R^{15} 와 R^{16} 은 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합됨
5	R^{15} 와 R^{16} 은 함께 임의로 O 및 N으로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합됨
6	저급 알킬

[표 9]표 G. 변수 L에 대한 하위-마쿠쉬 군의 표

하위-마쿠쉬 군	L
1	2,5-푸라닐, 2,5-티에닐, 2,6-피리딜, 2,5-옥사졸릴, 5,2-옥사졸릴, 2,4-옥사졸릴, 4,2-옥사졸릴, 2,4-이미다졸릴, 2,6-피리미디닐, 2,6-피리다지닐 및 1,3-페닐
2	2,5-푸라닐, 2,6-피리딜, 2,5-옥사졸릴, 2,4-이미다졸릴 및 1,3-페닐
3	2,5-푸라닐, 메틸렌옥시카르보닐, 메틸렌옥시메틸렌 및 메틸렌-아미노카르보닐
4	2,5-푸라닐
5	1,2-에티닐
6	-알킬렌카르보닐아미노-, -알킬렌아미노카르보닐-, -알킬렌옥시카르보닐- 및 -알킬렌옥시알킬렌
7	-메틸렌카르보닐아미노-, -메틸렌아미노카르보닐-, -메틸렌옥시카르보닐- 및 -메틸렌옥시메틸렌
8	알킬렌옥시알킬렌
9	알킬렌옥시카르보닐
10	알킬렌옥시알킬렌 및 알킬렌옥시카르보닐

[표 10]

하위-마쿠쉬 군	V
1	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐
2	아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐
3	아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴
4	아릴 및 치환된 아릴
5	헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴
6	적어도 1 개의 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴
7	페닐 및 치환된 페닐
8	3,5-디클로로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3,5-디플루오로페닐 및 3-브로모페닐 및 이 기는 인-산소 이중 결합에 대하여 트랜스임
9	3,5-디클로로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3,5-디플루오로페닐, 페닐 및 3-브로모페닐
10	3,5-디클로로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3,5-디플루오로페닐 및 3-브로모페닐
11	4-피리딜
12	-H

[표 11]

하위-마쿠쉬 군	V
13	V와 W는 함께 인에 결합된 Y로부터 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 임의로 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오-카르보닐옥시 및 아릴옥시-카르보닐옥시로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 치환기로 치환된 6 개의 탄소 원자를 함유한 시클릭 기를 형성함
14	V와 W는 함께 인에 결합된 Y로부터 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 임의로 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오-카르보닐옥시 및 아릴옥시-카르보닐옥시로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 치환기로 치환된 6 개의 탄소 원자를 함유한 시클릭 기를 형성함
15	V와 W는 함께 $-CH_2-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH-(OCOR^3)-CH_2-$ 및 $-CH_2CH-(OCO_2R^3)-CH_2-$의 군으로 선택된 시클릭 기를 형성함
16	V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합됨
17	V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 임의로 치환된 모노시클릭 아릴 기와 융합되고, Z와 아릴기의 결합은 -O, $-CH_2CH_2$, $-OCH_2$ 및 $-CH_2O$로 이루어진 군에서 선택됨
18	V와 동일한 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴 및 W는 V에 시스임
19	임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴

[표 12]

하위-마쿠쉬 군	V^2
1	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐
2	H, 알킬, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴
3	아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴
4	아릴 및 치환된 아릴
5	헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴
6	적어도 1 개의 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 모노시클릭 헤테로아릴
7	페닐 및 치환된 페닐
8	3,5-디클로로-페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3-클로로-페닐, 3-브로모-페닐, 2-브로모페닐 및 3,5-디플루오로-페닐
9	4-피리딜
10	V^2와 W^2는 함께 인에 결합된 Y로부터 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 임의로 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오-카르보닐옥시 및 아릴옥시-카르보닐옥시로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 치환기로 치환된 6 개의 탄소 원자를 함유한 시클릭 기를 형성함
11	V^2와 W^2는 함께 인에 결합된 Y로부터 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 임의로 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오-카르보닐옥시 및 아릴옥시-카르보닐옥시로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 치환기로 치환된 6 개의 탄소 원자를 함유한 시클릭 기를 형성함

[표 13]

하위-마쿠쉬 군	V^2
12	V^2와 W^2는 함께 $-CH_2-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH-(OCOR^3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH-(OCO_2R^3)-CH_2-$로 이루어진 군에서 선택된 시클릭 기를 형성함
13	V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환됨
14	-H

[표 14]

하위-마쿠쉬 군	W
1	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐
2	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴
3	-H, $-R^3$, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴
4	아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴
5	W'와 동일
6	-H
7	V와 W는 함께 인에 결합된 Y로부터 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 임의로 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오-카르보닐옥시 및 아릴옥시-카르보닐옥시로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 치환기로 치환된 6 개의 탄소 원자를 함유한 시클릭 기를 형성함
8	V와 W는 함께 인에 결합된 Y로부터 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 임의로 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오-카르보닐옥시 및 아릴옥시-카르보닐옥시로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 치환기로 치환된 6 개의 탄소 원자를 함유한 시클릭 기를 형성함
9	V와 W는 함께 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2CH-(OCOR^3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH-(OCO_2R^3)-CH_2$의 군에서 선택된 시클릭 기를 형성함
10	V와 W는 함께 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, $-CH_2CH-(OCOR^3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH-(OCO_2R^3)-CH_2$의 군에서 선택된 시클릭 기를 형성함
11	W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 함
12	V와 동일한 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴 및 W는 V에 시스임

[표 15]표 K. 변수 W'에 대한 하위-마쿠쉬 군의 표

하위-마쿠쉬 군	W'
1	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐
2	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴
3	-H, $-R^3$, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴
4	W와 동일
5	-H
6	W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 함

[표 16]

하위-마쿠쉬 군	W^2
1	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐
2	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴
3	-H, $-R^3$, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴
4	아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴
5	W"와 동일
6	-H
7	V^2와 W^2는 함께 인에 결합된 Y로부터 추가의 3개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 임의로 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오-카르보닐옥시 및 아릴옥시-카르보닐옥시로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 치환된 6개의 탄소 원자를 함유한 시클릭 기를 형성함
8	V^2와 W^2는 함께 인에 결합된 Y로부터 추가의 3개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 임의로 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오-카르보닐옥시 및 아릴옥시-카르보닐옥시로 이루어진 군에서 선택된 1개의 치환기로 치환된 6개의 탄소 원자를 함유한 시클릭 기를 형성함
9	V^2와 W^2는 함께 $-CH_2-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH-(OCOR^3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH-(OCO_2R^3)-CH_2-$로 이루어진 군에서 선택된 시클릭 기를 형성함
10	V^2와 W^2는 함께 $-CH_2-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2CH-(OCOR^3)CH_2-$ 및 $-CH_2CH-(OCO_2R^3)-CH_2-$로 이루어진 군에서 선택된 시클릭 기를 형성함

[표 17]표 M. 변수 Y에 대한 하위-마쿠쉬 군의 표

하위-마쿠쉬 군	Y
1	Y기가 둘다 -O-
2	Y기가 둘다 $-NR^6-$
3	Y기가 W', W, W" 및 W^2기에 인접한 -O-임
4	Y기가 V기 또는 V^2기에 인접한 -O-임
5	Y기 1개가 $-NR^6-$이고, Y기 다른 1개는 -O-
6	Y기 1개가 $-NR^6-$이고, 다른 YR^1이 $-NR^{15}R^{16}$, $-OR^7$ 또는 $NR^6-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$
7	Y기 1개가 $-NR^6-$이고, 다른 YR^1이 $-NR^{15}R^{16}$이고, 이때 R^{15}이 H가 아님
8	Y기 1개가 $-NR^6-$이고, 다른 YR^1이 $-NR^{15}R^{16}$이고, 이때 R^{16}이 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$임
9	Y기 둘다 $-NR^6-$이고, 이때 포스포네이트 전구약 잔기가 인-산소 이중 결합을 통해 대칭인 면을 갖음
10	Y기 1개가 $-NR^6-$이고, 다른 YR^1이 $-NR^{15}R^{16}$이고, 이때 $-NR^{15}R^{16}$이 시클릭 아민임
11	Y기 1개가 $-NR^6-$이고, 다른 YR^1이 $-NR^{15}R^{16}$이고, 이때 $-NR^{15}R^{16}$이 모르폴리닐 및 피롤리디닐로 이루어진 군에서 선택됨
12	Y기 1개가 $-NR^6-$이고 다른 YR^1이 $-NR^{15}R^{16}$이고, 이때 $-NR^{15}R^{16}$이 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)R^{14}$

[표 18]

하위-마쿠쉬 군	Z
1	-OR^2, -SR^2, -R^2, -NR^2_2, -$OC(O)R^3$, -OCO_2R^3, -$SC(O)R^3$, -SCO_2R^3, -$NHC(O)R^2$, -$NHCO_2R^3$, -$(CH_2)_p$-OR^{19} 및 -$(CH_2)_p$-SR^{19}
2	-OR^2, -R^2, -$OC(O)R^3$, -OCO_2R^3, -$NHC(O)R^2$, -$NHCO_2R^3$, -$(CH_2)_p$-OR^{19} 및 -$(CH_2)_p$-SR^{19}
3	-OR^2, -H, -$OC(O)R^3$, -OCO_2R^3 및 -$NHC(O)R^2$
4	-CHR^20H, -CHR^20-$C(O)R^3$ 및 -CHR^2O-CO_2R^3
5	-CHR^2OH, -$CHR^2OC(O)R^3$, -$CHR^2OC(S)R^3$, -$CHR^2OC(S)OR^3$, -$CHR^2OC(O)SR^3$, -$CHR^2OCO_2R^3$, -OR^2, -SR^2, -CHR^2, -CHR^2N_3, -CH_2아릴, -CH(아릴)OH, -$CH(CH=CR^2_2)OH$, -$CH(C\equiv CR^2)OH$, -R^2, -NR^2_2, -$OCOR^3$, -OCO_2R^3, -$SCOR^3$, -SCO_2R^3, -$NHCOR^2$, -$NHCO_2R^3$, -CH_2NH아릴, -$(CH_2)_p$-OR^{19} 및 -$(CH_2)_p$-SR^{19}
6	-OR^2, -SR^2, -CHR^2N_3, -R^2, -$OC(O)R^2$, -OCO_2R^3, -$SC(O)R^3$, -SCO_2R^3, -$NHC(O)R^2$, -$NHCO_2R^3$, -CH_2NH아릴, -$(CH_2)_p$-OR^{19} 및 -$(CH_2)_p$-SR^{19}
7	-OR^2, -R^2, -$OC(O)R^3$, -OCO_2R^3, -CH_3, -$NHC(O)R^2$, -$NHCO_2R^3$, -$(CH_2)_p$-OR^{19} 및 -$(CH_2)_p$-SR^{19}
8	-H, -OR^2 및 -$NHC(O)R^2$
9	-H
10	V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합됨
11	Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 함

[표 19]표 O. 변수 Z'에 대한 하위-마쿠쉬 군의 표

하위-마쿠쉬 군	Z'
1	-OR^2, -SR^2, -R^2, -NR^2_2, -$OC(O)R^3$, -OCO_2R^3, -$SC(O)R^3$, -SCO_2R^3, -$NHC(O)R^2$, -$NHCO_2R^3$, -$(CH_2)_p$-OR^{19} 및 -$(CH_2)_p$-SR^{19}
2	-OR^2, -R^2, -$OC(O)R^3$, -OCO_2R^3, -$NHC(O)R^2$, -$NHCO_2R^3$, -$(CH_2)_p$-OR^{19} 및 -$(CH_2)_p$-SR^{19}
3	-OR^2, -H, -$OC(O)R^3$, -OCO_2R^3 및 -$NHC(O)R^2$
4	-CHR^20H, -CHR^20-$C(O)R^3$ 및 -CHR^2O-CO_2R^3
5	-OH, -$OC(O)R^3$, -OCO_2R^3 및 -$OC(O)SR^3$
6	-OH, -$OC(O)R^3$ 및 -OCO_2R^3
7	-OR^2, -SR^2, -CHR^2N_3, -R^2, -$OC(O)R^2$, -OCO_2R^3, -$SC(O)R^3$, -SCO_2R^3, -$NHC(O)R^2$, -$NHCO_2R^3$, -CH_2NH아릴, -$(CH_2)_p$-OR^{19} 및 -$(CH_2)_p$-SR^{19}
8	-OR^2, -R^2, -$OC(O)R^2$, -OCO_2R^3, -CH_3, -$NHC(O)R^2$, -$NHCO_2R^3$, -$(CH_2)_p$-OR^{19} 및 -$(CH_2)_p$-SR^{19}
9	-H, OR^2 및 -$NHC(O)R^2$
10	-H

[표 20]

하위-마쿠쉬 군	Z^2
1	$-OR^2$, $-SR^2$, $-R^2$, $-NR^2{}_2$, $-OC(O)R^3$, $-OCO_2R^3$, $-SC(O)R^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHC(O)R^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$
2	$-OR^2$, $-R^2$, $-OC(O)R^3$, $-OCO_2R^3$, $-NHC(O)R^2$, $-NHCO_2R^3$, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$
3	$-OR^2$, -H, $-OC(O)R^3$, $-OCO_2R^3$ 및 $-NHC(O)R^2$
4	$-CHR^20H$, $-CHR^20-C(O)R^3$ 및 $-CHR^2O-CO_2R^3$
5	$-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CH$(아릴)OH, $CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴
6	$-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CH_2$아릴
7	$-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-R^2$, $-OC(O)R^2$, $-OCO_2R^3$, $-SC(O)R^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHC(O)R^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$
8	$-OR^2$, $-R^2$, $-OC(O)R^2$, $-OCO_2R^3$, $-CH_3$, $-NHC(O)R^2$, $-NHCO_2R^3$, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$
9	-H, OR^2 및 $-NHC(O)R^2$
10	-H
11	V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환됨

[표 21]표 Q. 변수에 대한 하위-마쿠쉬 군의 표

	마쿠쉬 군 A	마쿠쉬 군 B	마쿠쉬 군 C	마쿠쉬 군 D	마쿠쉬 군 E
n	1 및 2	1	2	1 및 R^{12}와 R^{13}이 결합되어 있는 탄소는 S 입체 화학을 가짐	
p	2	3			
R^2	-H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 알리시클릭 및 저급 아르알킬	에틸, 메틸 및 -H	-H 및 아릴	-H	
R^3	저급 알킬, 저급 아릴, 저급 알리시클릭 및 저급 아르알킬	저급 알킬, 저급 아릴	에틸 및 메틸		

[표 22]

	마쿠쉬 군 A	마쿠쉬 군 B	마쿠쉬 군 C	마쿠쉬 군 D	마쿠쉬 군 E
R^5	치환된 페닐, 치환된 피롤릴,치환된 옥사졸릴,치환된 티아졸릴,치환된 이소티아졸릴, 치환된 피라졸릴,치환된 이속사졸릴, 치환된 피리디닐,치환된 티에닐,치환된 푸라닐,치환된 피리미디닐 및 치환된 피리다지닐	치환된 피롤릴,치환된 옥사졸릴, 치환된 티아졸릴, 치환된 이소티아졸릴, 치환된 피라졸릴, 치환된 이속사졸릴, 치환된 피리디닐, 치환된 티에닐,치환된 푸라닐,치환된 피리미디닐 및 치환된 피리다지닐	치환된 피롤릴, 치환된 옥사졸릴, 치환된 티아졸릴, 치환된 이소티아졸릴, 치환된 피라졸릴,치환된 이속사졸릴, 치환된 피리디닐,치환된 피리미디닐 및 치환된 피리다지닐	치환된 티에닐,치환된 푸라닐 및 치환된 페닐	치환된 페닐
R^6	-H 및 저급 알킬, 아실옥시알킬	-H 및 C_1-C_6 알킬	-H, 메틸 및 에틸	-H 및 메틸	-H
R^7	저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 알리시클릭	저급 알킬 및 저급 아릴	저급 아릴	치환된 페닐	페닐, 4-NHC(O)CH_3, -Cl, -Br, 2-C(O)OCH_2CH_3, 또는 -CH_3로 치환된 페닐
R^{11}	알킬 및 아릴	저급 알킬	C_1-C_4 알킬	메틸	
R^{14}	OR^{17}, SR^{17} 및 NR^2R^{20}	OR^{17} 및 SR^{17}	OR^{17}		

[표 23]

	마쿠쉬 군 A	마쿠쉬 군 B	마쿠쉬 군 C	마쿠쉬 군 D	마쿠쉬 군 E
R^{17}	저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬, 알리시클릭, 또는 R^{17} 과 R^{17} 이 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합됨	메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, t-부틸 및 벤질	메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필 및 벤질	에틸 및 이소프로필	
R^{18}	-H 및 저급 알킬	-H, 메틸 및 에틸			
R^{19}	-H 및 아세틸	-H			
R^{20}	-H, C_1-C_4 알킬, C_4-C_6 아릴, C_2-C_7 알리시클릭 및 C_5-C_7 아르알킬	-H 및 C_1-C_4 알킬			
D"	-H, 알킬, OH 및 -$OC(O)R^3$	-H			
G^2	C 및 O	C	O		
G^3	C 및 S	C	S		
G^4	C 및 N	C	N		

[표 24]

	마쿠쉬 군 A	마쿠쉬 군 B	마쿠쉬 군 C	마쿠쉬 군 D	마쿠쉬 군 E
J^2	-H, $-NR^4_2$, $-C(O)NR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4_2$, 저급 알킬,저급 알리시클릭, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 퍼할로-알킬, 저급 할로알킬, 저급 아릴, 저급 알킬아릴, 저급 알킬렌-OH, $-OR^{11}$, $-CR^2_2NR^4_2$, -CN, $-C(S)NR^4_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4_2$, $-NR^{18}C(O)R^2$ 및 $-CR^2_2CN$	-H, $-NO_2$, 저급 알킬, 저급 알킬아릴,저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬, 할로, $-CH_2NHR^4$, $-C(O)NR^4_2$, $-S(O)_2NHR^4$, -OH, $-NH_2$ 및 $-NHC(O)R^2$	$-OCH_3$, -CN, -H, 할로, $-NH_2$ 및 $-NO_2$	$-OCH_3$	-H, $-OR^3$, $-NO_2$, 할로, $-(CH_2)_2$아릴, $-(CH_2)_2NH$아릴, $-S(O)_2NHR^7$, -CN, $-NR^4_2$

[표 25]

	마쿠쉬 군 A	마쿠쉬 군 B	마쿠쉬 군 C	마쿠쉬 군 D	마쿠쉬 군 E
J^3	-H, $-NR^4_2$, $-C(O)NR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4_2$, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 퍼할로-알킬, 저급 할로알킬, 저급 아릴, 저급 알킬아릴, 저급 알킬렌-OH, $-OR^{11}$, $-CR^2_2NR^4_2$, -CN, $-C(S)NR^4_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4_2$, $-NR^{18}C(O)R^2$ 및 $-CR^2_2CN$	-H, $-NO_2$, 저급 알킬, 저급 알킬아릴, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬, 할로, $-CH_2NHR^4$, $-C(O)NR^4_2$, $-S(O)_2NHR^4$, -OH, $-NH_2$ 및 $-NHC(O)R^2$	$-OCH_3$, -CN, -H, 할로, $-NH_2$ 및 $-NO_2$	할로 또는 알케닐이 아님	-H, $-OR^3$, $-NO_2$, 할로, $-(CH_2)_2$아릴, $-(CH_2)_2NH$아릴, $-S(O)_2NHR^7$, -CN, $-NR^4_2$

[표 26]

	마쿠쉬 군 A	마쿠쉬 군 B	마쿠쉬 군 C	마쿠쉬 군 D	마쿠쉬 군 E
J^4	-H, $-NR^4_2$, $-C(O)NR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4_2$, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 퍼할로-알킬, 저급 할로알킬, 저급 아릴, 저급 알킬아릴, 저급 알킬렌-OH, $-OR^{11}$, $-CR^2_2NR^4_2$, -CN, $-C(S)NR^4_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4_2$, $-NR^{18}C(O)R^2$ 및 $-CR^2_2CN$	-H, $-NO_2$, 저급 알킬, 저급 알킬아릴, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬,할로, $-CH_2NHR^4$, $-C(O)NR^4_2$, $-S(O)_2NHR^4$, -OH, $-NH_2$ 및 $-NHC(O)R^2$	$-OCH_3$, -CN, -H, 할로, $-NH_2$ 및 $-NO_2$	할로 또는 알케닐이 아님	-H, $-OR^3$, $-NO_2$, 할로, $-(CH_2)_2$아릴, $-(CH_2)_2NH$아릴, $-S(O)_2NHR^7$, -CN, $-NR^4_2$

[표 27]

	마쿠쉬 군 A	마쿠쉬 군 B	마쿠쉬 군 C	마쿠쉬 군 D	마쿠쉬 군 E
J^5	-H, $-NR^4{}_2$, $-C(O)NR^4{}_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4{}_2$, 저급 알킬, 저급 알레닐, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 퍼할로-알킬, 저급 할로알킬, 저급 아릴, 저급 알킬아릴, 저급 알킬렌-OH, $-OR^{11}$, $-CR^2{}_2NR^4{}_2$, -CN, $-C(S)NR^4{}_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4{}_2$, $-NR^{18}C(O)R^2$ 및 $-CR^2{}_2CN$	-H, $-NO_2$, 저급 알킬, 저급 알킬아릴, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬, 할로, $-CH_2NHR^4$, $-C(O)NR^4{}_2$, $-S(O)_2NHR^4$, -OH, $-NH_2$ 및 $-NHC(O)R^2$	$-OCH_3$, -CN, -H, 할로, $-NO_2$ 및 $-CH_2NHR^4$	할로 또는 알케닐이 아님	-H, $-OR^3$, $-NO_2$, 할로, $-(CH_2)_2$아릴, $-(CH_2)_2NH$아릴, $-S(O)_2NHR^7$, -CN, $-NR^4{}_2$

[표 28]

	마쿠쉬 군 A	마쿠쉬 군 B	마쿠쉬 군 C	마쿠쉬 군 D	마쿠쉬 군 E
J^6	-H, $-NR^4{}_2$, $-C(O)NR^4{}_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4{}_2$, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 퍼할로-알킬,저급 할로알킬, 저급 아릴, 저급 알킬아릴, 저급 알킬렌-OH, $-OR^{11}$, $-CR^2{}_2NR^4{}_2$, -CN, $-C(S)NR^4{}_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4{}_2$, $-NR^{18}C(O)R^2$ 및 $-CR^2{}_2CN$	-H, $-NO_2$, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 알킬아릴, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬, 할로, $-CH_2NHR^4$, $-C(O)NR^4{}_2$, $-S(O)_2NHR^4$, -OH, $-NH_2$ 및 $-NHC(O)R^2$	$-OCH_3$, -CN, -H, 할로 및 저급 알킬		
W^3	-H, 알킬	-H			
W"	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐	-H, $-R^3$, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴	-H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴	W^2와 동일	-H
X^3	C	N			
X^4	C	N			
X^5	C	N			

하기 화합물들의 예는 하기 전구약들을 포함한다:

아실옥시알킬 에스테르;

알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르;

아릴 에스테르;

벤질 및 치환 벤질 에스테르;

디술피드 함유 에스테르;

치환 (1,3-디옥솔렌-2-온)메틸 에스테르;

치환 3-프탈리딜 에스테르;

시클릭-[5-히드록시시클로헥산-1,3-디일)디에스테르 및 히드록시 보호된 형태;

시클릭-[2-히드록시메틸프로판-1,3-디일]디에스테르 및 히드록시 보호된 형태;

시클릭-(1-아릴프로판-1,3-디일);

모노아릴 에스테르 N-치환 모노 포스포르아미데이트;

비스 오메가 치환 락톤 에스테르; 및 이 에스테르의 가능한 조합으로 생성된 모든 혼합 에스테르;

또한, 하기도 포함된다:

비스-피발로일옥시메틸 에스테르;

비스-이소부티릴옥시메틸 에스테르;

시클릭-[1-(3-클로로페닐)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[1-(3,5-디클로로페닐)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[1-(3-브로모-4-플루오로페닐)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[2-히드록시메틸프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[2-아세톡시메틸프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[2-메틸옥시카르보닐옥시메틸프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[1-페닐프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[1-(2-피리딜)프로판-1,3-디일)]디에스테르;

시클릭-[1-(3-피리딜)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[1-(4-피리딜)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[5-히드록시시클로헥산-1,3-디일]디에스테르 및 히드록시 보호된 형태;

비스-벤조일티오메틸 에스테르;

비스-벤조일티오에틸 에스테르;

비스-벤조일옥시메틸 에스테르;

비스-p-플루오로벤조일옥시메틸 에스테르;

비스-6-클로로니코티노일옥시메틸 에스테르;

비스-5-브로모니코티노일옥시메틸 에스테르;

비스-티오펜카르보닐옥시메틸 에스테르;

비스-2-푸로일옥시메틸 에스테르;

비스-3-푸로일옥시메틸 에스테르;

디페닐 에스테르;

비스-(4-메톡시페닐)에스테르;

비스-(2-메톡시페닐)에스테르;

비스-(2-에톡시페닐)에스테르;

모노-(2-에톡시페닐)에스테르;

비스-(4-아세트아미도페닐)에스테르;

비스-(4-아세톡시페닐)에스테르;

비스-(4-히드록시페닐)에스테르;

비스-(2-아세톡시페닐)에스테르;

비스-(3-아세톡시페닐)에스테르;

비스-(4-모르폴리노페닐)에스테르;

비스-[4-(1-트리아졸로페닐)에스테르;

비스-(3-N,N-디메틸아미노페닐)에스테르;

비스-(1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌-2-일)에스테르;

비스-(3-클로로-4-메톡시)벤질 에스테르;

비스-(3-브로모-4-메톡시)벤질 에스테르;

비스-(3-시아노-4-메톡시)벤질 에스테르;

비스-(3-클로로-4-아세톡시)벤질 에스테르;

비스-(3-브로모-4-아세톡시)벤질 에스테르;

비스-(3-시아노-4-아세톡시)벤질 에스테르;

비스-(4-클로로)벤질 에스테르;

비스-(4-아세톡시)벤질 에스테르;

비스-(3,5-디메톡시-4-아세톡시)벤질 에스테르;

비스-(3-메틸-4-아세톡시)벤질 에스테르;

비스-(벤질)에스테르;

비스-(3-메톡시-4-아세톡시)벤질 에스테르;

비스-(6'-히드록시-3',4'-디티아)헥실 에스테르;

비스-(6'-아세톡시-3',4'-디티아)헥실 에스테르;

(3,4-디티아헥산-1,6-디일)에스테르;

비스-(5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-온-4-일)메틸 에스테르;

비스-(5-에틸-1,3-디옥솔렌-2-온-4-일)메틸 에스테르;

비스-(5-tert-부틸-1,3-디옥솔렌-2-온-4-일)메틸 에스테르;

비스-3-(5,6,7-트리메톡시)프탈리딜 에스테르;

비스-(시클로헥실옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(이소프로필옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(에틸옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(메틸옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(이소프로필티오카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(페닐옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(벤질옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(페닐티오카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(p-메톡시페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(m-메톡시페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(o-메톡시페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(o-메틸페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(p-클로로페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(1,4-비페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-[(2-프탈이미도에틸)옥시카르보닐옥시메틸]에스테르;

비스-(N-페닐-N-메틸카르바모일옥시메틸)에스테르;

비스-(2,2,2-트리클로로에틸)에스테르;

비스-(2-브로모에틸)에스테르;

비스-(2-요오도에틸)에스테르;

비스-(2-아지도에틸)에스테르;

비스-(2-아세톡시에틸)에스테르;

비스-(2-아미노에틸)에스테르;

비스-(2-N,N-디메틸아미노에틸)에스테르;

비스-(2-아미노에틸)에스테르;

비스-(메톡시카르보닐메틸)에스테르;

비스-(2-아미노에틸)에스테르;

비스-[N,N-디(2-히드록시에틸)]카르바모일메틸에스테르;

비스-(2-아미노에틸)에스테르;

비스-(2-메틸-5-티아졸로메틸)에스테르;

비스-(비스-2-히드록시에틸카르바모일메틸)에스테르.

