



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0046210

(43) 공개일자 2007년05월02일

(21) 출원번호 10-2007-7008649(분할)

(22) 출원일자 2007년04월16일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년04월16일

(62) 원출원 특허10-2006-7022095

원출원일자 : 2006년10월24일

심사청구일자

2006년10월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US1999/030713

(87) 국제공개번호

WO 2000/38666

국제출원일자 1999년12월22일

국제공개일자

2000년07월06일

(30) 우선권주장 60/114,718

1998년12월24일

미국(US)

(71) 출원인 메타베이스 테라퓨틱스, 인크.

미국 92037 캘리포니아주 라 줄라 노쓰 토레이 핀즈 로드 11119

(72) 발명자 에리온, 마크, 디.

미국 92014 캘리포니아주 델 마르 망고 드라이브 13455

반포엘제, 폴

미국 92037 캘리포니아주 라 줄라 다운링 드라이브 6483

(74) 대리인 주성민

김영

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 당뇨병 치료용 F B P a s e 억제제 및 인슐린 증감제의조합물

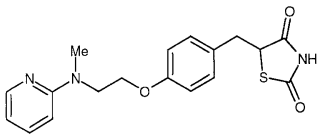
(57) 요약

본 발명은 FB Pase 억제제 및 인슐린 증감제를 포함하는 제약 조성물 뿐 아니라 당뇨병 및 증가된 혈당 수치, 인슐린 감작성의 개선, 인슐린 수치의 저하 또는 인슐린 분비의 증가에 반응하는 당뇨병 및 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

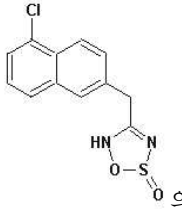
특허청구의 범위

청구항 1.

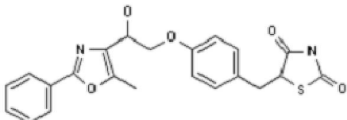
제약상 유효량의, 트로글리타존, 피오글리타존, 시글리타존, 엔글리타존, 다르글리타존, 9-시스 레틴산, 화학식



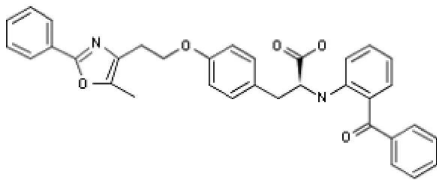
의 BRL 49653,



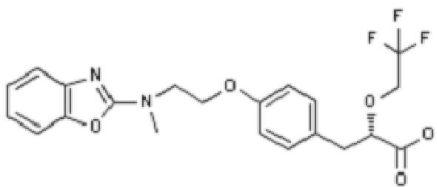
화학식 의 WAY-120,744,



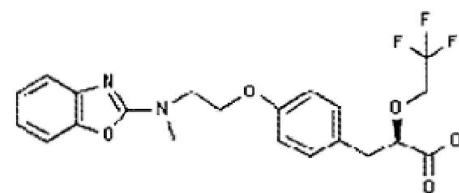
화학식 의 AD 5075,



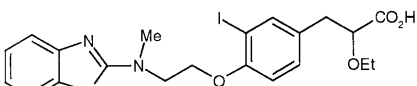
화학식 의 GI-262570,



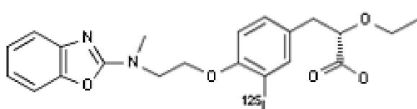
화학식 의 SB 219994,



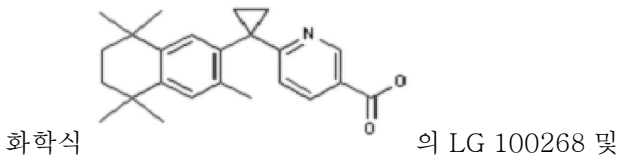
화학식 의 SB 219993,

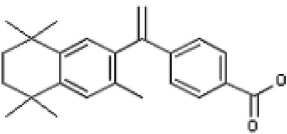


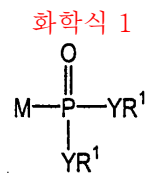
화학식 의 SB 217092,



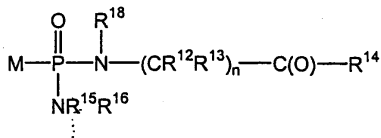
화학식 의 SB 236636,



화학식  의 LGD 1069 중 어느 하나; 및 제약상 유효량의 프럭토스-1,6-비스포스파타제 (FBPase) 억제제 또는 그의 전구약 또는 염을 포함하고, 이때 상기 FBPase 억제제가 하기 화학식 1 및 1a로 이루어진 군 으로부터 선택되는 화합물인, 당뇨병을 치료하기 위한 제약 조성물.



<화학식 1a>



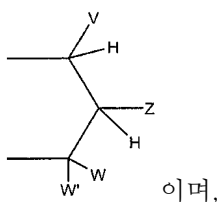
식 중에서, 화학식 1 및 1a의 화합물은 생체내에서 또는 시험관내에서 FBPase를 억제하는 M-PO_3^{2-} 로 전환되며,

Y는 독립적으로 -O- 및 -NR^6 -로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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 -알킬아릴, $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^2_2$, $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, -알킬-S-C(O) R^3 , -알킬-S-S-알킬히드록시 및 -알킬-S-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 -NR^6 -일 때, -NR^6 -에 결합된 R^1 은 독립적으로 -H, $-\text{[C}(\text{R}^2)_2\text{]}_q-\text{COOR}^3$, $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$, $-\text{[C}(\text{R}^2)_2\text{]}_q-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ 및 -시클로알킬렌-COOR³로부터 선택되거나, 또는

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



여기서,

V, W 및 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 함유한 5 내지 7 개의 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y 기 모두로부터 3 개의 원자인 상기 탄소 원자에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 치환되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 인에 결합된 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되는, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

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 개의 원자인 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환되며,

Z와 W는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 한 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

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

Z는 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{아릴}$, $-\text{CH}(\text{아릴})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2_2)\text{OH}$, $-\text{R}^2$, $-\text{NR}^2_2$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{SCOR}^3$, $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH아릴}$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

p는 정수 2 또는 3이며,

q는 정수 1 또는 2이되, 단,

a) V, Z, W, W'는 모두 -H인 것은 아니며,

b) Z가 $-\text{R}^2$ 일 때, V, W 및 W' 중 적어도 한 개는 -H, 알킬, 아르알킬 또는 알리시클릭이 아니고,

R^2 는 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

R^4 는 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^6 는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군으로부터 선택되고,

n은 1 내지 3의 정수이며,

R^{18} 은 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{12} 와 함께 1 내지 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고,

R^{12} 와 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{12} 와 R^{13} 은 함께 2 내지 6 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고,

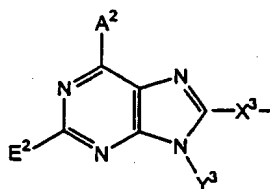
R^{14} 는 각각 독립적으로 $-OR^{17}$, $-N(R^{17})_2$, $-NHR^{17}$ 및 $-SR^{17}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{15} 는 $-H$, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{16} 과 함께, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되며,

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

R^{17} 은 각각 독립적으로 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 아르알킬 (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 N 상의 R^{17} 과 R^{17} 은 함께, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되나,

단, Y 중 하나만이 $-O-$ 이고, 다른 Y를 포함하는 시클릭 기의 일부가 아닐 때, 다른 Y가 $-N(R^{18})-(CR^{12}R^{13})-C(O)-R^{14}$ 이어야 하며,



M은 화학식

:

[상기 식 중에서, A^2 는 $-NR^8$, $NHSO_2R^3$, $-OR^5$, $-SR^5$, 할로젠, 저급 알킬, $-CON(R^4)_2$, 구아니딘, 아미딘, $-H$ 및 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

E^2 는 $-H$, 할로젠, 저급 알킬티오, 저급 퍼할로알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알콕시, $-CN$ 및 $-NR^7_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X^3 는 $-알킬(히드록시)-$, $-알킬-$, $-알키닐-$, $-아릴-$, $-카르보닐알킬-$, $-1,1-디할로알킬-$, $-알콕시알킬-$, $-알킬옥시-$, $-알킬티오알킬-$, $-알킬티오-$, $-알킬아미노카르보닐-$, $-알킬카르보닐아미노-$, $-알리시클릭-$, $-아르알킬-$, $-알킬아릴-$, $-알콕시카르보닐-$, $-카르보닐옥시알킬-$, $-알콕시카르보닐아미노-$ 및 $-알킬아미노카르보닐아미노-$ (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되나, 단 X^3 는 $-COOR^2$, $-SO_3H$ 또는 $-PO_3R^2_2$ 로 치환되지 않으며,

Y^3 는 $-H$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, $-C(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)-R^{11}$, $-CONHR^3$, $-NR^2_2$ 및 $-OR^3$ (H를 제외한 모두는 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^4 는 각각 독립적으로 $-H$ 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

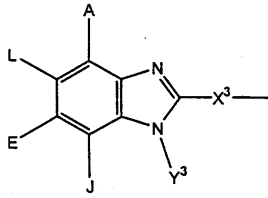
R^5 는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^7 은 독립적으로 $-H$, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬, 저급 아릴 및 $-C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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

R^{10} 은 -H, 저급 알킬, $-NH_2$, 저급 아릴 및 저급 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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



화학식 :

[상기 식 중에서, A, E 및 L은 $-NR^8_2$, $-NO_2$, -H, $-OR^7$, $-SR^7$, $-C(O)NR^4_2$, 할로, $-COR^{11}$, $-SO_2R^3$, 구아니딘, 아미딘, $-NHSO_2R^5$, $-SO_2NR^4_2$, $-CN$, 술폭시드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, (C_1-C_5) 알킬, (C_2-C_5) 알케닐, (C_2-C_5) 알키닐 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A와 L은 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 L과 E는 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 E와 J는 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

J는 $-NR^8_2$, $-NO_2$, -H, $-OR^7$, $-SR^7$, $-C(O)NR^4_2$, 할로, $-C(O)R^{11}$, $-CN$, 술폰, 술폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 Y와 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

X^3 는 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노- (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되나, 단 X^3 는 $-COOR^2$, $-SO_3H$ 또는 $-PO_3R^2_2$ 로 치환되지 않으며,

Y^3 는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, $-C(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)-R^{11}$, $-CONHR^3$, $-NR^2_2$ 및 $-OR^3$ (H를 제외한 모두는 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^4 는 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

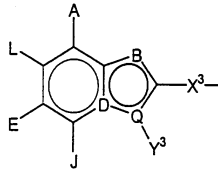
R^5 는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^7 은 독립적으로 -H, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬, 저급 아릴 및 $-C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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

R^{10} 은 -H, 저급 알킬, $-NH_2$, 저급 아릴 및 저급 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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



화학식

:

[상기 식 중에서, B가 -NH-, -N= 및 -CH=로 이루어진 군으로부터 선택되고,

D가 $\begin{array}{c} | \\ -C= \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} | \\ -N- \end{array}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Q가 -C= 및 -N=로 이루어진 군으로부터 선택되나,

단 B가 -NH-일 때, Q가 -C=이고, D가 $\begin{array}{c} | \\ -C= \end{array}$ 이며,

B가 -CH=일 때, Q가 -N=이고, D가 $\begin{array}{c} | \\ -C= \end{array}$ 이며,

B가 -N=일 때, D가 $\begin{array}{c} | \\ -N- \end{array}$ 이고, Q가 -C=이며,

A, E 및 L은 $-NR^8_2$, $-NO_2$, -H, $-OR^7$, $-SR^7$, $-C(O)NR^4_2$, 할로, $-COR^{11}$, $-SO_2R^3$, 구아니딘, 아미딘, $-NHSO_2R^5$, $-SO_2NR^4_2$, -CN, 술폭시드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, (C_1-C_5) 알킬, (C_2-C_5) 알케닐, (C_2-C_5) 알키닐 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A와 L은 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 L과 E는 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 E와 J는 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

J는 $-NR^8_2$, $-NO_2$, -H, $-OR^7$, $-SR^7$, $-C(O)NR^4_2$, 할로, $-C(O)R^{11}$, -CN, 술폰, 술폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 Y와 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

X^3 는 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노-(모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되나, 단 X^3 는 $-COOR^2$, $-SO_3H$ 또는 $-PO_3R^2_2$ 로 치환되지 않으며,

Y^3 는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, $-C(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)-R^{11}$, $-CONHR^3$, $-NR^2_2$ 및 $-OR^3$ (H로 제외한 모두는 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

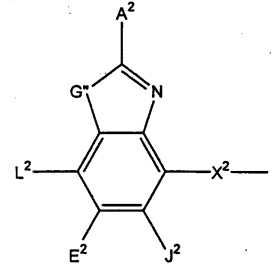
R^4 는 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^5 는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^7 은 독립적으로 -H, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬, 저급 아릴 및 $-C(O)R^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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

R^{10} 은 -H, 저급 알킬, $-NH_2$, 저급 아릴 및 저급 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,



R^{11} 은 알킬, 아릴, $-NR^2_2$ 및 $-OR^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다]이거나, 또는 화학식

[상기 식 중에서, G'' 는 -O- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택되며,

A^2 , L^2 , E^2 및 J^2 는 $-NR^4_2$, $-NO_2$, -H, $-OR^2$, $-SR^2$, $-C(O)NR^4_2$, -할로, $-COR^{11}$, $-SO_2R^3$, 구아니디닐, 아미디닐, 아릴, 아르알킬, 알콕시알킬, -SCN, $-NHSO_2R^9$, $-SO_2NR^4_2$, -CN, $-S(O)R^3$, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, (C_1-C_5) 알킬, (C_2-C_5) 알케닐, (C_2-C_5) 알키닐 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, L^2 와 E^2 또는 E^2 와 J^2 는 함께 환식 시클릭 기를 형성하고,

X^2 는 $-CR^2_2-$, $-CF_2-$, $-OCR^2_2-$, $-SCR^2_2-$, $-OC(O)-$, $-S-C(O)-$, $-O-C(S)-$ 및 $-NR^{19}CR^2_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 인에 결합된 원자가 탄소 원자이나, 단 X^2 는 $-COOR^2$, $-SO_3H$ 또는 $-PO_3R^2_2$ 로 치환되지 않으며,

R^2 는 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

R^4 는 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 가 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

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

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

R^{19} 는 저급 알킬, -H 및 $-COR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다]이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, G'' 가 -S-인 제약 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 조합물이 경구적으로 투여되는 제약 조성물.

청구항 4.

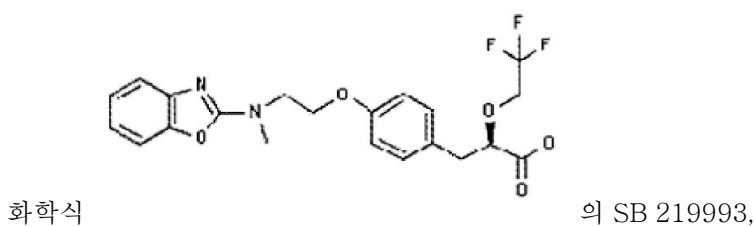
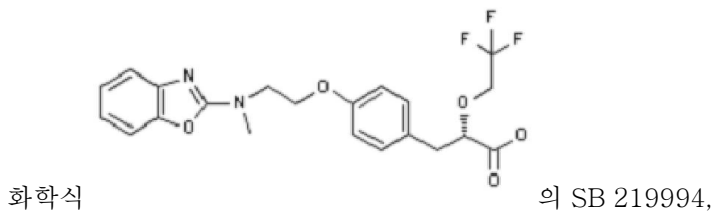
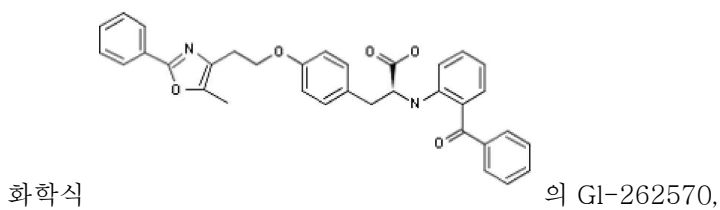
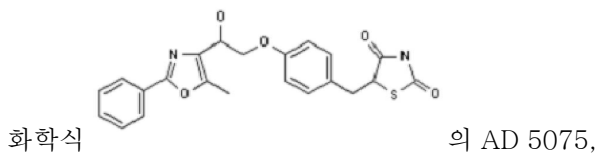
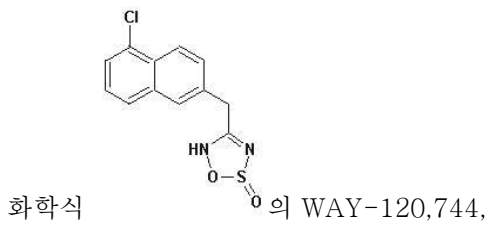
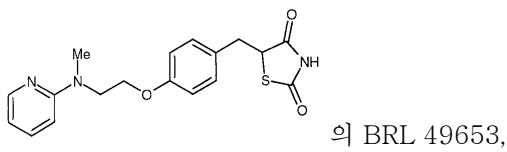
제1항에 있어서, 상기 조합물이 하루 동안에 별도로 투여되는 제약 조성물.

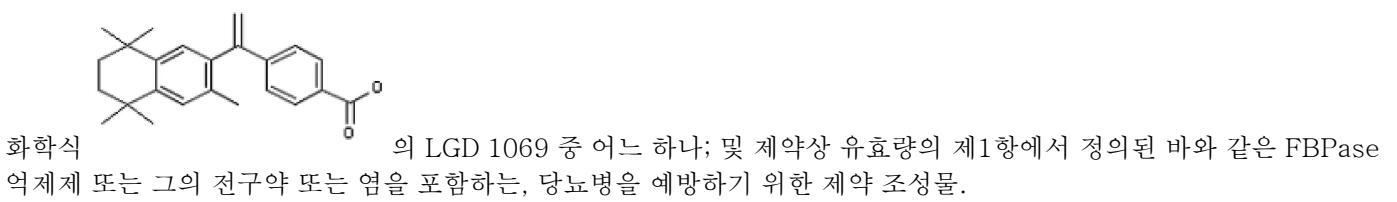
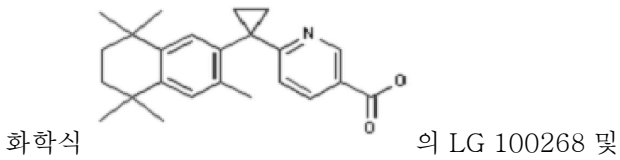
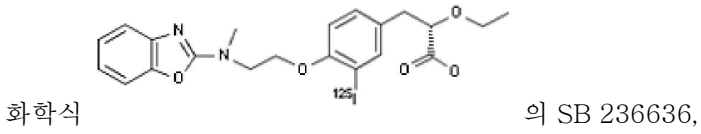
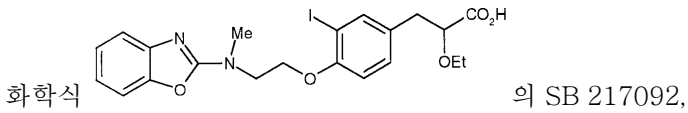
청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 조합물이 하루 동안에 동시에 투여되는 제약 조성물.

청구항 6.

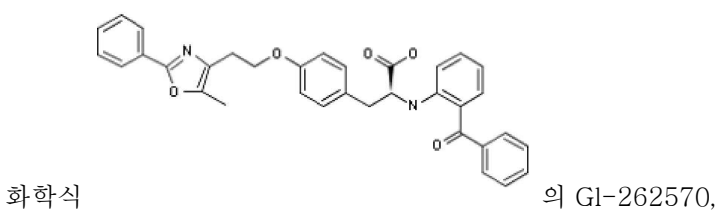
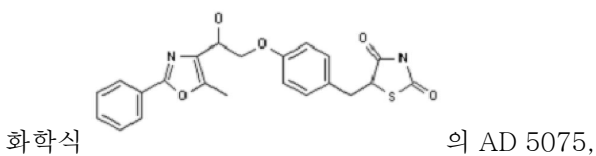
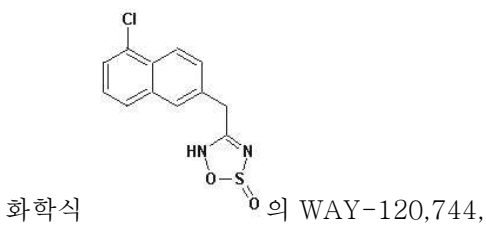
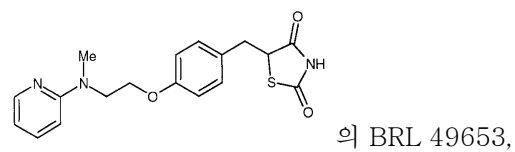
제약상 유효량의, 트로글리타존, 피오글리타존, 시글리타존, 엔글리타존, 다르글리타존, 9-시스 레틴산, 화학식

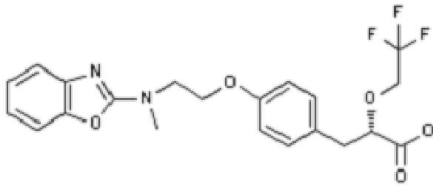




청구항 7.

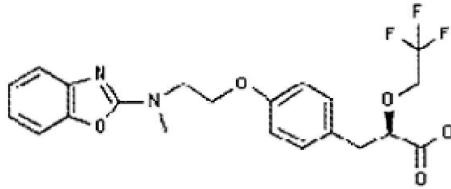
제약상 유효량의, 트로글리타존, 피오글리타존, 시글리타존, 엔글리타존, 다르글리타존, 9-시스 레틴산, 화학식





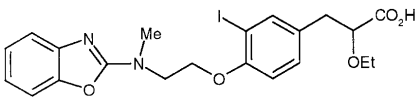
화학식

의 SB 219994,



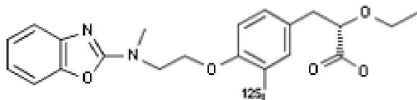
화학식

의 SB 219993,



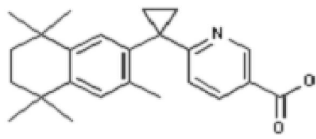
화학식

의 SB 217092,



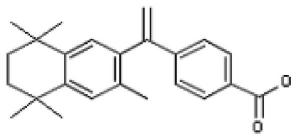
화학식

의 SB 236636,



화학식

의 LG 100268 및

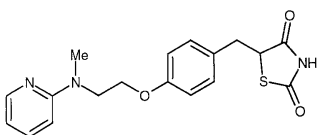


화학식

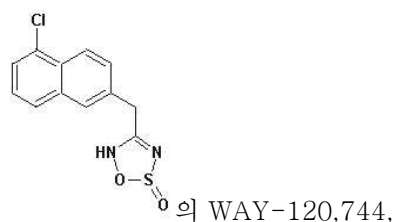
의 LGD 1069 중 어느 하나; 및 제약상 유효량의 제1항에서 정의된 바와 같은 FBPase 억제제 또는 그의 전구약 또는 염을 포함하는, 망막병증, 신증, 신경병증, 관상동맥심장질환 또는 췌장염을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 8.

제약상 유효량의, 트로글리타존, 피오글리타존, 시글리타존, 엔글리타존, 다르글리타존, 9-시스 레틴산, 화학식

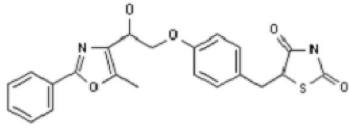


의 BRL 49653,

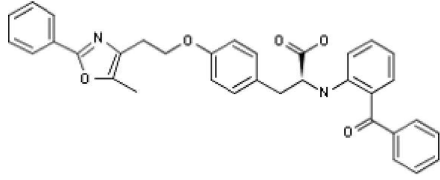


화학식

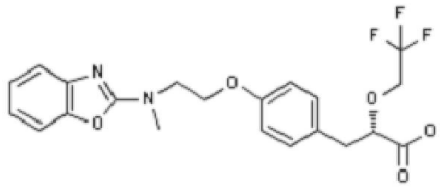
의 WAY-120,744,



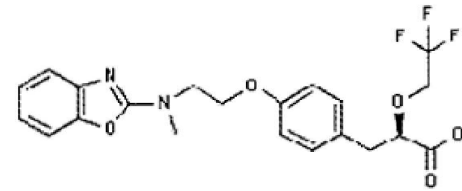
화학식 의 AD 5075,



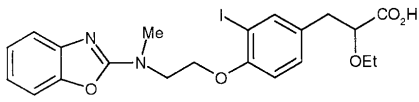
화학식 의 GI-262570,



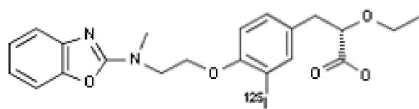
화학식 의 SB 219994,



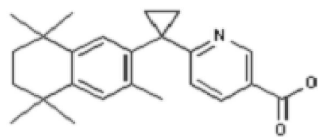
화학식 의 SB 219993,



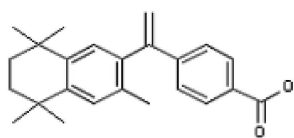
화학식 의 SB 217092,



화학식 의 SB 236636,



화학식 의 LG 100268 및



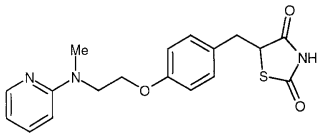
화학식 의 LGD 1069 중 어느 하나; 및 제약상 유효량의 제1항에서 정의된 바와 같은 FBPase 억제제 또는 그의 전구약 또는 염을 포함하는, 인슐린 내성(resistance)을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 9.

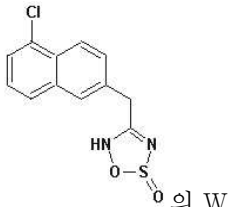
제1항에 있어서, 망막병증, 신증, 신경병증, 관상동맥심장질환, 췌장염, 인슐린 내성, 과혈당증 및 비만증으로 이루어진 군 으로부터 선택된 질병 또는 상태를 가진 대상에서 사용되는 것인 제약 조성물.

청구항 10.

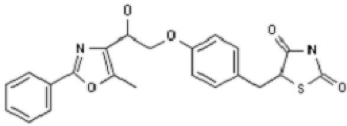
제약상 유효량의, 트로글리타존, 피오글리타존, 시글리타존, 엔글리타존, 다르글리타존, 9-시스 레틴산, 화학식



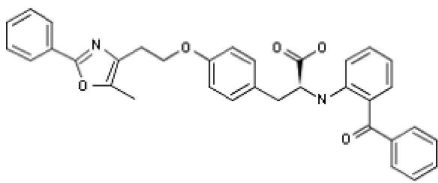
의 BRL 49653,



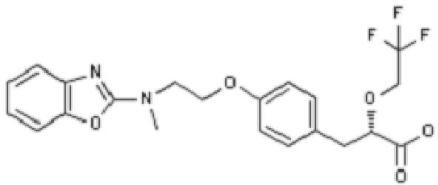
화학식 의 WAY-120,744,



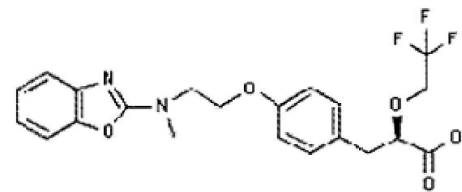
화학식 의 AD 5075,



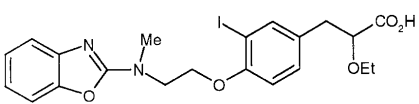
화학식 의 GI-262570,



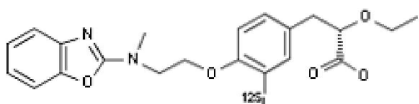
화학식 의 SB 219994,



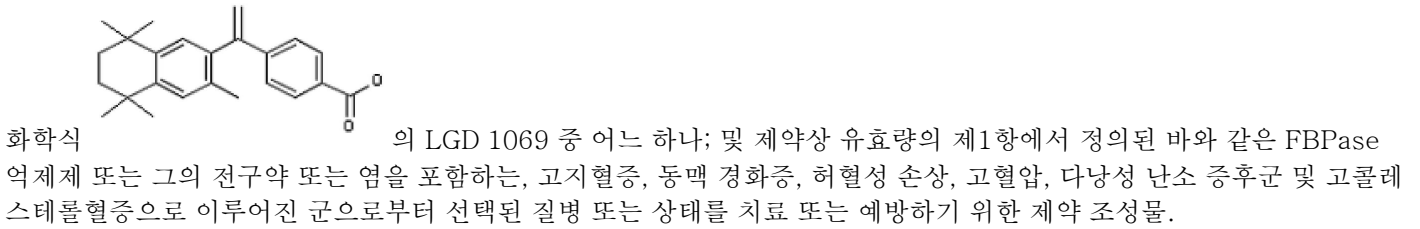
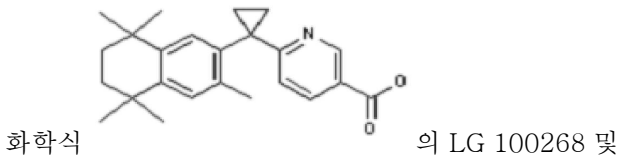
화학식 의 SB 219993,



화학식 의 SB 217092,

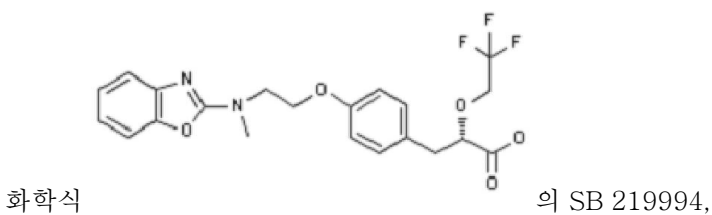
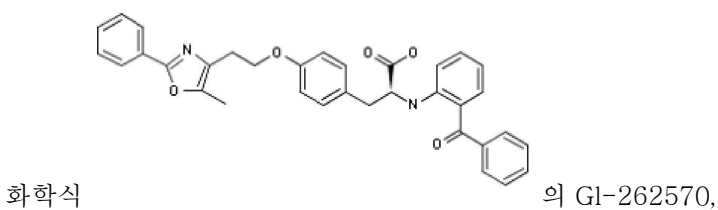
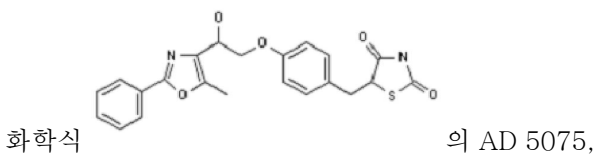
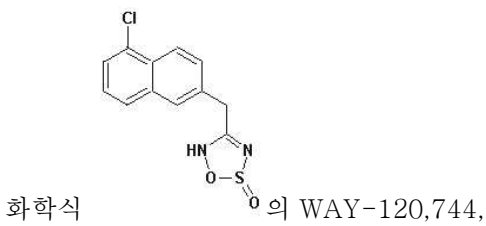
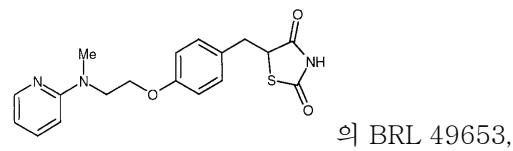


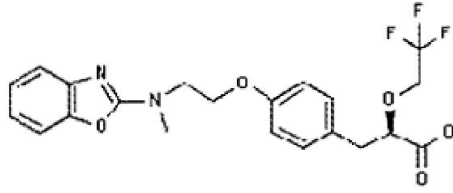
화학식 의 SB 236636,



청구항 11.

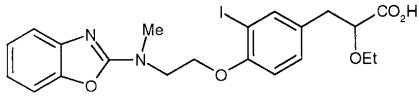
제약상 유효량의, 트로글리타존, 피오글리타존, 시글리타존, 엔글리타존, 다르글리타존, 9-시스 레틴산, 화학식





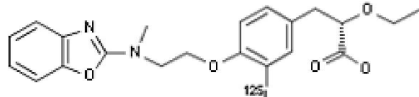
화학식

의 SB 219993,



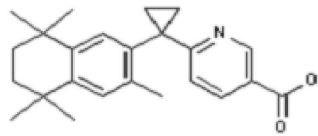
화학식

의 SB 217092,



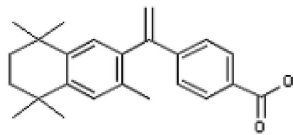
화학식

의 SB 236636,



화학식

의 LG 100268 및



화학식

의 LGD 1069 중 어느 하나; 및 제약상 유효량의 제1항에서 정의된 바와 같은 FBPase 억제제 또는 그의 전구약 또는 염을 포함하는, X 증후군을 치료하기 위한 제약 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<관련 출원>

본 출원은 가출원 일련 번호 제60/114,718호 (제1998년 12월 23일 출원)의 일부 계속 출원이며, 이들의 전문을 본원에서 참고로 인용하였다.

본 발명은 당뇨병 및 혈액내 글루코오스 수치의 조절, 인슐린 감작성의 개선, 인슐린 수치의 감소 또는 인슐린 분비의 증가가 유용한 기타 질병을 치료할 수 있는, 인슐린 증감제와 FBPase 억제제의 조합 치료에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 조합 치료에 사용되는 조성물에 관한 것이다.

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 만명으로 추정된다 (인구의 6.6%). NIDDM은 공복시 과혈당증과 혈장내 글루코오스 수치의 과대한 식후 증가 모두를 특징으로 한다. NIDDM은 망막병증, 신증 및 신경병증과 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. 다이나베이즈 컨트롤 앤드 컴플리케이션 트라이얼 (Diabetes Control and Complications Trial)(DCCT) 및 스톡홀름 프로스펙티브 스터디 (Stockholm Prospective

Study)의 결과는 보다 철저한 혈당 조절로 인슐린 의존성 당뇨병이 실질적으로 이러한 합병증의 발병 및 진행에 대하여 상당히 적은 위험이 있다는 것을 나타냄으로써 최초로 인간에 있어서의 이들의 관계를 입증하고 있다. 보다 철저한 조절은 또한 NIDDM 환자에게 유용할 것으로 기대된다.

NIDDM 환자를 치료하는 데 사용되는 현재 치료법은 생활형태의 위험 인자와 제약의 개입 모두를 조절하는 것을 수반한다. NIDDM에 대한 최우선적 치료로는 전형적으로 대다수의 NIDDM 환자들이 과체중 또는 비만 (67%)이기 때문에, 그리고 체중 감소는 인슐린 분비, 인슐린 감작성을 개선시키고 정상혈당을 유도할 수 있기 때문에 철저하게 조절된 식이 요법 및 운동이 있다. 혈액내 글루코오스의 정상화는, 순응도가 낮고, 반응이 적기 때문에 이러한 환자의 30% 미만에서 발생한다. 이에 식이 요법만으로 조절되지 않는 과혈당증 환자는 경구 당뇨병 약제 또는 인슐린으로 치료된다. 최근까지, 술폰닐우레아는 NIDDM에 이용가능한 경구 당뇨병 약제의 유일한 종류였다. 술폰닐우레아 치료는 70%의 환자에서만 그리고 치료 10 년 후 40%에서만 혈액 글루코오스를 저하시키는 데 효과적이다. 이에 식이 요법과 술폰닐우레아에 반응하는 데 실패한 환자들은 적절한 혈당 조절을 얻기 위하여 매일 인슐린을 주입하는 치료를 받는다.

술폰닐우레아가 NIDDM 환자들에 대한 주요 치료법임에도 불구하고, 4 가지의 요인이 그의 전반적인 성공을 제한한다. 첫째, 상기 언급된 바와 같이 대다수의 NIDDM 인구가 술폰닐우레아 치료법에 적절하게 반응하지 않거나 (즉, 제1 부전), 내성이 생긴다 (즉, 제2 부전). 이는 상기 환자들이 상당히 저하된 인슐린 분비를 가지기 때문에 진행성 NIDDM인 NIDDM 환자들에 있어서 특히 그렇다. 둘째, 술폰닐우레아 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, 술폰닐우레아는 말초 인슐린 감작성을 악화시키고, 이로 인해 질환의 진행을 가속시킬 수 있는 체중 증가와 관련이 있다.

또한, 영국 다이아베츠 프로스펙티브 스터디로부터의 결과는 술폰닐우레아, 메트포르민 또는 이 둘의 조합으로 최대한 치료를 받은 환자들이 6 년 간의 연구 기간 동안에 정상 공복시 혈당을 유지시킬 수 없었다는 것을 보여 준다 [U.K. Prospective Diabetes Study 16. Diabetes, 44:1249-158 (1995)]. 이러한 결과는 또한 대체 치료법에 대한 큰 필요성을 제시한다.

NIDDM 환자를 위해 현재 개발된 다른 약물 치료법은 인슐린 내성에 대한 기작을 수행하며, 이로 인해 말초와 간 부위 모두에 인슐린 작용을 증강시킴으로써 글루코오스를 저하시킨다 [Saltiel & Olefsky Diabetes 45:1661-1669 (1996)]. 따라서, 이러한 약제는 인슐린 의존성 글루코오스의 처리를 증가시키고, HGO (hepatic glucose output, 간의 글루코오스 산출량)를 억제시킨다고 보고되어 왔다. 이러한 약제는 통상적으로 "인슐린 증감제"로 언급된다.

인슐린 증감제의 한 종류는 티아졸리딘디온을 포함하는 화합물이다. 이러한 화합물은 인슐린 분비를 직접적으로 자극하지 않고 인슐린 작용을 증강시키는 것으로 보고되어 왔다. 티아졸리딘디온은 KK-마우스, ob/ob 마우스, Zucker 다이어벤틱 패티 (Zucker Diabetic Fatty, ZDF) 래트 및 db/db 마우스를 포함한 다양한 인슐린-내성 당뇨병에 걸린 비만 동물 모델에 있어서 글루코오스 수치를 현저하게 감소시킨다. 유사한 효과를 프럭토스를 공급한 래트와 고 지방을 공급한 래트를 포함한, 비-유전성 당뇨병에 걸린 동물 모델에서 발견하였다. 심한 저인슐린혈증을 특징으로 하는 동물 모델, 즉 STZ 래트는 인슐린으로 처리되지 않는 경우 이러한 약제들에 반응하지 않는다. 또한, 티아졸리딘디온은 HGO를 억제하는 인슐린의 능력을 회복시키는 것으로 보고된다.

비록 인슐린 증감제, 보다 특별하게는 티아졸리딘디온 동족체의 분자 타겟이 공지되어 있지 않을 지라도, 몇몇의 연구는 퍼옥시솜 증식제-활성 수용체 (PPAR γ)가 타겟이 될 수 있으며, 그러므로 이러한 수용체에 대한 리간드가 유용한 과혈당 억제제가 될 수 있는 것으로 제안한다 [Lehmann et al. J. Biol. Chem. 270:12953-12956 (1995)]. PPAR γ 는 전사 인자의 스테로이드/티로이드 호르몬 수용체 상과 (superfamily)의 한 구성원이다. 적어도 3 개 이상의 PPAR γ 가 즉 α , β 및 γ 수용체로 존재하고, 티아졸리딘디온이 β 및 γ 수용체를 활성화시키는 리간드로서 확인되었다. 결합은 생체내에서 달성되는 농도에서 일어나며, 특정 데이터는 PPAR γ 결합 친화도와 생체내 활성 사이에 상관관계가 있음을 제시한다 [Wilson et al. J. med. Chem. 39:665-668 (1996)].

PPAR γ 이 레틴산 X 수용체 (RXR)와 함께 헤테로다이머로 존재한다. 보조억제물질 단백질은 다른 핵 수용체와 유사하게 불활성 상태에서 수용체를 유지시키는 데 필요하다. 작물, 예를 들어 PPAR γ 리간드 및(또는) RXR 리간드에 대한 분자의 결합은 보조억제물질 단백질의 분해 및 수용체의 활성화를 야기시킬 수 있으며, 차례로 특정 DNA 서열, PPRE (PPAR response element, PPAR 반응 요소)와 상호작용하고, 유전자 전사를 활성화시키거나 억제시키는 데 필요하다. 따라서, RXR 리간드는 인슐린 감작성을 증가시키고, 그러므로 단독으로 또는 티아졸리딘디온과 같은 PPAR γ 작용제와 함께 조합하여 당뇨병 억제제로서 유용한 것으로 생각된다 [Heyman et al., 국제 특허 공개 제97/10819]. db/db 마우스에 있어서, RXR 리간드와 PPAR γ 작용제의 조합물은 각각 단독일 때보다 글루코오스 수치를 감소시킨다.

인슐린 증감제의 다른 종류 (예를 들어, 비-티아졸리딘디온)가 확인되었다. 예를 들어, 인슐린 증감제 SB 236636 및 SB 219994는 3-아릴-2-알콕시 프로판산이다. 이러한 화합물들은 높은 친화도로 인간 PPAR γ 와 결합하는 것으로 보고되어 있다. SB 236636은 분화된 3T3-L1 지방세포에서 글루코오스 수송을 자극시키고, ob/ob 마우스의 글루코오스 활성을 저하시키는 데 티아졸리딘디온 BRL 49653과 동등하게 효능이 있다 [Young et al. Diabetes (1997)]. 다른 티아졸리딘디온과 비교할 때, SB 236636은 전장 hPPAR γ 및 래트 지방세포로 형질감염시킨 Sf9 세포의 조 추출물에 대하여 높은 친화도로 결합하는 것으로 보인다. 이러한 높은 결합 친화도는 생체내에서의 효능과 상관관계가 있다.

몇몇 데이터는 PKC (protein kinase C, 단백질 키나아제 C) 동종효소의 만성 활성이 근육 인슐린 내성의 발생과 관련이 있으며, 인슐린 증감제가 세포질로부터 적색 골격근의 입자상 분획으로 PKC 동종효소의 전좌를 감소시키고, 그러므로 PKC 활성을 감소시킬 수 있음을 제시한다 [Schmitz-Peiffer et al. Am. J. Physiol. 273:E915-E921 (1997)].

안지오텐신 II 길항제와 안지오텐신 전환 효소 억제제는 안지오텐신 II와 인슐린 신호계 사이의 강력한 상호반응에 기초한 인슐린 감작성을 증가시키는 데 유용할 수 있다 [Torlone et al. Diabetes Care 16:1347-1355 (1993); Howard G. et al., Circulation 93:1809-1817 (1996); Folli et al. J. Clin. Invest. 100:2158-2169 (1997); Tamura et al., 국제 특허 공개 제9737688 A2호].

이에, 약제가 인슐린 증감제로 작용할 수 있는 몇가지 기작이 있다.

피루브산염으로부터 발생하는 글루코오스신합성은 11 개의 효소를 필요로 하는 고도로 조절된 생합성 경로이다. 7 개의 효소는 가역 반응에 촉매로 사용되며, 글루코오스신합성과 당분해작용 모두에 통상적이다. 4 개의 효소, 즉 피루브산염 카르복실라제, 포스포에놀피루베이트 카르복시키나아제, 프럭토스-1,6-비스포스파타제 및 글루코오스-6-포스파타제는 글루코오스신합성에 고유한 반응에 촉매로서 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 후번역 기작을 통한 글루코오스신합성과 당분해작용 경로에 있어서 효소 활성을 배위적으로 조절한다.

프럭토스-1,6-비스포스파타제 (이후 "FBPase")의 합성 억제제가 보고되어 있다. 맥니엘 (McNiell)은 프럭토스-2,6-비스포스페이트 동족체가 기질 부위에 결합함으로써 FBPase를 억제한다는 것을 개시하였다 (J.Am. Chem. Soc., 106:7851-7853 (1984); 미국 특허 제4,968,790호 (1984)). 그러나, 이러한 화합물은 상대적으로 약하고, 아마도 불량한 세포 투과력 때문에 간세포에서 글루코오스 생산을 억제하지 않는다.

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

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

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 당뇨병 및 혈액내 글루코오스 수치의 조절, 인슐린 감작성의 개선, 인슐린 수치의 감소 또는 인슐린 분비의 증가가 유용한 기타 질병을 치료할 수 있는, 인슐린 증감제와 FBPase 억제제의 조합 치료법 및 이에 사용되는 조합물을 제공하는 것이다

발명의 구성

<발명의 요약>

본 발명은 당뇨병 및 개선된 혈당 조절에 반응하거나 말초 인슐린 감작성을 개선시키는 데 반응하는 질병 치료를 위한 조합 치료법 및 조성물이다. 이 치료법은 인슐린 증감제, 예를 들어 PPAR γ 작용제, RXR 리간드 또는 인슐린 작용을 증강시키는 공지된 다른 약제 및 FBPase 억제제를 함께 또는 다른 시간에 투여하여 혈당 조절을 개선시키는 것이 요구된다. 본 발명의 다른 측면에 있어서, 조합 치료법은 인슐린 증감제가 글루코오스를 저하시키는 투여량에서 관찰되는 것 이상으로 간

의 글루코오스 산출량을 감소시킨다. 또한, 조합 치료법은 각 약제가 단독일 때 관찰되는 것 이상으로 인슐린 내성 및(또는) 인슐린 분비를 개선시킬 수 있다. 본 발명의 또 다른 측면은 조합 치료법은 하나 또는 다른 치료법이 단독일 때 관찰되는 것과 유사한 효과를 상당히 낮은 투여량에서 달성한다는 것이다.

본 발명은 인슐린 감작성을 증가시키는 제약상 유효량의 약제 및 제약상 유효량의 FBPase 억제제를 포함하는 조성물을 NIDDM 또는 인슐린 내성과 연관된 상태에 걸린 동물에게 투여함으로써 동물을 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 NIDDM의 한 가지 이상의 증상을 치료하고, 개선하거나 예방하기에 적절하다. 바람직한 약물 조합물은 매우 효능이 있고 독성이 낮다.

본 발명의 다른 목적은 인슐린이 필요한 NIDDM 환자를 치료하는 방법 및 조성물에 관한 것이다. 조합 치료법은 인슐린 요구치 및 연관된 안전성 위험도를 감소시킨다.

본 발명의 다른 목적은 비만증, 고혈압, 손상된 내당력 및 다낭성 난소 증후군을 포함하는 인슐린 내성을 특징으로 하는 질병 또는 상태를 치료하는 방법 및 조성물에 관한 것이다. 또한, 증후군 X, 신 질환 또는 췌장염이 있는 개체는 조합 치료법으로 효과적으로 치료된다.

본 발명의 다른 목적은 락테이트 및 트리글리세리드 증가와 같이 FBPase 억제제 치료법과 연관될 수 있는 특성의 잠재적으로 불리한 작용을 감소시키는 인슐린 증감제의 용도이다.

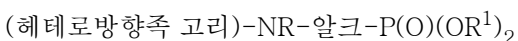
본 발명의 다른 목적은 체중 증가와 같이 인슐린 증감제와 연관될 수 있는 특성의 잠재적으로 불리한 작용을 감소시키는 FBPase 억제제의 용도이다.

본 발명의 다른 측면은 술폰일우레아, 인슐린 또는 인슐린 유사체와 같이 내생 또는 외생 인슐린 수준을 증강시키는 약제의 투여를 포함하는 인슐린 증감제 치료법과 조합한 FBPase 억제제의 용도이다.

<정의>

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

본원의 화학식 1 및 10에서 사용되는 X 및 X³기 명명은 포스포네이트에 결합된 기를 기술하며, 헤테로방향족 고리에 결합된 기가 말단에 있다. 예를 들어, X가 알킬아미노일 때, 하기 구조와 같다.



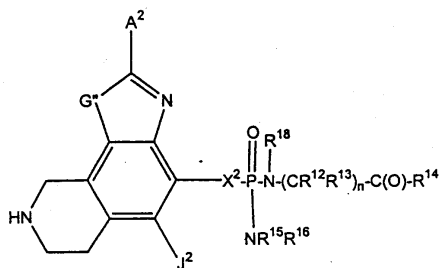
이와 같이, 헤테로방향족 고리의 A, B, C, D, E, A'', B'', C'', D'', E'', A², L², E² 및 J² 기 및 다른 치환기들은 헤테로방향족 고리에 결합된 기로 말단을 이루는 것으로 기술되어 있다. 일반적으로, 치환기들은 이 용어가 결합점에서 기들로 말단을 이룬다는 것을 일컫는다.

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

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

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

용어 "환" 또는 "환식"은 존재하는 아릴 또는 헤테로아릴 기에 추가의 시클릭 잔기가 형성되는 것을 말한다. 새롭게 형성된 고리는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭이고, 포화 또는 불포화일 수 있으며, 0 내지 3 개가 N, O 및 S의 군으로부터 선택되는 헤테로 원자일 수 있는 2 내지 9 개의 새로운 원자를 포함한다. 환은 새롭게 형성된 고리의 일부로서 X 기로부터 원자를 도입할 수 있다. 예를 들어, "L² 및 E²는 함께 환식 시클릭 기를 형성한다"는 어구는 하기 식을 포함한다.



용어 "비아릴"은 융합된 고리 계와 다른 아릴 기로 치환된 아릴 기 모두를 포함하는 한 개보다 많은 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. 그러한 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, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 아릴옥시, 퍼할로알콕시, 아르알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬, 헤테로아르알콕시, 아지도, 아미노, 구아니디노, 아미디노, 할로, 저급 알킬티오, 옥소, 아실알킬, 카르복시 에스테르, 카르복실, -카르복사미도, 니트로, 아실옥시, 아미노알킬, 알킬아미노아릴, 알킬아릴, 알킬아미노알킬, 알콕시아릴, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 포스포노, 술폰, -카르복사미도알킬아릴, -카르복사아미도아릴, 히드록시알킬, 할로알킬, 알킬아미노알킬카르복시-, 아미노카르복사아미도알킬-, 시아노, 저급 알콕시알킬, 저급 퍼할로알킬 및 아릴알킬옥시알킬로부터 선택된다. "치환된 아릴" 및 "치환된 헤테로아릴"은 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기로 치환된 아릴 및 헤테로아릴 기를 말한다. 바람직하게는 이러한 치환기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어지는 군으로부터 선택된다. R⁵ 기를 기재할 때 "치환된"은 환을 포함하지 않는다.

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

용어 "-알킬아릴-"은 "알크"가 알킬렌 기인 -알크-아릴- 기를 말한다. "저급 -알킬아릴-"은 알킬렌이 저급 알킬렌인 기를 말한다.

유기 라디칼 또는 화합물과 관련하여 본원에 언급된 용어 "저급"은 각각 10 개 이하, 바람직하게는 6 개 이하, 그리고 유리하게는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 정의한다. 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 및 아릴인 -C(O)R을 말한다.

용어 "카르복시 에스테르"는 R이 모두 임의로 치환되는 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭인 -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 R이 각각 독립적으로 수소 또는 알킬인 RCONR- 및 -CONR-을 말한다.

용어 "할로젠" 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.

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

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

용어 "-옥시알킬-"은 "알크"가 알킬렌 기인 -O-알크- 기를 말한다.

용어 "-알킬카르복시알킬-"은 각각의 알크가 독립적으로 알킬렌기인 -알크-C(O)-O-알크 기를 말한다.

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 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, 바람직하게는 1 내지 3 개의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 10 개의 원자, 보다 바람직하게는 3 내지 6 개의 원자의 시클릭 기를 말한다. 적합한 헤테로 원자는 산소, 황 및 질소를 포함한다. 헤테로시클릭 기는 고리에서 질소 원자를 통하여 또는 탄소 원자를 통하여 결합될 수 있다. 적합한 헤테로시클릭 기는 피롤리딘, 모르폴리노, 모르폴리노에틸 및 피리딜을 포함한다.

용어 "포스포노"는 R이 -H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되는 -PO₃R₂를 말한다.

용어 "술포닐" 또는 "술포닐"은 R이 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭인 -SO₃R을 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 포스프(오르아미드)에이트에 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 포스프(오르아미드)에이트에 결합되는 경우, 이는 첫번째 탄소에 결합되어 있는 것이다.

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

용어 "-시클로알킬렌-COOR³"은 O, N 및 S로부터 선택된 0 내지 1 개의 헤테로 원자가 있는, 고리에서 4 또는 6 개의 원자를 포함하는 2 가 시클릭 알킬 기 또는 헤테로시클릭 기를 말한다. 시클릭 알킬 또는 헤테로시클릭 기는 -COOR³로 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 알리시클릭으로부터 선택되는 NR_2 -알크 기를 말한다.

용어 "-알킬(히드록시)-"는 알킬 쇠에서 -OH가 밖으로 나온 것을 말한다. 이 용어가 X 기일 때, -OH는 인 원자에 대하여 α 위치에 있다.

용어 "알킬아미노알킬-"은 각각의 "알크"가 독립적으로 선택된 알킬렌이고, R이 H 또는 저급 알킬인 알킬-NR-알크- 기를 말한다. "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. "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 알킬아미노아릴-"에 있어서, 알킬렌 기는 저급 알킬이다.

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

용어 "아릴옥시아킬-"은 아릴옥시 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

용어 "아르알킬옥시아킬-"은 "알크"가 알킬렌 기인 아릴-알크-O-알크 기를 말한다. "저급 아르알킬옥시아킬-"은 알킬렌 기가 저급 알킬렌인 기를 말한다.

용어 "-알콕시-" 또는 "-알킬옥시-"는 "알크"가 알킬렌 기인 -알크-O- 기를 말한다. 용어 "알콕시-"는 알킬-O- 기를 말한다.

용어 "-알콕시아킬-" 또는 "-알킬옥시아킬-"은 각각의 "알크"가 독립적으로 선택된 알킬렌 기인 -알크-O-알크- 기를 말한다. "저급 -알콕시아킬-"에 있어서, 각각의 알킬렌은 저급 알킬렌이다.

용어 "알킬티오-" 및 "-알킬티오-"는 "알크"가 알킬렌 기인 각각 알킬-S- 및 -알크-S- 기를 말한다.

용어 "-알킬티오알킬-"은 각각의 "알크"가 독립적으로 선택된 알킬렌 기인 -알크-S-알크- 기를 말한다. "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^1 이 -H, 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬인 -알크-O-C(O)- NR^1 -을 말한다.

용어 "-알킬아미노카르보닐아미노-"는 "알크"가 알킬렌이고, R^1 이 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭으로부터 선택되는 -알크-NR¹-C(O)-NR¹-을 말한다.

용어 "아미도" 또는 "카르복사아미도"는 R 및 R^1 이 H, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭인 NR_2 -C(O)- 및 RC(O)-NR¹-을 말한다. 용어는 우레아, -NR-C(O)-NR-을 포함하지 않는다.

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

용어 "-알킬카르복스아미도-" 또는 "-알킬카르보닐아미노-"는 "알크"가 알킬렌 기이고, R이 H 또는 저급 알킬인 -알크- $C(O)N(R)-$ 기를 말한다.

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

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

용어 "티오키아보네이트"는 쇠 또는 시클릭 기 중에서 $-O-C(S)-O-$ 를 말한다.

용어 "히드록시알킬"은 한 개의 $-OH$ 로 치환된 알킬 기를 말한다.

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

용어 "시아노"는 $-C\equiv N$ 을 말한다.

용어 "니트로"는 $-NO_2$ 를 말한다.

용어 "아실알킬"은 "알크"가 알킬렌인 알킬- $C(O)-$ 알크-를 말한다.

용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 말한다.

용어 "-1,1-디할로알킬-"은 1 위치에 할로겐이 인 원자에 대하여 α 로 결합된 X 기를 말한다.

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

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

용어 "2-티아졸릴-" 또는 "2-옥사졸릴-" 또는 "2-셀레노졸릴"은 X 기가 헤테로사이클의 2-위치에 결합되는 상응하는 염기를 말한다.

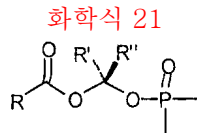
용어 "제약상 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물 및 유기 또는 무기 산 또는 염기의 조합물로부터 유도된 화학식 1의 화합물의 염 및 그의 전구약을 포함한다. 적합한 산은 HCl을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같이 용어 "전구약"은 생물계에 투여될 때, 자발적인 화학 반응, 효소 촉매 화학 반응 및(또는) 대사적 화학 반응의 결과로 "약물" 물질 (생리학적으로 활성 화합물)을 생성하는 임의의 화합물을 말한다. 표준 전구약은 생체 내에서 분해되는, FBPase 억제제와 연관된 관능기, 예를 들어, $HO-$, $HS-$, $HOOC-$, R_2N- 에 결합된 기를 사용하여 형성된다. 표준 전구약은 결합되는 기가 알킬, 아릴, 아르알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬인 카르복실레이트 에스테르 뿐 아니라 결합되는 기가 아실, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 포스페이트 또는 술페이트인 히드록실, 티올 및 아민의 에스테르를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 제시된 기들은 예시용이며, 철저하게 규명해 내지는 않았으며, 당업계에 숙련자들은 기타의 공지된 다양한 전구약을 제조할 수 있다. 화학식 1 및 10의 화합물의 상기 전구약은 본 발명의 범위

이내에 있다. 전구약은 임의 형태의 화학적 변형을 하여 생물학적으로 활성이거나 생물학적으로 활성인 화합물의 전구체인 화합물을 제조한다. 특정 경우에 있어서, 전구약은 약물 그 자체 보다는 통상적으로 생물학적으로 활성이 적고, 향상된 경구 생체이용성, 약물동력학적 반감기 등을 통하여 효능 및 안전성을 개선시킨다.

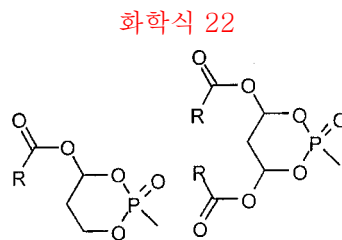
본원에서 사용된 용어 "전구약 에스테르"는 하기의 기 및 이러한 기들의 조합이나 이에 제한되지 않는다.

[1] 아실옥시알킬 에스테르는 문헌 (Farquhar et al., J. Pharm. Sci. 72, 324-325 (1983))에서 잘 기술되어 있고, 화학식 21로 표현된다.



상기 식에서, R, R' 및 R''는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴 및 알리시클릭 (국제 특허 공개 제90/08155호 및 동 제 90/10636호 참조)이다.

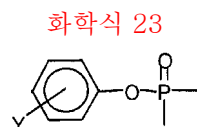
[2] 다른 아실옥시알킬 에스테르는 알리시클릭 고리가 화학식 22에서 나타난 바와 같이 형성되는 것이 가능하다. 이러한 에스테르는 탈에스테르화로 시작하여 이어서 일련의 제거 반응의 선결된 순서를 통하여 세포 내에 인-함유 뉴클레오타이드를 생성하는 것으로 보인다 (예를 들어, Freed et al., Biochem. Pharm. 38:3193-3198 (1989)).



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

[3] 화학식 21에서 나타난 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 (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% 이하의 생체이용성을 가진다는 것을 보였다.

[4] 또한, 아릴 에스테르는 포스포네이트 전구약으로 사용되어 왔다 (예를 들어, Erion, DeLambert et al., J. med. Chem. 37:498, 1994; Serafinowska et al., J. med. Chem. 38:1372, 1995). 페닐 뿐 아니라 단일 및 다중-치환 페닐 프로에스테르는 동물과 인간에서 수행된 연구에서 모 포스포산을 생성한다 (화학식 23). Y가 포스포네이트에 대하여 오르토인 카르복실 에스테르인 다른 접근이 기술되어 있다 (Khamnei and Torrence, J. med. Chem.; 39:4109-4115 (1996)).

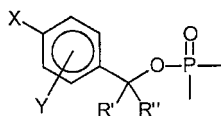


상기 식에서, Y는 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알콕시, 아실옥시, 할로젠, 아미노, 알콕시카르보닐, 히드록시, 시아노 및 알리시클릭이다.