O-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(O-페닐-3,4-메틸렌디옥시)(-N(H)CH(Me)CO_2Et)

O-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(O-페닐-3,4-메틸렌디옥시)(-NH-C(CH_3)$_2$-CO_2Et)

O-페닐-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(N(H)CH(Me)CO_2Et)

O-페닐-[N-(1-메톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(N(H)CH(Me)CO_2Me)

O-(3-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-CH(Me)CO_2Et)

O-(2-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-CH(Me)CO_2Et)

O-(4-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-CH(Me)CO_2Et)

O-(4-아세트아미도페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH(Me)CO_2Et)

0-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO_2Et)(NH-CH(Me)CO_2Et)

O-페닐-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Et)

0-페닐-[N-(1-메톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NHC(Me)$_2$$CO_2$Me)

O-(3-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Et)

O-(2-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Et)

O-(4-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-C(Me)$_2$C0$_2$Et)

0-(4-아세트아미도페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Et)

0-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-C0$_2$Et)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Et)

0-페닐-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-CH$_2$$CO_2$Et)

0-페닐-[N-(메톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-CH$_2$$CO_2$Me)

0-(3-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-CH$_2$$CO_2$Et)

O-(2-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-CH$_2$C0$_2$Et)

0-(4-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-CH$_2$$CO_2$Et)

0-(4-아세트아미도페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH$_2$$CO_2$Et)

0-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-C0$_2$Et)(NH-CH$_2$$CO_2$Et)

O-페닐-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NHC(Me)$_2$$CO_2$Et)

0-페닐-[N-(1-메톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NHC(Me)$_2$$CO_2$Me)

O-(3-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Et)

O-(2-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Et)

O-(4-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

0-(4-아세트아미도페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

0-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-C0$_2$Et)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

또한, 하기를 포함한다:

비스-피발로일옥시메틸 에스테르;

비스-이소부티릴옥시메틸 에스테르;

시클릭-[1-(3-클로로페닐)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[1-(3,5-디클로로페닐)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[1-(3-브로모-4-플루오로페닐)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-(2-히드록시메틸프로판-1,3-디일)에스테르;

시클릭-(2-아세톡시메틸프로판-1,3-디일)에스테르;

시클릭-(2-메틸옥시카르보닐옥시메틸프로판-1,3-디일)에스테르;

시클릭-(2-시클로헥실카르보닐옥시메틸프로판-1,3-디일)에스테르;

시클릭-[페닐프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[1-(2-피리딜)프로판-1,3-디일)]디에스테르;

시클릭-[1-(3-피리딜)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[1-(4-피리딜)프로판-1,3-디일]디에스테르;

시클릭-[5-히드록시시클로헥산-1,3-디일]디에스테르 및 히드록시 보호된 형태;

비스-벤조일티오메틸 에스테르;

비스-벤조일티오에틸에스테르;

비스-벤조일옥시메틸 에스테르;

비스-p-플루오로벤조일옥시메틸 에스테르;

비스-6-클로로니코티노일옥시메틸 에스테르;

비스-5-브로모니코티노일옥시메틸 에스테르;

비스-티오펜카르보닐옥시메틸 에스테르;

비스-2-푸로일옥시메틸 에스테르;

비스-3-푸로일옥시메틸 에스테르;

디페닐 에스테르;

비스-(2-메틸페닐)에스테르;

비스-(2-메톡시페닐)에스테르;

비스-(2-에톡시페닐)에스테르;

비스-(4-메톡시페닐)에스테르;

비스-(3-브로모-4-메톡시벤질)에스테르;

비스-(4-아세톡시벤질)에스테르;

비스-(3,5-디메톡시-4-아세톡시벤질)에스테르;

비스-(3-메틸-4-아세톡시벤질)에스테르;

비스-(3-메톡시-4-아세톡시벤질)에스테르;

비스-(3-클로로-4-아세톡시벤질)에스테르;

비스-(시클로헥실옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(이소프로필옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(에틸옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(메틸옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(이소프로필티오카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(페닐옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(벤질옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(페닐티오카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(p-메톡시페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(m-메톡시페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(o-메톡시페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(o-메틸페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(p-클로로페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(1,4-비페녹시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-[(2-프탈이미도에틸)옥시카르보닐옥시메틸]에스테르;

비스-(6-히드록시-3,4-디티아)헥실 에스테르;

시클릭-(3,4-디티아헥산-1,6-디일)에스테르;

비스-(2-브로모에틸)에스테르;

비스-(2-아미노에틸)에스테르;

비스-(2-N,N-디아미노에틸)에스테르;

O-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(O-페닐-3,4-메틸렌디옥시)(-N(H)CH(Me)CO_2Et)

O-페닐-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(O-페닐-3,4-메틸렌디옥시)(-NH-C(CH_3)$_2$-CO_2Et)

O-페닐-[N-(1-메톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-*CH(Me)CO_2Me)

O-(3-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-(2-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-(4-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-(4-아세트아미도페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO_2Et)(NH-*CH(Me)CO_2Et)

O-페닐-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Et)

O-페닐-[N-(1-메톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Me)

O-(3-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)$_2$$CO_2$Et)

O-(2-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

0-(4-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

0-(4-아세트아미도페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

0-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO$_2$Et)(NH-C(Me)$_2$CO$_2$Et)

상기 전구약에서, 탄소 상의 별표(*)는 L-배열을 말한다.

O-페닐-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

O-페닐-[N-(메톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-CH$_2$CO$_2$Me)

0-(3-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

O-(2-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

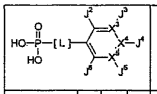
0-(4-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

0-(4-아세트아미도페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH$_2$C0$_2$Et)

0-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO$_2$Et)(NH-CH$_2$CO$_2$Et)

화학식 1의 화합물의 예는 하기 표 1 및 2에서 거론된 화합물의 제약상 허용되는 염 및 전구약을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

< 표 1>



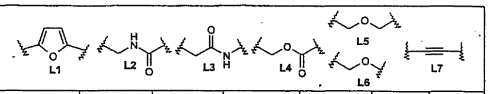
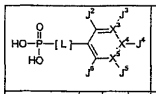


표 1

화합물 번호	L	X^3	X^4	X^5	J^2	J^3	J^4	J^5	J^6	M-1 실측치	HPLC Rt
1.01	L1	C	C	C	H	NO_2	H	NO_2	H	313	5.30'
1.02	L1	C	C	C	NH_2	NO_2	H	NO_2	H	328	5.58'
1.03	L1	C	C	C	MeO	H	H	Cl	H	287	5.71'
1.04	L1	C	C	C	Cl	H	H	Cl	H	291/293	6.27'
1.05	L1	C	C	C	SO_2NHMe	H	H	CF_3	H	384	5.82'
1.06	L1	C	C	C	SO_2NHMe	H	H	Cl	H	350	5.43'
1.07	L1	C	C	C	SO_2NHMe	H	H	H	H	316	5.25'
1.08	L1	C	C	C	SO_2NH(n-Pr)	H	H	H	H	378	6.12'
1.09	L1	C	C	C	OH	H	H	H	H	239	3.97'
1.10	L1	C	C	C	H	Me	H	Me	H	251	6.10'
1.11	L1	C	C	C	H	Br	H	H	H	301/303	5.90'
1.12	L1	C	C	C	H	H	NH_2	H	H	238	4.64'
1.13	L1	C	C	C	MeO	H	Cl	MeO	H	317	6.00'
1.14	L1	C	C	C	$C(O)NHCH_2$ -(4-ClPh)	H	H	H	H	390	6.12'
1.15	L1	C	C	C	$C(O)NHCH_2$ $-CH_2$(4-ClPh)	H	H	H	H	404	6.42'
1.16	L1	C	C	C	SO_2NHBn	H	H	H	H	392	6.17'
1.17	L1	C	C	C	SO_2NH_2	H	H	H	H	302	4.44'
1.18	L1	C	C	C	Me	Me	Me	Me	Me	293	5.08'
1.19	L1	C	C	C	CO_2Et	CO_2Et	H	H	H	367	6.00'
1.20	L1	C	C	C	H	Me	NHAc	H	H	294	4.12'
1.21	L1	C	C	C	Cl	H	Cl	H	Me	305/307	6.66'
1.22	L1	C	C	C	CO_2Me	H	OH	H	H	297	4.71'
1.23	L1	C	C	C	$C(O)NH_2$	H	Me	H	H	280	6.89'
1.24	L1	C	C	C	CO_2Et	H	OH	H	H	311	5.56'
1.25	L1	C	C	C	H	H	NO_2	H	H	268	4.81'
1.26	L1	C	C	C	C(O)NH(2,4-디플루오로-Ph)	H	H	H	H	378	5.56'
1.27	L1	C	C	C	H	Cl	H	Cl	H	291/293	6.43'
1.28	L1	C	C	C	H	OH	H	H	H	239	4.41'



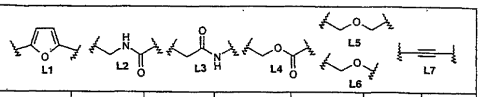
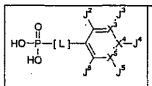


표 1

화합물 번호	L	X^3	X^4	X^5	J^2	J^3	J^4	J^5	J^6	M-1 실측치	HPLC Rt
1.29	L1	C	C	C	H	CO_2H	H	Br	H	345/347	5.37'
1.30	L1	C	C	C	MeO	MeO	H	CHO	H	311	5.12'
1.31	L1	C	C	C	NO_2	H	H	H	H	268	4.78'
1.32	L1	C	C	C	Ph	H	H	H	H	299	6.75'
1.33	L1	C	C	C	CO_2Et	H	H	H	H	295	5.32'
1.34	L1	C	C	C	H	H	Br	H	H	301/303	6.01'
1.35	L1	C	C	C	H	C(O)Et	H	H	H	279	4.54'
1.36	L1	C	C	C	MeO	H	H	CN	H	278	5.18'
1.37	L1	C	C	C	Et	H	H	H	H	251	5.13'
1.38	L1	C	C	C	NO_2	H	H	H	Me	282	5.76'
1.39	L1	C	C	C	H	H	NHAc	H	H	280	3.94'
1.40	L1	C	C	C	Me	Me	Me	Me	H	279	7.07'
1.41	L1	C	C	C	H	Ph	H	H	H	299	7.02'
1.42	L1	C	C	C	SO_2NH_2	H	H	Cl	H	336	5.37'
1.43	L1	C	C	C	H	H	$NHC(O)-CH_2-$ (피롤리딘-1-일)	H	H	349	5.06'
1.44	L1	C	C	C	H	Me	Me	H	H	251	5.10'
1.45	L1	C	C	C	NO_2	H	NO_2	H	H	313	5.59'
1.46	L1	C	C	C	H	CH_2NH_2	H	H	H	252	2.35'
1.47	L1	C	C	C	H	F	NH_2	H	H	256	5.08'
1.48	L1	C	C	C	H	CH_2OH	H	H	H	253	4.52'
1.49	L1	C	C	C	Br	H	H	H	H	301/303	5.72'
1.50	L1	C	C	C	CH_2CH_2OH	H	H	H	H	267	5.51'
1.51	L1	C	C	C	H	H	$C(O)NH_2$	H	H	266	3.61'
1.52	L1	C	C	C	H	H	CN	H	H	248	3.64'
1.53	L1	C	C	C	H	CN	H	H	H	248	3.98'
1.54	L1	C	C	C	CN	H	H	H	H	248	4.96'
1.55	L1	C	C	C	H	NO_2	NH_2	H	H	283	5.01'
1.56	L1	C	C	C	i-Pr	H	H	H	H	265	6.86'
1.57	L1	N	C	C	Cl	존재하지 않음	NH_2	H	H	273	3.98'



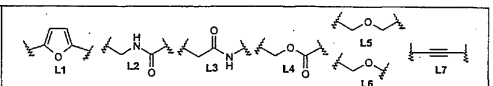
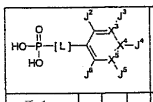


표 1

화합물 번호	L	X^3	X^4	X^5	J^2	J^3	J^4	J^5	J^6	M-1 실측치	HPLC Rt
1.59	L1	C	C	C	NH_2	H	H	Cl	H	272	5.44'
1.60	L1	C	C	C	H	Cl	H	F	H	275	5.08'
1.61	L1	C	C	C	MeO	H	H	CN	H	278	5.44'
1.62	L1	C	C	C	Me	H	H	NO_2	H	282	5.88'
1.63	L1	C	C	C	H	NO_2	H	F	H	286	4.68'
1.64	L1	C	C	C	NH_2	H	H	CO_2Me	H	296	5.18'
1.65	L1	C	C	C	MeO	H	H	NO_2	H	298	5.52'
1.66	L1	C	C	C	Cl	H	H	CF_3	H	325	5.42'
1.67	L1	C	C	C	CF_3	H	H	CF_3	H	359	5.78'
2.01	L1	C	C	C	H	H	F	H	H	241	5.09'
2.02	L1	C	C	C	Cl	H	Cl	H	H	291/293	6.48'
2.03	L1	C	C	C	H	NH_2	H	CO_2Me	H	2.96	3.51'
3.01	L1	C	C	C	H	NH_2	Br	H	H	316/318	4.72'
4.01	L1	C	C	C	H	CH_2NH-CH_2(2-푸라닐)	H	H	H	332	4.10'
4.04	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH_2NHCH_2 (2-푸라닐)	H	362	4.24'
4.05	L1	C	C	C	H	CH_2NH-$(CH_2)_2Ph$	H	H	H	356	4.48'
4.07	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH_2NH-$(CH_2)_2Ph$	H	386	4.70'
4.08	L1	C	C	C	H	CH_2NH-CH_2CH-$(OH)CH_3$	H	H	H	310	4.56'
4.09	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH_2NHCH_2 -$CH(OH)$-CH_3	H	340	3.86'
4.12	L1	C	C	C	H	CH_2NH-(n-Pr)	H	H	H	324	3.72'
4.13	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NH-(n-Pr)	H	324	3.98'
4.14	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NH-시클로프로필	H	322	3.92'
4.15	L1	C	C	C	H	CH_2NH-시클로프로필	H	H	H	292	3.67'



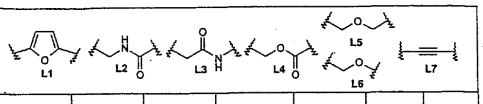
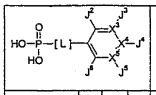


표 1

화합물 번호	L	X^3	X^4	X^5	J^2	J^3	J^4	J^5	J^6	M-1 실측치	HPLC Rt
4.18	L1	C	C	C	H	CH_2NH-CH_2CH-$(OH)CH_2$-OH	H	H	H	326	4.17'
4.19	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NHCH_2-$CH(OH)$-CH_2OH	H	356	3.69'
4.22	L1	C	C	C	H	CH_2NH-CH_2Ph	H	H	H	342	4.40'
4.27	L1	C	C	C	H	CH_2NH-$(CH_2)_3Ph$	H	H	H	370	4.70'
4.28	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NH-$(CH_2)_3Ph$	H	400	4.90'
4.30	L1	C	C	C	H	CH_2NH-n-헥실	H	H	H	336	4.69'
4.32	L1	C	C	C	H	CH_2NH-$(CH_2)_4Ph$	H	H	H	384	4.95'
4.33	L1	C	C	C	H	CH_2NH-$(CH_2)_3OMe$	H	H	H	324	3.77'
4.36	L1	C	C	C	H	CH_2NH-이소부틸	H	H	H	308	3.94'
4.37	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH_2NH-이소부틸	H	338	4.20'
4.39	L1	C	C	C	H	CH_2NH-CH-$(CH_2OH)Et$	H	H	H	324	3.72'
4.40	L1	C	C	C	OMe	H	H	CH_2NHCH-$(CH_2OH)Et$	H	354	3.96'
4.43	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NH-$(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2OH$	H	370	3.85'
4.46	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NHPh	H	358	5.28'
4.47	L1	C	C	C	H	H	H	CH_2NHPh	H	328	6.10'
4.48	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NH(4-히드록시-페닐)	H	374	5.58'
4.49	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NH(4-아미노페닐)	H	373	4.16'
4.50	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NH(4-아세트아미도-페닐)	H	415	4.28'



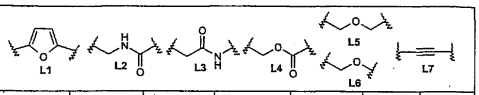
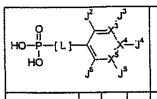


표 1

화합물 번호	L	X^3	X^4	X^5	J^2	J^3	J^4	J^5	J^6	M-1 실측치	HPLC Rt
4.51	L1	C	C	C	MeO	H	H	$CH_2N(Ac)$-(4-아미노-페닐)	H	415	4.29'
4.52	L1	C	C	C	H	H	H	CH_2NH-$(CH_2)_2$-OEt	H	324	3.82'
4.53	L1	C	C	C	H	H	H	CH_2NH-(벤조-트리아졸-5-일)	H	369	5.80'
4.54	L1	C	C	C	H	H	H	H	CH_2(3,4-메틸렌디옥시아닐린-N-일)	372	4.47'
4.55	L1	C	C	C	H	H	MeO	H	CH_2(3,4-메틸렌디옥시아닐린-N-일)	402	5.44'
4.56	L1	C	C	C	MeO	H	H	CH_2NH-(3,4,5-트리메톡시-페닐)	H	448	4.90'
5.03	L1	C	C	C	H	C(O)NH-(2-(2-히드록시에트일)-페닐)	H	H	H	386	5.52'
5.04	L1	C	C	N	H	C(O)NH-(2-(2-히드록시에트일)-페닐)	H	존재하지 않음	H	387	7.00'
5.07	L1	C	C	C	H	H	C(O)NH-(3-(히드록시-메틸)-페닐)	H	H	372	6.66'
5.10	L1	C	C	C	C(O)NH-(퀴놀린-3-일)	H	H	H	H	393	4.42'
5.13	L1	C	C	C	C(O)NH-(4-히드록시-페닐)	H	H	H	H	358	4.62'
5.14	L1	C	C	C	C(O)(3,4-메틸렌-디옥시-아닐리닐)	H	H	H	H	386	5.50'



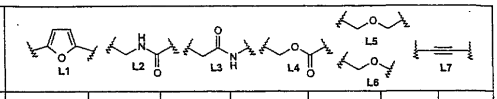
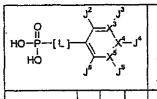


표 1

화합물 번호	L	X^3	X^4	X^5	J^2	J^3	J^4	J^5	J^6	M-1 실측치	HPLC Rt
5.15	L1	C	C	C	H	H	C(O)(3,4-메틸렌디옥시-아닐리닐)	H	H	386	5.89'
5.16	L1	C	C	C	C(O)NH-((4-C(O)-NH_2)-C_6H_4)	H	H	H	H	385	4.34'
5.19	L1	C	C	C	C(O)NH-$(CH_2)_2$(tert-부틸)	H	H	H	H	350	6.04'
5.21	L1	C	C	C	C(O)NH-n-펜틸	H	H	H	H	336	5.72'
5.22	L1	C	C	C	C(O)NH-n-헥실	H	H	H	H	350	5.96'
5.23	L1	C	C	C	C(O)NH-$(CH_2)_2$Ph	H	H	H	H	370	5.83'
5.27	L1	C	C	C	C(O)NH-$(CH_2)_3$Ph	H	H	H	H	384	6.28'
5.29	L1	C	C	C	C(O)NH-$(CH_2)_4$Ph	H	H	H	H	398	6.70'
5.31	L1	C	C	C	C(O)NH-$(CH_2)_2$OH	H	H	H	H	310	3.57'
5.33	L1	C	C	C	C(O)NH-$(CH_2)_2$O-$(CH_2)_2$OH	H	H	H	H	354	3.84'
5.35	L1	C	C	C	C(O)NH-$(CH_2)_2NH_2$	H	H	H	H	309	2.50'
5.36	L1	C	C	C	H	C(O)NH-$(CH_2)_2NH_2$	H	H	H	309	3.45'
5.38	L1	C	C	C	C(O)NH-$(CH_2)_2$-(모르폴린-N-일)	H	H	H	H	379	3.26'
5.39	L1	C	C	C	H	C(O)NH-$(CH_2)_2$-(모르폴린-N-일)	H	H	H	379	3.66'
5.40	L1	C	C	C	C(O)NH-피페로닐	H	H	H	H	400	5.46'
5.41	L1	C	C	C	H	C(O)NH-피페로닐	H	H	H	400	5.82'
5.43	L1	C	C	C	C(O)$NHCH_2$-(테트라히드로-	H	H	H	H	350	5.97'



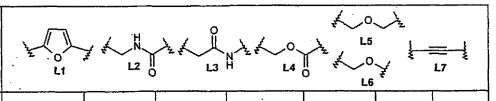
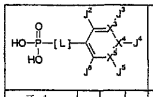


표 1

화합물 번호	L	X^3	X^4	X^5	J^2	J^3	J^4	J^5	J^6	M-1 실측치	HPLC Rt
					푸란-2-일)						
5.44	L1	C	C	C	H	C(O)NH-CH_2- (테트라히드로 푸란-2-일)	H	H	H	350	5.71'
5.45	L1	C	C	C	H	H	C(O)NH-CH_2- (테트라히드로 푸란-2-일)	H	H	350	4.58'
5.48	L1	N	C	C	H	존재하지 않음	H	C(O)NH-CH_2- (테트라히드로 푸란-2-일)	H	351	4.16'
5.49	L1	C	C	C	H	C(O)NH- (시클로 헥실)	H	H	H	348	6.40'
5.51	L1	C	C	C	C(O)NH-$CH_2C(O)NH_2$	H	H	H	H	323	3.43'
5.52	L1	C	C	C	C(O)N(Me)-CH_2(6- 메틸-2-피리딜)	H	H	H	H	385	4.14'
5.53	L1	C	C	C	C(O)(모르폴린 아미드)	H	H	H	H	336	4.49'
6.01	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3-Br- 페닐)	H	CO_2Et	H	492/494	6.58'
6.02	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3-Br- 페닐)	H	CO_2-i-Pr	H	506/508	6.63'
6.03	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3-Br- 페닐)	H	CO_2-n-Bu	H	520/522	6.93'
6.04	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3-Br- 페닐)	H	CO_2-$(CH_2)_2$-OMe	H	522/524	6.58'
6.05	L1	C	C	C	H	NHC(O)(3-Br- 페닐)	H	CO_2-CH_2- 시클로부틸	H	532/534	7.00'
8.02	L2	C	C	C	H	Br	H	H	H	292/294	4.58'
8.03	L2	C	C	C	H	Br	MeO	H	H	322/324	4.64'
8.04	L2	C	C	C	H	Br	H	Br	H	370/372/374	5.33'
8.05	L2	C	C	C	Cl	H	H	Br	H	326/328	4.88'
8.06	L2	C	C	C	OH	Cl	H	Cl	H	298/300	5.99'



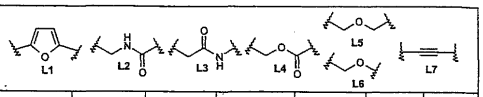
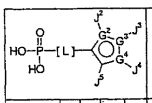


표 1

화합물 번호	L	X^3	X^4	X^5	J^2	J^3	J^4	J^5	J^6	M-1 실측치	HPLC Rt
8.07	L2	C	C	C	H	H	Br	H	H	292/294	4.88'
8.08	L2	C	C	C	H	H	Me	H	H	228	4.36'
8.09	L2	C	C	C	Me	H	Br	H	H	306/308	4.97'
8.10	L2	C	C	C	H	H	I	H	H	340	5.07'
8.13	L2	C	C	C	H	I	H	H	H	340	5.04'
8.14	L2	C	C	C	H	NO_2	H	NO_2	H	304	3.92'
9.01	L2	C	C	C	NH_2	Cl	H	H	H	263	4.48'
10.01	L3	C	C	C	H	H	Br	H	H	292/294	4.91'
10.02	L3	C	C	C	OH	H	H	NO_2	H	275	4.54'
10.03	L3	C	C	C	OH	H	H	H	H	230	4.96'
10.04	L3	C	C	C	H	Cl	H	Cl	H	283	5.70'
10.05	L3	C	C	C	H	Me	H	Me	H	242	5.13'
10.06	L3	C	C	C	H	Cl	Me	H	H	262	5.30'
10.07	L3	C	C	C	H	Cl	H	H	H	248	4.82'
10.08	L3	C	C	C	H	I	H	H	H	340	5.36'
10.09	L3	C	C	C	NH_2	H	Cl	Cl	H	297/299	4.44'
10.10	L3	C	C	C	H	H	Cl	H	H	248	4.90'
10.11	L3	C	C	C	H	H	F	H	H	232	4.30'
10.12	L3	C	C	C	H	H	I	H	H	340	5.44'
11.01	L4	C	C	C	MeO	H	Cl	H	H	279	5.21'
11.03	L4	C	C	C	H	Me	H	H	H	229	4.30'
11.04	L4	C	C	C	H	H	F	H	H	233	4.00'
11.05	L4	C	C	C	MeO	H	H	Cl	H	279	4.36'
11.06	L4	C	C	C	Ph	H	H	H	H	291	6.04'
11.07	L4	N	C	C	H	존재하지 않음	H	Br	H	294/296	4.33'
11.08	L4	N	C	C	Cl	존재하지 않음	Cl	H	H	284/286	3.40'
12.01	L4	C	C	C	OMe	Br	H	H	H	323/325	4.93'
13.01	L5	C	C	C	H	MeO	Br	H	H	309/311	5.24'
13.02	L5	C	C	C	H	NO_2	H	NO_2	H	291	4.34'
15.01	L6	C	C	C	NH_2	H	t-부틸	H	H	258	4.45'
16.01	L7	C	C	C	H	H	H	H	H	181	3.75'