[5] 또한, 벤질 에스테르는 모 포스포산을 생성한다고 개시되어 있다. 특정의 경우에 있어서, 파라-위치의 치환기를 사용하여 가수분해를 가속시킬 수 있다. 4-아실옥시 또는 4-알킬옥시 기가 있는 벤질 동족체 [화학식 24, 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 24

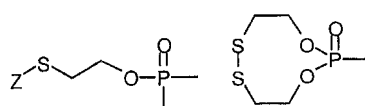


상기 식에서, X 및 Y는 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 알킬아릴, 알콕시, 아실옥시, 히드록시, 시아노, 니트로, 퍼할로알킬, 할로 또는 알킬옥시카르보닐이며,

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

[6] 티오-함유 포스포네이트 프로에스테르는 간세포에 FBPase 억제제를 전달시키는 데 유용한 것으로 개시되어 있다. 이러한 프로에스테르는 화학식 25에서 나타낸 바와 같이 보호된 티오에틸 잔기를 함유한다. 포스포네이트의 산소 중 1 개 이상이 에스테르화될 수 있다. 탈에스테르화를 일으키는 기작이 유리 티오레이트의 생성을 필요로 하기 때문에, 다양한 티올 보호기가 가능하다. 예를 들어, 디설피드는 환원효소-매개된 방법으로 환원된다 (Puech et al., Antiviral Res., 22: 155-174 (1993)). 또한, 티오에스테르는 에스테라제-매개 가수분해 후 유리 티오레이트를 발생시킬 수 있다 (Benzaria, et al., J. med. Chem., 39:4958 (1996)). 또한, 시클릭 동족체가 가능하며, 단리된 래트 간세포에 포스포네이트를 방출시키는 것으로 알려졌다. 하기에 나타낸 시클릭 디설피드는 앞서 기술되지 않았으며, 신규한 것이다.

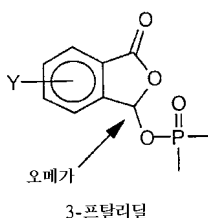
화학식 25



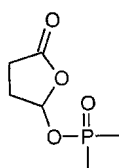
상기 식에서, Z는 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐 또는 알킬티오이다.

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))의 문헌; 유럽 특허 출원 공보 제0 632 048 A1호에 예시된 프로에스테르 종류를 포함한다. 기술된 몇몇 구조적 종류가 임의로 치환되며, 오메가 위치에서 결합된 융합 락톤 (화학식 25a 및 25b), 하기와 같이 포스포러스 산소에 메틸렌을 통하여 결합된 임의로 치환된 2-옥소-1,3-디옥솔렌 (화학식 25c)을 포함한다.

화학식 25a

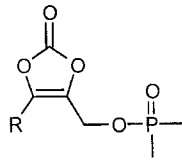


화학식 25b



2-옥소테트라하이드로푸란-5-일

화학식 25c



2-옥소-4,5-
디데히드로-1,3-
디옥솔란메틸

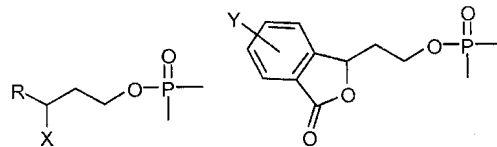
상기 식에서, R은 -H, 알킬, 시클로알킬 또는 알리시클릭이며,

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

화학식 25c의 전구약은 "임의로 치환된 알리시클릭 (여기서 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오키아르보네이트를 함유함)"의 예이다.

[7] 또한, 프로필 포스포네이트 프로에스테르는 간세포로 FBPase 억제제를 전달시키는 데 사용될 수 있다. 이러한 프로에스테르는 화학식 26에서 나타낸 바와 같이 프로필 기의 3 위치에서 히드록실 및 히드록실 기 유도체를 함유할 수 있다. R 및 X 기는 화학식 26에서 나타낸 바와 같이 시클릭 고리 계를 형성할 수 있다. 포스포네이트의 산소 중 1 개 이상은 에스테르화될 수 있다.

화학식 26



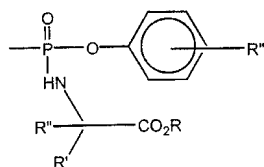
상기 식에서, R은 알킬, 아릴, 헤테로아릴이고,

X는 수소, 알킬카르보닐옥시, 알킬옥시카르보닐옥시이며,

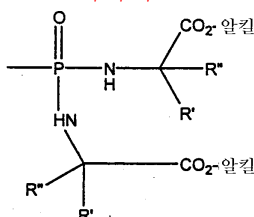
Y는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 알킬아미노, 알킬티오, 할로젠, 수소, 히드록시, 아실옥시, 아미노이다.

[8] 포스포르아미데이트 유도체는 화학식 27 및 28에서 나타낸 바와 같이 포스페이트 전구약 (예를 들어, McGuigan et al., J. med. Chem., 1999, 42; 393 및 본원에서 인용된 참고 문헌) 및 포스포네이트 전구약 (Bischofberger, et al., U.S. 5,798,340 및 본원에서 인용된 참고 문헌)으로 개발되었다.

화학식 27



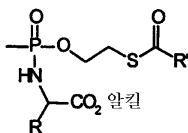
화학식 28



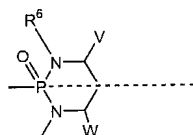
또한, 시클릭 포스포르아미데이트는 비-시클릭 포스포르아미데이트와 비교하여 아주 높은 안정성을 가지기 때문에 포스포네이트 전구약으로 연구되어 왔다 (예를 들어, Starrett et al., J. med. Chem., 1994, 37:1857).

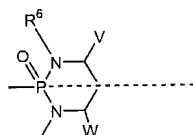
다른 유형의 뉴클레오타이드 전구약은 화학식 29에서 나타낸 바와 같이 S-아실-2-티오에틸 에스테르와 포스포르아미데이트의 조합으로 보고되어 왔다 (Eggen et al., Nucleosides & Nucleotides, 1999, 18, 981).

화학식 29

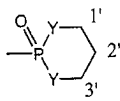


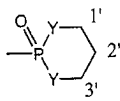
다른 전구약은 예를 들어, 문헌 [McGuigan et al., Bioorg Med. Chem. Lett., 3:1207-1210 (1993)]에 개시된 바와 같은 비스(트리클로로에틸)에스테르 및 문헌 [Meier, C. et al. Bioorg. med. Chem. Lett., 7:99-104 (1997)]에서 개시된 페닐 및 벤질 결합된 뉴클레오타이드 에스테르와 같은 치환된 에틸로 문헌에 보고되어 있다.



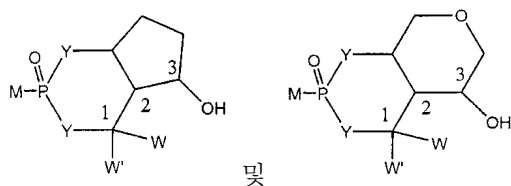
구조식  은 $R^6=R^6$, $V=W$, $W'=H$ 이고, V와 W는 둘다 점선 위 또는 점선 아래에 있을 때, 인-산소 이중 결합을 통하여 대칭을 이루는 평면을 가진다. 각각의 $-NR^6$ 는 $-O-$ 로 치환되는 구조식의 경우도 동일하다.

용어 "시클릭 1',3'-프로판 에스테르", "시클릭 1,3-프로판 에스테르", "시클릭 1',3'-프로판 에스테르" 및 "시클릭 1,3-



프로판 에스테르"는  를 말한다.

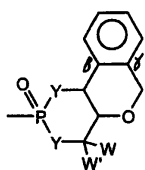
여기 "V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 함유한 5 내지 7 개의 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고 상기 시클릭기는 인에 결합된 Y 기 모두로부터 3 개의 원자인 탄소 원자에 결합되는 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 치환됨"은 하기를 포함한다.



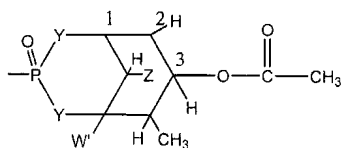
및

상기 (좌측)에 나타낸 구조식은 5원 시클릭 기를 형성하는 추가의 3 개의 탄소 원자를 가진다. 상기 시클릭 기는 산화된 열거된 치환을 가져야만 한다.

여기 "V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 인에 결합된 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴기와 융합되는, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성함"은 하기를 포함한다.

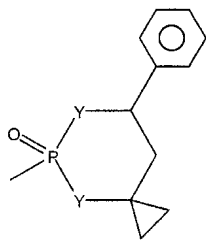


어구 "V와 W는 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환됨"은 하기를 포함한다.



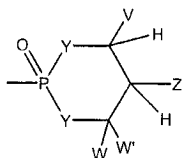
상기 구조는 새로운 6-원 고리 상에 Y로부터 3 개의 탄소 원자인 아실옥시 치환기 및 임의의 치환기 $-CH_3$ 를 가진다. 하기 위치에 각각 1 개 이상의 수소를 가져야 한다: Z에 결합된 탄소, "3"으로 표시된 탄소에 대해 알파 탄소 양 쪽 및 상기 "OC(O)CH₃"에 결합된 탄소.

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



상기 구조는 V=아릴이고, W 및 W'에 대하여 스파이로-융합된 시클로프로필기를 가진다.

용어 "시클릭 포스포(오르아미드)에이트"는 하기를 말한다.



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

용어 "증강"은 특정 능력을 증가시키거나 개선시키는 것을 말한다.

용어 "증강된 경구 생체이용성"은 소화관으로부터 모 약물 또는 전구약 (본 발명의 것이 아님)의 투여가 50% 이상으로 흡수가 증가된 것을 말한다. 보다 바람직하게는 100% 이상이다. 경구 생체이용성의 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 $M-X-P(O)(OH)_2$ 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 "약물동력학적 반감기"는 약물 또는 전구약의 투여 후 측정되는 약물학적 반응의 절반이 감소되는 것을 측정한 시간을 말한다. 약물동력학적 반감기는 바람직하게는 반감기가 50% 이상으로 증가될 때 증가된다.

용어 "약물운동학적 반감기"는 약물 또는 전구약 투여 후 혈장내 또는 조직내의 약물 농도의 절반이 감소되는 것을 측정한 시간을 말한다.

용어 "치료학적 지수"는 사망, 독성을 나타내는 마커의 발현 및(또는) 약물학적 부작용과 같은 원하지 않는 반응을 생산하는 투여량에 대하여 치료학적으로 유용한 반응을 나타내는 약물 또는 전구약의 투여량의 비율을 말한다.

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

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

본 발명에서 사용된 FBPase 억제제는 인간 FBPase 활성을 억제하고 (실시예 A), 간세포로부터 글루코오스 생성을 억제하고 (실시예 C 및 D), 절식시킨 동물에서 글루코오스 수치를 저하시키고 (실시예 E-F), 당뇨병에 걸린 동물 모델의 혈액 내 글루코오스 수치를 감소시키는 (실시예 N-T) 화합물이다.

본 발명에 사용된 인슐린 증감제는 내생 또는 외생 인슐린 또는 인슐린-유사 분자에 대한 인체의 반응을 변화시키는 화합물이다. 이러한 반응은 전신의 글루코오스 처리에 있어서의 개선, 간에서 글루코오스 산출량의 감소, 인슐린 매개된 글루코오스합성의 증가 및 개선된 말초 인슐린 내성의 징후를 포함할 수 있다. 또한, 몇몇 경우에 있어서, 본 발명에서 사용된 인슐린 증감제는 트리글리세리드 및(또는) 유리 지방산의 순환을 저하시키거나 HDL 콜레스테롤 수치를 증가시키거나, 인슐린과잉혈증을 감소시키거나 췌장의 인슐린 분비 반응을 개선시킬 수 있다. 인슐린 증감제의 예로는 PPAR γ 수용체를 활성화시키거나, 또는 그의 작용제이고, RXR:PPAR γ 헤테로다이머의 전사 활성을 활성화시키는 RXR의 리간드이거나, 또는 인슐린 수용체 활성화와 연관된 세포 신호 경로에서 효소 활성화의 개질을 통하여 증강된 인슐린 감작성을 달성하는 화합물이다. 상기 세포 신호 경로에 있어서 효소는 단백질 키나아제 C, 티로신 포스포타제, PI-3-키나아제, MAP 키나아제 및 기타를 포함한다. 본 발명에 사용된 인슐린 증감제는 PPAR γ 1, PPAR γ 2 및(또는) PPAR γ 군의 다른 이소 형태에 대하여 친화도를 가지며, 티아졸리딘디온 고리 구조 또는 개질된 티아졸리딘디온 고리 구조를 가지거나, 또는 티아졸리딘디온과 관계 없는 구조 (예를 들어, 3-아릴-2-알콕시 프로판산)를 가진다. 또한, 인슐린 증감제는 RXR α , RXR β , RXR γ 및(또는) 다른 RXR 수용체 이소 형태에 대하여 친화도가 있는 화합물을 포함하며, 9-시스-레틴산 및 그의 동족체와 같은 레티노이드, (테트라메틸테트라히드로나프틸)카르보닐벤조산 동족체와 같은 레시노이드이거나, 또는 다른 구조 종류이다. 본 발명에 사용된 인슐린 증감제는 전형적으로 인슐린 증감제로서 작용하는 화합물을 특성화하는 데 유용한 것으로 공지된 분석에서 활성을 나타낸다. 분석은 (a) PPAR γ 결합 분석; (b) RXR 또는 RXR-PPAR γ 활성화 분석 (예를 들어, 동시 형질감염 또는 시스-트랜스 분석); (c) 수용체를 측정하거나 단백질 포스포릴화/발현을 신호화하는 것과 같은 인슐린 신호 분석; (d) 지방세포 결합 분석; (e) 지방세포 또는 L6 근세포에서 글루코오스 흡수 분석; (f) 지수로서 트리글리세리드 축적, 글루코오스 산화 또는 지방/탄수화물 대사 유전자 발현을 사용하는 지방세포 분별 분석; (g) 베타 세포 섬 또는 관류 췌장에서 인슐린 분비 분석; (h) 췌장 섬 조직학 분석; (i) 생체내 글루코오스 처리 분석; (j) 생체내 인슐린과잉혈증성 글루코오스 크램프 기술을 사용한 전신 인슐린 감작성 분석; (k) 표지 또는 NMR 기술을 이용한 간의 글루코오스 산출량; 및 (l) KK, ob/ob 또는 db/db 마우스 또는 ZDF (Zucker Diabetic Fatty, Zucker 다이어벤틱 패티) 래트와 같이 당뇨병에 걸린 동물 모델에서 과혈당증 억제 및(또는) 트리글리세리드/유리 지방산 저하 활성을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

<상세한 설명>

본 발명은 당뇨병 및 증가된 혈당 조절 또는 감소된 인슐린 수치에 반응하는 질병의 조합 치료법 및 치료에 사용되는 조성물이다. 조합 치료법은 1종 이상의 FBPase 억제제 및 인슐린 작용을 증가시키는 것으로 공지된 1종 이상의 약제 (즉, 인슐린 증감제)를 투여하는 것으로 구성된다. 공지된 인슐린 증감제는 티아졸리딘디온, PPAR γ 작용제, RXR 리간드 및 RAX 계 또는 안지오텐신 II 작용의 억제제이다. 치료는 과혈당증, 손상된 내당력 또는 인슐린 내성을 특징으로 하는 질병의 치료에 유용하다. 그러한 질병은 당뇨병, 비만증, 고혈압, 손상된 내당력 및 다당성 난소 증후군, 췌장염 및 신 질환이다.

몇몇 경우에 있어서, 조합 치료법은 혈당 조절을 개선시키는 방법을 제공한다. 조합 치료법은 약제 단독일 때에 비하여 하나 이상의 상기 질환에 대하여 개선된 치료를 제공한다. 조합 치료법은 약제를 단독으로 하여 달성가능한 이상으로 NIDDM 피검자의 혈당 조절을 개선시키는 방법을 제공한다. 조합 치료는 인슐린 증감제가 글루코오스를 저하시키는 투여

량에서 관찰되는 것 이상으로 간의 글루코오스 산출량을 감소시킬 수 있다. 또한, 조합 치료는 FBPase 억제제에서 관찰되는 것 이상으로 인슐린 내성 및(또는) 인슐린 분비를 개선시킬 수 있다. 다른 경우에 있어서, FBPase 억제제를 인슐린 증감제와 결합시키는 것 또는 그 반대는 혈당에 상당한 영향을 주지 않지만 대신에 FBPase와 인슐린 증감제 치료와 종종 연관된 잠재적으로 불리한 약리효과를 최소화시켜 치료를 개선시킨다. 예를 들어, FBPase 치료법은 락테이트, 트리글리세리드, 유리 지방산의 증가 또는 억제제의 신장 청소율로부터 야기되는 강력한 부작용과 연관될 수 있다. 인슐린 증감제 치료는 체중 증가, 간 효소의 증가 및 헤마토크리트의 감소와 연관된 것으로 공지되어 있다. 본 발명의 또 다른 측면에 있어서, 조합 치료는 하나 또는 다른 치료를 단독으로 할 때 관찰되는 것과 유사한 유용함을 상당히 저투여량에서 달성시킬 수 있다. 저투여량은 개체의 약물 치료와 연관된 부작용 및(또는) 독성을 개선시키거나 제거시킨다. 조합 치료는 별도로 또는 동시에 숙주에게 약물을 투여하는 것으로 설명된다.

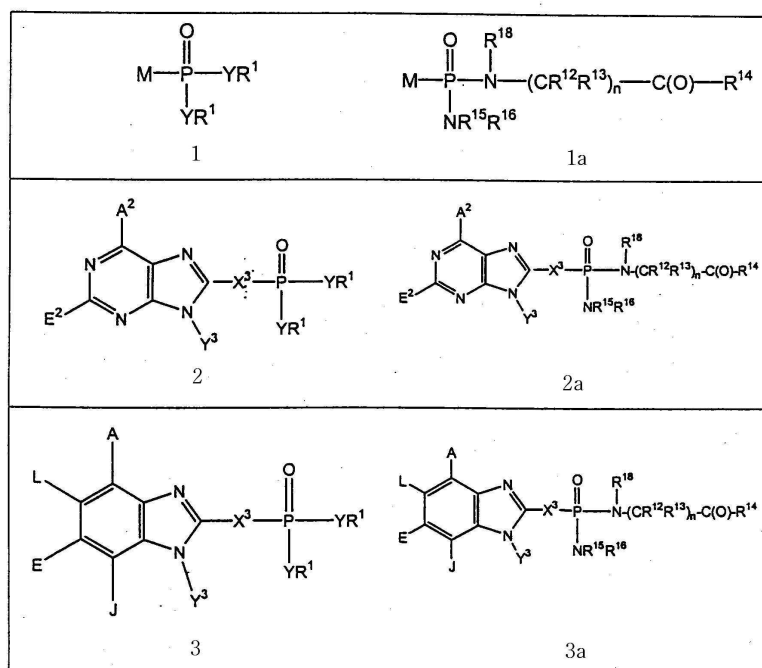
약물 모두 동일한 캡슐 또는 개별 알약으로 동시에 투여하는 것이 가장 바람직하다. 다른 바람직한 실시양태는 식사 중 (공급 직전 또는 공급 직후)에 약물을 모두 투여하는 것이다. 다른 바람직한 실시양태는 식사 동안 인슐린 증감제를 투여하고, 취침시와 같은 공복시에 FBPase를 투여하는 것이다.

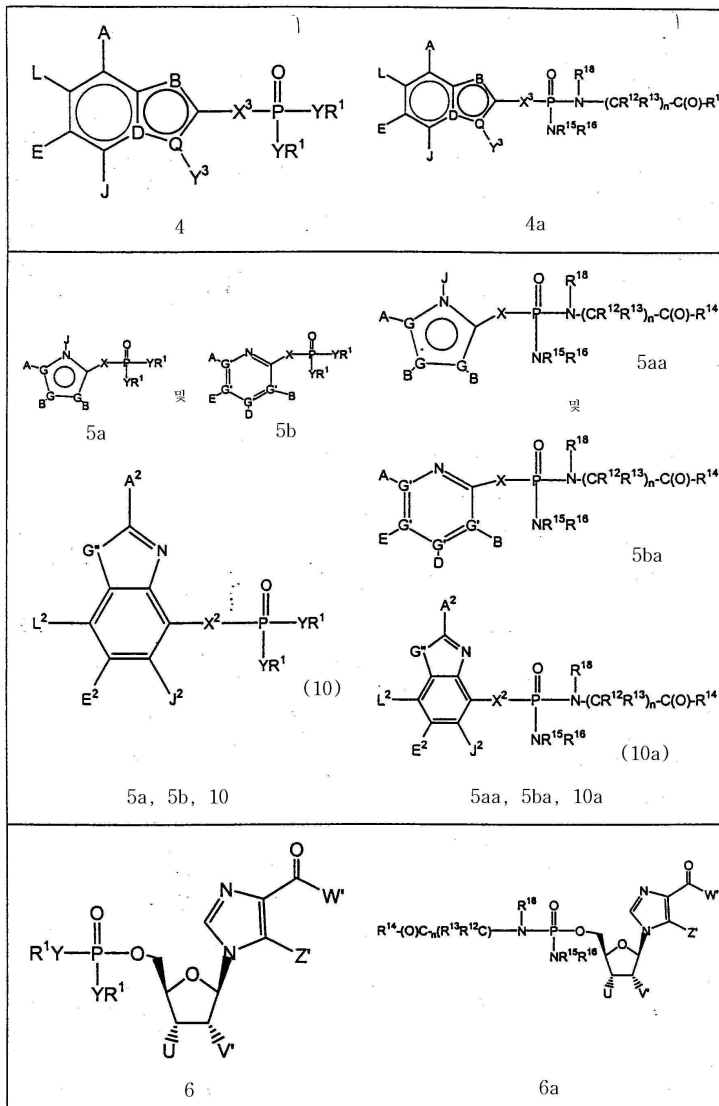
본 발명의 화합물은 경구적, 직장내, 비강내, 국소적, 질내, 비경구적 (피하내, 근육내, 정맥내 및 피내 포함) 및 경피내 투여를 포함하는 임의의 적합한 경로에 의한 치료용으로 투여될 수 있다.

본 발명은 제약상 유효량의 인슐린 감작성을 증강시키는 약제와 제약상 유효량의 FBPase 억제제를 함유한 조성물을 숙주에게 투여함으로써 NIDDM 또는 인슐린 내성과 연관된 상태를 가지는 숙주를 치료하는 방법 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 NIDDM의 한 가지 이상의 증상을 치료하고, 개선시키거나 예방하는 데 적절하다. 바람직한 약물 조합물은 세포 배양물 또는 시험용 동물 모델에서 표준 제약 방법, 예를 들어 LD50 및 ED50을 측정함으로써 결정될 수 있는 높은 효능 및 낮은 독성을 가진다.

본 발명에 포함된 바람직한 FBPase 억제제는 시험관내 억제 연구 (실시에 A-D)를 수행함으로써 결정되는 효소 활성을 억제하는 화합물이다. 특정 경우에 있어서, 화합물의 생체내 대사 활성은 FBPase 억제제를 생성하는 데 필요할 수 있다. 화합물의 이러한 종류는 효소 억제 스크린 (실시에 A)에서 비활성일 수 있으며, 간세포에서 불활성이거나 불활성이 아닐 수 있으나 (실시에 C 및 D), 정상의 절식시킨 래트 (실시에 E 및 F) 및(또는) 당뇨병에 걸린 동물 모델 (실시에 N-T)에서는 글루코오스를 저하시킴으로써 증명된 바와 같이 생체내에서 활성이다.

본 발명은 하기 구조에 제한되지 않으나, FBPase 억제제는 일반적으로 하기 화학식이다.



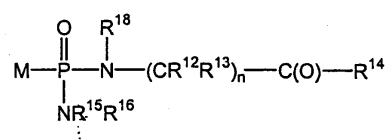


<바람직한 화합물>

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

하기의 화학식 1a의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염이 바람직하다.

화학식 1a



식 중에서,

화학식 1a의 화합물은 생체내에서 또는 시험관내에서 프럭토스-1,6-비스포스파타제의 억제제인 $M-PO_3^{2-}$ 로 전환되며,

n은 1 내지 3의 정수이고,

R^{18} 은 독립적으로 H, 저급 알킬, 아릴, 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{12} 는 함께 1 내지 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하고,

R^{12} 와 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{12} 와 R^{13} 은 함께 2 내지 6 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클릭 기를 형성하며,

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

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

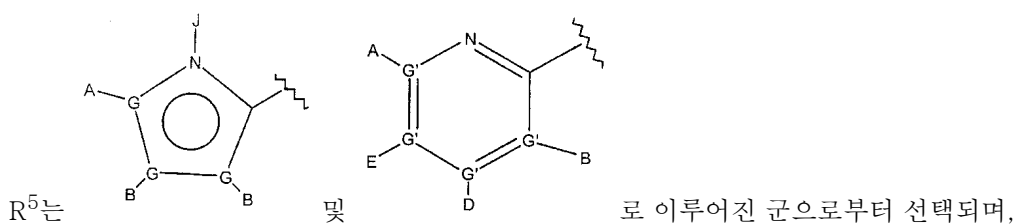
R^{16} 는 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$, 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{15} 와 함께 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되고,

R^{17} 은 각각 독립적으로 저급 알킬, 저급 아릴 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 N 상의 R^{17} 과 R^{17} 은 함께 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합된다.

$M-PO_3^{2-}$ 가 단리된 인간 FBPase 효소에서 5 μM 이하의 IC_{50} 을 갖는 FBPase 억제제가 보다 바람직하다.

한 측면에 있어서, M이 R^5-X -인 화학식 1a 또는 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염이 바람직하다.

식 중에서,



G는 각각 독립적으로, C, N, O, S 및 Se로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 한 개의 G 만이 O, S 또는 Se일 수 있고, 최대 한 개의 G가 N이며,

G'는 각각 독립적으로 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 두 개 이하의 G'가 N이며,

A는 $-H$, $-NR^4_2$, $-CONR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, $-CH_2OH$, $-CH_2NR^4_2$, $-CH_2CN$, $-CN$, $-C(S)NH_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-N_3$, $-NHC(S)NR^4_2$, $-NHAc$ 및 치환기 없음 (null)으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

B와 D는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)SR^3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(O)R^3$, -CN, $-NR^9_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, 퍼할로알킬, 할로, $-NO_2$ 및 치환기 없음 (-H, -CN, 퍼할로알킬, $-NO_2$ 및 할로를 제외한 모두는 임의로 치환됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

E는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 알콕시알킬, $-C(O)OR^3$, $-CONR^4_2$, -CN, $-NR^9_2$, $-NO_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, 퍼할로알킬, 할로 및 치환기 없음 (-H, -CN, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두는 임의로 치환됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

J는 -H 및 치환기 없음으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

X는 X가 2 개의 헤테로 원자가 있는 우레아 또는 카르바메이트인 경우를 제외하고는 N, O 및 S로부터 선택된 0 또는 1 개의 헤테로 원자를 포함한 2 내지 4 개의 원자를 통하여 R^5 를 인 원자에 결합시키는 임의로 치환된 결합 기이며, 이는 R^5 와 인 원자 사이의 최단 경로로 측정되며, 여기서 인에 결합된 원자는 탄소 원자이며, X는 -알킬(히드록시)-, -알키닐-, -헤테로아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노 카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노 카르보닐아미노- (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되나, 단 X는 $-COOR^2$, $-SO_3H$ 또는 $PO_3R^2_2$ 로 치환되지 않고,

R^2 는 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

R^4 는 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

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

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

단, 1) G'가 N일 때, 각각의 A, B, D 또는 E는 치환기가 없으며,

2) 적어도 하나의 A 및 B, 또는 A, B, D 및 E는 -H 또는 치환기 없음으로 이루어지는 군으로부터 선택되지 않으며,

3) R^5 가 6-원 고리일 때, X는 임의의 2 개 원자의 결합, 임의로 치환된 -알콕시- 또는 임의로 치환된 -알킬티오-가 아니며,

4) G가 N일 때, 각각의 A 또는 B는 할로젠 또는 헤테로 원자를 통하여 G에 직접적으로 결합되는 기가 아니며,

5) X가 -헤테로아릴-기가 아닐 때, R^5 는 두 개 이상의 아릴 기로 치환되지 않는다.

R^5 가 2-티아졸릴, 2-옥사졸릴 또는 2-셀레나졸릴일 때, X가 -알콕시알킬-, -알킬티오알킬-, -알킬옥시- 또는 -알킬티오이며, A가 $-CONH_2$ 가 아니고, B가 -H가 아닌 화합물이 보다 바람직하다. 또한, R^5 가 2-티아졸릴, 2-옥사졸릴 또는 2-셀레나졸릴일 때, X가 -알킬옥시알킬-, -알킬티오알킬-, -알킬옥시- 또는 -알킬티오-가 아닌 화합물이 보다 바람직하다.

바람직하게는, 화학식 1a의 화합물은 단리된 래트 간세포에서 글루코스 생성이 50 μM 이하인 IC_{50} 을 갖는다.

보다 바람직한 R^5 기는 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐 및 1,3-셀레나졸릴을 포함하며, 모두 한 개 이상의 치환기를 가진다. 바람직하게는, R^5 가 2-티아졸릴 또는 2-옥사졸릴이 아니다.

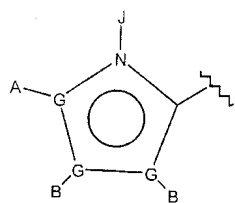
한 측면에 있어서, 바람직한 R^5 기는 하기 기들로 치환된다.

A는 $-H$, $-NR^4_2$, $-CONR^4_2$, $-COR^3$, 할로, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, C1-C6 퍼할로알킬, C1-C6 할로알킬, 아릴, $-CH_2OH$, $-CH_2NR^4_2$, $-CH_2CN$, $-CN$, $-C(S)NH_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-N_3$, $-NHC(S)NR^4_2$, $-NHAc$ 및 치환기 없음으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

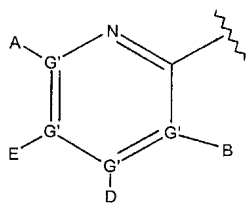
B와 D는 각각 독립적으로 $-H$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)SR^3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(O)R^3$, $-CN$, $-NR^2_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, 퍼할로알킬, 할로 및 치환기 없음 ($-H$, $-CN$, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두는 임의로 치환됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

E는 $-H$, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, 아릴, C4-C6 알리시클릭, 알콕시알킬, $-C(O)OR^3$, $-CONR^4_2$, $-CN$, $-NR^9_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, C1-C6 퍼할로알킬, 할로 및 치환기 없음 ($-H$, $-CN$, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두는 임의로 치환됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^4 는 각각 독립적으로 $-H$ 및 C1-C2 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

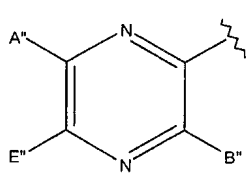
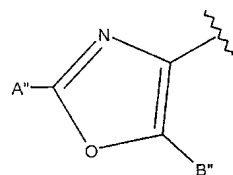
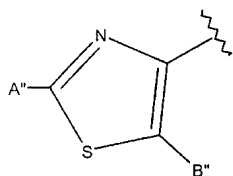


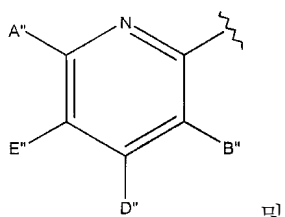
한 측면에 있어서, R^5 가 인 화합물이 바람직하다.



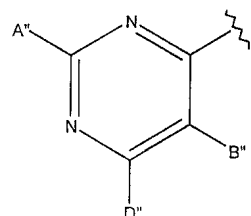
다른 측면에 있어서, R^5 가 인 화합물이 바람직하다.

R^5 가 하기 화학식들의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 보다 바람직하다.





및



식 중에서,

A''가 -H, $-NR^4_2$, $-CONR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, C1-C6 퍼할로알킬, C1-C6 할로알킬, 아릴, $-CH_2OH$, $-CH_2NR^4_2$, $-CH_2CN$, -CN, $-C(S)NH_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-N_3$, $-NHC(S)NR^4_2$ 및 -NHAc로 이루어진 군으로부터 선택되며,

B''와 D''가 독립적으로 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)SR^3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(O)R^3$, -CN, $-NR^9_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, 퍼할로알킬 및 할로 (-H, -CN, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두는 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며,

E''는 -H, C1-C6 알킬, C2-C6 알케닐, C2-C6 알키닐, C4-C6 알리시클릭, 알콕시알킬, $-C(O)OR^3$, $-CONR^4_2$, -CN, $-NR^9_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, C1-C6 퍼할로알킬 및 할로 (-H, -CN, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두는 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며,

R^4 는 각각 독립적으로 -H 및 C1-C2 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

화학식 5aa 및 화학식 5ba의 화합물이 특히 바람직하다.

식 중에서,

A''는 $-NH_2$, $-CONH_2$, 할로, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2$ -할로, -CN, $-OCH_3$, $-SCH_3$ 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

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

E''는 -H, C1-C6 알킬, 저급 알리시클릭, 할로, -CN, $-C(O)OR^3$ 및 $-SR^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

X는 -헤테로아릴-, -알콕시카르보닐- 및 -알킬아미노카르보닐- (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{18} 과 R^{15} 는 H 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R²는 R³와 H로 이루어진 군으로부터 선택되며,

R³는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

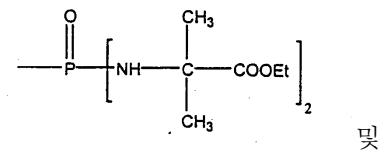
R¹²와 R¹³은 각각 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³은 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하고,

n은 1이고,

R¹⁴는 -OR¹⁷이며,

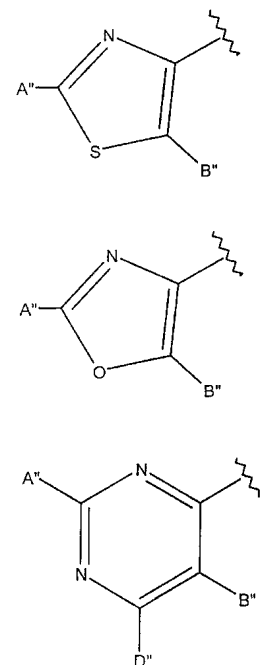
R¹⁶은 -(CR¹²R¹³)_n-C(O)-R¹⁴이고,

R¹⁷은 메틸, 에틸, 프로필, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

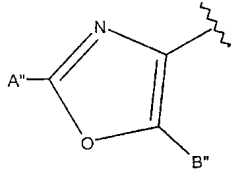
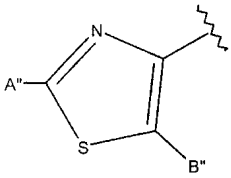


(식 중, C*는 S 입체 화학을 가짐)인 화합물이 가장 바람직하다.

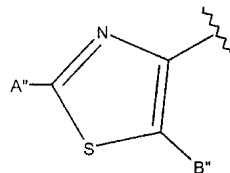
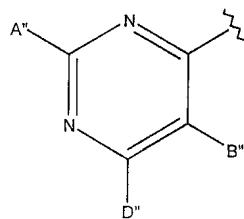
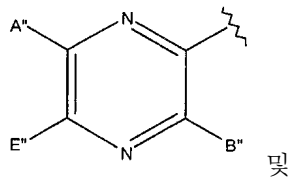
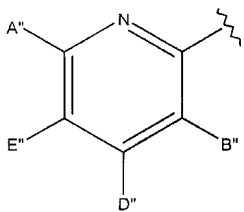
또한, R⁵가 하기 화학식들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.



또한, R⁵가 하기 화학식들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.

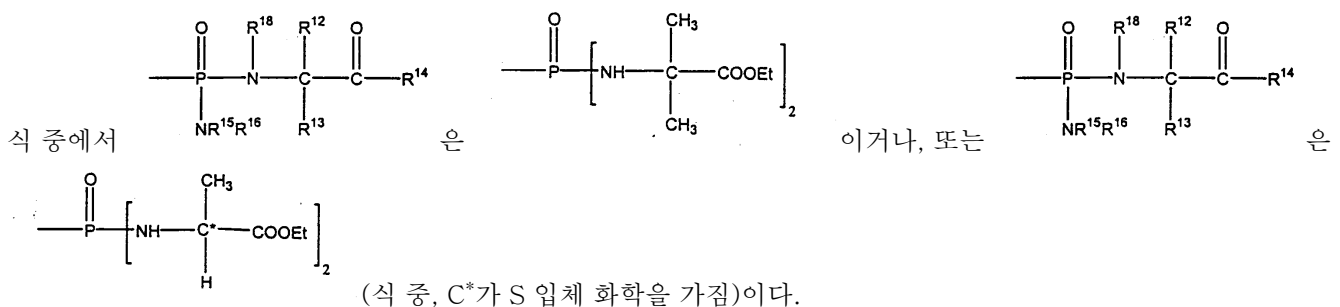


또한, R⁵가 하기 화학식들로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.



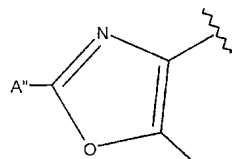
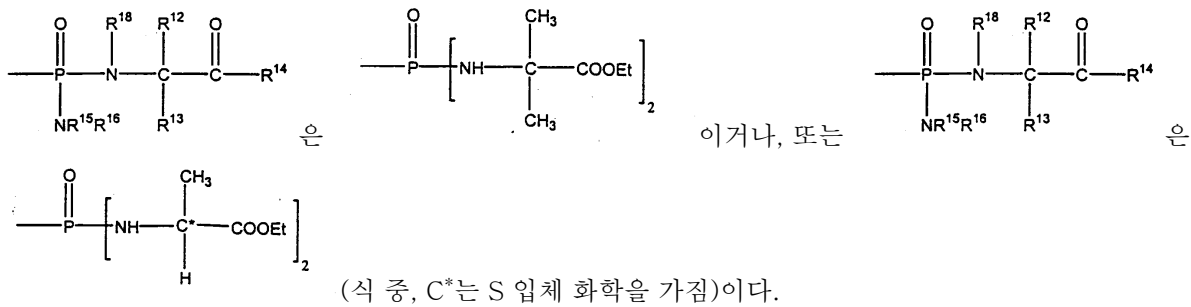
한 특히 바람직한 측면에 있어서, R⁵가 이고, X가 메틸렌옥시카르보닐 및 푸란-2,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다. A''가 -NH₂이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B''가 -S(CH₂)₂CH₃이고; A''가 -NH₂이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B''가 -CH₂-CH(CH₃)₂이고; A''가 -NH₂이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B''가 -COOEt이고; A''가 -NH₂이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B''가 -SMe이거나; A''가 -NH₂이고, X가 메틸렌옥시카르보닐이고, B''가 -CH(CH₃)₂인 화합물이 보다 바람직하다.

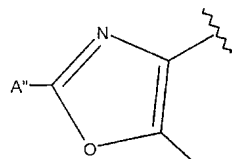
A''가 -NH₂이고, X가 푸란-2,5-디일이며, B''가 S(CH₂)₂CH₃인 티아졸이 가장 바람직하다.

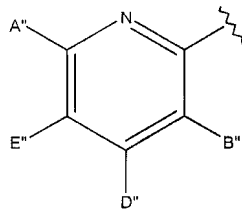


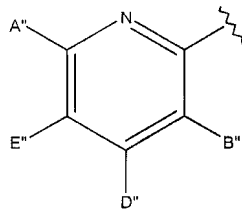
또한, A"가 -NH₂이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B"가 -CH₂-CH(CH₃)₂인 티아졸이 가장 바람직하다.

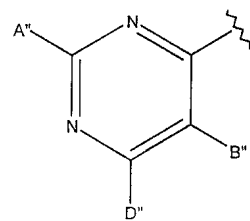
식 중에서,

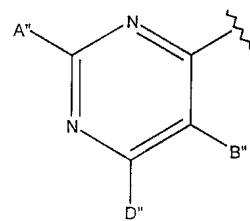


다른 바람직한 측면에 있어서, R⁵가  이고, X가 푸란-2,5-디일 및 메틸렌옥시카르보닐로 이루어진 군 으로부터 선택되며, A"는 -NH₂인 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다. X가 푸란-2,5-디일이고, B"가 -SCH₂CH₂CH₃인 화합물이 보다 바람직하다.



다른 바람직한 측면에 있어서, R⁵가  이고, A"가 -NH₂이고, E"와 D"가 -H이고, B"가 시클로프로필 및 n-프로필로 이루어진 군 으로부터 선택되고, X가 메틸렌옥시카르보닐 및 푸란-2,5-디일로 이루어진 군 으로부터 선택 되는 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다.

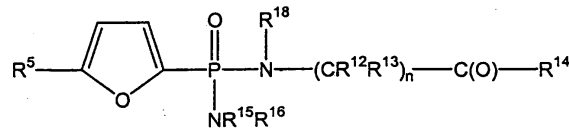


다른 바람직한 측면에 있어서, R⁵가  이고, A"가 -NH₂이고, D"가 -H이고, B"가 n-프로필 및 시클로 프로필로 이루어진 군 으로부터 선택되고, X가 푸란-2,5-디일 및 메틸렌옥시카르보닐로 이루어진 군 으로부터 선택되는 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다.

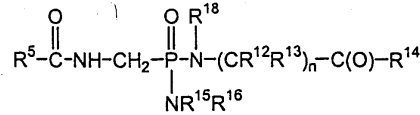
바람직한 기는 -헤테로아릴-, -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐- 및 -알콕시카르보닐-이다. -헤테로아릴- 및 -알콕시카르보닐-이 보다 바람직하다.

화학식 1a의 화합물이 바람직하다.

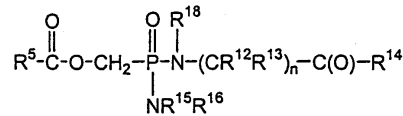
화학식 7



화학식 8

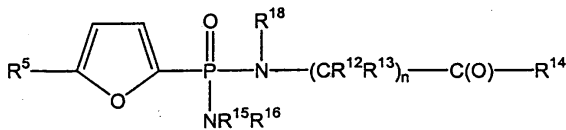


화학식 9

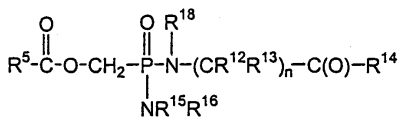


화학식 7 또는 9의 화합물이 보다 바람직하다.

<화학식 7>



<화학식 9>



바람직한 A" 기는 -NH₂, -CONH₂, 할로, -CH₃, -CF₃, -CH₂-할로, -CN, -OCH₃, -SCH₃ 및 -H이다.

보다 바람직한 A" 기는 -NH₂, -CH, -Br 및 -CH₃이다.

바람직한 B" 기는 -H, -C(O)R¹¹, -C(O)SR³, 알킬, 아릴, 알리시클릭, 할로, -CN, -SR³, -NR⁹₂ 및 -OR³이다. -H, -C(O)OR³, -C(O)SR³, C1-C6 알킬, 알리시클릭, 할로, 헤테로아릴 및 -SR³가 보다 바람직하다.

바람직한 D" 기는 -H, -C(O)R¹¹, OC(O)SR³, 알킬, 아릴, 알리시클릭, 할로, -NR⁹₂ 및 -SR³이다. -H, -C(O)OR³, 저급 알킬, 알리시클릭 및 할로가 보다 바람직하다.

바람직한 E" 기는 -H, C1-C6 알킬, 저급 알리시클릭, 할로젠, -CN, -C(O)OR³, -SR³ 및 -CONR⁴₂이다. -H, -Br 및 -Cl 이 보다 바람직하다.

바람직한 R¹⁸ 기는 -H, 메틸 및 에틸이다. -H 및 메틸이 보다 바람직하다. -H가 특히 바람직하다.

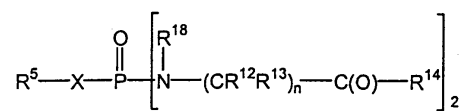
바람직한 화합물은 R¹²와 R¹³이 각각 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, -CH₂CH₂-SCH₃, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³이 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하는 것이다. R¹²와 R¹³이 각각 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³이 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하는 것이 보다 바람직하다. 또한, R¹²와 R¹³이 각각 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³이 함께 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로펜틸기를 형성하는 화합물이 보다 바람직하다. R¹²와 R¹³이 모두 -H이고, 모두 메틸이거나, R¹²가 H이고 R¹³이 메틸, i-프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다. n이 1이고, R¹²가 -H이며, R¹²와 R¹³에 결합된 탄소가 S 입체 화학을 가지는 화합물이 가장 바람직하다.

바람직하게는, n이 1 내지 2의 정수이다. n이 1 일 때 보다 바람직하다.

바람직한 화합물은 R¹⁴가 각각 독립적으로 -OR¹⁷ 및 -SR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹⁷이 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이다. R¹⁴가 각각 독립적으로 -OR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹⁷이 메틸, 에틸, 프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 보다 바람직하다.

R¹⁵가 H가 아닌 화합물이 바람직하다. R¹⁵와 R¹⁶이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁵와 R¹⁶이 함께 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다. 또한, R¹⁵와 R¹⁶이 독립적으로 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁵와 R¹⁶이 함께 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다. 한 측면에 있어서, -NR¹⁵R¹⁶이 시클릭 아민인 화합물이 특히 바람직하다. -NR¹⁵R¹⁶이 모르폴리닐 및 피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.

R¹⁶이 -(CR¹²R¹³)_n-C(O)-R¹⁴인 화합물이 바람직하다. 하기 화학식 물이 특히 바람직하다.



인 화합

n이 1인 화합물이 보다 바람직하다. R¹²와 R¹³이 동일하지 않을 때, H₂N-CR¹²R¹³-C(O)-R¹⁴가 에스테르이거나, 또는 천연 아미노산의 티오에스테르이고, R¹⁴가 -OR¹⁷ 및 -SR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.

n이 1이고,

R¹⁸이 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹²와 R¹³이 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하고,

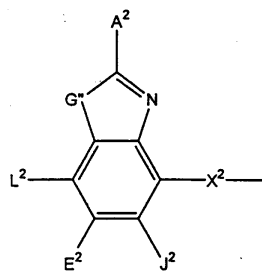
R¹⁴가 OR¹⁷이고,

R¹⁷이 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{15} 와 R^{16} 이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{15} 와 R^{16} 이 함께 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다.

한 측면에 있어서, 화학식 1a의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염이 바람직하다.

식 중에서,



M이 이고,

G^2 가 -O- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택되고,

A^2 , L^2 , E^2 및 J^2 가 $-NR^4_2$, $-NO_2$, $-H$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-C(O)NR^4_2$, -할로, $-COR^{11}$, $-SO_2R^3$, 구아니디닐, 아미디닐, 아릴, 아르알킬, 알콕시알킬, $-SCN$, $-NHSO_2R^9$, $-SO_2NR^4_2$, $-CN$, $-S(O)R^3$, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C5 알킬, C2-C5 알케닐, C2-C5 알키닐 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, L^2 와 E^2 또는 E^2 와 J^2 는 함께 환식 시클릭 기를 형성하고,

X^2 가 $-CR^2_2-$, $-CF_2-$, $-OCR^2_2-$, $-SCR^2_2-$, $-O-C(O)-$, $-S-C(O)-$, $-O-C(S)-$ 및 $-NR^{19}CR^2_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 인에 결합된 원자가 탄소 원자이나, 단 X^2 가 $-COOR^2$, $-SO_3H$ 또는 $-PO_3R^2_2$ 로 치환되지 않으며,

R^2 가 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^3 가 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^4 가 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 가 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^9 가 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^9 와 R^9 가 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^{11} 이 알킬, 아릴, $-NR^2_2$ 및 $-OR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

R^{19} 가 저급 알킬, -H 및 $-COR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. G^2 가 -S-인 화합물이 보다 바람직하다. A^2 , L^2 , E^2 및 J^2 가 독립적으로 -H, $-NR^4_2$, $-S-C\equiv N$, 할로젠, $-OR^3$, 히드록시, -알킬(OH), 아릴, 알킬옥스카르보닐, $-SR^3$, 저급 퍼할로알킬 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L^2 와 E^2 는 함께 환식 시클릭 기를 형성하는 화합물이 가장 바람직하다. 보다 바람직하게는, A^2 , L^2 , E^2 및 J^2 가 독립적으로 -H, $-NR^4_2$, $-S-C\equiv N$, 할로젠, 저급 알콕시, 히드록시, 저급 알킬(히드록시), 저급 아릴 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L^2 와 E^2 는 함께 환식 시클릭 기를 형성한다.

가장 바람직한 A^2 기는 $-NH_2$, $-H$, 할로 및 $C1-C5$ 알킬이다.

가장 바람직한 L^2 와 E^2 기는 독립적으로 $-H$, $-S-C\equiv N$, 저급 알콕시, $C1-C5$ 알킬, 저급 알킬(히드록시), 저급 아릴 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L^2 와 E^2 가 함께 추가로 4 개의 탄소 원자를 함유하는 환식 시클릭 기를 형성하는 것이다.

가장 바람직한 J^2 기는 $-H$ 및 $C1-C5$ 알킬이다.

바람직한 X^2 기는 $-CF_2-$, $-CH_2-$, $-OC(O)-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-NHCH_2-$ 및 $-N(C(O)CH_3)-CH_2-$ 이다. $-OCH_2-$, $-SCH_2-$ 및 $-N(C(O)CH_3)-CH_2-$ 가 보다 바람직하다. $-OCH_2-$ 가 가장 바람직하다.

한 바람직한 측면은 A^2 가 $-H$, $-NH_2$, $-CH_3$, $-Cl$ 및 $-Br$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

L^2 가 $-H$, 저급 알킬, 할로겐, 저급 알킬옥시, 히드록시, -알케닐렌-OH이거나, 또는 E^2 와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

E^2 가 H , 저급 알킬, 할로겐, SCN , 저급 알킬옥시카르보닐, 저급 알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L^2 와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 알킬을 형성하고,

J^2 가 H , 할로겐 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

G'' 가 $-S-$ 이고,

X^2 가 $-OCH_2-$ 인 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다. R^{18} 이 $-H$, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

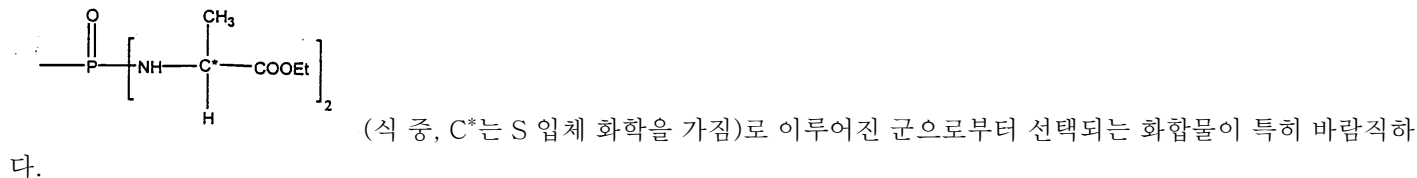
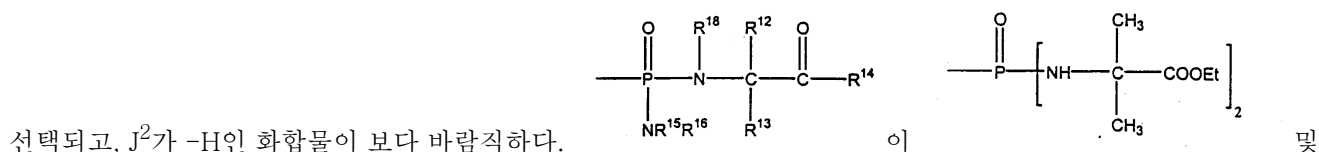
R^{12} 와 R^{13} 이 독립적으로 $-H$, 메틸, *i*-프로필, *i*-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하고,

R^{14} 가 $-OR^{17}$ 이고,

R^{17} 이 메틸, 에틸, 프로필, *t*-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{15} 와 R^{16} 이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{15} 와 R^{16} 이 함께 O 및 N 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다.

또한, A²가 NH₂이고, L²가 -Et 및 -Cl로 이루어진 군으로부터 선택되고, E²가 -SCN, -Et 및 -Br로 이루어진 군으로부터



바람직한 R¹⁸ 기는 -H, 메틸 및 에틸이다. -H 및 메틸이 보다 바람직하다. -H가 특히 바람직하다.

바람직한 화합물은 R¹²와 R¹³이 각각 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, -CH₂CH₂-SCH₃, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³은 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하는 화합물이다. R¹²와 R¹³이 각각 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³이 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하는 화합물이 보다 바람직하다. 또한, R¹²와 R¹³이 각각 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³이 함께 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로펜틸 기를 형성하는 화합물이 보다 바람직하다. R¹²와 R¹³이 모두 H이고, 모두 메틸이거나, 또는 R¹²가 H이고, R¹³이 메틸, i-프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다. n은 1이고, R¹²가 -H이고, R¹²와 R¹³에 결합된 탄소가 S 입체 화학을 가진 화합물이 가장 바람직하다.

바람직하게는, n은 1 내지 2의 정수이다. 보다 바람직하게는 n이 1 일 때이다.

바람직한 화합물은 R¹⁴가 각각 독립적으로 -OR¹⁷ 및 -SR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹⁷은 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다. R¹⁴가 각각 독립적으로 -OR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹⁷이 메틸, 에틸, 프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 보다 바람직하다. R¹⁷이 에틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 가장 바람직하다.

R¹⁵가 H가 아닌 화합물이 바람직하다. R¹⁵와 R¹⁶이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁵와 R¹⁶이 함께 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다. 또한, R¹⁵와 R¹⁶이 독립적으로 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁵와 R¹⁶이 함께 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다. 한 측면에 있어서, -NR¹⁵R¹⁶이 시클릭 아민인 화합물이 특히 바람직하다. -NR¹⁵R¹⁶이 모르폴리닐 및 피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.

R¹⁶이 -(CR¹²R¹³)_n-C(O)-R¹⁴인 화합물이 바람직하다.

n이 1이고,

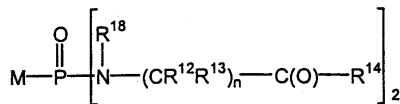
R¹⁸이 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹²와 R¹³이 -H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하고,

R¹⁴가 -OR¹⁷이고,

R¹⁷이 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고,

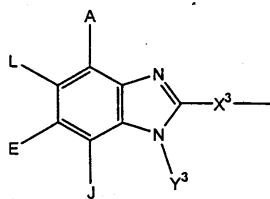
R¹⁵와 R¹⁶이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁵와 R¹⁶이 함께 O 및 N 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물



이 보다 바람직하다. 하기 화학식 '의 화합물이 특히 바람직하다.

n은 1인 화합물이 보다 바람직하다. R¹²와 R¹³이 동일하지 않을 때, H₂N-CR¹²R¹³-C(O)-R¹⁴가 에스테르이거나, 또는 천연 아미노산의 티오에스테르이고, R¹⁴는 -OR¹⁷ 및 -SR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.

한 측면에 있어서, 화학식 1a 또는 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염이 바람직하다.



식 중에서, M은 이고,

A, E 및 L은 -NR⁸₂, -NO₂, -H, -OR⁷, -SR⁷, -C(O)NR⁴₂, 할로, -COR¹¹, -SO₂R³, 구아니딘, 아미딘, -NHCO₂R⁵, -SO₂NR⁴₂, -CN, 술폭시드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C5 알킬, C2-C5 알케닐, C2-C5 알키닐 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A와 L은 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 L과 E는 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 E와 J가 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

J는 -NR⁸₂, -NO₂, -H, -OR⁷, -SR⁷, -C(O)NR⁴₂, 할로, -C(O)R¹¹, -CN, 술폰, 술폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 Y와 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

X³는 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노- (모두 임의로 치환됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되나, 단 X³가 -COOR², -SO₃H 또는 -PO₃R²₂로 치환되지 않으며,

Y³는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, -C(O)R³, -S(O)₂R³, -C(O)-R¹¹, -CONHR³, -NR²₂ 및 -OR³ (H를 제외한 모두는 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R²는 R³ 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R³는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^4 는 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^5 는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

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

R^9 는 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭을 형성하거나, 또는 R^9 와 R^9 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^{10} 은 -H, 저급 알킬, $-NH_2$, 저급 아릴 및 저급 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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

단, a) X^3 가 알킬 또는 알켄일 때, A는 $-N(R^8_2)$ 이고,

b) X^3 가 포스포닉 에스테르 및 산으로 치환된 알킬아미노알킬 및 알킬아민이 아니고,

c) A, L, E, J 및 Y^3 가 함께 0 내지 2 개의 시클릭 기만을 형성할 수 있다.

X^3 가 -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬- 및 -알킬티오-가 아닌 화합물이 보다 바람직하다. 단, 추가로 X^3 가 아릴 또는 알킬아릴일 때, 상기 아릴 또는 알킬아릴 기가 6 원 방향족 고리를 통해서 1,4로 결합되지 않는 화합물이 특히 바람직하다.

특히 바람직한 벤즈이미다졸 화합물은 A, L 및 E가 독립적으로 -H, $-NR^8_2$, $-NO_2$, 히드록시, 할로젠, $-OR^7$, 알킬아미노 카르보닐, $-SR^7$, 저급 퍼할로알킬 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 E와 J가 함께 시클릭 기를 형성하고, J가 -H, 할로젠, 저급 알킬, 저급 히드록시알킬, $-NR^8_2$, 저급 R^8_2N -알킬, 저급 할로알킬, 저급 퍼할로알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 아릴, 헤테로시클릭 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고, Y는 알리시클릭 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, X^3 가 -헤테로아릴-, -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐- 및 -알콕시카르보닐-로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이다.

R^{18} 이 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{12} 와 R^{13} 이 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하고,

R^{14} 는 $-OR^{17}$ 이고,

R^{17} 은 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{15} 와 R^{16} 이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{15} 와 R^{16} 이 함께 O 및 N 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다. A가 -H, $-NH_2$, -F 및 $-CH_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

L이 -H, -F, -OCH₃, Cl 및 -CH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고,

E가 -H 및 -Cl로 이루어진 군으로부터 선택되고,

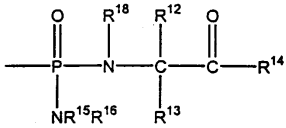
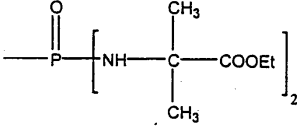
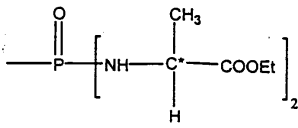
J가 -H, 할로, C1-C5 히드록시알킬, C1-C5 할로알킬, C1-C5 R⁸₂N-알킬, C1-C5 알리시클릭 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X³가 -CH₂OCH₂-, -메틸렌옥시카르보닐- 및 -푸란-2,5-디일-로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 저급 알킬인 화합물이 가장 바람직하다.

또한, A가 -NH₂이고, L이 -F이고, E가 -H이고, J가 에틸이고, Y가 이소부틸이고, X³가 -푸란-2,5-디일-이거나, 또는

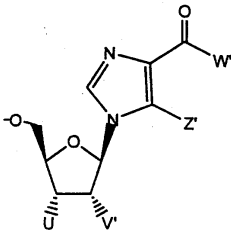
A가 -NH₂이고, L이 -F이고, E가 -H이고, J가 N,N-디메틸아미노프로필이고, Y가 이소부틸이고, X³가 -푸란-2,5-디일-인 벤즈이미다졸이 보다 바람직하다.




 이 및 (식 중, C*는 S 입체 화학을 가짐)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.

바람직하게는, 경구 생체이용성이 5% 이상이다. 보다 바람직하게는, 경구 생체이용성이 10% 이상이다.

화학식 1a의 전구약은 인 주위에 2 개의 이성질체 형태를 가질 수 있다. 인이 키랄이 아닐 때 바람직하다. 또한, 인에 결합된 아미노기에 키랄 중심이 없을 때 바람직하다. 또한, n이 1이고, R¹²가 -H일 때, R¹²와 R¹³에 결합된 탄소가 S 입체 화학을 가지는 것이 바람직하다.

또 다른 측면에 있어서, 화학식 1 또는 1a의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염이 바람직하다.