< 표 2>



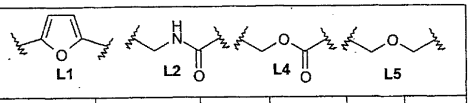


표 2

화합물 번호	L	G^2	G^3	G^4	J^2	J^3	J^4	J^5	M-1 실측치	HPLC Rt
1.58	L1	C	S	C	H	존재하지 않음	H	CH_3	243	5.38
4.02	L1	C	S	C	CH_2NHCH_2 (2-푸라닐)	존재하지 않음	H	H	338	4.03'
4.03	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NHCH_2 (2-푸라닐)	H	H	322	3.46'
4.06	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NH-$(CH_2)_2Ph$	H	H	346	4.14'
4.10	L1	C	S	C	CH_2NHCH_2-$CH(OH)CH_3$	존재하지 않음	H	H	316	3.52'
4.11	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NHCH_2-$CH(OH)CH_3$	H	H	300	4.04'
4.16	L1	C	S	C	CH_2NH-시클로프로필	존재하지 않음	H	H	298	3.70'
4.17	L1	C	S	C	CH_2NHCH_2CH-$(OH)CH_2OH$	존재하지 않음	H	H	332	4.03'
4.20	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NHCH_2-$CH(OH)$-CH_2OH	H	H	316	3.58'
4.21	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NHCH_2Ph	H	H	332	3.91'
4.23	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NH-$(CH_2)_3OH$	H	H	300	3.99'
4.24	L1	C	S	C	CH_2NH-$(CH_2)_3OH$	존재하지 않음	H	H	316	3.42'
4.25	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NH-(n-펜틸)	H	H	312	4.12'
4.26	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NH-$(CH_2)_3Ph$	H	H	360	4.49'
4.29	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NH-n-헥실	H	H	326	4.48'
4.31	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NH-$(CH_2)_4Ph$	H	H	374	4.73'
4.34	L1	C	S	C	CH_2NH-$(CH_2)_3OMe$	존재하지 않음	H	H	330	3.89'
4.35	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NH-$(CH_2)_3OMe$	H	H	314	4.04'
4.38	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NH-이소부틸	H	H	298	4.26'
4.41	L1	O	C	C	존재하지 않음	CH_2NHCH-$(CH_2OH)Et$	H	H	314	4.46'

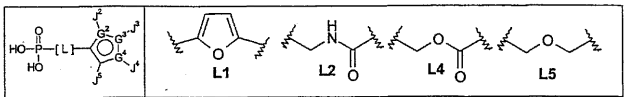


표 2

화합물 번호	L	G^2	G^3	G^4	J^2	J^3	J^4	J^5	M-1 실측치	HPLC Rt
4.42	L1	O	C	C	존재하지 않음	$CH_2NH(CH_2)_2$-$N(Et)_2$	H	H	341	3.61'
4.44	L1	O	C	C	존재하지 않음	$CH_2NH(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2OH$	H	H	330	3.46'
4.45	L1	O	C	C	존재하지 않음	$CH_2NH(CH_2)_2$-tert-부틸	H	H	326	4.26'
5.01	L1	C	S	C	C(O)NH(2-(2-히드록시에틸)-페닐)	존재하지 않음	H	H	392	5.17'
5.02	L1	C	S	C	C(O)N(Me)-CH_2(2-푸릴)	존재하지 않음	H	H	366	5.28'
5.05	L1	O	C	C	존재하지 않음	C(O)NH(2-(2-히드록시에틸)-페닐)	H	H	376	5.17'
5.06	L1	C	S	C	C(O)NH-(3-(히드록시-메틸)페닐)	존재하지 않음	H	H	378	6.36'
5.08	L1	C	S	C	C(O)NH-(퀴놀린-8-일)	존재하지 않음	H	H	399	4.38'
5.09	L1	C	S	C	C(O)NH-(퀴놀린-3-일)	존재하지 않음	H	H	399	5.49'
5.11	L1	C	S	C	C(O)NH-(3-카르바모일-페닐)	존재하지 않음	H	H	391	4.79'
5.12	L1	C	S	C	C(O)NH(4-히드록시페닐)	존재하지 않음	H	H	364	4.70'
5.17	L1	C	S	C	C(O)NH-시클로프로필	존재하지 않음	H	H	312	4.14'
5.18	L1	C	S	C	C(O)NH-tert-부틸	존재하지 않음	H	H	328	5.12'
5.20	L1	C	S	C	C(O)NH-$(CH_2)_2$(tert-부틸)	존재하지 않음	H	H	356	6.06'
5.23	L1	C	S	C	C(O)NH-n-헥실	존재하지 않음	H	H	356	6.42'
5.24	L1	C	S	C	C(O)NHBn	존재하지 않음	H	H	362	5.57'
5.26	L1	C	S	C	C(O)NH-$(CH_2)_2$Ph	존재하지 않음	H	H	376	5.88'
5.28	L1	C	S	C	C(O)NH-$(CH_2)_3$Ph	존재하지 않음	H	H	390	6.26'
5.30	L1	C	S	C	C(O)NH-$(CH_2)_4$Ph	존재하지 않음	H	H	404	6.36'
5.32	L1	C	S	C	C(O)NH-$(CH_2)_2OH$	존재하지 않음	H	H	316	3.57'

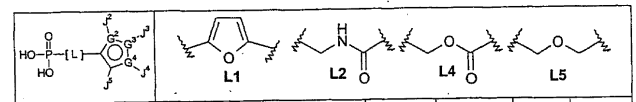
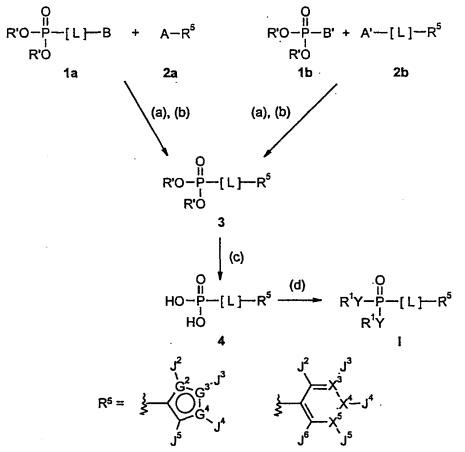


표 2

화합물 번호	L	G^2	G^3	G^4	J^2	J^3	J^4	J^5	M-1 실측치	HPLC Rt
5.34	L1	C	S	C	C(O)NH-$(CH_2)_3OEt$	존재하지 않음	H	H	358	4.88'
5.37	L1	C	S	C	C(O)NH-$(CH_2)_2NH_2$	존재하지 않음	H	H	315	3.22'
5.42	L1	S	C	C	존재하지 않음	C(O)NH-피페로닐	H	H	406	5.86'
5.46	L1	C	S	C	$C(O)NHCH_2$-(테트라히드로푸란-2-일)	존재하지 않음	H	H	356	4.54'
5.47	L1	S	C	C	존재하지 않음	$C(O)NHCH_2$-(테트라히드로푸란-2-일)	H	H	356	4.58'
5.5	L1	C	S	C	C(O)NH-(시클로헥실)	H	H	H	354	5.86'
7.01	L1	O	C	N	존재하지 않음	Me	존재하지 않음	이소부틸	284	5.04'
8.01	L2	O	C	C	존재하지 않음	Br	H	H	282/284	3.72'
8.11	L2	C	O	C	H	존재하지 않음	H	H	204	4.13'
8.12	L2	S	C	C	존재하지 않음	Br	H	H	298/300	4.62'
11.02	L4	O	C	C	존재하지 않음	Br	H	H	283/285	2.39'
14.01	L5	S	C	N	존재하지 않음	Cl	존재하지 않음	Cl	276/278	4.36'

화학식 I의 화합물들의 합성화학식 I의 화합물들의 합성

본 발명에 의한 화합물의 합성은 전형적으로 하기 일반적인 단계의 일부 또는 전체를 포함한다: (a) 포스포네이트 단편(1a 또는 1b)과 아릴 또는 헤테로아릴 고리 단편(각각 2a 또는 2b)의 커플링; (b) 필요한 경우 커플링된 분자의 변형; (c) 포스포네이트 디에스테르(3)의 탈보호로 인산(4) 수득 및 (d) 포스포네이트 전구약의 제조.



(a) 포스포네이트 단편 (1)과 아릴 잔기 (2)의 커플링 (a) 포스포네이트 단편 (1)과 아릴 잔기 (2)의 커플링

적당하게는, 본 발명에 기술되어 있는 화합물들은 포스포네이트 성분과 아릴 또는 헤테로아릴 고리 단편의 커플링으로 설명되는 집약적 합성 경로를 통하여 유리하게 제조된다.

전이 금속-촉매 커플링 반응(예, 스틸과 스즈끼(Stille and Suzuki) 반응)은 화학식 1의 화합물의 합성에 특히 적합하다 (문헌 [Farina et al, Organic Reactions, Vol. 50; Wiley, New York, 1997; Suzuki in Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions; Wiley VCH, 1998, pp 49-97] 참조). 팔라듐-촉매 반응 조건하에 화합물(1)(식 중, B는 바람직하게는 Bu_3Sn임)과 화합물(2)(식 중, A는 예를 들어, 요오도, 브로모 또는 트리플루오로메틸술포네이트임)이 커플링 반응하여 L이 예를 들어, 2,5-푸라닐인 화학식 (3)의 화합물을 수득한다. 또한, 화합물(1)(식 중, B는 바람직하게는 요오도기)과 화합물(2) (식 중, $A=B(OH)_2$ 또는 Bu_3Sn)이 동일한 형태로 커플링하여 L이 예를 들어, 2,5-푸라닐인 화학식(3)의 화합물을 수득하는 데 사용될 수 있다.

치환된 아릴 및 헤테로아릴 화합물인 반응물(2)는 상업적으로 입수가능하거나 또는 공지된 방법론을 사용하여 쉽게 합성될 수 있다. 또한, 커플링제(1)은 공지된 화학종을 사용하여 제조한다. 예를 들어, L이 2,5-푸라닐인 경우, 커플링제(1)은 유기리튬 기술을 이용하여 푸란으로부터 출발하여 제조한다. 공지된 방법(예를 들어, n-BuLi/TMEDA, Gschwend Org. React. 1979, 26:1)을 이용하여 푸란을 리튬화시킨 후, 인산화제(예를 들어, $ClPO_3R_2$)를 첨가하여 2-디알킬포스포노-푸란(예를 들어, 2-디에틸포스포노푸란)을 수득한다. 2,5-이치환된 푸란 빌딩 블록의 합성은 2-디알킬포스포노푸란(예, 2-디에틸포스포노푸란)을 적합한 염기(예, LDA)로 리튬화시킨 후, 생성된 음이온을 친전자성기(예, 트리부틸틴클로라이드, 트리이소프로필 보레이트 또는 요오드)로 트랩핑하여 5-관능성-2-디알킬포스포노푸란(예, 각각 5-트리부틸스타닐-2-디에틸포스폰푸란, 2-디에틸포스포노푸란-5-보론산 또는 5-요오도-2-디에틸포스포노푸란)을 제조함으로써 완결될 수 있다.

푸란 유도체의 합성에 대한 상기 기술된 방법들은 직접, 또는 아릴 포스포네이트 에스테르 (예, 티에닐 포스포네이트 에스테르, 페닐 포스포네이트 에스테르 또는 피리딜 포스포네이트 에스테르)와 같은 다양한 기타 유용한 중간체들의 합성에 다소 변형되어 적용될 수 있음을 알 수 있다.

공지된 아미드 결합 형성 반응은 포스포네이트 디에스테르 빌딩 블록(1)을 아릴 또는 헤테로아릴 고리 중간체(2)와 커플링시켜 L이 알킬아미노카르보닐 또는 알킬카르보닐아미노기인 화학식 1의 화합물을 생성하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 아릴 카르복실산의 바람직하게는 디에틸 아미노메틸포스포네이트와의 커플링은 중간체(2)로부터 혼입된 고리 단편이 아릴이고, L 단편이 $-CH_2NHC(O)-$인 화학식 1의 화합물을 형성할 수 있다. 마찬가지로, 이 방법에서 디에틸 알킬아미노알킬포스포네이트를 대체하면 L 단편이 $-R'C(R'')N(R)C(O)-$로 표현되는 화합물을 제조할 수 있다. 별법으로, 예를 들어, 아릴 아민의 바람직하게는 디에틸포스포노아세트산과의 커플링은 중간체(2)로부터 혼입된 고리 단편이 아릴이고, L 단편이 $-CH_2C(O)NH-$인 화학식 1의 화합물을 형성할 수 있다. L 단편이 $-R'C(R'')C(O)NR-$인 화합물은 이 방법을 확장하여 제조할 수 있다.

공지된 에스테르 결합 형성 반응은 L이 알킬카르복시 또는 알콕시카르보닐(예, $-CH_2C(O)O-$ 또는 $-CH_2OC(O)-$)인 화학식 1의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 화합물(2) 단편이 히드록시 치환된 아릴(예, 페놀 유도체)인 경우, 장애 아민(예, 트리에틸아민)의 존재하에 디에틸포스포노아세틸 클로라이드로 아실화시켜 L이 $-CH_2C(O)O-$인 화합물을 제조할 수 있다. 또한, 아릴-아실 할라이드 (예, 아릴-아실 클로라이드)를 디알킬(히드록시알킬)포스포네이트(예, 디에틸(히드록시)메틸포스포네이트)와 커플링하여 L이 -알콕시카르보닐-(예, $-CH_2OC(O)-$)인 화합물을 제조할 수 있다.

공지된 에테르 결합 형성 반응은 L이 알킬렌-O 또는 알킬렌-O-알킬렌기인 화학식 1의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 페놀의 나트륨 염은 디에틸(요오도메틸)포스포네이트 또는 바람직하게는 디에틸포스포노메틸 트리플레이트로 알킬화하여 L이 -알킬렌-O인 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다. 마찬가지로, 아릴메틸 알콜의 나트륨 염을 디에틸(요오도메틸)포스포네이트 또는 바람직하게는 디에틸포스포노메틸 트리플레이트로 알킬화하여 L이 -알킬렌-O-알킬렌-인 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다. 별법으로, 디에틸 히드록시메틸포스포네이트를 수산화나트륨으로 처리하고, 이렇게 생성된 나트륨 염을 할로알킬아릴 화합물과 반응시키면 L이 -알킬렌-O-알킬렌-인 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다.

L-이 알킬기인 화학식 1의 화합물에 대하여, 포스포네이트기는 마이클리스-아부조프 반응(Bhattacharya et al., Chem. Rev., 1981, 81 : 415), 마이클리스-벡커 반응 (Blackburn et al., J. Organomett. Chem., 1988, 348 : 55) 및 인에 친전자성기 (예, 알데히드, 케톤, 아실 할라이드, 이민 및 기타 카르보닐 유도체)를 첨가하는 반응과 같은 통상적인 기타 포스포네이트 형성 반응을 이용하여 도입할 수 있다.

적당하고, 다소 유리한 경우, 화학식(3)의 화합물은 또한 아릴 화합물(2b)에 포스포네이트 잔기 (예, 디알킬포스포노기(예, 디에틸포스포노기))를 도입함으로써 제조할 수 있다. 예를 들어, L이 1,2-에티닐인 화학식 1의 화합물은 말단 아릴알킨을 리튬화시킨 후, 음이온을 인산화제(예, $ClPO_3P_2$)와 반응시켜 아릴알키닐포스포네이트를 제조함으로써 수득할 수 있다. 필요한 아릴알킨은 통상적인 화학종을 사용하여 쉽게 제조된다. 예를 들어, 아릴알킨은 소노가시라 반응(Sonogashira in Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press : New York, 1991, vol. 3, pp 521-549)을 이용하여 아릴 할라이드(예, 요오드, 브롬) 또는 트리플레이트 및 트리메틸실릴아세틸렌과 반응시킨 후, 트리메틸실릴기를 탈보호시켜 말단 아릴알킨을 제조함으로써 유도할 수 있다.

(b) 커플링된 분자의 변형(b) 커플링된 분자의 변형

커플링된 분자(3)은 다양한 방법으로 변형될 수 있다. 아릴 할라이드(J^2-J^6 각각 임의로 예를 들어 Br, I 또는 O-트리플레이트)가 유용한 중간체이며, 스틸, 스즈끼, 헥크, 소노가시라 및 기타 반응 (Farina et al, Organic Reactions, Vol. 50; Wiley, New York, 1997; Mitchell,. Synthesis, 1992, 808; Suzuki in Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions; Wiley VCH, 1998, pp 49-97; Heck Palladium Reagents in Organic Synthesis; Academic Press : San Diego, 1985; Sonogashira in Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press: New York, 1991, vol. 3, pp 521-549, Buchwald J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4369-4378; Hartwig, J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 3224-3225; Buchwald Acc. Chem. Res. 1998, 31, 805)과 같은 전이 금속 매개된 커플링 반응을 통하여 종종 기타 치환기(예, 아릴, 올레핀, 알킬, 알키닐, 아릴아민 및 아릴옥시기)로 쉽게 전환된다.

J^2 - J^6가 각각 임의로 카르복스아미드기인 화학식 1의 화합물은 그의 상응하는 알킬 카르복실산 에스테르로부터 다양한 아민을 사용하여 가아민분해시켜 제조하거나, 또는 표준 아미드 결합 형성 반응 조건(예, DIC/HOBt 매개된 아미드 결합 형성)하에 카르복실산을 아민과 반응시켜 제조할 수 있다.

J^2 - J^6가 각각 임의로 카르복실산 에스테르기인 화학식 1의 화합물은 상응하는 카르복실산염으로부터 표준 에스테르화 반응(예, DIEA/DMF/알킬 요오다이드 또는 EDCI, DMAP 및 알콜)에 의하여, 또는 상응하는 아릴 할라이드/트리플레이트로부터 전이금속-촉매 카르보닐화 반응을 통하여 제조할 수 있다.

J^2 - J^6가 각각 임의로 알킬아미노알킬 또는 아릴아미노알킬기인 화학식 1의 화합물은 표준 환원 아민화 반응(예, 아릴 또는 알킬 아민, TMOF, AcOH, DMSO, $NaBH_4$)에 의하여 그의 상응하는 알데히드로부터 제조할 수 있다.

(c) 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트 에스테르의 탈보호(c) 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트 에스테르의 탈보호

화학식 (4)의 화합물은 공지된 포스페이트 및 포스포네이트 에스테르 분해 조건을 사용하여 포스포네이트 에스테르로부터 제조할 수 있다. 실릴 할라이드는 일반적으로 다양한 포스포네이트 에스테르를 분해하는 데 사용한다. 필요한 경우, 산 스캐빈져(예, 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔, 2,6-루티딘 등)는 산에 약한 화합물의 합성에 사용할 수 있다. 이러한 실릴 할라이드는 바람직하게는 브로모트리메틸실란(McKenna, et al, Tetrahedron Lett., 1977, 155), 클로로트리메틸실란 (Rabinowitz, J. Org. Chem., 1963, 28 : 2975) 및 요오도트리메틸실란(Blackburn, et al, J. Chem. Soc., chem. Commun., 1978, 870)을 포함한다. 별법으로, 포스포네이트 에스테르는 강산 조건하에 분해될 수 있다 (예, HBr, HCl. Moffatt, et al, 미국 특허 제3,524,846,1970호, 1970). 아릴 및 벤질 포스포네이트 에스테르는 가수소분해 조건하에 분해될 수 있다 (Lejczak, et al, Synthesis, 1982, 412; Elliott, et al, J. Med. Chem., 1985, 28: 1208; Baddiley, et al, Nature, 1953, 171, 76).

(d) 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트 전구약의 제조(d) 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트 전구약의 제조

전구약 치환은 합성의 상이한 단계에서 도입될 수 있다. 이들 전구약의 대부분은 그들의 안정성 때문에 화학식(4)의 포스폰산으로부터 제조된다. 유리하게는, 전구약은 초기 단계에서 유도될 수 있되, 단 다음 단계에서 반응 조건을 견딜 수 있어야 한다.

비스-포스포르아미데이트(Y기가 둘다 질소이고, $R^{1'}$가 아미노산에서 유도된 기와 동일한 기인 화학식 1의 화합물)는 염기(예, N-메틸이미다졸, 4-N,N-디메틸아미노피리딘)의 존재 또는 부재하에 적합하게 활성화된 포스포네이트(예, 디클로로포스포네이트)와 아미노산 에스테르(예, 알라닌 에틸 에스테르)의 커플링을 통하여 화학식(4)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 별법으로, 비스-포스포르아미데이트는 국제 공개 제95/07920호 또는 문헌 [Mukaiyama, T. et al, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 8528]에 기술되어 있는 바와 같이, 피리딘 중의 트리페닐포스핀 및 2,2'-디피리딜 디술피드의 존재하에 화학식(4)의 화합물을 아미노산 에스테르(예, 글리신 에틸 에스테르)와 반응시켜 제조할 수 있다.

혼합된 비스-포스포르아미데이트 (Y가 둘다 질소이고, $R^{1'}$가 서로 다른 기(R^1 1 개는 아미노산으로부터 유도되고, 나머지 R^1은 아미노산에서 유도되거나 또는 다른 기(예, 알킬, 아릴, 아릴알킬 아민))인 화학식 1의 화합물)는 상기 기술된 방법에 의하여 다른 아민(예, 글리신 에틸 에스테르 및 알라닐 에틸 에스테르)을 적합하게 활성화된 포스포네이트(예, 디클로로포스포네이트)에 연속 첨가하여 제조할 수 있다. 혼합된 비스-포스포르아미데이트는 적합한 정제 기술(컬럼 크로마토그래피, HPLC 또는 재결정 방법)을 이용하여 기타 생산물(예, Y'가 둘다 질소이고, $R^{1'}$가 동일한 기인 화학식 1의 화합물)로부터 분리될 수 있는 것으로 생각된다. 별법으로, 혼합된 비스-포스포르아미데이트는 하기 방법으로 제조될 수 있다: 전술한 클로리데이트 방법을 통한 적합한 포스포네이트 모노에스테르(예, 페닐 에스테르 또는 벤질 에스테르)와 아민(예, 알라닌 에틸 에스테르 또는 모르폴린)의 커플링 후, 포스포르아미데이트 결합이 안정한 조건 (예, 적합한 수소화 조건)하에 포스포네이트 에스테르(예, 페닐 에스테르 또는 벤질 에스테르)를 제거하고, 생성된 모노-포스포르아미데이트를 전술한 클로리데이트 방법을 통하여 제2 아민(예, 글리신 에틸 에스테르)과 커플링시켜 혼합된 비스-포스포르아미데이트를 수득한다. 포스폰산의 모노 에스테르는 종래의 방법(예, 포스포네이트 디에스테르의 가수분해 또는 유럽 특허 제481 214호에 기술된 방법)을 이용하여 제조할 수 있다.

또한, 모노 포스포르아미데이트 모노 에스테르 (Y기 1 개가 O이고, 나머지 Y가 N인 화학식 1의 화합물)는 상기 기술한 연속 첨가 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 화학식(4)의 화합물로부터 생성된 디클로리데이트는 바람직하게는 적합한 염기(예, 후니그(Hunig's) 염기, 트리에틸아민)의 존재하에, 알콜(예, 페놀, 벤질 알콜, 2,2,2-트리플루오로에탄올) 0.7 내지 1 당량으로 처리할 수 있다. 상기 반응이 종결된 후, 아민(예, 알라닌 에틸 에스테르) 2 내지 10 당량을 반응물에 첨가하여 Y기 1 개가 O이고, 나머지 Y가 N인 화학식 1의 화합물을 수득한다. 별법으로, 포스포네이트 디에스테르(예, 디페닐 포스포네이트)의 선택적 가수분해(예, 수산화리튬 사용)는 또한 포스포네이트 모노 에스테르 (예, 포스포네이트 모노 페닐 에스테르)를 생성할 수 있으며, 포스포네이트 모노 에스테르는 혼합된 비스-포스포르아미데이트의 제조에 대하여 상술한 클로리데이트 방법을 통하여 아민(예, 알라닌 에틸 에스테르)과 커플링할 수 있다.

화학식 (4)의 화합물은 친핵성 치환 반응 조건하에 친전자성기 (예를 들어 알킬 할라이드, 알킬 술포네이트 등)로 알킬화되어, 포스포네이트 에스테르를 수득할 수 있다. 예를 들면, R^1이 아실옥시알킬기인 화학식 I의 화합물은 적절한 염기 (예, N,N'-디시클로헥실-4-모르폴린카르복사미딘, 후니그 염기 등)(Starrett, et al, J. Med. Chem., 1994, 1857)의 존재하에, 화학식(4)의 화합물을 적당한 아실옥시알킬 할라이드(예, Cl, Br, I; Elhaddadi, et al Phosphorus Sulfur, 1990, 54 (1-4): 143; Hoffmann, Synthesis, 1988, 62)로 직접 알킬화시켜 합성할 수 있다. 이들 아실옥시알킬 할라이드의 카르복실레이트 성분에는 아세테이트, 프로피오네이트, 2-메틸프로피오네이트, 피발레이트, 벤조에이트 및 기타 카르복실레이트가 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 적절하게는, 추가의 변형, 예를 들어 니트로기의 환원이 이들 아실옥시알킬 포스포네이트 에스테르의 형성 후에 도모될 수 있다. 예를 들면, J^2 내지 J^6가 각각 임의로 니트로기인 화학식(5)의 화합물이 적절한 환원 조건 (Dickson, et al, J. Med. Chem., 1996, 39: 661; Iyer, et al, Tetrahedron Lett., 1989, 30, 7141; Srivastva, et al, Bioorg. Chem., 1984, 12: 118)하에, J^2 내지 J^6가 각각 임의로 아미노기인 화학식(5)의 화합물로 전환될 수 있다. 또한, R^1이 시클릭 카르보네이트, 락톤 또는 프탈리딜기인 화학식 I의 화합물이 적절한 염기의 존재하에 화학식(4)의 화합물을 적절한 친전자성기 (예, 할라이드)로 직접 알킬화하여 합성할 수 있다 (예, NaH 또는 디이소프로필에틸아민, Biller et al., 미국 특허 제5,157,027호; Serafinowska et al., J. Med. Chem. 1995, 38: 1372; Starrett, et al., J. Med. Chem. 1994, 37:1857; Martin et al., J. Pharm. Sci. 1987, 76: 180; Alexander et al., Collect. Czech. Chem. Commun, 1994, 59: 1853; 유럽 특허 공개 제0632048A1호).