 식 중에서, M은 이고,

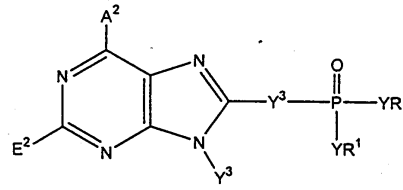
Z'는 알킬 또는 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

U와 V'가 독립적으로 수소, 히드록시, 아실옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 취하여 적어도 한 개 이상의 산소를 함유하는 저급 시클릭 고리를 형성하고,

W'가 아미노 및 저급 알킬 아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

다른 측면에 있어서, 화학식 2의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염이 바람직하다.

화학식 2



식 중에서,

A²는 -NR⁸₂, NHSO₂R³, -OR⁵, -SR⁵, 할로젠, 저급 알킬, -CON(R⁴)₂, 구아니딘, 아미딘, -H 및 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

E²는 -H, 할로젠, 저급 알킬티오, 저급 퍼할로알킬, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알콕시, -CN 및 -NR⁷₂로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X³는 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노- (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되나, 단 X³는 -COOR², -SO₃H 또는 -PO₃R²₂로 치환되지 않으며,

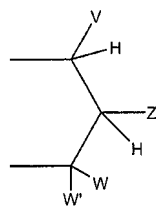
Y³는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, -C(O)R³, -S(O)₂R³, -C(O)-R¹¹, -CONHR³, -NR²₂ 및 -OR³ (H를 제외한 모두는 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y는 독립적으로 -O- 및 -NR⁶-로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R¹은 독립적으로 -H, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트임), 임의로 치환된 -알킬아릴-, -C(R²)₂OC(O)NR²₂, -NR²-C(O)-R³, -C(R²)₂-OC(O)R³, -C(R²)₂-O-C(O)OR³, -C(R²)₂OC(O)SR³, -알킬-S-C(O)R³, -알킬-S-S-알킬히드록시 및 -알킬-S-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 -NR⁶일 때, -NR⁶-에 결합된 R¹은 독립적으로 -H, -[C(R²)₂]_q-COOR³, -C(R⁴)₂COOR³, -[C(R²)₂]_q-C(O)SR 및 -시클로알킬렌-COOR³로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

Y 중 하나가 독립적으로 -O- 및 -NR⁶-로 이루어진 군으로부터 선택될 때, R¹과 R¹이 함께 -알킬-S-S-알킬로 시클릭 기



를 형성하거나, 또는 R¹과 R¹이 함께 이고,

식 중에서,

V, W 및 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 함유한 5 내지 7 개의 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y 기 모두로부터 3 개의 원자인 상기 탄소 원자에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 치환되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 인에 결합된 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되는, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

V와 W는 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환되며,

Z와 W는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 한 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

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

Z는 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{아릴}$, $-\text{CH}(\text{아릴})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}=\text{CR}^2)\text{OH}$, $-\text{R}^2$, $-\text{NR}^2_2$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{SCOR}^3$, $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH아릴}$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

p는 정수 2 또는 3이며,

q는 정수 1 또는 2이며,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니며,

b) Z가 $-\text{R}^2$ 일 때, V, W 및 W' 중 적어도 한 개는 -H, 알킬, 아르알킬 또는 알리시클릭이 아니고,

R^2 는 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

R^4 는 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^6 는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^5 는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^9 는 독립적으로 -H, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬, 저급 아릴 및 $-(\text{CO})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

R^9 는 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

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

화학식 2에 대하여 바람직한 A^2 기는 $-NR^8_2$, 저급 알킬, 저급 퍼할로알킬, 저급 알콕시 및 할로젠이다. $-NR^8_2$ 및 할로젠이 특히 바람직하다. $-NR^8_2$ 가 특히 바람직하다. $-NH_2$ 가 가장 바람직하다.

화학식 2에 대하여 바람직한 E^2 기는 -H, 할로젠, 저급 퍼할로알킬, -CN, 저급 알킬, 저급 알콕시 및 저급 알킬티오이다. 특히 바람직한 E^2 기는 -H, -SMe, -Et 및 -Cl이다. -H 및 $-SCH_3$ 가 특히 바람직하다.

화학식 2에 대하여 바람직한 X^3 기는 -알킬-, -알킬닐-, -알콕시알킬-, -알킬티오-, -아릴-, -1,1-디할로알킬-, -카르보닐알킬-, -헤테로아릴-, -알킬카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐-이다. 할로젠 및 -OH로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 치환된 -알킬-이 특히 바람직하다. -알킬아미노카르보닐-, -알콕시알킬- 및 -헤테로아릴-이 특히 바람직하다. 바람직한 -알콕시알킬- 기는 -메톡시메틸-이다. 바람직한 -헤테로아릴- 기는 임의로 치환된 -푸란-2,5-디일-이다.

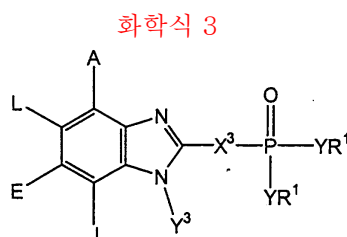
화학식 2에 대하여 바람직한 Y^3 는 임의로 치환된 아르알킬, 알리시클릭, 알킬 및 아릴이다. 저급 알킬이 특히 바람직하다. 특히 바람직한 Y^3 기는 (2-나프틸)메틸, 시클로헥실메틸, 페닐메틸, 노닐, 시클로헥실프로필, 에틸, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸페닐, (2-메틸)프로필, 네오펜틸, 시클로프로필, 시클로펜틸, (1-이미다졸릴)프로필, 2-에톡시벤질, 1-히드록시-2,2-디메틸프로필, 1-클로로-2,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸부틸, 2-(스파이로-3',3'-디메틸시클로헥스-4-에닐)프로필 및 1-메틸네오펜틸이다. 네오펜틸 및 이소부틸이 특히 바람직하다.

바람직한 R^4 및 R^7 기는 -H 및 저급 알킬이다. -H 및 메틸이 특히 바람직하다.

보다 바람직한 측면에 있어서, A^2 가 $-NR^8_2$ 또는 할로젠이고, E^2 가 -H, 할로젠, -CN, 저급 알킬, 저급 퍼할로알킬, 저급 알콕시 또는 저급 알킬티오이고, X^3 가 -알킬-, -알콕시알킬-, -알킬닐-, -1,1-디할로알킬-, -카르보닐알킬-, -알킬(OH)-, -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬티오-, -아릴- 또는 -헤테로아릴-이고, R^4 와 R^7 은 -H 또는 저급 알킬이다. Y^3 가 아르알킬, 아릴, 알리시클릭 또는 알킬인 화합물이 특히 바람직하다.

다른 바람직한 측면에 있어서, A^2 가 $-NR^8_2$ 이고, E^2 가 -H, Cl- 또는 메틸티오이고, X^3 가 임의로 치환된 -푸란-2,5-디일 또는 -알콕시알킬-이다. A^2 가 $-NH_2$ 이고, X^3 가 -푸란-2,5-디일 또는 -메톡시메틸-이고, Y^3 가 저급 알킬인 화합물이 특히 바람직하다. E^2 가 H이고, X^3 가 -푸란-2,5-디일이고, Y^3 가 네오펜틸이고; E^2 가 $-SCH_3$ 이고, X^3 가 -푸란-2,5-디일이고, Y^3 가 이소부틸이고; E^2 가 -H이고, X^3 가 -푸란-2,5-디일이고, Y^3 가 1-(3-클로로-2,2-디메틸)-프로필인 화합물이 가장 바람직하다. R^1 이 $-CH_2O-C(O)-C(CH_3)_3$ 인 화합물이 특히 바람직하다.

다른 측면에 있어서, 화학식 3의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염이 바람직하다.



식 중에서,

A, E 및 L은 $-NR^8_2$, $-NO_2$, $-H$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-C(O)NR^4_2$, 할로, $-COR^{11}$, $-SO_2R^3$, 구아니딘, 아미딘, $-NHSO_2R^5$, $-SO_2NR^4_2$, $-CN$, 술폭시드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C5 알킬, C2-C5 알케닐, C2-C5 알키닐 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A와 L은 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 L과 E는 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 E와 J는 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

J는 $-NR^8_2$, $-NO_2$, $-H$, $-OR^7$, $-SR^7$, $-C(O)NR^4_2$, 할로, $-C(O)R^{11}$, $-CN$, 술폰, 술폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 Y와 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

X^3 는 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노- (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되나, 단 X^3 는 $-COOR^2$, $-SO_3H$ 또는 $-PO_3R^2_2$ 로 치환되지 않으며,

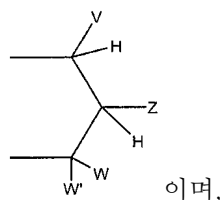
Y^3 는 $-H$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, $-C(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)-R^{11}$, $-CONHR^3$, $-NR^2_2$ 및 $-OR^3$ (H를 제외한 모두는 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y는 독립적으로 $-O-$ 및 $-NR^6-$ 로 이루어진 군으로부터 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 -알킬아릴-, $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, $-NR^2-C(O)-R^3$, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬-S-C(O) R^3 , -알킬-S-S-알킬히드록시 및 -알킬-S-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 $-NR^6-$ 일 때, $-NR^6-$ 에 결합된 R^1 은 독립적으로 $-H$, $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, $-C(R^4)_2COOR^3$, $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ 및 -시클로알킬렌- $COOR^3$ 로부터 선택되거나, 또는

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



여기서,

V, W 및 W'는 독립적으로 $-H$, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 함유한 5 내지 7 개의 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y 기 모두로부터 3 개의 원자인 상기 탄소 원자에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 치환되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 인에 결합된 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되는, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

V와 W는 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환되며,

Z와 W는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 한 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

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

Z는 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{아릴}$, $-\text{CH}(\text{아릴})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}=\text{CR}^2)\text{OH}$, $-\text{R}^2$, $-\text{NR}^2_2$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{SCOR}^3$, $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH아릴}$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

p는 정수 2 또는 3이며,

q는 정수 1 또는 2이며,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니며,

b) Z가 $-\text{R}^2$ 일 때, V, W 및 W' 중 적어도 한 개는 -H, 알킬, 아르알킬 또는 알리시클릭이 아니고,

R^2 는 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

R^4 는 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^6 는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^5 는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^7 은 독립적으로 -H, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬, 저급 아릴 및 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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

R^9 는 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{10} 은 -H, 저급 알킬, $-NH_2$, 저급 아릴 및 저급 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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

화학식 3에 대하여 바람직한 A, L 및 E 기는 -H, $-NR^8_2$, $-NO_2$, 히드록시, 알킬아미노카르보닐, 할로젠, $-OR^7$, $-SR^7$, 저급 퍼할로알킬 및 C1-C5 알킬이거나, 또는 E와 J는 함께 시클릭 기를 형성한다. 상기 시클릭 기는 임의로 치환된 방향족, 시클릭 알킬 또는 헤테로시클릭 알킬일 수 있다. 적합한 방향족 기는 티아졸이다. 특히 바람직한 A, L 및 E 기는 $-NR^8_2$, -H, 히드록시, 할로젠, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬 및 저급 알킬이다.

화학식 3에 대하여 바람직한 A 기는 $-NR^8_2$, -H, 할로젠, 저급 퍼할로알킬 및 저급 알킬이다.

화학식 3에 대하여 바람직한 L 및 E 기는 -H, 저급 알콕시, 저급 알킬 및 할로젠이다.

화학식 3에 대하여 바람직한 J 기는 -H, 할로젠, 저급 알킬, 저급 히드록시알킬, $-NR^8_2$, 저급 R^8_2N -알킬, 저급 할로알킬, 저급 퍼할로알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 아릴, 헤테로시클릭 및 알리시클릭이거나, 또는 Y와 함께 시클릭 기를 형성한다. 시클릭 기는 방향족, 시클릭 알킬 또는 헤테로시클릭일 수 있고, 임의로 치환될 수 있다. 특히 바람직한 J 기는 -H, 할로젠 및 저급 알킬, 저급 히드록시알킬, $-NR^8_2$, 저급 R^8_2N -알킬, 저급 할로알킬, 저급 알케닐, 알리시클릭 및 아릴이다. 알리시클릭 및 저급 알킬이 특히 바람직하다.

화학식 3에 대하여 바람직한 X^3 기는 -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -알콕시알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -1,1-디할로알킬-, -카르보닐알킬- 및 -알킬(OH)-이다. -헤테로아릴-, -알킬아미노카르보닐-, -1,1-디할로알킬- 및 -알콕시알킬-이 특히 바람직하다. 또한, -헤테로아릴-, -알킬아미노카르보닐- 및 -알콕시알킬-이 특히 바람직하다. -메틸아미노카르보닐-, -메톡시메틸- 및 -푸란-2,5-디일-이 특히 바람직하다.

또한 바람직한 측면에 있어서, X^3 가 아릴 또는 알킬아릴일 때, 이 기들은 6 원 방향족 고리를 통하여 1,4로 결합되지 않는다.

화학식 3에 대하여 바람직한 Y^3 기는 -H, 알킬, 아르알킬, 아릴 및 알리시클릭이고, -H를 제외한 모두는 임의로 치환된다. 저급 알킬 및 알리시클릭이 특히 바람직하다.

바람직한 R^4 및 R^7 기는 -H 및 저급 알킬이다.

화학식 3의 화합물의 한 바람직한 측면에 있어서, A, L 및 E는 독립적으로 -H, 저급 알킬, 히드록시, 할로젠, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬 및 $-NR^8_2$ 이고, X^3 는 -아릴-, -알콕시알킬-, -알킬-, -알킬티오-, -1,1-디할로알킬-, -카르보닐알킬-, -알킬(히드록시)-, -알킬아미노카르보닐- 및 -알킬카르보닐아미노-이고, R^4 와 R^7 이 각각 독립적으로 -H 및 저급 알킬이다. A, L 및 E가 독립적으로 -H, 저급 알킬, 할로젠 및 $-NR^8_2$ 이고, J가 -H, 할로젠, 할로알킬, 히드록시알킬, R^8_2N -알킬, 저급 알킬, 저급 아릴, 헤테로시클릭 및 알리시클릭이거나, 또는 Y^3 와 함께 시클릭 기를 형성하고, X^3 가 -헤테로아릴-, -알킬아미노카르보닐-, -1,1-디할로알킬- 및 -알콕시알킬-인 화합물이 특히 바람직하다. A가 -H, $-NH_2$, -F 및 $-CH_3$ 이고, L이 -H, -F, $-OCH_3$, -Cl 및 $-CH_3$ 이고, E가 -H 및 -Cl이고, J가 -H, 할로, C1-C5 히드록시알킬, C1-C5 할로알킬, C1-C5 R^8_2N -알킬, C1-C5 알리시클릭 및 C1-C5 알킬이고, X^3 가 $-CH_2OCH_2-$ 및 -푸란-2,5-디일이고, Y^3 가 저급 알킬인 화합물이 특히 바람직하다. 하기 화합물 및 그의 염, 및 전구약 및 그의 염이 가장 바람직하다.

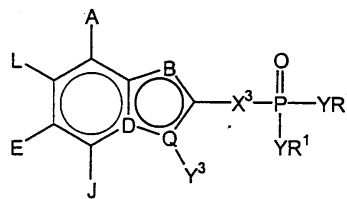
1) A가 $-NH_2$ 이고, L이 -F이고, E가 -H이고, J가 -H이고, Y^3 가 이소부틸이고, X^3 가 -푸란-2,5-디일-임,

- 2) A, L 및 J가 -H이고, E가 -Cl이고, Y³가 이소부틸이고, X³가 -푸란-2,5-디일-임,
- 3) A가 -NH₂이고, L이 -F이고, E 및 J가 -H이고, Y³가 시클로프로필메틸이고, X³는 -푸란-2,5-디일-임,
- 4) A가 -NH₂이고, L이 -F이고, E가 -H이고, J가 에틸이고, Y³가 이소부틸이고, X³가 -푸란-2,5-디일-임,
- 5) A가 -CH₃이고, L이 -Cl이고, E 및 J가 -H이고, Y³가 이소부틸이고, X³가 -푸란-2,5-디일-임,
- 6) A가 -NH₂이고, L이 -F이고, E가 -H이고, J가 -Cl이고, Y³가 이소부틸이고, X³가 -푸란-2,5-디일-임,
- 7) A가 -NH₂이고, L이 -F이고, E가 -H이고, J가 -Br이고, Y³가 이소부틸이고, X³가 -CH₂OCH₂-임,
- 8) A, L, E 및 J가 -CH₃이고, Y³가 시클로프로필메틸이고, X³가 -푸란-2,5-디일-이다.

또한, A가 -NH₂이고, L이 -F이고, E가 -H이고, J가 브로모프로필, 브로모부틸, 클로로부틸, 시클로프로필, 히드록시프로필 또는 N,N-디메틸아미노프로필이고, X³가 -푸란-2,5-디일-인 화합물이 특히 바람직하다. 바람직한 전구약은 R¹이 피바로일옥시메틸 또는 그의 HCl 염이다.

다른 측면에 있어서, 화학식 4의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염이 바람직하다.

화학식 4



식 중에서,

B가 -NH-, -N= 및 -CH=로 이루어진 군으로부터 선택되고,

D가 -C= 및 -N= 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Q가 $\begin{array}{c} | \\ \text{-C=} \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} | \\ \text{-N=} \end{array}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되나,

단 B가 -NH-일 때, Q가 -C=이고, D가 $\begin{array}{c} | \\ \text{-C=} \end{array}$ 이며,

B가 -CH=일 때, Q가 -N=이고, D가 $\begin{array}{c} | \\ \text{-C=} \end{array}$ 이며,

B가 -N=일 때, D가 $\begin{array}{c} | \\ \text{-N=} \end{array}$ 이고, Q가 -C=이며,

A, E 및 L은 $-\text{NR}^8_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{H}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{C(O)NR}^4_2$, 할로, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, 구아니디노, 아미디노, $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$, $-\text{CN}$, 술폭시드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C5 알킬, C2-C5 알케닐, C2-C5 알키닐 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A와 L은 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 L과 E는 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 E와 J는 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

J는 $-\text{NR}^8_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{H}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{C(O)NR}^4_2$, 할로, $-\text{C(O)R}^{11}$, $-\text{CN}$, 술폰, 술폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 Y와 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

X^3 는 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 모두 임의로 치환되나, 단 X^3 는 $-\text{COOR}^2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ 또는 $-\text{PO}_3\text{R}^2_2$ 로 치환되지 않으며,

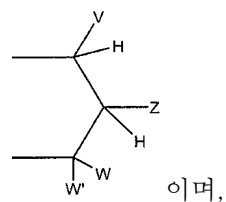
Y^3 는 $-\text{H}$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, $-\text{C(O)R}^3$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^3$, $-\text{C(O)-R}^{11}$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{NR}^2_2$ 및 $-\text{OR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, H를 제외한 모두는 임의로 치환되며,

Y는 독립적으로 $-\text{O}-$ 및 $-\text{NR}^6$ -로 이루어진 군으로부터 선택되며,

Y가 $-\text{O}-$ 일 때, $-\text{O}-$ 에 결합된 R^1 은 독립적으로 $-\text{H}$, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트를 함유함), 임의로 치환된 -알킬아릴, $-\text{C(R}^2)_2\text{OC(O)NR}^2_2$, $-\text{NR}^2-\text{C(O)-R}^3$, $-\text{C(R}^2)_2-\text{OC(O)R}^3$, $-\text{C(R}^2)_2-\text{O-C(O)OR}^3$, $-\text{C(R}^2)_2\text{OC(O)SR}^3$, -알킬-S-C(O)R³, -알킬-S-S-알킬히드록시 및 -알킬-S-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 $-\text{NR}^6$ -일 때, $-\text{NR}^6$ -에 결합된 R^1 은 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{[C(R}^2)_2]_q-\text{COOR}^3$, $-\text{C(R}^4)_2\text{COOR}^3$, $-\text{[C(R}^2)_2]_q-\text{C(O)SR}$ 및 -시클로알킬렌-COOR³로부터 선택되거나, 또는

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



여기서,

V, W 및 W'는 독립적으로 $-\text{H}$, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 함유한 5 내지 7 개의 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y 기 모두로부터 3 개의 원자인 상기 탄소 원자에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 치환되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 인에 결합된 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되는, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

V와 W는 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환되며,

Z와 W는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 한 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

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

Z는 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OC(O)R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC(S)R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC(S)OR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC(O)SR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2\text{아릴}$, $-\text{CH(아릴)OH}$, $-\text{CH(CH=CR}^2_2\text{)OH}$, $-\text{CH(C}\equiv\text{CR}^2\text{)OH}$, $-\text{R}^2$, $-\text{NR}^2_2$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{SCOR}^3$, $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH아릴}$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

p는 정수 2 또는 3이며,

q는 정수 1 또는 2이며,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니며,

b) Z가 $-\text{R}^2$ 일 때, V, W 및 W' 중 적어도 한 개는 -H, 알킬, 아르알킬 또는 알리시클릭이 아니고,

R^2 는 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

R^4 는 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^6 는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^5 는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^7 은 독립적으로 -H, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬, 저급 아릴 및 $-\text{C(O)R}^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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

R^9 는 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{10} 은 -H, 저급 알킬, $-\text{NH}_2$, 저급 아릴 및 저급 펄로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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

화학식 4 중 바람직한 A, L 및 E 기는 $-H$, $-NR^8_2$, $-NO_2$, 히드록시, 할로젠, $-OR^7$, 알킬아미노카르보닐, $-SR^7$, 저급 퍼할로알킬 및 C1-C5 알킬이거나, 또는 E와 J가 함께 시클릭기를 형성한다. 상기 시클릭 기는 방향족이거나 시클릭 알킬일 수 있으며, 임의로 치환될 수 있다. 적합한 방향족 기는 티아졸이다. 특히 바람직한 A, L 및 E 기는 $-NR^8_2$, $-H$, 히드록시, 할로젠, 저급 알콕시, 저급 퍼할로알킬 및 저급 알킬이다.

화학식 4 중 바람직한 A 기는 $-NR^8_2$, 저급 알킬, $-H$, 할로젠 및 저급 퍼할로알킬이다.

화학식 4 중 바람직한 L과 E 기는 $-H$, 저급 알콕시, 저급 알킬 및 할로젠이다.

화학식 4 중 바람직한 J 기는 $-H$, 할로젠, 저급 알킬, 저급 히드록시알킬, $-NR^8_2$, 저급 R^8_2N -알킬, 저급 할로알킬, 저급 퍼할로알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 아릴, 헤테로시클릭 및 알리시클릭이거나, 또는 Y^3 와 함께 시클릭 기를 형성한다. 상기 시클릭 기는 방향족이거나 시클릭 알킬일 수 있으며, 임의로 치환될 수 있다. 특히 바람직한 J 기는 $-H$, 할로젠, 저급 알킬, 저급 히드록시알킬, $-NR^8_2$, 저급 R^8_2N -알킬, 저급 할로알킬, 저급 알케닐, 알리시클릭 및 아릴이다.

화학식 4 중 바람직한 X^3 기는 -알킬-, -알키닐-, -알콕시알킬-, -알킬티오-, -아릴-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -1,1-디할로알킬-, -카르보닐알킬- 및 -알킬(OH)-이다. -1,1-디할로알킬-, -알킬아미노카르보닐-, -알콕시알킬- 및 -헤테로아릴-이 특히 바람직하다. 특히 바람직한 화합물은 -헤테로아릴-, -알킬아미노카르보닐- 및 -알콕시알킬-이다. -메틸아미노카르보닐-, -메톡시메틸- 및 -푸란-2,5-디일이 가장 바람직하다.

한 바람직한 측면에 있어서, X^3 는 $-(C2-C3 \text{ 알킬})\text{아미노카르보닐-}$ 이 아니다.

화학식 4에 대한 바람직한 Y^3 기는 $-H$, 알킬, 아릴, 아르알킬 및 알리시클릭 ($-H$ 를 제외한 모두가 임의로 치환됨)일 수 있다. 특히 바람직한 Y^3 기는 저급 알킬 및 알리시클릭이다.

바람직한 R^4 와 R^7 기가 $-H$ 및 저급 알킬이다.

화학식 4의 한 바람직한 측면에 있어서, B는 NH이고, D는 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}=$ 이고, Q는 $-C=$ 이다. 다른 바람직한 측면에 있어서, B가 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{N}}}=$ 이고, D가 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{N}}}=$ 이고, Q가 $-C=$ 이다.

화학식 4의 다른 바람직한 측면에 있어서, A, L 및 E가 독립적으로 $-NR^8_2$, 저급 알킬, 저급 퍼할로알킬, 저급 알콕시, 할로젠, $-OH$ 또는 $-H$ 이고, X^3 가 -아릴-, -알콕시알킬-, -알킬-, -알킬티오-, -1,1-디할로알킬-, -카르보닐알킬-, -알킬(히드록시)-, -알킬아미노카르보닐- 및 -알킬카르보닐아미노-이고, R^4 와 R^7 이 각각 독립적으로 $-H$ 또는 저급 알킬이다. A, L 및 E가 독립적으로 $-H$, 저급 알킬, 할로젠 및 $-NR^8_2$ 이고; J가 $-H$, 할로젠, 할로알킬, 히드록시알킬, $-R^8_2N$ -알킬, 저급 알킬, 저급 아릴, 헤테로시클릭 및 알리시클릭이거나, 또는 Y^3 와 함께 시클릭 기를 형성하고; X^3 가 -헤테로아릴-, -알킬아미노카르보닐-, -1,1-디할로알킬- 및 -알콕시알킬-인 화합물이 특히 바람직하다. A가 $-H$, $-NH_2$, $-F$ 또는 $-CH_3$ 이고, L이 $-H$, $-F$, $-OCH_3$ 또는 $-CH_3$ 이고, E가 $-H$ 또는 $-Cl$ 이고, J가 $-H$, 할로, C1-C5 히드록시알킬, C1-C5 할로알킬, C1-C5 R^8_2N -알킬, C1-C5 알리시클릭 또는 C1-C5 알킬이고, X^3 가 $-CH_2OCH_2-$ 또는 -푸란-2,5-디일이고, Y^3 가 저급 알

킬인 화합물이 특히 바람직하다. B가 NH이고, D가 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}=$ 이고, Q가 $-C=$ 이거나,

B가 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{N}}}=$ 이고, D가 $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{N}}}=$ 이고, Q가 $-C=$ 인 화합물이 바람직하다.

하기 화합물이 가장 바람직하다.

1) A가 $-NH_2$ 이고, L이 $-F$ 이고, E가 $-H$ 이고, J가 $-H$ 이고, Y^3 가 이소부틸이고, X^3 가 $-푸란-2,5-디일-임$,

2) A가 $-NH_2$ 이고, L이 $-F$ 이고, E가 $-H$ 이고, J가 $-Cl$ 이고, Y^3 가 이소부틸이고, X^3 가 $-푸란-2,5-디일-임$,

3) A가 $-H$ 이고, L이 $-H$ 이고, E가 $-Cl$ 이고, J가 $-H$ 이고, B가 $-NH$ 이고, D가 $-C=$ 이고, Q가 $-C=$ 이고, Y^3 가 이소부틸임,

4) A가 $-CH_3$ 이고, L이 $-H$ 이고, E가 $-H$ 이고, J가 $-H$ 이고, B가 $-N=$ 이고, D가 $-N=$ 이고, Q가 $-C=$ 이고, Y^3 가 이소부틸이다.

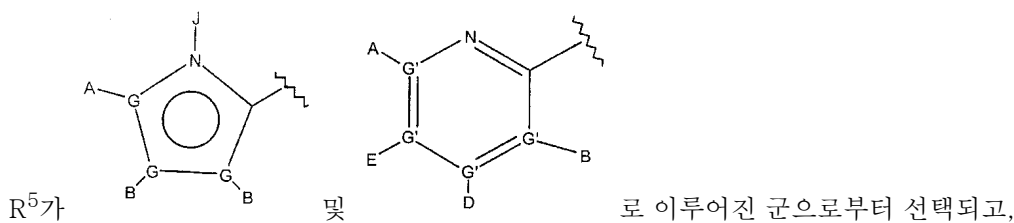
R^1 이 $-CH_2OC(O)-C(CH_3)_3$ 인 화합물이 특히 바람직하다.

다른 특히 바람직한 측면은 A, L 및 E가 $-H$, 저급 알킬, 할로젠 또는 $-NR^8_2$ 이고, J가 $-H$, 할로젠, 저급 알킬, 저급 아릴, 헤테로시클릭 또는 알리시클릭이거나, 또는 Y^3 와 함께 시클릭 기를 형성하고, X^3 가 $-헤테로아릴-$, $-알킬아미노카르보닐-$ 또는 $-알콕시알킬-$ 인 화합물이다.

다른 측면에 있어서, 화학식 5의 화합물이 바람직하다.

식 중에서,

M은 R^5-X- 이고,



G는 각각 독립적으로 C, N, O, S 및 Se로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 한 개의 G 만이 O, S 또는 Se일 수 있고, 최대 한 개의 G가 N이며,

G'는 각각 독립적으로 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 두 개 이하의 G'가 N이며,

A는 $-H$, $-NR^4_2$, $-CONR^4_2$, $-CO_2R^3$, 할로, $-S(O)R^3$, $-SO_2R^3$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 퍼할로알킬, 할로알킬, 아릴, $-CH_2OH$, $-CH_2NR^4_2$, $-CH_2CN$, $-CN$, $-C(S)NH_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-N_3$, $-NHC(S)NR^4_2$, $-NHAc$ 및 치환기 없음 (null)으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

B와 D는 각각 독립적으로 $-H$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 알콕시알킬, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)SR^3$, $-SO_2R^{11}$, $-S(O)R^3$, $-CN$, $-NR^9_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, 퍼할로알킬, 할로, $-NO_2$ 및 치환기 없음 ($-H$, $-CN$, 퍼할로알킬, $-NO_2$ 및 할로를 제외한 모두는 임의로 치환됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

E는 -H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 알콕시알킬, $-C(O)OR^3$, $-CONR^4_2$, -CN, $-NR^9_2$, $-NO_2$, $-OR^3$, $-SR^3$, 퍼할로알킬, 할로 및 치환기 없음 (-H, -CN, 퍼할로알킬 및 할로를 제외한 모두는 임의로 치환됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

J는 -H 및 치환기 없음으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

X는 X가 2 개의 헤테로 원자가 있는 우레아 또는 카르바메이트인 경우를 제외하고는 N, O 및 S로부터 선택된 0 또는 1 개의 헤테로 원자를 포함한 2 내지 4 개의 원자를 통하여 R^5 를 인 원자에 결합시키는 임의로 치환된 결합 기이며, 이는 R^5 와 인 원자 사이의 최단 경로로 측정되며, 여기서 인에 결합된 원자는 탄소 원자이며, X가 -알킬(히드록시)-, -알키닐-, -헤테로아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노 카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노 카르보닐아미노- (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되나, 단 X는 $-COOR^2$, $-SO_3H$ 또는 $-PO_3R^2_2$ 로 치환되지 않으며,

R^2 는 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

R^4 는 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

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

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

단, 1) G'가 N일 때, 각각 A, B, D 또는 E는 치환기가 없으며,

2) 적어도 하나의 A 및 B, 또는 A, B, D 및 E는 -H 또는 치환기 없음으로 이루어지는 군으로부터 선택되지 않으며,

3) R^5 가 6-원 고리일 때, X는 임의의 2 개 원자의 결합 기, 임의로 치환된 --알킬옥시- 또는 임의로 치환된 -알킬티오-가 아니며,

4) G가 N일 때, 각각 A 또는 B는 할로겐 또는 헤테로 원자를 통하여 G에 직접적으로 결합되는 기가 아니며,

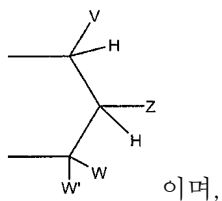
5) X가 -헤테로아릴-기가 아닐 때, R^5 는 두 개 이상의 아릴 기로 치환되지 않으며,

Y는 독립적으로 -O- 및 $-NR^6$ -로 이루어진 군으로부터 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 -알킬아릴-, $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, $-NR^2-C(O)-R^3$, $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬-S-C(O) R^3 , -알킬-S-S-알킬히드록시 및 -알킬-S-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 $-NR^6$ -일 때, $-NR^6$ -에 결합된 R^1 은 독립적으로 -H, $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, $-C(R^4)_2COOR^3$, $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ 및 -시클로알킬렌- $COOR^3$ 로부터 선택되거나, 또는

Y 중 한 개가 독립적으로 -O- 및 -NR⁶-로부터 선택될 때, R¹과 R¹은 함께 -알킬-S-S-알킬-로 시클릭 기를 형성하거나, 또는 R¹과 R¹은 함께



여기서,

V, W 및 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알킬닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 함유한 5 내지 7 개의 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y 기 모두로부터 3 개의 원자인 상기 탄소 원자에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 치환되거나, 또는

V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 인에 결합된 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되는, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

V와 W는 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환되며,

Z와 W는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 한 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

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

Z는 -CHR²OH, -CHR²OC(O)R³, -CHR²OC(S)R³, -CHR²OC(S)OR³, -CHR²OC(O)SR³, -CHR²OCO₂R³, -OR², -SR², -CHR²N₃, -CH₂아릴, -CH(아릴)OH, -CH(CH=CR²)OH, -CH(C≡CR²)OH, -R², -NR², -OCOR³, -OCO₂R³, -SCOR³, -SCO₂R³, -NHCOR², -NHCO₂R³, -CH₂NH아릴, -(CH₂)_p-OR² 및 -(CH₂)_p-SR²로 이루어진 군으로부터 선택되며,

p는 정수 2 또는 3이며,

q는 정수 1 또는 2이며,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니며,

b) Z가 -R²일 때, V, W 및 W' 중 적어도 한 개는 -H, 알킬, 아르알킬 또는 알리시클릭이 아니고,

R²는 R³ 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R³는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

R⁴는 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R⁴와 R⁴는 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R⁶는 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

화합식 5a 및 화합식 5b 화합물의 한 바람직한 측면에 있어서,

A"가 -NH₂, -CONH₂, 할로, -CH₃, -CF₃, -CH₂-할로, -CN, -OCH₃, -SCH₃ 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

B"가 -H, -C(O)R¹¹, -C(O)SR³, 알킬, 아릴, 알리시클릭, 할로, -CN, -SR³, -OR³ 및 -NR⁹₂로 이루어진 군으로부터 선택되며,

D"가 -H, -C(O)R¹¹, -C(O)SR³, -NR⁹₂, 알킬, 아릴, 알리시클릭, 할로 및 -SR³로 이루어진 군으로부터 선택되고,

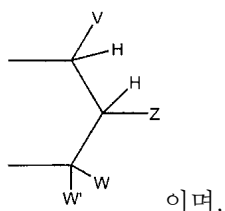
E"가 -H, C1-C6 알킬, 저급 알리시클릭, 할로, -CN, -C(O)OR³ 및 -SR³로 이루어진 군으로부터 선택되며,

X는 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노- (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되며,

Y가 모두 -O-일 때, R¹은 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 벤질, -C(R²)₂OC(O)R³, -C(R²)₂OC(O)OR³ 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

Y 중 한 개가 -O-일 때, -O-에 결합된 R¹이 임의로 치환된 아릴이고, 다른 Y가 -NR⁶-이고, -NR⁶-에 결합된 R¹은 -C(R⁴)₂COOR³ 및 -C(R²)₂COOR³로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

Y가 -O- 또는 -NR⁶-일 때, R¹과 R¹은 함께



이며,

여기서,

V, W 및 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

V와 W는 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환되며,

Z와 W는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 한 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

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

Z는 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OC(O)R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC(S)R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC(S)OR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC(O)SR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{R}^2$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

p는 정수 2 또는 3이나,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니고,

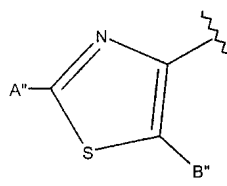
b) Z가 $-\text{R}^2$ 일 때, V, W 및 W' 중 적어도 하나가 -H, 알킬, 아르알킬 또는 알리시클릭이 아니고,

c) Y 기 모두가 $-\text{NR}^6$ -가 아니며,

R^2 는 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

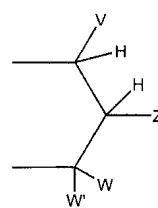
R^3 는 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^6 는 -H 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.



화학식 1의 한 특히 바람직한 측면에 있어서, M이 $\text{R}^5\text{-X}$ -이고, R^5 가 및 푸란-2,5-디일로 이루어진 군으로부터 선택되고, Y 기 중 적어도 한 개가 -O-인 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다. Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R^1 이 독립적으로 -H, 임의로 치환된 페닐, $-\text{CH}_2\text{OC(O)-tBu}$, $-\text{CH}_2\text{OC(O)Et}$ 및 $-\text{CH}_2\text{OC(O)-iPr}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 $-\text{NR}^6$ -일 때, $-\text{NR}^6$ -에 결합된 R^1 은 독립적으로 $-\text{C(R}^2)_2\text{COOR}^3$, $-\text{C(R}^4)_2\text{COOR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



Y가 -O-이거나 $-\text{NR}^6$ -일 때, Y 중 적어도 하나가 -O이고, R^1 과 R^1 이 함께 이고,

식 중에서,

V는 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, Z, W' 및 W가 H이고,

R^6 가 -H 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 보다 바람직하다.

하기와 같은 화합물 및 그의 염이 가장 바람직하다.

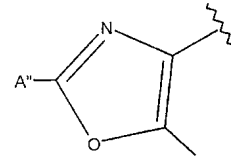
1) A''가 $-\text{NH}_2$ 이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B''가 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 임,

2) A''가 $-\text{NH}_2$ 이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B''가 $-\text{COOEt}$ 임,

3) A"가 $-\text{NH}_2$ 이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B"가 $-\text{SCH}_3$ 임,

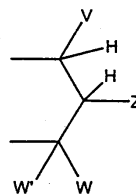
4) A"가 $-\text{NH}_2$ 이고, X가 푸란-2,5-디일이고, B"가 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 임,

5) A"가 $-\text{NH}_2$ 이고, X가 메틸렌옥시카르보닐이고, B"가 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 이다.



화학식 1의 다른 특히 바람직한 측면에 있어서, M이 $\text{R}^5\text{-X-}$ 이고, R^5 가 메틸렌옥시카르보닐이고, A"가 $-\text{NH}_2$ 이고, Y 기 중 적어도 한 개의 기가 -O-인 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다. Y가 -O-일 때, R^1 이 각각 독립적으로 -H, 임의로 치환된 페닐, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{-tBu}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Et}$ 및 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{-iPr}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

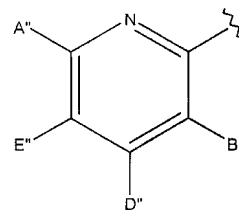
Y가 $-\text{NR}^6\text{-}$ 일 때, R^1 이 각각 독립적으로 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 및 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



Y가 독립적으로 -O- 및 $-\text{NR}^6\text{-}$ 로부터 선택되고, R^1 과 R^1 이 함께

식 중에서,

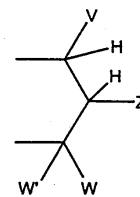
V는 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, Z, W' 및 W가 H인 화합물이 특히 바람직하다.



화학식 1의 다른 특히 바람직한 측면에 있어서, M이 $\text{R}^5\text{-X-}$ 이고, R^5 는

A"가 $-\text{NH}_2$ 이고, E"와 D"는 -H이고, B"와 n-프로필 및 시클로프로필이고, X가 푸란-2,5-디일 및 메틸렌옥시카르보닐이고, Y 기 중 적어도 하나가 -O-인 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다. R^1 이 -H, 임의로 치환된 페닐, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{-tBu}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Et}$ 및 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{-iPr}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

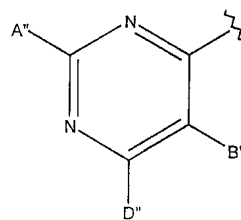
Y가 $-\text{NR}^6\text{-}$ 일 때, R^1 이 각각 독립적으로 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 및 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는



Y 중 하나가 독립적으로 -O- 및 -NR⁶-로부터 선택되고, Y 중 적어도 하나가 -O-이고, R¹과 R¹이 함께

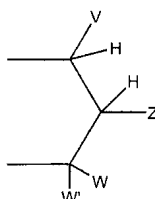
식 중에서,

V가 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, Z, W' 및 W가 H인 화합물이 특히 바람직하다.



화학식 1의 다른 특히 바람직한 측면에 있어서, M은 R⁵-X-이고, R⁵는 이고, A''는 -NH₂이고, D''는 -H이고, B''는 n-프로필 및 시클로프로필이고, X는 푸란-2,5-디일 및 메틸렌옥시카르보닐이고, Y 기 중 적어도 하나가 -O-인 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다. Y가 -O-이고, R¹이 -H, 임의로 치환된 페닐, -CH₂OC(O)-tBu, -CH₂OC(O)Et 및 -CH₂OC(O)-iPr로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

Y 중 하나가 -O-이고, 그에 상응하는 R¹이 -페닐일 때, 다른 Y가 -NH-이고, 그에 상응하는 R¹이 -CH(Me)C(O)OEt이거나, 또는

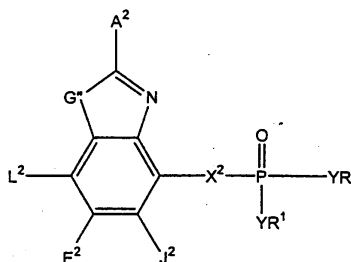


Y 기 중 적어도 하나가 -O-일 때, R¹과 R¹이 함께 이고,

V가 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, Z, W' 및 W가 H인 화합물이다.

화학식 10의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염이 바람직하다.

화학식 10



식 중에서,

G''는 -O- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택되고,

A^2 , L^2 , E^2 및 J^2 는 $-NR^4_2$, $-NO_2$, $-H$, $-OR^2$, $-SR^2$, $-C(O)NR^4_2$, 할로, $-COR^{11}$, $-SO_2R^3$, 구아니디닐, 아미디닐, 아릴, 아르알킬, 알콕시알킬, $-SCN$, $-NHSO_2R^9$, $-SO_2NR^4_2$, $-CN$, $-S(O)R^3$, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C5 알킬, C2-C5 알케닐, C2-C5 알키닐 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L^2 와 E^2 또는 E^2 와 J^2 와 함께 환식 시클릭 기를 형성하고,

X^2 는 $-CR^2_2-$, $-CF_2-$, $-OCR^2_2-$, $-SCR^2_2-$, $-O-C(O)-$, $-S-C(O)-$, $-O-C(S)-$ 및 $-NR^{19}CR^2_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 인에 결합된 원자가 탄소 원자이나, 단 X^2 가 $-COOR^2$, $-SO_3H$ 또는 $-PO_3R^2_2$ 로 치환되지 않으며,

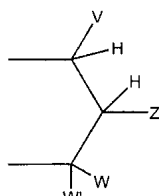
R^{19} 는 저급 알킬, $-H$ 및 $-COR^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y 는 독립적으로 $-O-$ 및 $-NR^6-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y 가 $-O-$ 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 -알킬아릴, $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$, $-NR^2-C(O)-R^3$, $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$, $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$, -알킬- $S-C(O)R^3$, -알킬-S,S-알킬히드록시 및 -알킬-S-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y 가 $-NR^6-$ 일 때, $-NR^6-$ 에 결합된 R^1 이 독립적으로 $-H$, $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$, $-C(R^4)_2COOR^3$, $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ 및 -시클로알킬렌- $COOR^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

Y 중 하나가 독립적으로 $-O-$ 및 $-NR^6-$ 로부터 선택되고, R^1 과 R^1 이 함께 -알킬-S-S-알킬-로 시클릭 기를 형성하거나,



또는 R^1 과 R^1 이 함께 이고,

V , W 및 W' 가 독립적으로 $-H$, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

V 와 Z 가 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 함유한 5 내지 7 개의 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고, 상기 시클릭 기는 인에 결합된 Y 기 모두로부터 3 개의 원자인 탄소 원자에 결합되는 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시 또는 아릴옥시카르보닐옥시로 치환되거나, 또는

V 와 Z 가 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 인에 결합된 Y 에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되는, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

V 와 W 가 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 인에 결합된 Y 로부터 3 개의 원자가 있는 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환되며,

Z 와 W 가 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 한 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V 는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

W 와 W' 가 함께 추가의 2 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 0 내지 2 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V 는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

Z가 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ 아릴, $-\text{CH}(\text{아릴})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$, $-\text{R}^2$, $-\text{NR}^2_2$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{SCOR}^3$, $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ 아릴, $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

p는 정수 2 또는 3이며,

q는 정수 1 또는 2이며,

단, a) V, Z, W, W'는 모두 -H가 아니며,

b) Z가 $-\text{R}^2$ 일 때, V, W 및 W' 중 적어도 한 개는 -H, 알킬, 아르알킬 또는 알리시클릭이 아니고,

R^2 가 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^3 가 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

R^4 가 각각 독립적으로 -H 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 가 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^6 가 -H, 저급 알킬, 아실옥시알킬, 알콕시카르보닐옥시알킬 및 저급 아실로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^9 가 각각 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^9 와 R^9 가 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

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

G"가 -S- 인 화합물이 보다 바람직하다. A^2 , L^2 , E^2 및 J^2 가 독립적으로 -H, $-\text{NR}^4_2$, $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$, 할로젠, $-\text{OR}^3$, 히드록시, -알킬(OH), 아릴, 알킬옥시카르보닐, $-\text{SR}^3$, 저급 퍼할로알킬 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L^2 와 E^2 가 함께 환식 시클릭 기를 형성하는 화합물이 가장 바람직하다. 보다 바람직하게는 A^2 , L^2 , E^2 및 J^2 가 독립적으로 -H, $-\text{NR}^4_2$, $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$, 할로젠, 저급 알콕시, 히드록시, 저급 알킬(히드록시), 저급 아릴 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L^2 와 E^2 가 함께 환식 시클릭 기를 형성하는 것이다.

가장 바람직한 A^2 기가 $-\text{NH}_2$, -H, 할로 및 C1-C5 알킬이다.

가장 바람직한 L^2 와 E^2 기가 독립적으로 -H, $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$, 저급 알콕시, C1-C5 알킬, 저급 알킬(히드록시), 저급 아릴 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L^2 와 E^2 가 함께 추가의 4 개의 탄소 원자를 함유하는 환식 시클릭 기를 형성하는 것이다.

가장 바람직한 J^2 기가 -H 및 C1-C5 알킬이다.

바람직한 X^2 기가 $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2-$ 및 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 이다. $-\text{OCH}_2-$, $-\text{SCH}_2-$ 및 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 가 보다 바람직하다. $-\text{OCH}_2-$ 가 가장 바람직하다.

한 바람직한 측면은 A^2 가 -H, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, -Cl 및 -Br로 이루어진 군으로부터 선택되고,

L²가 -H, 저급 알킬, 할로젠, 저급 알킬옥시, 히드록시, -알케닐렌-OH이거나, 또는 E²와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로 아릴, 헤테로시클릭 알킬을 함유하는 시클릭 기를 형성하고,

E^2 가 H, 저급 알킬, 할로젠, SCN, 저급 알킬옥시카르보닐, 저급 알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L^2 와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

J^2 는 H, 할로젠 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

G'' 는 $-S-$ 이고,

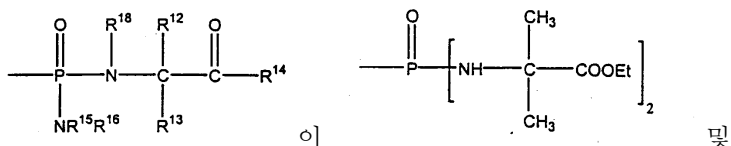
X²가 -OCH₂-인 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이다. R¹⁸이 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹²와 R¹³이 독립적으로 -H, 메틸, *i*-프로필, *i*-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하고,

$$\text{R}^{14}\text{O}]-\text{OR}^{17}\text{O}]\underline{\text{O}}.$$

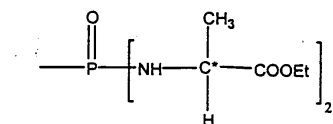
R¹⁷이 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^{15} 와 R^{16} 이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^{15} 와 R^{16} 이 함께 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다.

또한, A²가 NH₂이고, L²가 -Et 및 -Cl로 이루어진 군으로부터 선택되고, E²가 -SCN, -Et 및 -Br로 이루어진 군으로부터



선택되고, J^2 가 $-H$ 인 화합물이 보다 바람직하다.



(식 중, C^* 는 S 입체 화학을 가짐)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하

바람직한 R¹⁸ 기는 -H, 메틸 및 에틸이다. -H 및 메틸이 보다 바람직하다. -H가 특히 바람직하다.

바람직한 화합물은 R¹²와 R¹³이 각각 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, -CH₂CH₂-SCH₃, 페닐 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³이 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하는 것이다. R¹²와 R¹³이 각각 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³이 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하는 것이 보다 바람직하다. 또한, R¹²와 R¹³이 각각 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹²와 R¹³이 함께 4 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로펜틸 기를 형성하는 화합물이 보다 바람직하다. R¹²와 R¹³이 모두 -H이고, 모두 메틸이거나, 또는 R¹²가 H이고, R¹³이 메틸, i-프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다. n이 1이고, R¹²가 -H이고, R¹²와 R¹³에 결합된 탄소가 S 입체 화학을 갖는 화합물이 가장 바람직하다.

바람직하게는 n 이 1 내지 2의 정수이다. n 이 1 일 때 보다 바람직하다.

바람직한 화합물은 R¹⁴가 각각 독립적으로 -OR¹⁷ 및 -SR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹⁷이 임의로 치환된 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다. R¹⁴가 각각 독립적으로 -OR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹⁷이 메틸, 에틸, 프로필 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 보다 바람직하다. R¹⁷이 에틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 가장 바람직하다.

R¹⁵이 H가 아닌 화합물이 바람직하다. R¹⁵와 R¹⁶이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁵와 R¹⁶이 함께 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다. 또한, R¹⁵와 R¹⁶이 독립적으로 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁵와 R¹⁶이 함께 O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다. 한 측면에 있어서, -NR¹⁵R¹⁶이 시클릭 아민인 화합물이 특히 바람직하다. -NR¹⁵R¹⁶이 모르폴리닐 및 피롤리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.

R¹⁶이 -(CR¹²R¹³)_n-C(O)-R¹⁴인 화합물이 바람직하다.

n이 1이고,

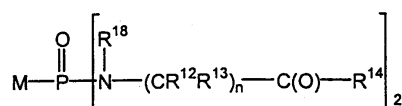
R¹⁸이 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹²와 R¹³이 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하고,

R¹⁴이 -OR¹⁷이고,

R¹⁷이 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹⁵와 R¹⁶이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁵와 R¹⁶이 O 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함되는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다.



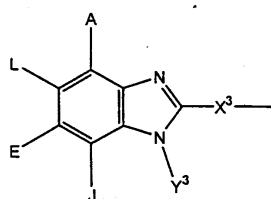
다 바람직하다. 화학식

의 화합물이 특히 바람직하다.

n이 1인 화합물이 보다 바람직하다. R¹²와 R¹³이 동일하지 않을 때, H₂N-CR¹²R¹³-C(O)-R¹⁴가 에스테르이거나, 또는 천연 아미노산의 티오에스테르이고, R¹⁴는 -OR¹⁷ 및 -SR¹⁷로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.

한 측면에 있어서, 화학식 1a 또는 화학식 1의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 전구약 및 염이 바람직하다.

식 중에서,



M이 이고,

A, E 및 L이 $-\text{NR}^8_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{H}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$, 할로, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, 구아니딘, 아미딘, $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$, $-\text{CN}$, 술폭시드, 퍼할로아실, 퍼할로알킬, 퍼할로알콕시, C1-C5 알킬, C2-C5 알케닐, C2-C5 알키닐 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A와 L이 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 L과 E가 함께 시클릭 기를 형성하거나, 또는 E와 J가 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

J가 $-\text{NR}^8_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{H}$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$, 할로, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$, 술폰, 술폭시드, 퍼할로알킬, 히드록시알킬, 퍼할로알콕시, 알킬, 할로알킬, 아미노알킬, 알케닐, 알키닐, 알리시클릭, 아릴 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 Y와 함께 아릴, 시클릭 알킬 및 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

X^3 가 -알킬(히드록시)-, -알킬-, -알키닐-, -아릴-, -카르보닐알킬-, -1,1-디할로알킬-, -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬-, -알킬티오-, -알킬아미노카르보닐-, -알킬카르보닐아미노-, -알리시클릭-, -아르알킬-, -알킬아릴-, -알콕시카르보닐-, -카르보닐옥시알킬-, -알콕시카르보닐아미노- 및 -알킬아미노카르보닐아미노- (모두 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되나, 단 X^3 는 $-\text{COOR}^2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ 또는 $-\text{PO}_3\text{R}^2_2$ 로 치환되지 않으며,

Y^3 가 $-\text{H}$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알리시클릭, 아르알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$, $-\text{CONHR}^3$, $-\text{NR}^2_2$ 및 $-\text{OR}^3$ (H를 제외한 모두는 임의로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고,

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

R^3 가 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^4 가 각각 독립적으로 $-\text{H}$ 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R^4 와 R^4 가 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^5 가 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 아르알킬 및 저급 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^7 이 독립적으로 $-\text{H}$, 저급 알킬, 저급 알리시클릭, 저급 아르알킬, 저급 아릴 및 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^8 가 독립적으로 $-\text{H}$, 저급 알킬, 저급 아르알킬, 저급 아릴, 저급 알리시클릭, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 두자리 알킬을 형성하고,

R^9 가 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 알킬, 아르알킬 및 알리시클릭을 형성하거나, 또는 R^9 와 R^9 가 함께 시클릭 알킬 기를 형성하고,

R^{10} 이 $-\text{H}$, 저급 알킬, $-\text{NH}_2$, 저급 아릴 및 저급 퍼할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

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

단, a) X^3 가 알킬 또는 알케닐일 때, A는 $-\text{N}(\text{R}^8_2)$ 이고,

b) X^3 가 알킬아민 및 포스포닉 에스테르 및 산으로 치환된 알킬아미노알킬이 아니고,

c) A, L, E, J 및 Y^3 가 함께 0 내지 2 개의 시클릭 기만을 형성할 수 있다.

X³가 -알콕시알킬-, -알킬옥시-, -알킬티오알킬- 및 -알킬티오-가 아닌 화합물이 보다 바람직하다. 단, 추가로 X³가 아릴 또는 알킬아릴일 때, 상기 아릴 또는 알킬아릴 기가 6원 방향족 고리를 통해서 1,4로 결합되지 않는 화합물이 특히 바람직하다.

특히 바람직한 벤즈이미다졸 화합물은 A, L 및 E가 독립적으로 -H, -NR⁸₂, -NO₂, 히드록시, 할로젠, -OR⁷, 알킬아미노 카르보닐, -SR⁷, 저급 퍼할로알킬 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 E와 J가 함께 시클릭 기를 형성하고, J가 -H, 할로젠, 저급 알킬, 저급 히드록시알킬, -NR⁸₂, 저급 R⁸₂N-알킬, 저급 할로알킬, 저급 퍼할로알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 아릴, 헤테로시클릭 및 알리시클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고, Y는 알리시클릭 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, X³가 -헤테로아릴-, -알킬카르보닐아미노-, -알킬아미노카르보닐- 및 -알콕시카르보닐-로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이다. R¹⁸이 -H, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹²와 R¹³이 독립적으로 -H, 메틸, i-프로필, i-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 함께 2 내지 5 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어 시클로알킬 기를 형성하고,

R¹⁴가 -OR¹⁷이고,

R¹⁷이 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸 및 벤질로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R¹⁵와 R¹⁶이 독립적으로 저급 알킬 및 저급 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 R¹⁵와 R¹⁶이 함께 O 및 N 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 개의 헤테로 원자를 임의로 포함하는 2 내지 6 개의 원자를 통하여 결합되는 화합물이 보다 바람직하다. A가 -H, -NH₂, -F 및 -CH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고,

L이 -H, -F, -OCH₃, Cl 및 -CH₃로 이루어진 군으로부터 선택되고,

E가 -H 및 -Cl로 이루어진 군으로부터 선택되고,

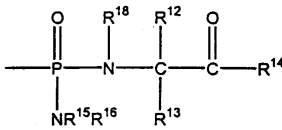
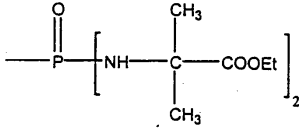
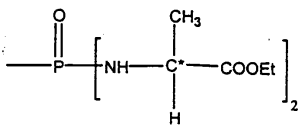
J가 -H, 할로, C1-C5 히드록시알킬, C1-C5 할로알킬, C1-C5 R⁸₂N-알킬, C1-C5 알리시클릭 및 C1-C5 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

X³가 -CH₂OCH₂-, -메틸렌옥시카르보닐- 및 -푸란-2,5-디일-로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 저급 알킬인 화합물이 가장 바람직하다.

또한, A가 -NH₂이고, L이 -F이고, E가 -H이고, J가 에틸이고, Y가 이소부틸이고, X³가 -푸란-2,5-디일-이거나, 또는

A가 -NH₂이고, L이 -F이고, E가 -H이고, J가 N,N-디메틸아미노프로필이고, Y가 이소부틸이고, X³가 -푸란-2,5-디일-인 벤즈이미다졸이 보다 바람직하다.


 가
 
 및
 
 (식 중, C*가 S 입체 화학을 가짐)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 특히 바람직하다.

바람직하게는 경구 생체이용성이 5% 이상이다. 보다 바람직하게는, 경구 생체이용성이 10% 이상이다.

화학식 1a의 전구약은 인 주변에 2 개의 이성질체 형태를 가질 수 있다. 인이 키랄이 아닐 때 바람직하다. 또한, 인에 결합된 아미노기에 키랄 중심이 없을 때 바람직하다. 또한, n이 1이고, R¹²가 -H일 때, R¹²와 R¹³에 결합된 탄소가 S 입체 화학을 가지는 것이 바람직하다.

한 측면에 있어서, 화학식 10의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 전구약이 바람직하다.

식 중에서,

A²이 -H, -NH₂, -CH₃, -Cl 및 -Br로 이루어진 군으로부터 선택되고,

L²가 -H, 저급 알킬, 할로젠, 저급 알킬옥시, 히드록시, -알케닐렌-OH이거나, 또는 E²와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로아릴, 헤테로시클릭 알킬을 포함하는 시클릭 기를 형성하고,

E²가 H, 저급 알킬, 할로젠, SCN, 저급 알킬옥시카르보닐, 저급 알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 L²와 함께 아릴, 시클릭 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

J²가 H, 할로젠 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

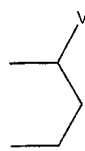
G"가 -S-이고,


X²가 -OCH₂-이고,

Y 기 중 적어도 하나가 -O-이다. 또한, A²가 NH₂이고, G"가 -S-이고, L²가 Et이고, E²가 SCN이고, J²가 H인 화합물이 특히 바람직하다. Y 중 하나가 -O-이고, 그에 상응하는 R¹이 임의로 치환된 페닐이고, 다른 Y가 -NH-이고, 그에 상응하는 R¹이 -C(R²)₂-COOR³인 화합물이 보다 바람직하다. R¹이 -CHR³COOR³일 때, 상응하는 -NR⁶-*CHR³COOR³가 바람직하게는 L 입체 화학을 가진다.

또한, Y 중 하나가 -O-이고, 그에 상응하는 R¹이 -페닐이고, 다른 Y가 -NH-이고, 그에 상응하는 R¹이 -CH(Me)CO₂Et인 화합물이 보다 바람직하다.

화학식 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6 또는 10의 화합물에 있어서, 바람직하게는 Y 기 모두 -O-이거나, Y 중 하나가 -O-이고, Y 중 하나가 -NR⁶-이다. Y 중 하나만이 -NR⁶-일 때, 바람직하게는 Y에 가장 가까운 W와 W'가 -O-이다. Y 기가 모두 -O-인 전구약이 가장 바람직하다.