별법으로, 이들 포스포네이트 전구약은 또한 상응하는 디클로로포스포네이트를 알콜 (Alexander et al., Collect. Czech. Chem. Commun, 1994, 59: 1853)과 반응시켜 합성할 수 있다. 예를 들면, 적절한 염기 (예, 피리딘, 트리에틸아민 등)의 존재하에 디클로로포스포네이트를 치환된 페놀 및 아르알킬 알콜과 반응시켜 R^1이 아릴기(Khamnei et al., J. Med. Chem., 1996, 39:4109; Serafinowska et al., J. Med. Chem. 1995, 38: 1372; De Lombaert et al., J. Med. Chem., 1994, 37: 498) 또는 아릴알킬기(Mitchell et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 38: 2345)이고, Y가 산소인 화학식 I의 화합물을 수득한다. 디술피드 함유 전구약 (Puech et al., Antiviral Res., 1993, 22: 155) 또한 표준 조건하에 디클로로포스포네이트 및 2-히드록시에틸 디술피드로부터 제조할 수 있다. 적당한 경우, 이들 방법은 기타 형태의 전구약 (R1이 3-프탈리딘, 2-옥소-4,5-디데히드로-1,3-디옥솔란메틸 또는 2-옥소테트라히드로푸란-5-일기인 화학식 1의 화합물)의 합성에도 확장할 수 있다.

화학식(4)의 화합물의 디클로로포스포네이트 또는 모노클로로포스포네이트 유도체는 상응하는 포스폰산과 염소화제 (티오닐 클로라이드: Starrett, et al., J. Med. Chem., 1994, 1857, 옥살릴 클로라이드: Stowell et al., Tetrahedron Lett., 1990, 31: 3261 및 오염화인: Quast et al., Synthesis, 1974, 490)를 이용하여 생성할 수 있다. 별법으로, 디클로로포스포네이트는 또한 상응하는 디실릴 포스포네이트 에스테르 (Bhongle et al., Synth. Commun., 1987, 17, 1071) 또는 디알킬 포스포네이트 에스테르 (Still et al., Tetrahedron Lett., 1983, 24: 4405; Patois et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 1993, 130: 485)로부터 생성될 수 있다.

또한, 적당하게는 이들 전구약 중 몇몇은 미쓰노부 반응 (Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1; Campbell, J. Org. Chem., 1992, 52, 6331) 및 기타 커플링 반응 (예, 카르보디이미드 사용: Alexander et al., Collect. Czech. Chem. Commun, 1994, 59: 1853; Casara et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1992, 2: 145; Ohashi et al., Tetrahedron Lett., 1988, 29: 1189 및 벤조트리아졸릴옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 염: Campagne et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34: 6743)을 이용하여 제조할 수 있다.

몇몇의 경우에, R^1은 또한, 다음 반응 단계와 양립가능한 한 합성의 초기 단계에 도입될 수 있다. 예를 들면, R^1이 아릴기인 화학식 I의 화합물은 2-푸라닐 치환된 헤테로사이클을 금속화 (예, LDA 사용)시킨 후, 음이온을 디아릴 클로로포스페이트로 트랩핑함으로써 제조할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 화학적으로 결합된 혼합 에스테르(예, 문헌 [Meier et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7: 99]에 보고된 바와 같은 페닐 및 벤질 조합된 전구약)를 포함하는 혼합 포스포네이트 에스테르(예, 페닐 및 벤질 에스테르, 또는 페닐 및 아실옥시알킬 에스테르)일 수 있다.

치환된 시클릭 프로필 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트 에스테르는 상응하는 디클로로포스포네이트를 치환 1,3-프로판디올, 1,3-히드록시프로필아민 또는 1,3-프로판디아민과 반응시켜 합성할 수 있다. 치환 1,3-프로판디올의 제조에 유용한 몇 가지 방법을 하기에 예를 들어 서술하였다.

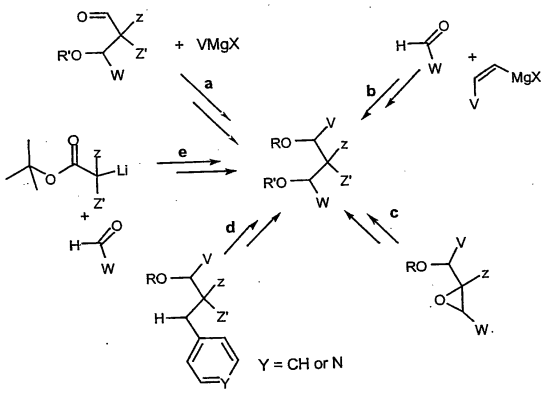
1,3-프로판디올, 1,3-히드록시프로필아민 및 1,3-프로판디아민의 합성 1,3-프로판디올, 1,3-히드록시프로필아민 및 1,3-프로판디아민의 합성

다양한 합성 방법이, (ⅰ) 1-치환된, (ⅱ) 2-치환된, (ⅲ) 1,2- 또는 1,3-고리화 1,3-프로판디올, (ⅳ) 1,3-히드록시프로필아민 및 1,3-프로판디아민과 같은 다양한 형태의 1,3-프로판디올 제조에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 전구약 잔기 상의 치환기 (예, 1,3-프로판디올기 상의 치환기)는 이들 디올, 히드록시아민 및 디아민을 합성하는 동안 또는 화학식 4의 화합물에 이 화합물을 커플링시킨 후에 도입 또는 변형될 수 있다.

(ⅰ) 1-치환된 1,3-프로판디올(ⅰ) 1-치환된 1,3-프로판디올

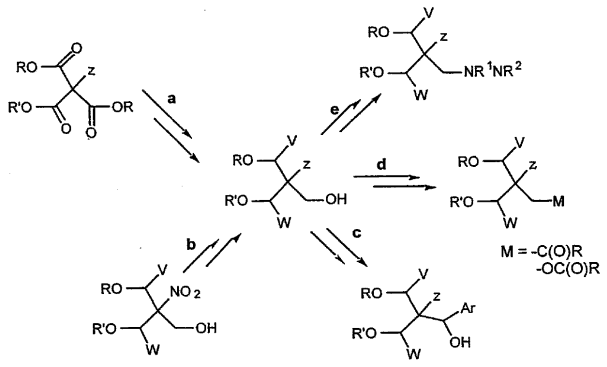
본 발명의 화합물 합성에 유용한 1,3-프로판디올은 다양한 합성 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 1-히드록시프로판-3-알에 아릴 그리냐드를 첨가하여 1-아릴-치환된 1,3-프로판디올을 수득한다 (경로 a). 이 방법은 다양한 아릴 할라이드의 1-아릴 치환된-1,3-프로판디올로의 전환에 적절하다 (Coppi et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 911). 아릴 할라이드의 1-치환된 1,3-프로판디올로의 전환은 또한 헤크 반응 (예, 1,3-디옥스-4-엔에 의한 커플링) 후, 환원 및 연속 가수분해 반응 (Sakamoto et al., Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6845)을 이용하여 달성할 수 있다. 또한, 다양한 방향족 알데히드를 알케닐 그리냐드 첨가 반응 후, 붕화수소화-보론화 반응을 이용하여 1-치환된-1,3-프로판디올로 전환시킬 수 있다 (경로 b). t-부틸 아세테이트 금속 에놀레이트를 방향족 알데히드에 첨가한 후, 에스테르를 환원시켜 1,3-프로판디올을 수득한다 (경로 e)(Turner., J. Org. Chem., 1990, 55 4744). 별법으로, 공지된 방법을 사용한 신나밀 알콜의 에폭시화 (예, 샤프리스 에폭시화 및 기타 비대칭 에폭시화 반응) 후, 환원 반응 (예, Red-Al 사용)시켜 다양한 1,3-프로판디올을 수득한다 (경로 c). 별법으로, 거울이성질체적으로 순수한 1,3-프

로판디올은 히드록시에틸 아릴 케톤 유도체의 키랄 보란 환원을 이용하여 수득할 수 있다 (Ramachandran et al., Tetrahedron Lett., 1997, 38, 761). 1-헤테로아릴 치환기 (예, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐)가 있는 프로판-3-올을 N-옥시드 형성 반응시킨 후, 아세트산 무수물 조건하에서 재배열 반응시켜, 산소화하여 1-치환된 1,3-프로판디올을 수득할 수 있다 (경로 d) (Yamamoto et al., Tetrahedron, 1981, 37, 1871).



(ii) 2-치환된 1,3-프로판디올:(ii) 2-치환된 1,3-프로판디올:

화학식 I의 화합물의 합성에 유용한 각종 2-치환된 1,3-프로판디올은 공지된 화학 (Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1989)을 이용하여 2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올로부터 제조할 수 있다. 예를 들면, 공지된 조건하에 트리알콕시카르보닐메탄의 환원은 완전한 환원 (경로 a)을 통해 트리올을 수득하거나, 또는 에스테르기 중 1 개의 선택적인 가수분해 후, 나머지 2 개의 에스테르기의 환원을 통해 비스(히드록시메틸)아세트산을 수득한다. 니트로트리올 또한 환원 제거 (경로 b)를 통해 트리올을 수득하는 것으로 공지되어 있다 (Latour et al., Synthesis, 1987, 8, 742). 또한, 2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올은 공지된 화학 (Greene et al., Protective Groups In Organic Synthesis; Wiley, New York, 1990)을 이용하여, 아실 클로라이드 또는 알킬 클로로포르메이트 (예, 아세틸 클로라이드 또는 메틸 클로로포르메이트)를 사용하여, 모노 아실화 유도체 (예, 아세틸, 메톡시카르보닐)로 전환될 수 있다 (경로 d). 또한, 기타 관능기를 조작하여 2-(히드록실메틸기를 알데히드로 산화시킨 후, 아릴 그리냐드와 첨가반응시켜 1,3-프로판디올을 제조할 수 있다 (경로 d). 또한, 중간체 알데히드 환원 아민화 반응 (경로 e)을 통해 알킬 아민으로 전환될 수 있다.



(iii) 고리화 1,3-프로판 디올:(iii) 고리화 1,3-프로판 디올:

V 및 Z 또는 V 및 W가 4 개의 탄소를 통하여 결합되어 고리를 형성하는 화학식 I 의 화합물이 1,3-시클로헥산디올로부터 제조될 수 있다. 예를 들면, 시스, 시스-1,3,5-시클로헥산트리올은 변형되어, 기술된 바와 같이 2-치환-1,3-프로판디올로 변형될 수 있다. 이러한 변형은 시클릭 포스포네이트 1,3-프로판디올 에스테르의 형성 이전 또는 이후에 수행될 수 있다. 또한, 다양한 1,3-시클로헥산디올이 딜즈-알더 반응 (예, 피론을 디엔으로서 사용: Posner et al., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5295)을 이용하여 제조될 수 있다. 1,3-시클로헥산디올 유도체는 또한 기타 시클로첨가 반응 방법학을 통해 제조될 수 있다. 예를 들면, 니트릴 옥시드를 올레핀에 시클로 첨가한 후, 생성된 시클로 부가물을 공지된 화학 (Curran et al., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 6023)을 이용하여, 2-히드록시메틸시클로헥산올로 전환될 수 있는 2-케토에탄올 유도체로 전환될 수 있다. 별법으로, 1,3-시클로헥산디올에 대한 전구체가 퀸산으로부터 제조될 수 있다 (Rao et al., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 547).

(iv) 키랄 치환된 1,3-히드록시아민 및 1,3-디아민의 합성 (iv) 키랄 치환된 1,3-히드록시아민 및 1,3-디아민의 합성

거울상이성질체적으로 순수한 3-아릴-3-히드록시프로판-1-아민은 3-클로로프로피오페논의 CBS 거울상선택적 촉매 반응시킨 후, 할로기를 치환시켜 합성하여, 필요한 2차 또는 1차 아민을 제조한다 (Corey, et al., Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5207). 전구약 잔기의 키랄 3-아릴-3-아미노 프로판-1-올 형태는 키랄적으로 순수한 올레핀 및 아릴알데히드의 치환된 니트론의 1,3-이극성 첨가 후, 생성되는 이속사졸리딘의 환원에 의해 수득할 수 있다 (Koizumi et al., J. Org. Chem., 1982, 47, 4005). 또한, 치환된 이속사졸리딘을 형성하기 위한 1,3-극성 첨가에서 키랄 도입은 키랄 포스핀 팔라듐 착체에 의해 수득가능하며, δ-아미노 알콜을 거울상선택적으로 형성한다 (Hori, et al., J. Org. Chem., 1999, 64, 5017). 별법으로, 광학적으로 순수한 1-아릴 치환된 아미노 알콜은 상응하는 키랄 에폭시 알콜을 목적 아민으로 선택적 개환반응시켜 수득한다 (Canas et al., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 6931).

1,3-이치환된 아미노알콜의 부분입체선택적 합성 방법을 위한 여러가지 방법이 공지되어 있다. 예를 들면, (E)-N-신나밀트리클로로아세트아미드를 차아염소산으로 처리하면 높은 부분입체선택성으로 에리트로-β-클로로-α-히드록시-δ-페닐프로판아민으로 쉽게 가수분해되는 트랜스-디히드로옥사진을 생성한다 (Commercom et al., Tetrahedron Lett., 1990, 31, 3871). 또한, 1,3-아미노알콜의 부분입체선택적 형성은 광학적으로 순수한 3-히드록시 케톤의 환원 아민화에 의해 달성된다 (Haddad et al., Tetrahedron Lett., 1997, 38, 5981). 또다른 접근으로, 3-아미노케톤이 선택적인 수소화 환원에 의해 높은 입체선택성으로 1,3-이치환된 아미노알콜로 변형된다 (Barluenga et al., J. Org. Chem., 1992, 57, 1219).

상기 언급한 모든 방법은 상응하는 V-Z 또는 V-W 고리화 키랄 아미노알콜 제조에 적용될 수 있다. 또한, 상기 광학적으로 순수한 아미노알콜은 또한 상기 섹션에서 미리 기술한 방법에 의해 광학적으로 순수한 디아민을 수득하는 공급원이다.

제형제형

본 발명의 화합물은 약 0.01 ㎎/㎏/투여 내지 약 100 ㎎/㎏/투여, 바람직하게는 약 0.1 ㎎/㎏/투여 내지 약 10 ㎎/㎏/투여의 전체 1일 투여량으로 경구 투여된다. 활성 성분의 방출 속도를 조절하기 위해 서방성 제제를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 투여는 편의에 따라 다양하게 분리된 투여량으로 투여될 수 있다. 기타 방법이 사용되는 경우 (예, 정맥내 투여), 화합물은 피검 조직에 0.05 내지 10㎎/㎏/시, 바람직하게는 0.1 내지 10 ㎎/㎏/시의 속도로 투여된다. 이러한 속도는 이들 화합물이 하기하는 바와 같이 정맥내 투여되는 경우 쉽게 유지될 수 있다.

본 발명의 목적으로, 화합물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 제형으로 경구, 비경구, 흡인 스프레이, 국소, 또는 직장을 포함하는 여러가지 방법에 의해 투여될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 비경구에는 다양한 주입 기법에 의한 피하, 정맥내, 근육내 및 동맥내 주사가 있다. 본원에서 사용된 동맥내 및 정맥내 주사에는 카테터를 통한 투여가 있다. 경구 투여가 일반적으로 바람직하다.

활성 성분을 함유하는 제약 조성물은 목적 투여 방법에 적절한 임의의 형태일 수 있다. 경구 용도로 사용되는 경우, 예를 들면, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁제, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르가 제조될 수 있다. 경구 용도 목적의 조성물은 제약 조성물의 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있으며, 상기 조성물은 식감이 좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 착향제, 착색제 및 보존제를 포함하는 하나 이상의 제제를 사용할 수 있다. 정제의 제조에 적절한 비독성 제약학적으로 허용가능한 부형제와의 혼합물 내에 활성 성분을 함유하는 정제 또한 허용가능하다. 이들 부형제는 예를 들면, 비활성 희석제, 예를 들어 탄산 칼슘 또는 나트륨, 락토오스, 인산 칼슘 또는 나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석일 수 있다. 정제는 코팅되지 않거나, 또는 미세캡술화를 포함하는 공지된 기법으로 코팅되어 위장관 내에서 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공할 수 있다. 예를 들면, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 단독으로 또는 왁스와 혼합하여 사용될 수 있다.

경구용 제형은 또한 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들면, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 유성 매질, 예를 들어 낙화생유, 액상 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

본 발명의 수성 현탁제는 수성 현탁제 제조에 적절한 부형제와의 혼합물 내에 활성 물질을 함유한다. 상기 부형제는 현탁화제, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검 및 분산제 또는 습윤제, 예를 들어 천연 포스파티드 (예, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합생성물 (예, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합생성물 (예, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합생성물 (예, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트)를 포함한다. 수성 현탁제는 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸 또는 n-프로필-p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 착향제 및 하나 이상의 감미제, 예를 들어 슈크로오스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

유성 현탁제는 식물성유, 예를 들어 아라키스유, 올리브유, 참깨유 또는 코코넛유 중에, 또는 미네랄유, 예를 들어 액상 파라핀 중에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 경구 현탁제는 증점제, 예를 들어 밀납, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 상기한 바와 같은 감미제 및 착향제가 식감이 좋은 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 산화방지제를 첨가하여 보존할 수 있다.

수 첨가에 의한 수성 현탁제 제조에 적절한 본 발명의 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와의 혼합물로 활성 성분을 제공한다. 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 상기 예시된 것들이다. 부가 부형제, 예를 들면, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 또한 수 중 유(oil-in-water) 에멀젼 형태일 수 있다. 유상은 식물성유, 예를 들어 올리브유 또는 아라키스유, 미네랄유, 예를 들어 액상 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 에멀젼화제는 천연 고무, 예를 들어 아카시아 검 및 트라가칸트 검, 천연 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들어 소르비탄 모노올리에이트 및 에틸렌 옥시드와 이들 부분 에스테르의 축합

생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트일 수 있다. 에멀젼은 또한 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 소르비톨 또는 슈크로오스와 제형화될 수 있다. 상기 제형은 또한 점활제, 보존제, 착향제 또는 착색제를 함유할 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 멸균 주사용 제제, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 올리아긴성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 상기한 현탁화제를 사용하여 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 1,3-부탄디올 등의 용액과 같은 비독성 비경구적으로 허용가능한 희석액 또는 용매 중의 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있거나, 또는 동결건조된 분말일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매에는 물, 링거 용액 및 등장 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 독하지 않은 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 마찬가지로 지방산, 예를 들어 올레산이 주사용 제제에 사용될 수 있다.

단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 처리되는 숙주 및 특정 투여 방법에 따라 다양하다. 예를 들면, 인간에 대한 경구 투여 목적의 서방성 제형은 전체 조성물의 약 5 내지 약 95 %일 수 있는 담체 물질의 적절량 및 편의량으로 배합된 활성 물질 대략 1 내지 1000 ㎎을 함유할 수 있다. 투여를 위해 용이하게 측정 가능한 양을 제공하도록 제약 조성물을 제조할 수 있다. 예를 들면, 정맥내 주입용 수용액은 약 30 ㎖/hr의 속도로 적절한 부피의 주입이 발생할 수 있도록, 용액의 ㎖ 당 활성 성분 약 3 내지 330 ㎍을 함유해야 한다.

주지한 바에 따라, 경구 투여에 적절한 본 발명의 제형은 분리 단위, 예를 들어 각각 활성 성분의 소정량을 함유하는 캡슐, 샤세 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 내의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 거환약, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

정제는 임의로 하나 이상의 부속 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유 흐름 형태로 활성 성분을 적절한 기계 내에서 압축할 수 있고, 임의로 결합제 (예, 포비돈, 젤라틴, 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 비활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 포비돈, 가교결합된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 계면활성제 또는 분산화제와 혼합된다. 성형된 정제는 적절한 기계 내에서 비활성 액체 희석제로 보습된 분말 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 코팅 또는 스코어될 수 있으며, 목적 방출 프로필을 제공하기 위해 예를 들면, 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 다양한 비율로 사용하여 느린 또는 조절된 활성 성분의 방출을 제공할 수 있다. 정제는 임의로 장 코팅으로 제공될 수 있어, 위 외의 소화관의 일부에서 방출을 제공한다. 상기 화합물이 산 가수분해에 민감한 경우, 화학식 1의 화합물이 특히 유리하다.

구강을 통한 국소 투여에 적절한 제형은 활성 성분을 착향된 베이스, 통상, 슈크로오스 및 아카시아 또는 트라간트 내에 함유하는 로젠지; 활성 성분을 비활성 베이스, 예를 들어 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로오스 및 아카시아 내에 함유하는 파스틸; 활성 성분을 적절한 액체 담체 내에 함유하는 구강청정제를 포함한다.

직장 투여용 제형은 예를 들면, 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적절한 베이스를 이용한 좌약으로서 제공될 수 있다.

질 투여에 적절한 제형은 적절하게 당 분야에 공지된 담체를 활성 첨가제 외에 첨가하여 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포체 또는 스프레이 제형으로서 제공될 수 있다.

비경구 투여에 적절한 제형에는 산화방지제, 완충액, 정균제 및 목적 수용체의 혈액과 제형화 등장인 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 증점제를 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁제가 있다. 제형은 단위 투여 또는 다중 투여 밀봉된 용기, 예를 들면, 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 사용 직전에, 멸균 액체 담체, 예를 들면 주사용수를 첨가하기만 하면 되는 동결건조 상태로 저장될 수 있다. 주사용액 및 현탁액은 상기한 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제공될 수 있다.

바람직한 단위 투여 형태는 프럭토스 1,6-비포스파타제 억제제 화합물의 1일 투여 또는 단위, 1일 부-투여 또는 이의 적절한 분획을 포함하는 것들이다.

그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정한 투여량은 사용된 특정 화합물의 활성; 처리할 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이요법; 투여 시간 및 경로; 배설율; 미리 투여된 기타 약물; 및 치료할 특정 질병의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존하는 것으로 이해될 뿐만 아니라, 당업자에게 잘 공지되어 있다.

이용이용

FBPase 억제제는 당뇨병, 저혈당을 처리하는데 사용될 수 있거나 글루코스 신합성을 억제하는데 사용될 수 있다.

FBPase 억제제는 또한 과잉의 글리코겐 저장 질병의 치료에 사용될 수 있다. 간의 과잉 글리코겐 저장물은 일부 글리코겐 저장 질병을 갖고 있는 환자에게서 발견된다. 간접적인 경로가 글리코겐 합성에 상당한 영향을 주기 때문에 (Shulman, G.I. Phys. Rev . 72: 1019-1035 (1992)), 간접적인 경로의 억제 (글루코스신합성 환류)가 글리코겐 과생성을 감소시킨다.

FBPase 억제제는 또한 증가된 인슐린 수준과 관련된 질병의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 증가된 인슐린 수준은 심혈관 합병증 및 아테롬성경화의 위험 증가와 관련된다 (Folsom et al., Stroke , 25: 66-73 (1994); Howard, G. et al., Circulation 93: 1809-1817 (1996)). FBPase 억제제는 간의 글루코스 섭취에 의한 식후 글루코스 수준을 감소시킬 것이 기대된다. 이러한 효과는 비 당뇨병 (또는 예비 당뇨, 즉, 간의 글루코스 생성(이하, HGO)을 증가시키지 않거나, 또는 혈당 수준을 촉진)인 개체에게서 후발생된다. 증가된 간의 글루코스 섭취량은 인슐린 분비를 감소시킴으로써, 증가된 인슐린 수준으로부터 야기되는 질병 또는 합병증의 위험을 감소시킨다.

본 발명의 한 측면은 시클릭 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트의 효과적인 전환을 일으키는 신규 아릴 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트의 전구약의 용도에 관한 것이다. 시클릭 1,3-프로파닐 에스테르 함유 화합물은 간 및 이들 특정 효소를 함유하는 기타 조직에서 다량으로 발견되는 p450 효소에 의해 산화된다.

본 발명의 또다른 측면에서, 이 전구약은 또한 본 발명의 시클릭 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트가 모약물을 분해하는 효소의 작용을 저해할 수 있기 때문에, 약동학적 반감기를 연장시키는데 사용될 수 있다.

본 발명의 또다른 측면에서, 이 전구약은 다양한 신규 전구약의 상이한 속도로 간에서 서서히 산화되기 때문에, 모약물의 지속적인 운반을 달성하는데 사용될 수 있다.

본 발명의 신규한 시클릭 1,3-프로파닐 에스테르는 또한 본 발명의 시클릭 1,3-프로파닐 에스테르를 산화시키는 경향이 있는 p450 이소자임의 풍부한 양을 함유하는 간에 특정 약물의 분포를 증가시켜, 유리 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트를 제조하는 데 사용될 수 있다.

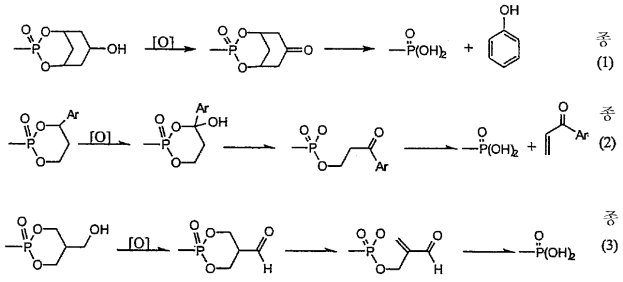
본 발명의 다른 측면에서, 시클릭 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트 전구약은 약물의 경구적 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

이들 양태는 하기에 더욱 상세히 기술된다.

간 특이성의 증거는 실시예 E에 기재된 전구약의 경구 투여 및 정맥내 투여 후 모두에서 생체내에서 나타날 수 있다.