다른 특히 바람직한 측면에 있어서, Y 기 모두가 -O-이고, R¹과 R¹이 함께  이고, V가 1 내지 3 개의 할로젠으로 치환된 페닐이다. 3-브로모-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-브로모페닐 및 3,5-디클로로페닐이 특히 바람직하다.

다른 특히 바람직한 측면에 있어서, Y 중 하나가 -O-이고, 그에 상응하는 R¹이 페닐 또는 -NHC(O)CH₃, -F, -Cl, -Br, -C(O)OCH₂CH₃ 및 -CH₃로부터 선택된 1 내지 2 개의 치환기로 치환된 페닐이고, 다른 Y가 -NR⁶-이고, 그에 상응하는 R¹이 -C(R²)COOR³이고, R²가 각각 독립적으로 -H, -CH₃ 및 -CH₂CH₃로부터 선택된다. 보다 바람직한 R⁶가 -H이고, -NH-에 결합된 R¹이 -CH(Me)CO₂Et이다.

일반적으로, 화학식 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6 또는 10의 바람직한 치환기인 V, Z, W 및 W'는 한 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 생체이용성 뿐 아니라 세포 투과력을 제한할 수 있는 특성 때문에 예를 들어, 치환기가 없거나, 또는 고분자량 물질의 세포 투과력을 증가시킨다;

(4) 한 개 이상의 하기 특성을 가지는 고리가 열린 생성물을 생산함으로써 초기 산화에 이은 β -제거 반응을 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) 한 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 차단시키는 W 기,

c) 제거 반응 후 재호변이성질체화 반응 (예놀→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) 한 개 이상의 하기 특성

(i) 간에 한점됨

(ii) 해독 반응 (예를 들어 케톤 환원)에 민감함

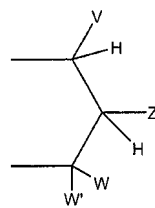
에 의해 부산물의 해독을 증가시키는 기

를 사용함으로써 감소될 수 있다.

(6) 약리학적으로 활성인 생성물을 생산할 수 있다.

다른 측면에 있어서, Y가 -O-일 때, -O-에 결합된 R¹이 독립적으로 -H, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 알리시클릭 (여기서, 시클릭 잔기는 카르보네이트 또는 티오카르보네이트임), 임의로 치환된 -알킬아릴, -C(R²)₂-OC(O)R³, -C(R²)₂-O-C(O)OR³, -C(R²)₂OC(O)SR³, -알킬-S-C(O)R³ 및 -알킬-S-S-알킬히드록시로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 -NR⁶일 때, -NR⁶-에 결합된 R¹이 독립적으로 -H, -[C(R²)₂]_q-COOR³, -[C(R²)₂]_q-C(O)SR, -C(R⁴)₂COOR³ 및 -시클로알킬렌-COOR³로 이루어진 군으로부터 선택되거나,



또는 Y 중 하나가 독립적으로 -O- 및 -NR⁶-로부터 선택되고, R¹과 R¹이 함께 이고,

V, W 및 W'는 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

V와 W는 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환되며,

Z와 W는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 한 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

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

Z는 -CHR²OH, -CHR²OC(O)R³, -CHR²OC(S)R³, -CHR²OC(S)OR³, -CHR²OC(O)SR³, -CHR²OCO₂R³, -OR², -SR², -R², -NHCOR², -NHCO₂R³, -(CH₂)_p-OR² 및 -(CH₂)_p-SR²로 이루어진 군으로부터 선택되며,

p는 정수 2 또는 3이고,

q는 정수 1 또는 2이나,

단, a) V, Z, W, W'가 모두 -H가 아니고,

b) Z가 -R²일 때, V, W 및 W' 중 적어도 하나가 -H, 알킬, 아르알킬 또는 알리시클릭이 아니고,

c) Y 기 모두가 -NR⁶-가 아니고,

R²가 R³ 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R³가 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R⁶가 -H 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다.

Y 기가 모두 -O일 때, R^1 이 독립적으로 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 벤질, $-C(R^2)_2OC(O)R^3$, $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$ 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Y가 $-NR^6-$ 일 때, $-NR^6-$ 기에 결합된 R^1 이 $-C(R^4)_2COOR^3$ 및 $-C(R^2)_2COOR^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 다른 Y 기가 -O-이고, 상기 -O-에 결합된 R^1 이 임의로 치환된 아릴, $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ 및 $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 보다 바람직하다.

다른 측면에 있어서, Y 중 하나가 -O-일 때, 이에 상응하는 R^1 이 페닐이고, 다른 Y가 -NH-이고, 이에 상응하는 R^1 이 $-CH_2CO_2Et$ 이다.

다른 바람직한 측면에 있어서, Y 중 하나가 -O-일 때, 이에 상응하는 R^1 이 페닐이고, 다른 Y는 -NH-이고, 이에 상응하는 R^1 이 $-C(Me)_2CO_2Et$ 이다.

다른 바람직한 측면에 있어서, Y 중 하나가 -O-일 때, 이에 상응하는 R^1 이 4-NHC(O)CH₃-페닐이고, 다른 Y가 -NH-이고, 이에 상응하는 R^1 이 $-CH_2COOEt$ 이다. 다른 바람직한 측면에 있어서, Y 중 하나가 -O-일 때, 이에 상응하는 R^1 이 2-CO₂Et-페닐이고, 다른 Y가 -NH-이고, 이에 상응하는 R^1 이 $-CH_2CO_2Et$ 이다.

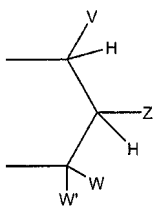
다른 측면에 있어서, Y 기 모두가 -O-이고, R^1 이 아릴이거나 $-C(R^2)_2$ -아릴인 화합물이 바람직하다.

또한, Y 기가 모두 -O-이고, 적어도 한 개의 R^1 이 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 및 $-C(R^2)_2-OC(O)OR^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 바람직하다.

다른 측면에 있어서, Y 기가 모두 -O-이고, 적어도 한 개의 R^1 이 -알킬-S-S-알킬히드록실, -알킬-S-C(O)R³ 및 -알킬-S-S-S-알킬히드록시이거나, 또는 R^1 과 R^1 이 함께 -알킬-S-S-알킬-로 시클릭 기를 형성하는 화합물이 바람직하다.

한 측면에 있어서, Y 기가 모두 -O-이고, R^1 이 H인 화합물이 특히 바람직하다.

다른 측면에 있어서, Y 기가 모두 -O-이고, R^1 이 $-CH_2OC(O)OEt$ 인 화합물이 특히 바람직하다.



적어도 한 개의 Y가 -O-이고, R^1 과 R^1 이 함께 이고,

V, W 및 W'이 독립적으로 -H, 알킬, 아르알킬, 알리시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는

V와 W가 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 상기 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 치환되며,

Z와 W가 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 임의로 한 개의 헤테로 원자를 함유하는 시클릭 기를 형성하며, V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이어야만 하고,

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

Z는 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{R}^2$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며,

p는 정수 2 또는 3이나,

단, a) V, Z, W, W'가 모두 -H가 아니고,

b) Z가 $-\text{R}^2$ 일 때, V, W 및 W' 중 적어도 하나가 -H, 알킬, 아르알킬 또는 알리시클릭이 아니고,

c) Y 기 모두가 $-\text{NR}^6$ -가 아니고,

R^2 가 R^3 및 -H로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^3 가 알킬, 아릴, 알리시클릭 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R^6 가 -H 및 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 보다 바람직하다.

다른 측면에 있어서, Y 기 중 하나가 -O-이고, R^1 이 임의로 치환된 아릴이고, 다른 Y가 $-\text{NR}^6$ -이고, 상기 $-\text{NR}^6$ -의 R^1 이 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$ 및 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물이 보다 바람직하다. -O-에 결합된 R^1 이 페닐이고, -NH-에 결합된 R^1 이 $-\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$ 이고, $-\text{NH}^*\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$ 이 L 배열인 화합물이 특히 바람직하다.

-O-에 결합된 R^1 이 페닐 및 -NHAc, -F, -Cl, -Br, -COOEt 및 $-\text{CH}_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2 개의 치환기로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, $-\text{NR}^6$ 에 결합된 R^1 이 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{COOR}^3$ 이고, R^2 와 R^3 가 독립적으로 -H, $-\text{CH}_3$ 및 -Et인 화합물이 특히 바람직하다. 상기 화합물 중에서, -O-에 결합된 R^1 이 -NHAc 또는 -COOEt로 치환된 페닐일 때, 바람직하게는 임의의 -NHAc가 4 위치이고, 임의의 -COOEt가 2 위치이다. 치환된 페닐 상의 치환기가 4-NHC(O)CH₃, -Cl, -Br, 2-C(O)OCH₃CH₃ 또는 $-\text{CH}_3$ 인 화합물이 보다 바람직하다.

하기 화학식 41의 보다 바람직한 V 기는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴이다. 바람직하게는 Y는 -O-이다. 특히 바람직한 아릴 및 치환된 아릴 기는 페닐 및 1 내지 3 개의 할로겐으로 치환된 페닐이다. 3,5-디클로로페닐, 3-브로모-4-플루오로페닐, 3-클로로페닐 및 3-브로모페닐이 특히 바람직하다.

또한, V가 모노시클릭 헤테로아릴 및 한 개 이상의 질소 원자를 함유한 모노시클릭 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 특히 바람직하다. 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴이 각각 4-피리딜 및 3-브로모피리딜일 때 가장 바람직하다.

또한, V와 Z는 함께 추가의 3 내지 5 개의 원자를 통하여 결합되어, 인에 결합된 Y에 대하여 베타 및 감마 위치에서 아릴 기와 융합되는, 임의로 1 개의 헤테로 원자를 포함하는 시클릭 기를 형성할 때 바람직하다. 그러한 화합물에 있어서, 바람직하게는 상기 아릴 기가 임의로 치환된 모노시클릭 아릴 기이고, 아릴 기의 Z 및 감마 위치 사이의 결합이 O, CH₂, CH₂CH₂, OCH₂ 또는 CH₂O로 이루어진 군으로부터 선택된다.

다른 측면에 있어서, V와 W가 함께 추가의 3 개의 탄소 원자를 통하여 결합되어, 6 개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 시클릭 기를 형성하고, 인에 결합된 Y로부터 3 개의 원자가 있는 상기 추가 탄소 원자 중 한 개에 결합된 히드록시, 아

실옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알킬티오카르보닐옥시 및 아릴옥시카르보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 한 개의 치환기로 단일 치환될 때 바람직하다. 그러한 화합물에 있어서, V와 W가 함께 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCOR}^3)-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCO}_2\text{R}^3)-\text{CH}_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 시클릭 기를 형성할 때 보다 바람직하다.

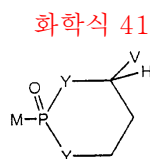
다른 바람직한 V 기는 1-알켄이다. p450 효소에 의한 산화는 벤질 및 알릴 탄소에서 발생하는 것이 공지되어 있다.

한 측면에 있어서, 바람직한 V 기는 -H이고, Z가 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OCOR}^3$ 및 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

다른 측면에 있어서, V가 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴일 때, 바람직한 Z 기는 $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{CHR}^2\text{N}_3$, $-\text{R}^2$, $-\text{NR}^2_2$, $-\text{OCOR}^2$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{SCOR}^3$, $-\text{SCO}_2\text{R}^3$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ 아릴, $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ 이다. 보다 바람직한 Z 기는 $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^2$, $-\text{OCOR}^2$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$, $-(\text{CH}_2)_p-\text{OR}^2$ 및 $-(\text{CH}_2)_p-\text{SR}^2$ 이다. 가장 바람직한 Z 기는 $-\text{OR}^2$, $-\text{H}$, $-\text{OCOR}^2$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 및 $-\text{NHCOR}^2$ 이다.

바람직한 W와 W' 기는 H, R^3 , 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 아릴이다. 바람직하게는 W와 W'는 동일한 기이다. W와 W'가 H일 때 보다 바람직하다.

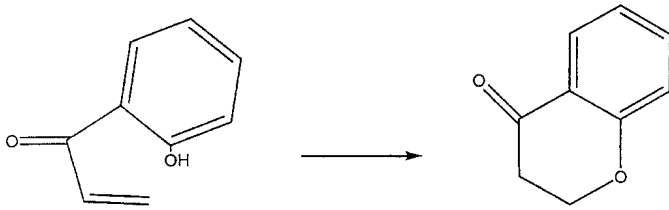
한 측면에 있어서, 화학식 41의 전구약이 바람직하다.



식 중에서,

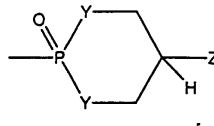
V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴, 1-알케닐 및 1-알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 6의 더욱 바람직한 V 기는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴이다. 바람직하게는 Y는 -O-이다. 특히 바람직한 아릴 및 치환된 아릴 기는 페닐 및 치환된 페닐이다. 특히 바람직한 헤테로아릴 기는 모노시클릭 치환 및 비치환된 헤테로아릴 기이다. 4-피리딜 및 3-브로모피리딜이 특히 바람직하다.

한 측면에 있어서, 화학식 6의 화합물은 바람직하게는 H, 알킬, 알리시클릭, 히드록시, 알콕시 또는 OCR , OCOR , 또는 NHCOR 인 Z 기를 갖는다. Z가 마이클 첨가반응을 진행시키는 부산물인 비닐아릴케톤의 경향을 감소시키는 기가 바람직하다. 바람직한 Z 기는 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, $\text{Z}=\text{OR}$, NHAc 등이 유사한 기능을 할 수 있다. 또한, 다른 기, 특히, 제거반응후 재호변이성질체화 반응이 신속히 진행될 수 있는 $\text{Z}=\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{OCO}_2\text{R}$ 및 NH_2 와 같이 이중 결합이 완전히 제거되는 기는 마이클 첨가반응을 방지할 수 있다. 특정 W 및 W'기는 β -탄소에 대한 부가 반응을 방해하거나 생성물을 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, $(\text{CH}_2)_p\text{SH}$ 또는 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ (여기서, p는 2 또는 3임)이다. 또다른 바람직한 기는 제거 반응후 α,β -불포화 이중 결합에 부가될 수 있는 V에 결합된 기이다.



또다른 측면에서, 하기 화학식 42의 전구약이 바람직하다:

화학식 42

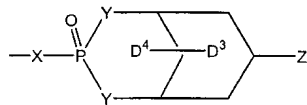


식 중에서,

Z는 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OCOR}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC(S)R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2\text{OC(O)SR}^3$ 및 $-\text{CHR}^2\text{OC(S)OR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 Y가 -O-이다. 더욱 바람직한 기는 $-\text{CHR}^2\text{OH}$, $-\text{CHR}^2\text{OC(O)R}^3$ 및 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 를 포함한다.

또다른 측면에서, 하기 화학식 43의 전구약이 바람직하다:

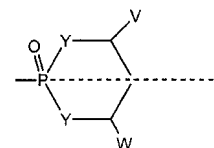
화학식 43



식 중에서,

Z'는 $-\text{OH}$, $-\text{OC(O)R}^3$, $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 및 $-\text{OC(O)SR}^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

D⁴ 및 D³는 독립적으로 $-\text{H}$, 알킬, OR^2 , $-\text{OH}$ 및 $-\text{OC(O)R}^3$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단, D⁴ 및 D³ 중 적어도 한 개는 $-\text{H}$ 이다. 바람직하게는 Y는 -O-이다.



한 바람직한 실시 양태에서, W' 및 Z는 $-\text{H}$ 이고, W 및 V는 모두 포스포네이트 전구약 잔기: 가 대칭면을 갖도록 하는 동일한 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이다. 바람직하게는 Y는 -O-이다.

또다른 바람직한 실시 양태에서, W 및 W'는 H이고, V는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, Z는 $-\text{H}$, OR^2 및 $-\text{NHCOR}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직한 것은 Z가 $-\text{H}$ 인 화합물이다.

p450 산화 반응은 인 또는 방향족 기를 갖는 탄소에서 발생할 수 있는 입체 화학에 민감할 수 있다. 본 발명의 전구약은 인 주위로 2 개의 이성질체 형태를 갖는다. 바람직한 것은 산화 및 제거 반응을 모두 할 수 있는 입체 화학이다. 바람직한 것은 시스-입체 화학이다.

화학식 43의 바람직한 화합물은 제거 반응을 통해 상응하는 $R^5-X-PO_3^{2-}$, $R^5-X-P(O)(NHR^6)_2$ 또는 $R^5-X-P(O)(O^-)(NHR^6)$ 로 분해되는 불안정한 중간체를 생성하는 산화 반응을 수행할 수 있는 Z'기를 활용한다. 특히 바람직한 Z'기는 OH이다. D^4 및 D^3 기는 바람직하게는 수소, 알킬, $-OR^2$ 및 $-OC(O)R^3$ 이고, D^4 및 D^3 기중 적어도 한 개는 H이어야 한다.

하기 화학식 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6 및 10의 전구약이 바람직하다:

아실옥시알킬 에스테르;

알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르;

아릴 에스테르;

벤질 및 치환된 벤질 에스테르;

디설파이드 함유 에스테르;

치환된 (1,3-디옥솔렌-2-온)메틸 에스테르;

치환된 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);

비스 오메가 치환된 락톤 에스테르; 및 상기 에스테르들의 가능한 배합으로부터 얻어지는 모든 혼합된 에스테르.

하기 화합물이 더욱 바람직하다:

비스-피발로일옥시메틸 에스테르;

비스-이소부티릴옥시메틸 에스테르;

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-페닐-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(N(H)-CH(Me)CO₂Et),

O-페닐-[N-(1-메톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(N(H)-CH(Me)CO₂Me),

O-(3-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-CH(Me)CO₂Et),

O-(2-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-CH(Me)CO₂Et),

O-(4-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-CH(Me)CO₂Et),

O-(4-아세트아미도페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH(Me)CO₂Et),

O-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-CH(Me)CO₂Et),

O-페닐-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-페닐-[N-(1-메톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-C(Me)₂CO₂Me),

O-(3-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-(2-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-(4-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-(4-아세트아미도페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-페닐-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-CH₂CO₂Et),

O-페닐-[N-(메톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-CH₂CO₂Me),

O-(3-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-CH₂CO₂Et),

O-(2-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-CH₂CO₂Et),

O-(4-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-CH₂CO₂Et),

O-(4-아세트아미도페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH₂CO₂Et),

O-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-CH₂CO₂Et).

하기 화합물이 가장 바람직하다:

비스-피발로일옥시메틸 에스테르;

비스-이소부티릴옥시메틸 에스테르;

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-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-(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-(이소프로필티오펜일옥시메틸)에스테르;

비스-(페닐옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(벤질옥시카르보닐옥시메틸)에스테르;

비스-(페닐티오펜일옥시메틸)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-페닐-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-*CH(Me)CO₂Et),

O-페닐-[N-(1-메톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-*CH(Me)CO₂Me),

O-(3-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-*CH(Me)CO₂Et),

O-(2-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-*CH(Me)CO₂Et),

O-(4-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-*CH(Me)CO₂Et),

O-(4-아세트아미도페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-*CH(Me)CO₂Et),

O-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-*CH(Me)CO₂Et),

O-페닐-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-페닐-[N-(1-메톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-C(Me)₂CO₂Me),

O-(3-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-(2-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-(4-클로로페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-(4-아세트아미도페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)₂CO₂Et),

O-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(1-에톡시카르보닐-1-메틸)에틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-C(Me)₂CO₂Et).

상기 청구약에서, 탄소상의 별표(*)는 L-배열을 가리킨다.

O-페닐-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-CH₂CO₂Et),

O-페닐-[N-(메톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh)(NH-CH₂CO₂Me),

O-(3-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-CH₂CO₂Et),

O-(2-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-CH₂CO₂Et),

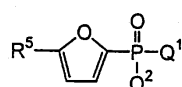
O-(4-클로로페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-CH₂CO₂Et),

O-(4-아세트아미도페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH₂CO₂Et),

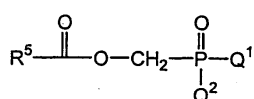
O-(2-에톡시카르보닐페닐)-[N-(에톡시카르보닐)메틸]포스포르아미데이트(-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-CH₂CO₂Et).

하기 표 1a 내지 1v에 나타난 화합물은 화학식 1a(여기서, M은 하기 화학식들에서 나타난 바와 같이 R⁵-X-임; 화학식 31, 화학식 32 및 화학식 33)의 바람직한 화합물이다.

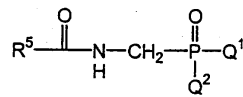
화학식 31



화학식 32



화학식 33



상기 화학식 31, 32 및 33에 있어서, R⁵는 A와 B로 치환될 수 있다. 화학식 31, 32 및 33의 바람직한 화합물은 하기 Q¹.Q².R⁵.B.A의 순서에 따라서 상기 화학식 31, 32 및 33에서의 R⁵, A, B, Q¹ 및 Q²로 지정된 번호를 부여하여 하기 표 1a 내지 1v에 열거한다. 각 잔기에서, 번호를 부여한 구조를 R⁵, A, B, Q¹ 및 Q²에 대하여 하기 표에 나타내었다.

변수 R⁵가 2 군으로 나뉘어, 각 4 개의 상이한 구조가 열거되어 있다.

화합물을 화학식 31, 32 및 33의 하기 표 1a 내지 1v에 명명한다 (여기서, R⁵ 잔기는 하기 번호를 부여함)

1 군

	1	2	3	4
R ⁵				

2 군

	1	2	3	4
R ⁵				

변수 A 잔기가 하기 번호로 부여되어 있다.

	1	2	3	4
A=	NH ₂	H	Me	Cl

변수 B 잔기가 하기 번호로 부여되어 있다.

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

변수 Q¹과 Q²가 3 군으로 나뉘어 각 8 개의 상이한 치환기가 열거되어 있다.

Q¹과 Q² 잔기가 하기 번호로 부여되어 있다.

1 군

Q¹과 Q²

1. -NH-CH₂-C(O)R₁₄

2. -NH-CH(CH₃)-C(O)R₁₄

3. $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
4. $-\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
5. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
6. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2))- \text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
7. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
8. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ph})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$

2 군

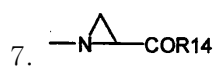
Q^1 과 Q^2

1. $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
2. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COR}_{14})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
3. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COR}_{14})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
4. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
5. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{COR}_{14})\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
6. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}_{17})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
7. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COR}_{14})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
8. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$

3 군

Q^1 과 Q^2

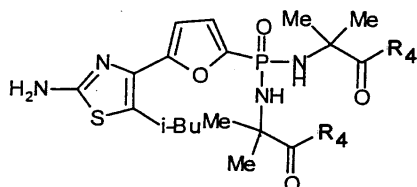
1. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5\text{OH})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
2. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-프로필})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
3. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-펜틸})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
4. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-헥실})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
5. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
6. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$



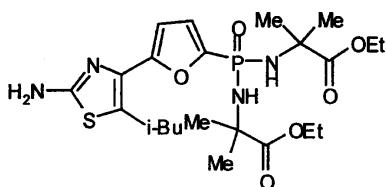
8. $-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$

식 중에서, R^4 는 OMe, OEt, OBn, O-tBu, O-nPr, OPh, $-N(Me)_2$, 모르폴린, SMe, SEt로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{17} 은 메틸, 에틸, 벤질 및 프로필이고, R^{18} 은 H, Me, Et, Bn, Pr 및 Ph이고, R^{19} 는 Me, Et, Bn, Pr 및 Ph이고, R^{18} 과 R^{19} 는 모르폴리닐 및 피롤리디닐이다.

또한, 1 군의 화합물 3.3.1.2.1은 화학식 31에 대하여 하기 구조와 상응하고,

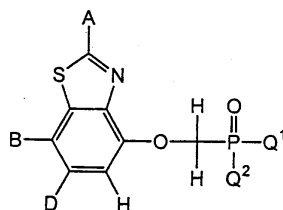


R^4 가 에폭시일 때, 구조는 하기와 같다.

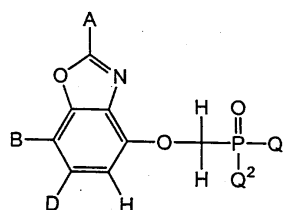


또한, 하기 표 1a 내지 1v에 지정된 번호는 화학식 10의 바람직한 벤조티아졸 및 벤조옥사졸이다. 이러한 바람직한 화합물을 화학식 34 및 35로 나타내었다.

화학식 34



화학식 35



화학식 34 및 화학식 35의 바람직한 화합물은 하기 Q^1, Q^2, A, B, D 의 순서에 따라서 상기 화학식 34 및 35에서의 A, B, D, Q^1 및 Q^2 로 지정된 번호를 부여하여 하기 표 1a 내지 1v에 열거한다. 각 잔기에서, 번호를 부여한 구조를 A, B, D, Q^1 및 Q^2 에 대하여 하기 표에 나타내었다.

변수 Q^1 과 Q^2 가 3 군으로 나뉘어 각 8 개의 상이한 치환기가 열거되어 있다.

1 군

Q^1 과 Q^2 잔기가 하기 번호로 부여되어 있다.

Q¹과 Q²

1. -NH-CH₂-C(O)R₁₄
2. -NH-CH(CH₃)-C(O)R₁₄
3. -NH-C(CH₃)₂-C(O)R₁₄
4. -NH-C(CH₃)₂CH₂-C(O)R₁₄
5. -NH-CH(CH(CH₃)₂)-C(O)R₁₄
6. -NH-CH(CH₂(CH(CH₃)₂))-C(O)R₁₄
7. -NH-CH(CH₂CH₂SCH₃)-C(O)R₁₄
8. -NH-CH(CH₂SCH₂Ph)-C(O)R₁₄

2 군

Q¹과 Q²

1. -NH-CH₂CH₂-C(O)R₁₄
2. -NH-CH(CH₂CH₂COR₁₄)-C(O)R₁₄
3. -NH-CH(CH₂COR₁₄)-C(O)R₁₄
4. -NH-CH(CH₂CONH₂)-C(O)R₁₄
5. -NH-CH(COR₁₄)CH₂-C(O)R₁₄
6. -NH-CH(CH₂OR₁₇)-C(O)R₁₄
7. -NH-CH(CH₂CH₂COR₁₄)-C(O)R₁₄
8. -NH-CH(CH₂OH)-C(O)R₁₄

3 군

Q¹과 Q²

1. -NH-CH(CH₂-C₆H₅OH)-C(O)R₁₄
2. -NH-C(c-프로필)-C(O)R₁₄
3. -NH-C(c-펜틸)-C(O)R₁₄
4. -NH-C(c-헥실)-C(O)R₁₄
5. -NH-CH(CH₂Ph)-C(O)R₁₄

6. $-N(CH_3)-CH_2-C(O)R_{14}$

7. $-N \begin{array}{c} \triangle \\ \diagup \quad \diagdown \end{array} COR_{14}$

8. $-NR_{18}R_{19}$

변수 B가 3 군으로 나뉘어 각 8 개의 상이한 치환기가 열거되어 있다.

1 군

B 잔기가 하기 번호로 부여되어 있다.

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

2 군

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

3 군

	1	2	3	4	5	6	7	8
B=	B와 D가 결합되어 시클로헥실 고리를 형성함	B와 D가 결합되어 페닐 고리를 형성함	B와 D가 결합되어 푸라닐 고리 (0가 B에 결합됨)를 형성함	B와 D가 결합되어 푸라닐 고리 (0가 D에 결합)를 형성함	B와 D가 결합되어 시클로헥실 고리를 형성함	B와 D가 결합되어 페닐 고리를 형성함	B와 D가 결합되어 푸라닐 고리 (0가 B에 결합됨)를 형성함	B와 D가 결합되어 푸라닐 고리 (0가 D에 결합됨)를 형성함

변수 B에 대한 3 군은 단지 변수 D에 대한 3 군과 조합될 수 있다.

변수 D가 3 군으로 나뉘어, 4 개의 상이한 치환기로 열거되어 있다.

1 군

	1	2	3	4
D=	H	Me	Et	SCN

2 군

변수 D가 하기 번호가 부여된 잔기로 치환된다.

	1	2	3	4
D=	SMe	SEt	CH ₂ OMe	OMe

3 군

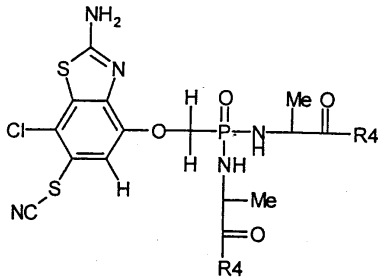
	1	2	3	4
D=	치환기 없음	치환기 없음	치환기 없음	치환기 없음

화합물을 화학식 34 및 35의 하기 표 1a 내지 1v에 명명한다 (여기서, A 잔기에 하기 번호를 부여함).

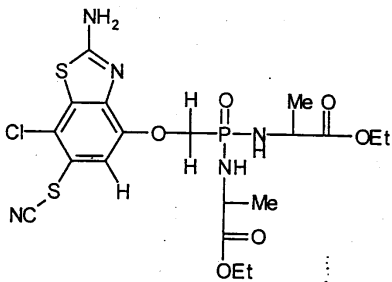
	1	2	3	4
A=	NH ₂	H	Me	Cl

식 중에서, R⁴는 OMe, OEt, OBn, O-tBu, O-nPr, OPh, -N(Me)₂, 모르폴린, SMe, SEt로 이루어진 군으로부터 선택되고, R¹⁷은 메틸, 에틸, 벤질 및 프로필이며, R¹⁸은 H, Me, Et, Bn, Pr 및 Ph이고, R¹⁹는 Me, Et, Bn, Pr 및 Ph이고, R¹⁸과 R¹⁹는 모르폴리닐 및 피롤리디닐이다.

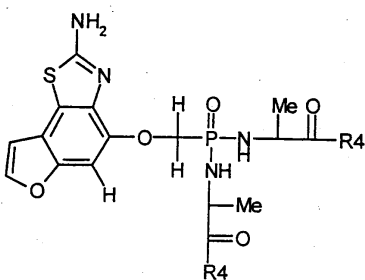
이에, B, D, Q¹ 및 Q²에 대한 1 군으로부터 화합물 2.2.1.7.4는 하기 화학식 34에 대한 구조에 상응하고,



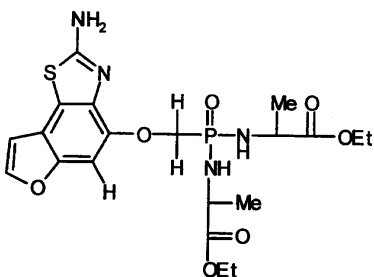
R4가 에톡시일 때, 구조는 하기와 같다.



유사하게, 변수 B에 대한 3 군에 있어서, 화합물 2.2.1.7.4는 하기 화학식 34에 대한 구조에 상응하고,



R4가 에톡시일 때, 구조는 하기와 같다.



[표 1a]

1.1.1.1.1	1.1.1.1.2	1.1.1.1.3	1.1.1.1.4	1.1.1.2.1	1.1.1.2.2	1.1.1.2.3	1.1.1.2.4
1.1.1.3.1	1.1.1.3.2	1.1.1.3.3	1.1.1.3.4	1.1.1.4.1	1.1.1.4.2	1.1.1.4.3	1.1.1.4.4
1.1.1.5.1	1.1.1.5.2	1.1.1.5.3	1.1.1.5.4	1.1.1.6.1	1.1.1.6.2	1.1.1.6.3	1.1.1.6.4
1.1.1.7.1	1.1.1.7.2	1.1.1.7.3	1.1.1.7.4	1.1.1.8.1	1.1.1.8.2	1.1.1.8.3	1.1.1.8.4
1.1.2.1.1	1.1.2.1.2	1.1.2.1.3	1.1.2.1.4	1.1.2.2.1	1.1.2.2.2	1.1.2.2.3	1.1.2.2.4
1.1.2.3.1	1.1.2.3.2	1.1.2.3.3	1.1.2.3.4	1.1.2.4.1	1.1.2.4.2	1.1.2.4.3	1.1.2.4.4
1.1.2.5.1	1.1.2.5.2	1.1.2.5.3	1.1.2.5.4	1.1.2.6.1	1.1.2.6.2	1.1.2.6.3	1.1.2.6.4
1.1.2.7.1	1.1.2.7.2	1.1.2.7.3	1.1.2.7.4	1.1.2.8.1	1.1.2.8.2	1.1.2.8.3	1.1.2.8.4
1.1.3.1.1	1.1.3.1.2	1.1.3.1.3	1.1.3.1.4	1.1.3.2.1	1.1.3.2.2	1.1.3.2.3	1.1.3.2.4
1.1.3.3.1	1.1.3.3.2	1.1.3.3.3	1.1.3.3.4	1.1.3.4.1	1.1.3.4.2	1.1.3.4.3	1.1.3.4.4
1.1.3.5.1	1.1.3.5.2	1.1.3.5.3	1.1.3.5.4	1.1.3.6.1	1.1.3.6.2	1.1.3.6.3	1.1.3.6.4
1.1.3.7.1	1.1.3.7.2	1.1.3.7.3	1.1.3.7.4	1.1.3.8.1	1.1.3.8.2	1.1.3.8.3	1.1.3.8.4
1.1.4.1.1	1.1.4.1.2	1.1.4.1.3	1.1.4.1.4	1.1.4.2.1	1.1.4.2.2	1.1.4.2.3	1.1.4.2.4
1.1.4.3.1	1.1.4.3.2	1.1.4.3.3	1.1.4.3.4	1.1.4.4.1	1.1.4.4.2	1.1.4.4.3	1.1.4.4.4
1.1.4.5.1	1.1.4.5.2	1.1.4.5.3	1.1.4.5.4	1.1.4.6.1	1.1.4.6.2	1.1.4.6.3	1.1.4.6.4
1.1.4.7.1	1.1.4.7.2	1.1.4.7.3	1.1.4.7.4	1.1.4.8.1	1.1.4.8.2	1.1.4.8.3	1.1.4.8.4
1.2.1.1.1	1.2.1.1.2	1.2.1.1.3	1.2.1.1.4	1.2.1.2.1	1.2.1.2.2	1.2.1.2.3	1.2.1.2.4
1.2.1.3.1	1.2.1.3.2	1.2.1.3.3	1.2.1.3.4	1.2.1.4.1	1.2.1.4.2	1.2.1.4.3	1.2.1.4.4
1.2.1.5.1	1.2.1.5.2	1.2.1.5.3	1.2.1.5.4	1.2.1.6.1	1.2.1.6.2	1.2.1.6.3	1.2.1.6.4
1.2.1.7.1	1.2.1.7.2	1.2.1.7.3	1.2.1.7.4	1.2.1.8.1	1.2.1.8.2	1.2.1.8.3	1.2.1.8.4
1.2.2.1.1	1.2.2.1.2	1.2.2.1.3	1.2.2.1.4	1.2.2.2.1	1.2.2.2.2	1.2.2.2.3	1.2.2.2.4
1.2.2.3.1	1.2.2.3.2	1.2.2.3.3	1.2.2.3.4	1.2.2.4.1	1.2.2.4.2	1.2.2.4.3	1.2.2.4.4
1.2.2.5.1	1.2.2.5.2	1.2.2.5.3	1.2.2.5.4	1.2.2.6.1	1.2.2.6.2	1.2.2.6.3	1.2.2.6.4
1.2.2.7.1	1.2.2.7.2	1.2.2.7.3	1.2.2.7.4	1.2.2.8.1	1.2.2.8.2	1.2.2.8.3	1.2.2.8.4
1.2.3.1.1	1.2.3.1.2	1.2.3.1.3	1.2.3.1.4	1.2.3.2.1	1.2.3.2.2	1.2.3.2.3	1.2.3.2.4
1.2.3.3.1	1.2.3.3.2	1.2.3.3.3	1.2.3.3.4	1.2.3.4.1	1.2.3.4.2	1.2.3.4.3	1.2.3.4.4
1.2.3.5.1	1.2.3.5.2	1.2.3.5.3	1.2.3.5.4	1.2.3.6.1	1.2.3.6.2	1.2.3.6.3	1.2.3.6.4
1.2.3.7.1	1.2.3.7.2	1.2.3.7.3	1.2.3.7.4	1.2.3.8.1	1.2.3.8.2	1.2.3.8.3	1.2.3.8.4
1.2.4.1.1	1.2.4.1.2	1.2.4.1.3	1.2.4.1.4	1.2.4.2.1	1.2.4.2.2	1.2.4.2.3	1.2.4.2.4
1.2.4.3.1	1.2.4.3.2	1.2.4.3.3	1.2.4.3.4	1.2.4.4.1	1.2.4.4.2	1.2.4.4.3	1.2.4.4.4
1.2.4.5.1	1.2.4.5.2	1.2.4.5.3	1.2.4.5.4	1.2.4.6.1	1.2.4.6.2	1.2.4.6.3	1.2.4.6.4
1.2.4.7.1	1.2.4.7.2	1.2.4.7.3	1.2.4.7.4	1.2.4.8.1	1.2.4.8.2	1.2.4.8.3	1.2.4.8.4
1.3.1.1.1	1.3.1.1.2	1.3.1.1.3	1.3.1.1.4	1.3.1.2.1	1.3.1.2.2	1.3.1.2.3	1.3.1.2.4
1.3.1.3.1	1.3.1.3.2	1.3.1.3.3	1.3.1.3.4	1.3.1.4.1	1.3.1.4.2	1.3.1.4.3	1.3.1.4.4
1.3.1.5.1	1.3.1.5.2	1.3.1.5.3	1.3.1.5.4	1.3.1.6.1	1.3.1.6.2	1.3.1.6.3	1.3.1.6.4
1.3.1.7.1	1.3.1.7.2	1.3.1.7.3	1.3.1.7.4	1.3.1.8.1	1.3.1.8.2	1.3.1.8.3	1.3.1.8.4
1.3.2.1.1	1.3.2.1.2	1.3.2.1.3	1.3.2.1.4	1.3.2.2.1	1.3.2.2.2	1.3.2.2.3	1.3.2.2.4
1.3.2.3.1	1.3.2.3.2	1.3.2.3.3	1.3.2.3.4	1.3.2.4.1	1.3.2.4.2	1.3.2.4.3	1.3.2.4.4
1.3.2.5.1	1.3.2.5.2	1.3.2.5.3	1.3.2.5.4	1.3.2.6.1	1.3.2.6.2	1.3.2.6.3	1.3.2.6.4
1.3.2.7.1	1.3.2.7.2	1.3.2.7.3	1.3.2.7.4	1.3.2.8.1	1.3.2.8.2	1.3.2.8.3	1.3.2.8.4
1.3.3.1.1	1.3.3.1.2	1.3.3.1.3	1.3.3.1.4	1.3.3.2.1	1.3.3.2.2	1.3.3.2.3	1.3.3.2.4
1.3.3.3.1	1.3.3.3.2	1.3.3.3.3	1.3.3.3.4	1.3.3.4.1	1.3.3.4.2	1.3.3.4.3	1.3.3.4.4
1.3.3.5.1	1.3.3.5.2	1.3.3.5.3	1.3.3.5.4	1.3.3.6.1	1.3.3.6.2	1.3.3.6.3	1.3.3.6.4
1.3.3.7.1	1.3.3.7.2	1.3.3.7.3	1.3.3.7.4	1.3.3.8.1	1.3.3.8.2	1.3.3.8.3	1.3.3.8.4
1.3.4.1.1	1.3.4.1.2	1.3.4.1.3	1.3.4.1.4	1.3.4.2.1	1.3.4.2.2	1.3.4.2.3	1.3.4.2.4
1.3.4.3.1	1.3.4.3.2	1.3.4.3.3	1.3.4.3.4	1.3.4.4.1	1.3.4.4.2	1.3.4.4.3	1.3.4.4.4
1.3.4.5.1	1.3.4.5.2	1.3.4.5.3	1.3.4.5.4	1.3.4.6.1	1.3.4.6.2	1.3.4.6.3	1.3.4.6.4

[REDACTED]

1.3.4.7.1	1.3.4.7.2	1.3.4.7.3	1.3.4.7.4	1.3.4.8.1	1.3.4.8.2	1.3.4.8.3	1.3.4.8.4
1.4.1.1.1	1.4.1.1.2	1.4.1.1.3	1.4.1.1.4	1.4.1.2.1	1.4.1.2.2	1.4.1.2.3	1.4.1.2.4
1.4.1.3.1	1.4.1.3.2	1.4.1.3.3	1.4.1.3.4	1.4.1.4.1	1.4.1.4.2	1.4.1.4.3	1.4.1.4.4
1.4.1.5.1	1.4.1.5.2	1.4.1.5.3	1.4.1.5.4	1.4.1.6.1	1.4.1.6.2	1.4.1.6.3	1.4.1.6.4
1.4.1.7.1	1.4.1.7.2	1.4.1.7.3	1.4.1.7.4	1.4.1.8.1	1.4.1.8.2	1.4.1.8.3	1.4.1.8.4
1.4.2.1.1	1.4.2.1.2	1.4.2.1.3	1.4.2.1.4	1.4.2.2.1	1.4.2.2.2	1.4.2.2.3	1.4.2.2.4
1.4.2.3.1	1.4.2.3.2	1.4.2.3.3	1.4.2.3.4	1.4.2.4.1	1.4.2.4.2	1.4.2.4.3	1.4.2.4.4
1.4.2.5.1	1.4.2.5.2	1.4.2.5.3	1.4.2.5.4	1.4.2.6.1	1.4.2.6.2	1.4.2.6.3	1.4.2.6.4
1.4.2.7.1	1.4.2.7.2	1.4.2.7.3	1.4.2.7.4	1.4.2.8.1	1.4.2.8.2	1.4.2.8.3	1.4.2.8.4
1.4.3.1.1	1.4.3.1.2	1.4.3.1.3	1.4.3.1.4	1.4.3.2.1	1.4.3.2.2	1.4.3.2.3	1.4.3.2.4
1.4.3.3.1	1.4.3.3.2	1.4.3.3.3	1.4.3.3.4	1.4.3.4.1	1.4.3.4.2	1.4.3.4.3	1.4.3.4.4
1.4.3.5.1	1.4.3.5.2	1.4.3.5.3	1.4.3.5.4	1.4.3.6.1	1.4.3.6.2	1.4.3.6.3	1.4.3.6.4
1.4.3.7.1	1.4.3.7.2	1.4.3.7.3	1.4.3.7.4	1.4.3.8.1	1.4.3.8.2	1.4.3.8.3	1.4.3.8.4
1.4.4.1.1	1.4.4.1.2	1.4.4.1.3	1.4.4.1.4	1.4.4.2.1	1.4.4.2.2	1.4.4.2.3	1.4.4.2.4
1.4.4.3.1	1.4.4.3.2	1.4.4.3.3	1.4.4.3.4	1.4.4.4.1	1.4.4.4.2	1.4.4.4.3	1.4.4.4.4
1.4.4.5.1	1.4.4.5.2	1.4.4.5.3	1.4.4.5.4	1.4.4.6.1	1.4.4.6.2	1.4.4.6.3	1.4.4.6.4
1.4.4.7.1	1.4.4.7.2	1.4.4.7.3	1.4.4.7.4	1.4.4.8.1	1.4.4.8.2	1.4.4.8.3	1.4.4.8.4
1.5.1.1.1	1.5.1.1.2	1.5.1.1.3	1.5.1.1.4	1.5.1.2.1	1.5.1.2.2	1.5.1.2.3	1.5.1.2.4
1.5.1.3.1	1.5.1.3.2	1.5.1.3.3	1.5.1.3.4	1.5.1.4.1	1.5.1.4.2	1.5.1.4.3	1.5.1.4.4
1.5.1.5.1	1.5.1.5.2	1.5.1.5.3	1.5.1.5.4	1.5.1.6.1	1.5.1.6.2	1.5.1.6.3	1.5.1.6.4
1.5.1.7.1	1.5.1.7.2	1.5.1.7.3	1.5.1.7.4	1.5.1.8.1	1.5.1.8.2	1.5.1.8.3	1.5.1.8.4
1.5.2.1.1	1.5.2.1.2	1.5.2.1.3	1.5.2.1.4	1.5.2.2.1	1.5.2.2.2	1.5.2.2.3	1.5.2.2.4
1.5.2.3.1	1.5.2.3.2	1.5.2.3.3	1.5.2.3.4	1.5.2.4.1	1.5.2.4.2	1.5.2.4.3	1.5.2.4.4
1.5.2.5.1	1.5.2.5.2	1.5.2.5.3	1.5.2.5.4	1.5.2.6.1	1.5.2.6.2	1.5.2.6.3	1.5.2.6.4
1.5.2.7.1	1.5.2.7.2	1.5.2.7.3	1.5.2.7.4	1.5.2.8.1	1.5.2.8.2	1.5.2.8.3	1.5.2.8.4
1.5.3.1.1	1.5.3.1.2	1.5.3.1.3	1.5.3.1.4	1.5.3.2.1	1.5.3.2.2	1.5.3.2.3	1.5.3.2.4
1.5.3.3.1	1.5.3.3.2	1.5.3.3.3	1.5.3.3.4	1.5.3.4.1	1.5.3.4.2	1.5.3.4.3	1.5.3.4.4
1.5.3.5.1	1.5.3.5.2	1.5.3.5.3	1.5.3.5.4	1.5.3.6.1	1.5.3.6.2	1.5.3.6.3	1.5.3.6.4
1.5.3.7.1	1.5.3.7.2	1.5.3.7.3	1.5.3.7.4	1.5.3.8.1	1.5.3.8.2	1.5.3.8.3	1.5.3.8.4
1.5.4.1.1	1.5.4.1.2	1.5.4.1.3	1.5.4.1.4	1.5.4.2.1	1.5.4.2.2	1.5.4.2.3	1.5.4.2.4
1.5.4.3.1	1.5.4.3.2	1.5.4.3.3	1.5.4.3.4	1.5.4.4.1	1.5.4.4.2	1.5.4.4.3	1.5.4.4.4
1.5.4.5.1	1.5.4.5.2	1.5.4.5.3	1.5.4.5.4	1.5.4.6.1	1.5.4.6.2	1.5.4.6.3	1.5.4.6.4
1.5.4.7.1	1.5.4.7.2	1.5.4.7.3	1.5.4.7.4	1.5.4.8.1	1.5.4.8.2	1.5.4.8.3	1.5.4.8.4
1.6.1.1.1	1.6.1.1.2	1.6.1.1.3	1.6.1.1.4	1.6.1.2.1	1.6.1.2.2	1.6.1.2.3	1.6.1.2.4
1.6.1.3.1	1.6.1.3.2	1.6.1.3.3	1.6.1.3.4	1.6.1.4.1	1.6.1.4.2	1.6.1.4.3	1.6.1.4.4
1.6.1.5.1	1.6.1.5.2	1.6.1.5.3	1.6.1.5.4	1.6.1.6.1	1.6.1.6.2	1.6.1.6.3	1.6.1.6.4
1.6.1.7.1	1.6.1.7.2	1.6.1.7.3	1.6.1.7.4	1.6.1.8.1	1.6.1.8.2	1.6.1.8.3	1.6.1.8.4
1.6.2.1.1	1.6.2.1.2	1.6.2.1.3	1.6.2.1.4	1.6.2.2.1	1.6.2.2.2	1.6.2.2.3	1.6.2.2.4
1.6.2.3.1	1.6.2.3.2	1.6.2.3.3	1.6.2.3.4	1.6.2.4.1	1.6.2.4.2	1.6.2.4.3	1.6.2.4.4
1.6.2.5.1	1.6.2.5.2	1.6.2.5.3	1.6.2.5.4	1.6.2.6.1	1.6.2.6.2	1.6.2.6.3	1.6.2.6.4
1.6.2.7.1	1.6.2.7.2	1.6.2.7.3	1.6.2.7.4	1.6.2.8.1	1.6.2.8.2	1.6.2.8.3	1.6.2.8.4
1.6.3.1.1	1.6.3.1.2	1.6.3.1.3	1.6.3.1.4	1.6.3.2.1	1.6.3.2.2	1.6.3.2.3	1.6.3.2.4
1.6.3.3.1	1.6.3.3.2	1.6.3.3.3	1.6.3.3.4	1.6.3.4.1	1.6.3.4.2	1.6.3.4.3	1.6.3.4.4
1.6.3.5.1	1.6.3.5.2	1.6.3.5.3	1.6.3.5.4	1.6.3.6.1	1.6.3.6.2	1.6.3.6.3	1.6.3.6.4
1.6.3.7.1	1.6.3.7.2	1.6.3.7.3	1.6.3.7.4	1.6.3.8.1	1.6.3.8.2	1.6.3.8.3	1.6.3.8.4
1.6.4.1.1	1.6.4.1.2	1.6.4.1.3	1.6.4.1.4	1.6.4.2.1	1.6.4.2.2	1.6.4.2.3	1.6.4.2.4
1.6.4.3.1	1.6.4.3.2	1.6.4.3.3	1.6.4.3.4	1.6.4.4.1	1.6.4.4.2	1.6.4.4.3	1.6.4.4.4
1.6.4.5.1	1.6.4.5.2	1.6.4.5.3	1.6.4.5.4	1.6.4.6.1	1.6.4.6.2	1.6.4.6.3	1.6.4.6.4

[丑 1c]

1.6.4.7.1	1.6.4.7.2	1.6.4.7.3	1.6.4.7.4	1.6.4.8.1	1.6.4.8.2	1.6.4.8.3	1.6.4.8.4
1.7.1.1.1	1.7.1.1.2	1.7.1.1.3	1.7.1.1.4	1.7.1.2.1	1.7.1.2.2	1.7.1.2.3	1.7.1.2.4
1.7.1.3.1	1.7.1.3.2	1.7.1.3.3	1.7.1.3.4	1.7.1.4.1	1.7.1.4.2	1.7.1.4.3	1.7.1.4.4
1.7.1.5.1	1.7.1.5.2	1.7.1.5.3	1.7.1.5.4	1.7.1.6.1	1.7.1.6.2	1.7.1.6.3	1.7.1.6.4
1.7.1.7.1	1.7.1.7.2	1.7.1.7.3	1.7.1.7.4	1.7.1.8.1	1.7.1.8.2	1.7.1.8.3	1.7.1.8.4
1.7.2.1.1	1.7.2.1.2	1.7.2.1.3	1.7.2.1.4	1.7.2.2.1	1.7.2.2.2	1.7.2.2.3	1.7.2.2.4
1.7.2.3.1	1.7.2.3.2	1.7.2.3.3	1.7.2.3.4	1.7.2.4.1	1.7.2.4.2	1.7.2.4.3	1.7.2.4.4
1.7.2.5.1	1.7.2.5.2	1.7.2.5.3	1.7.2.5.4	1.7.2.6.1	1.7.2.6.2	1.7.2.6.3	1.7.2.6.4
1.7.2.7.1	1.7.2.7.2	1.7.2.7.3	1.7.2.7.4	1.7.2.8.1	1.7.2.8.2	1.7.2.8.3	1.7.2.8.4
1.7.3.1.1	1.7.3.1.2	1.7.3.1.3	1.7.3.1.4	1.7.3.2.1	1.7.3.2.2	1.7.3.2.3	1.7.3.2.4
1.7.3.3.1	1.7.3.3.2	1.7.3.3.3	1.7.3.3.4	1.7.3.4.1	1.7.3.4.2	1.7.3.4.3	1.7.3.4.4
1.7.3.5.1	1.7.3.5.2	1.7.3.5.3	1.7.3.5.4	1.7.3.6.1	1.7.3.6.2	1.7.3.6.3	1.7.3.6.4
1.7.3.7.1	1.7.3.7.2	1.7.3.7.3	1.7.3.7.4	1.7.3.8.1	1.7.3.8.2	1.7.3.8.3	1.7.3.8.4
1.7.4.1.1	1.7.4.1.2	1.7.4.1.3	1.7.4.1.4	1.7.4.2.1	1.7.4.2.2	1.7.4.2.3	1.7.4.2.4
1.7.4.3.1	1.7.4.3.2	1.7.4.3.3	1.7.4.3.4	1.7.4.4.1	1.7.4.4.2	1.7.4.4.3	1.7.4.4.4
1.7.4.5.1	1.7.4.5.2	1.7.4.5.3	1.7.4.5.4	1.7.4.6.1	1.7.4.6.2	1.7.4.6.3	1.7.4.6.4
1.7.4.7.1	1.7.4.7.2	1.7.4.7.3	1.7.4.7.4	1.7.4.8.1	1.7.4.8.2	1.7.4.8.3	1.7.4.8.4
1.8.1.1.1	1.8.1.1.2	1.8.1.1.3	1.8.1.1.4	1.8.1.2.1	1.8.1.2.2	1.8.1.2.3	1.8.1.2.4
1.8.1.3.1	1.8.1.3.2	1.8.1.3.3	1.8.1.3.4	1.8.1.4.1	1.8.1.4.2	1.8.1.4.3	1.8.1.4.4
1.8.1.5.1	1.8.1.5.2	1.8.1.5.3	1.8.1.5.4	1.8.1.6.1	1.8.1.6.2	1.8.1.6.3	1.8.1.6.4
1.8.1.7.1	1.8.1.7.2	1.8.1.7.3	1.8.1.7.4	1.8.1.8.1	1.8.1.8.2	1.8.1.8.3	1.8.1.8.4
1.8.2.1.1	1.8.2.1.2	1.8.2.1.3	1.8.2.1.4	1.8.2.2.1	1.8.2.2.2	1.8.2.2.3	1.8.2.2.4
1.8.2.3.1	1.8.2.3.2	1.8.2.3.3	1.8.2.3.4	1.8.2.4.1	1.8.2.4.2	1.8.2.4.3	1.8.2.4.4
1.8.2.5.1	1.8.2.5.2	1.8.2.5.3	1.8.2.5.4	1.8.2.6.1	1.8.2.6.2	1.8.2.6.3	1.8.2.6.4
1.8.2.7.1	1.8.2.7.2	1.8.2.7.3	1.8.2.7.4	1.8.2.8.1	1.8.2.8.2	1.8.2.8.3	1.8.2.8.4
1.8.3.1.1	1.8.3.1.2	1.8.3.1.3	1.8.3.1.4	1.8.3.2.1	1.8.3.2.2	1.8.3.2.3	1.8.3.2.4
1.8.3.3.1	1.8.3.3.2	1.8.3.3.3	1.8.3.3.4	1.8.3.4.1	1.8.3.4.2	1.8.3.4.3	1.8.3.4.4
1.8.3.5.1	1.8.3.5.2	1.8.3.5.3	1.8.3.5.4	1.8.3.6.1	1.8.3.6.2	1.8.3.6.3	1.8.3.6.4
1.8.3.7.1	1.8.3.7.2	1.8.3.7.3	1.8.3.7.4	1.8.3.8.1	1.8.3.8.2	1.8.3.8.3	1.8.3.8.4
1.8.4.1.1	1.8.4.1.2	1.8.4.1.3	1.8.4.1.4	1.8.4.2.1	1.8.4.2.2	1.8.4.2.3	1.8.4.2.4
1.8.4.3.1	1.8.4.3.2	1.8.4.3.3	1.8.4.3.4	1.8.4.4.1	1.8.4.4.2	1.8.4.4.3	1.8.4.4.4
1.8.4.5.1	1.8.4.5.2	1.8.4.5.3	1.8.4.5.4	1.8.4.6.1	1.8.4.6.2	1.8.4.6.3	1.8.4.6.4
1.8.4.7.1	1.8.4.7.2	1.8.4.7.3	1.8.4.7.4	1.8.4.8.1	1.8.4.8.2	1.8.4.8.3	1.8.4.8.4
2.1.1.1.1	2.1.1.1.2	2.1.1.1.3	2.1.1.1.4	2.1.1.2.1	2.1.1.2.2	2.1.1.2.3	2.1.1.2.4
2.1.1.3.1	2.1.1.3.2	2.1.1.3.3	2.1.1.3.4	2.1.1.4.1	2.1.1.4.2	2.1.1.4.3	2.1.1.4.4
2.1.1.5.1	2.1.1.5.2	2.1.1.5.3	2.1.1.5.4	2.1.1.6.1	2.1.1.6.2	2.1.1.6.3	2.1.1.6.4
2.1.1.7.1	2.1.1.7.2	2.1.1.7.3	2.1.1.7.4	2.1.1.8.1	2.1.1.8.2	2.1.1.8.3	2.1.1.8.4
2.1.2.1.1	2.1.2.1.2	2.1.2.1.3	2.1.2.1.4	2.1.2.2.1	2.1.2.2.2	2.1.2.2.3	2.1.2.2.4
2.1.2.3.1	2.1.2.3.2	2.1.2.3.3	2.1.2.3.4	2.1.2.4.1	2.1.2.4.2	2.1.2.4.3	2.1.2.4.4
2.1.2.5.1	2.1.2.5.2	2.1.2.5.3	2.1.2.5.4	2.1.2.6.1	2.1.2.6.2	2.1.2.6.3	2.1.2.6.4
2.1.2.7.1	2.1.2.7.2	2.1.2.7.3	2.1.2.7.4	2.1.2.8.1	2.1.2.8.2	2.1.2.8.3	2.1.2.8.4
2.1.3.1.1	2.1.3.1.2	2.1.3.1.3	2.1.3.1.4	2.1.3.2.1	2.1.3.2.2	2.1.3.2.3	2.1.3.2.4
2.1.3.3.1	2.1.3.3.2	2.1.3.3.3	2.1.3.3.4	2.1.3.4.1	2.1.3.4.2	2.1.3.4.3	2.1.3.4.4
2.1.3.5.1	2.1.3.5.2	2.1.3.5.3	2.1.3.5.4	2.1.3.6.1	2.1.3.6.2	2.1.3.6.3	2.1.3.6.4
2.1.3.7.1	2.1.3.7.2	2.1.3.7.3	2.1.3.7.4	2.1.3.8.1	2.1.3.8.2	2.1.3.8.3	2.1.3.8.4
2.1.4.1.1	2.1.4.1.2	2.1.4.1.3	2.1.4.1.4	2.1.4.2.1	2.1.4.2.2	2.1.4.2.3	2.1.4.2.4
2.1.4.3.1	2.1.4.3.2	2.1.4.3.3	2.1.4.3.4	2.1.4.4.1	2.1.4.4.2	2.1.4.4.3	2.1.4.4.4

[표 1d]

2.1.4.5.1	2.1.4.5.2	2.1.4.5.3	2.1.4.5.4	2.1.4.6.1	2.1.4.6.2	2.1.4.6.3	2.1.4.6.4
2.1.4.7.1	2.1.4.7.2	2.1.4.7.3	2.1.4.7.4	2.1.4.8.1	2.1.4.8.2	2.1.4.8.3	2.1.4.8.4
2.2.1.1.1	2.2.1.1.2	2.2.1.1.3	2.2.1.1.4	2.2.1.2.1	2.2.1.2.2	2.2.1.2.3	2.2.1.2.4
2.2.1.3.1	2.2.1.3.2	2.2.1.3.3	2.2.1.3.4	2.2.1.4.1	2.2.1.4.2	2.2.1.4.3	2.2.1.4.4
2.2.1.5.1	2.2.1.5.2	2.2.1.5.3	2.2.1.5.4	2.2.1.6.1	2.2.1.6.2	2.2.1.6.3	2.2.1.6.4
2.2.1.7.1	2.2.1.7.2	2.2.1.7.3	2.2.1.7.4	2.2.1.8.1	2.2.1.8.2	2.2.1.8.3	2.2.1.8.4
2.2.2.1.1	2.2.2.1.2	2.2.2.1.3	2.2.2.1.4	2.2.2.2.1	2.2.2.2.2	2.2.2.2.3	2.2.2.2.4
2.2.2.3.1	2.2.2.3.2	2.2.2.3.3	2.2.2.3.4	2.2.2.4.1	2.2.2.4.2	2.2.2.4.3	2.2.2.4.4
2.2.2.5.1	2.2.2.5.2	2.2.2.5.3	2.2.2.5.4	2.2.2.6.1	2.2.2.6.2	2.2.2.6.3	2.2.2.6.4
2.2.2.7.1	2.2.2.7.2	2.2.2.7.3	2.2.2.7.4	2.2.2.8.1	2.2.2.8.2	2.2.2.8.3	2.2.2.8.4
2.2.3.1.1	2.2.3.1.2	2.2.3.1.3	2.2.3.1.4	2.2.3.2.1	2.2.3.2.2	2.2.3.2.3	2.2.3.2.4
2.2.3.3.1	2.2.3.3.2	2.2.3.3.3	2.2.3.3.4	2.2.3.4.1	2.2.3.4.2	2.2.3.4.3	2.2.3.4.4
2.2.3.5.1	2.2.3.5.2	2.2.3.5.3	2.2.3.5.4	2.2.3.6.1	2.2.3.6.2	2.2.3.6.3	2.2.3.6.4
2.2.3.7.1	2.2.3.7.2	2.2.3.7.3	2.2.3.7.4	2.2.3.8.1	2.2.3.8.2	2.2.3.8.3	2.2.3.8.4
2.2.4.1.1	2.2.4.1.2	2.2.4.1.3	2.2.4.1.4	2.2.4.2.1	2.2.4.2.2	2.2.4.2.3	2.2.4.2.4
2.2.4.3.1	2.2.4.3.2	2.2.4.3.3	2.2.4.3.4	2.2.4.4.1	2.2.4.4.2	2.2.4.4.3	2.2.4.4.4
2.2.4.5.1	2.2.4.5.2	2.2.4.5.3	2.2.4.5.4	2.2.4.6.1	2.2.4.6.2	2.2.4.6.3	2.2.4.6.4
2.2.4.7.1	2.2.4.7.2	2.2.4.7.3	2.2.4.7.4	2.2.4.8.1	2.2.4.8.2	2.2.4.8.3	2.2.4.8.4
2.3.1.1.1	2.3.1.1.2	2.3.1.1.3	2.3.1.1.4	2.3.1.2.1	2.3.1.2.2	2.3.1.2.3	2.3.1.2.4
2.3.1.3.1	2.3.1.3.2	2.3.1.3.3	2.3.1.3.4	2.3.1.4.1	2.3.1.4.2	2.3.1.4.3	2.3.1.4.4
2.3.1.5.1	2.3.1.5.2	2.3.1.5.3	2.3.1.5.4	2.3.1.6.1	2.3.1.6.2	2.3.1.6.3	2.3.1.6.4
2.3.1.7.1	2.3.1.7.2	2.3.1.7.3	2.3.1.7.4	2.3.1.8.1	2.3.1.8.2	2.3.1.8.3	2.3.1.8.4
2.3.2.1.1	2.3.2.1.2	2.3.2.1.3	2.3.2.1.4	2.3.2.2.1	2.3.2.2.2	2.3.2.2.3	2.3.2.2.4
2.3.2.3.1	2.3.2.3.2	2.3.2.3.3	2.3.2.3.4	2.3.2.4.1	2.3.2.4.2	2.3.2.4.3	2.3.2.4.4
2.3.2.5.1	2.3.2.5.2	2.3.2.5.3	2.3.2.5.4	2.3.2.6.1	2.3.2.6.2	2.3.2.6.3	2.3.2.6.4
2.3.2.7.1	2.3.2.7.2	2.3.2.7.3	2.3.2.7.4	2.3.2.8.1	2.3.2.8.2	2.3.2.8.3	2.3.2.8.4
2.3.3.1.1	2.3.3.1.2	2.3.3.1.3	2.3.3.1.4	2.3.3.2.1	2.3.3.2.2	2.3.3.2.3	2.3.3.2.4
2.3.3.3.1	2.3.3.3.2	2.3.3.3.3	2.3.3.3.4	2.3.3.4.1	2.3.3.4.2	2.3.3.4.3	2.3.3.4.4
2.3.3.5.1	2.3.3.5.2	2.3.3.5.3	2.3.3.5.4	2.3.3.6.1	2.3.3.6.2	2.3.3.6.3	2.3.3.6.4
2.3.3.7.1	2.3.3.7.2	2.3.3.7.3	2.3.3.7.4	2.3.3.8.1	2.3.3.8.2	2.3.3.8.3	2.3.3.8.4
2.3.4.1.1	2.3.4.1.2	2.3.4.1.3	2.3.4.1.4	2.3.4.2.1	2.3.4.2.2	2.3.4.2.3	2.3.4.2.4
2.3.4.3.1	2.3.4.3.2	2.3.4.3.3	2.3.4.3.4	2.3.4.4.1	2.3.4.4.2	2.3.4.4.3	2.3.4.4.4
2.3.4.5.1	2.3.4.5.2	2.3.4.5.3	2.3.4.5.4	2.3.4.6.1	2.3.4.6.2	2.3.4.6.3	2.3.4.6.4
2.3.4.7.1	2.3.4.7.2	2.3.4.7.3	2.3.4.7.4	2.3.4.8.1	2.3.4.8.2	2.3.4.8.3	2.3.4.8.4
2.4.1.1.1	2.4.1.1.2	2.4.1.1.3	2.4.1.1.4	2.4.1.2.1	2.4.1.2.2	2.4.1.2.3	2.4.1.2.4
2.4.1.3.1	2.4.1.3.2	2.4.1.3.3	2.4.1.3.4	2.4.1.4.1	2.4.1.4.2	2.4.1.4.3	2.4.1.4.4
2.4.1.5.1	2.4.1.5.2	2.4.1.5.3	2.4.1.5.4	2.4.1.6.1	2.4.1.6.2	2.4.1.6.3	2.4.1.6.4
2.4.1.7.1	2.4.1.7.2	2.4.1.7.3	2.4.1.7.4	2.4.1.8.1	2.4.1.8.2	2.4.1.8.3	2.4.1.8.4
2.4.2.1.1	2.4.2.1.2	2.4.2.1.3	2.4.2.1.4	2.4.2.2.1	2.4.2.2.2	2.4.2.2.3	2.4.2.2.4
2.4.2.3.1	2.4.2.3.2	2.4.2.3.3	2.4.2.3.4	2.4.2.4.1	2.4.2.4.2	2.4.2.4.3	2.4.2.4.4
2.4.2.5.1	2.4.2.5.2	2.4.2.5.3	2.4.2.5.4	2.4.2.6.1	2.4.2.6.2	2.4.2.6.3	2.4.2.6.4
2.4.2.7.1	2.4.2.7.2	2.4.2.7.3	2.4.2.7.4	2.4.2.8.1	2.4.2.8.2	2.4.2.8.3	2.4.2.8.4
2.4.3.1.1	2.4.3.1.2	2.4.3.1.3	2.4.3.1.4	2.4.3.2.1	2.4.3.2.2	2.4.3.2.3	2.4.3.2.4
2.4.3.3.1	2.4.3.3.2	2.4.3.3.3	2.4.3.3.4	2.4.3.4.1	2.4.3.4.2	2.4.3.4.3	2.4.3.4.4
2.4.3.5.1	2.4.3.5.2	2.4.3.5.3	2.4.3.5.4	2.4.3.6.1	2.4.3.6.2	2.4.3.6.3	2.4.3.6.4
2.4.3.7.1	2.4.3.7.2	2.4.3.7.3	2.4.3.7.4	2.4.3.8.1	2.4.3.8.2	2.4.3.8.3	2.4.3.8.4
2.4.4.1.1	2.4.4.1.2	2.4.4.1.3	2.4.4.1.4	2.4.4.2.1	2.4.4.2.2	2.4.4.2.3	2.4.4.2.4
2.4.4.3.1	2.4.4.3.2	2.4.4.3.3	2.4.4.3.4	2.4.4.4.1	2.4.4.4.2	2.4.4.4.3	2.4.4.4.4

[⚡ 1e]

[illegible]

[丑 1f]

[illegible]

[표 1g]

3.2.4.1.1	3.2.4.1.2	3.2.4.1.3	3.2.4.1.4	3.2.4.2.1	3.2.4.2.2	3.2.4.2.3	3.2.4.2.4
3.2.4.3.1	3.2.4.3.2	3.2.4.3.3	3.2.4.3.4	3.2.4.4.1	3.2.4.4.2	3.2.4.4.3	3.2.4.4.4
3.2.4.5.1	3.2.4.5.2	3.2.4.5.3	3.2.4.5.4	3.2.4.6.1	3.2.4.6.2	3.2.4.6.3	3.2.4.6.4
3.2.4.7.1	3.2.4.7.2	3.2.4.7.3	3.2.4.7.4	3.2.4.8.1	3.2.4.8.2	3.2.4.8.3	3.2.4.8.4
3.3.1.1.1	3.3.1.1.2	3.3.1.1.3	3.3.1.1.4	3.3.1.2.1	3.3.1.2.2	3.3.1.2.3	3.3.1.2.4
3.3.1.3.1	3.3.1.3.2	3.3.1.3.3	3.3.1.3.4	3.3.1.4.1	3.3.1.4.2	3.3.1.4.3	3.3.1.4.4
3.3.1.5.1	3.3.1.5.2	3.3.1.5.3	3.3.1.5.4	3.3.1.6.1	3.3.1.6.2	3.3.1.6.3	3.3.1.6.4
3.3.1.7.1	3.3.1.7.2	3.3.1.7.3	3.3.1.7.4	3.3.1.8.1	3.3.1.8.2	3.3.1.8.3	3.3.1.8.4
3.3.2.1.1	3.3.2.1.2	3.3.2.1.3	3.3.2.1.4	3.3.2.2.1	3.3.2.2.2	3.3.2.2.3	3.3.2.2.4
3.3.2.3.1	3.3.2.3.2	3.3.2.3.3	3.3.2.3.4	3.3.2.4.1	3.3.2.4.2	3.3.2.4.3	3.3.2.4.4
3.3.2.5.1	3.3.2.5.2	3.3.2.5.3	3.3.2.5.4	3.3.2.6.1	3.3.2.6.2	3.3.2.6.3	3.3.2.6.4
3.3.2.7.1	3.3.2.7.2	3.3.2.7.3	3.3.2.7.4	3.3.2.8.1	3.3.2.8.2	3.3.2.8.3	3.3.2.8.4
3.3.3.1.1	3.3.3.1.2	3.3.3.1.3	3.3.3.1.4	3.3.3.2.1	3.3.3.2.2	3.3.3.2.3	3.3.3.2.4
3.3.3.3.1	3.3.3.3.2	3.3.3.3.3	3.3.3.3.4	3.3.3.4.1	3.3.3.4.2	3.3.3.4.3	3.3.3.4.4
3.3.3.5.1	3.3.3.5.2	3.3.3.5.3	3.3.3.5.4	3.3.3.6.1	3.3.3.6.2	3.3.3.6.3	3.3.3.6.4
3.3.3.7.1	3.3.3.7.2	3.3.3.7.3	3.3.3.7.4	3.3.3.8.1	3.3.3.8.2	3.3.3.8.3	3.3.3.8.4
3.3.4.1.1	3.3.4.1.2	3.3.4.1.3	3.3.4.1.4	3.3.4.2.1	3.3.4.2.2	3.3.4.2.3	3.3.4.2.4
3.3.4.3.1	3.3.4.3.2	3.3.4.3.3	3.3.4.3.4	3.3.4.4.1	3.3.4.4.2	3.3.4.4.3	3.3.4.4.4
3.3.4.5.1	3.3.4.5.2	3.3.4.5.3	3.3.4.5.4	3.3.4.6.1	3.3.4.6.2	3.3.4.6.3	3.3.4.6.4
3.3.4.7.1	3.3.4.7.2	3.3.4.7.3	3.3.4.7.4	3.3.4.8.1	3.3.4.8.2	3.3.4.8.3	3.3.4.8.4
3.4.1.1.1	3.4.1.1.2	3.4.1.1.3	3.4.1.1.4	3.4.1.2.1	3.4.1.2.2	3.4.1.2.3	3.4.1.2.4
3.4.1.3.1	3.4.1.3.2	3.4.1.3.3	3.4.1.3.4	3.4.1.4.1	3.4.1.4.2	3.4.1.4.3	3.4.1.4.4
3.4.1.5.1	3.4.1.5.2	3.4.1.5.3	3.4.1.5.4	3.4.1.6.1	3.4.1.6.2	3.4.1.6.3	3.4.1.6.4
3.4.1.7.1	3.4.1.7.2	3.4.1.7.3	3.4.1.7.4	3.4.1.8.1	3.4.1.8.2	3.4.1.8.3	3.4.1.8.4
3.4.2.1.1	3.4.2.1.2	3.4.2.1.3	3.4.2.1.4	3.4.2.2.1	3.4.2.2.2	3.4.2.2.3	3.4.2.2.4
3.4.2.3.1	3.4.2.3.2	3.4.2.3.3	3.4.2.3.4	3.4.2.4.1	3.4.2.4.2	3.4.2.4.3	3.4.2.4.4
3.4.2.5.1	3.4.2.5.2	3.4.2.5.3	3.4.2.5.4	3.4.2.6.1	3.4.2.6.2	3.4.2.6.3	3.4.2.6.4
3.4.2.7.1	3.4.2.7.2	3.4.2.7.3	3.4.2.7.4	3.4.2.8.1	3.4.2.8.2	3.4.2.8.3	3.4.2.8.4
3.4.3.1.1	3.4.3.1.2	3.4.3.1.3	3.4.3.1.4	3.4.3.2.1	3.4.3.2.2	3.4.3.2.3	3.4.3.2.4
3.4.3.3.1	3.4.3.3.2	3.4.3.3.3	3.4.3.3.4	3.4.3.4.1	3.4.3.4.2	3.4.3.4.3	3.4.3.4.4
3.4.3.5.1	3.4.3.5.2	3.4.3.5.3	3.4.3.5.4	3.4.3.6.1	3.4.3.6.2	3.4.3.6.3	3.4.3.6.4
3.4.3.7.1	3.4.3.7.2	3.4.3.7.3	3.4.3.7.4	3.4.3.8.1	3.4.3.8.2	3.4.3.8.3	3.4.3.8.4
3.4.4.1.1	3.4.4.1.2	3.4.4.1.3	3.4.4.1.4	3.4.4.2.1	3.4.4.2.2	3.4.4.2.3	3.4.4.2.4
3.4.4.3.1	3.4.4.3.2	3.4.4.3.3	3.4.4.3.4	3.4.4.4.1	3.4.4.4.2	3.4.4.4.3	3.4.4.4.4
3.4.4.5.1	3.4.4.5.2	3.4.4.5.3	3.4.4.5.4	3.4.4.6.1	3.4.4.6.2	3.4.4.6.3	3.4.4.6.4
3.4.4.7.1	3.4.4.7.2	3.4.4.7.3	3.4.4.7.4	3.4.4.8.1	3.4.4.8.2	3.4.4.8.3	3.4.4.8.4
3.5.1.1.1	3.5.1.1.2	3.5.1.1.3	3.5.1.1.4	3.5.1.2.1	3.5.1.2.2	3.5.1.2.3	3.5.1.2.4
3.5.1.3.1	3.5.1.3.2	3.5.1.3.3	3.5.1.3.4	3.5.1.4.1	3.5.1.4.2	3.5.1.4.3	3.5.1.4.4
3.5.1.5.1	3.5.1.5.2	3.5.1.5.3	3.5.1.5.4	3.5.1.6.1	3.5.1.6.2	3.5.1.6.3	3.5.1.6.4
3.5.1.7.1	3.5.1.7.2	3.5.1.7.3	3.5.1.7.4	3.5.1.8.1	3.5.1.8.2	3.5.1.8.3	3.5.1.8.4
3.5.2.1.1	3.5.2.1.2	3.5.2.1.3	3.5.2.1.4	3.5.2.2.1	3.5.2.2.2	3.5.2.2.3	3.5.2.2.4
3.5.2.3.1	3.5.2.3.2	3.5.2.3.3	3.5.2.3.4	3.5.2.4.1	3.5.2.4.2	3.5.2.4.3	3.5.2.4.4
3.5.2.5.1	3.5.2.5.2	3.5.2.5.3	3.5.2.5.4	3.5.2.6.1	3.5.2.6.2	3.5.2.6.3	3.5.2.6.4
3.5.2.7.1	3.5.2.7.2	3.5.2.7.3	3.5.2.7.4	3.5.2.8.1	3.5.2.8.2	3.5.2.8.3	3.5.2.8.4
3.5.3.1.1	3.5.3.1.2	3.5.3.1.3	3.5.3.1.4	3.5.3.2.1	3.5.3.2.2	3.5.3.2.3	3.5.3.2.4
3.5.3.3.1	3.5.3.3.2	3.5.3.3.3	3.5.3.3.4	3.5.3.4.1	3.5.3.4.2	3.5.3.4.3	3.5.3.4.4
3.5.3.5.1	3.5.3.5.2	3.5.3.5.3	3.5.3.5.4	3.5.3.6.1	3.5.3.6.2	3.5.3.6.3	3.5.3.6.4

[표 1h]

3.5.3.7.1	3.5.3.7.2	3.5.3.7.3	3.5.3.7.4	3.5.3.8.1	3.5.3.8.2	3.5.3.8.3	3.5.3.8.4
3.5.4.1.1	3.5.4.1.2	3.5.4.1.3	3.5.4.1.4	3.5.4.2.1	3.5.4.2.2	3.5.4.2.3	3.5.4.2.4
3.5.4.3.1	3.5.4.3.2	3.5.4.3.3	3.5.4.3.4	3.5.4.4.1	3.5.4.4.2	3.5.4.4.3	3.5.4.4.4
3.5.4.5.1	3.5.4.5.2	3.5.4.5.3	3.5.4.5.4	3.5.4.6.1	3.5.4.6.2	3.5.4.6.3	3.5.4.6.4
3.5.4.7.1	3.5.4.7.2	3.5.4.7.3	3.5.4.7.4	3.5.4.8.1	3.5.4.8.2	3.5.4.8.3	3.5.4.8.4
3.6.1.1.1	3.6.1.1.2	3.6.1.1.3	3.6.1.1.4	3.6.1.2.1	3.6.1.2.2	3.6.1.2.3	3.6.1.2.4
3.6.1.3.1	3.6.1.3.2	3.6.1.3.3	3.6.1.3.4	3.6.1.4.1	3.6.1.4.2	3.6.1.4.3	3.6.1.4.4
3.6.1.5.1	3.6.1.5.2	3.6.1.5.3	3.6.1.5.4	3.6.1.6.1	3.6.1.6.2	3.6.1.6.3	3.6.1.6.4
3.6.1.7.1	3.6.1.7.2	3.6.1.7.3	3.6.1.7.4	3.6.1.8.1	3.6.1.8.2	3.6.1.8.3	3.6.1.8.4
3.6.2.1.1	3.6.2.1.2	3.6.2.1.3	3.6.2.1.4	3.6.2.2.1	3.6.2.2.2	3.6.2.2.3	3.6.2.2.4
3.6.2.3.1	3.6.2.3.2	3.6.2.3.3	3.6.2.3.4	3.6.2.4.1	3.6.2.4.2	3.6.2.4.3	3.6.2.4.4
3.6.2.5.1	3.6.2.5.2	3.6.2.5.3	3.6.2.5.4	3.6.2.6.1	3.6.2.6.2	3.6.2.6.3	3.6.2.6.4
3.6.2.7.1	3.6.2.7.2	3.6.2.7.3	3.6.2.7.4	3.6.2.8.1	3.6.2.8.2	3.6.2.8.3	3.6.2.8.4
3.6.3.1.1	3.6.3.1.2	3.6.3.1.3	3.6.3.1.4	3.6.3.2.1	3.6.3.2.2	3.6.3.2.3	3.6.3.2.4
3.6.3.3.1	3.6.3.3.2	3.6.3.3.3	3.6.3.3.4	3.6.3.4.1	3.6.3.4.2	3.6.3.4.3	3.6.3.4.4
3.6.3.5.1	3.6.3.5.2	3.6.3.5.3	3.6.3.5.4	3.6.3.6.1	3.6.3.6.2	3.6.3.6.3	3.6.3.6.4
3.6.3.7.1	3.6.3.7.2	3.6.3.7.3	3.6.3.7.4	3.6.3.8.1	3.6.3.8.2	3.6.3.8.3	3.6.3.8.4
3.6.4.1.1	3.6.4.1.2	3.6.4.1.3	3.6.4.1.4	3.6.4.2.1	3.6.4.2.2	3.6.4.2.3	3.6.4.2.4
3.6.4.3.1	3.6.4.3.2	3.6.4.3.3	3.6.4.3.4	3.6.4.4.1	3.6.4.4.2	3.6.4.4.3	3.6.4.4.4
3.6.4.5.1	3.6.4.5.2	3.6.4.5.3	3.6.4.5.4	3.6.4.6.1	3.6.4.6.2	3.6.4.6.3	3.6.4.6.4
3.6.4.7.1	3.6.4.7.2	3.6.4.7.3	3.6.4.7.4	3.6.4.8.1	3.6.4.8.2	3.6.4.8.3	3.6.4.8.4
3.7.1.1.1	3.7.1.1.2	3.7.1.1.3	3.7.1.1.4	3.7.1.2.1	3.7.1.2.2	3.7.1.2.3	3.7.1.2.4
3.7.1.3.1	3.7.1.3.2	3.7.1.3.3	3.7.1.3.4	3.7.1.4.1	3.7.1.4.2	3.7.1.4.3	3.7.1.4.4
3.7.1.5.1	3.7.1.5.2	3.7.1.5.3	3.7.1.5.4	3.7.1.6.1	3.7.1.6.2	3.7.1.6.3	3.7.1.6.4
3.7.1.7.1	3.7.1.7.2	3.7.1.7.3	3.7.1.7.4	3.7.1.8.1	3.7.1.8.2	3.7.1.8.3	3.7.1.8.4
3.7.2.1.1	3.7.2.1.2	3.7.2.1.3	3.7.2.1.4	3.7.2.2.1	3.7.2.2.2	3.7.2.2.3	3.7.2.2.4
3.7.2.3.1	3.7.2.3.2	3.7.2.3.3	3.7.2.3.4	3.7.2.4.1	3.7.2.4.2	3.7.2.4.3	3.7.2.4.4
3.7.2.5.1	3.7.2.5.2	3.7.2.5.3	3.7.2.5.4	3.7.2.6.1	3.7.2.6.2	3.7.2.6.3	3.7.2.6.4
3.7.2.7.1	3.7.2.7.2	3.7.2.7.3	3.7.2.7.4	3.7.2.8.1	3.7.2.8.2	3.7.2.8.3	3.7.2.8.4
3.7.3.1.1	3.7.3.1.2	3.7.3.1.3	3.7.3.1.4	3.7.3.2.1	3.7.3.2.2	3.7.3.2.3	3.7.3.2.4
3.7.3.3.1	3.7.3.3.2	3.7.3.3.3	3.7.3.3.4	3.7.3.4.1	3.7.3.4.2	3.7.3.4.3	3.7.3.4.4
3.7.3.5.1	3.7.3.5.2	3.7.3.5.3	3.7.3.5.4	3.7.3.6.1	3.7.3.6.2	3.7.3.6.3	3.7.3.6.4
3.7.3.7.1	3.7.3.7.2	3.7.3.7.3	3.7.3.7.4	3.7.3.8.1	3.7.3.8.2	3.7.3.8.3	3.7.3.8.4
3.7.4.1.1	3.7.4.1.2	3.7.4.1.3	3.7.4.1.4	3.7.4.2.1	3.7.4.2.2	3.7.4.2.3	3.7.4.2.4
3.7.4.3.1	3.7.4.3.2	3.7.4.3.3	3.7.4.3.4	3.7.4.4.1	3.7.4.4.2	3.7.4.4.3	3.7.4.4.4
3.7.4.5.1	3.7.4.5.2	3.7.4.5.3	3.7.4.5.4	3.7.4.6.1	3.7.4.6.2	3.7.4.6.3	3.7.4.6.4
3.7.4.7.1	3.7.4.7.2	3.7.4.7.3	3.7.4.7.4	3.7.4.8.1	3.7.4.8.2	3.7.4.8.3	3.7.4.8.4
3.8.1.1.1	3.8.1.1.2	3.8.1.1.3	3.8.1.1.4	3.8.1.2.1	3.8.1.2.2	3.8.1.2.3	3.8.1.2.4
3.8.1.3.1	3.8.1.3.2	3.8.1.3.3	3.8.1.3.4	3.8.1.4.1	3.8.1.4.2	3.8.1.4.3	3.8.1.4.4
3.8.1.5.1	3.8.1.5.2	3.8.1.5.3	3.8.1.5.4	3.8.1.6.1	3.8.1.6.2	3.8.1.6.3	3.8.1.6.4
3.8.1.7.1	3.8.1.7.2	3.8.1.7.3	3.8.1.7.4	3.8.1.8.1	3.8.1.8.2	3.8.1.8.3	3.8.1.8.4
3.8.2.1.1	3.8.2.1.2	3.8.2.1.3	3.8.2.1.4	3.8.2.2.1	3.8.2.2.2	3.8.2.2.3	3.8.2.2.4
3.8.2.3.1	3.8.2.3.2	3.8.2.3.3	3.8.2.3.4	3.8.2.4.1	3.8.2.4.2	3.8.2.4.3	3.8.2.4.4
3.8.2.5.1	3.8.2.5.2	3.8.2.5.3	3.8.2.5.4	3.8.2.6.1	3.8.2.6.2	3.8.2.6.3	3.8.2.6.4
3.8.2.7.1	3.8.2.7.2	3.8.2.7.3	3.8.2.7.4	3.8.2.8.1	3.8.2.8.2	3.8.2.8.3	3.8.2.8.4
3.8.3.1.1	3.8.3.1.2	3.8.3.1.3	3.8.3.1.4	3.8.3.2.1	3.8.3.2.2	3.8.3.2.3	3.8.3.2.4

[표 1i]

3.8.3.3.1	3.8.3.3.2	3.8.3.3.3	3.8.3.3.4	3.8.3.4.1	3.8.3.4.2	3.8.3.4.3	3.8.3.4.4
3.8.3.5.1	3.8.3.5.2	3.8.3.5.3	3.8.3.5.4	3.8.3.6.1	3.8.3.6.2	3.8.3.6.3	3.8.3.6.4
3.8.3.7.1	3.8.3.7.2	3.8.3.7.3	3.8.3.7.4	3.8.3.8.1	3.8.3.8.2	3.8.3.8.3	3.8.3.8.4
3.8.4.1.1	3.8.4.1.2	3.8.4.1.3	3.8.4.1.4	3.8.4.2.1	3.8.4.2.2	3.8.4.2.3	3.8.4.2.4
3.8.4.3.1	3.8.4.3.2	3.8.4.3.3	3.8.4.3.4	3.8.4.4.1	3.8.4.4.2	3.8.4.4.3	3.8.4.4.4
3.8.4.5.1	3.8.4.5.2	3.8.4.5.3	3.8.4.5.4	3.8.4.6.1	3.8.4.6.2	3.8.4.6.3	3.8.4.6.4
3.8.4.7.1	3.8.4.7.2	3.8.4.7.3	3.8.4.7.4	3.8.4.8.1	3.8.4.8.2	3.8.4.8.3	3.8.4.8.4
4.1.1.1.1	4.1.1.1.2	4.1.1.1.3	4.1.1.1.4	4.1.1.2.1	4.1.1.2.2	4.1.1.2.3	4.1.1.2.4
4.1.1.3.1	4.1.1.3.2	4.1.1.3.3	4.1.1.3.4	4.1.1.4.1	4.1.1.4.2	4.1.1.4.3	4.1.1.4.4
4.1.1.5.1	4.1.1.5.2	4.1.1.5.3	4.1.1.5.4	4.1.1.6.1	4.1.1.6.2	4.1.1.6.3	4.1.1.6.4
4.1.1.7.1	4.1.1.7.2	4.1.1.7.3	4.1.1.7.4	4.1.1.8.1	4.1.1.8.2	4.1.1.8.3	4.1.1.8.4
4.1.2.1.1	4.1.2.1.2	4.1.2.1.3	4.1.2.1.4	4.1.2.2.1	4.1.2.2.2	4.1.2.2.3	4.1.2.2.4
4.1.2.3.1	4.1.2.3.2	4.1.2.3.3	4.1.2.3.4	4.1.2.4.1	4.1.2.4.2	4.1.2.4.3	4.1.2.4.4
4.1.2.5.1	4.1.2.5.2	4.1.2.5.3	4.1.2.5.4	4.1.2.6.1	4.1.2.6.2	4.1.2.6.3	4.1.2.6.4
4.1.2.7.1	4.1.2.7.2	4.1.2.7.3	4.1.2.7.4	4.1.2.8.1	4.1.2.8.2	4.1.2.8.3	4.1.2.8.4
4.1.3.1.1	4.1.3.1.2	4.1.3.1.3	4.1.3.1.4	4.1.3.2.1	4.1.3.2.2	4.1.3.2.3	4.1.3.2.4
4.1.3.3.1	4.1.3.3.2	4.1.3.3.3	4.1.3.3.4	4.1.3.4.1	4.1.3.4.2	4.1.3.4.3	4.1.3.4.4
4.1.3.5.1	4.1.3.5.2	4.1.3.5.3	4.1.3.5.4	4.1.3.6.1	4.1.3.6.2	4.1.3.6.3	4.1.3.6.4
4.1.3.7.1	4.1.3.7.2	4.1.3.7.3	4.1.3.7.4	4.1.3.8.1	4.1.3.8.2	4.1.3.8.3	4.1.3.8.4
4.1.4.1.1	4.1.4.1.2	4.1.4.1.3	4.1.4.1.4	4.1.4.2.1	4.1.4.2.2	4.1.4.2.3	4.1.4.2.4
4.1.4.3.1	4.1.4.3.2	4.1.4.3.3	4.1.4.3.4	4.1.4.4.1	4.1.4.4.2	4.1.4.4.3	4.1.4.4.4
4.1.4.5.1	4.1.4.5.2	4.1.4.5.3	4.1.4.5.4	4.1.4.6.1	4.1.4.6.2	4.1.4.6.3	4.1.4.6.4
4.1.4.7.1	4.1.4.7.2	4.1.4.7.3	4.1.4.7.4	4.1.4.8.1	4.1.4.8.2	4.1.4.8.3	4.1.4.8.4
4.2.1.1.1	4.2.1.1.2	4.2.1.1.3	4.2.1.1.4	4.2.1.2.1	4.2.1.2.2	4.2.1.2.3	4.2.1.2.4
4.2.1.3.1	4.2.1.3.2	4.2.1.3.3	4.2.1.3.4	4.2.1.4.1	4.2.1.4.2	4.2.1.4.3	4.2.1.4.4
4.2.1.5.1	4.2.1.5.2	4.2.1.5.3	4.2.1.5.4	4.2.1.6.1	4.2.1.6.2	4.2.1.6.3	4.2.1.6.4
4.2.1.7.1	4.2.1.7.2	4.2.1.7.3	4.2.1.7.4	4.2.1.8.1	4.2.1.8.2	4.2.1.8.3	4.2.1.8.4
4.2.2.1.1	4.2.2.1.2	4.2.2.1.3	4.2.2.1.4	4.2.2.2.1	4.2.2.2.2	4.2.2.2.3	4.2.2.2.4
4.2.2.3.1	4.2.2.3.2	4.2.2.3.3	4.2.2.3.4	4.2.2.4.1	4.2.2.4.2	4.2.2.4.3	4.2.2.4.4
4.2.2.5.1	4.2.2.5.2	4.2.2.5.3	4.2.2.5.4	4.2.2.6.1	4.2.2.6.2	4.2.2.6.3	4.2.2.6.4
4.2.2.7.1	4.2.2.7.2	4.2.2.7.3	4.2.2.7.4	4.2.2.8.1	4.2.2.8.2	4.2.2.8.3	4.2.2.8.4
4.2.3.1.1	4.2.3.1.2	4.2.3.1.3	4.2.3.1.4	4.2.3.2.1	4.2.3.2.2	4.2.3.2.3	4.2.3.2.4
4.2.3.3.1	4.2.3.3.2	4.2.3.3.3	4.2.3.3.4	4.2.3.4.1	4.2.3.4.2	4.2.3.4.3	4.2.3.4.4
4.2.3.5.1	4.2.3.5.2	4.2.3.5.3	4.2.3.5.4	4.2.3.6.1	4.2.3.6.2	4.2.3.6.3	4.2.3.6.4
4.2.3.7.1	4.2.3.7.2	4.2.3.7.3	4.2.3.7.4	4.2.3.8.1	4.2.3.8.2	4.2.3.8.3	4.2.3.8.4
4.2.4.1.1	4.2.4.1.2	4.2.4.1.3	4.2.4.1.4	4.2.4.2.1	4.2.4.2.2	4.2.4.2.3	4.2.4.2.4
4.2.4.3.1	4.2.4.3.2	4.2.4.3.3	4.2.4.3.4	4.2.4.4.1	4.2.4.4.2	4.2.4.4.3	4.2.4.4.4
4.2.4.5.1	4.2.4.5.2	4.2.4.5.3	4.2.4.5.4	4.2.4.6.1	4.2.4.6.2	4.2.4.6.3	4.2.4.6.4
4.2.4.7.1	4.2.4.7.2	4.2.4.7.3	4.2.4.7.4	4.2.4.8.1	4.2.4.8.2	4.2.4.8.3	4.2.4.8.4
4.3.1.1.1	4.3.1.1.2	4.3.1.1.3	4.3.1.1.4	4.3.1.2.1	4.3.1.2.2	4.3.1.2.3	4.3.1.2.4
4.3.1.3.1	4.3.1.3.2	4.3.1.3.3	4.3.1.3.4	4.3.1.4.1	4.3.1.4.2	4.3.1.4.3	4.3.1.4.4
4.3.1.5.1	4.3.1.5.2	4.3.1.5.3	4.3.1.5.4	4.3.1.6.1	4.3.1.6.2	4.3.1.6.3	4.3.1.6.4
4.3.1.7.1	4.3.1.7.2	4.3.1.7.3	4.3.1.7.4	4.3.1.8.1	4.3.1.8.2	4.3.1.8.3	4.3.1.8.4
4.3.2.1.1	4.3.2.1.2	4.3.2.1.3	4.3.2.1.4	4.3.2.2.1	4.3.2.2.2	4.3.2.2.3	4.3.2.2.4
4.3.2.3.1	4.3.2.3.2	4.3.2.3.3	4.3.2.3.4	4.3.2.4.1	4.3.2.4.2	4.3.2.4.3	4.3.2.4.4
4.3.2.5.1	4.3.2.5.2	4.3.2.5.3	4.3.2.5.4	4.3.2.6.1	4.3.2.6.2	4.3.2.6.3	4.3.2.6.4
4.3.2.7.1	4.3.2.7.2	4.3.2.7.3	4.3.2.7.4	4.3.2.8.1	4.3.2.8.2	4.3.2.8.3	4.3.2.8.4
4.3.3.1.1	4.3.3.1.2	4.3.3.1.3	4.3.3.1.4	4.3.3.2.1	4.3.3.2.2	4.3.3.2.3	4.3.3.2.4

[표 1j]

4.3.3.3.1	4.3.3.3.2	4.3.3.3.3	4.3.3.3.4	4.3.3.4.1	4.3.3.4.2	4.3.3.4.3	4.3.3.4.4
4.3.3.5.1	4.3.3.5.2	4.3.3.5.3	4.3.3.5.4	4.3.3.6.1	4.3.3.6.2	4.3.3.6.3	4.3.3.6.4
4.3.3.7.1	4.3.3.7.2	4.3.3.7.3	4.3.3.7.4	4.3.3.8.1	4.3.3.8.2	4.3.3.8.3	4.3.3.8.4
4.3.4.1.1	4.3.4.1.2	4.3.4.1.3	4.3.4.1.4	4.3.4.2.1	4.3.4.2.2	4.3.4.2.3	4.3.4.2.4
4.3.4.3.1	4.3.4.3.2	4.3.4.3.3	4.3.4.3.4	4.3.4.4.1	4.3.4.4.2	4.3.4.4.3	4.3.4.4.4
4.3.4.5.1	4.3.4.5.2	4.3.4.5.3	4.3.4.5.4	4.3.4.6.1	4.3.4.6.2	4.3.4.6.3	4.3.4.6.4
4.3.4.7.1	4.3.4.7.2	4.3.4.7.3	4.3.4.7.4	4.3.4.8.1	4.3.4.8.2	4.3.4.8.3	4.3.4.8.4
4.4.1.1.1	4.4.1.1.2	4.4.1.1.3	4.4.1.1.4	4.4.1.2.1	4.4.1.2.2	4.4.1.2.3	4.4.1.2.4
4.4.1.3.1	4.4.1.3.2	4.4.1.3.3	4.4.1.3.4	4.4.1.4.1	4.4.1.4.2	4.4.1.4.3	4.4.1.4.4
4.4.1.5.1	4.4.1.5.2	4.4.1.5.3	4.4.1.5.4	4.4.1.6.1	4.4.1.6.2	4.4.1.6.3	4.4.1.6.4
4.4.1.7.1	4.4.1.7.2	4.4.1.7.3	4.4.1.7.4	4.4.1.8.1	4.4.1.8.2	4.4.1.8.3	4.4.1.8.4
4.4.2.1.1	4.4.2.1.2	4.4.2.1.3	4.4.2.1.4	4.4.2.2.1	4.4.2.2.2	4.4.2.2.3	4.4.2.2.4
4.4.2.3.1	4.4.2.3.2	4.4.2.3.3	4.4.2.3.4	4.4.2.4.1	4.4.2.4.2	4.4.2.4.3	4.4.2.4.4
4.4.2.5.1	4.4.2.5.2	4.4.2.5.3	4.4.2.5.4	4.4.2.6.1	4.4.2.6.2	4.4.2.6.3	4.4.2.6.4
4.4.2.7.1	4.4.2.7.2	4.4.2.7.3	4.4.2.7.4	4.4.2.8.1	4.4.2.8.2	4.4.2.8.3	4.4.2.8.4
4.4.3.1.1	4.4.3.1.2	4.4.3.1.3	4.4.3.1.4	4.4.3.2.1	4.4.3.2.2	4.4.3.2.3	4.4.3.2.4
4.4.3.3.1	4.4.3.3.2	4.4.3.3.3	4.4.3.3.4	4.4.3.4.1	4.4.3.4.2	4.4.3.4.3	4.4.3.4.4
4.4.3.5.1	4.4.3.5.2	4.4.3.5.3	4.4.3.5.4	4.4.3.6.1	4.4.3.6.2	4.4.3.6.3	4.4.3.6.4
4.4.3.7.1	4.4.3.7.2	4.4.3.7.3	4.4.3.7.4	4.4.3.8.1	4.4.3.8.2	4.4.3.8.3	4.4.3.8.4
4.4.4.1.1	4.4.4.1.2	4.4.4.1.3	4.4.4.1.4	4.4.4.2.1	4.4.4.2.2	4.4.4.2.3	4.4.4.2.4
4.4.4.3.1	4.4.4.3.2	4.4.4.3.3	4.4.4.3.4	4.4.4.4.1	4.4.4.4.2	4.4.4.4.3	4.4.4.4.4
4.4.4.5.1	4.4.4.5.2	4.4.4.5.3	4.4.4.5.4	4.4.4.6.1	4.4.4.6.2	4.4.4.6.3	4.4.4.6.4
4.4.4.7.1	4.4.4.7.2	4.4.4.7.3	4.4.4.7.4	4.4.4.8.1	4.4.4.8.2	4.4.4.8.3	4.4.4.8.4
4.5.1.1.1	4.5.1.1.2	4.5.1.1.3	4.5.1.1.4	4.5.1.2.1	4.5.1.2.2	4.5.1.2.3	4.5.1.2.4
4.5.1.3.1	4.5.1.3.2	4.5.1.3.3	4.5.1.3.4	4.5.1.4.1	4.5.1.4.2	4.5.1.4.3	4.5.1.4.4
4.5.1.5.1	4.5.1.5.2	4.5.1.5.3	4.5.1.5.4	4.5.1.6.1	4.5.1.6.2	4.5.1.6.3	4.5.1.6.4
4.5.1.7.1	4.5.1.7.2	4.5.1.7.3	4.5.1.7.4	4.5.1.8.1	4.5.1.8.2	4.5.1.8.3	4.5.1.8.4
4.5.2.1.1	4.5.2.1.2	4.5.2.1.3	4.5.2.1.4	4.5.2.2.1	4.5.2.2.2	4.5.2.2.3	4.5.2.2.4
4.5.2.3.1	4.5.2.3.2	4.5.2.3.3	4.5.2.3.4	4.5.2.4.1	4.5.2.4.2	4.5.2.4.3	4.5.2.4.4
4.5.2.5.1	4.5.2.5.2	4.5.2.5.3	4.5.2.5.4	4.5.2.6.1	4.5.2.6.2	4.5.2.6.3	4.5.2.6.4
4.5.2.7.1	4.5.2.7.2	4.5.2.7.3	4.5.2.7.4	4.5.2.8.1	4.5.2.8.2	4.5.2.8.3	4.5.2.8.4
4.5.3.1.1	4.5.3.1.2	4.5.3.1.3	4.5.3.1.4	4.5.3.2.1	4.5.3.2.2	4.5.3.2.3	4.5.3.2.4
4.5.3.3.1	4.5.3.3.2	4.5.3.3.3	4.5.3.3.4	4.5.3.4.1	4.5.3.4.2	4.5.3.4.3	4.5.3.4.4
4.5.3.5.1	4.5.3.5.2	4.5.3.5.3	4.5.3.5.4	4.5.3.6.1	4.5.3.6.2	4.5.3.6.3	4.5.3.6.4
4.5.3.7.1	4.5.3.7.2	4.5.3.7.3	4.5.3.7.4	4.5.3.8.1	4.5.3.8.2	4.5.3.8.3	4.5.3.8.4
4.5.4.1.1	4.5.4.1.2	4.5.4.1.3	4.5.4.1.4	4.5.4.2.1	4.5.4.2.2	4.5.4.2.3	4.5.4.2.4
4.5.4.3.1	4.5.4.3.2	4.5.4.3.3	4.5.4.3.4	4.5.4.4.1	4.5.4.4.2	4.5.4.4.3	4.5.4.4.4
4.5.4.5.1	4.5.4.5.2	4.5.4.5.3	4.5.4.5.4	4.5.4.6.1	4.5.4.6.2	4.5.4.6.3	4.5.4.6.4
4.5.4.7.1	4.5.4.7.2	4.5.4.7.3	4.5.4.7.4	4.5.4.8.1	4.5.4.8.2	4.5.4.8.3	4.5.4.8.4
4.6.1.1.1	4.6.1.1.2	4.6.1.1.3	4.6.1.1.4	4.6.1.2.1	4.6.1.2.2	4.6.1.2.3	4.6.1.2.4
4.6.1.3.1	4.6.1.3.2	4.6.1.3.3	4.6.1.3.4	4.6.1.4.1	4.6.1.4.2	4.6.1.4.3	4.6.1.4.4
4.6.1.5.1	4.6.1.5.2	4.6.1.5.3	4.6.1.5.4	4.6.1.6.1	4.6.1.6.2	4.6.1.6.3	4.6.1.6.4
4.6.1.7.1	4.6.1.7.2	4.6.1.7.3	4.6.1.7.4	4.6.1.8.1	4.6.1.8.2	4.6.1.8.3	4.6.1.8.4
4.6.2.1.1	4.6.2.1.2	4.6.2.1.3	4.6.2.1.4	4.6.2.2.1	4.6.2.2.2	4.6.2.2.3	4.6.2.2.4
4.6.2.3.1	4.6.2.3.2	4.6.2.3.3	4.6.2.3.4	4.6.2.4.1	4.6.2.4.2	4.6.2.4.3	4.6.2.4.4
4.6.2.5.1	4.6.2.5.2	4.6.2.5.3	4.6.2.5.4	4.6.2.6.1	4.6.2.6.2	4.6.2.6.3	4.6.2.6.4
4.6.2.7.1	4.6.2.7.2	4.6.2.7.3	4.6.2.7.4	4.6.2.8.1	4.6.2.8.2	4.6.2.8.3	4.6.2.8.4

[표 1k]

4.6.3.1.1	4.6.3.1.2	4.6.3.1.3	4.6.3.1.4	4.6.3.2.1	4.6.3.2.2	4.6.3.2.3	4.6.3.2.4
4.6.3.3.1	4.6.3.3.2	4.6.3.3.3	4.6.3.3.4	4.6.3.4.1	4.6.3.4.2	4.6.3.4.3	4.6.3.4.4
4.6.3.5.1	4.6.3.5.2	4.6.3.5.3	4.6.3.5.4	4.6.3.6.1	4.6.3.6.2	4.6.3.6.3	4.6.3.6.4
4.6.3.7.1	4.6.3.7.2	4.6.3.7.3	4.6.3.7.4	4.6.3.8.1	4.6.3.8.2	4.6.3.8.3	4.6.3.8.4
4.6.4.1.1	4.6.4.1.2	4.6.4.1.3	4.6.4.1.4	4.6.4.2.1	4.6.4.2.2	4.6.4.2.3	4.6.4.2.4
4.6.4.3.1	4.6.4.3.2	4.6.4.3.3	4.6.4.3.4	4.6.4.4.1	4.6.4.4.2	4.6.4.4.3	4.6.4.4.4
4.6.4.5.1	4.6.4.5.2	4.6.4.5.3	4.6.4.5.4	4.6.4.6.1	4.6.4.6.2	4.6.4.6.3	4.6.4.6.4
4.6.4.7.1	4.6.4.7.2	4.6.4.7.3	4.6.4.7.4	4.6.4.8.1	4.6.4.8.2	4.6.4.8.3	4.6.4.8.4
4.7.1.1.1	4.7.1.1.2	4.7.1.1.3	4.7.1.1.4	4.7.1.2.1	4.7.1.2.2	4.7.1.2.3	4.7.1.2.4
4.7.1.3.1	4.7.1.3.2	4.7.1.3.3	4.7.1.3.4	4.7.1.4.1	4.7.1.4.2	4.7.1.4.3	4.7.1.4.4
4.7.1.5.1	4.7.1.5.2	4.7.1.5.3	4.7.1.5.4	4.7.1.6.1	4.7.1.6.2	4.7.1.6.3	4.7.1.6.4
4.7.1.7.1	4.7.1.7.2	4.7.1.7.3	4.7.1.7.4	4.7.1.8.1	4.7.1.8.2	4.7.1.8.3	4.7.1.8.4
4.7.2.1.1	4.7.2.1.2	4.7.2.1.3	4.7.2.1.4	4.7.2.2.1	4.7.2.2.2	4.7.2.2.3	4.7.2.2.4
4.7.2.3.1	4.7.2.3.2	4.7.2.3.3	4.7.2.3.4	4.7.2.4.1	4.7.2.4.2	4.7.2.4.3	4.7.2.4.4
4.7.2.5.1	4.7.2.5.2	4.7.2.5.3	4.7.2.5.4	4.7.2.6.1	4.7.2.6.2	4.7.2.6.3	4.7.2.6.4
4.7.2.7.1	4.7.2.7.2	4.7.2.7.3	4.7.2.7.4	4.7.2.8.1	4.7.2.8.2	4.7.2.8.3	4.7.2.8.4
4.7.3.1.1	4.7.3.1.2	4.7.3.1.3	4.7.3.1.4	4.7.3.2.1	4.7.3.2.2	4.7.3.2.3	4.7.3.2.4
4.7.3.3.1	4.7.3.3.2	4.7.3.3.3	4.7.3.3.4	4.7.3.4.1	4.7.3.4.2	4.7.3.4.3	4.7.3.4.4
4.7.3.5.1	4.7.3.5.2	4.7.3.5.3	4.7.3.5.4	4.7.3.6.1	4.7.3.6.2	4.7.3.6.3	4.7.3.6.4
4.7.3.7.1	4.7.3.7.2	4.7.3.7.3	4.7.3.7.4	4.7.3.8.1	4.7.3.8.2	4.7.3.8.3	4.7.3.8.4
4.7.4.1.1	4.7.4.1.2	4.7.4.1.3	4.7.4.1.4	4.7.4.2.1	4.7.4.2.2	4.7.4.2.3	4.7.4.2.4
4.7.4.3.1	4.7.4.3.2	4.7.4.3.3	4.7.4.3.4	4.7.4.4.1	4.7.4.4.2	4.7.4.4.3	4.7.4.4.4
4.7.4.5.1	4.7.4.5.2	4.7.4.5.3	4.7.4.5.4	4.7.4.6.1	4.7.4.6.2	4.7.4.6.3	4.7.4.6.4
4.7.4.7.1	4.7.4.7.2	4.7.4.7.3	4.7.4.7.4	4.7.4.8.1	4.7.4.8.2	4.7.4.8.3	4.7.4.8.4
4.8.1.1.1	4.8.1.1.2	4.8.1.1.3	4.8.1.1.4	4.8.1.2.1	4.8.1.2.2	4.8.1.2.3	4.8.1.2.4
4.8.1.3.1	4.8.1.3.2	4.8.1.3.3	4.8.1.3.4	4.8.1.4.1	4.8.1.4.2	4.8.1.4.3	4.8.1.4.4
4.8.1.5.1	4.8.1.5.2	4.8.1.5.3	4.8.1.5.4	4.8.1.6.1	4.8.1.6.2	4.8.1.6.3	4.8.1.6.4
4.8.1.7.1	4.8.1.7.2	4.8.1.7.3	4.8.1.7.4	4.8.1.8.1	4.8.1.8.2	4.8.1.8.3	4.8.1.8.4
4.8.2.1.1	4.8.2.1.2	4.8.2.1.3	4.8.2.1.4	4.8.2.2.1	4.8.2.2.2	4.8.2.2.3	4.8.2.2.4
4.8.2.3.1	4.8.2.3.2	4.8.2.3.3	4.8.2.3.4	4.8.2.4.1	4.8.2.4.2	4.8.2.4.3	4.8.2.4.4
4.8.2.5.1	4.8.2.5.2	4.8.2.5.3	4.8.2.5.4	4.8.2.6.1	4.8.2.6.2	4.8.2.6.3	4.8.2.6.4
4.8.2.7.1	4.8.2.7.2	4.8.2.7.3	4.8.2.7.4	4.8.2.8.1	4.8.2.8.2	4.8.2.8.3	4.8.2.8.4
4.8.3.1.1	4.8.3.1.2	4.8.3.1.3	4.8.3.1.4	4.8.3.2.1	4.8.3.2.2	4.8.3.2.3	4.8.3.2.4
4.8.3.3.1	4.8.3.3.2	4.8.3.3.3	4.8.3.3.4	4.8.3.4.1	4.8.3.4.2	4.8.3.4.3	4.8.3.4.4
4.8.3.5.1	4.8.3.5.2	4.8.3.5.3	4.8.3.5.4	4.8.3.6.1	4.8.3.6.2	4.8.3.6.3	4.8.3.6.4
4.8.3.7.1	4.8.3.7.2	4.8.3.7.3	4.8.3.7.4	4.8.3.8.1	4.8.3.8.2	4.8.3.8.3	4.8.3.8.4
4.8.4.1.1	4.8.4.1.2	4.8.4.1.3	4.8.4.1.4	4.8.4.2.1	4.8.4.2.2	4.8.4.2.3	4.8.4.2.4
4.8.4.3.1	4.8.4.3.2	4.8.4.3.3	4.8.4.3.4	4.8.4.4.1	4.8.4.4.2	4.8.4.4.3	4.8.4.4.4
4.8.4.5.1	4.8.4.5.2	4.8.4.5.3	4.8.4.5.4	4.8.4.6.1	4.8.4.6.2	4.8.4.6.3	4.8.4.6.4
4.8.4.7.1	4.8.4.7.2	4.8.4.7.3	4.8.4.7.4	4.8.4.8.1	4.8.4.8.2	4.8.4.8.3	4.8.4.8.4
5.1.1.1.1	5.1.1.1.2	5.1.1.1.3	5.1.1.1.4	5.1.1.2.1	5.1.1.2.2	5.1.1.2.3	5.1.1.2.4
5.1.1.3.1	5.1.1.3.2	5.1.1.3.3	5.1.1.3.4	5.1.1.4.1	5.1.1.4.2	5.1.1.4.3	5.1.1.4.4
5.1.1.5.1	5.1.1.5.2	5.1.1.5.3	5.1.1.5.4	5.1.1.6.1	5.1.1.6.2	5.1.1.6.3	5.1.1.6.4
5.1.1.7.1	5.1.1.7.2	5.1.1.7.3	5.1.1.7.4	5.1.1.8.1	5.1.1.8.2	5.1.1.8.3	5.1.1.8.4
5.1.2.1.1	5.1.2.1.2	5.1.2.1.3	5.1.2.1.4	5.1.2.2.1	5.1.2.2.2	5.1.2.2.3	5.1.2.2.4
5.1.2.3.1	5.1.2.3.2	5.1.2.3.3	5.1.2.3.4	5.1.2.4.1	5.1.2.4.2	5.1.2.4.3	5.1.2.4.4
5.1.2.5.1	5.1.2.5.2	5.1.2.5.3	5.1.2.5.4	5.1.2.6.1	5.1.2.6.2	5.1.2.6.3	5.1.2.6.4

[표 11]

5.1.2.7.1	5.1.2.7.2	5.1.2.7.3	5.1.2.7.4	5.1.2.8.1	5.1.2.8.2	5.1.2.8.3	5.1.2.8.4
5.1.3.1.1	5.1.3.1.2	5.1.3.1.3	5.1.3.1.4	5.1.3.2.1	5.1.3.2.2	5.1.3.2.3	5.1.3.2.4
5.1.3.3.1	5.1.3.3.2	5.1.3.3.3	5.1.3.3.4	5.1.3.4.1	5.1.3.4.2	5.1.3.4.3	5.1.3.4.4
5.1.3.5.1	5.1.3.5.2	5.1.3.5.3	5.1.3.5.4	5.1.3.6.1	5.1.3.6.2	5.1.3.6.3	5.1.3.6.4
5.1.3.7.1	5.1.3.7.2	5.1.3.7.3	5.1.3.7.4	5.1.3.8.1	5.1.3.8.2	5.1.3.8.3	5.1.3.8.4
5.1.4.1.1	5.1.4.1.2	5.1.4.1.3	5.1.4.1.4	5.1.4.2.1	5.1.4.2.2	5.1.4.2.3	5.1.4.2.4
5.1.4.3.1	5.1.4.3.2	5.1.4.3.3	5.1.4.3.4	5.1.4.4.1	5.1.4.4.2	5.1.4.4.3	5.1.4.4.4
5.1.4.5.1	5.1.4.5.2	5.1.4.5.3	5.1.4.5.4	5.1.4.6.1	5.1.4.6.2	5.1.4.6.3	5.1.4.6.4
5.1.4.7.1	5.1.4.7.2	5.1.4.7.3	5.1.4.7.4	5.1.4.8.1	5.1.4.8.2	5.1.4.8.3	5.1.4.8.4
5.2.1.1.1	5.2.1.1.2	5.2.1.1.3	5.2.1.1.4	5.2.1.2.1	5.2.1.2.2	5.2.1.2.3	5.2.1.2.4
5.2.1.3.1	5.2.1.3.2	5.2.1.3.3	5.2.1.3.4	5.2.1.4.1	5.2.1.4.2	5.2.1.4.3	5.2.1.4.4
5.2.1.5.1	5.2.1.5.2	5.2.1.5.3	5.2.1.5.4	5.2.1.6.1	5.2.1.6.2	5.2.1.6.3	5.2.1.6.4
5.2.1.7.1	5.2.1.7.2	5.2.1.7.3	5.2.1.7.4	5.2.1.8.1	5.2.1.8.2	5.2.1.8.3	5.2.1.8.4
5.2.2.1.1	5.2.2.1.2	5.2.2.1.3	5.2.2.1.4	5.2.2.2.1	5.2.2.2.2	5.2.2.2.3	5.2.2.2.4
5.2.2.3.1	5.2.2.3.2	5.2.2.3.3	5.2.2.3.4	5.2.2.4.1	5.2.2.4.2	5.2.2.4.3	5.2.2.4.4
5.2.2.5.1	5.2.2.5.2	5.2.2.5.3	5.2.2.5.4	5.2.2.6.1	5.2.2.6.2	5.2.2.6.3	5.2.2.6.4
5.2.2.7.1	5.2.2.7.2	5.2.2.7.3	5.2.2.7.4	5.2.2.8.1	5.2.2.8.2	5.2.2.8.3	5.2.2.8.4
5.2.3.1.1	5.2.3.1.2	5.2.3.1.3	5.2.3.1.4	5.2.3.2.1	5.2.3.2.2	5.2.3.2.3	5.2.3.2.4
5.2.3.3.1	5.2.3.3.2	5.2.3.3.3	5.2.3.3.4	5.2.3.4.1	5.2.3.4.2	5.2.3.4.3	5.2.3.4.4
5.2.3.5.1	5.2.3.5.2	5.2.3.5.3	5.2.3.5.4	5.2.3.6.1	5.2.3.6.2	5.2.3.6.3	5.2.3.6.4
5.2.3.7.1	5.2.3.7.2	5.2.3.7.3	5.2.3.7.4	5.2.3.8.1	5.2.3.8.2	5.2.3.8.3	5.2.3.8.4
5.2.4.1.1	5.2.4.1.2	5.2.4.1.3	5.2.4.1.4	5.2.4.2.1	5.2.4.2.2	5.2.4.2.3	5.2.4.2.4
5.2.4.3.1	5.2.4.3.2	5.2.4.3.3	5.2.4.3.4	5.2.4.4.1	5.2.4.4.2	5.2.4.4.3	5.2.4.4.4
5.2.4.5.1	5.2.4.5.2	5.2.4.5.3	5.2.4.5.4	5.2.4.6.1	5.2.4.6.2	5.2.4.6.3	5.2.4.6.4
5.2.4.7.1	5.2.4.7.2	5.2.4.7.3	5.2.4.7.4	5.2.4.8.1	5.2.4.8.2	5.2.4.8.3	5.2.4.8.4
5.3.1.1.1	5.3.1.1.2	5.3.1.1.3	5.3.1.1.4	5.3.1.2.1	5.3.1.2.2	5.3.1.2.3	5.3.1.2.4
5.3.1.3.1	5.3.1.3.2	5.3.1.3.3	5.3.1.3.4	5.3.1.4.1	5.3.1.4.2	5.3.1.4.3	5.3.1.4.4
5.3.1.5.1	5.3.1.5.2	5.3.1.5.3	5.3.1.5.4	5.3.1.6.1	5.3.1.6.2	5.3.1.6.3	5.3.1.6.4
5.3.1.7.1	5.3.1.7.2	5.3.1.7.3	5.3.1.7.4	5.3.1.8.1	5.3.1.8.2	5.3.1.8.3	5.3.1.8.4
5.3.2.1.1	5.3.2.1.2	5.3.2.1.3	5.3.2.1.4	5.3.2.2.1	5.3.2.2.2	5.3.2.2.3	5.3.2.2.4
5.3.2.3.1	5.3.2.3.2	5.3.2.3.3	5.3.2.3.4	5.3.2.4.1	5.3.2.4.2	5.3.2.4.3	5.3.2.4.4
5.3.2.5.1	5.3.2.5.2	5.3.2.5.3	5.3.2.5.4	5.3.2.6.1	5.3.2.6.2	5.3.2.6.3	5.3.2.6.4
5.3.2.7.1	5.3.2.7.2	5.3.2.7.3	5.3.2.7.4	5.3.2.8.1	5.3.2.8.2	5.3.2.8.3	5.3.2.8.4
5.3.3.1.1	5.3.3.1.2	5.3.3.1.3	5.3.3.1.4	5.3.3.2.1	5.3.3.2.2	5.3.3.2.3	5.3.3.2.4
5.3.3.3.1	5.3.3.3.2	5.3.3.3.3	5.3.3.3.4	5.3.3.4.1	5.3.3.4.2	5.3.3.4.3	5.3.3.4.4
5.3.3.5.1	5.3.3.5.2	5.3.3.5.3	5.3.3.5.4	5.3.3.6.1	5.3.3.6.2	5.3.3.6.3	5.3.3.6.4
5.3.3.7.1	5.3.3.7.2	5.3.3.7.3	5.3.3.7.4	5.3.3.8.1	5.3.3.8.2	5.3.3.8.3	5.3.3.8.4
5.3.4.1.1	5.3.4.1.2	5.3.4.1.3	5.3.4.1.4	5.3.4.2.1	5.3.4.2.2	5.3.4.2.3	5.3.4.2.4
5.3.4.3.1	5.3.4.3.2	5.3.4.3.3	5.3.4.3.4	5.3.4.4.1	5.3.4.4.2	5.3.4.4.3	5.3.4.4.4
5.3.4.5.1	5.3.4.5.2	5.3.4.5.3	5.3.4.5.4	5.3.4.6.1	5.3.4.6.2	5.3.4.6.3	5.3.4.6.4
5.3.4.7.1	5.3.4.7.2	5.3.4.7.3	5.3.4.7.4	5.3.4.8.1	5.3.4.8.2	5.3.4.8.3	5.3.4.8.4
5.4.1.1.1	5.4.1.1.2	5.4.1.1.3	5.4.1.1.4	5.4.1.2.1	5.4.1.2.2	5.4.1.2.3	5.4.1.2.4
5.4.1.3.1	5.4.1.3.2	5.4.1.3.3	5.4.1.3.4	5.4.1.4.1	5.4.1.4.2	5.4.1.4.3	5.4.1.4.4
5.4.1.5.1	5.4.1.5.2	5.4.1.5.3	5.4.1.5.4	5.4.1.6.1	5.4.1.6.2	5.4.1.6.3	5.4.1.6.4
5.4.1.7.1	5.4.1.7.2	5.4.1.7.3	5.4.1.7.4	5.4.1.8.1	5.4.1.8.2	5.4.1.8.3	5.4.1.8.4
5.4.2.1.1	5.4.2.1.2	5.4.2.1.3	5.4.2.1.4	5.4.2.2.1	5.4.2.2.2	5.4.2.2.3	5.4.2.2.4
5.4.2.3.1	5.4.2.3.2	5.4.2.3.3	5.4.2.3.4	5.4.2.4.1	5.4.2.4.2	5.4.2.4.3	5.4.2.4.4