시클릭 1,3-프로파닐 에스테르의 전구약 분해 메카니즘시클릭 1,3-프로파닐 에스테르의 전구약 분해 메카니즘

시클릭 1,3-프로파닐 에스테르 전구약은 래트와 인간의 간 미소체의 존재하에 새롭게 단리된 래트 간세포에 의하여, 그리고 시토크롬 P450 억제제에 의하여 빠르게 분해된다. 이소자임 시토크롬 CYP3A4가 약물 구성에 대한 케토코노졸 억제에 기초한 산화에 감응한다고 생각된다. 시토크롬 P450 1족 및(또는) 2족의 억제제는 약물 분해를 억제하는 것으로 보이지 않는다. 또한, 이러한 특이 전구약은 CYP340에 의하여 분해되지만, 이 종류의 다른 전구약들은 다른 P450에 대한 지지체일 수 있다.



본 발명의 시클릭 1,3-프로파닐 에스테르가 상기 메카니즘으로 한정되는 것은 아니나, 일반적으로, 각 에스테르는 미소체 산화에 민감한 기 또는 분자 (예, 알콜, 벤질 메틸 양성자)를 함유하여, 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트 이산기의 β-제거에 의해 수용액 내에서 모화합물을 파괴하는 중간체를 생성한다.

종 (1) 전구약은 Z'=히드록실이거나 또는 인접한(같은자리:germinal) 산성 양성자와 등가인 히드록실을 갖기 때문에, P450 산화를 쉽게 수행한다. D'는 수소이며, 이는 최종 제거 이후 페놀을 생성하게 한다.

종 (2)는 일반적으로 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택된 V를 갖는다. 이 종의 전구약은 벤질 메틴 양성자(V가 결합된 탄소의 양성자)에서 P450 산화를 쉽게 수행한다. 1-알케닐 및 1-알키닐의 경우, 알릴 양성자도 유사하게 거동한다. 이 산화 메카니즘을 수행하기 위해서는 V에 대하여 같은자리 수소가 있어야 한다. Z, W 및 W'는 이 종의 전구약에 산화 부위가 없기 때문에, 광범위한 치환이 가능하다. 한 측면에서, Z는 이 종의 전구약의 산화의 부산물인 아릴비닐 케톤의 돌연변이성 또는 독성을 저하시킬 수 있는 전자 공여기일 수 있다. 그러므로, 이 측면에서 Z는 $-OR^2$, $-SR^2$ 또는 $-NR^2{}_2$이다.

이 종의 전구약에서, V와 W는 서로에 대하여 시스이거나 또는 서로에 대하여트랜스일 수 있다. 종 (2) 메카니즘은 일반적으로 V와 Z가 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통해 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기가 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴기와 융합된, 임의로 1 개의 이종 원자를 함유하는 시클릭 1,3-프로파닐 에스테르에 대한 산화 메카니즘을 기술하고 있다.

종 (3)은 Z^2가 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-SR^3$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, $-CH$(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$ 및 $-CH_2NH$아릴로 이루어진 군에서 선택된 화합물을 포함한다.

종 (3) 전구약은 Z^2가 히드록실 또는 인접한(같은 자리) 산성 양성자와 등가인 히드록실(예, -$CHR^2OC(O)R^3$, -CHR^2N_3)을 함유하기 때문에 P450 산화를 쉽게 수행한다. Z^2기는 또한 벤질 메틴 양성자 또는 등가물(예, -CH_2아릴, -$CH(CH=CR^2{}_2)OH$)을 갖기 때문에 P450 산화를 쉽게 수행할 수 있다. Z^2가 -SR^2인 경우에는, 술폭시드 또는 술폰으로 산화되어 베타-제거 단계를 개선시키는 것으로 생각된다. Z^2가 -CH_2NH아릴인 경우, 질소에 가까운 탄소는 산화되어 ½-아미날을 제조하며, 이는 상기 종 (3)에 나타낸 바와 같이 알데히드(-C(O)H)로 가수분해된다. V^2, W^2 및 W" 는 이 종의 전구약에 산화 부위가 없기 때문에, 광범위한 V^2, W^2 및 W" 치환이 가능하다.

상기 나타낸 종 (3) 메카니즘은 일반적으로 V^2와 Z^2가 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 5 내지 7 개의 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 임의로 1 개의 이종 원자를 갖고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y기 모두로부터 3 개의 원자로 된 탄소에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 치환되는 시클릭 1,3-프로파닐 에스테르에 대한 산화 메카니즘을 일반적으로 기술하고 있다. 이 종의 전구약은 P450 산화를 수행하며, 상기 기술된 종(3)의 화합물과 동일한 메카니즘에 의해 산화한다. 광범위한 W'와 W기가 적합하다.

분해의 메카니즘은 하기 메카니즘에 의하여 진행될 수 있다. 이 메카니즘에 대한 추가의 증거는 분해의 부산물을 분석함으로써 나타난다. Y가 -O-인 것으로 나타난 종(1)의 전구약은 페놀을 생성하는 반면에, Y가 -O-인 것으로 나타난 종 (2)의 전구약은 페닐 비닐 케톤을 생성한다.

중간체 포스포르아미데이트가 동일한 메카니즘에 의하여 중간체 포스포네이트 또는 포스포르아미데이트를 생성하기 때문에, Y가 산소 함유 잔기 보다는 질소인 시클릭 포스포르아미데이트가 전구약으로 작용할 수 있다. 포스포르아미데이트(-$P(O)(NH_2)O$-가 포스포네이트 (-PO_3^{2-})로 전환된다.

실시예

실시예 화합물 특성화를 위한 HPLC 조건실시예 화합물 특성화를 위한 HPLC 조건

280 또는 250 nm에 고정시킨 UV 탐지기의 YMC ODS-Aq, Aq-303-5, 50 ×4.6 mm ID, S-5 ㎛, 120 A 컬럼을 이용하여 HPLC를 수행하였다.

HPLC 용출 프로그램: 2.5 mL/분 유속

[표 29]

시간 (분)	% 아세토니트릴(A)	% 완충액[a] (B)
0.0	0	100
6.0	100	0
6.1	0	100
8.0	0	100
[a]완충액= 95:5:0.1 물:메탄올:아세트산		

실시예 1실시예 1

5-(3,5-디니트로페닐)-2-푸란포스폰산 (화합물 1.01)의 제조5-(3,5-디니트로페닐)-2-푸란포스폰산 (화합물 1.01)의 제조

단계 A단계 A디에틸 에테르 1 mL 중의 푸란 (1 mmol)의 용액을 -78 ℃에서 0.5 시간 동안 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민(TMEDA)(1 mmol) 및 nBuLi (1.1 mmol)로 처리하였다. 생성된 용액을 -60 ℃에서 디에틸 에테르 1 mL 중의 디에틸 클로로포스페이트 (1.33 mmol)의 용액에 캐뉼라로 주입하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 추가의 16 시간 동안 교반하였다. 75 ℃/0.2 mm로 추출 및 증류하여 디에틸 2-푸란포스포네이트를 투명 오일로 제조하였다.

단계 B단계 BTHF 2 ml 중의 디에틸 2-푸란포스포네이트(1 mmol)의 용액을 -78 ℃로 냉각시키고, -78 ℃에서 20 분 동안 THF 5 ml 중의 리튬 디이소프로필아미드(LDA)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78 ℃에서 20 분 동안 교반하고, -78 ℃에서 20 분 동안 THF 1 ml 중의 트리부틸틴 클로라이드(1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 -78 ℃에서 15 분 동안 교반하고, 25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 디에틸 5-트리부틸스탄닐-2-푸란포스포네이트를 무색 오일로 수득하였다.

단계 C단계 C디옥산 6 ml 중의 디에틸 5-트리부틸스탄닐-2-푸란포스포네이트(1 mmol), 1-요오도-2,4-디니트로벤젠(1 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.05 ml)의 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 크로마토그래피하여 디에틸 5-(3,5-디니트로페닐)-2-푸란포스포네이트를 고형 발포체로 수득하였다.

단계 D단계 DCH_2Cl_2 10 ml 중의 디에틸 5-(3,5-디니트로페닐)-2-푸란포스포네이트 (1 mmol) 및 TMSBr (6 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후 증발시켰다. 잔류물을 85/15 CH_3CN/물에 용해시킨 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2에 현탁시키고, 표제 화합물 (1.01)을 옅은 노란색 고체로 수거하였다: HPLC R_t=5.30 분; 음이온 전자분무기 MS M-1 실측치: 313. 하기 시약들은 디에틸 5-트리부틸스탄닐-2-푸란포스포네이트와 커플링되고, 실시예 1에 기술된 바와 같이 단계 C 및 D를 이용하여 각각의 실시예 화합물(괄호로 나타냄)로 전환된다: 2-브로모-4,6-디니트로아닐린(1.02), 클로로-2-요오도아니솔(1.03); 2,5-디클로로-1-요오도벤젠(1.04); N1-메틸-2-요오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-술폰아미드(1.05); N1-메틸-4-클로로-2-요오도벤젠-1-술폰아미드(1.06); N1-메틸-2-요오도벤젠-1-술폰아미드(1.07); N1-프로필-4-클로로-2-요오도벤젠-1-술폰아미드(1.08); 2-요오도페놀(1.09); 5-요오도-m-크실렌(1.10); 1-브로모-3-요오도벤젠(1.11); 4-요오도아닐린(1.12); 2,5-디메톡시-4-요오도클로로벤젠(1.13); N1-(4-클로로벤질)-2-요오도벤즈아미드(1.14); N1-(4-클로로페네틸)-2-요오도벤즈아미드(1.15); N1-벤질-2-요오도벤젠-1-술폰아미드(1.16); 2-요오도벤젠술폰아미드(1.17); 1-요오도-2,3,4,5,6-펜타메틸벤젠(1.18); 3-요오도프탈산(단계 C에 요오도에탄 및 디이소프로필아민 포함시킴, 1.19); 4-요오도-2-메틸아세트아닐리드(1.20); 3,5-디클로로-2-요오도톨루엔(1.21); 메틸 5-히드록시-2-요오도벤조에이트(1.22); 2-요오도-5-메틸벤즈아미드(1.23); 5-히드록시-2-요오도벤조산 (단계 C에 요오도에탄 및 디이소프로필아민 포함시킴, 1.24); 1-요오도-4-니트로벤젠(1.25); N1-(2,4-디플루오로페닐)-2-요오도벤즈아미드(1.26); 3,5-디클로로-1-요오도벤젠(1.27); 3-요오도페놀(1.28); 3-브로모-5-요오도벤조산(1.29); 3-브로모-4,5-디메톡시벤즈알데히드(1.30); 1-요오도-2-니트로벤젠(1.31); 2-요오도비페닐(1.32); 2-요오도벤조산 (단계 C에서 포함된 요오도에탄 및 디이소프로필아민, 1.33); 1-브로모-4-요오도벤젠(1.34); 3'-브로모프로피오페논(1.35); 3-브로모-4-메톡시벤조니트릴(1.36); 1-에틸-2-요오도벤젠(1.37); 2-브로모-3-니트로톨루엔(1.38); 4-요오도아세트아닐리드(1.39); 2,3,4,5-테트라메틸요오도벤젠(1.40); 3-브로모비페닐(1.41); 4-클로로-2-요오도벤젠술폰아미드(1.42); N1-(4-요오도페닐)-2-테트라히드로-1H-피롤-1-일아세트아미드(1.43); 3,4-디메틸요오도벤젠(1.44); 2,4-디니트로요오도벤젠(1.45); 3-요오도벤질아민(1.46); 2-플루오로-4-요오도아닐린(1.47); 3-요오도벤질 알콜(1.48); 2-브로모-1-요오도벤젠(1.49); 2-브로모페네틸 알콜(1.50); 4-요오도벤즈아미드(1.51); 4-브로모벤조니트릴(1.52); 3-브로모벤조니트릴(1.53); 2-브로모벤조니트릴(1.54); 4-브로모-2-니트로아닐린(1.55); 2-요오도이소프로필벤젠(1.56); 6-아미노-2-클로로-3-브로모피리딘(실온에서 2 시간 동안 6-아미노-2-크로로벤젠(1 mmol)을 아세트산(4 ml) 중의 브롬(1 mmol)과 반응시킨 후, 증발시키고 크로마토그래피하여 6-아미노-2-클로로-3-브로모피리딘을 수득하는 반응으로부터 유도됨)(1.57); 3-브로모-4-메틸티오펜(1.58); 2-브로모-4클로로아닐린(1.59); 1-브로모-3-클로로-5-플루오로아닐린(1.60); 2-브로모-4-시아노아니솔(1.61); 2-브로모-4-니트로톨루엔(1.62); 3-니트로-5-플루오로-1-요오도벤젠(1.63); 2-요오도-4-카르보메톡시아닐린(1.64); 2-브로모-4-니트로아니솔(1.65); 2-클로로-1-요오도-5-트리플루오로메틸벤젠(1.66) 및 1-브로모-2,5-비스-(트리플루오로메틸)벤젠(1.67).

실시예 2실시예 2

5-(4-플루오로페닐)-2-푸란포스폰산(화합물 2.01)의 제조5-(4-플루오로페닐)-2-푸란포스폰산(화합물 2.01)의 제조

단계 A.단계 A.THF 2 ml 중의 디에틸 2-푸란포스포네이트 (실시예 1, 단계 A에 기술된 바와 같이 제조)(1 mmol)의 용액을 -78 ℃로 냉각시키고, -78 ℃에서 20 분 동안 THF 2 ml 중의 리튬 이소프로필시클로헥실아미드(LICA)(1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78 ℃에서 20 분 동안 교반하고, THF 1 ml 중의 요오드(1 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 20 분 동안 첨가하였다. 이 혼합물을 이후 -78 ℃에서 20 분 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 5-요오도-2-푸란포스포네이트를 노란색 오일로 수득하였다.

단계 B단계 BDMF 6 ml 중의 디에틸 5-요오도-2-푸란포스포네이트 (1 mmol), 4-플루오로페닐보론산 (2 mmol), 디이소프로필에틸아민 (DIEA) (4 mmol) 및 비스(아세토니트릴)디클로로팔라듐(II) (0.05 mmol)의 혼합물을 75 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 디에틸 5-(4-플루오로페닐)-2-푸란포스포네이트를 오일로 수득하였다.

단계 C단계 C실시예 1, 단계 D를 이 물질에 적용하여 표제 화합물(2.01)을 백색 고체로 수득하였다. HPLC R_t = 5.09 분; 음이온 전자분무기 MS M-1 실측치: 241.

2,4-디클로로페닐보론산을 이 방법으로 치환시켜 화합물 2.02를 수득하였다. 3-아미노-5-카르보메톡시페닐보론산을 이 방법으로 치환시켜 화합물 2.03을 수득하였다.

실시예 3실시예 3

5-(4-브로모-3-아미노페닐)-2-푸란포스폰산 (화합물 3.01)의 제조 5-(4-브로모-3-아미노페닐)-2-푸란포스폰산 (화합물 3.01)의 제조

단계 A단계 A실시예 2의 단계 B에 기술된 바와 같이 3-아미노페닐보론산 히드로클로라이드를 디에틸 5-요오도-2-푸란포스포네이트와 반응시켜 디에틸 5-(3-아미노페닐)-2-푸란포스포네이트를 오일로 제조하였다.

단계 B단계 BCCl_4 30 ml 중의 디에틸 5-(3-아미노페닐)-2-푸란포스포네이트(1 mmol), NBS (0.9 mmol) 및 AIBN (0.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 디에틸 5-(4-브로모-3-아미노페닐)-2-푸란포스포네이트를 오일로 수득하였다.

단계 C단계 C실시예 1의 단계 D를 이 물질에 적용하여 표제 화합물 (3.01)을 백색 고체로 제조하였다. HPLC R_t = 4.72 분; 음이온 전자분무기 MS M-1: 316/318.

실시예 4실시예 4

5-(3-(푸르푸릴아미노메틸)페닐)-2-푸란포스폰산 (화합물 4.01)의 제조 5-(3-(푸르푸릴아미노메틸)페닐)-2-푸란포스폰산 (화합물 4.01)의 제조

단계 A단계 A실시예 2의 단계 B에 기술된 바와 같이 3-포르밀페닐보론산을 디에틸 5-요오도-2푸란포스포네이트와 반응시켜 디에틸 5-(3-포르밀페닐)-2-푸란포스포네이트를 오일로 제조하였다.

단계 B단계 BDMSO 10 ml 중의 디에틸 5-(3-포르밀페닐)-2-푸란포스포네이트 (l mmol), 푸르푸릴아민 (4 mmol), 트리메틸오르토포르메이트 (5 mmol), 아세트산 (2 mmol)의 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, $NaBH_4$ (6 mmol)를 첨가하고, 추가로 16 시간 동안 계속하여 교반하였다. 용매를 증발시키고, 디에틸 5-(3-(푸르푸릴아미노메틸)페닐)-2-푸란포스포네이트를 함유한 조 생성물 혼합물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

단계 C단계 C단계 B의 생성물 혼합물 및 CH_2Cl_2 10 ml 중의 TMSBr (6 mmol)을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 85/15 CH_3CN/물에 용해시킨 후, 용매를 증발시켰다. 혼합물을 디이소프로필에틸아민 (2 mmol)과 함께 메탄올에 용해시키고, 1 시간 동안 DOWEX(등록상표) lX8-400 포르메이트 수지와 혼합한 후, 혼합물을 여과하였다. 수지를 15 분 동안 9:1 DMSO/물, 메탄올, 아세토니트릴 및 85:15 아세토니트릴/물로 각각 슬러리화하였다. 이후, 수지를 90:10 TFA/물과 1 시간 동안 혼합한 후, 여과하였다. 이 여액을 증발시켜 표제 화합물 4.01을 고체로 제조하였다. HPLC R_t = 4.10 분; 음이온 전자분무기 MS M-1 실측치: 332.

유사한 방법으로, 알데히드: 3-포르밀페닐보론산, 2-메톡시-5-포르밀페닐보론산, 2-포르밀티오펜-3-보론산, 2-포르밀푸란-5-보론산, 2-포르밀페닐보론산 및 2-포르밀-4-메톡시페닐보론산과 괄호에 나타낸 각각의 아민을 사용하여 하기 화합물들을 제조하였다: 4.02, 4.03 및 4.04 (푸르푸릴아민); 4.05, 4.06 및 4.07 (페네틸아민); 4.08, 4.09, 4.10 및 4.11 (1-아미노-2-프로판올); 4.12 및 4.13 (n-프로필아민); 4.14, 4.15 및 4.16 (시클로프로필아민); 4.17, 4.18, 4.19 및 4.20 (3-아미노-1,2-프로판디올); 4.21 및 4.22 (벤질아민); 4.23 및 4.24 (1-아미노-3-프로판올); 4.25 (n-펜틸아민); 4.26, 4.27 및 4.28 (페닐프로필아민); 4.29 및 4.30 (n-헥실아민); 4.31 및 4.32 (페닐부틸아민); 4.33, 4.34 및 4.35 (3-메톡시프로필아민); 4.36, 4.37 및 4.38 (이소부틸아민); 4.39, 4.40 및 4.41 ((+/-)-2-아미노-1-부탄올); 4.42 (N,N-디에틸에틸렌디아민); 4.43 및 4.44 (2-(2-아미노에톡시)에탄올) 및 4.45 (3,3-디메틸부틸아민); 4.46 및 4.47 (아닐린); 4.48 (4-아미노페놀); 4.49 (BOC-1,4-페닐렌디아민, 환원성 아민화시킨 후, BOC 기를 90/10 TFA/물로 제거하였음), 4.50 (아세틸-1,4-페닐렌디아민), 4.51 (BOC-1, 4-페닐렌디아민, 환원성 아민화시킨 후, 단리된 생성물을 아세트산 무수물로 처리하고, BOC 기를 90/10 TFA/물로 제거하였음), 4.52 (에톡시에틸아민), 4.53 (5-아미노벤조트리아졸), 4.54 및 4.55 (3,4-메틸렌디옥시아닐린) 및 4.56 (3,4,5-트리메톡시아닐린).

실시예 5실시예 5

5-(N-(2-(2-히드록시에틸)페닐)티오펜-2-카르복스아미드-3-일)푸란포스폰산 (화합물 5.01)의 제조 5-(N-(2-(2-히드록시에틸)페닐)티오펜-2-카르복스아미드-3-일)푸란포스폰산 (화합물 5.01)의 제조

단계 A단계 A디클로로에탄 1 ml 중의 3-브로모티오펜-2-카르복실산 (1 mmol) 및 $SOCl_2$ (3 mmol)의 용액을 80 ℃에서 20 시간 동안 가열한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 2 ml에 용해시키고, 실온에서 12 시간 동안 트리에틸아민 (3 mmol) 및 2-(트리메틸실릴)에탄올 (1.3 mmol)과 혼합하였다. 추출하여 단리하여 2-(트리메틸실릴)에틸 3-브로모-2-티오펜카르복실레이트를 오일로 제조하였다.

단계 B단계 B디에틸 5-트리부틸스탄닐-2-푸란포스포네이트 (1 mmol) 및 2-(트리메틸실릴)에틸 3-브로모-2-티오펜카르복실레이트 (1.2 mmol)의 혼합물을 실시예 1의 단계 C에 기술된 바와 같이 커플링시켜 디에틸 5-(2-(카르보(2-트리메틸실릴에톡시))-3-티에닐)-2-푸란포스포네이트를 오일로 제조하였다.

단계 C단계 CTHF 6 ml 중의 디에틸 5-(2-(카르보(2-트리메틸실릴에톡시))-3-티에닐)-2-푸란포스포네이트 (1 mmol) 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1.5 mmol)의 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 추출하여 단리시켜 디에틸 5-(2-카르복시-3-티에닐)-2-푸란포스포네이트를 오일로 제조하였다.

단계 D단계 DDMF 8 ml 중의 디에틸 5-(2-카르복시-3-티에닐)-2-푸란포스포네이트 (1 mmol), 2-(2-히드록시에틸)아닐린 (1.5 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(EDC)(1.5 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물(HOBt)(1.5 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 추출하고 크로마토그래피하여 디에틸 5-(N-(2-(2-히드록시에틸)페닐)티오펜-2-카르복스아미드-3-일)푸란포스포네이트를 오일로 제조하였다.

단계 E단계 E디에틸 5-(N-(2-(2-히드록시에틸)페닐)티오펜-2-카르복스아미드-3-일)푸란포스포네이트를 실시예 1의 단계 D에 기술된 바와 같이 TMSBr로 탈에스테르화시켜 표제 화합물 (5.01)을 고체로 제조하였다. HPLC R_t = 5.17 분; 음이온 전자분무기 MS M-1 실측치: 392.

유사한 방법으로 카르복실산: 2-요오도벤조산, 3-요오도벤조산, 4-요오도벤조산, 3-브로모티오펜-2-카르복실산, 5-브로모-2-푸로산, 3브로모티오펜-2-카르복실산, 5-브로모티오펜-2-카르복실산 및 5-브로모니코틴산과 괄호에 나타낸 각각의 아민을 사용하여 하기 화합물들을 제조하였다: 5.02 (N-메틸푸르푸릴아민); 5.03, 5.04, 5.05 (2-(2-히드록시에틸)아닐린); 5.06 및 5.07 (3-히드록시메틸아닐린); 5.08 (8-아미노퀴놀린); 5.09 및 5.10 (3-아미노퀴놀린); 5.11 (3-아미노벤즈아미드); 5.12, 5.13 (4-아미노페놀); 5.14 및 5.15 (3,4-메틸렌디옥시아닐린)

; 5.16 (4-아미노벤즈아미드); 5.17 (시클로프로필아민); 5.18 (t-부틸아민); 5.19, 5.20 (3,3-디메틸부틸아민); 5.21 (n-펜틸아민); 5.22 및 5.23 (n-헥실아민); 5.24 (벤질아민); 5.25, 5.26 (페네틸아민); 5.27 및 5.28 (펜프로필아민); 5.29 및 5.30 (펜부틸아민); 5.31 및 5.32 (에탄올아민); 5.33 (2-(2-아미노에톡시)에탄올); 5.34 (3-에톡시프로필아민); 5.35, 5.36 및 5.37 (에틸렌디아민 모노-boc 아미드); 5.38, 5.39 4-(2-아미노에틸)모르폴린); 5.40, 5.41 및 5.42 (피페로닐아민); 5.43, 5.44, 5.45, 5.46, 5.47 및 5.48 (테트라히드로푸르푸릴아민); 5.49 및 5.50 (시클로헥실아민); 5.51 (2-아미노아세트아미드); 5.52 (6-메틸-2-피콜릴메틸아민) 및 5.53 (모르폴린).

실시예 6실시예 6

1-(3-브로모페닐카르바모일)-3-카르보에톡시-6-(2-포스포노푸란-5-벤젠 (화합물 6.01)의 제조1-(3-브로모페닐카르바모일)-3-카르보에톡시-6-(2-포스포노푸란-5-벤젠 (화합물 6.01)의 제조

단계 A단계 A3-카르복시-5-니트로페닐보론산 (1 mmol), 디에틸 5-요오도-2-푸란포스포네이트 (1.5 mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(O) (0.05 mmol)의 혼합물을 1,4-디옥산 1.5 ml 및 DMF 0.25 ml에 용해시켰다. 이 용액에 N_2를 5 분 동안 버블링시킨 후, 1M 수성 K_3PO_4 1.5 ml를 첨가하였다. N_2를 5 분 동안 버블링시킨 후, 혼합물을 85 ℃에서 14 시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, EtOAc 및 물로 희석하였다. 이 층을 분리하고, EtOAc 층을 물로 추출하였다. 수층을 합하고, pH를 pH 2로 낮춘 후, EtOAc로 추출하였다. EtOAc 추출물을 건조시키고($MgSO_4$) 증발시켰다. 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 1-니트로-3-카르복시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠을 수득하였다.

단계 B단계 BCH_2Cl_2 2 ml 중의 1-니트로-3-카르복시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠 (1 mmol), 트리메틸실릴에탄올 (1 mmol), EDCI (1.1 mmol) 및 DMAP (0.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 추출하여 단리하여 1-니트로-3-카르보트리메틸실릴에톡시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠을 제조하였다.

단계 C단계 CEtOAc 10 ml 및 MeOH 5 ml 중의 1-니트로-3-카르보트리메틸실릴에톡시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠 (1 mmol) 및 10% Pd/C (80 mg)의 혼합물을 수소대기하에 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1-아미노-3-카르보트리메틸실릴에톡시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠을 제조하였다.

단계 D단계 DCH_2Cl_2 30 ml 중의 1-아미노-3-카르보트리메틸실릴에톡시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠 (1 mmol), 3-브로모벤조일 클로라이드 (4 mmol) 및 트리에틸아민 (4.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이후, 물 5 ml를 첨가하고, 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 MeOH에 용해시키고, DOWEX 1X8-400 카르보네이트 수지 5 g으로 슬러리화하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시켜 1-(3-브로모페닐카르바모일)-3-카르보트리메틸실릴에톡시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠을 제조하였다.