[丑 1m]

5.4.2.5.1	5.4.2.5.2	5.4.2.5.3	5.4.2.5.4	5.4.2.6.1	5.4.2.6.2	5.4.2.6.3	5.4.2.6.4
5.4.2.7.1	5.4.2.7.2	5.4.2.7.3	5.4.2.7.4	5.4.2.8.1	5.4.2.8.2	5.4.2.8.3	5.4.2.8.4
5.4.3.1.1	5.4.3.1.2	5.4.3.1.3	5.4.3.1.4	5.4.3.2.1	5.4.3.2.2	5.4.3.2.3	5.4.3.2.4
5.4.3.3.1	5.4.3.3.2	5.4.3.3.3	5.4.3.3.4	5.4.3.4.1	5.4.3.4.2	5.4.3.4.3	5.4.3.4.4
5.4.3.5.1	5.4.3.5.2	5.4.3.5.3	5.4.3.5.4	5.4.3.6.1	5.4.3.6.2	5.4.3.6.3	5.4.3.6.4
5.4.3.7.1	5.4.3.7.2	5.4.3.7.3	5.4.3.7.4	5.4.3.3.1	5.4.3.8.2	5.4.3.8.3	5.4.3.8.4
5.4.4.1.1	5.4.4.1.2	5.4.4.1.3	5.4.4.1.4	5.4.4.2.1	5.4.4.2.2	5.4.4.2.3	5.4.4.2.4
5.4.4.3.1	5.4.4.3.2	5.4.4.3.3	5.4.4.3.4	5.4.4.4.1	5.4.4.4.2	5.4.4.4.3	5.4.4.4.4
5.4.4.5.1	5.4.4.5.2	5.4.4.5.3	5.4.4.5.4	5.4.4.6.1	5.4.4.6.2	5.4.4.6.3	5.4.4.6.4
5.4.4.7.1	5.4.4.7.2	5.4.4.7.3	5.4.4.7.4	5.4.4.8.1	5.4.4.8.2	5.4.4.8.3	5.4.4.8.4
5.5.1.1.1	5.5.1.1.2	5.5.1.1.3	5.5.1.1.4	5.5.1.2.1	5.5.1.2.2	5.5.1.2.3	5.5.1.2.4
5.5.1.3.1	5.5.1.3.2	5.5.1.3.3	5.5.1.3.4	5.5.1.4.1	5.5.1.4.2	5.5.1.4.3	5.5.1.4.4
5.5.1.5.1	5.5.1.5.2	5.5.1.5.3	5.5.1.5.4	5.5.1.6.1	5.5.1.6.2	5.5.1.6.3	5.5.1.6.4
5.5.1.7.1	5.5.1.7.2	5.5.1.7.3	5.5.1.7.4	5.5.1.8.1	5.5.1.8.2	5.5.1.8.3	5.5.1.8.4
5.5.2.1.1	5.5.2.1.2	5.5.2.1.3	5.5.2.1.4	5.5.2.2.1	5.5.2.2.2	5.5.2.2.3	5.5.2.2.4
5.5.2.3.1	5.5.2.3.2	5.5.2.3.3	5.5.2.3.4	5.5.2.4.1	5.5.2.4.2	5.5.2.4.3	5.5.2.4.4
5.5.2.5.1	5.5.2.5.2	5.5.2.5.3	5.5.2.5.4	5.5.2.6.1	5.5.2.6.2	5.5.2.6.3	5.5.2.6.4
5.5.2.7.1	5.5.2.7.2	5.5.2.7.3	5.5.2.7.4	5.5.2.8.1	5.5.2.8.2	5.5.2.8.3	5.5.2.8.4
5.5.3.1.1	5.5.3.1.2	5.5.3.1.3	5.5.3.1.4	5.5.3.2.1	5.5.3.2.2	5.5.3.2.3	5.5.3.2.4
5.5.3.3.1	5.5.3.3.2	5.5.3.3.3	5.5.3.3.4	5.5.3.4.1	5.5.3.4.2	5.5.3.4.3	5.5.3.4.4
5.5.3.5.1	5.5.3.5.2	5.5.3.5.3	5.5.3.5.4	5.5.3.6.1	5.5.3.6.2	5.5.3.6.3	5.5.3.6.4
5.5.3.7.1	5.5.3.7.2	5.5.3.7.3	5.5.3.7.4	5.5.3.8.1	5.5.3.8.2	5.5.3.8.3	5.5.3.8.4
5.5.4.1.1	5.5.4.1.2	5.5.4.1.3	5.5.4.1.4	5.5.4.2.1	5.5.4.2.2	5.5.4.2.3	5.5.4.2.4
5.5.4.3.1	5.5.4.3.2	5.5.4.3.3	5.5.4.3.4	5.5.4.4.1	5.5.4.4.2	5.5.4.4.3	5.5.4.4.4
5.5.4.5.1	5.5.4.5.2	5.5.4.5.3	5.5.4.5.4	5.5.4.6.1	5.5.4.6.2	5.5.4.6.3	5.5.4.6.4
5.5.4.7.1	5.5.4.7.2	5.5.4.7.3	5.5.4.7.4	5.5.4.8.1	5.5.4.8.2	5.5.4.8.3	5.5.4.8.4
5.6.1.1.1	5.6.1.1.2	5.6.1.1.3	5.6.1.1.4	5.6.1.2.1	5.6.1.2.2	5.6.1.2.3	5.6.1.2.4
5.6.1.3.1	5.6.1.3.2	5.6.1.3.3	5.6.1.3.4	5.6.1.4.1	5.6.1.4.2	5.6.1.4.3	5.6.1.4.4
5.6.1.5.1	5.6.1.5.2	5.6.1.5.3	5.6.1.5.4	5.6.1.6.1	5.6.1.6.2	5.6.1.6.3	5.6.1.6.4
5.6.1.7.1	5.6.1.7.2	5.6.1.7.3	5.6.1.7.4	5.6.1.8.1	5.6.1.8.2	5.6.1.8.3	5.6.1.8.4
5.6.2.1.1	5.6.2.1.2	5.6.2.1.3	5.6.2.1.4	5.6.2.2.1	5.6.2.2.2	5.6.2.2.3	5.6.2.2.4
5.6.2.3.1	5.6.2.3.2	5.6.2.3.3	5.6.2.3.4	5.6.2.4.1	5.6.2.4.2	5.6.2.4.3	5.6.2.4.4
5.6.2.5.1	5.6.2.5.2	5.6.2.5.3	5.6.2.5.4	5.6.2.6.1	5.6.2.6.2	5.6.2.6.3	5.6.2.6.4
5.6.2.7.1	5.6.2.7.2	5.6.2.7.3	5.6.2.7.4	5.6.2.8.1	5.6.2.8.2	5.6.2.8.3	5.6.2.8.4
5.6.3.1.1	5.6.3.1.2	5.6.3.1.3	5.6.3.1.4	5.6.3.2.1	5.6.3.2.2	5.6.3.2.3	5.6.3.2.4
5.6.3.3.1	5.6.3.3.2	5.6.3.3.3	5.6.3.3.4	5.6.3.4.1	5.6.3.4.2	5.6.3.4.3	5.6.3.4.4
5.6.3.5.1	5.6.3.5.2	5.6.3.5.3	5.6.3.5.4	5.6.3.6.1	5.6.3.6.2	5.6.3.6.3	5.6.3.6.4
5.6.3.7.1	5.6.3.7.2	5.6.3.7.3	5.6.3.7.4	5.6.3.8.1	5.6.3.8.2	5.6.3.8.3	5.6.3.8.4
5.6.4.1.1	5.6.4.1.2	5.6.4.1.3	5.6.4.1.4	5.6.4.2.1	5.6.4.2.2	5.6.4.2.3	5.6.4.2.4
5.6.4.3.1	5.6.4.3.2	5.6.4.3.3	5.6.4.3.4	5.6.4.4.1	5.6.4.4.2	5.6.4.4.3	5.6.4.4.4
5.6.4.5.1	5.6.4.5.2	5.6.4.5.3	5.6.4.5.4	5.6.4.6.1	5.6.4.6.2	5.6.4.6.3	5.6.4.6.4
5.6.4.7.1	5.6.4.7.2	5.6.4.7.3	5.6.4.7.4	5.6.4.8.1	5.6.4.8.2	5.6.4.8.3	5.6.4.8.4
5.7.1.1.1	5.7.1.1.2	5.7.1.1.3	5.7.1.1.4	5.7.1.2.1	5.7.1.2.2	5.7.1.2.3	5.7.1.2.4
5.7.1.3.1	5.7.1.3.2	5.7.1.3.3	5.7.1.3.4	5.7.1.4.1	5.7.1.4.2	5.7.1.4.3	5.7.1.4.4
5.7.1.5.1	5.7.1.5.2	5.7.1.5.3	5.7.1.5.4	5.7.1.6.1	5.7.1.6.2	5.7.1.6.3	5.7.1.6.4
5.7.1.7.1	5.7.1.7.2	5.7.1.7.3	5.7.1.7.4	5.7.1.8.1	5.7.1.8.2	5.7.1.8.3	5.7.1.8.4
5.7.2.1.1	5.7.2.1.2	5.7.2.1.3	5.7.2.1.4	5.7.2.2.1	5.7.2.2.2	5.7.2.2.3	5.7.2.2.4
5.7.2.3.1	5.7.2.3.2	5.7.2.3.3	5.7.2.3.4	5.7.2.4.1	5.7.2.4.2	5.7.2.4.3	5.7.2.4.4

[\mathbb{Y} 1n]

[illegible]

[丑 10]

6.2.2.5.1	6.2.2.5.2	6.2.2.5.3	6.2.2.5.4	6.2.2.6.1	6.2.2.6.2	6.2.2.6.3	6.2.2.6.4
6.2.2.7.1	6.2.2.7.2	6.2.2.7.3	6.2.2.7.4	6.2.2.8.1	6.2.2.8.2	6.2.2.8.3	6.2.2.8.4
6.2.3.1.1	6.2.3.1.2	6.2.3.1.3	6.2.3.1.4	6.2.3.2.1	6.2.3.2.2	6.2.3.2.3	6.2.3.2.4
6.2.3.3.1	6.2.3.3.2	6.2.3.3.3	6.2.3.3.4	6.2.3.4.1	6.2.3.4.2	6.2.3.4.3	6.2.3.4.4
6.2.3.5.1	6.2.3.5.2	6.2.3.5.3	6.2.3.5.4	6.2.3.6.1	6.2.3.6.2	6.2.3.6.3	6.2.3.6.4
6.2.3.7.1	6.2.3.7.2	6.2.3.7.3	6.2.3.7.4	6.2.3.8.1	6.2.3.8.2	6.2.3.8.3	6.2.3.8.4
6.2.4.1.1	6.2.4.1.2	6.2.4.1.3	6.2.4.1.4	6.2.4.2.1	6.2.4.2.2	6.2.4.2.3	6.2.4.2.4
6.2.4.3.1	6.2.4.3.2	6.2.4.3.3	6.2.4.3.4	6.2.4.4.1	6.2.4.4.2	6.2.4.4.3	6.2.4.4.4
6.2.4.5.1	6.2.4.5.2	6.2.4.5.3	6.2.4.5.4	6.2.4.6.1	6.2.4.6.2	6.2.4.6.3	6.2.4.6.4
6.2.4.7.1	6.2.4.7.2	6.2.4.7.3	6.2.4.7.4	6.2.4.8.1	6.2.4.8.2	6.2.4.8.3	6.2.4.8.4
6.3.1.1.1	6.3.1.1.2	6.3.1.1.3	6.3.1.1.4	6.3.1.2.1	6.3.1.2.2	6.3.1.2.3	6.3.1.2.4
6.3.1.3.1	6.3.1.3.2	6.3.1.3.3	6.3.1.3.4	6.3.1.4.1	6.3.1.4.2	6.3.1.4.3	6.3.1.4.4
6.3.1.5.1	6.3.1.5.2	6.3.1.5.3	6.3.1.5.4	6.3.1.6.1	6.3.1.6.2	6.3.1.6.3	6.3.1.6.4
6.3.1.7.1	6.3.1.7.2	6.3.1.7.3	6.3.1.7.4	6.3.1.8.1	6.3.1.8.2	6.3.1.8.3	6.3.1.8.4
6.3.2.1.1	6.3.2.1.2	6.3.2.1.3	6.3.2.1.4	6.3.2.2.1	6.3.2.2.2	6.3.2.2.3	6.3.2.2.4
6.3.2.3.1	6.3.2.3.2	6.3.2.3.3	6.3.2.3.4	6.3.2.4.1	6.3.2.4.2	6.3.2.4.3	6.3.2.4.4
6.3.2.5.1	6.3.2.5.2	6.3.2.5.3	6.3.2.5.4	6.3.2.6.1	6.3.2.6.2	6.3.2.6.3	6.3.2.6.4
6.3.2.7.1	6.3.2.7.2	6.3.2.7.3	6.3.2.7.4	6.3.2.8.1	6.3.2.8.2	6.3.2.8.3	6.3.2.8.4
6.3.3.1.1	6.3.3.1.2	6.3.3.1.3	6.3.3.1.4	6.3.3.2.1	6.3.3.2.2	6.3.3.2.3	6.3.3.2.4
6.3.3.3.1	6.3.3.3.2	6.3.3.3.3	6.3.3.3.4	6.3.3.4.1	6.3.3.4.2	6.3.3.4.3	6.3.3.4.4
6.3.3.5.1	6.3.3.5.2	6.3.3.5.3	6.3.3.5.4	6.3.3.6.1	6.3.3.6.2	6.3.3.6.3	6.3.3.6.4
6.3.3.7.1	6.3.3.7.2	6.3.3.7.3	6.3.3.7.4	6.3.3.8.1	6.3.3.8.2	6.3.3.8.3	6.3.3.8.4
6.3.4.1.1	6.3.4.1.2	6.3.4.1.3	6.3.4.1.4	6.3.4.2.1	6.3.4.2.2	6.3.4.2.3	6.3.4.2.4
6.3.4.3.1	6.3.4.3.2	6.3.4.3.3	6.3.4.3.4	6.3.4.4.1	6.3.4.4.2	6.3.4.4.3	6.3.4.4.4
6.3.4.5.1	6.3.4.5.2	6.3.4.5.3	6.3.4.5.4	6.3.4.6.1	6.3.4.6.2	6.3.4.6.3	6.3.4.6.4
6.3.4.7.1	6.3.4.7.2	6.3.4.7.3	6.3.4.7.4	6.3.4.8.1	6.3.4.8.2	6.3.4.8.3	6.3.4.8.4
6.4.1.1.1	6.4.1.1.2	6.4.1.1.3	6.4.1.1.4	6.4.1.2.1	6.4.1.2.2	6.4.1.2.3	6.4.1.2.4
6.4.1.3.1	6.4.1.3.2	6.4.1.3.3	6.4.1.3.4	6.4.1.4.1	6.4.1.4.2	6.4.1.4.3	6.4.1.4.4
6.4.1.5.1	6.4.1.5.2	6.4.1.5.3	6.4.1.5.4	6.4.1.6.1	6.4.1.6.2	6.4.1.6.3	6.4.1.6.4
6.4.1.7.1	6.4.1.7.2	6.4.1.7.3	6.4.1.7.4	6.4.1.8.1	6.4.1.8.2	6.4.1.8.3	6.4.1.8.4
6.4.2.1.1	6.4.2.1.2	6.4.2.1.3	6.4.2.1.4	6.4.2.2.1	6.4.2.2.2	6.4.2.2.3	6.4.2.2.4
6.4.2.3.1	6.4.2.3.2	6.4.2.3.3	6.4.2.3.4	6.4.2.4.1	6.4.2.4.2	6.4.2.4.3	6.4.2.4.4
6.4.2.5.1	6.4.2.5.2	6.4.2.5.3	6.4.2.5.4	6.4.2.6.1	6.4.2.6.2	6.4.2.6.3	6.4.2.6.4
6.4.2.7.1	6.4.2.7.2	6.4.2.7.3	6.4.2.7.4	6.4.2.8.1	6.4.2.8.2	6.4.2.8.3	6.4.2.8.4
6.4.3.1.1	6.4.3.1.2	6.4.3.1.3	6.4.3.1.4	6.4.3.2.1	6.4.3.2.2	6.4.3.2.3	6.4.3.2.4
6.4.3.3.1	6.4.3.3.2	6.4.3.3.3	6.4.3.3.4	6.4.3.4.1	6.4.3.4.2	6.4.3.4.3	6.4.3.4.4
6.4.3.5.1	6.4.3.5.2	6.4.3.5.3	6.4.3.5.4	6.4.3.6.1	6.4.3.6.2	6.4.3.6.3	6.4.3.6.4
6.4.3.7.1	6.4.3.7.2	6.4.3.7.3	6.4.3.7.4	6.4.3.8.1	6.4.3.8.2	6.4.3.8.3	6.4.3.8.4
6.4.4.1.1	6.4.4.1.2	6.4.4.1.3	6.4.4.1.4	6.4.4.2.1	6.4.4.2.2	6.4.4.2.3	6.4.4.2.4
6.4.4.3.1	6.4.4.3.2	6.4.4.3.3	6.4.4.3.4	6.4.4.4.1	6.4.4.4.2	6.4.4.4.3	6.4.4.4.4
6.4.4.5.1	6.4.4.5.2	6.4.4.5.3	6.4.4.5.4	6.4.4.6.1	6.4.4.6.2	6.4.4.6.3	6.4.4.6.4
6.4.4.7.1	6.4.4.7.2	6.4.4.7.3	6.4.4.7.4	6.4.4.8.1	6.4.4.8.2	6.4.4.8.3	6.4.4.8.4
6.5.1.1.1	6.5.1.1.2	6.5.1.1.3	6.5.1.1.4	6.5.1.2.1	6.5.1.2.2	6.5.1.2.3	6.5.1.2.4
6.5.1.3.1	6.5.1.3.2	6.5.1.3.3	6.5.1.3.4	6.5.1.4.1	6.5.1.4.2	6.5.1.4.3	6.5.1.4.4
6.5.1.5.1	6.5.1.5.2	6.5.1.5.3	6.5.1.5.4	6.5.1.6.1	6.5.1.6.2	6.5.1.6.3	6.5.1.6.4
6.5.1.7.1	6.5.1.7.2	6.5.1.7.3	6.5.1.7.4	6.5.1.8.1	6.5.1.8.2	6.5.1.8.3	6.5.1.8.4
6.5.2.1.1	6.5.2.1.2	6.5.2.1.3	6.5.2.1.4	6.5.2.2.1	6.5.2.2.2	6.5.2.2.3	6.5.2.2.4
6.5.2.3.1	6.5.2.3.2	6.5.2.3.3	6.5.2.3.4	6.5.2.4.1	6.5.2.4.2	6.5.2.4.3	6.5.2.4.4

[1p]

6.5.2.5.1	6.5.2.5.2	6.5.2.5.3	6.5.2.5.4	6.5.2.6.1	6.5.2.6.2	6.5.2.6.3	6.5.2.6.4
6.5.2.7.1	6.5.2.7.2	6.5.2.7.3	6.5.2.7.4	6.5.2.8.1	6.5.2.8.2	6.5.2.8.3	6.5.2.8.4
6.5.3.1.1	6.5.3.1.2	6.5.3.1.3	6.5.3.1.4	6.5.3.2.1	6.5.3.2.2	6.5.3.2.3	6.5.3.2.4
6.5.3.3.1	6.5.3.3.2	6.5.3.3.3	6.5.3.3.4	6.5.3.4.1	6.5.3.4.2	6.5.3.4.3	6.5.3.4.4
6.5.3.5.1	6.5.3.5.2	6.5.3.5.3	6.5.3.5.4	6.5.3.6.1	6.5.3.6.2	6.5.3.6.3	6.5.3.6.4
6.5.3.7.1	6.5.3.7.2	6.5.3.7.3	6.5.3.7.4	6.5.3.8.1	6.5.3.8.2	6.5.3.8.3	6.5.3.8.4
6.5.4.1.1	6.5.4.1.2	6.5.4.1.3	6.5.4.1.4	6.5.4.2.1	6.5.4.2.2	6.5.4.2.3	6.5.4.2.4
6.5.4.3.1	6.5.4.3.2	6.5.4.3.3	6.5.4.3.4	6.5.4.4.1	6.5.4.4.2	6.5.4.4.3	6.5.4.4.4
6.5.4.5.1	6.5.4.5.2	6.5.4.5.3	6.5.4.5.4	6.5.4.6.1	6.5.4.6.2	6.5.4.6.3	6.5.4.6.4
6.5.4.7.1	6.5.4.7.2	6.5.4.7.3	6.5.4.7.4	6.5.4.8.1	6.5.4.8.2	6.5.4.8.3	6.5.4.8.4
6.6.1.1.1	6.6.1.1.2	6.6.1.1.3	6.6.1.1.4	6.6.1.2.1	6.6.1.2.2	6.6.1.2.3	6.6.1.2.4
6.6.1.3.1	6.6.1.3.2	6.6.1.3.3	6.6.1.3.4	6.6.1.4.1	6.6.1.4.2	6.6.1.4.3	6.6.1.4.4
6.6.1.5.1	6.6.1.5.2	6.6.1.5.3	6.6.1.5.4	6.6.1.6.1	6.6.1.6.2	6.6.1.6.3	6.6.1.6.4
6.6.1.7.1	6.6.1.7.2	6.6.1.7.3	6.6.1.7.4	6.6.1.8.1	6.6.1.8.2	6.6.1.8.3	6.6.1.8.4
6.6.2.1.1	6.6.2.1.2	6.6.2.1.3	6.6.2.1.4	6.6.2.2.1	6.6.2.2.2	6.6.2.2.3	6.6.2.2.4
6.6.2.3.1	6.6.2.3.2	6.6.2.3.3	6.6.2.3.4	6.6.2.4.1	6.6.2.4.2	6.6.2.4.3	6.6.2.4.4
6.6.2.5.1	6.6.2.5.2	6.6.2.5.3	6.6.2.5.4	6.6.2.6.1	6.6.2.6.2	6.6.2.6.3	6.6.2.6.4
6.6.2.7.1	6.6.2.7.2	6.6.2.7.3	6.6.2.7.4	6.6.2.8.1	6.6.2.8.2	6.6.2.8.3	6.6.2.8.4
6.6.3.1.1	6.6.3.1.2	6.6.3.1.3	6.6.3.1.4	6.6.3.2.1	6.6.3.2.2	6.6.3.2.3	6.6.3.2.4
6.6.3.3.1	6.6.3.3.2	6.6.3.3.3	6.6.3.3.4	6.6.3.4.1	6.6.3.4.2	6.6.3.4.3	6.6.3.4.4
6.6.3.5.1	6.6.3.5.2	6.6.3.5.3	6.6.3.5.4	6.6.3.6.1	6.6.3.6.2	6.6.3.6.3	6.6.3.6.4
6.6.3.7.1	6.6.3.7.2	6.6.3.7.3	6.6.3.7.4	6.6.3.8.1	6.6.3.8.2	6.6.3.8.3	6.6.3.8.4
6.6.4.1.1	6.6.4.1.2	6.6.4.1.3	6.6.4.1.4	6.6.4.2.1	6.6.4.2.2	6.6.4.2.3	6.6.4.2.4
6.6.4.3.1	6.6.4.3.2	6.6.4.3.3	6.6.4.3.4	6.6.4.4.1	6.6.4.4.2	6.6.4.4.3	6.6.4.4.4
6.6.4.5.1	6.6.4.5.2	6.6.4.5.3	6.6.4.5.4	6.6.4.6.1	6.6.4.6.2	6.6.4.6.3	6.6.4.6.4
6.6.4.7.1	6.6.4.7.2	6.6.4.7.3	6.6.4.7.4	6.6.4.8.1	6.6.4.8.2	6.6.4.8.3	6.6.4.8.4
6.7.1.1.1	6.7.1.1.2	6.7.1.1.3	6.7.1.1.4	6.7.1.2.1	6.7.1.2.2	6.7.1.2.3	6.7.1.2.4
6.7.1.3.1	6.7.1.3.2	6.7.1.3.3	6.7.1.3.4	6.7.1.4.1	6.7.1.4.2	6.7.1.4.3	6.7.1.4.4
6.7.1.5.1	6.7.1.5.2	6.7.1.5.3	6.7.1.5.4	6.7.1.6.1	6.7.1.6.2	6.7.1.6.3	6.7.1.6.4
6.7.1.7.1	6.7.1.7.2	6.7.1.7.3	6.7.1.7.4	6.7.1.8.1	6.7.1.8.2	6.7.1.8.3	6.7.1.8.4
6.7.2.1.1	6.7.2.1.2	6.7.2.1.3	6.7.2.1.4	6.7.2.2.1	6.7.2.2.2	6.7.2.2.3	6.7.2.2.4
6.7.2.3.1	6.7.2.3.2	6.7.2.3.3	6.7.2.3.4	6.7.2.4.1	6.7.2.4.2	6.7.2.4.3	6.7.2.4.4
6.7.2.5.1	6.7.2.5.2	6.7.2.5.3	6.7.2.5.4	6.7.2.6.1	6.7.2.6.2	6.7.2.6.3	6.7.2.6.4
6.7.2.7.1	6.7.2.7.2	6.7.2.7.3	6.7.2.7.4	6.7.2.8.1	6.7.2.8.2	6.7.2.8.3	6.7.2.8.4
6.7.3.1.1	6.7.3.1.2	6.7.3.1.3	6.7.3.1.4	6.7.3.2.1	6.7.3.2.2	6.7.3.2.3	6.7.3.2.4
6.7.3.3.1	6.7.3.3.2	6.7.3.3.3	6.7.3.3.4	6.7.3.4.1	6.7.3.4.2	6.7.3.4.3	6.7.3.4.4
6.7.3.5.1	6.7.3.5.2	6.7.3.5.3	6.7.3.5.4	6.7.3.6.1	6.7.3.6.2	6.7.3.6.3	6.7.3.6.4
6.7.3.7.1	6.7.3.7.2	6.7.3.7.3	6.7.3.7.4	6.7.3.8.1	6.7.3.8.2	6.7.3.8.3	6.7.3.8.4
6.7.4.1.1	6.7.4.1.2	6.7.4.1.3	6.7.4.1.4	6.7.4.2.1	6.7.4.2.2	6.7.4.2.3	6.7.4.2.4
6.7.4.3.1	6.7.4.3.2	6.7.4.3.3	6.7.4.3.4	6.7.4.4.1	6.7.4.4.2	6.7.4.4.3	6.7.4.4.4
6.7.4.5.1	6.7.4.5.2	6.7.4.5.3	6.7.4.5.4	6.7.4.6.1	6.7.4.6.2	6.7.4.6.3	6.7.4.6.4
6.7.4.7.1	6.7.4.7.2	6.7.4.7.3	6.7.4.7.4	6.7.4.8.1	6.7.4.8.2	6.7.4.8.3	6.7.4.8.4
6.8.1.1.1	6.8.1.1.2	6.8.1.1.3	6.8.1.1.4	6.8.1.2.1	6.8.1.2.2	6.8.1.2.3	6.8.1.2.4
6.8.1.3.1	6.8.1.3.2	6.8.1.3.3	6.8.1.3.4	6.8.1.4.1	6.8.1.4.2	6.8.1.4.3	6.8.1.4.4
6.8.1.5.1	6.8.1.5.2	6.8.1.5.3	6.8.1.5.4	6.8.1.6.1	6.8.1.6.2	6.8.1.6.3	6.8.1.6.4
6.8.1.7.1	6.8.1.7.2	6.8.1.7.3	6.8.1.7.4	6.8.1.8.1	6.8.1.8.2	6.8.1.8.3	6.8.1.8.4
6.8.2.1.1	6.8.2.1.2	6.8.2.1.3	6.8.2.1.4	6.8.2.2.1	6.8.2.2.2	6.8.2.2.3	6.8.2.2.4
6.8.2.3.1	6.8.2.3.2	6.8.2.3.3	6.8.2.3.4	6.8.2.4.1	6.8.2.4.2	6.8.2.4.3	6.8.2.4.4

[⚡ 1q]

[illegible]

[丑 1r]

7.3.2.5.1	7.3.2.5.2	7.3.2.5.3	7.3.2.5.4	7.3.2.6.1	7.3.2.6.2	7.3.2.6.3	7.3.2.6.4
7.3.2.7.1	7.3.2.7.2	7.3.2.7.3	7.3.2.7.4	7.3.2.8.1	7.3.2.8.2	7.3.2.8.3	7.3.2.8.4
7.3.3.1.1	7.3.3.1.2	7.3.3.1.3	7.3.3.1.4	7.3.3.2.1	7.3.3.2.2	7.3.3.2.3	7.3.3.2.4
7.3.3.3.1	7.3.3.3.2	7.3.3.3.3	7.3.3.3.4	7.3.3.4.1	7.3.3.4.2	7.3.3.4.3	7.3.3.4.4
7.3.3.5.1	7.3.3.5.2	7.3.3.5.3	7.3.3.5.4	7.3.3.6.1	7.3.3.6.2	7.3.3.6.3	7.3.3.6.4
7.3.3.7.1	7.3.3.7.2	7.3.3.7.3	7.3.3.7.4	7.3.3.8.1	7.3.3.8.2	7.3.3.8.3	7.3.3.8.4
7.3.4.1.1	7.3.4.1.2	7.3.4.1.3	7.3.4.1.4	7.3.4.2.1	7.3.4.2.2	7.3.4.2.3	7.3.4.2.4
7.3.4.3.1	7.3.4.3.2	7.3.4.3.3	7.3.4.3.4	7.3.4.4.1	7.3.4.4.2	7.3.4.4.3	7.3.4.4.4
7.3.4.5.1	7.3.4.5.2	7.3.4.5.3	7.3.4.5.4	7.3.4.6.1	7.3.4.6.2	7.3.4.6.3	7.3.4.6.4
7.3.4.7.1	7.3.4.7.2	7.3.4.7.3	7.3.4.7.4	7.3.4.8.1	7.3.4.8.2	7.3.4.8.3	7.3.4.8.4
7.4.1.1.1	7.4.1.1.2	7.4.1.1.3	7.4.1.1.4	7.4.1.2.1	7.4.1.2.2	7.4.1.2.3	7.4.1.2.4
7.4.1.3.1	7.4.1.3.2	7.4.1.3.3	7.4.1.3.4	7.4.1.4.1	7.4.1.4.2	7.4.1.4.3	7.4.1.4.4
7.4.1.5.1	7.4.1.5.2	7.4.1.5.3	7.4.1.5.4	7.4.1.6.1	7.4.1.6.2	7.4.1.6.3	7.4.1.6.4
7.4.1.7.1	7.4.1.7.2	7.4.1.7.3	7.4.1.7.4	7.4.1.8.1	7.4.1.8.2	7.4.1.8.3	7.4.1.8.4
7.4.2.1.1	7.4.2.1.2	7.4.2.1.3	7.4.2.1.4	7.4.2.2.1	7.4.2.2.2	7.4.2.2.3	7.4.2.2.4
7.4.2.3.1	7.4.2.3.2	7.4.2.3.3	7.4.2.3.4	7.4.2.4.1	7.4.2.4.2	7.4.2.4.3	7.4.2.4.4
7.4.2.5.1	7.4.2.5.2	7.4.2.5.3	7.4.2.5.4	7.4.2.6.1	7.4.2.6.2	7.4.2.6.3	7.4.2.6.4
7.4.2.7.1	7.4.2.7.2	7.4.2.7.3	7.4.2.7.4	7.4.2.8.1	7.4.2.8.2	7.4.2.8.3	7.4.2.8.4
7.4.3.1.1	7.4.3.1.2	7.4.3.1.3	7.4.3.1.4	7.4.3.2.1	7.4.3.2.2	7.4.3.2.3	7.4.3.2.4
7.4.3.3.1	7.4.3.3.2	7.4.3.3.3	7.4.3.3.4	7.4.3.4.1	7.4.3.4.2	7.4.3.4.3	7.4.3.4.4
7.4.3.5.1	7.4.3.5.2	7.4.3.5.3	7.4.3.5.4	7.4.3.6.1	7.4.3.6.2	7.4.3.6.3	7.4.3.6.4
7.4.3.7.1	7.4.3.7.2	7.4.3.7.3	7.4.3.7.4	7.4.3.8.1	7.4.3.8.2	7.4.3.8.3	7.4.3.8.4
7.4.4.1.1	7.4.4.1.2	7.4.4.1.3	7.4.4.1.4	7.4.4.2.1	7.4.4.2.2	7.4.4.2.3	7.4.4.2.4
7.4.4.3.1	7.4.4.3.2	7.4.4.3.3	7.4.4.3.4	7.4.4.4.1	7.4.4.4.2	7.4.4.4.3	7.4.4.4.4
7.4.4.5.1	7.4.4.5.2	7.4.4.5.3	7.4.4.5.4	7.4.4.6.1	7.4.4.6.2	7.4.4.6.3	7.4.4.6.4
7.4.4.7.1	7.4.4.7.2	7.4.4.7.3	7.4.4.7.4	7.4.4.8.1	7.4.4.8.2	7.4.4.8.3	7.4.4.8.4
7.5.1.1.1	7.5.1.1.2	7.5.1.1.3	7.5.1.1.4	7.5.1.2.1	7.5.1.2.2	7.5.1.2.3	7.5.1.2.4
7.5.1.3.1	7.5.1.3.2	7.5.1.3.3	7.5.1.3.4	7.5.1.4.1	7.5.1.4.2	7.5.1.4.3	7.5.1.4.4
7.5.1.5.1	7.5.1.5.2	7.5.1.5.3	7.5.1.5.4	7.5.1.6.1	7.5.1.6.2	7.5.1.6.3	7.5.1.6.4
7.5.1.7.1	7.5.1.7.2	7.5.1.7.3	7.5.1.7.4	7.5.1.8.1	7.5.1.8.2	7.5.1.8.3	7.5.1.8.4
7.5.2.1.1	7.5.2.1.2	7.5.2.1.3	7.5.2.1.4	7.5.2.2.1	7.5.2.2.2	7.5.2.2.3	7.5.2.2.4
7.5.2.3.1	7.5.2.3.2	7.5.2.3.3	7.5.2.3.4	7.5.2.4.1	7.5.2.4.2	7.5.2.4.3	7.5.2.4.4
7.5.2.5.1	7.5.2.5.2	7.5.2.5.3	7.5.2.5.4	7.5.2.6.1	7.5.2.6.2	7.5.2.6.3	7.5.2.6.4
7.5.2.7.1	7.5.2.7.2	7.5.2.7.3	7.5.2.7.4	7.5.2.8.1	7.5.2.8.2	7.5.2.8.3	7.5.2.8.4
7.5.3.1.1	7.5.3.1.2	7.5.3.1.3	7.5.3.1.4	7.5.3.2.1	7.5.3.2.2	7.5.3.2.3	7.5.3.2.4
7.5.3.3.1	7.5.3.3.2	7.5.3.3.3	7.5.3.3.4	7.5.3.4.1	7.5.3.4.2	7.5.3.4.3	7.5.3.4.4
7.5.3.5.1	7.5.3.5.2	7.5.3.5.3	7.5.3.5.4	7.5.3.6.1	7.5.3.6.2	7.5.3.6.3	7.5.3.6.4
7.5.3.7.1	7.5.3.7.2	7.5.3.7.3	7.5.3.7.4	7.5.3.8.1	7.5.3.8.2	7.5.3.8.3	7.5.3.8.4
7.5.4.1.1	7.5.4.1.2	7.5.4.1.3	7.5.4.1.4	7.5.4.2.1	7.5.4.2.2	7.5.4.2.3	7.5.4.2.4
7.5.4.3.1	7.5.4.3.2	7.5.4.3.3	7.5.4.3.4	7.5.4.4.1	7.5.4.4.2	7.5.4.4.3	7.5.4.4.4
7.5.4.5.1	7.5.4.5.2	7.5.4.5.3	7.5.4.5.4	7.5.4.6.1	7.5.4.6.2	7.5.4.6.3	7.5.4.6.4
7.5.4.7.1	7.5.4.7.2	7.5.4.7.3	7.5.4.7.4	7.5.4.8.1	7.5.4.8.2	7.5.4.8.3	7.5.4.8.4
7.6.1.1.1	7.6.1.1.2	7.6.1.1.3	7.6.1.1.4	7.6.1.2.1	7.6.1.2.2	7.6.1.2.3	7.6.1.2.4
7.6.1.3.1	7.6.1.3.2	7.6.1.3.3	7.6.1.3.4	7.6.1.4.1	7.6.1.4.2	7.6.1.4.3	7.6.1.4.4
7.6.1.5.1	7.6.1.5.2	7.6.1.5.3	7.6.1.5.4	7.6.1.6.1	7.6.1.6.2	7.6.1.6.3	7.6.1.6.4
7.6.1.7.1	7.6.1.7.2	7.6.1.7.3	7.6.1.7.4	7.6.1.8.1	7.6.1.8.2	7.6.1.8.3	7.6.1.8.4
7.6.2.1.1	7.6.2.1.2	7.6.2.1.3	7.6.2.1.4	7.6.2.2.1	7.6.2.2.2	7.6.2.2.3	7.6.2.2.4
7.6.2.3.1	7.6.2.3.2	7.6.2.3.3	7.6.2.3.4	7.6.2.4.1	7.6.2.4.2	7.6.2.4.3	7.6.2.4.4

[표 1s]

7.6.2.5.1	7.6.2.5.2	7.6.2.5.3	7.6.2.5.4	7.6.2.6.1	7.6.2.6.2	7.6.2.6.3	7.6.2.6.4
7.6.2.7.1	7.6.2.7.2	7.6.2.7.3	7.6.2.7.4	7.6.2.8.1	7.6.2.8.2	7.6.2.8.3	7.6.2.8.4
7.6.3.1.1	7.6.3.1.2	7.6.3.1.3	7.6.3.1.4	7.6.3.2.1	7.6.3.2.2	7.6.3.2.3	7.6.3.2.4
7.6.3.3.1	7.6.3.3.2	7.6.3.3.3	7.6.3.3.4	7.6.3.4.1	7.6.3.4.2	7.6.3.4.3	7.6.3.4.4
7.6.3.5.1	7.6.3.5.2	7.6.3.5.3	7.6.3.5.4	7.6.3.6.1	7.6.3.6.2	7.6.3.6.3	7.6.3.6.4
7.6.3.7.1	7.6.3.7.2	7.6.3.7.3	7.6.3.7.4	7.6.3.8.1	7.6.3.8.2	7.6.3.8.3	7.6.3.8.4
7.6.4.1.1	7.6.4.1.2	7.6.4.1.3	7.6.4.1.4	7.6.4.2.1	7.6.4.2.2	7.6.4.2.3	7.6.4.2.4
7.6.4.3.1	7.6.4.3.2	7.6.4.3.3	7.6.4.3.4	7.6.4.4.1	7.6.4.4.2	7.6.4.4.3	7.6.4.4.4
7.6.4.5.1	7.6.4.5.2	7.6.4.5.3	7.6.4.5.4	7.6.4.6.1	7.6.4.6.2	7.6.4.6.3	7.6.4.6.4
7.6.4.7.1	7.6.4.7.2	7.6.4.7.3	7.6.4.7.4	7.6.4.8.1	7.6.4.8.2	7.6.4.8.3	7.6.4.8.4
7.7.1.1.1	7.7.1.1.2	7.7.1.1.3	7.7.1.1.4	7.7.1.2.1	7.7.1.2.2	7.7.1.2.3	7.7.1.2.4
7.7.1.3.1	7.7.1.3.2	7.7.1.3.3	7.7.1.3.4	7.7.1.4.1	7.7.1.4.2	7.7.1.4.3	7.7.1.4.4
7.7.1.5.1	7.7.1.5.2	7.7.1.5.3	7.7.1.5.4	7.7.1.6.1	7.7.1.6.2	7.7.1.6.3	7.7.1.6.4
7.7.1.7.1	7.7.1.7.2	7.7.1.7.3	7.7.1.7.4	7.7.1.8.1	7.7.1.8.2	7.7.1.8.3	7.7.1.8.4
7.7.2.1.1	7.7.2.1.2	7.7.2.1.3	7.7.2.1.4	7.7.2.2.1	7.7.2.2.2	7.7.2.2.3	7.7.2.2.4
7.7.2.3.1	7.7.2.3.2	7.7.2.3.3	7.7.2.3.4	7.7.2.4.1	7.7.2.4.2	7.7.2.4.3	7.7.2.4.4
7.7.2.5.1	7.7.2.5.2	7.7.2.5.3	7.7.2.5.4	7.7.2.6.1	7.7.2.6.2	7.7.2.6.3	7.7.2.6.4
7.7.2.7.1	7.7.2.7.2	7.7.2.7.3	7.7.2.7.4	7.7.2.8.1	7.7.2.8.2	7.7.2.8.3	7.7.2.8.4
7.7.3.1.1	7.7.3.1.2	7.7.3.1.3	7.7.3.1.4	7.7.3.2.1	7.7.3.2.2	7.7.3.2.3	7.7.3.2.4
7.7.3.3.1	7.7.3.3.2	7.7.3.3.3	7.7.3.3.4	7.7.3.4.1	7.7.3.4.2	7.7.3.4.3	7.7.3.4.4
7.7.3.5.1	7.7.3.5.2	7.7.3.5.3	7.7.3.5.4	7.7.3.6.1	7.7.3.6.2	7.7.3.6.3	7.7.3.6.4
7.7.3.7.1	7.7.3.7.2	7.7.3.7.3	7.7.3.7.4	7.7.3.8.1	7.7.3.8.2	7.7.3.8.3	7.7.3.8.4
7.7.4.1.1	7.7.4.1.2	7.7.4.1.3	7.7.4.1.4	7.7.4.2.1	7.7.4.2.2	7.7.4.2.3	7.7.4.2.4
7.7.4.3.1	7.7.4.3.2	7.7.4.3.3	7.7.4.3.4	7.7.4.4.1	7.7.4.4.2	7.7.4.4.3	7.7.4.4.4
7.7.4.5.1	7.7.4.5.2	7.7.4.5.3	7.7.4.5.4	7.7.4.6.1	7.7.4.6.2	7.7.4.6.3	7.7.4.6.4
7.7.4.7.1	7.7.4.7.2	7.7.4.7.3	7.7.4.7.4	7.7.4.8.1	7.7.4.8.2	7.7.4.8.3	7.7.4.8.4
7.8.1.1.1	7.8.1.1.2	7.8.1.1.3	7.8.1.1.4	7.8.1.2.1	7.8.1.2.2	7.8.1.2.3	7.8.1.2.4
7.8.1.3.1	7.8.1.3.2	7.8.1.3.3	7.8.1.3.4	7.8.1.4.1	7.8.1.4.2	7.8.1.4.3	7.8.1.4.4
7.8.1.5.1	7.8.1.5.2	7.8.1.5.3	7.8.1.5.4	7.8.1.6.1	7.8.1.6.2	7.8.1.6.3	7.8.1.6.4
7.8.1.7.1	7.8.1.7.2	7.8.1.7.3	7.8.1.7.4	7.8.1.8.1	7.8.1.8.2	7.8.1.8.3	7.8.1.8.4
7.8.2.1.1	7.8.2.1.2	7.8.2.1.3	7.8.2.1.4	7.8.2.2.1	7.8.2.2.2	7.8.2.2.3	7.8.2.2.4
7.8.2.3.1	7.8.2.3.2	7.8.2.3.3	7.8.2.3.4	7.8.2.4.1	7.8.2.4.2	7.8.2.4.3	7.8.2.4.4
7.8.2.5.1	7.8.2.5.2	7.8.2.5.3	7.8.2.5.4	7.8.2.6.1	7.8.2.6.2	7.8.2.6.3	7.8.2.6.4
7.8.2.7.1	7.8.2.7.2	7.8.2.7.3	7.8.2.7.4	7.8.2.8.1	7.8.2.8.2	7.8.2.8.3	7.8.2.8.4
7.8.3.1.1	7.8.3.1.2	7.8.3.1.3	7.8.3.1.4	7.8.3.2.1	7.8.3.2.2	7.8.3.2.3	7.8.3.2.4
7.8.3.3.1	7.8.3.3.2	7.8.3.3.3	7.8.3.3.4	7.8.3.4.1	7.8.3.4.2	7.8.3.4.3	7.8.3.4.4
7.8.3.5.1	7.8.3.5.2	7.8.3.5.3	7.8.3.5.4	7.8.3.6.1	7.8.3.6.2	7.8.3.6.3	7.8.3.6.4
7.8.3.7.1	7.8.3.7.2	7.8.3.7.3	7.8.3.7.4	7.8.3.8.1	7.8.3.8.2	7.8.3.8.3	7.8.3.8.4
7.8.4.1.1	7.8.4.1.2	7.8.4.1.3	7.8.4.1.4	7.8.4.2.1	7.8.4.2.2	7.8.4.2.3	7.8.4.2.4
7.8.4.3.1	7.8.4.3.2	7.8.4.3.3	7.8.4.3.4	7.8.4.4.1	7.8.4.4.2	7.8.4.4.3	7.8.4.4.4
7.8.4.5.1	7.8.4.5.2	7.8.4.5.3	7.8.4.5.4	7.8.4.6.1	7.8.4.6.2	7.8.4.6.3	7.8.4.6.4
7.8.4.7.1	7.8.4.7.2	7.8.4.7.3	7.8.4.7.4	7.8.4.8.1	7.8.4.8.2	7.8.4.8.3	7.8.4.8.4
8.1.1.1.1	8.1.1.1.2	8.1.1.1.3	8.1.1.1.4	8.1.1.2.1	8.1.1.2.2	8.1.1.2.3	8.1.1.2.4
8.1.1.3.1	8.1.1.3.2	8.1.1.3.3	8.1.1.3.4	8.1.1.4.1	8.1.1.4.2	8.1.1.4.3	8.1.1.4.4
8.1.1.5.1	8.1.1.5.2	8.1.1.5.3	8.1.1.5.4	8.1.1.6.1	8.1.1.6.2	8.1.1.6.3	8.1.1.6.4
8.1.1.7.1	8.1.1.7.2	8.1.1.7.3	8.1.1.7.4	8.1.1.8.1	8.1.1.8.2	8.1.1.8.3	8.1.1.8.4
8.1.2.1.1	8.1.2.1.2	8.1.2.1.3	8.1.2.1.4	8.1.2.2.1	8.1.2.2.2	8.1.2.2.3	8.1.2.2.4
8.1.2.3.1	8.1.2.3.2	8.1.2.3.3	8.1.2.3.4	8.1.2.4.1	8.1.2.4.2	8.1.2.4.3	8.1.2.4.4

[丑 1t]

8.1.2.5.1	8.1.2.5.2	8.1.2.5.3	8.1.2.5.4	8.1.2.6.1	8.1.2.6.2	8.1.2.6.3	8.1.2.6.4
8.1.2.7.1	8.1.2.7.2	8.1.2.7.3	8.1.2.7.4	8.1.2.8.1	8.1.2.8.2	8.1.2.8.3	8.1.2.8.4
8.1.3.1.1	8.1.3.1.2	8.1.3.1.3	8.1.3.1.4	8.1.3.2.1	8.1.3.2.2	8.1.3.2.3	8.1.3.2.4
8.1.3.3.1	8.1.3.3.2	8.1.3.3.3	8.1.3.3.4	8.1.3.4.1	8.1.3.4.2	8.1.3.4.3	8.1.3.4.4
8.1.3.5.1	8.1.3.5.2	8.1.3.5.3	8.1.3.5.4	8.1.3.6.1	8.1.3.6.2	8.1.3.6.3	8.1.3.6.4
8.1.3.7.1	8.1.3.7.2	8.1.3.7.3	8.1.3.7.4	8.1.3.8.1	8.1.3.8.2	8.1.3.8.3	8.1.3.8.4
8.1.4.1.1	8.1.4.1.2	8.1.4.1.3	8.1.4.1.4	8.1.4.2.1	8.1.4.2.2	8.1.4.2.3	8.1.4.2.4
8.1.4.3.1	8.1.4.3.2	8.1.4.3.3	8.1.4.3.4	8.1.4.4.1	8.1.4.4.2	8.1.4.4.3	8.1.4.4.4
8.1.4.5.1	8.1.4.5.2	8.1.4.5.3	8.1.4.5.4	8.1.4.6.1	8.1.4.6.2	8.1.4.6.3	8.1.4.6.4
8.1.4.7.1	8.1.4.7.2	8.1.4.7.3	8.1.4.7.4	8.1.4.8.1	8.1.4.8.2	8.1.4.8.3	8.1.4.8.4
8.2.1.1.1	8.2.1.1.2	8.2.1.1.3	8.2.1.1.4	8.2.1.2.1	8.2.1.2.2	8.2.1.2.3	8.2.1.2.4
8.2.1.3.1	8.2.1.3.2	8.2.1.3.3	8.2.1.3.4	8.2.1.4.1	8.2.1.4.2	8.2.1.4.3	8.2.1.4.4
8.2.1.5.1	8.2.1.5.2	8.2.1.5.3	8.2.1.5.4	8.2.1.6.1	8.2.1.6.2	8.2.1.6.3	8.2.1.6.4
8.2.1.7.1	8.2.1.7.2	8.2.1.7.3	8.2.1.7.4	8.2.1.8.1	8.2.1.8.2	8.2.1.8.3	8.2.1.8.4
8.2.2.1.1	8.2.2.1.2	8.2.2.1.3	8.2.2.1.4	8.2.2.2.1	8.2.2.2.2	8.2.2.2.3	8.2.2.2.4
8.2.2.3.1	8.2.2.3.2	8.2.2.3.3	8.2.2.3.4	8.2.2.4.1	8.2.2.4.2	8.2.2.4.3	8.2.2.4.4
8.2.2.5.1	8.2.2.5.2	8.2.2.5.3	8.2.2.5.4	8.2.2.6.1	8.2.2.6.2	8.2.2.6.3	8.2.2.6.4
8.2.2.7.1	8.2.2.7.2	8.2.2.7.3	8.2.2.7.4	8.2.2.8.1	8.2.2.8.2	8.2.2.8.3	8.2.2.8.4
8.2.3.1.1	8.2.3.1.2	8.2.3.1.3	8.2.3.1.4	8.2.3.2.1	8.2.3.2.2	8.2.3.2.3	8.2.3.2.4
8.2.3.3.1	8.2.3.3.2	8.2.3.3.3	8.2.3.3.4	8.2.3.4.1	8.2.3.4.2	8.2.3.4.3	8.2.3.4.4
8.2.3.5.1	8.2.3.5.2	8.2.3.5.3	8.2.3.5.4	8.2.3.6.1	8.2.3.6.2	8.2.3.6.3	8.2.3.6.4
8.2.3.7.1	8.2.3.7.2	8.2.3.7.3	8.2.3.7.4	8.2.3.8.1	8.2.3.8.2	8.2.3.8.3	8.2.3.8.4
8.2.4.1.1	8.2.4.1.2	8.2.4.1.3	8.2.4.1.4	8.2.4.2.1	8.2.4.2.2	8.2.4.2.3	8.2.4.2.4
8.2.4.3.1	8.2.4.3.2	8.2.4.3.3	8.2.4.3.4	8.2.4.4.1	8.2.4.4.2	8.2.4.4.3	8.2.4.4.4
8.2.4.5.1	8.2.4.5.2	8.2.4.5.3	8.2.4.5.4	8.2.4.6.1	8.2.4.6.2	8.2.4.6.3	8.2.4.6.4
8.2.4.7.1	8.2.4.7.2	8.2.4.7.3	8.2.4.7.4	8.2.4.8.1	8.2.4.8.2	8.2.4.8.3	8.2.4.8.4
8.3.1.1.1	8.3.1.1.2	8.3.1.1.3	8.3.1.1.4	8.3.1.2.1	8.3.1.2.2	8.3.1.2.3	8.3.1.2.4
8.3.1.3.1	8.3.1.3.2	8.3.1.3.3	8.3.1.3.4	8.3.1.4.1	8.3.1.4.2	8.3.1.4.3	8.3.1.4.4
8.3.1.5.1	8.3.1.5.2	8.3.1.5.3	8.3.1.5.4	8.3.1.6.1	8.3.1.6.2	8.3.1.6.3	8.3.1.6.4
8.3.1.7.1	8.3.1.7.2	8.3.1.7.3	8.3.1.7.4	8.3.1.8.1	8.3.1.8.2	8.3.1.8.3	8.3.1.8.4
8.3.2.1.1	8.3.2.1.2	8.3.2.1.3	8.3.2.1.4	8.3.2.2.1	8.3.2.2.2	8.3.2.2.3	8.3.2.2.4
8.3.2.3.1	8.3.2.3.2	8.3.2.3.3	8.3.2.3.4	8.3.2.4.1	8.3.2.4.2	8.3.2.4.3	8.3.2.4.4
8.3.2.5.1	8.3.2.5.2	8.3.2.5.3	8.3.2.5.4	8.3.2.6.1	8.3.2.6.2	8.3.2.6.3	8.3.2.6.4
8.3.2.7.1	8.3.2.7.2	8.3.2.7.3	8.3.2.7.4	8.3.2.8.1	8.3.2.8.2	8.3.2.8.3	8.3.2.8.4
8.3.3.1.1	8.3.3.1.2	8.3.3.1.3	8.3.3.1.4	8.3.3.2.1	8.3.3.2.2	8.3.3.2.3	8.3.3.2.4
8.3.3.3.1	8.3.3.3.2	8.3.3.3.3	8.3.3.3.4	8.3.3.4.1	8.3.3.4.2	8.3.3.4.3	8.3.3.4.4
8.3.3.5.1	8.3.3.5.2	8.3.3.5.3	8.3.3.5.4	8.3.3.6.1	8.3.3.6.2	8.3.3.6.3	8.3.3.6.4
8.3.3.7.1	8.3.3.7.2	8.3.3.7.3	8.3.3.7.4	8.3.3.8.1	8.3.3.8.2	8.3.3.8.3	8.3.3.8.4
8.3.4.1.1	8.3.4.1.2	8.3.4.1.3	8.3.4.1.4	8.3.4.2.1	8.3.4.2.2	8.3.4.2.3	8.3.4.2.4
8.3.4.3.1	8.3.4.3.2	8.3.4.3.3	8.3.4.3.4	8.3.4.4.1	8.3.4.4.2	8.3.4.4.3	8.3.4.4.4
8.3.4.5.1	8.3.4.5.2	8.3.4.5.3	8.3.4.5.4	8.3.4.6.1	8.3.4.6.2	8.3.4.6.3	8.3.4.6.4
8.3.4.7.1	8.3.4.7.2	8.3.4.7.3	8.3.4.7.4	8.3.4.8.1	8.3.4.8.2	8.3.4.8.3	8.3.4.8.4
8.4.1.1.1	8.4.1.1.2	8.4.1.1.3	8.4.1.1.4	8.4.1.2.1	8.4.1.2.2	8.4.1.2.3	8.4.1.2.4
8.4.1.3.1	8.4.1.3.2	8.4.1.3.3	8.4.1.3.4	8.4.1.4.1	8.4.1.4.2	8.4.1.4.3	8.4.1.4.4
8.4.1.5.1	8.4.1.5.2	8.4.1.5.3	8.4.1.5.4	8.4.1.6.1	8.4.1.6.2	8.4.1.6.3	8.4.1.6.4
8.4.1.7.1	8.4.1.7.2	8.4.1.7.3	8.4.1.7.4	8.4.1.8.1	8.4.1.8.2	8.4.1.8.3	8.4.1.8.4
8.4.2.1.1	8.4.2.1.2	8.4.2.1.3	8.4.2.1.4	8.4.2.2.1	8.4.2.2.2	8.4.2.2.3	8.4.2.2.4
8.4.2.3.1	8.4.2.3.2	8.4.2.3.3	8.4.2.3.4	8.4.2.4.1	8.4.2.4.2	8.4.2.4.3	8.4.2.4.4

[丑 1u]

8.4.2.5.1	8.4.2.5.2	8.4.2.5.3	8.4.2.5.4	8.4.2.6.1	8.4.2.6.2	8.4.2.6.3	8.4.2.6.4
8.4.2.7.1	8.4.2.7.2	8.4.2.7.3	8.4.2.7.4	8.4.2.8.1	8.4.2.8.2	8.4.2.8.3	8.4.2.8.4
8.4.3.1.1	8.4.3.1.2	8.4.3.1.3	8.4.3.1.4	8.4.3.2.1	8.4.3.2.2	8.4.3.2.3	8.4.3.2.4
8.4.3.3.1	8.4.3.3.2	8.4.3.3.3	8.4.3.3.4	8.4.3.4.1	8.4.3.4.2	8.4.3.4.3	8.4.3.4.4
8.4.3.5.1	8.4.3.5.2	8.4.3.5.3	8.4.3.5.4	8.4.3.6.1	8.4.3.6.2	8.4.3.6.3	8.4.3.6.4
8.4.3.7.1	8.4.3.7.2	8.4.3.7.3	8.4.3.7.4	8.4.3.8.1	8.4.3.8.2	8.4.3.8.3	8.4.3.8.4
8.4.4.1.1	8.4.4.1.2	8.4.4.1.3	8.4.4.1.4	8.4.4.2.1	8.4.4.2.2	8.4.4.2.3	8.4.4.2.4
8.4.4.3.1	8.4.4.3.2	8.4.4.3.3	8.4.4.3.4	8.4.4.4.1	8.4.4.4.2	8.4.4.4.3	8.4.4.4.4
8.4.4.5.1	8.4.4.5.2	8.4.4.5.3	8.4.4.5.4	8.4.4.6.1	8.4.4.6.2	8.4.4.6.3	8.4.4.6.4
8.4.4.7.1	8.4.4.7.2	8.4.4.7.3	8.4.4.7.4	8.4.4.8.1	8.4.4.8.2	8.4.4.8.3	8.4.4.8.4
8.5.1.1.1	8.5.1.1.2	8.5.1.1.3	8.5.1.1.4	8.5.1.2.1	8.5.1.2.2	8.5.1.2.3	8.5.1.2.4
8.5.1.3.1	8.5.1.3.2	8.5.1.3.3	8.5.1.3.4	8.5.1.4.1	8.5.1.4.2	8.5.1.4.3	8.5.1.4.4
8.5.1.5.1	8.5.1.5.2	8.5.1.5.3	8.5.1.5.4	8.5.1.6.1	8.5.1.6.2	8.5.1.6.3	8.5.1.6.4
8.5.1.7.1	8.5.1.7.2	8.5.1.7.3	8.5.1.7.4	8.5.1.8.1	8.5.1.8.2	8.5.1.8.3	8.5.1.8.4
8.5.2.1.1	8.5.2.1.2	8.5.2.1.3	8.5.2.1.4	8.5.2.2.1	8.5.2.2.2	8.5.2.2.3	8.5.2.2.4
8.5.2.3.1	8.5.2.3.2	8.5.2.3.3	8.5.2.3.4	8.5.2.4.1	8.5.2.4.2	8.5.2.4.3	8.5.2.4.4
8.5.2.5.1	8.5.2.5.2	8.5.2.5.3	8.5.2.5.4	8.5.2.6.1	8.5.2.6.2	8.5.2.6.3	8.5.2.6.4
8.5.2.7.1	8.5.2.7.2	8.5.2.7.3	8.5.2.7.4	8.5.2.8.1	8.5.2.8.2	8.5.2.8.3	8.5.2.8.4
8.5.3.1.1	8.5.3.1.2	8.5.3.1.3	8.5.3.1.4	8.5.3.2.1	8.5.3.2.2	8.5.3.2.3	8.5.3.2.4
8.5.3.3.1	8.5.3.3.2	8.5.3.3.3	8.5.3.3.4	8.5.3.4.1	8.5.3.4.2	8.5.3.4.3	8.5.3.4.4
8.5.3.5.1	8.5.3.5.2	8.5.3.5.3	8.5.3.5.4	8.5.3.6.1	8.5.3.6.2	8.5.3.6.3	8.5.3.6.4
8.5.3.7.1	8.5.3.7.2	8.5.3.7.3	8.5.3.7.4	8.5.3.8.1	8.5.3.8.2	8.5.3.8.3	8.5.3.8.4
8.5.4.1.1	8.5.4.1.2	8.5.4.1.3	8.5.4.1.4	8.5.4.2.1	8.5.4.2.2	8.5.4.2.3	8.5.4.2.4
8.5.4.3.1	8.5.4.3.2	8.5.4.3.3	8.5.4.3.4	8.5.4.4.1	8.5.4.4.2	8.5.4.4.3	8.5.4.4.4
8.5.4.5.1	8.5.4.5.2	8.5.4.5.3	8.5.4.5.4	8.5.4.6.1	8.5.4.6.2	8.5.4.6.3	8.5.4.6.4
8.5.4.7.1	8.5.4.7.2	8.5.4.7.3	8.5.4.7.4	8.5.4.8.1	8.5.4.8.2	8.5.4.8.3	8.5.4.8.4
8.6.1.1.1	8.6.1.1.2	8.6.1.1.3	8.6.1.1.4	8.6.1.2.1	8.6.1.2.2	8.6.1.2.3	8.6.1.2.4
8.6.1.3.1	8.6.1.3.2	8.6.1.3.3	8.6.1.3.4	8.6.1.4.1	8.6.1.4.2	8.6.1.4.3	8.6.1.4.4
8.6.1.5.1	8.6.1.5.2	8.6.1.5.3	8.6.1.5.4	8.6.1.6.1	8.6.1.6.2	8.6.1.6.3	8.6.1.6.4
8.6.1.7.1	8.6.1.7.2	8.6.1.7.3	8.6.1.7.4	8.6.1.8.1	8.6.1.8.2	8.6.1.8.3	8.6.1.8.4
8.6.2.1.1	8.6.2.1.2	8.6.2.1.3	8.6.2.1.4	8.6.2.2.1	8.6.2.2.2	8.6.2.2.3	8.6.2.2.4
8.6.2.3.1	8.6.2.3.2	8.6.2.3.3	8.6.2.3.4	8.6.2.4.1	8.6.2.4.2	8.6.2.4.3	8.6.2.4.4
8.6.2.5.1	8.6.2.5.2	8.6.2.5.3	8.6.2.5.4	8.6.2.6.1	8.6.2.6.2	8.6.2.6.3	8.6.2.6.4
8.6.2.7.1	8.6.2.7.2	8.6.2.7.3	8.6.2.7.4	8.6.2.8.1	8.6.2.8.2	8.6.2.8.3	8.6.2.8.4
8.6.3.1.1	8.6.3.1.2	8.6.3.1.3	8.6.3.1.4	8.6.3.2.1	8.6.3.2.2	8.6.3.2.3	8.6.3.2.4
8.6.3.3.1	8.6.3.3.2	8.6.3.3.3	8.6.3.3.4	8.6.3.4.1	8.6.3.4.2	8.6.3.4.3	8.6.3.4.4
8.6.3.5.1	8.6.3.5.2	8.6.3.5.3	8.6.3.5.4	8.6.3.6.1	8.6.3.6.2	8.6.3.6.3	8.6.3.6.4
8.6.3.7.1	8.6.3.7.2	8.6.3.7.3	8.6.3.7.4	8.6.3.8.1	8.6.3.8.2	8.6.3.8.3	8.6.3.8.4
8.6.4.1.1	8.6.4.1.2	8.6.4.1.3	8.6.4.1.4	8.6.4.2.1	8.6.4.2.2	8.6.4.2.3	8.6.4.2.4
8.6.4.3.1	8.6.4.3.2	8.6.4.3.3	8.6.4.3.4	8.6.4.4.1	8.6.4.4.2	8.6.4.4.3	8.6.4.4.4
8.6.4.5.1	8.6.4.5.2	8.6.4.5.3	8.6.4.5.4	8.6.4.6.1	8.6.4.6.2	8.6.4.6.3	8.6.4.6.4
8.6.4.7.1	8.6.4.7.2	8.6.4.7.3	8.6.4.7.4	8.6.4.8.1	8.6.4.8.2	8.6.4.8.3	8.6.4.8.4
8.7.1.1.1	8.7.1.1.2	8.7.1.1.3	8.7.1.1.4	8.7.1.2.1	8.7.1.2.2	8.7.1.2.3	8.7.1.2.4
8.7.1.3.1	8.7.1.3.2	8.7.1.3.3	8.7.1.3.4	8.7.1.4.1	8.7.1.4.2	8.7.1.4.3	8.7.1.4.4
8.7.1.5.1	8.7.1.5.2	8.7.1.5.3	8.7.1.5.4	8.7.1.6.1	8.7.1.6.2	8.7.1.6.3	8.7.1.6.4
8.7.1.7.1	8.7.1.7.2	8.7.1.7.3	8.7.1.7.4	8.7.1.8.1	8.7.1.8.2	8.7.1.8.3	8.7.1.8.4
8.7.2.1.1	8.7.2.1.2	8.7.2.1.3	8.7.2.1.4	8.7.2.2.1	8.7.2.2.2	8.7.2.2.3	8.7.2.2.4
8.7.2.3.1	8.7.2.3.2	8.7.2.3.3	8.7.2.3.4	8.7.2.4.1	8.7.2.4.2	8.7.2.4.3	8.7.2.4.4

[표 1v]

8.7.2.5.1	8.7.2.5.2	8.7.2.5.3	8.7.2.5.4	8.7.2.6.1	8.7.2.6.2	8.7.2.6.3	8.7.2.6.4
8.7.2.7.1	8.7.2.7.2	8.7.2.7.3	8.7.2.7.4	8.7.2.8.1	8.7.2.8.2	8.7.2.8.3	8.7.2.8.4
8.7.3.1.1	8.7.3.1.2	8.7.3.1.3	8.7.3.1.4	8.7.3.2.1	8.7.3.2.2	8.7.3.2.3	8.7.3.2.4
8.7.3.3.1	8.7.3.3.2	8.7.3.3.3	8.7.3.3.4	8.7.3.4.1	8.7.3.4.2	8.7.3.4.3	8.7.3.4.4
8.7.3.5.1	8.7.3.5.2	8.7.3.5.3	8.7.3.5.4	8.7.3.6.1	8.7.3.6.2	8.7.3.6.3	8.7.3.6.4
8.7.3.7.1	8.7.3.7.2	8.7.3.7.3	8.7.3.7.4	8.7.3.8.1	8.7.3.8.2	8.7.3.8.3	8.7.3.8.4
8.7.4.1.1	8.7.4.1.2	8.7.4.1.3	8.7.4.1.4	8.7.4.2.1	8.7.4.2.2	8.7.4.2.3	8.7.4.2.4
8.7.4.3.1	8.7.4.3.2	8.7.4.3.3	8.7.4.3.4	8.7.4.4.1	8.7.4.4.2	8.7.4.4.3	8.7.4.4.4
8.7.4.5.1	8.7.4.5.2	8.7.4.5.3	8.7.4.5.4	8.7.4.6.1	8.7.4.6.2	8.7.4.6.3	8.7.4.6.4
8.7.4.7.1	8.7.4.7.2	8.7.4.7.3	8.7.4.7.4	8.7.4.8.1	8.7.4.8.2	8.7.4.8.3	8.7.4.8.4
8.8.1.1.1	8.8.1.1.2	8.8.1.1.3	8.8.1.1.4	8.8.1.2.1	8.8.1.2.2	8.8.1.2.3	8.8.1.2.4
8.8.1.3.1	8.8.1.3.2	8.8.1.3.3	8.8.1.3.4	8.8.1.4.1	8.8.1.4.2	8.8.1.4.3	8.8.1.4.4
8.8.1.5.1	8.8.1.5.2	8.8.1.5.3	8.8.1.5.4	8.8.1.6.1	8.8.1.6.2	8.8.1.6.3	8.8.1.6.4
8.8.1.7.1	8.8.1.7.2	8.8.1.7.3	8.8.1.7.4	8.8.1.8.1	8.8.1.8.2	8.8.1.8.3	8.8.1.8.4
8.8.2.1.1	8.8.2.1.2	8.8.2.1.3	8.8.2.1.4	8.8.2.2.1	8.8.2.2.2	8.8.2.2.3	8.8.2.2.4
8.8.2.3.1	8.8.2.3.2	8.8.2.3.3	8.8.2.3.4	8.8.2.4.1	8.8.2.4.2	8.8.2.4.3	8.8.2.4.4
8.8.2.5.1	8.8.2.5.2	8.8.2.5.3	8.8.2.5.4	8.8.2.6.1	8.8.2.6.2	8.8.2.6.3	8.8.2.6.4
8.8.2.7.1	8.8.2.7.2	8.8.2.7.3	8.8.2.7.4	8.8.2.8.1	8.8.2.8.2	8.8.2.8.3	8.8.2.8.4
8.8.3.1.1	8.8.3.1.2	8.8.3.1.3	8.8.3.1.4	8.8.3.2.1	8.8.3.2.2	8.8.3.2.3	8.8.3.2.4
8.8.3.3.1	8.8.3.3.2	8.8.3.3.3	8.8.3.3.4	8.8.3.4.1	8.8.3.4.2	8.8.3.4.3	8.8.3.4.4
8.8.3.5.1	8.8.3.5.2	8.8.3.5.3	8.8.3.5.4	8.8.3.6.1	8.8.3.6.2	8.8.3.6.3	8.8.3.6.4
8.8.3.7.1	8.8.3.7.2	8.8.3.7.3	8.8.3.7.4	8.8.3.8.1	8.8.3.8.2	8.8.3.8.3	8.8.3.8.4
8.8.4.1.1	8.8.4.1.2	8.8.4.1.3	8.8.4.1.4	8.8.4.2.1	8.8.4.2.2	8.8.4.2.3	8.8.4.2.4
8.8.4.3.1	8.8.4.3.2	8.8.4.3.3	8.8.4.3.4	8.8.4.4.1	8.8.4.4.2	8.8.4.4.3	8.8.4.4.4
8.8.4.5.1	8.8.4.5.2	8.8.4.5.3	8.8.4.5.4	8.8.4.6.1	8.8.4.6.2	8.8.4.6.3	8.8.4.6.4
8.8.4.7.1	8.8.4.7.2	8.8.4.7.3	8.8.4.7.4	8.8.4.8.1	8.8.4.8.2	8.8.4.8.3	8.8.4.8.4

청구된 본 발명을 실시하는 가장 최적의 설정은 예시 번호 48.6, 48.9, 48.15 및 48.20의 화합물이다.

바람직한 인슐린 증감제는 하기 공보 및 특허에 개시된 화합물이다.

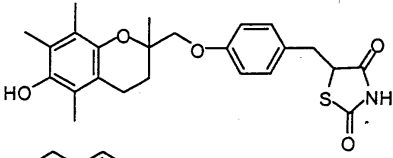
- (1) Tamura et al. WO9737688
- (2) Nagao et al., Eur. Pat. Appl. EP-787727
- (3) Kallam et al. Can. Pat. Appl. CA2173660 AA
- (4) Inman et al. WO9639401 A1
- (5) Yanagisawa et al. WO9638427
- (6) Fujita et al., EP-745600 A1
- (7) Ohara et al. WO9626207 A1
- (8) Ohara et al. WO9611196 A1
- (9) Malamas et al., US 5532256 A
- (10) Yanagisawa et al., EP-708098 A1
- (11) Regnier et al., US5478853 A
- (12) US5468762 A
- (13) Ohara et al., WO952637 A1
- (14) Antonucci et al. US5457109 A
- (15) Yoshioka et al. JP07002852 A2

- (16) Shibata et al., WO9401433 A1
- (17) Fujita et al., EP-543662 A2
- (18) De Nanteuil et al., EP-559571 A1
- (19) Zask et al., US5236941 A
- (20) Ohnota et al., WO9214719
- (21) Miyaoka et al., EP-489663 A1
- (22) Arita et al., EP-506273 A2
- (23) Hulin et al., J. med. Chem. 35, 1853 (1992)
- (24) Zask et al., J. med. Chem. 33: 1418-1423 (1990)
- (25) Clark US4791125A
- (26) Ijima et al., EP-283035 A1
- (27) Kees et al. US4728739 A
- (28) Meguro et al., EP-177353 A2
- (29) Hasler et al., EP-129747 A2
- (30) Kawamatsu et al., EP-91761 A2
- (31) Tontonez et al. Gene & Develop 8:1224-1234 (1994)
- (32) Tontonez et al. Cell 79:1147-1156
- (33) Lehmann et al., J. Biol. Chem. 270, 1-4 (1994)
- (34) Amri et al. J. Lipid Res. 32:1449-1456 (1991)
- (35) Grimaldi et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10930 (1992)
- (36) EP0745600

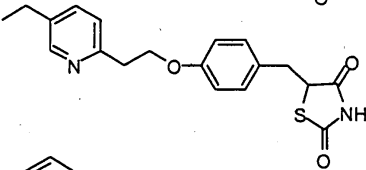
모든 참고 문헌을 참고로 인용하였다. 상기 공보가 다수의 인슐린 증감제를 구성하나, 본 발명은 이에 제한되지 않으며, 임의의 인슐린 증감제 화합물을 이용할 수 있다. 본 발명에 포함된 인슐린 증감제는 예를 들어 실시예 H 내지 M에 개시된 바와 같이 표준 분석을 수행함으로써 측정되는 인슐린 감작성을 개선시키는 화합물이다.

하기 인슐린 증감제가 보다 바람직하다.

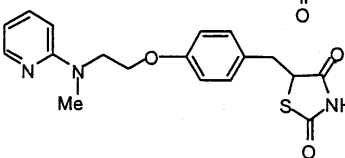
- (1)



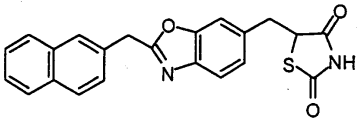
트로글리타존
- (2)



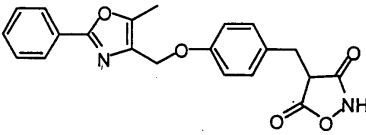
피오글리타존
- (3)



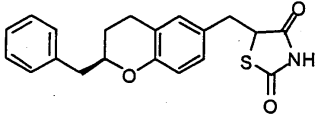
로시글리타존
- (4)



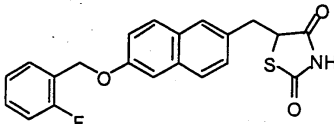
LY-282249
TA-174
문헌 [Diabetologia, 36, Suppl., 1,
A182, 1993
Diabetes, 42, Suppl., 1, 79A, 1993]
- (5)



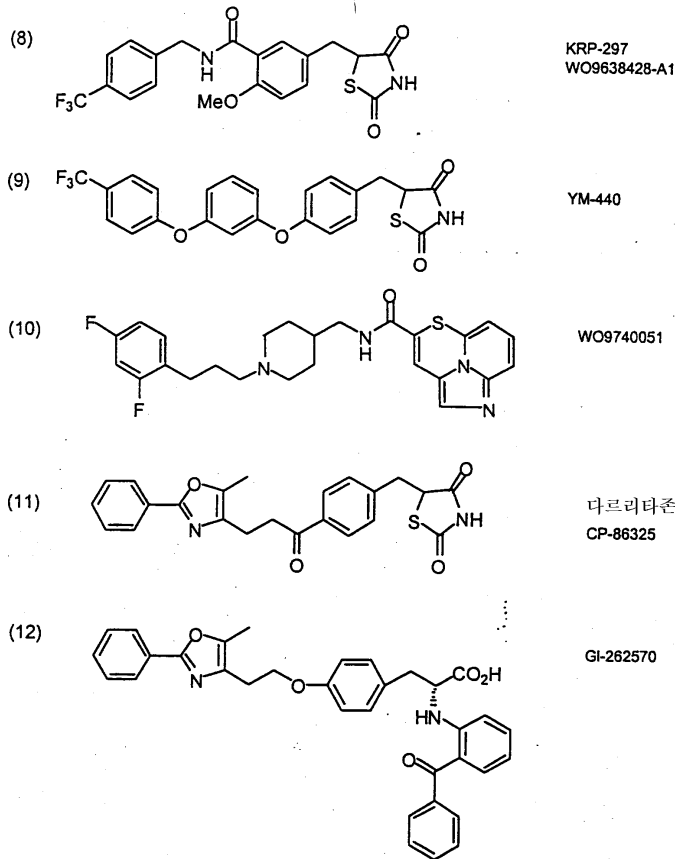
JTT-501
- (6)



엔글리타존
J. Med. Chem., 34, 319 (1991)
- (7)



MCC-555
문헌 [Diabetes, 45, Suppl. 2, 141A, 1996]



특히 바람직한 PPAR γ 작용제는 트로글리타존, 피오글리타존, 시글리타존, WAY-120,744, 엔글리타존, AD 5075, SB219994, SB219993, BRL49653, GI-262570, 다르글리타존 및 그의 동족체이다.

바람직한 RXR 리간드는 예를 들어 문헌 [Heyman et al., WO9710819 A1]에 개시되어 있다. 특히 바람직한 RXR 리간드는 LG100268, LGD 1069, ALRT 1057 및 그의 동족체이다.

인슐린 증감제의 다른 종류는 본 발명의 범위 내에 있으며, SB 236636 및 SB 219994와 같은 비-티아졸리딘디온을 포함하며, 이들은 3-아릴-2-알콕시 프로판산, PKC 억제제, 안지오텐신 II 길항제 및 안지오텐신 전환 효소 억제제이다.

작용의 기작으로부터 기대되는 바와 같이, 인슐린 증감제는 주로 인슐린과잉혈증, 유형 2 당뇨병의 초기 단계에 주로 효과적이다. 심각하게 저해진 베타 세포 기능과 연관되고, 이로 인해 인슐린 수치를 감소시키는 진행성 당뇨병에서는 효능이 상당히 감소된다. 이러한 약물 프로파일은 질환이 있는 동물 뿐 아니라 임상에서도 관찰된다. 예를 들어 어린 인슐린과잉혈증의 ZDF 래트의 고혈당증은 트로글리타존 치료시 완전히 역전된다 (Sreenan et al. Am. J. Physiol. 271:E742-747). 그러나, 보다 진행된, 인슐린과잉혈증 상태의 질환이 있는 ZDF 래트는 인슐린 증감제 치료에 거의 반응하지 않는다 (Brown et al. Diabetes 48:1415-1424 (1999)). 또한, 저인슐린혈증성 스트렙토조토신 유래된 당뇨병이 있는 마우스는 트로글리타존 치료에 반응하지 않는다 (Fujiwara et al. Diabetes 37:1549-1558 (1988)). 트로글리타존의 임상 시도는 유형 2 당뇨병에서와 약간 유사하게 다양한 반응을 보여주었으며, 비반응률은 35-62% 범위였다 (Valiquett T. et al. Diabetes 44 (Suppl.1): 406A (1995)). 상기 시도에 있어서, 효능의 최고 예측자는 공복시 인슐린 C 펩티드 수치라는 것을 알았다; C-펩티드 수치가 높을 수록, 환자의 글루코오스 저하 효과가 커진다 (Maggs DG et al. Ann. Intern. med 128:176-185 (1998)). 또한, 충분한 체장의 인슐린 분비 기능을 가진 환자는 이 치료법에 잘 반응하는 반면, 보다 진행된 당뇨병의 특징인 체장의 기능이 저하된 환자는 치료에 거의 반응하지 않거나 전혀 반응하지 않았다.

일반적으로 인슐린 증감제 치료는 환자의 정상혈당치를 복구하거나 HbA1c를 정상화시키는 것이 부족하다. 피오글리타존의 임상 시도에 있어서, 예를 들어 평균 혈액내 글루코오스 저하 및 HbA1c 감소는 각각 ~50 mg/dl 및 0.6%였다 (Mathisen et al. Diabetes 48 (Suppl.1):441A (1998)). 치료된 환자 집단에 있어서, 이러한 파라미터들을 정상 값으로 복구하는 데 140 mg/dl 초과 및 3% 초과 평균 감소가 필수적이었다. 또한, 높은 비반응률 및 혈액내 글루코오스 수치의 전

체적으로 별로 크지 않은 감소가 로시글리타존의 임상 시도에서 관찰되었다 (Patel et al. Diabetes, Obesity, and Metabolism 1:165-172 (1999)). 이에, FBPase 억제제와 같은 제제가 임상에서 인슐린 증감제와 조합하는 잇점을 제공하는 충분한 적용기회가 나타난다.

FBPase 억제제는 유형 2 당뇨병의 초기 및 진행된 상태 모두에 효과적이다. 동물 연구에 있어서, 인슐린과잉혈증 db/db 마우스 (초기 유형 2 당뇨병 모델, 실시예 S 및 T)에서 뿐 아니라 진행된 유형 2 당뇨병의 모델인 인슐린 결핍성 스트렙토조토신-유래된 당뇨병 래트에서 상당히 혈액내 글루코오스를 저하시킨다. ZDF 래트에 있어서, FBPase 억제제는 초기 당뇨병 (8-9 주, 실시예 N-R) 뿐 아니라 진행된 당뇨병 (16 주) 모두에 효과적이다. 상기에 기재된 약리학적 프로필을 기준으로 하여, FBPase와 인슐린 증감제의 조합이 광범위한 환자 집단에 걸쳐 효과적이다. 초기 단계 당뇨병에 있어서, 인슐린 증감제와 FBPase 억제제는 모두 매우 효과적일 수 있으나, 진행된 당뇨병에 있어서, 인슐린 증감제에 대한 반응은 FBPase 억제제가 확고한 효능을 유지하는 것과 달리 부분적일 수 있다. 진행된 당뇨병에 있어서 조합의 잇점은 치료에 대한 비반응자의 숫자를 상당히 감소시킨다는 것이다 (실시예 R). 조합에 대한 초기 반응이 대개 FBPase 억제제의 치료에 기인된 것일 수 있을 때, 혈액내 글루코오스 저하는 췌장의 기능을 개선시키고 (실시예 P), 인슐린 증감제가 시간에 따라 보다 완전히 효과적이게 하고, 오랜 기간 동안 증강된 혈당 조절을 제공할 수 있다. 몇몇의 경우에 있어서, 인슐린, 인슐린 동족체, RXR 리간드 또는 인슐린 분비 촉진제 (예를 들어, 술폰닐우레아)와 같은 인슐린 증감제의 작용을 개선시키는 약제와 조합하여 인슐린 증감제를 최적으로 사용한다. 이에, 인슐린 증감제의 작용이 증강되며, FBPase 억제제와의 조합 치료는 보다 효과적으로 혈당을 조절한다. 게다가, 오랜 기간 치료는 인슐린 수치를 증강시키는 약제의 필요성을 감소시킨다.

FBPase 억제제는 절식 상태 (실시예 T)와 먹이 공급 상태 (실시예 N-S) 모두에서 혈액내 글루코오스를 저하시킨다. 이는 인슐린 증감제와 조합한 치료에 대한 광범위한 적용기회를 제공한다. 예를 들어, 조합물은 식사시 투여될 수 있으며, 식후 글루코오스 처리를 증가시키는 동시에 고혈당증에 대한 글루코오스신합성의 기여도를 감소시킴으로써 각각의 약제가 단독일 때 보다 증가된 혈당 조절을 제공할 수 있다. 식사시 투여는 FBPase 억제제로의 치료로부터 보장할 수 있는 저혈당증의 잠재적인 위험을 감소시키는 추가의 잇점을 가진다. 다른 가능한 투여 요법은 인슐린 증감제를 낮에 투여하고, FBPase 억제제를 취침시에 별도로 투여할 수 있다. 이에, 인슐린 증감제는 주간 식사 후 글루코오스 처리를 증가시켜 혈당을 조절하는 반면, FBPase 억제제는 밤새 공복시에 보다 많은 양으로 발생하는 것으로 공지된 간에 의한 과도한 글루코오스 생성을 조절할 것이다. 밤새 공복시 간의 글루코오스 생성 억제제의 용도에 대하여 전례가 있으며, 인슐린은 이러한 용도에 광범위하게 이용되었다 (Riddle, The Lancet 192-195 (1985)).

조합 치료의 추가의 잇점은 두 약제 모두의 투여량을 감소시켜 잠재적인 부작용을 감소시키는 것이다. 예를 들어, 트로글리타존의 가장 일반적인 부작용은 간 효소의 증가에 따라 자체적으로 발현되는 간중독이다 (환자의 1%). 이러한 부작용은 치료의 최초 6 개월 동안 매달 간 기능을 관찰을 권장하게 한다. 또한, 동물에 있어서 트로글리타존과 증가된 심장 질량 사이의 연관성은 이 약물이 울혈성 심부전이 있는 환자에게 신중하게 사용되어야 함을 권장시킨다. 비록 간 효소 상승을 야기시키는 것으로 보고되어 있지는 않지만, 로시글리타존 치료는 헤마토크리트를 상당히 감소시키는 것으로 공지되어 있다. 모든 인슐린 증감제는 체중 증가를 야기시킨다. 상기에 논의된 바와 같이, 몇몇의 경우에 있어서 인슐린 증감제의 효능은 보충되는 인슐린 또는 술폰닐우레아 투여로만 달성될 수 있다. 인슐린은 체중 증가를 촉진시키고, 인슐린 내성을 악화시키고, 저혈당증에 걸리게 쉽게 하는 원하지 않는 부작용을 갖는다. 또한, 술폰닐우레아는 체중 증가를 증진시키고, 저혈당증의 위험을 증가시키고, 췌장을 과하게 자극함으로써 베타-세포의 퇴화를 증진시킬 수 있다. 특정 동물 모델에 있어서, FBPase 억제제는 혈액내 락테이트와 트리글리세리드를 증가시키고, 그로인해 고트리글리세리드혈증과 연관된 전신 산증 및 혈관 합병증에 걸리기 쉽게하는 것으로 공지되어 있다. 인슐린 증감제와의 조합 치료는 FBPase 억제제 치료와 연관된 잠재적인 락테이트와 트리글리세리드 증가를 억제할 수 있다 (실시예 O 및 Q). FBPase 억제제의 다른 부작용은 인간에게 나타날 수 있다. 인슐린 증감제와 FBPase 억제제의 조합으로 환자를 치료함으로써, 실현가능한 감소된 투여량은 각각의 치료와 연관된 (잠재적인) 부작용의 위험을 상당히 감소시킬 수 있다.

인슐린 증감제-FBPase 억제제 조합은 주로 유형 2 당뇨병 및 연관된 신장, 신경, 망막, 미세 및 거대 혈관 및 대사 합병증의 치료를 위해 고려되고, 또한 개선된 혈당 조절 및 개선된 인슐린 감작성에 반응하는 다른 질환의 치료가 가능하다. 손상된 내당력 (IGT; impaired glucose tolerance)이 있는 환자는 일상 환경하에서 극소의 고혈당증이나, 글루코오스의 고부하의 섭취에 따라 고혈당증이 될 수 있다. IGT는 미래의 당뇨병의 예측자이며, 이러한 상태의 환자는 최근 당뇨병 예방 시도의 타겟이 될 수 있다. 주로 식사시의 상기 환자의 조합 치료는 정상 글루코오스 반응을 복구시키고, 당뇨병의 발병의 위험을 감소시킨다. 유형 2 당뇨병의 발병에 대한 높은 위험에 있는 피검자의 다른 별개의 군은 다낭성 난소 증후군 (PCOS)을 앓고 있는 여성들이다. 이들이 전형적으로 인슐린과잉혈증, 인슐린 내성이고, IGT를 앓을 수 있기 때문에 조합 치료는 상기 피검자들에게 이롭다. 또한, 조합 치료는 주로 IGT가 있는 비만증, 인슐린 내성, 인슐린과잉혈증인 환자의 신부전 및 고혈압을 치료하는 데 유용하다. 조합 치료의 다른 적용은 임신시 당뇨병, 거의 조절되지 않는 유형 1 당뇨병, 비만증 및 지방이상혈증 (dyslipidemia)을 포함한다.

제형

본 발명의 목적으로, 화합물은 제약상 허용가능한 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 제형으로 경구, 비경구, 흡인 스프레이, 국소 또는 직장내 투여를 포함하는 여러 가지 방법으로 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, 에멀전, 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, 락토스, 인산 칼슘 또는 나트륨; 과립화제 및 봉해제, 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 미세캡슐화를 포함하는 공지된 기법으로 코팅되어 위장관 내에서 봉해 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.

또한, 경구용 제형은 활성 성분이 비활성 고체 희석제, 예를 들면, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐 또는 활성 성분이 물 또는 유성 매질, 예를 들어 피넛유, 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 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 소듐 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 수크로스 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.

또한, 본 발명의 제약 조성물은 수 중 유 (oil-in-water) 에멀전 형태일 수 있다. 유상은 식물성유, 예를 들어 올리브유 또는 아라키스유, 미네랄유, 예를 들어 액상 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 에멀전화제는 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 축합생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트일 수 있다. 또한, 에멀전은 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 소르비톨 또는 수크로스와 제형화될 수 있다. 또한, 상기 제형은 점화제, 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. 또한, 멸균 주사

용 제제는 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은 비독성 비경구적으로 허용가능한 희석액 또는 용매 중의 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있거나, 또는 동결건조된 분말로 제조될 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 순한 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 마찬가지로 지방산, 예를 들어 올레산이 주사용 제제에 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 일일 투여 또는 일일 투여량을 적합한 분획 (예를 들어, 비드)으로 투여할 수 있다. 인슐린 증감제 활성 성분이 투여될 때 또는 근방에서 또는 상이한 시간에 FBPase 억제제를 투여할 수 있다. 활성 성분의 동시 투여는 동일하거나 상이한 제형 중의 활성 성분의 투여에 의해 달성된다. 제형은 활성 성분 모두를 동시에 방출시키거나, 활성 성분의 방출을 지연시켜, 한 성분의 방출, 흡수 및 전신 노출이 다른 성분의 방출, 흡수 및 전신 노출 전에 발생하는 서방형 제형을 포함한다.

단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 처리되는 숙주 및 특정 투여 방법에 따라 다양할 것이다. 예를 들면, 인간에 대한 경구 투여 목적의 제형은 전체 조성물의 약 5 내지 약 95 %일 수 있는 담체 물질의 적절량 및 편의량으로 배합된 활성 물질 대략 20 내지 2000 μmol (약 10 내지 1000 mg)을 함유할 수 있다.

주지한 바에 따라, 경구 투여에 적절한 본 발명의 제형은 분리 단위, 예를 들어 각각 활성 성분의 소정량을 함유하는 캡슐, 사세 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 내의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 또한, 활성 성분은 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, 소듐 전분 글리콜레이트, 가교된 포비돈, 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로스), 계면활성제 또는 분산화제와 혼합하여 제조될 수 있다. 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 제공하기 위해 제형화될 수 있다. 정제는 임의로 장 코팅으로 제공될 수 있어, 위 외의 소화관의 일부에서 방출을 제공한다.

구강을 통한 국소 투여에 적절한 제형은 활성 성분을 착향된 베이스, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라칸트 내에 함유하는 로젠지; 활성 성분을 비활성 베이스, 예를 들어 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아 내에 함유하는 파스텔; 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, 젤, 페이스트, 폼 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 화합물 및 인슐린 증감제의 1 일 투여 또는 단위, 1 일 부-투여 또는 이의 적절한 분획을 포함하는 것들이다.

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

본 발명의 방법에 따른 경구 투여에 적합한 FBPase 억제제를 포함하는 캡슐은 하기와 같이 제조될 수 있다: (1) 10,000 캡슐 제형용: 5000 g 이하의 FBPase 억제제를 다른 성분 (상기 기술됨)과 블렌딩하고, 성인에 대하여 일일 약 1 캡슐 내지 일일 약 8 캡슐 (6 시간 당 2 캡슐)의 투여량에 따른 투여에 적합한 캡슐에 채웠다.

본 발명의 방법에 따른 경구 투여에 적합한 인슐린 증감제를 포함하는 캡슐은 하기와 같이 제조될 수 있다: (1) 10,000 캡슐 제형용: 5000 g 이하의 인슐린 증감제를 다른 성분 (상기 기술됨)과 블렌딩하고, 성인에 대하여 일일 약 1 캡슐 내지 일일 약 8 캡슐 (6 시간 당 2 캡슐)의 투여량에 따른 투여에 적합한 캡슐에 채웠다.

본 발명의 방법에 따른 경구 투여에 적합한 FBPase 억제제와 인슐린 증감제를 포함하는 캡슐은 하기와 같이 제조될 수 있다: (1) 10,000 캡슐 제형용: 2500 g 이하의 FBPase 억제제와 2500 g 이하의 인슐린 증감제를 다른 성분 (상기 기술됨)과 블렌딩하고, 성인에 대하여 일일 약 1 캡슐 내지 약 8 캡슐 (6 시간 당 2 캡슐)의 투여량에 따른 투여에 적합한 캡슐에 채웠다.

<실시예>

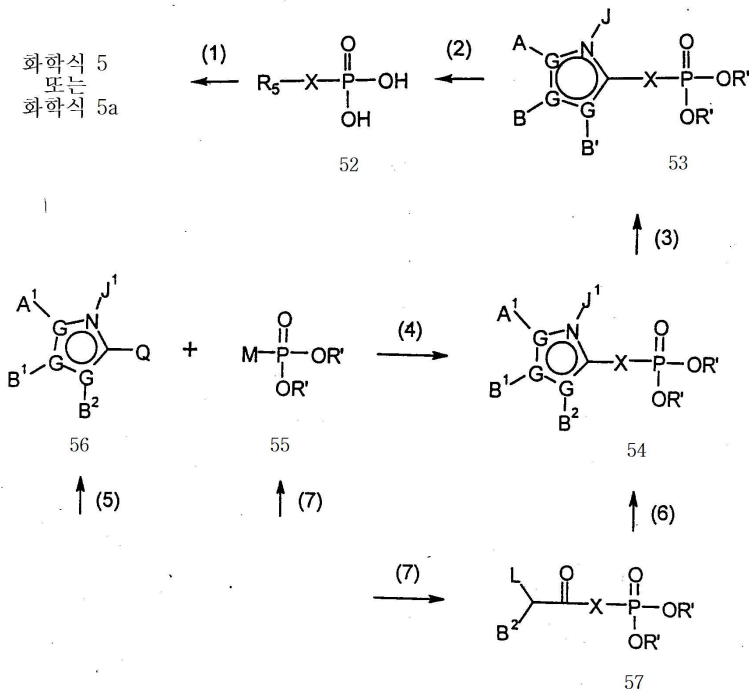
화학식 6의 화합물을 당업계의 숙련자들이 용이하게 이해할 수 있는, 변형하고 첨가된 문헌의 방법에 따라서 제조하였다. 일반적으로, 이러한 화합물들을 문헌 [Srivastava, J. med. Chem. (1976)]의 방법에 따라서 합성하였다. 다른 방법론은 [Wood et al. J. med. Chem. 28:1198-1203 (1985); Sagi et al., J. med. Chem. 35:4549-4556 (1992); Paul, Jr. J. med. Chem. 28:1704-1716 (1985); Cohen et al., J. Am. Chem. Soc. 95:4619-4624 (1973)]에 기술되어 있다.

화학식 2 내지 4의 화합물을 PCT 공개 번호 WO98/39344, WO98/39343 및 WO98/39342에 기재된 방법에 따라서 제조하였다.

섹션 1

화학식 1의 화합물들의 합성

본 발명에 의한 화합물의 합성은 전형적으로 하기 일반적인 단계의 일부 또는 전체를 포함한다: (1) 포스포네이트 전구약의 제조; (2) 포스포네이트 에스테르의 탈보호; (3) 헤테로사이클의 변형; (4) 포스포네이트 성분에 의한 헤테로사이클의 커플링; (5) 헤테로사이클의 구축; (6) 존재하는 포스포네이트기에 의한 헤테로사이클 구축을 위한 폐환반응 및 (7) 유용한 중간체의 제조. 이들 단계는 R⁵가 5-원 헤테로방향족 고리인 화학식 52의 화합물에 대한 하기 반응식으로 예시된다. R⁵가 6-원 헤테로방향족 고리 또는 기타 헤테로방향족고리인 화학식 52의 화합물은 유사한 방법으로 제조된다.



(1a) 포스포네이트 전구약의 제조

전구약은 합성의 상이한 단계에서 도입될 수 있다. 이들 전구약의 대부분은 그들의 경향 때문에 화학식 52의 포스포산으로부터 주로 만들어진다. 유리하게는, 이들 전구약은 초기 단계에서 유도될 수 있되, 단, 다음 단계에서 반응 조건을 건널 수 있어야 한다.

화학식 52의 화합물은 친핵성 치환 반응 조건 하에 친전자성기 (예를 들어 알킬 할라이드, 알킬 술포네이트 등)로 알킬화되어, 포스포네이트 에스테르를 수득할 수 있다. 예를 들면, R^1 이 아실옥시알킬 기인 화학식 1의 화합물이, 적절한 용매, 예를 들어 1,1-디메틸 포름아미드 ("DMF") (Starrett, et al, J. med. Chem., 1994, 1857) 중에서, 염기 (예, N,N'-디시클로헥실-4-모르폴린카르복사미드, 후니그(Hunig's) 염기 등)의 존재하에, 적당한 아실옥시알킬 할라이드 (예, Cl, Br, I; Elhaddadi, et al Phosphorus Sulfur, 1990, 54 (1-4): 143; Hoffmann, Synthesis, 1988, 62)에 의한 화학식 52의 화합물의 직접적인 알킬화를 통해 합성될 수 있다. 이들 아실옥시알킬 할라이드의 카르복실레이트 성분에는 아세테이트, 프로피오네이트, 이소부티레이트, 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, A가 NO_2 기인 화학식 53의 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, A가 H_2N -기인 화학식 53의 화합물로 전환될 수 있다. 이들 방법은 R^1 이 3-프탈리딜, 2-옥소-4,5-디데히드로-1,3-디옥솔란메틸 또는 2-옥소테트라히드로푸란-5-일기인 화학식 1의 화합물과 같은 전구약의 또다른 형태의 합성으로 발전될 수 있다 (Biller et al., US5,157,027; 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; EPO 0632048A1). 또한, N,N-디메틸포름아미드 디알킬 아세탈은 알킬레이트 포스포산에 사용될 수 있다 (Alexander. P., et al., Collect. Czech. Chem. Commun, 1994, 59: 1853).

또한, 별법으로, 이들 포스포네이트 전구약은 알콜 (Alexander et al., Collect. Czech. Chem. Commun, 1994, 59: 1853)과 상응하는 디클로로포스포네이트의 반응에 의해 합성될 수 있다. 예를 들면, 염기 (예, 피리딘, 트리에틸아민 등)의 존재하에 디클로로포스포네이트와 치환된 페놀 및 아르알킬 알콜의 반응은 R^1 이 아릴 기 (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 아르알킬 기 (Mitchell et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 38: 2345)인 화학식 5의 화합물을 생성한다. 또한, 디설피드 함유 전구약 (Puech et al., Antiviral Res., 1993, 22: 155)이 정상적인 조건 하에 디클로로포스포네이트 및 2-히드록시에틸 디설피드로부터 제조될 수 있다.

상기 반응성 디클로로포스포네이트는 상응하는 포스포산과 염소화제 (예, 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)로부터 생성될 수 있다. 또한, 별법으로, 디클로로포스포네이트는 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, 이들 전구약은 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 벤조트리아졸릴 옥시트리스 (디메틸아미노)포스포늄 염: Campagne et al., Tetrahedron Lett., 1993, 34: 6743)을 사용하여 제조될 수 있다. 또한, R¹이 시클릭 카르보네이트, 락톤 또는 프탈리딜기인 화학식 1의 화합물이 적절한 염기 (예, NaH 또는 디이소프로필에틸아민, Biller et al., US5,157,027; 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; EPO 0632048A1)의 존재하에 적절한 할라이드에 의한 유리 포스포산의 직접적인 알킬화를 통해 합성될 수 있다.

또한, R¹은 다음 반응 단계와 양립가능한 한 합성의 초기 단계에 도입될 수 있다. 예를 들면, R¹이 아릴 기인 화학식 1의 화합물이 2-푸라닐 헤테로사이클의 금속화 (예, LDA (lithium N,N-diisopropylamide, 리튬 N,N-디이소프로필아미드) 사용) 후, 디아릴 클로로포스포네이트로 음이온을 트랩핑함으로써 제조될 수 있다.

화학식 5의 화합물은 화학적으로 결합된 혼합 에스테르를 포함하는 혼합 포스포네이트 에스테르 (예, 페닐 및 벤질 에스테르 또는 페닐 및 아실옥시알킬 에스테르), 예를 들어 문헌 [Meier et al. Bioorg. med. Chem. Lett., 1997, 7: 99]에 의해 보고된 페닐 및 벤질 결합된 전구약일 수 있다.

(1b) 비스아미데이트 포스포네이트의 제조

비스-포스포로아미데이트 전구약의 일반적인 합성:

일반적으로, 화학식 1의 비스-포스포로아미데이트 (식중, -NR¹⁵R¹⁶ 및 -N(R¹⁸)-(CR¹²R¹³)_n-C(O)-R¹⁴가 동일한 아미노산 잔기임)를 염기, 예를 들어 N-메틸이미다졸의 존재 또는 부재하에 아미노산 에스테르, 예를 들어 글리신 에틸에스테르와 결합시켜 활성화된 포스포네이트, 예를 들어 디클로로포스포네이트로부터 제조할 수 있다.

별법으로, 이러한 비스-포스포로아미데이트를 WO95/07920 또는 문헌 [Mukaiyama, T. et al., J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 8528]에 기재된 바와 같이 피리딘 중의 PPh₃ 및 2,2'-디피리딜 디술피드의 존재하에 상응하는 포스포산을 아미노산 에스테르, 예를 들어 글리신 에틸에스테르와 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 1a (식중, -NR¹⁵R¹⁶ 및 -N(R¹⁸)-(CR¹²R¹³)_n-C(O)-R¹⁴는 상이한 아미노산 에스테르이거나 아미노산 에스테르와 치환된 아민의 조합임)의 혼합 비스-포스포로아미데이트의 합성은 필요한 생성물을 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC로 분리한 후 상기에 기술된 바와 같이 (연속 첨가) 디클로리데이트를 통하여 직접 전환시켜 제조할 수 있다. 별법으로, 이러한 혼합 비스-포스포로아미데이트를 페닐 에스테르 또는 벤질 에스테르와 같은 적합한 포스포네이트 모노에스테르로 개시하여 아미드 결합이 안정한 조건하에 에스테르 가수분해 후에 클로리데이트를 통하여 혼합 포스포노에스테르아미드를 수득하여 제조할 수 있다. 생성된 모노-아미드를 상기 기술된 바와 같이 클로리데이트를 통하여 2가 아미노 에스테르 또는 치환된 아민으로 축합시켜 혼합 비스-아미드로 전환시킬 수 있다. 상기 모노에스테르의 합성은 개시된 방법 (EP 481 214)을 사용하여 제조할 수 있다.

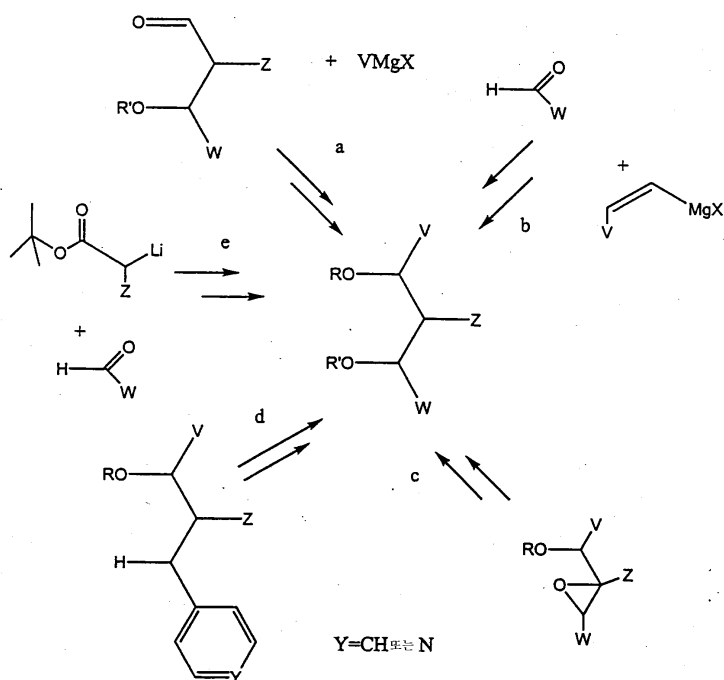
치환된 시클릭 프로필 포스포네이트 에스테르를 상응하는 디클로로포스포네이트를 치환된 1,3-프로판디올과 반응시켜 합성할 수 있다. 치환된 1,3-프로판디올의 제조에 유용한 몇가지 방법을 하기에 기술하였다.

1,3-프로판디올의 합성

다양한 합성 방법이 (i) 1-치환된, (ii) 2-치환된, (iii) 1,2- 또는 1,3-환식 1,3-프로판디올과 같은 여러 가지 유형의 1,3-프로판디올 제조에 사용될 수 있다. 화학식 1의 화합물의 전구약 잔기 상의 치환기 (예, 1,3-프로판디올기 잔기 상의 치환기)는 이들 디올들의 합성 동안 또는 이러한 디올들과 화학식 52의 화합물과의 결합 후에 도입 또는 변형될 수 있다.

(i) 1-치환된 1,3-프로판디올

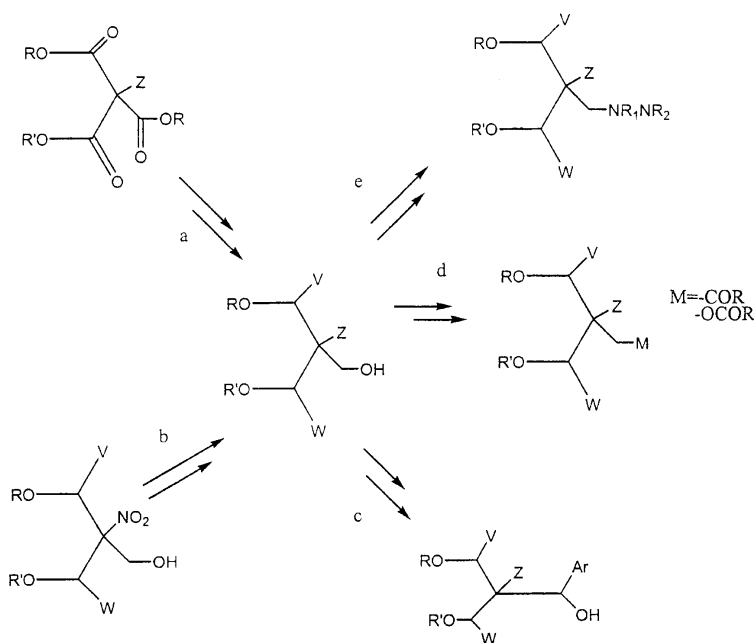
본 발명의 화합물 합성에 유용한 1,3-프로판디올은 다양한 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 1-히드록시프로판-3-알에 아릴 그리냐드를 첨가하여 1-아릴-치환된 1,3-프로판디올을 수득한다 (경로 a). 이 방법은 다양한 아릴 할라이드의 1-아릴치환된-1,3-프로판디올로의 전환에 적절하다 (Coppi et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 911). 또한, 아릴 할라이드의 1-치환된 1,3-프로판디올로의 전환은 또한 헤크 (Heck) 반응 (예, 1,3-디옥스-4-엔과의 커플링) 후, 환원 및 연속 가수분해 반응을 사용하여 달성할 수 있다 (Sakamoto et al., Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6845). 또한, 다양한 방향족 알데히드는 알케닐 그리냐드 첨가 반응 후, 붕화수소화 반응을 사용하여 1-치환된-1,3-프로판디올로 전환시킬 수 있다 (경로 b). 또한, 금속화 t-부틸 아세테이트의 방향족 알데히드로의 첨가 반응 후, 에스테르의 환원 (경로 c)은 1,3-프로판디올의 합성에 유용하다 (Turner., J. Org. Chem., 1990, 55 4744). 다른 방법에 있어서, 공지된 방법을 사용한 신나밀 알콜의 에폭시화 (예, 샤프리스 에폭시화 및 기타 비대칭 에폭시화 반응) 후, 환원 반응 (예, Red-Al 사용)은 다양한 1,3-프로판디올을 수득한다 (경로 d). 별법으로, 거울이성질체적으로 순수한 1,3-프로판디올은 히드록시에틸 아릴 케톤 유도체의 키랄 보란 환원 반응을 이용하여 얻을 수 있다. (Ramachandran et al., Tetrahedron Lett., 1997, 38, 761). 1-헤테로아릴 치환기 (예, 피리딜, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐)가 있는 프로판-3-올은 N-옥시드 형성 반응 후, 아세트 무수물 조건하에서 재배열 반응을 사용하여, 산소화하여 1-치환된 1,3-프로판디올을 수득할 수 있다 (경로 e) (Yamamoto et al., Tetrahedron, 1981, 37, 1871).



(ii) 2-치환된 1,3-프로판디올:

화학식 1의 화합물의 합성에 유용한 다양한 2-치환된 1,3-프로판디올을 통상의 화학법 (Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989)을 사용하여 2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올로부터 제조할 수 있다. 예를 들면, 공지된 조건 하에 트리알콕시카르보닐메탄의 환원은 완전한 환원 (경로 a)을 통해 트리올을 얻거나, 또는 에스테르기의 한 개의 선택적인 가수분해 후, 2 개의 다른 잔여 에스테르기의 환원을 통해 비스(히드록시메틸)아세트산을 수득한다. 또한 니트로트리올 환원 제거를 통해 트리올을 수득하는 것으로 공지되어 있다 (경로 b) (Latour et al., Synthesis, 1987, 8, 742). 또한, 2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올을 공지된 화학법을 사용하여, 아실 클로라이드 또는 알킬 클로로포르메이트 (예, 아세틸 클로라이드 또는 메틸 크로로포르메이트)를 사용하여, 모노 아실화 유도체 (예, 아세틸, 메톡시카르보닐)로 전환시킬 수 있다 (경로 d) (Greene et al., Protective Groups In Organic

Synthesis; Wiley, New York, 1990). 또한, 기타 작용기 조작은 2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올의 한 개의 히드록실 메틸기를 알데히드로 산화시킨 후, 아릴 그리냐드를 첨가시켜 1,3-프로판디올을 제조하는데 사용할 수 있다 (경로 c). 또한, 알데히드를 환원 아민화 반응을 통해 알킬 아민으로 전환시킬 수 있다 (경로 e).



(iii) 환식 1,3-프로판 디올:

V와 Z 또는 V와 W가 4 개의 탄소를 통하여 결합되어 고리를 형성하는 화학식 1의 화합물이 1,3-시클로헥산디올로부터 제조될 수 있다. 예를 들면, 시스, 시스-1,3,5-시클로헥산트리올은 2-치환된 1,3-프로판디올로 개시된 바와 같이 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 사용하여 또한 제조될 수 있다. 또한, 1,3-시클로헥산디올 유도체는 기타 시클로 첨가 반응 방법학을 통해 제조될 수 있다. 예를 들면, 니트릴 옥시드를 올레핀에 시클로 첨가시킨 후 생성된 시클로 부가물의 2-케토에탄올 유도체로의 전환은 공지된 화학법을 사용하여, 1,3-시클로헥산디올)으로 전환시킬 수 있다 (Curran et al., J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 6023). 별법으로, 1,3-시클로헥산디올에 대한 전구체는 퀴산으로부터 제조될 수 있다 (Rao et al., Tetrahedron Lett., 1991, 32, 547).

(2) 포스포네이트 에스테르의 탈보호

R¹이 H인 화학식 1의 화합물은 공지된 포스페이트 및 포스포네이트 에스테르 절단 조건 하에 포스포네이트 에스테르로부터 제조될 수 있다. 실릴 할라이드는 일반적으로 다양한 포스포네이트 에스테르의 절단에 사용되며, 생성된 실릴 포스포네이트 에스테르의 연속 중간 가수분해는 원하는 포스포산을 수득한다. 필요시, 산 스캐빈저 (예, 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔, 2,6-루티딘 등)가 산 불안정 화합물의 합성에 사용될 수 있다. 상기 실릴 할라이드에는 클로로트리메틸실란 (Rabinowitz, J. Org. Chem., 1963, 28: 2975) 및 브로모트리메틸실란 (McKenna, et al., Tetrahedron Lett., 1977, 155) 및 요오도트리메틸실란 (Blackburn, et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 870)이 있다. 별법으로, 포스포네이트 에스테르는 강한 산성 조건 (예, HBr 또는 HCl: Moffatt et al., US 특허 제3,524,846호, 1970) 하에 절단될 수 있다. 또한, 이들 에스테르는 할로겐화제 (예, 오염화인, 티오닐 클로라이드, BBr₃: Pelchowicz et al., J. Chem. Soc., 1961, 238)로 에스테르를 처리한 후, 수성 가수분해하여 제조된 디클로로포스포네이트를 통해 절단되어 포스포산을 수득한다. 아릴 및 벤질 포스포네이트 에스테르는 수소첨가분해 조건 (Lejczak et al., Synthesis, 1982, 412; Elliott et al., J. med. Chem., 1985, 28: 1208; Baddiley et al., Nature, 1953, 171: 76) 또는 금속 환원 조건 (Shafer et al., J. Am. Chem. Soc., 1977, 99: 5118)하에 절단될 수 있다. 또한, 전기화학 (Shono et al., J. Org. Chem., 1979, 44: 4508) 및 열분해 (Gupta et al., Synth. Commun., 1980, 10: 299) 조건이 다양한 포스포네이트 에스테르 절단에 사용되어 왔다.

(3) 존재하는 헤테로사이클의 변형

개시된 화합물에 포함되는 헤테로사이클의 합성이 다양한 검토로 연구되고 기술되어 왔다 (섹션 4 참고). 화학식 54의 화합물의 합성 전에 이들 헤테로사이클에 존재하는 원하는 치환기를 갖는 것이 유리하지만, 일부 경우에, 원하는 치환기가 연속 반응과 양립하지 않고, 따라서 존재하는 헤테로사이클의 변형이 통상의 화학법 (Larock, *Comprehensive organic transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Trost, *Comprehensive organic synthesis*; Pergamon Press, New York, 1991)을 사용한 합성 개요의 후기에 요구된다. 예를 들면, A, A" 또는 B가 할로 또는 시아노기인 화학식 1의 화합물은 디아조늄기로 전환시키고, 각종 구리 (I) 염 (예, CuI, CuBr, CuCl, CuCN)과 반응시켜 상응하는 아민기로부터 제조될 수 있다. 또한, 할로젠은 다양한 헤테로사이클의 직접적인 할로젠화에 의해 유도될 수 있다. 예를 들면, 5-비치환된-2-아미노티아졸이 각종 시약 (예, NIS (N-iodosuccinimide, N-요오도숙신이미드), NBS (N-bromosuccinimide, N-브로모숙신이미드), NCS (N-chlorosuccinimide, N-클로로숙신이미드))을 사용하여 2-아미노-5-할로티아졸로 전환될 수 있다. 또한, 헤테로아릴 할라이드는 유용한 중간체이며, 스즈끼, 헤크 또는 스틸 반응과 같은 전이 금속 보조 커플링 반응을 통해 기타 치환기 (예를 들어, A, A", B, B", C", D, D", E 및 E")로 쉽게 전환될 수 있다 (Farina et al., *Organic Reactions*, Vol.50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, *Synthesis*, 1992, 808; Suzuki, *Pure App. Chem.*, 1991, 63, 419; Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1985). A가 카르바모일기인 화학식 1의 화합물은 다양한 아민과의 아미노분해를 통해 이들의 상응하는 알킬 카르복실레이트 에스테르로부터 제조될 수 있으며, 알킬 카르복실레이트 에스테르의 통상의 작용기 변형이 A가 -CH₂OH기 또는 -CH₂-할로기인 화학식 1의 화합물의 합성에 유용하다. 헤테로사이클 (예, 2-브로모티아졸, 5-브로모티아졸)과 다양한 친핵성기 (예, HSM_e, HOM_e 등)의 치환 반응이 상기 A, A", B 및 B"와 같은 치환기를 도입하는 또다른 방법을 나타낸다. 예를 들면, 2-클로로티아졸의 메틸티올에 의한 치환은 상응하는 2-메틸티오티아졸을 수득한다.

필요시, 헤테로사이클 (예, 이미다졸, 1,2,4-트리아졸 및 1,2,3,4-테트라졸) 내에서 질소 원자의 알킬화가 예를 들면, 표준 알킬화 반응 (알킬 할라이드, 아르알킬 할라이드, 알킬 술포네이트 또는 아르알킬 술포네이트 사용) 또는 미쓰노부 반응 (알콜 사용)을 사용하여 쉽게 수행될 수 있다.

(4) 포스포네이트 성분에 의한 헤테로사이클의 커플링

본 발명에 개시된 실행가능한 화합물은 포스포네이트 디에스테르 성분에 의한 헤테로사이클 커플링을 수반하는 수렴성 합성 경로를 통해 유리하게 제조될 수 있다.