단계 E단계 E1-(3-브로모페닐카르바모일)-3-카르보트리메틸실릴에톡시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠 (1 mmol) 및 1M THF 용액 4.5 mL의 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 THF 10 mL에서 교반하였다. 이 혼합물에 DOWEX 50WX8-400 유리 산 5 g 및 DOWEX 50WX8-400 나트륨 염 5 g을 첨가하였다. 14 시간 동안 이 혼합물을 슬러리화시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 1-(3-브로모페닐카르바모일)-3-카르복시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠을 제조하였다.

단계 F단계 FCH_2Cl_2 70 mL 중의 1-(3-브로모페닐카르바모일)-3-카르복시-5-(디에틸 2포스포노푸란-5-일)벤젠 (1 mmol), EDCI(2 mmol), DMAP(0.1 mmol) 및 에탄올 (1.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후, 혼합물을 MeOH에 재용해시키고, DOWEX 50WX8-400 유리산 5 g 및 DOWEX 1X8-400 비카르보네이트 수지 5 g으로 4 시간 동안 슬러리화시킨 후 여과하였다. 여액을 증발시켜 1-(3-브로모페닐카르바모일)-3-카르보에톡시-5-(디에틸 2-포스포노푸란-5-일)벤젠을 제조하였다.

단계 G단계 G실시예 1의 단계 D를 이 물질에 적용하여 표제 화합물(6.01)을 백색 고체로 수득하였다. HPLC R_t = 6.58 분; 음이온 전자분무기 MS M-1: 492/494.

유사한 방법으로, 화합물 6.02, 6.03, 6.04 및 6.05를 제조하였다.

실시예 7실시예 7

2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 (화합물 7.01)의 제조 2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 (화합물 7.01)의 제조

단계 A단계 A에탄올 중의 5-디에틸포스포노-2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 (1 mmol) 및 브롬화구리 (3.5 mmol)의 용액을 2 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 여과하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란을 제조하였다.

단계 B단계 B아세트산 중의 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 (1 mmol)의 용액을 아세트산나트륨 (2 mmol) 및 아세트산암모늄 (2 mmol)으로 100 ℃에서 4 시간 동안 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸을 오일로 수득하였다.

단계 C단계 C화합물 2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸을 실시예 1의 단계 D에 기술한 바와 같이 TMSBr로 탈에스테르화시켜 표제 화합물(7.01)을 고체로 제조하였다. HPLC R_t = 5.04 분; 음이온 전자분무기 MS M-1: 284.

실시예 8실시예 8

N-(포스포노메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (화합물 8.01)의 제조 N-(포스포노메틸)-5-브로모푸란-2-카르복스아미드 (화합물 8.01)의 제조

5-브로모푸로산을 실시예 5의 단계 D와 동일한 방법으로 디에틸 아미노메틸포스포네이트와 반응시켰다. 생성물을 실시예 1의 단계 D에서 기술한 바와 같이 TMSBr로 처리하여 표제 화합물(8.01)을 고체로 제조하였다. HPLC R_t = 3.72 분; 음이온 전자분무기 MS M-1 실측치: 282/284.

이 방법을 하기 시약들에 사용하여 각각의 화합물(괄호)을 제조하였다: 3-브로모벤조산 (8.02); 3-브로모-4-메톡시벤조산 (8.03); 3,5-디브로모벤조산 (8.04); 5-브로모-2-클로로벤조산 (8.05); 3,5-디클로로-2-히드록시벤조산 (8.06); 4-브로모벤조산 (8.07); 4-톨루산 (8.08); 4-브로모-2-메틸벤조산 (8.09); 4-요오도벤조산 (8.10); 3-푸로산 (8.11); 5-브로모티오펜-2-카르복실산 (8.12), 3-요오도벤조산 (8.13) 및 3,5-디니트로벤조산 (8.14).

실시예 9실시예 9

N-(디에틸포스포노메틸)-2-아미노-3-클로로벤즈아미드 (화합물 9.01)의 제조 N-(디에틸포스포노메틸)-2-아미노-3-클로로벤즈아미드 (화합물 9.01)의 제조

단계 A단계 A디클로로메탄(5 mL) 중의 3-클로로-2-니트로벤조산 (1 mmol) 및 아미노메틸렌디에틸 포스포네이트 (1.1 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (5 mmol)을 첨가한 후, pyBOP (1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 농축하였다. 혼합물을 크로마토그래피로 정제하여 N-(디에틸포스포노메틸)-2-니트로-3-클로로벤즈아미드를 고체로 제조하였다.

단계 B단계 B메탄올 (10 mL) 중의 N-(디에틸포스포노메틸)-2-니트로-3-클로로벤즈아미드 (1 mmol)의 용액에 나트륨디티오나이트 (3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 농축하였다. 혼합물을 추출하고 크로마토그래피하여 N-(디에틸포스포노메틸)-2-아미노-3-클로로벤즈아미드를 제조하였다.

단계 C단계 C화합물 N-(디에틸포스포노메틸)-2-아미노-3-클로로벤즈아미드를 실시예 1의 단계 D에 기술한 바와 같이 TMSBr로 탈에스테르화시켜 표제 화합물(9.01)을 고체로 제조하였다. HPLC R_t = 4.48 분; 음이온 전자분무기 MS M-1 실측치: 263.

실시예 10실시예 10

N-(4-브로모페닐)포스포노메틸카르복스아미드 (화합물 10.01)의 제조N-(4-브로모페닐)포스포노메틸카르복스아미드 (화합물 10.01)의 제조

실시예 5의 단계 D에 기술된 바와 동일한 방법으로 4-브로모아닐린을 디에틸포스포노아세트산과 반응시켰다. 생성물을 실시예 1의 단계 D에 기술한 바와 같이 TMSBr로 처리하여 표제 화합물(10.01)을 고체로 제조하였다. HPLC R_t = 4.91 분; 음이온 전자분무기 MS M-1: 292/294.

이 방법을 하기 시약들에 사용하여 각각의 화합물(괄호)를 제조하였다: 2-히드록시-5-니트로아닐린 (10.02); 2-히드록시아닐린 (10.03); 3,5-디클로로아닐린 (10.04); 3,5-디메틸아닐린 (10.05); 3-클로로-4-메틸아닐린 (10.06); 3-클로로아닐린 (10.07); 3-요오도아닐린 (10.08); 4,5-디클로로-1,2-페닐렌디아민 (10.09); 4-클로로아닐린 (10.10); 4-플루오로아닐린 (10.11) 및 4-요오도아닐린 (10.12).

실시예 11실시예 11

포스포노메틸 4-클로로-2-메톡시벤조에이트 (화합물 11.01)의 제조포스포노메틸 4-클로로-2-메톡시벤조에이트 (화합물 11.01)의 제조

단계 A단계 ACH_2Cl_2 2 ml 중의 4-클로로-2-메톡시벤조산 (1 mmol), 옥살릴 클로라이드 (1 mmol) 및 DMF (0.05 mmol)의 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물에 CH_2Cl_2 2 ml, 트리에틸아민 (2 mmol) 및 디에틸 (히드록시메틸)포스포네이트 (0.33 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 물 및 CH_2Cl_2로 희석하였다. 유기층을 건조하고 ($MgSO_4$) 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 디에틸포스포노메틸 4-클로로-2-메톡시벤조에이트를 오일로 수득하였다.

단계 B단계 B상기 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기술한 바와 같이 TMSBr로 탈에스테르화시켜 표제 화합물(11.01)을 고체로 수득하였다. HPLC R_t = 5.21 분; 음이온 전자분무기 MS M-1: 279.

동일한 방법으로 괄호에 나타낸 각각의 카르복실산으로부터 하기 화합물들을 제조하였다: 11.02 (5-브로모-2-푸로산); 11.03 (3-톨루산); 11.04 (4-플루오로벤조산); 11.05 (5-클로로-2-메톡시벤조산); 11.06 (2-비페닐카르복실산); 11.07 (3-브로모-5-카르복시피리딘) 및 11.08 (2,6-디클로로니코틴산).

실시예 12실시예 12

포스포노메틸 3-브로모-2-메톡시벤조에이트 (화합물 12.01)의 제조포스포노메틸 3-브로모-2-메톡시벤조에이트 (화합물 12.01)의 제조

단계 A단계 ACH_2Cl_2 5 ml 중의 디에틸(히드록시메틸)포스포네이트 (1.2 mmol), 2-아니소일 클로라이드 (1 mmol) 및 피리딘 (2 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 디에틸포스포노메틸 2-메톡시벤조에이트를 오일로 수득하였다.

단계 B단계 B$CHCl_3$ 5 ml 중의 디에틸포스포노메틸 2-메톡시벤조에이트 (1 mmol) 및 브롬 (100 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 추출하고 크로마토그래피하여 디에틸포스포노메틸 3-브로모-2-메톡시벤조에이트를 오일로 수득하였다.

단계 C단계 C이 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기술한 바와 같이 TMSBr로 탈에스테르화시켜 표제 화합물(12.01)을 고체로 수득하였다. HPLC R_t = 4.93 분; 음이온 전자분무기 MS M-1: 323/325.

실시예 13실시예 13

4-브로모-3-메톡시페닐메톡시메틸포스폰산 (화합물 13.01)의 제조4-브로모-3-메톡시페닐메톡시메틸포스폰산 (화합물 13.01)의 제조

단계 A단계 ADMF 5 ml 중의 3-메톡시벤질 알콜 (1 mmol) 및 수소화나트륨 (1.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 캐뉼라를 통하여 DMF 5 ml 중의 디에틸포스포노메틸 트리플레이트 (1 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 디에틸 3-메톡시페닐메톡시메틸포스포네이트를 오일로 수득하였다.

단계 B단계 B실시예 10의 단계 2에 기술한 바와 같이 디에틸 3-메톡시페닐메톡시메틸포스포네이트 및 브롬을 반응시켜 디에틸 4-브로모-3- 메톡시페닐메톡시메틸포스포네이트를 오일로 수득하였다.

단계 C단계 C이 화합물을 실시예 1의 단계 D에 기술한 바와 같이 TMSBr로 탈에스테르화시켜 표제 화합물(187)을 고체로 수득하였다. HPLC R_t = 5.24 분; 음이온 전자분무기 MS M-1: 309/311.

화합물 13.02을 3,5-디니트로벤질 알콜과 유사하게 제조하였다.

실시예 14실시예 14

2,4-디클로로-5-(포스포노메톡시메틸)티아졸 (화합물 14.01)의 제조 2,4-디클로로-5-(포스포노메톡시메틸)티아졸 (화합물 14.01)의 제조

단계 A단계 A0 ℃에서 디클로로메탄 중의 2,4-디클로로-5-(히드록시메틸)티아졸 (J. Chem. Soc. Perkin I 1992, 973) (1 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (1.1 mmol) 중의 1M 삼브롬화인을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성물 2,4-디클로로-5-(브로모메틸)티아졸을 추출하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

단계 B단계 B0 ℃에서 THF (10 ml) 중의 디에틸 히드록시메틸포스포네이트 (1.2 mmol)의 용액에 60% 수소화나트륨 (1.1 mmol)을 첨가하고, 15 분 동안 교반한 후, 2,4-디클로로-5-(브로모메틸)티아졸 (1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 추출하고 크로마토그래피하여 2,4-디클로로-5-(디에틸포스포노메톡시메틸)티아졸을 수득하였다.

단계 C단계 C2,4-디클로로-5-(디에틸포스포노메톡시메틸)티아졸을 실시예 1의 단계 D에 기술한 바와 같이 TMSBr로 탈에스테르화시켜 표제 화합물(14.01)을 고체로 수득하였다. HPLC R_t = 4.36 분; 음이온 전자분무기 MS M-1 실측치: 276/278.

실시예 15실시예 15

2-아미노-4-tert-부틸-1-포스포노메톡시벤젠 (화합물 15.01)의 제조 2-아미노-4-tert-부틸-1-포스포노메톡시벤젠 (화합물 15.01)의 제조

단계 A단계 ADMF 중의 2-아미노-4-tert-부틸페놀 (1 mmol)의 용액을 실온에서 6 시간 동안 수소화나트륨 (1.2 mmol) 및 트리플루오로메탄술폰산 2-디에틸포스포노메틸 에스테르 (1.2 mmol)로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-아미노-4-tert-부틸-1-디에틸포스포노메톡시벤젠을 오일로 수득하였다.

단계 B단계 B혼합물 2-아미노-4-tert-부틸-1-디에틸포스포노메톡시벤젠을 실시예 1의 단계 D에 기술된 바와 같이 TMSBr로 탈에스테르화시켜 표제 화합물(15.01)을 고체로 수득하였다. HPLC R_t = 4.45 분; 음이온 전자분무기 MS M-1: 258.

실시예 16실시예 16

1-포스포노-2-페닐아세틸렌 (화합물 16. 01)의 제조 1-포스포노-2-페닐아세틸렌 (화합물 16. 01)의 제조

단계 A단계 ADMF (5 mL) 중의 요오도벤젠 (1 mmol)의 용액을 트리메틸실릴아세틸렌 (2 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.035 mmol), CuI (0.08 mmol) 및 트리에틸아민 (4 mmol)로 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 증발시킨 후 크로마토그래피하여 1-트리메틸실릴-2-페닐아세틸렌을 고체로 수득하였다.

단계 B단계 B무수 THF (5 mL) 중의 1-트리메틸실릴-2-페닐아세틸렌 (1 mmol)의 용액을 0 ℃에서 1 시간 동안 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1.5 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 페닐아세틸렌을 수득하였다.

단계 C단계 C무수 THF (5 mL) 중의 페닐아세틸렌 (1 mmol)의 용액을 TMEDA (1.2 mmol), n-BuLi (1.2 mmol)으로 -78 ℃에서 처리하였다. 30 분 후, 반응물을 디에틸 클로로포스페이트로 처리하고, 생성된 용액을 -78 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄으로 급냉시켰다. 추출 및 크로마토그래피하여 1-디에틸포스포노-2-페닐아세틸렌을 오일로 수득하였다.

단계 D단계 D1-디에틸포스포노-2-페닐아세틸렌을 실시예 1의 단계 D에 기술된 바와 같이 TMSBr로 탈에스테르화시켜 표제 화합물(16.01)을 고체로 수득하였다. HPLC R_t = 3.75 분; 음이온 전자분무기 MS M-1: 181.

실시예 17실시예 17

비스-포스포로아미드 전구약의 제조를 위한 일반적인 절차비스-포스포로아미드 전구약의 제조를 위한 일반적인 절차

단계 A 디클로리데이트 형성단계 A 디클로리데이트 형성

디클로로에탄 5 mL 중의 포스폰산 1 mmol의 현탁액에 피리딘 0.1 mmol (또는 DMF 0.1 mmol)을 첨가한 후, 티오닐 클로라이드 6 mmol을 첨가하고, 2.5 시간 동안 가열환류시켰다. 용매 및 과량의 티오닐 클로라이드를 감압하에 제거하고 건조하여 디클로리데이트를 수득하였다.

단계 B 커플링 반응단계 B 커플링 반응

방법 1:방법 1:무수 CH_2Cl_2 5 ml 중의 조 디클로리데이트의 용액에 아미노산 에스테르 8 mmol을 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 추출하여 후처리하고, 크로마토그래피하여 목적 비스포스포르아미드를 제조하였다.

방법 2:방법 2:무수 CH_2Cl_2 5 ml 중의 조 디클로리데이트에 아미노산에스테르 4 mmol 및 N-메틸이미다졸 4 mmol을 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 추출하여 후처리하고, 크로마토그래피하여 목적 비스포스포르아미드를 제조하였다.

실시예 18실시예 18

혼합된 비스-포스포로아미데이트 전구약에 대한 일반 절차혼합된 비스-포스포로아미데이트 전구약에 대한 일반 절차

무수 CH_2Cl_2 5 ml 중의 조 디클로리데이트 (1 mmol, 실시예 15의 단계 A에 기술된 바와 같이 제조)의 용액에 아민 (1 mmol)을 첨가한 후, 4-디메틸아미노피리딘 (3 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 0 ℃로 다시 냉각시키고, 아미노산 에스테르 (2 mmol)를 첨가한 후, 실온에서 16 시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 추출하여 후처리하고, 혼합된 비스-포스포로아미데이트 전구약을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

< 생물학적 실시예>

< 실시예 A>

인간 간 FBPase의 억제

인간 간 FBPase-코딩 플라스미드로 형질전환된 대장균 균주 BL21을 엠. 알. 이아이-마그라비 박사(Dr. EI-Maghrabi) (State University of New York at Stony Brook)로부터 얻었다. 문헌 (M. Gidh-Jain et al., 1994, The Journal of Biological Chemistry 269, pp 27732-27738)에 기재된 바와 같이 재조합 대장균 배양물 10 리터로부터 효소를 전형적으로 정제하였다. 커플링 효소로 포스포글루코스 이소머라제 및 글루코스 6-포스페이트 디히드로게나제를 이용하여 $NADP^+$ 및 페나진 페토술페이트 (PMS)를 통해 생성물 (프럭토스 6-포스페이트)의 형성을 디메틸티아졸디페닐테트라졸륨 브로마이드 (MTT)의 환원에 커플링하는 반응에서 효소의 활성을 분광광도계로 측정하였다. 반응 혼합물 (200 μl)은 96-웰 마이크로 플레이트에서 만들어졌고, 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 100 mM KCl, 5 mM EGTA, 2 mM $MgCl_2$, 0.2 mM NADP, 1 mg/ml BSA, 1 mM MTT, 0.6 mM PMS, 1 유닛/ml 포스포글루코스 이소머라제, 2 유닛/ml 글루코스 6-포스페이트 디히드로게나제 및 0.150 mM 기질 (프럭토스 1,6-비스포스페이트)로 구성되어 있다. 억제제 농도는 0.01 μM부터 10 μM까지 다양하다. 순수한 hlFBPase 0.002 유닛을 첨가하여 반응을 개시하고 590 nm (Molecular Devices Plate Reader, 37 ℃)에서 7 분 동안 관찰하였다.

아래 표 3에는 제조된 여러 화합물에 대한 IC_{50} 값이 기재되어 있다. AMP에 대한 IC_{50} 은 1 μM이다.

< 표 3>

표 3

화합물	인간 간 FBPase IC_{50} (μM)
1.01	0.31
1.02	1.8
1.03	0.50
2.01	2.2
2.02	3
2.03	2.6
3.01	5.5
4.46	3
4.48	0.14
4.49	0.32
4.50	6.5
4.51	12
8.01	4
8.14	4
9.01	60
11.01	2.8
11.02	6.4
12.01	4.2
13.01	11
13.02	9
16.01	89

래트 간 FBPase의 억제

래트 간 FBPase-코딩 플라스미드로 형질전환된 대장균 균주 BL21을 엠. 알. 이아이-마그라비 박사로부터 얻었다. 문헌 (EI-Maghrabi, M.R., and Pilkis, S.J. (1991) Biochem. Biophys. Res. Commun. 176, 137-144)에 기재된 바와 같이 재조합 FBPase를 정제하였다. 효소 검정법은 인간 간 FBPase에 대해 위에서 기재한 바와 동일하다. 아래 표는 제조된 여러 화합물에 대한 IC_{50} 값을 나타낸다. AMP에 대한 IC_{50} 은 20 μM이다.

< 실시예 B>

AMP 부위 결합

화합물이 hlFBPase의 알로스테릭 AMP 결합 부위에 결합하는지 알아보기 위해, 시험 화합물 농도 범위의 존재하에 효소를 방사선표지된 AMP와 함께 인큐베이션하였다. 반응 혼합물은 25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 100 mM KCl 및 1 mM $MgCl_2$를 함유한 완충액 중의 25 mM ^{3}H-AMP (54 mCi/mmol) 및 0-1000 mM 시험 화합물로 구성되어 있다. 마지막으로 1.45 mg의 균질한 FBPase (±1 nmole)를 첨가하였다. 1 분 동안 인큐베이션한 후, 제조자의 지시에 따라 이용된 원심분리성 초미세여과 유닛 (" 울트라프리-MC" , 밀리포어)으로 FBPase에 결합된 AMP를 비결합된 AMP로부터 분리하였다. 상기 유닛의 위 구역 (효소와 표지를 함유한 잔류물) 및 아래 구역 (비결합된 표지를 함유한 여액)으로부터 얻은 분취액 (100 μℓ)의 방사선활성을 베크만 액체 신틸레이션 카운터를 이용하여 정량하였다. 상기 효소에 결합된 AMP의 양은 잔류물의 총 카운트와 여액 (비결합된 표지)의 카운트를 비교하여 측정하였다.

< 실시예 C>

AMP 부위/효소 선별성

FBPase에 대한 화합물의 선별성을 측정하기 위해, 5 가지 핵심 AMP 결합 효소에 대한 FBPase 억제제의 효과를 아래에 기재한 검정법을 이용하여 측정하였다.

아데노신 키나제: 문헌 (Spychala, J., Datta, N.S., Takabayashi, K., Datta, M., Fox, I.H., Gribbin, T., and Mitchell, B.S. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 1232-1237)에 기재된 바와 같이 대장균 발현 시스템으로부터 인간 아데노신 키나제를 정제하였다. 본질적으로는 문헌 (Yamada, Y., Goto, H., Ogasawara, N. (1988) Biochim. Biophys. Acta 660, 36-43)에 기재된 바와 같되 다소 변형된 방법으로 활성을 측정하였다. 검정 혼합물에는 50 mM TRIS-말레이트 완충액, pH 7.0, 0.1% BSA, 1 mM ATP, 1 mM $MgCl_2$, 1.0 μM[U-^{14}C]아데노신 (400-600 mCi/mmol) 및 다양한 중복 농도의 억제제가 함유되어 있다. 음이온 교환 종이 (Whatman)에 흡착시켜 ^{14}C-AMP를 비처리된^{14}C-아데노신으로부터 분리하고 신틸레이션 카운팅으로 정량하였다.

아데노신 모노포스페이트 디아미나제: 본질적으로 문헌 (Smiley, K.L., Jr. Berry, A.J., and Suelter, C.H. (1967) J. Biol. Chem. 242, 2502-2506)에 기재된 바와 같이 포스포셀룰로스 단계를 통해 돼지 심장 AMPDA를 정제하였다. AMPDA 활성의 억제를 37 ℃, 0.1 ml 검정 혼합물 (억제제, 약 0.005U AMPDA, 0.1% 소혈청 알부민, 10 mM ATP, 250 mM KCl 및 pH 6.5의 50 mM MOPS를 함유함)에서 측정하였다. 기질 AMP의 농도는 0.125 내지 10.0 mM 이었다. 다른 완전한 반응 혼합물에 효소를 첨가하여 촉매를 개시하였고 HPLC 시스템에 주입하여 5 분 후 종결하였다. 5 분 동안 형성된 IMP의 양으로부터 활성을 측정하였다. 이소크래틱 완충액 시스템 (12.5 mM 인산칼륨, 30 mM KCl, pH 3.5)이 있는 베크만 울트라실-SAX 음이온 교환 컬럼 (4.6 mm X 25 cm)을 이용하는 HPLC로 AMP로부터 IMP를 분리하였고, 254 nm에서 분광광도측정계로 흡광도를 측정하여 검출하였다.

포스포프럭토키나제: 효소 (토끼 간)를 시그마로부터 구입하였다. 알도라제, 트리오세포스페이트 이소머라제 및 α-글리세로포스페이트 디히드로게나제의 작용을 통해 프럭토스 1,6-비스포스페이트의 형성이 NADH의 산화에 커플링되는 30 ℃, 반응에서 활성을 측정하였다. 반응 혼합물 (200 μl)은 96-웰 마이크로 플레이트에서 만들어졌고 340 nm (Molecular Devices Plate Reader)에서 읽었다. 상기 혼합물은 200 mM Tris-HCl, pH 7.0, 2 mM DTT, 2 mM $MgCl_2$, 0.2 mM NADH, 0.2 mM ATP, 0.5 mM 프럭토스 6-포스페이트, 1 유닛 알도라제/ml, 3 유닛/ml 트리세포스페이트 이소머라제 및 4 유닛/ml α-글리세로포스페이트 디히드로게나제로 구성되어 있다. 시험 화합물의 농도는 1 내지 500 μM 범위였다. 포스포프럭토키나제 0.0025 유닛을 첨가하여 반응을 개시하였고 15 분 동안 관찰하였다.

글리코겐 포스포릴라제: 효소 (토끼 근육)를 시그마로부터 구입하였다. 포스포글루코뮤타제 및 글루코스 6-포스페이트 디히드로게나제를 통해 글루코스 1-포스페이트의 형성이 NADP의 환원에 커플링되는 37 ℃, 반응에서 활성을 측정하였다. 검정은 96-웰 마이크로 플레이트 상에서 수행되었고 340 nm (Molecular Devices Plate Reader)에서 읽었다. 반응 혼합물은 20 mM 이미다졸, pH 7.4, 20 mM $MgCl_2$, 150 mM 아세트산칼륨, 5 mM 인산칼륨, 1 mM DTT, 1 mg/ml BSA, 0.1 mM NADP, 1 유닛/ml 포스포글루코뮤타제, 1 유닛/ml 글루코스 6-포스페이트 디히드로게나제, 0.5% 글리코겐으로 구성되어 있다. 시험 화합물의 농도는 1 내지 500 μM 범위였다. 17 μg의 효소를 첨가하여 반응을 개시하였고 20 분 동안 관찰하였다.

아데닐레이트 키나제: 효소 (토끼 근육)를 시그마로부터 구입하였다. 100 mM 헤페스, pH 7.4, 45 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 100 mM KCl, 2 mg/ml BSA, 1 mM AMP 및 2 mM ATP를 함유하는 37 ℃, 반응 혼합물 (100 μℓ)에서 활성을 측정하였다. 4.4 ng의 효소를 첨가하여 반응을 개시하였고 17 μℓ의 과염소산을 첨가하여 5 분 후 종결하였다. 침전된 단백질을 원심분리로 제거하고 33 μℓ의 3 M KOH/3 M $KHCO_3$을 첨가하여 상등액을 중화시켰다. 중화된 용액을 원심분리 및 여과로 맑게하고 YMC ODS AQ 컬럼 (25 X 4.6 cm)을 이용하는 HPLC로 ADP 카운트 (효소 활성)에 대해 분석하였다. 0.1 M KH_2PO_4, pH 6, 8 mM 테트라부틸암모늄 히드로겐 술페이트부터 75% 아세토니트릴까지 농도구배를 주었다. 흡광도는 254 nm에서 관찰하였다.

< 실시예 D>

래트 간세포에서 글루코스신합성의 억제

그로엔 (Groen, A.K., Sips, H.J., Vervoorn, R.C., Tager, J.M., 1982, Eur. J. Biochem. 122, 87-93)에 의해 변형된 방법 (Berry, M.N., Friend, D.S., 1969, J. Cell. Biol., 43, 506-520)에 따라 하룻밤 동안 단식한 스프라그-다우리 래트 (250-300 g)로부터 간세포를 얻었다. 10 mM 락테이트, 1 mM 피루베이트, 1 mg/ml BSA 및 1 내지 500 μM 농도의 시험 화합물을 함유하는 크렙스-중탄산염 완충액 1 ml에서 간세포 (75 mg의 습윤 중량/ml)를 인큐베이션하였다. 빠르게 진탕하는 수조 (37 ℃)에 잠겨 있는 밀폐된 50-ml 팔콘 튜브에서 95% 산소, 5% 이산화탄소 대기 하에 인큐베이션을 수행하였다. 1 시간 후, 분취액 (0.25 ml)을 따서 에펜도르프 튜브에 옮긴 후 원심분리하였다. 그 다음으로, 제조자의 지시에 따라 시그마 글루코스 옥시다제 키트를 이용하여 글루코스 내용물에 대해 50 μℓ의 상등액을 검정하였다.

< 실시예 E>

래트 간세포에서 글루코스 생성 억제 및 프럭토스 1,6-비스포스페이트 축적

실시예 D에 기재된 바와 같이 단리된 래트 간세포를 준비하고 실시예 D에 기재된 바와 동일한 조건하에 배양하였다. 세포 현탁액의 분취액 (250 μℓ)을 제거하여 오일층 (0.8 ml 실리콘/광유, 4/1)을 통해 10% 과염소산층 (100 μℓ)에 넣어 반응을 종결하였다. 오일층을 제거한 후, 1/3 부피의 3 M KOH/3 M $KHCO_3$를 첨가하여 산성 세포 추출물층을 중화시켰다. 철저히 혼합하고 원심분리한 후, 실시예 D에 기재된 바와 같이 글루코스 내용물에 대해 상등액을 분석하고, 프럭토스 1,6-비스포스페이트에 대해서도 상등액을 분석하였다. 글리세롤 3-포스페이트의 효소적 전환을 NADH의 산화에 커플링시킴으로써 프럭토스 1,6-비스포스페이트를 분광광도측정으로 검정하였고, 이를 340 nm에서 관찰하였다. 반응 혼합물 (1 ml)은 200 mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.3 mM NADH, 2 유닛/ml 글리세롤 3-포스페이트, 2 유닛/ml 트리세포스페이트 이소머라제 및 50 내지 100 μℓ의 세포 추출물로 구성되어 있다. 37 ℃에서 30 분 동안 예비인큐베이션한 후, 1 유닛/ml의 알도라제를 첨가하고 안정한 값을 얻을 때까지 흡광도의 변화를 측정하였다. 이 반응에서 세포 추출물에 존재하는 프럭토스 1,6-비스포스페이트 1 몰 당 2 몰의 NADH가 산화되었다.

프럭토스 1,6-비스포스페이트 (FBPase의 기질)의 용량-의존성 축적에 의해 동반되는 글루코스 생산의 용량-의존성 억제는 글루코스신합성 경로에서 표적 효소인 FBPase가 억제됨을 나타낸다.

< 실시예 F>

단식한 래트에 정맥내 투여 후 혈당 저하

스프라그 다우리 래트 (250-300 g)를 18 시간 동안 단식시킨 후, 생리수 또는 60 mg/kg의 FBPase 억제제를 정맥내 투여하였다. 억제제를 물에 용해시키고 용액을 NaOH로 중성에 맞추었다. 주사하기 전에, 그리고 주사한지 1 시간 후에 의식이 있는 동물의 꼬리 정맥으로부터 혈액 샘플을 얻었다. 제조자의 지시에 따라 헤모큐 인크사의 글루코스 분석기를 이용하여 혈당을 측정하였다.

< 실시예 G>

래트에서 약물 농도 및 간 축적의 분석

스프라그 다우리 래트 (250-300 g)를 18 시간 동안 단식시킨 후, 생리수 (n=3) 또는 60 mg/kg의 10.1 또는 3.1 (n=3/군)을 정맥내로 투여하였다. 화합물을 물에 용해시키고 용액을 NaOH로 중성에 맞추었다. 주사 후 1 시간이 지나서 래트를 할로탄으로 마취하고 후부 정맥으로부터 혈액 샘플 (2 ml) 뿐만 아니라 간 생검 (약 1 g)을 채취하였다. 헤파린 처리된 주시기 및 바늘을 혈액 채취에 이용하였다. 간 샘플을 얼음으로 냉각된 10% 과염소산 (3 ml)에서 즉시 균질화하고 원심분리한 후 상등액을 1/3 부피의 3 M KOH/3 M $KHCO_3$로 중화시켰다. 원심분리 및 여과 후, 화합물 내용물에 대해 50 μℓ의 중화된 추출물을 HPLC로 분석하였다. YMC ODS AQ 컬럼 (250 X 4.6 cm)을 이용하였으며 10 mM 인산나트륨 (pH 5.5)부터 75% 아세토니트릴까지 농도구배를 주어 회수하였다. 310-325 nm에서 흡광도를 관찰하였다. 원심분리로 혈액 샘플로부터 혈장을 얻고 메탄올을 60% (v/v)까지 첨가하여 추출하였다. 메탄올 추출물을 원심분리 및 여과로 맑게한 후, 상기와 같이 HPLC로 분석하였다.

< 실시예 H>

단식한 래트에 경구 투여 후 글루코스 저하

화합물을 18 시간 동안 단식한 스프라그 다우리 래트 (250-300 g, n=3/4/군)에 경구 섭식으로 투여하였다. 포스폰산을 탈이온수에서 제조하고, 용액을 수산화나트륨으로 중성에 맞추었다. 전구약을 폴리에틸렌 글리콜 (분자량 400)에 용해시켰다. 헤모큐 글루코스 분석기 (HemoCue Inc., 캘리포니아주 미션 비에조 소재)를 이용하여 투여하기 바로 전에, 그리고 투여한 후 1 시간 간격으로 혈당을 측정하였다.

< 실시예 I>

포스폰산 및 그의 전구약의 경구 생체이용률의 측정

포스폰산을 물에 용해시키고 용액을 수산화나트륨으로 중성에 맞추었다. 전구약을 10% 에탄올/90% 폴리에틸렌 글리콜 (분자량 400)에 용해시켰다. 10-50 mg/kg 범위의 용량에서 화합물을 18 시간 동안 단식한 스프라그 다우리 래트 (220-250 g)에 경구 섭식으로 투여하였다. 그 후에, 래트를 대사 케이지에 넣고 24 시간 동안 소변을 채취하였다. 소변으로 분비되는 포스폰산의 양을 실시예 G에 기재된 바와 같이 HPLC로 측정하였다. 별개의 연구에서, 화합물 (전구약의 경우에는 적당한 모 포스폰산을 정맥내 투여함)의 정맥내 (꼬리 정맥) 투여 후 소변 회수율을 측정하였다. 경구 투여로부터 24 시간 후 소변에서 화합물의 회수율을 정맥내 투여 후 24 시간이 지나 소변에서 화합물의 회수율과 비교함으로써 경구 생체이용률 (%)을 측정하였다.

< 실시예 J>

주커 당뇨병성 지방 래트에서 혈당 저하 (경구)

제네틱스 모델 인크사 (인디아나 인디아나폴리스 소재)로부터 8 주된 주커 당뇨병성 지방 래트를 구입하여 권장받는

푸리나 5008 먹이를 주어 키웠다. 12 주가 되었을 때, 500과 700 mg/dl 사이의 혈당 농도를 나타내는 16 마리의 동물을 선별해서 통계학적으로 평균 혈당 농도가 동일한 2 개의 군 (n=8)으로 나누었다. 100 mg/kg 용량의 화합물 3.26을 1 p메서 한 동물 군에 경구 섭식으로 투여하였다. 이 처리를 위한 약물 용액은 탈이온수에서 25 mg/ml로 제조하였고 5 N NaOH를 적가하여 중성으로 맞추었다. 두 번째 래트 군 (n=8)에 생리수를 경구 투여하였다. 약물 또는 생리수 투여 직전에, 그리고 투여 후 6 시간이 지난 시점에서 각 래트에서 혈당을 측정하였다. 이들 측정에 헤모큐 혈당 분석기 (HemoCue Inc., 캘리포니아주 미션 비에조 소재)를 제조자의 지시에 따라 사용하였다.

< 실시예 K>

주커 당뇨병성 지방 래트에서 혈당 저하 (정맥내)

푸리나 5008 먹이를 주어 키운 12 주된 주커 당뇨병성 지방 래트 (제네틱스 모델 인크사, 인디아나주 인디아나폴리스 소재)에게 연구 당일 오전 8시에 꼬리 동맥 및 꼬리 정맥 카테터를 장착하였다. 당일 나머지 동물에게 먹이를 주지 않았다. 오후 12시부터 꼬리 정맥 카테터를 통해 생리수, 또는 1, 3 또는 30 mg/kg/h의 화합물 3.26을 6 시간 동안 동물에 관주하였다. 관주 시작점에서, 그리고 그 후 시간 마다 꼬리 동맥 카테터로부터 혈액 샘플을 얻었다. 헤모큐 분석기 (HemoCue Inc., 캘리포니아주 미션 비에조 소재)를 제조자의 지시에 따라 사용하여 샘플에서 글루코스를 측정하였다.

< 실시예 L>

주커 당뇨병성 지방 래트에서 FBPase 억제제에 의한 글루코스신합성의 억제

실시예 K에 기재된 바와 같이 60 mg/kg/h의 본 발명의 화합물 또는 생리수를 주커 당뇨병성 지방 래트 (n=3/군)에 6 시간 동안 관주한 후, 한 불러스의 ^{14}C-중탄산염 (40 μCi/100 g 체중)을 꼬리 정맥 카테터를 통해 투여하였다. 20 분 후, 혈액 샘플 (0.6 mL)을 꼬리 동맥을 통해 채취하였다. 혈액 (0.5 mL)을 6 mL의 탈이온수에 희석하고 1 mL의 황산아연 (0.3 N) 및 1 mL의 수산화바륨 (0.3 N)을 첨가하여 단백질을 침전시켰다. 이 혼합물을 원심분리한 후 (20 분, 1000 X g), 생성된 상등액 5 mL를 1 g의 혼합된 베드 이온 교환 수지 (1 파트 AG 50W-X8, 100-200 메쉬, 수소 형태 및 2 파트 AG 1-X8, 100-200 메쉬, 아세테이트 형태)와 합하여 ^{14}C-중탄산염을 ^{14}C-글루코스로부터 분리하였다. 슬러리를 실온에서 4 시간 동안 진탕한 후 정치하였다. 그 다음으로, 상등액의 분취액 (0.5 mL)을 5 mL의 신틸레이션 칵테일에서 카운팅하였다. 약물-처리된 래트에서 글루코스신합성의 억제율 (%)은 약물-처리된 동물로부터 얻은 샘플 중에서 ^{14}C-글루코스의 평균 cpm을 생리수-주사된 동물로부터 얻은 샘플 중에서 ^{14}C-글루코스의 평균 cpm으로 나눔으로써 계산되었다.

^{14}C-글루코스 생성의 억제는 주커 당뇨병성 지방 래트 (실시예 K)에서 글루코스 저하 활성이 글루코스신합성의 억제에 기인함을 입증한다.

< 실시예 M>

스트렙토조토신-처리된 래트에서 혈당 저하

55 mg/kg의 스트렙토조토신 (Sigma Chemical Co.)을 복강내 주사하여 수컷 스프라그-다우리 래트 (250-300 g)에서 당뇨병을 유발하였다. 6일 후, 실시예 F에 기재된 바와 같이 혈당을 측정하였다. 혈당가 (오전 8시)가 350과 600 mg/dl 사이인 동물을 선별하여 2 개의 군으로 나누었다. 한 군은 화합물 (약 300 mg/kg 이하)로 경구투여되고 두 번째 군은 동일한 부피의 생리수로 경구 투여되었다. 동물에게 먹이 공급을 중단하였다. 약물/생리수 투여로부터 2 및 4 시간 후에 다시 혈당을 측정하였다.

< 실시예 N>

래트에서 전구약의 경구 흡수 측정

본 발명의 전구약을 먹이가 공급된 정상 래트에게 30 mg/kg씩 복강내 주사 및 경구 섭식으로 투여하였다 (n=3 마리 래트/화합물/투여 경로). 그 후에, 래트를 대사 케이지에 넣고 24 시간 동안 소변을 채취하였다. 모 화합물을 실시예 G에 기재된 바와 같이 역상 HPLC로 유리에서 정량하였다. 경구 투여 후 소변으로 분비된 모 화합물의 양과 복강내 투여 후, 소변으로 분비된 모 화합물의 양을 비교하여 각 전구약에 대한 경구 흡수율 (%)을 계산하였다.

< 실시예 O>

ZDF 래트에서 만성 경구 효능ZDF 래트에서 만성 경구 효능

본 발명의 전구약의 만성 글루코오스 저하 효과를 측정하기 위하여, ZDF에 약물을 3 주 동안 경구투여하였다.

방법:ZDF 래트(생후 10 주)를 분말 푸리나 5008 래트용 사료(n=10) 또는 약물을 1% 보충시킨 동일한 분말 사료(n=8)로 키웠다. 실시예 F에 기술된 것을 기준선으로 하여 총 3 주 동안 주 간격으로 혈액내 글루코오스를 측정하였다. 스튜던트(Student) t 테스트를 이용하여 통계적 분석을 수행하였다.

< 실시예 P>

활성과 관련된 p450 이소자임의 확인활성과 관련된 p450 이소자임의 확인

3 개의 주 P450 이소자임: 케토코나졸(CYP3A4), 푸라필린(CYP1A2) 및 술파페나졸(CYP2C9)의 특정 억제제의 부재 및 존재하에 전구약의 모약물로의 인간 미소체-촉매 전환에 대하여 평가하였다.

방법:반응물 (37 ℃에서, 0.5 ml)은 0.2M KH_2PO_4, 13 mM 글루코오스-6-포스페이트, 2.2 mM $NADP^+$, 1 유닛의 글루코오스-6-포스페이트 탈수소효소, 0 내지 2.5 mg/ml 인간 미소체 단백질(인 비트로 테크놀로지; In Vitro Technologies, In.), 250 μl 전구약 및 0 내지 100 μM P450 이소자임 억제제로 구성되었다. 메탄올을 60% 농도로 첨가하여 반응을 중단시키고, 여과하고 (0.2 μM 여과기), 동결건조시켰다. 샘플을 HPLC 완충액 (10 mM 포스페이트 pH 5.5, 2.5 mM 옥틸-트리에틸암모늄)에 재현탁시키고, YMC C8 HPLC 컬럼 (250 × 4.6 mm)에 로딩하고, 메탄올 80% 구배로 용출시켰다. 형성된 모약물을 신뢰할만한 모약물 표준과 동시에 용출시켜 확인하였다.

결과: 전구약은 인간 간 미소체에서 모약물로 쉽게 전환된다. 케토코나졸은 투여량-의존 경향의 모약물의 형성을 억제한다. 다른 억제제 (푸사필린 및 술파페나졸)에서는 억제가 거의 나타나지 않는다. 이 결과는 CYP3A4가 인간 간의 전구약의 활성에 감응하는 주 P450 동일형(isoform)임을 나타낸다.

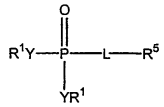
특허의 진보에 따라서, 다양한 실시양태 및 처리 조건에 대한 설명들을 제공하였으나, 본 발명의 범위는 이로써 제한되지 않는다. 당업계의 숙련자들은 본 발명의 범위 및 정신으로부터 벗어남없이 본 발명을 변화시키고 변형시킬 수 있음을 이해할 것이다. 그러므로, 본 발명의 범위는 실시예에 나타낸 특정 실시예들로 한정된다기 보다는 청구된 청구범위로 한정되는 것으로 이해해야 할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염.

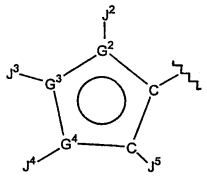
< 화학식 1>



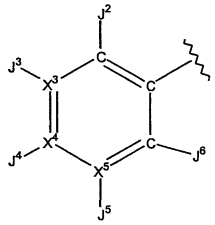
상기 식에서,

R^5는 하기 화학식 1(a) 및 1(b)로 이루어진 군에서 선택되고,

< 화학식 1(a) >



< 화학식 1(b) >



상기 식에서,

G^2는 C, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며,

G^3 및 G^4는 독립적으로 C, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 a) G^2, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 O 또는 S일 수 있고, b) G^2가 O 또는 S인 경우에는, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 N이며, c) G^2, G^3 및 G^4 중 적어도 1 개가 C이고, d) G^2, G^3 및 G^4가 전부 C는 아니고,

X^3, X^4 및 X^5는 독립적으로 C 및 N으로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 2 개 이하의 X^3, X^4 및 X^5가 N일 수 있으며,

J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6는 독립적으로 -H, $-NR^4_2$, $-CONR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4_2$, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌아릴, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬렌-OH, $-C(O)R^{11}$, $-OR^{11}$, 알킬렌-NR^4_2, -알킬렌-CN, -CN, $-C(S)NR^4_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4_2$ 및 $-NR^{18}COR^2$로 이루어진 군에서 선택되고;

L은

i) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 2 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -푸라닐-, -티에닐-, -피리딜-, -옥사졸릴-, -이미다졸릴-, -페닐-, -피리미디닐-, -피라지닐- 및 -알키닐-로 이루어진 군에서 선택된 결합기 및

ii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -알킬렌카르보닐아미노-, -알킬렌아미노카르보닐-, -알킬렌옥시카르보닐-, -알킬렌옥시- 및 -알킬렌옥시알킬렌-으로 이루어진 군에서 선택된 결합기

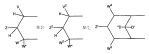
로 이루어진 군에서 선택되며,

Y는 독립적으로 -O- 및 $-NR^6-$로 이루어진 군에서 선택되며,

Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1은 독립적으로 -H, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트를 함유함), 임의로 치환된 -아릴알킬렌, $-C(R^2)_2OC(O)NR^2{}_2$, $-NR^2-C(O)-R^3$, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬렌-S-C(O)R^3, -알킬렌-S-S-알킬렌히드록시 및 -알킬렌-S-S-S-알킬렌히드록시로 이루어진 군에서 선택되고,

1 개의 Y가 $-NR^6-$일 때, $-NR^6-$에 결합된 R^1은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$이고, 나머지 YR^1은 $-NR^{15}R^{16}$, $-OR^7$ 및 $NR^6-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Y 중 1 개가 독립적으로 -O- 및 $-NR^6-$로부터 선택될 때, R^1과 R^1은 함께 -알킬렌-S-S-알킬렌-으로 시클릭 기를 형성하거나, 또는 R^1과 R^1은 함께



이며,

여기서,

a) V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-R^2$, $-NR^2{}_2$, $-OCOR^3$, $-OCO_2R^3$, $-SCOR^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHCOR^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W" 는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2 는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2 와 Z^2 는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환되고,

c) Z' 는 -OH, $-OC(O)R^3$, $-OC0_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$ 의 군에서 선택되고;

D' 는 -H이고,

D" 는 -H, 알킬, $-OR^2$, -OH 및 $-OC(O)R^3$ 의 군에서 선택되고,

W^3 는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W' 는 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W" 는 모두 -H가 아니며;

R^2 는 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3 은 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^4 는 각각 독립적으로 -H, 알킬렌, -알킬렌아릴 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 함유하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^6 는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 아릴, 아르알킬, 알킬옥시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고, R^{12} 와 함께 1 내지 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고,

R^7 은 저급 R^3 이고,

R^9 는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^9 와 R^9 는 함께 시클릭 알킬기를 형성하고,

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

R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 모두 임의로 치환되는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{12} 와 R^{13} 은 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자로 구성된 사슬을 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하며,

R^{14} 는 각각 독립적으로 $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, NHR^{17}, $-SR^{17}$ 및 $-NR^2OR^{20}$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{15} 는 -H, 저급 아르알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{16} 과 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{16} 은 -$(CR^{12}R^{13})_n$-C(O)-R^{14}, -H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{15} 와 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{17} 은 각각 독립적으로 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 N 상의 R^{17} 과 R^{17} 이 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{18} 은 -H 및 저급 R^3로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{19} 는 -H 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{20} 은 -H, 저급 R^3 및 -C(O)-(저급 R^3)으로 이루어진 군에서 선택되고,

n은 1 내지 3의 정수이되,

단, 1) X^3, X^4, 또는 X^5가 N일 때, 각각의 J^3, J^4, 또는 J^5는 존재하지 않으며;

2) L이 치환된 푸라닐일 때, J^2, J^3, J^4 및 J^5 중 적어도 1 개는 -H가 아니거나 또는 존재하며;

3) L이 치환된 푸라닐이 아닐 때, 화학식 1(a)의 J^2, J^3, J^4 및 J^5 중 적어도 2 개 또는 화학식 1(b)의 J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6 중 적어도 2 개는 -H가 아니거나 또는 존재하며;

4) G^2, G^3, 또는 G^4가 O 또는 S일 때, 각각의 J^2, J^3 또는 J^4는 존재하지 않으며;

5) G^3 또는 G^4가 N일 때, 각각의 J^3 또는 J^4는 할로겐이 아니거나 또는 이종 원자를 통하여 G^3 또는 G^4에 직접 결합되는 기가 아니며;

6) Y 기가 모두 -NR^6- 인 경우, R^1과 R^1은 시클릭 포스포르아미데이트를 형성하도록 결합하지 않으며, 적어도 1 개의 R^1은 -$(CR^{12}R^{13})_n$-C(O)-R^{14} 이고,

7) L이 -알킬렌카르보닐아미노- 또는 -알킬렌아미노카르보닐- 인 경우, X^3, X^4 및 X^5가 모두 C는 아니며;

8) L이 -알켄옥시알킬렌- 인 경우, X^3, X^4 및 X^5는 모두 C이며, J^3 또는 J^5 중 어느 하나도 아실화 아민으로 치환될 수 없으며;

9) R^5가 치환된 페닐일 때, J^3, J^4 및 J^5는 푸리닐, 푸리닐알킬렌, 데아자-푸리닐 또는 데아자푸리닐알킬렌이 아니고;

10) R^1은 다른 YR^1이 -$NR^6C(R^{12}R^{13})_n$-C(O)-R^{14} 일 때에만 저급 알킬로부터 선택될 수 있고,

11) R^5가 치환된 페닐이고, L이 1,2-에티닐인 경우, J^3 또는 J^5는 헤테로시클릭 기가 아니며;

12) L이 1,2-에티닐인 경우, X^3 또는 X^5는 N일 수 없다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^5가 치환된 페닐, 치환된 피롤릴, 치환된 옥사졸릴, 치환된 티아졸릴, 치환된 이소티아졸릴, 치환된 피라졸릴, 치환된 이속사졸릴, 치환된 피리디닐, 치환된 티에닐, 치환된 푸라닐, 치환된 피리미디닐 및 치환된 피리다지닐로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, L이 -알킬렌옥시알킬렌-이고, R^5가 치환된 티에닐, 치환된 푸라닐 또는 치환된 페닐일 때, J^3, J^4 또는 J^5가 할로 또는 알케닐이 아니라는 단서 조항을 추가로 포함하는 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, L이 -알킬렌옥시알킬렌-일 때, R^5가 치환된 티에닐, 치환된 푸라닐 또는 치환된 페닐이 아니라는 단서 조항을 추가로 포함하는 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, L이 -알킬렌옥시카르보닐-이고, X^3, X^4 및 X^5가 모두 C일 때, J^2 또는 J^6 중 어느 것도 질소 원자를 통해 결합된 기가 아니라는 단서 조항을 추가로 포함하는 화합물.

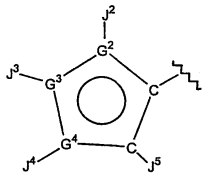
청구항 6.

제1항에 있어서, L이 -알킬렌옥시알킬렌- 또는 -알킬렌옥시카르보닐-일 때, R^5가 치환된 페닐이 아니라는 단서 조항을 추가로 포함하는 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, R^5가 하기 화학식 1(a)인 화합물.

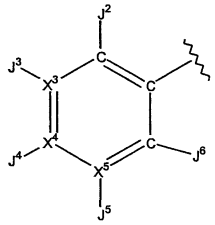
< 화학식 1(a) >



청구항 8.

제1항에 있어서, R^5가 하기 화학식 1(b)인 화합물.

< 화학식 1(b) >



청구항 9.

제1항에 있어서, L이

i) 2,5-푸라닐, 2,5-티에닐, 2,6-피리딜, 2,5-옥사졸릴, 5,2-옥사졸릴, 2,4-옥사졸릴, 4,2-옥사졸릴, 2,4-이미다졸릴, 2,6-피리미디닐, 2,6-피라지닐, 1,3-페닐;

ii) 1,2-에티닐; 및

iii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 개의 원자를 갖고, -알킬렌카르보닐아미노-, -알킬렌아미노카르보닐-, -알킬렌옥시카르보닐- 및 -알킬렌옥시알킬렌-으로 이루어진 군에서 선택되는 결합기로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 10.

제9항에 있어서, L이

i) 2,5-푸라닐, 2,5-티에닐, 2,6-피리딜, 2,5-옥사졸릴, 5,2-옥사졸릴, 2,4-옥사졸릴, 4,2-옥사졸릴, 2,4-이미다졸릴, 2,6-피리미디닐, 2,6-피라지닐, 1,3-페닐; 및

ii) 1,2-에틸로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 11.

제9항에 있어서, L이

i) 2,5-푸라닐, 2,6-피리딜, 2,5-옥사졸릴, 2,4-이미다졸릴, 1,3-페닐;

ii) 1,2-에티닐; 및

iii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 개의 원자를 갖고, -메틸렌카르보닐아미노-, -메틸렌아미노카르보닐-, -메틸렌옥시카르보닐- 및 -메틸렌옥시메틸렌-으로 이루어진 군에서 선택되는 결합기로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 12.

제11항에 있어서, L이 2,5-푸라닐, 메틸렌옥시카르보닐, 메틸렌옥시메틸렌 및 메틸렌아미노카르보닐로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 13.

제12항에 있어서, L이 2,5-푸라닐인 화합물.

청구항 14.

제1항에 있어서, X^4 및 X^5가 C인 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서, J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6가 독립적으로 -H, $-NR^4{}_2$, $-C(O)NR^4{}_2$, $-C0_2R^3$, 할로, $-S0_2NR^4{}_2$, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 할로알킬, 저급 아릴, 저급 알킬아릴, 저급 알킬렌-OH, $-OR^{11}$, $-CR^2{}_2NR^4{}_2$, -CN, $-C(S)NR^4{}_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4{}_2$, $-NR^{18}C(O)R_2$ 및 $-CR^2{}_2CN$로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 16.

제12항에 있어서, J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6가 독립적으로 -H, $-NO_2$, 저급 알킬, 저급 알킬아릴, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬, 할로, $-CH_2NHR^4$, $-C(O)NR^4{}_2$, $-S(0)_2NHR^4$, -OH, $-NH_2$ 및 $-NHC(O)R^2$로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 17.

제1항에 있어서, Y기가 둘다 -O-인 화합물.

청구항 18.

제1항에 있어서, Y기가 둘다 $-NR^6-$인 화합물.

청구항 19.

제1항에 있어서, Y기 1 개가 $-NR^6$이고, Y기 1 개는 -O-인 화합물.

청구항 20.

제1항에 있어서, YR^1이 각각 -OH인 화합물.

청구항 21.

제1항에 있어서, R^1과 R^1이 함께

 이며,

여기서,

Z'는 -OH, $-OC(O)R^3$, $-OCO_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$으로 이루어진 군에서 선택되고,

D'는 -H이고,

D"는 -H, 알킬, $-OR^2$, -OH 및 $-OC(O)R^3$으로 이루어진 군에서 선택되고,

W^3은 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 22.

제1항에 있어서, R^1과 R^1이 함께

 이며,

여기서,

V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Z는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, $-CH($아릴$)OH$, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-R^2$, $-NR^2{}_2$, $-OCOR^3$, $-OCO_2R^3$, $-SCOR^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHCOR^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$ 로 이루어진 군에서 선택되며,

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 3 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y로부터 베타 및 감마 위치에 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$의 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하는 화합물.

청구항 23.

제1항에 있어서, R^1과 R^1이 함께

 이며,

여기서,

V^2, W^2 및 W"가 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고,

Z^2가 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CH($아릴$)OH$, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환된 화합물.

청구항 24.

제1항에 있어서, Y기가 둘다 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1이 임의로 치환된 아릴인 화합물.

청구항 25.

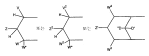
제1항에 있어서, Y기가 둘다 -O- 일 때, R^1이 독립적으로 임의로 치환된 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 26.

제1항에 있어서, Y기가 둘다 -O- 일 때, R^1중 적어도 1 개가 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 및 $-C(R^2)_2-OC(O)OR^3$으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 27.

제1항에 있어서, Y 중 적어도 1 개가 -O- 이고, R^1과 R^2가 함께



이며,

여기서,

a) V가 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되고,

Z는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-R^2$, $-NR^2{}_2$, $-OCOR^3$, $-OCO_2R^3$, $-SCOR^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHCOR^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$ 로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z가 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W가 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'가 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'가 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W" 가 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고,

Z^2가 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2가 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환되고,

c) Z'가 -OH, -OC(O)R^3, -OC0$_2$$R^3$ 및 -OC(O)SR^3의 군에서 선택되고;

D'가 -H이고,

D"가 -H, 알킬, -OR^2, -OH 및 -OC(O)R^3의 군에서 선택되고,

W^3는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p가 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'가 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W"가 모두 -H가 아니며;

b) Y 기가 둘다 -NR^6-가 아니고,

R^2가 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3이 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^6이 -H, 저급 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 28.

제1항에 있어서, Y 1 개가 -O-이고, R^1이 임의로 치환된 아릴이고; 나머지 Y가 -NR^6-이고, -NR^6-에 결합된 R^1이 -C(R^4)$_2$C(O)OR^3 및 -C(R^2)$_2$C(O)OR^3으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 29.

제1항에 있어서,

J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6이 독립적으로 -H, -N$R^4$$_2$, -CON$R^4$$_2$, -C$O_2$$R^3$, 할로, -S(O)$_2NR^4$$_2$, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬렌아릴, 저급 알키닐, 저급 퍼할로알킬, 저급 할로알킬, 저급 아릴, 저급 알킬렌-OH, -OR^{11}, -C$R^2$$_2NR^4$$_2$, -CN, -C(S)N$R^4$$_2$, -O$R^2$, -S$R^2$, -$N_3$, -$NO_2$, -NHC(S)N$R^4$$_2$, -N$R^{18}$COR^2, -C$R^2$$_2$CN으로 이루어진 군에서 선택되고;

L이

i) 2,5-푸라닐, 2,5-티에닐, 1,3-페닐, 2,6-피리딜, 2,5-옥사졸릴, 5,2-옥사졸릴, 2,4-옥사졸릴, 4,2-옥사졸릴, 2,4-이미다졸릴, 2,6-피리미디닐, 2,6-피라지닐,

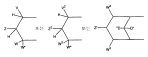
ii) 1,2-에티닐 및

iii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 개의 원자를 갖고, -알킬렌카르보닐아미노-, -알킬렌아미노카르보닐-, -알킬렌옥시카르보닐- 및 -알킬렌옥시알킬렌-으로 이루어진 군에서 선택되는 결합기로 이루어진 군에서 선택되고,

Y기가 둘다 -O-일 때, R^1이 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 벤질, -C(R^2)$_2$OC(O)OR^3, -C(R^2)$_2$OC(O)OR^3 및 -H의 군에서 선택되거나, 또는

Y기 1 개가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1이 임의로 치환된 아릴이고, 나머지 Y기가 -NR^6-일 때, -NR^6-에 결합된 R^1이 -C(R^4)$_2$C(O)OR^3 및 -C(R^2)$_2$C(O)OR^3으로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Y기가 -O- 또는 $-NR^6-$ 일 때, R^1과 R^1이 함께



이며,

여기서,

a) V가 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z가 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-R^2$, $-NR^2{}_2$, $-OCOR^3$, $-OCO_2R^3$, $-SCOR^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHCOR^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z가 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W가 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'가 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'가 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W"가 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2가 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환되고,

c) Z'가 -OH, $-OC(O)R^3$, $-OC0_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$의 군에서 선택되고;

D'가 -H이고,

D"가 -H, 알킬, $-OR^2$, -OH 및 $-OC(O)R^3$의 군에서 선택되고,

W^3이 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p가 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'가 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W"가 모두 -H 및 알리시클릭이 아니며;

b) Y기가 둘다 -NR^6-가 아니고,

R^2가 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3이 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^6이 -H, 저급 알킬로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 30.

제2항에 있어서, R^5가 치환된 페닐이고; L이 푸란-2,5-디일이고; J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6이 독립적으로 -OR^3, -SO_2NHR^7, -CN, -H, 할로, -$NR^4{}_2$, -$(CH_2)_2$아릴, -(CH_2)NH아릴 및 -NO_2로 이루어진 군에서 선택되고; Y기 중 적어도 1 개가 -O-인 화합물.

청구항 31.

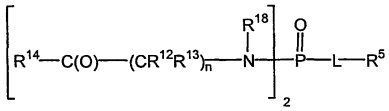
제1항에 있어서, Y기 1 개가 -NR^6-이고, -NR^6-에 결합된 R^1이 -$(CR^{12}R^{13})_n$-C(O)-R^{14} 이고, 나머지 YR^1이 -$NR^{15}R^{16}$, -OR^7 및 NR^6-$(CR^{12}R^{13})_n$-C(O)-R^{14}로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 32.

제31항에 있어서, 나머지 YR^1이 -OR^7인 화합물.

청구항 33.

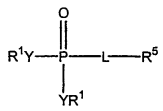
제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



청구항 34.

제약상 유효량의 하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염을 프럭토스-1,6-비스포스파타제 의존성 질환 또는 질병을 앓고 있는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 프럭토스-1,6-비스포스파타제 의존성 질환 또는 질병의 치료 방법.

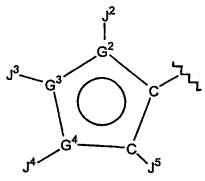
< 화학식 1>



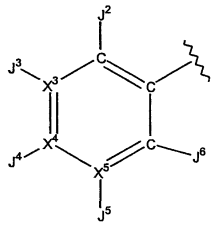
상기 식에서,

R^5는 하기 화학식 1(a) 및 1(b)로 이루어진 군에서 선택되고,

< 화학식 1(a) >



< 화학식 1(b) >



상기 식에서,

G^2는 C, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며,

G^3 및 G^4는 독립적으로 C, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 a) G^2, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 O 또는 S일 수 있고, b) G^2가 O 또는 S인 경우에는, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 N이며, c) G^2, G^3 및 G^4 중 적어도 1 개가 C이고, d) G^2, G^3 및 G^4가 전부 C는 아니고,

X^3, X^4 및 X^5는 독립적으로 C 및 N으로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 2 개 이하의 X^3, X^4 및 X^5가 N일 수 있으며,

J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6는 독립적으로 -H, $-NR^4_2$, $-CONR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4_2$, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌아릴, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬렌-OH, $-C(O)R^{11}$, $-OR^{11}$, 알킬렌-NR^4_2, -알킬렌-CN, -CN, $-C(S)NR^4_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4_2$ 및 $-NR^{18}COR^2$로 이루어진 군에서 선택되고;

L은

i) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 2 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -푸라닐-, -티에닐-, -피리딜-, -옥사졸릴-, -이미다졸릴-, -페닐-, -피리미디닐-, -피라지닐- 및 -알키닐-로 이루어진 군에서 선택된 결합기 및

ii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -알킬렌카르보닐아미노-, -알킬렌아미노카르보닐-, -알킬렌옥시카르보닐-, -알킬렌옥시-, -알킬렌티오-, -알키렌카르보닐옥시-, -알킬렌-S(O)-, -알킬렌-$S(O)_2$- 및 -알킬렌옥시알킬렌-으로 이루어진 군에서 선택된 결합기

로 이루어진 군에서 선택되며,

Y는 독립적으로 -O- 및 $-NR^6-$로 이루어진 군에서 선택되며,

Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1은 독립적으로 -H, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트를 함유함), 임의로 치환된 -아릴알킬렌, $-C(R^2)_2OC(O)NR^2{}_2$, $-NR^2-C(O)-R^3$, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬렌-S-C(O)R^3, -알킬렌-S-S-알킬렌히드록시 및 -알킬렌-S-S-S-알킬렌히드록시로 이루어진 군에서 선택되고,

1 개의 Y가 $-NR^6-$일 때, $-NR^6-$에 결합된 R^1은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고, 나머지 YR^1은 $-NR^{15}R^{16}$, $-OR^7$ 및 $NR^6-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Y 중 1 개가 독립적으로 -O- 및 $-NR^6-$로부터 선택될 때, R^1과 R^1은 함께 -알킬렌-S-S-알킬렌-으로 시클릭 기를 형성하거나, 또는 R^1과 R^1은 함께

 이며,

여기서,

a) V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-R^2$, $-NR^2{}_2$, $-OCOR^3$, $-OCO_2R^3$, $-SCOR^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHCOR^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W" 는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환되고,

c) Z'는 -OH, $-OC(O)R^3$, $-OC0_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$의 군에서 선택되고;

D'는 -H이고,

D"는 -H, 알킬, $-OR^2$, -OH 및 $-OC(O)R^3$의 군에서 선택되고,

W^3는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W"는 모두 -H가 아니며;

R^2는 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3은 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^4는 각각 독립적으로 -H, 알킬렌, -알킬렌아릴 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^4와 R^4는 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 함유하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^6는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 아릴, 아르알킬, 알킬옥시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고, R^{12}와 함께 1 내지 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고,

R^7은 저급 R^3이고,

R^9는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^9와 R^9는 함께 시클릭 알킬기를 형성하고,

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

R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 H, 모두 임의로 치환되는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{12}와 R^{13}은 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자로 구성된 사슬을 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하며,

R^{14}는 각각 독립적으로 $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, NHR^{17}, $-SR^{17}$ 및 $-NR^2OR^{20}$으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{15}는 -H, 저급 아르알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{16}과 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{16}은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, -H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{15}와 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{17}은 각각 독립적으로 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 N 상의 R^{17}과 R^{17}이 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{19} 는 -H 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{20} 은 -H, 저급 R^3 및 -C(O)-(저급 R^3)으로 이루어진 군에서 선택되고,

n은 1 내지 3의 정수이되,

단, 1) X^3, X^4, 또는 X^5 가 N일 때, 각각의 J^3, J^4, 또는 J^5 는 존재하지 않으며;

2) G^2, G^3 또는 G^4 가 O 또는 S일 때, 각각의 J^2, J^3 또는 J^4 는 존재하지 않으며;

3) G^3 또는 G^4 가 N일 때, 각각의 J^3 또는 J^4 는 할로겐이 아니거나 또는 이종 원자를 통하여 G^3 또는 G^4 에 직접 결합되는 기가 아니며;

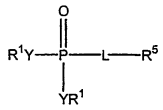
4) Y 기가 모두 $-NR^6-$ 인 경우, R^1 과 R^1 은 시클릭 포스포르아미데이트를 형성하도록 결합하지 않으며, 적어도 1 개의 R^1 은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고,

5) R^1 은 다른 YR^1 이 $-NR^6C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 일 때에만 저급 알킬로부터 선택될 수 있다.

청구항 35.

제약상 유효량의 하기 화학식 (I)의 FBPase 억제제 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 당뇨병의 치료 방법.

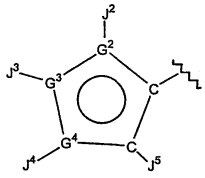
< 화학식 1>



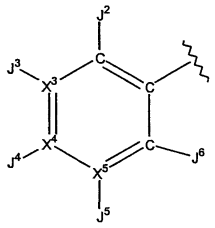
상기 식에서,

R^5 는 하기 화학식 1(a) 및 1(b)로 이루어진 군에서 선택되고,

< 화학식 1(a)>



< 화학식 1(b)>



상기 식에서,

G^2는 C, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며,

G^3 및 G^4는 독립적으로 C, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 a) G^2, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 O 또는 S일 수 있고, b) G^2가 O 또는 S인 경우에는, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 N이며, c) G^2, G^3 및 G^4 중 적어도 1 개가 C이고, d) G^2, G^3 및 G^4가 전부 C는 아니고,

X^3, X^4 및 X^5는 독립적으로 C 및 N으로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 2 개 이하의 X^3, X^4 및 X^5가 N일 수 있으며,

J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6는 독립적으로 -H, $-NR^4{}_2$, $-CONR^4{}_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4{}_2$, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌아릴, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬렌-OH, $-C(O)R^{11}$, $-OR^{11}$, 알킬렌-$NR^4{}_2$, -알킬렌-CN, -CN, $-C(S)NR^4{}_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4{}_2$ 및 $-NR^{18}COR^2$로 이루어진 군에서 선택되고;

L은

i) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 2 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -푸라닐-, -티에닐-, -피리딜-, -옥사졸릴-, -이미다졸릴-, -페닐-, -피리미디닐-, -피라지닐- 및 -알키닐-로 이루어진 군에서 선택된 결합기 및

ii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -알킬렌카르보닐아미노-, -알킬렌아미노카르보닐-, -알킬렌옥시카르보닐-, -알킬렌옥시-, -알킬렌티오-, -알키렌카르보닐옥시-, -알킬렌-S(O)-, -알킬렌-$S(O)_2$- 및 -알킬렌옥시알킬렌-으로 이루어진 군에서 선택된 결합기

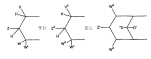
로 이루어진 군에서 선택되며,

Y는 독립적으로 -O- 및 $-NR^6-$로 이루어진 군에서 선택되며,

Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1은 독립적으로 -H, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트를 함유함), 임의로 치환된 -아릴알킬렌, $-C(R^2)_2OC(O)NR^2{}_2$, $-NR^2-C(O)-R^3$, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬렌-S-C(O)R^3, -알킬렌-S-S-알킬렌히드록시 및 -알킬렌-S-S-S-알킬렌히드록시로 이루어진 군에서 선택되고,

1 개의 Y가 $-NR^6-$일 때, $-NR^6-$에 결합된 R^1은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고, 나머지 YR^1은 $-NR^{15}R^{16}$, $-OR^7$ 및 $NR^6-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Y 중 1 개가 독립적으로 -O- 및 $-NR^6$-로부터 선택될 때, R^1과 R^1은 함께 -알킬렌-S-S-알킬렌-으로 시클릭 기를 형성하거나, 또는 R^1과 R^1은 함께



이며,

여기서,

a) V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-R^2$, $-NR^2{}_2$, $-OCOR^3$, $-OCO_2R^3$, $-SCOR^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHCOR^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W"는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환되고,

c) Z'는 -OH, $-OC(O)R^3$, $-OC0_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$의 군에서 선택되고;

D'는 -H이고,

D"는 -H, 알킬, $-OR^2$, -OH 및 $-OC(O)R^3$의 군에서 선택되고,

W^3는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W"는 모두 -H가 아니며;

R^2는 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3은 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^4는 각각 독립적으로 -H, 알킬렌, -알킬렌아릴 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^4와 R^4는 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 함유하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^6는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 아릴, 아르알킬, 알킬옥시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고, R^{12}와 함께 1 내지 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고,

R^7은 저급 R^3이고,

R^9는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^9와 R^9는 함께 시클릭 알킬기를 형성하고,

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

R^{12} 및 R^{13}은 각각 독립적으로 H, 모두 임의로 치환되는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{12}와 R^{13}은 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자로 구성된 사슬을 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하며,

R^{14}는 각각 독립적으로 $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, NHR^{17}, $-SR^{17}$ 및 $-NR^2OR^{20}$으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{15}는 -H, 저급 아르알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{16}과 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{16}은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, -H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{15}와 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{17}은 각각 독립적으로 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 N 상의 R^{17}과 R^{17}이 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{19}는 -H 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{20}은 -H, 저급 R^3 및 -C(O)-(저급 R^3)으로 이루어진 군에서 선택되고,

n은 1 내지 3의 정수이되,

단, 1) X^3, X^4, 또는 X^5가 N일 때, 각각의 J^3, J^4, 또는 J^5는 존재하지 않으며;

2) G^2, G^3 또는 G^4가 O 또는 S일 때, 각각의 J^2, J^3 또는 J^4는 존재하지 않으며;

3) G^3 또는 G^4가 N일 때, 각각의 J^3 또는 J^4는 할로겐이 아니거나 또는 이종 원자를 통하여 G^3 또는 G^4에 직접 결합되는 기가 아니며;

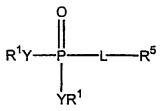
4) Y 기가 둘다 $-NR^6-$인 경우, R^1과 R^1은 시클릭 포스포르아미데이트를 형성하도록 결합하지 않으며, 적어도 1 개의 R^1은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고,

5) R^1은 다른 YR^1이 $-NR^6C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$일 때에만 저급 알킬로부터 선택될 수 있다.

청구항 36.

제약상 유효량의 하기 화학식 (I)의 FBPase 억제제 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 글리코겐 축적 질환의 치료 방법.

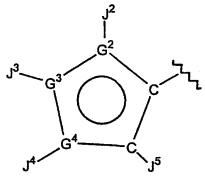
< 화학식 1>



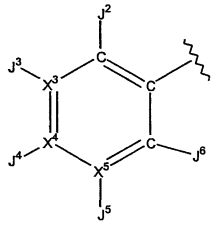
상기 식에서,

R^5는 하기 화학식 1(a) 및 1(b)로 이루어진 군에서 선택되고,

< 화학식 1(a)>



< 화학식 1(b)>



상기 식에서,

G^2는 C, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며,

G^3 및 G^4 는 독립적으로 C, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 a) G^2, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 O 또는 S일 수 있고, b) G^2 가 O 또는 S인 경우에는, G^3 및 G^4 중 최대 1 개만이 N이며, c) G^2, G^3 및 G^4 중 적어도 1 개가 C이고, d) G^2, G^3 및 G^4 가 전부 C는 아니고,

X^3, X^4 및 X^5 는 독립적으로 C 및 N으로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 2 개 이하의 X^3, X^4 및 X^5 가 N일 수 있으며,

J^2, J^3, J^4, J^5 및 J^6 는 독립적으로 -H, $-NR^4_2$, $-CONR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)_2NR^4_2$, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌아릴, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬렌-OH, $-C(O)R^{11}$, $-OR^{11}$, 알킬렌-NR^4_2, -알킬렌-CN, -CN, $-C(S)NR^4_2$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-NHC(S)NR^4_2$ 및 $-NR^{18}COR^2$ 로 이루어진 군에서 선택되고;

L은

i) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 2 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -푸라닐-, -티에닐-, -피리딜-, -옥사졸릴-, -이미다졸릴-, -페닐-, -피리미디닐-, -피라지닐- 및 -알키닐-로 이루어진 군에서 선택된 결합기 및

ii) 방향족 고리의 탄소와 인 원자를 결합시키는 최소의 원자로 측정된 3 내지 4 개의 원자를 갖고, 모두 임의로 치환될 수 있는 -알킬렌카르보닐아미노-, -알킬렌아미노카르보닐-, -알킬렌옥시카르보닐-, -알킬렌옥시-, -알킬렌티오-, -알키렌카르보닐옥시-, -알킬렌-S(O)-, -알킬렌-$S(O)_2$- 및 -알킬렌옥시알킬렌-으로 이루어진 군에서 선택된 결합기

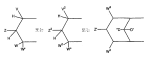
로 이루어진 군에서 선택되며,

Y는 독립적으로 -O- 및 $-NR^6$-로 이루어진 군에서 선택되며,

Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1 은 독립적으로 -H, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트를 함유함), 임의로 치환된 -아릴알킬렌, $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, $-NR^2-C(O)-R^3$, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬렌-S-C(O)R^3, -알킬렌-S-S-알킬렌히드록시 및 -알킬렌-S-S-S-알킬렌히드록시로 이루어진 군에서 선택되고,

1 개의 Y가 $-NR^6$-일 때, $-NR^6$-에 결합된 R^1 은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고, 나머지 YR^1 은 $-NR^{15}R^{16}$, $-OR^7$ 및 $NR^6-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Y 중 1 개가 독립적으로 -O- 및 $-NR^6$-로부터 선택될 때, R^1 과 R^1 은 함께 -알킬렌-S-S-알킬렌-으로 시클릭 기를 형성하거나, 또는 R^1 과 R^1 은 함께

 이며,

여기서,

a) V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알키닐 및 1-알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-CHR^2N_3$, $-CH_2$아릴, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-R^2$, $-NR^2_2$, $-OCOR^3$, $-OCO_2R^3$, $-SCOR^3$, $-SCO_2R^3$, $-NHCOR^2$, $-NHCO_2R^3$, $-CH_2NH$아릴, $-(CH_2)_p-OR^{19}$ 및 $-(CH_2)_p-SR^{19}$ 로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이 시클릭 기는 V에 인접한 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되고, 또는

Z와 W는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고, 또는

W와 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐, 1-알키닐 및 $-R^9$로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

W와 W'는 함께 임의로 0 내지 2 개의 이종 원자를 함유하는 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고, 이때 V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

b) V^2, W^2 및 W"는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

Z^2는 $-CHR^2OH$, $-CHR^2OC(O)R^3$, $-CHR^2OC(S)R^3$, $-CHR^2OCO_2R^3$, $-CHR^2OC(O)SR^3$, $-CHR^2OC(S)OR^3$, -CH(아릴)OH, $-CH(CH=CR^2{}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^2)OH$, $-SR^2$, $-CH_2NH$아릴, $-CH_2$아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

V^2와 Z^2는 함께 임의로 1 개의 이종 원자를 포함하는 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어 5 내지 7 개의 고리 원자를 함유한 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 번째 원자 위치에 있는 탄소 원자에 히드록시, 아실옥시, 알킬렌옥시카르보닐옥시, 또는 아릴옥시카르보닐옥시가 결합되어 치환되고,

c) Z'는 -OH, $-OC(O)R^3$, $-OC0_2R^3$ 및 $-OC(O)SR^3$의 군에서 선택되고;

D'는 -H이고,

D"는 -H, 알킬, $-OR^2$, -OH 및 $-OC(O)R^3$의 군에서 선택되고,

W^3는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군에서 선택되고;

p는 정수 2 또는 3이되,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니고, V^2, Z^2, W^2, W"는 모두 -H가 아니며;

R^2는 R^3 및 -H로 이루어진 군에서 선택되고,

R^3은 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되며,

R^4는 각각 독립적으로 -H, 알킬렌, -알킬렌아릴 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^4와 R^4는 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 함유하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^6는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 아릴, 아르알킬, 알킬옥시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고, R^{12}와 함께 1 내지 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고,

R^7은 저급 R^3이고,

R^9는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^9와 R^9는 함께 시클릭 알킬기를 형성하고,

R^{11} 은 알킬, 아릴, $-NR^{2}{}_{2}$ 및 $-OR^{2}$ 로 이루어진 군에서 선택되며;

R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 모두 임의로 치환되는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{12} 와 R^{13} 은 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자로 구성된 사슬을 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하며,

R^{14} 는 각각 독립적으로 $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, NHR^{17}, $-SR^{17}$ 및 $-NR^{2}OR^{20}$ 으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^{15} 는 -H, 저급 아르알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{16} 과 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{16} 은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, -H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 R^{15} 와 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{17} 은 각각 독립적으로 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 아르알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 N 상의 R^{17} 과 R^{17} 이 함께 임의로 O, N 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1 개의 이종 원자를 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{19} 는 -H 및 저급 아실로 이루어진 군에서 선택되고,

R^{20} 은 -H, 저급 R^3 및 $-C(O)-$(저급 R^3)으로 이루어진 군에서 선택되고,

n은 1 내지 3의 정수이되,

단, 1) X^3, X^4, 또는 X^5 가 N일 때, 각각의 J^3, J^4, 또는 J^5 는 존재하지 않으며;

2) G^2, G^3 또는 G^4 가 O 또는 S일 때, 각각의 J^2, J^3 또는 J^4 는 존재하지 않으며;

3) G^3 또는 G^4 가 N일 때, 각각의 J^3 또는 J^4 는 할로겐이 아니거나 또는 이종 원자를 통하여 G^3 또는 G^4 에 직접 결합되는 기가 아니며;

4) Y 기가 둘다 $-NR^6-$ 인 경우, R^1 과 R^1 은 시클릭 포스포르아미데이트를 형성하도록 결합하지 않으며, 적어도 1 개의 R^1 은 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 이고,

5) R^1 은 다른 YR^1 이 $-NR^6C(R^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 일 때에만 저급 알킬로부터 선택될 수 있다.