스틸 또는 스즈끼 반응과 같은 전이 금속 촉매된 커플링 반응이 화학식 1의 화합물 합성에 특히 적절하다. 팔라듐 촉매 반응 조건 (Farina et al., *Organic Reactions*, Vol.50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, *Synthesis*, 1992, 808; Suzuki, *Pure App. Chem.*, 1991, 63, 419) 하에, 헤테로아릴 할라이드 또는 트리플레이트 (예, 2-브로모피리딘)와 M-PO₃R' (여기서, M은 2-(5-트리부틸스타닐)푸라닐 또는 2-(5-보로닐)푸라닐기임) 사이의 커플링 반응은 X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 1의 화합물을 수득한다. 이들 반응의 커플링 짝의 특성은 또한 역으로 될 수 있음이 도모된다 (예, 할로-X-P(O)(O-알킬)₂에 의한 트리알킬스타닐 또는 보로닐 헤테로사이클의 커플링). 또한, 오르가노스탄 및 알케닐 할라이드 또는 알케닐 트리플레이트간의 기타 커플링 반응이, X가 알케닐기인 화학식 1의 화합물 제조에 사용될 수 있는 것으로 보고되어 있다. 헤크 반응이 X가 알킬닐기인 화학식 5의 화합물 제조에 사용될 수 있다 (Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1985). 이들 반응은 특히 다수의 할로젠화 헤테로사이클의 이용가능성이 제공된 화학식 1의 화합물의 R⁵로서 다양한 헤테로방향족의 합성에 적절하며, 이들 반응은 특히 평행 합성 (예, 고체상 (Bunin, B.A., *The Combinatorial Index*; Academic Press; San Diego, 1998) 또는 용액상 (Flynn, D.L. et al., *Curr. Op. Drug. Disc. Dev.*, 1998, 1, 1367) 중에서의 조합 합성)에 적절하며, 다량의 조합 라이브러리를 생성한다. 예를 들면, 에틸 5-요오도-2-푸라닐포스포네이트가 적절한 커플링 반응 조건 하에 왕 수지에 커플링될 수 있다. 수지 커플링된 5-요오도-2-[5-(O-에틸-O-왕 수지)포스포노]푸란은 평행 방법으로, 오르가노보란 및 오르가노틴으로 전이 금속 촉매된 (상기 기재된 바와 같은) 스즈끼 및 스틸 반응을 수행하여, X가 푸란-2,5-디일인 화학식 53의 화합물의 라이브러리를 제공할 수 있다.

치환 반응은 포스포네이트 디에스테르 성분에 의한 헤테로사이클의 커플링에 유용하다. 예를 들면, 시아누르 클로라이드가 디알킬 머캅토알킬포스포네이트 또는 디알킬 아미노알킬포스포네이트로 치환되어, R⁵가 1,3,5-트리아진이며, X가 알킬티오 또는 알킬아미노기인 화학식 52의 화합물을 수득할 수 있다. 또한, 알킬화 반응은 포스포네이트 디에스테르 성분과 헤테로사이클의 커플링에 사용된다. 예를 들면, 헤테로방향족 티올 (예, 1,3,4-티아디아졸-2-티올)이 디알킬 메틸포스포

네이트 유도체 (예, $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TsOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TfOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$)로 알킬화되어, X가 알킬티오기인 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다. 또다른 측면에 있어서, 헤테로방향족 카르복실산 (예, 티아졸-4-카르복실산)과 디알킬 메틸포스포네이트 유도체 (예, $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TsOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TfOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$)의 알킬화 반응이 X가 알콕시카르보닐기인 화학식 1의 화합물을 생성하는 한편, 헤테로방향족 티오카르복실산 (예, 티아졸-4-티오카르복실산)과 디알킬 메틸포스포네이트 유도체 (예, $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TsOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, $\text{TfOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$)의 알킬화 반응은 X가 알킬티오카르보닐기인 화학식 1의 화합물을 생성한다. 할로알킬 헤테로사이클 (예, 4-할로알킬티아졸)의 포스포네이트기 (디에틸 히드록시메틸포스포네이트)를 함유하는 친핵성기에 의한 치환은 X가 알콕시알킬 또는 알킬티오알킬 기인 화학식 1의 화합물 제조에 유용하다. 예를 들면, X가 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 기인 화학식 1의 화합물은 디알킬 히드록시메틸포스포네이트 및 적절한 염기 (예, 수소화나트륨)를 사용하여 2-클로로메틸피리딘 또는 4-클로로메틸티아졸로부터 제조될 수 있다. 치환 반응을 위한 친핵성기 및 친전자성기의 특성을 역으로 하는 것이 가능하며, 즉 할로알킬- 및/또는 술폰알킬포스포네이트 에스테르가 친핵성기 (예, 2-히드록시알킬피리딘, 2-머캅토알킬피리딘 또는 4-히드록시알킬옥사졸)을 함유하는 헤테로사이클로 치환될 수 있다.

공지된 아미드 결합 형성 반응 (예, 아실 할라이드법, 혼합 무수물 법, 카르보디이미드법) 또한 포스포네이트 디에스테르 성분에 의해 헤테로방향족 카르복실산을 커플링하여, X가 알킬아미노카르보닐 또는 알콕시카르보닐기인 화학식 54의 화합물을 생성하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 티아졸-4-카르복실산의 디알킬 아미노알킬포스포네이트 또는 디알킬 히드록시알킬포스포네이트에 의한 커플링은 R^5 가 티아졸이며, X가 알킬아미노카르보닐 또는 알콕시카르보닐기인 화학식 54의 화합물을 수득한다. 별법으로, 커플링 짝의 특성은 역으로 되어, X가 알킬카르보닐아미노기인 화학식 54의 화합물을 수득할 수 있다. 예를 들면, 2-아미노티아졸은 이들 반응 조건 하에, $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})$ -알킬- CO_2H (예, 디에틸포스포노아세트산)에 의해 커플링되어 R^5 가 티아졸이며, X가 알킬카르보닐아미노기인 화학식 54의 화합물을 수득할 수 있다. 또한, 이들 반응은 고체상 또는 용액상 중에서 조합 화학법을 통한 화합물 라이브러리의 평행 합성에 유용하다. 예를 들면, $\text{HOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})(\text{O-수지})$, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})(\text{O-수지})$ 및 $\text{HOOCCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})(\text{O-수지})$ (공지된 방법에 따라 제조)가 상기 기재된 반응을 사용하여, 다양한 헤테로사이클로 커플링되어 X가 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2-$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 또는 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$ 인 화학식 53의 화합물의 라이브러리를 수득한다.

또한, 재배열 반응이 본 발명에서 보호되는 화합물 제조에 사용될 수 있다. 예를 들면, 디알킬 히드록시알킬포스포네이트 또는 디알킬 아미노알킬포스포네이트의 존재하에 티아졸-4-카르복실산의 커티우스 재배열 반응은 X가 알킬아미노카르보닐아미노 또는 알콕시카르보닐아미노기인 화학식 54의 화합물을 생성한다. 또한, 이들 반응은 화학식 53의 화합물의 다양한 라이브러리의 조합 합성에 적용될 수 있다. 예를 들면, 헤테로시클릭 카르복실산과 $\text{HOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})(\text{O-수지})$ 또는 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})(\text{O-수지})$ 의 커티우스 재배열 반응은 X가 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2-$ 또는 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 인 화학식 1의 화합물의 라이브러리를 생성할 수 있다.

X가 알킬 기인 화학식 5의 화합물에 있어서, 포스포네이트기가 미카엘리스-아부조프 반응 (Bhattacharya et al., Chem. Rev., 1981, 81:415), 미카엘리스-벡커 반응 (Blackburn et al., J. Organomet. Chem., 1988, 348:55) 및 친전자성기 (예를 들어 알데히드, 케톤, 아실 할라이드, 이민 및 기타 카르보닐 유도체)에 인의 첨가 반응과 같은 기타 통상의 포스포네이트 형성 방법을 사용하여 도입될 수 있다.

또한, 포스포네이트 성분은 리튬화 반응을 통해 도입될 수 있다. 예를 들면, 적절한 염기를 사용한 2-에티닐피리딘의 리튬화 후, 이와 같이 생성된 음이온을 디알킬 클로로포스포네이트로 트랩핑하여, R^5 가 피리딜이고, X가 1-(2-포스포노)에티닐기인 화학식 53의 화합물을 생성한다.

(5) 헤테로사이클의 구축

존재하는 헤테로사이클이 화학식 5의 화합물의 합성에 유용하지만, 필요시, 헤테로사이클은 본 발명의 화합물을 생성하도록 구축될 수 있으며, 일부 경우에, 특정 화합물 제조에 바람직하다. 헤테로사이클의 구축은 다양한 반응 조건을 사용하는 문헌 (Joule et al., Heterocyclic Chemistry; Chapman hall, London, 1995; Boger, Weinreb, Hetero Diels-Alder Methodology In Organic Synthesis; Academic Press, San Diego, 1987; Padwa, 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Wiley, New York, 1984; Katritzsky et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Pergamon press,

Oxford; Newkome et al., Contemporary Heterocyclic Chemistry; Syntheses, Reaction and Applications; Wiley, New York, 1982; Syntheses of Heterocyclic Compounds; Consultants Bureau, New York) 에 잘 기재되어 있다. 본 발명의 화합물 제조에 유용한 일부 방법은 하기 논의되는 실시예로서 주어진다.

(i) 티아졸 고리계의 구축

본 발명에 유용한 티아졸은 다양하게 기재된 고리 형성 반응 (Metzger, Thiazole and its derivatives, part 1 and part 2; Wiley & Sons, New York, 1979)을 사용하여 쉽게 제조될 수 있다. 티오아미드(예, 티오아세트아미드, 티오우레아) 및 α -할로카르보닐 화합물 (예를 들어, α -할로케톤, α -할로알데히드)의 고리화 반응이 티아졸 고리계 구축에 특히 유용하다. 예를 들면, 티오우레아와 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-1-옥소)알킬]푸란의 고리화 반응은 R^5 가 티아졸이며, A가 아미노기이고, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 52의 화합물의 합성에 유용하며; 티오우레아와 브로모피루베이트 알킬 에스테르 간의 고리화 반응은 R^5 가 티아졸이며, X가 알킬아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐아미노 또는 알콕시아카르보닐아미노기인 화학식 52의 화합물 제조에 유용한 2-아미노-4-알콕시카르보닐티아졸을 수득한다. 티오아미드는 문헌 [Trost, Comprehensive organic synthesis, Vol. 6; Pergamon press, New York, 1991, pp 419-434]에 보고된 반응을 사용하여 제조될 수 있으며, α -할로카르보닐 화합물은 종래의 반응 (Larock, Comprehensive organic transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989)을 통해 쉽게 수득가능하다. 예를 들면, 아미드는 라베슨 시약 또는 P_2S_5 를 사용하여 티오아미드로 전환될 수 있으며, 케톤은 다양한 할로젠화 시약 (예, NBS, $CuBr_2$)을 사용하여 할로겐화될 수 있다.

(ii) 옥사졸 고리계의 구축

본 발명에 유용한 옥사졸은 문헌 (Turchi, Oxazoles; Wiley & Sons, New York, 1986)의 다양한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이소시아나이드 (예, 토실메틸이소시아나이드)와 카르보닐 화합물 (예, 알데히드 및 아실 클로라이드)의 반응이 옥사졸 고리계를 구축하는데 사용될 수 있다 (van Leusen et al., Tetrahedron Lett., 1972, 2369). 별법으로, 아미드 (예, 요소, 카르복사미드) 및 α -할로카르보닐 화합물의 고리화 반응이 옥사졸 고리계의 구축에 통상 사용된다. 예를 들면, 요소 및 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-1-옥소)알킬]푸란의 반응은 R^5 가 옥사졸이고, A가 아미노기이며, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 52의 화합물의 합성에 유용하다. 아민과 이미데이트의 반응 또한 옥사졸 고리계 구축에 사용된다 (Meyers et al., J. Org. Chem., 1986, 51(26), 5111).

(iii) 피리딘 고리계의 구축

화학식 1의 화합물 합성에 유용한 피리딘은 다양한 공지된 합성 방법 (Klingsberg, Pyridine and Its Derivatives; Interscience Publishers, New York, 1960-1984)을 사용하여 제조될 수 있다. 1,5-디카르보닐 화합물 또는 이들의 등가물은 암모니아 또는 암모니아를 생성할 수 있는 화합물과 반응하여 피리딘으로 쉽게 탈수소화되는 1,4-디히드로피리딘을 제조할 수 있다. 불포화 1,5-디카르보닐 화합물 또는 이들의 등가물 (예, 피릴륨 이온)이 암모니아와의 반응에 사용되는 경우, 피리딘이 직접적으로 생성될 수 있다. 1,5-디카르보닐 화합물 또는 이들의 등가물은 종래 화학법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 1,5-디케톤이 다수의 경로, 예를 들어 에놀레이트의 에논 (또는 전구체 마니히 염기 (Gill et al., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4923))에의 마이클 첨가, 시클로펜텐 전구체의 오존분해 또는 3-메톡시알릴 알콜과 실릴 에놀 에테르의 반응 (Duhamel et al., Tetrahedron, 1986, 42, 4777)을 통해 수득가능하다. 카르보닐 카본의 한 개가 산화 상태면, 이러한 종류의 반응은 2-할로피리딘 (Isler et al., Helv. Chim. Acta, 1955, 38, 1033) 또는 2-아미노피리딘 (Vorbruggen et al., Chem. Ber., 1984, 117, 1523)으로 쉽게 전환될 수 있는 2-피리돈을 제조한다. 별법으로, 피리딘은 전형적인 한쯔슈 반응 (Bossart et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, 762)을 통해 알데히드, 1,3-디카르보닐 화합물 및 암모니아로부터 제조될 수 있다. 1,3-디카르보닐 화합물 (또는 이들의 등가물)과 3-아미노 에논 또는 3-아미노-니트릴의 반응 또한 피리딘 제조에 사용될 수 있다(예를 들어 구아레스치 합성, Mariella, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 210). 1,3-디카르보닐 화합물은 상응하는 1,3-디올 또는 알돌 반응 생성물에 대한 산화 반응을 통해 제조될 수 있다 (Mukaiyama, Org. Reactions, 1982, 28, 203). 또한, 시클로 첨가 반응은 피리딘 합성, 예를 들면, 옥사졸 및 알켄 간의 시클로 첨가 반응 (Naito et al., Chem. Pharm. Bull., 1965, 13, 869) 및 1,2,4-트리아진과 엔아민 간의 딜즈-알더 반응 (Borger et al., J. Org. Chem., 1981, 46, 2179)에 사용되었다.

(iv) 피리미딘 고리계의 구축

화학식 5b의 화합물의 합성에 유용한 피리미딘 고리계는 쉽게 구입가능하다 (Brown, The pyrimidines; Wiely, New York, 1994). 피리미딘 합성의 한 방법은 1,3-디카르보닐 성분 (또는 이의 등가물)과 N-C-N 단편과의 커플링을 포함한다. N-C-N 성분-우레아 (Sherman et al., Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 247), 아미딘 (Kenner et al., J. Chem. Soc., 1943, 125) 또는 구아니딘 (Burgess, Org. Chem., 1956, 21, 97; VanAllen., J. Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 245)의 선택은 피리미딘 생성물 내의 C-2에서 치환을 결정한다. 이 방법은 다양한 A기를 갖는 화학식 5b의 화합물 합성에 특히 유용하다. 다른 방법에서, 피리미딘은 1,3,5-트리아진과 엔아민 또는 인아민의 아자-딜즈-알더 반응과 같은 시클로 첨가 반응을 통해 제조될 수 있다 (Borger et al., J. Org. Chem., 1992, 57, 4331 및 본원에서 인용된 문헌).

(v) 이미다졸 고리계의 구축

화학식 5a의 화합물 합성에 유용한 이미다졸은 각종 상이한 합성 방법학을 사용하여 쉽게 제조될 수 있다. 다양한 고리화 반응은 일반적으로 아미딘 및 α -할로케톤 (Mallick et al., J. Am. Chem. Soc., 1984, 106(23), 7252) 또는 α -히드록시케톤 (Shi et al., Synthetic Comm., 1993, 23(18), 2623)간의 반응, 요소 및 α -할로케톤간의 반응 및 알데히드 및 1,2-디카르보닐 화합물의 아민 존재하에 반응과 같은 이미다졸 합성에 일반적으로 사용된다.

(vi) 이소사졸 고리계의 구축

화학식 5a의 화합물 합성에 유용한 이소사졸은 다양한 방법학 (예를 들어 니트릴 옥시드와 알킨 또는 활성 메틸렌 화합물의 시클로 첨가 반응, 1,3-디카르보닐 화합물 또는 α , β -아세틸렌 카르보닐 화합물 또는 α , β -디할로카르보닐 화합물 등의 옥시화)을 사용하여 쉽게 합성되어, 이소사졸 고리계 (Grunanger et al., Isoxazoles; Wiley & Sons, New York, 1991)를 합성하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 알킨과 5-디에틸포스포노-2-클로로옥시이미도푸란의 염기 (예, 트리에틸아민, 후니그 염기, 피리딘)의 존재하에 반응은 R^5 가 이소사졸이며, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 52의 화합물 합성에 유용하다.

(vii) 피라졸 고리계의 구축

화학식 5a의 화합물 합성에 유용한 피라졸은 다양한 방법 (Wiley, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles, and Condensed Rings; Interscience Publishers, New York, 1967), 예를 들어 히드라진과 1,3-디카르보닐 화합물 또는 1,3-디카르보닐 등가물 (예, 카르보닐기의 한 개가 엔아민 또는 케탈 또는 아세탈로 마스킹됨) 간의 반응 및 아크릴로니트릴에 히드라진 첨가 후 고리화 반응 (Dorn et al., Org. Synth., 1973, Coll., Vol. V, 39)를 사용하여 쉽게 제조된다. 2-(2-알킬-3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-5-디에틸포스포노푸란과 히드라진의 반응은 R^5 가 피라졸이며, X가 푸란-2,5-디일기이고 B가 알킬 기인 화학식 1의 화합물의 합성에 유용하다.

(viii) 1,2,4-트리아졸 고리계의 구축

화학식 5a의 화합물 합성에 유용한 1,2,4-트리아졸은 다양한 방법학 (Montgomery, 1,2,4-Triazoles; Wiley, New York, 1981)을 통해 쉽게 구입가능하다. 예를 들면, 히드라지드와 이미네이트 또는 티오이미네이트의 반응 (Sui et al., Bioorg. med. Chem. Lett., 1998, 8, 1929; Catarzi et al., J. med. Chem., 1995, 38(2), 2196), 1,3,5-트리아진과 히드라진의 반응 (Grundmann et al., J. Org. Chem., 1956, 21, 1037) 및 아미노구아니딘과 카르복실 에스테르 간의 반응 (Ried et al., Chem. Ber., 1968, 101, 2117)이 1,2,4-트리아졸 합성에 사용된다.

(6) 포스포네이트에 의한 헤테로사이클 구축을 위한 폐환반응

화학식 54의 화합물은 또한 포스포네이트 성분을 함유하는 전구체로부터 헤테로사이클 구축을 위한 폐환 반응을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 티오우레아와 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-1-옥소)알킬]푸란의 고리화 반응은 R^5 가 티아졸이며, A가 아미노기이고, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 52의 화합물 합성에 유용하다. 또한, 본 발명의 옥사졸은 폐환 반응을 사용하여 제조될 수 있다. 이 경우, 우레아 및 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-1-옥소)알킬]푸란의 반응은 R^5 가 옥사졸이며, A가 아미노기이고, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 1의 화합물의 합성에 유용하다. 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드, 알킬아민, 1,2-디케톤 및 암모늄 아세테이트 간의 반응은 R^5 가 이미다졸이며, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 52의 화합물 합성에 유용하다. 이러한 종류의 폐환 반응은 또한 본 발명에 유용한 피리딘 또는 피리미딘 합성에 사용될 수 있다. 예를 들면, 염기의 존재하에, 5-디에틸포스포노-2-[3-디메틸아미노-2-알킬]아크릴로일]푸란 및 시

아노아세트아미드의 반응은 5-알킬-3-시아노-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-2-피리돈을 수득한다 (Jain et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3307). 이들 2-피리돈의 상응하는 2-할로피리딘 (헤테로사이클의 변형을 위한 섹션 3에 인용된 문헌 참조)으로의 연속적인 전환은 R⁵가 피리딘이고, A가 할로기이며, X가 푸란-2,5-디일기이고, B가 알킬 기인 화학식 1의 화합물을 생성할 것이다. 염기의 존재하에 5-디에틸포스포노-2-[3-디메틸아미노-2-알킬)아크릴로일]푸란 및 아미딘의 반응은 5-알킬-6-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]피리미딘을 수득하며, 이는 R⁵가 피리미딘이고, X가 푸란-2,5-디일기이며, B가 알킬 기인 화학식 52의 화합물을 생성할 것이다.

(7) 고리화 반응에 유용한 다양한 전구체의 제조

본 발명의 화합물의 합성에 요구되는 중간체는 문헌에 존재하는 방법 또는 존재하는 방법의 변형을 사용하여 일반적으로 제조된다. 본 발명의 화합물의 합성에 유용한 일부 중간체의 합성을 본원에서 기재한다.

각종 아릴 포스포네이트 디알킬 에스테르가 화학식 1의 화합물의 합성에 특히 유용하다. 예를 들면, X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 53의 화합물이 각종 푸라닐 전구체로부터 제조될 수 있다. 기타 전구체의 합성이 이들 반응 단계의 일부 또는 전체를 따를 수 있고, 이들 반응의 일부 변형은 상이한 전구체를 요구할 수 있음이 도모된다. 5-디알킬포스포노-2-푸란카르보닐 화합물 (예, 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드, 5-디에틸포스포노-2-아세틸푸란)이 X가 푸란-2,5-디일기인 화학식 1의 화합물의 합성에 적절하다. 이들 중간체는 종래의 화학법, 예를 들어 리튬화 반응, 카르보닐기의 보호 및 카르보닐기의 탈보호를 사용하여 푸란 또는 푸란 유도체로부터 제조된다. 예를 들면, 공지된 방법을 사용한 푸란의 리튬화 (Gschwend Org. React. 1979, 26:1) 후에, 포스포릴화제 (예, ClPO₃R₂)의 첨가는 2-디알킬포스포노-푸란 (예, 2-디에틸포스포노푸란)을 수득한다. 또한, 이 방법은 2-치환된 푸란 (예, 2-푸로산)에 제공되어 5-디알킬포스포노 2-치환된 푸란 (예, 5-디에틸포스포노-2-푸로산)을 수득할 수 있다. 기타 아릴 포스포네이트 에스테르 또한 이들 접근 또는 이 접근의 변형을 사용하여 제조될 수 있음이 도모된다. 별법으로, 기타 방법, 예를 들어 아릴 할라이드 또는 트리플레이트의 전이 금속 촉매된 반응 (Balthazar et al., J. Org. Chem., 1980, 45: 5425; Petrakis et al., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109: 2831; Lu et al., Synthesis, 1987, 726)이 아릴 포스포네이트 제조에 사용된다. 또한, 아릴 포스포네이트 에스테르는 음이온성 재배열 조건 하에 아릴 포스포네이트로부터 제조될 수 있다 (Melvin, Tetrahedron Lett., 1981, 22: 3375; Casteel et al., Synthesis, 1991, 691). 디알킬 포스포네이트의 알칼리 금속 유도체와의 N-알콕시아릴 염은 헤테로아릴-2-포스포네이트 에스테르를 위한 또다른 일반적인 합성법을 제공한다 (Redmore J. Org. Chem., 1970, 35: 4114).

이들 작용성기 (예, 알데히드)를 생성하는 공지된 기타 방법이 잘 도모될 수 있지만 (예, 알데히드 합성을 위한 Vilsmeier-Hack 반응 또는 Reimer-Teimann 반응), 두번째 리튬화 단계가 아릴 포스포네이트 디알킬 에스테르 상에 두번째 기, 예를 들어 알데히드기, 트리알킬스타닐 또는 할로기를 혼입하는데 사용될 수 있다. 두번째 리튬화 단계에서, 리튬화 방향족 고리는 목적 작용기 (예, DMF를 사용한 알데히드, HCO₂R 등에 의해)를 직접적으로 생성하는 시약 또는 공지된 화학법을 사용하여 목적 작용기로 연속적으로 변형되는 기를 생성하는 시약 (예, 알콜, 에스테르, 니트릴, 알켄이 알데히드로 변형될 수 있음)으로 처리된다. 예를 들면, 정상적인 조건 (예, THF 중의 LDA) 하의 2-디알킬포스포노푸란 (예, 2-디에틸포스포노푸란)의 리튬화 후, 이와 같이 발생된 음이온을 친전자성기 (예, 트리부틸틴 클로라이드 또는 요오딘)으로 트랩핑하여, 5-작용성-2-디알킬포스포노푸란 (예, 5-트리부틸스타닐-2-디에틸포스포노푸란 또는 5-요오도-2-디에틸포스포노푸란)을 생성한다. 또한, 이들 연속 반응이 역으로 될 수 있는데, 즉, 알데히드기가 우선 혼입된 후, 포스포릴화 반응이 일어날 수 있다. 반응의 순서는 반응 조건 및 보호기에 의존한다. 포스포릴화 전에, 다수의 공지된 방법 (예, 아세탈, 아미달로서 알데히드의 보호; 케탈로서 케톤의 보호)을 사용하여 이들 작용기의 일부를 보호하는 것이 유리할 수 있다. 이어서, 보호된 작용기는 포스포릴화 후, 탈마스킹된다 (Protective groups in Organic Synthesis, Greene, T.W., 1991, Wiley, New York). 예를 들면, 2-푸르알데히드의 1,3-프로판디올 아세탈로서 보호 후, 리튬화 단계 (예를 들면, LDA 사용) 및 디알킬 클로로포스페이트 (예, 디에틸 클로로포스페이트)를 사용한 음이온의 트랩핑 및 정상적인 탈보호 조건 하 아세탈 작용성의 연속적인 탈보호가 5-디알킬포스포노-2-푸르알데히드 (예, 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드)를 제조한다. 또다른 실시예는 하기 단계를 포함하는 5-케토-2-디알킬포스포노푸란의 제조이다: 프리델-크라프트 반응 조건 하에 푸란의 아실화로 2-푸란케톤 수득, 케탈(예, 1,3-프로판디올 시클릭 케탈)로서 케톤의 연속 보호 후, 상이한 바와 같은 리튬화 단계로 1,3-프로판디올 시클릭 케탈로서 케톤이 보호된 5-디알킬포스포노-2-푸란케톤 수득 및 예를 들면, 산성 조건 하에 케탈의 최종 탈보호로 2-케토-5-디알킬포스포노푸란 (예, 2-아세틸-5-디에틸포스포노푸란)을 수득한다. 별법으로, 2-케토푸란은 2-트리알킬스타닐푸란 (예, 2-트리부틸스타닐푸란) 및 아실 클로라이드 (예, 아세틸 클로라이드, 이소부틸릴 클로라이드) 간에 팔라듐 촉매된 반응에 의해 합성될 수 있다. 2-트리알킬스타닐푸란 (예, 2-트리부틸스타닐-5-디에틸포스포노푸란) 내에 존재하는 포스포네이트기를 갖는 것이 유리하다. 2-케토-5-디알킬포스포노푸란은 또한 5-디알킬포스포노-2-푸로산 (예, 5-디에틸포스포노-2-푸로산)으로부터 산의 상응하는 아실 클로라이드로의 전환 후, 그리나드 시약의 첨가에 의해 제조될 수 있다.

상기 기재된 중간체의 일부는 기타 유용한 중간체의 합성에 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, 2-케토-5-디알킬포스포노푸란이 피라졸, 피리딘 또는 피리미딘 제조에 유용한 1,3-디카르보닐 유도체로 부가 전환될 수 있다. 2-케토-5-디알킬포스포노푸란 (예, 2-아세틸-5-디에틸포스포노푸란)과 디알킬포름아미드 디알킬 아세탈 (예, 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈)의 반응은 2-(3-디알킬아미노-2-알킬-아크릴로일)-5-디알킬포스포노푸란 (예, 2-(3-디메틸아미노아크릴로일)-5-디에틸포스포노푸란)으로서 1,3-디카르보닐 등가물을 수득한다.

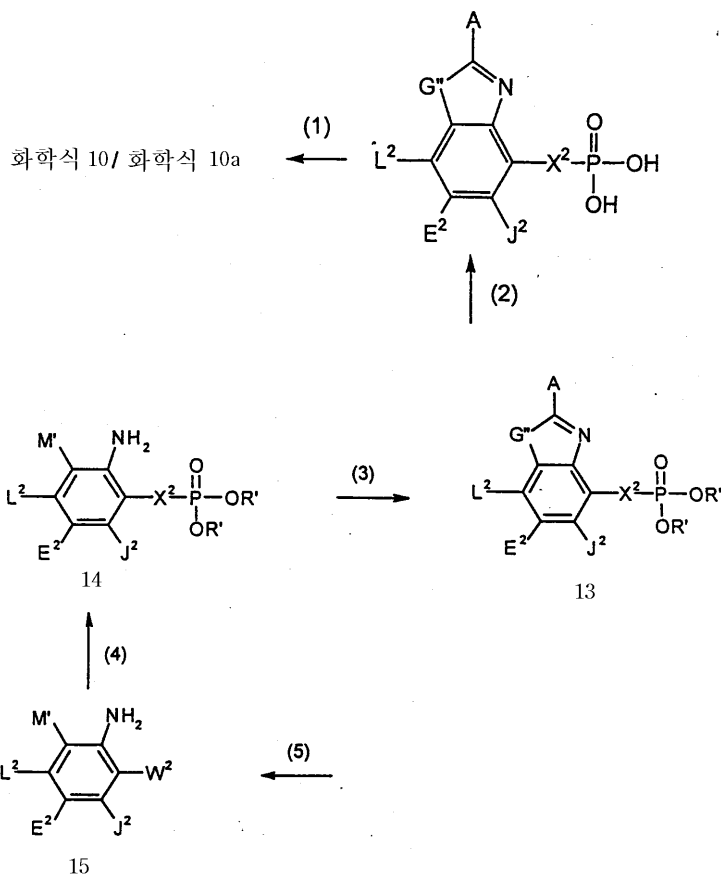
푸란 유도체의 합성을 위한 상기 기재된 방법들은 아릴 포스포네이트 에스테르 (예, 티에닐 포스포네이트 에스테르, 페닐 포스포네이트 에스테르 또는 피리딜 포스포네이트 에스테르)와 같은 다양한 기타 유용한 중간체의 합성에 직접적으로 또는 일부 변형하여 적용가능하다.

이들 반응의 방법 전개가 성공적인 경우, 본 발명에 포함되는 FBPase 억제제의 신속한 SAR(구조 활성 관계) 조사를 제공하기 위해 적용가능한 경우, 상기 기재된 합성 방법이 고체상 또는 용액 중에서 평행 합성에 적용가능할 수 있다.

섹션 2

화학식 10의 화합물들의 합성

본 발명에 포함되는 화합물들의 합성은 전형적으로 (1) 포스포네이트 전구약의 제조; (2) 포스포네이트 에스테르의 탈보호; (3) 헤테로사이클의 구축; (4) 포스포네이트 성분의 도입; (5) 아닐린 유도체의 합성의 일반 단계의 일부 또는 전체를 포함한다. 단계 (1) 및 (2)는 섹션 1에서 논의되었으며, 단계 (3), 단계 (4) 및 단계 (5)에 대한 논의는 하기 주어진 바와 같다. 이들 방법은 또한 화학식 10의 화합물 제조에 일반적으로 적용가능하다.



(3) 헤테로사이클의 구축

(i) 벤조티아졸 고리계

G"가 S인 화학식 13의 화합물, 즉 벤조티아졸은 문헌들에서 보고된 다양한 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이들 방법 중 두 가지가 하기에 논의되는 실시예로서 주어진다. 하나의 방법은 상업적으로 구입가능한 벤조티아졸 유도체를 변형하여 벤조티아졸 고리 상의 적절한 작용기를 제공하는 것이다. 또다른 방법은 다양한 아닐린 (예, 화학식 14의 화합물)의 고리화로 벤조티아졸 고리의 티아졸 부분을 구축하는 것이다. 예를 들면, $G''=S$, $A=NH_2$, L^2 , E^2 , $J^2=H$, $X^2=CH_2O$ 및 $R'=Et$ 인 화학식 13의 화합물은 상업적으로 구입가능한 4-메톡시-2-아미노 티아졸로부터 연속적인 2단계: 티올 (예, EtSH) (McOmie, J. F. W.; et al., Org. Synth., Collect. Vol.V, 412, 1973)의 존재하에 BBr_3 (Node M.; et al., J. Org. Chem. 45, 2243-2246, 1980) 또는 $AlCl_3$ 와 같은 시약에 의한 4-메톡시-2-아미노벤조티아졸의 4-히드록시-2-아미노 벤조티아졸로의 변환 후, 극성 비양자성 용매 (예, DMF) 중에서, 적절한 염기 (예, NaH)의 존재하에 디에틸포스포노메틸 트리플루오로메틸술포네이트 (Phillion, D.P.; et al., Tetrahedron Lett., 27, 1477-1484, 1986)에 의한 페놀기의 알킬화로 목적 화합물을 제공하는 것에 의해 제조될 수 있다.

몇가지 방법이 다양한 아닐린을 벤조티아졸로 전환하는데 사용될 수 있다 (Sprague, J. m.; Land, A. H. Heterocycle, Compd. 5, 506-12, 1957). 예를 들면, 2-아미노벤조티아졸 ($A=NH_2$ 인 화학식 13)이 다양한 통상의 방법을 사용하여, $W^2=H$ 인 화학식 14의 화합물의 고리화에 의해 제조될 수 있다. 하나의 방법은 KSCN과 $CuSO_4$ 의 메탄올 중 혼합물로 적절히 치환된 아닐린을 처리함으로써 치환된 2-아미노벤조티아졸 (Ismail, I. A.; Sharp, D.E; Chedekel, M.R. J. Org. Chem. 45, 2243-2246, 1980)을 수득하는 것을 포함한다. 별법으로, 2-아미노벤조티아졸 또한 아세트산 중에서 KSCN의 존재하에 Br_2 의 처리에 의해 제조될 수 있다 (Patil, D.G.; Chedekel, M.R. J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984). 이 반응은 또한 연속적인 2 단계로 수행될 수 있다. 예를 들면, $CHCl_3$ 중에서 Br_2 에 의한 치환된 페닐티오우레아의 처리는 치환된 2-아미노벤조티아졸을 수득한다 (Patil, D.G.; Chedekel, M.R. J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984). 2-아미노벤조티아졸은 또한 Ni 촉매 ($NiCl_2(PPh_3)_2$) 존재하에 오르토 요오도 아닐린을 티오우레아에 의해 축합함으로써 제조될 수 있다 (Takagi, K. Chem. Lett. 265-266, 1986).

벤조티아졸은 친전자성 방향족 치환을 수행하여 6-치환된 벤조티아졸 (Spargue, J.M.; Land, A. H. Heterocycle. Compd. 5, 606-13, 1957)을 수득할 수 있다. 예를 들면, AcOH와 같은 극성 용매 중에서, 브롬에 의한 $G''=S$, $A=NH_2$, L^2 , E^2 , $J^2=H$, $X^2=CH_2O$ 및 $R'=Et$ 인 화학식 13의 브롬화가 $E^2=Br$ 인 화학식 3의 화합물을 제공한다.

또한, A가 할로, H, 알콕시, 알킬티오 또는 알킬인 화학식 13의 화합물이 상응하는 아미노 화합물로부터 제조될 수 있다 (Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Trost, Comprehensive organic synthesis; Pergamon Press, New York, 1991).

(ii) 벤족사졸

$G''=O$ 인 화학식 13의 화합물, 즉 벤족사졸은 적절한 시약 (예, 시아노젠 할라이드 ($A=NH_2$; Alt, K.O.; et al., J. Heterocyclic Chem. 12, 775, 1975) 또는 아세트산 ($A=CH_3$; Saa, J.M.; J. Org. Chem. 57, 589-594, 1992) 또는 트리알킬 오르토포스포네이트 ($A=H$; Org. Prep. Proced. Int., 22, 613, 1990))에 의한 오르토아미노페놀의 고리화에 의해 제조될 수 있다.

(4) 포스포네이트 성분의 도입:

화학식 14의 화합물 (여기서, $X^2=CH_2O$, R' =알킬)은 상이한 방법 (예, 알킬화 및 친핵성기 치환 반응 사용)으로 제조될 수 있다. 전형적으로 $M'=OH$ 인 화학식 15의 화합물은 극성 비양자성 용매 (예, DMF, DMSO) 내에서 적절한 염기 (예, NaH)로 처리되고, 생성 페녹시드 음이온은 적절한 친전자성기, 바람직하게는 존재하는 포스네이트 성분 (예, 디에틸 요오도메틸포스포네이트, 디에틸 트리플루오로메틸술포노메틸 포스포네이트, 디에틸 p-메틸톨루엔술포노메틸포스포네이트)로 알킬화될 수 있다. 알킬화 방법은 또한 페놀기가 존재하는 화학식 15의 화합물에 대한 전구체 화합물에 적용가능하며, 포스포네이트 함유 성분으로 알킬화될 수 있다. 별법으로, 화학식 14의 화합물은 또한 화학식 15의 화합물 (여기서, 할로기, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로가 니트로기의 오르토 위치에 존재)에 대한 전구체 화합물의 친핵성기 치환으로 제조될

수 있다. 예를 들면, 화학식 14의 화합물 (여기서, $X^2=CH_2O$ 및 $R'=Et$)은 DMF 중에서 $NaOCH_2P(O)(OEt)_2$ 로 처리함으로써 2-클로로-1-니트로벤젠 유도체로부터 제조될 수 있다. 유사하게, $X^2=$ -알킬-S- 또는 -알킬-N-인 화학식 14의 화합물 또한 제조될 수 있다.

(5) 아닐린 유도체의 합성:

다수의 합성 방법이 아닐린 유도체의 합성으로 보고되어 있으며, 이들 방법은 화학식 10의 화합물을 생성할 수 있는 유용한 중간체의 합성에 적용될 수 있다. 예를 들면, 다양한 알케닐 또는 아릴 기가 전이 금속 촉매된 반응을 통해 벤젠 고리로 도입될 수 있으며 (Kasibhatla, S.R., et al. WO98/39343 및 본원에서 참고로 인용된 문헌); 아닐린은 환원 반응 (예, 10 % Pd/C 존재하에 수소첨가 반응 또는 HCl 중에서 $SnCl_2$ 를 사용한 환원 반응 (Patil, D.G.; Chedekel, M.R. J. Org. Chem. 49, 997-1000, 1984))으로 이들의 상응하는 니트로 유도체로부터 제조될 수 있다.

실시예

<실시예 1>

5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드 (1)의 제조

단계 A. THF (테트라히드로푸란) 중 2-푸르알데히드 디에틸 아세탈 (1 mmol)의 용액을 -78°C 에서 nBuLi (1 mmol)으로 처리하였다. 1 시간 후, 디에틸 클로로포스페이트 (1.2 mmol)을 첨가하고 반응물을 40 분 동안 교반하였다. 추출 및 증발시켜 갈색 오일을 얻었다.

단계 B. 생성된 갈색 오일을 90°C 에서 4 시간 동안 80% 아세트산으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 투명한 황색 오일로 화합물 1을 얻었다. 별법으로 이 알데히드를 하기한 바와 같이 푸란으로부터 제조할 수 있다.

단계 C. 디에틸 에테르 중 푸란 (1 mmol)의 용액을 -78°C 에서 0.5 시간 동안 TMEDA (N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민) (1 mmol) 및 nBuLi (2 mmol)으로 처리하였다. 디에틸 클로로포스페이트 (1.2 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 1 시간 더 교반하였다. 추출 및 증류하여 디에틸 2-푸란포스포네이트를 투명한 오일로 얻었다.

단계 D. THF 중 디에틸 2-푸란포스포네이트 (1 mmol)의 용액을 -78°C 에서 20 분 동안 LDA (1.12 mmol, 리튬 N,N-디이소프로필아미드)로 처리하였다. 메틸 포르메이트 (1.5 mmol)를 첨가하고 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 투명한 황색 오일로 화합물 1을 얻었다. 바람직하게는 이 알데히드를 하기한 바와 같이 2-푸르알데히드로부터 제조할 수 있다.

단계 E. 톨루엔 중 2-푸르알데히드 (1 mmol) 및 N,N'-디메틸에틸렌 디아민 (1 mmol)의 용액을 환류하면서 생성된 물을 딘-스타크 트랩 (Dean-Stark trap)으로 수집하였다. 2 시간 후에 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 증류하여 푸란-2-(N,N'-디메틸이미다졸리딘)을 투명한 무색 오일로 얻었다. bp $59 - 61^\circ\text{C}$ (3 mm Hg).

단계 F. THF 중 푸란-2-(N,N'-디메틸이미다졸리딘) (1 mmol) 및 TMEDA (1 mmol)의 용액을 -40 내지 -48°C 에서 nBuLi (1.3 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 0°C 에서 1.5 시간 동안 교반하고, 이어서 -55°C 로 냉각시키고 THF 중 디에틸클로로포스페이트 (1.1 mmol)의 용액으로 처리하였다. 25°C 에서 12 시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물 증발시키고 추출하여 5-디에틸포스포노푸란-2-(N,N'-디메틸이미다졸리딘)을 갈색 오일로 얻었다.

단계 G. 물 중 5-디에틸포스포노푸란-2-(N,N'-디메틸-이미다졸리딘) (1 mmol)의 용액을 진한 황산으로 pH = 1이 될 때까지 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 투명한 황색 오일로 화합물 1을 얻었다.

<실시예 2>

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

단계 A. 톨루엔 중 푸란 (1.3 mmol)의 용액을 56 °C에서 3.5 시간 동안 4-메틸 펜탄산 (1 mmol), 트리플루오로아세트산 무수물 (1.2 mmol) 및 보론 트리플루오라이드 에테레이트 (0.1 mmol)로 처리하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 중탄산 나트륨 수용액 (1.9 mmol)으로 켄칭하고, 셀라이트 패드로 여과하였다. 추출, 증발 및 증류하여 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란을 갈색 오일로 얻었다 (bp 65 - 77 °C, 0.1 mmHg).

단계 B. 벤젠 중 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 (1 mmol)의 용액을 환류 온도에서 60 시간 동안 에틸렌 글리콜 (2.1 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 (0.05 mmol)으로 처리하면서 딤-스타크 트랩을 통하여 물을 제거하였다. 트리에틸 오르토포르메이트 (0.6 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 추가로 1 시간 동안 환류하며 가열하였다. 추출 및 증발시켜 2-(2-푸라닐)-2-[(3-메틸)부틸]-1,3-디옥솔란을 오렌지색 액체로 얻었다.

단계 C. THF 중 2-(2-푸라닐)-2-[(3-메틸)부틸]-1,3-디옥솔란 (1 mmol)의 용액을 -45 °C에서 TMEDA (1 mmol) 및 nBuLi (1.1 mmol)로 처리하고, 생성된 반응 혼합물 -5 내지 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물 -45 °C로 냉각시키고, -45 °C에서 THF 중 디에틸 클로로포스페이트의 용액으로 캐놀라하였다. 반응 혼합물을 서서히 1.25 시간에 걸쳐 주위 온도로 가온하였다. 추출 및 증발시켜 2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-2-[(3-메틸)부틸]-1,3-디옥솔란을 검은색 오일로 얻었다.

단계 D. 메탄올 중 2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-2-[(3-메틸)부틸]-1,3-디옥솔란 (1 mmol)의 용액을 60 °C에서 18 시간 동안 1 N 염산 (0.2 mmol)으로 처리하였다. 추출 및 증류하여 5-디에틸포스포노-2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 (2.1)을 밝은 오렌지색 오일로 얻었다 (bp 152 - 156 °C, 0.1 mmHg).

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(2.2) 5-디에틸포스포노-2-아세틸푸란: bp 125 - 136 °C, 0.1 mmHg.

(2.3) 5-디에틸포스포노-2-[(1-옥소)부틸]푸란: bp 130 - 145 °C, 0.08 mmHg.

별법으로 이 화합물을 하기 방법을 사용하여 제조할 수 있다:

단계 E. 벤젠 중 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 (1 mmol, 단계 A와 같이 제조됨)의 용액을 환류 온도에서 6 시간 동안 N,N-디메틸 히드라진 (2.1 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.05 mmol)으로 처리하였다. 추출 및 증발시켜 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 N,N-디메틸 히드라존을 갈색 액체로 얻었다.

단계 F. 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 N,N-디메틸 히드라존을 단계 C의 방법으로 처리하여 2-[(4-메틸-1-옥소)펜틸]-5-디에틸포스포노푸란 N,N-디메틸 히드라존을 갈색 액체로 얻고, 이를 25 °C에서 6 시간 동안 에탄올-물 중 염화구리 (II) (1.1 당량)으로 처리하였다. 추출 및 증류하여 화합물 2.1을 밝은 오렌지색 오일로 얻었다.

일부의 5-디에틸포스포노-2-[(1-옥소)알킬]푸란은 하기 방법을 사용하여 제조하였다:

단계 G. 클로로포름 중 화합물 1 (1 mmol) 및 1,3-프로판디티올 (1.1 mmol)의 용액을 25 °C에서 24 시간 동안 보론 트리플루오라이드 에테레이트 (0.1 mmol)로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-(2-(5-디에틸포스포노)푸라닐)-1,3-디티안을 밝은 황색 오일로 얻었다. .

THF 중 2-(2-(5-디에틸포스포노)푸라닐)-1,3-디티안 (1 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고 nBuLi (1.2 mmol)로 처리하였다. -78 °C에서 1 시간 후, 반응 혼합물을 시클로프로판메틸 브로마이드로 처리하고 -78 °C에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-(2-(5-디에틸포스포노)푸라닐)-2-시클로프로판메틸-1,3-디티안을 오일로 얻었다.

아세토니트릴-물 중 2-(2-(5-디에틸포스포노)푸라닐)-2-시클로프로판메틸-1,3-디티안 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 24 시간 동안 [비스(트리플루오로아세톡시)요오도]벤젠 (2 mmol)으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 5-디에틸포스포노-2-(2-시클로프로필아세틸)푸란을 밝은 오렌지색 오일로 얻었다.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(2.4) 5-디에틸포스포노-2-(2-에톡시카르보닐아세틸)푸란

(2.5) 5-디에틸포스포노-2-(2-메틸티오아세틸)푸란

(2.6) 6-디에틸포스포노-2-아세틸피리딘

<실시예 3>

4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸, 4-[2-(6-포스포노)피리딜]티아졸 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]셀레나졸의 제조.

단계 A. 에탄올 중 화합물 2.1 (1 mmol)의 용액을 환류 온도에서 3 시간 동안 브롬화 구리 (II)(2.2 mmol)로 처리하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 여과하고 여액을 증발 건조시켰다. 생성된 검은색 오일을 크로마토그래피로 정제하여 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란을 오렌지색 오일로 얻었다.

단계 B. 에탄올 중 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 (1 mmol) 및 티오우레아 (2 mmol)의 용액을 2 시간 동안 환류하며 가열하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 증발 건조시키고 생성된 황색 포말을 포화 중탄산 나트륨 및 물 (pH = 8)에 현탁하였다. 생성된 황색 고체를 여과를 통해 수집하여 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.

단계 C. 메틸렌 클로라이드 중 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 8 시간 동안 브로모트리메틸실란 (10 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 잔류물을 물에 현탁시켰다. 생성된 고체를 여과를 통해 수집하여 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (3.1)을 희백색 고체로 얻었다. 융점은 250 °C를 초과하였다. $C_{11}H_{15}N_2O_4PS + 1.25 HBr$ 에 대한 계산치: C: 32.75; H: 4.06; N: 6.94. 실측치: C: 32.39; H: 4.33; N: 7.18.

상기 방법에 따라서 또는 어떠한 경우에는 통상의 화학적 방법을 사용하는 이와 같은 방법을 약간 변경하여, 하기 화합물을 제조하였다:

(3.2) 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{12}H_{16}NO_4PS + HBr + 0.1CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C: 37.20; H: 4.44; N: 3.58. 실측치: C: 37.24; H: 4.56; N: 3.30.

(3.3) 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_7H_6NO_4PS + 0.65 HBr$ 에 대한 계산치: C: 29.63; H: 2.36; N: 4.94. 실측치: C: 29.92; H: 2.66; N: 4.57.

(3.4) 2-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 235 - 236 °C. $C_8H_8NO_4PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 38.48; H: 3.43; N: 5.61. 실측치: C: 38.68; H: 3.33; N: 5.36.

(3.5) 2-페닐-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{17}H_{18}NO_4PS + HBr$ 에 대한 계산치: C: 45.96; H: 4.31; N: 3.15. 실측치: C: 45.56; H: 4.26; N: 2.76.

(3.6) 2-이소프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 194 - 197 °C. $C_{10}H_{12}NO_4PS$ 에 대한 계산치: C: 43.96; H: 4.43; N: 5.13. 실측치: C: 43.70; H: 4.35; N: 4.75.

(3.7) 5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 164 - 166 °C. $C_{11}H_{14}NO_4PS$ 에 대한 계산치: C: 45.99; H: 4.91; N: 4.88. 실측치: C: 45.63; H: 5.01; N: 4.73.

(3.8) 2-아미노티오키아르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 189 - 191 °C. $C_8H_7N_2O_4PS_2$ 에 대한 계산치: C: 33.10; H: 2.43; N: 9.65. 실측치: C: 33.14; H: 2.50; N: 9.32.

- (3.9) 2-(1-피페리딜)-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{16}H_{23}N_2O_4PS + 1.3 HBr$ 에 대한 계산치: C: 40.41; H: 5.15; N: 5.89. 실측치: C: 40.46; H: 5.36; N: 5.53.
- (3.10) 2-(2-티에닐)-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{15}H_{16}NO_4PS_2 + 0.75 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 47.05; H: 4.61; N: 3.66. 실측치: C: 47.39; H: 4.36; N: 3.28.
- (3.11) 2-(3-피리딜)-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{16}H_{17}N_2O_4PS + 3.75 HBr$ 에 대한 계산치: C: 28.78; H: 3.13; N: 4.20. 실측치: C: 28.73; H: 2.73; N: 4.53.
- (3.12) 2-아세트아미도-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 179 - 181 °C. $C_{13}H_{17}N_2O_5PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 44.76; H: 5.06; N: 8.03. 실측치: C: 44.73; H: 5.07; N: 7.89.
- (3.13) 2-아미노-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_7H_7N_2O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 34.15; H: 2.87; N: 11.38. 실측치: C: 33.88; H: 2.83; N: 11.17.
- (3.14) 2-메틸아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 202 - 205 °C. $C_{12}H_{17}N_2O_4PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 44.30; H: 5.58; N: 8.60. 실측치: C: 44.67; H: 5.27; N: 8.43.
- (3.15) 2-(N-아미노-N-메틸)아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 179 - 181 °C. $C_{12}H_{18}N_3O_4PS + 1.25 HBr$ 에 대한 계산치: C: 33.33; H: 4.49; N: 9.72. 실측치: C: 33.46; H: 4.81; N: 9.72.
- (3.16) 2-아미노-5-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 200 - 220 °C. $C_8H_9N_2O_4PS + 0.65 HBr$ 에 대한 계산치: C: 30.72; H: 3.11; N: 8.96. 실측치: C: 30.86; H: 3.33; N: 8.85.
- (3.17) 2,5-디메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 195 °C (분해). $C_9H_{10}NO_4PS + 0.7 HBr$ 에 대한 계산치: C: 34.22; H: 3.41; N: 4.43. 실측치: C: 34.06; H: 3.54; N: 4.12.
- (3.18) 2-아미노티오키아르보닐-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{12}H_{15}N_2O_4PS_2 + 0.1 HBr + 0.3 EtOAc$ 에 대한 계산치: C: 41.62; H: 4.63; N: 7.35. 실측치: C: 41.72; H: 4.30; N: 7.17.
- (3.19) 2-에톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 163 - 165 °C. $C_{10}H_{10}NO_6PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 38.47; H: 3.55; N: 4.49. 실측치: C: 38.35; H: 3.30; N: 4.42.
- (3.20) 2-아미노-5-이소프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{10}H_{13}N_2O_4PS + 1 HB$ 에 대한 계산치: C: 32.53; H: 3.82; N: 7.59. 실측치: C: 32.90; H: 3.78; N: 7.65.
- (3.21) 2-아미노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp > 250 °C. $C_9H_{11}N_2O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 39.42; H: 4.04; N: 10.22. 실측치: C: 39.02; H: 4.15; N: 9.92.
- (3.22) 2-시아노메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 204 - 206 °C. $C_9H_7N_2O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 40.01; H: 2.61; N: 10.37. 실측치: C: 39.69; H: 2.64; N: 10.03.
- (3.23) 2-아미노티오키아르보닐아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 177 - 182 °C. $C_{12}H_{16}N_3O_4PS_2 + 0.2$ 헥산 + 0.3 HBr에 대한 계산치: C: 39.35; H: 4.78; N: 10.43. 실측치: C: 39.61; H: 4.48; N: 10.24.
- (3.24) 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 235 - 237 °C. $C_{10}H_{13}N_2O_4PS + 0.3 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 40.90; H: 4.67; N: 9.54. 실측치: C: 40.91; H: 4.44; N: 9.37.

(3.25) 2-아미노-5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 248 - 250 °C. $C_{10}H_{11}N_2O_6PS + 0.1 HBr$ 에 대한 계산치: C: 36.81; H: 3.43; N: 8.58. 실측치: C: 36.99; H: 3.35; N: 8.84.

(3.26) 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 181 - 184 °C. $C_8H_9N_2O_4PS_2 + 0.4 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 32.08; H: 3.30; N: 9.35. 실측치: C: 32.09; H: 3.31; N: 9.15.

(3.27) 2-아미노-5-시클로프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{10}H_{11}N_2O_4PS + 1 H_2O + 0.75 HBr$ 에 대한 계산치: C: 32.91; H: 3.80; N: 7.68. 실측치: C: 33.10; H: 3.80; N: 7.34.

(3.28) 2-아미노-5-메탄술피닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp > 250 °C. $C_8H_9N_2O_5PS_2 + 0.35 NaCl$ 에 대한 계산치: C: 29.23; H: 2.76; N: 8.52. 실측치: C: 29.37; H: 2.52; N: 8.44,

(3.29) 2-아미노-5-벤질옥시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{15}H_{13}N_2O_6PS + 0.2 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 46.93; H: 3.52; N: 7.30. 실측치: C: 46.64; H: 3.18; N: 7.20.

(3.30) 2-아미노-5-시클로부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{11}H_{13}N_2O_4PS + 0.15 HBr + 0.15 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 41.93; H: 4.30; N: 8.89. 실측치: C: 42.18; H: 4.49; N: 8.53.

(3.31) 2-아미노-5-시클로프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디히드로브로마이드. $C_{10}H_{11}N_2O_4PSBr + 0.73 HBr + 0.15 MeOH + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 33.95; H: 3.74; N: 7.80; S: 8.93; Br: 16.24. 실측치: C: 33.72; H: 3.79; N: 7.65; S: 9.26; Br: 16.03.

(3.32) 2-아미노-5-[(N,N-디메틸)아미노메틸]-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디히드로브로마이드. $C_{10}H_{16}N_3O_4Br_2PS + 0.8 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C: 24.34; H: 3.33; N: 7.88. 실측치: C: 24.23; H: 3.35; N: 7.64.

(3.33) 2-아미노-5-메톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp 227 °C (분해). $C_9H_9N_2O_6PS + 0.1 H_2O + 0.2 HBr$ 에 대한 계산치: C: 33.55; H: 2.94; N: 8.69. 실측치: C: 33.46; H: 3.02; N: 8.49.

(3.34) 2-아미노-5-에틸티오카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. Mp 245 °C (분해). $C_{10}H_{11}N_2O_5PS_2$ 에 대한 계산치: C: 35.93; H: 3.32; N: 8.38. 실측치: C: 35.98; H: 3.13; N: 8.17.

(3.35) 2-아미노-5-프로필옥시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. Mp 245 °C (분해). $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$ 에 대한 계산치: C: 39.76; H: 3.94; N: 8.43. 실측치: C: 39.77; H: 3.72; N: 8.19.

(3.36) 2-아미노-5-벤질-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{14}H_{13}N_2O_4PS + H_2O$ 에 대한 계산치: C: 47.46; H: 4.27; N: 7.91. 실측치: C: 47.24; H: 4.08; N: 7.85.

(3.37) 2-아미노-5-[(N,N-디에틸)아미노메틸]-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디히드로브로마이드. $C_{12}H_{20}N_3O_4Br_2PS + 0.1 HBr + 1.4 MeOH$ 에 대한 계산치: C: 29.47; H: 4.74; N: 7.69. 실측치: C: 29.41; H: 4.60; N: 7.32.

(3.38) 2-아미노-5-[(N,N-디메틸)카르바모일]-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{10}H_{12}N_3O_5PS + 1.3 HBr + 1.0 H_2O + 0.3$ 아세톤에 대한 계산치: C: 28.59; H: 3.76; N: 9.18. 실측치: C: 28.40; H: 3.88; N: 9.01.

(3.39) 2-아미노-5-카르복실-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_8H_7N_2O_6PS + 0.2 HBr + 0.1 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 31.18; H: 2.42; N: 9.09. 실측치: C: 31.11; H: 2.42; N: 8.83.

- (3.40) 2-아미노-5-이소프로필옥시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. Mp 240 °C (분해). $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$ 에 대한 계산치: C: 39.76; H: 3.94; N: 8.43. 실측치: C: 39.42; H: 3.67; N: 8.09.
- (3.41) 2-메틸-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{10}H_{12}O_4PNS + 0.75 HBr + 0.35 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 36.02; H: 4.13; N: 4.06. 실측치: C: 36.34; H: 3.86; N: 3.69.
- (3.42) 2-메틸-5-시클로프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{11}H_{12}NO_4PS + 0.3 HBr + 0.5 CHCl_3$: C: 37.41; H: 3.49; N: 3.79. 실측치: C: 37.61; H: 3.29; N: 3.41.
- (3.43) 2-메틸-5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{11}H_{12}NO_6PS$ 에 대한 계산치: C: 41.64; H: 3.81; N: 4.40. 실측치: C: 41.61; H: 3.78; N: 4.39.
- (3.44) 2-[(N-아세틸)아미노]-5-메톡시메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{11}H_{13}N_2O_6PS + 0.15 HBr$ 에 대한 계산치: C: 38.36; H: 3.85; N: 8.13. 실측치: C: 38.74; H: 3.44; N: 8.13.
- (3.45) 2-아미노-5-(4-모르폴리닐)메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디히드로브로마이드. $C_{12}H_{18}Br_2N_3O_5PS + 0.25 HBr$ 에 대한 계산치: C: 27.33; H: 3.49; N: 7.97. 실측치: C: 27.55; H: 3.75; N: 7.62.
- (3.46) 2-아미노-5-시클로프로필메톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. Mp 238 °C (분해). $C_{12}H_{13}N_2O_6PS$ 에 대한 계산치: C: 41.86; H: 3.81; N: 8.14. 실측치: C: 41.69; H: 3.70; N: 8.01.
- (3.47) 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 N,N-디시클로헥실암모늄염. Mp > 250 °C. $C_8H_9N_2O_4PS_2 + 1.15 C_{12}H_{23}N$ 에 대한 계산치: C: 52.28; H: 7.13; N: 8.81. 실측치: C: 52.12; H: 7.17; N: 8.81.
- (3.48) 2-[(N-탄실)아미노]-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{23}H_{26}N_3O_6PS_2 + 0.5 HBr$ 에 대한 계산치: C: 47.96; H: 4.64; N: 7.29. 실측치: C: 48.23; H: 4.67; N: 7.22.
- (3.49) 2-아미노-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_9H_8N_2F_3O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 32.94; H: 2.46; N: 8.54. 실측치: C: 32.57; H: 2.64; N: 8.14.
- (3.50) 2-메틸-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_9H_{10}NO_4PS_2$ 에 대한 계산치: C: 37.11; H: 3.46; N: 4.81. 실측치: C: 36.72; H: 3.23; N: 4.60.
- (3.51) 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 암모늄염. $C_8H_{12}N_3O_4PS_2$ 에 대한 계산치: C: 31.07; H: 3.91; N: 13.59. 실측치: C: 31.28; H: 3.75; N: 13.60.
- (3.52) 2-시아노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{10}H_9N_2O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 42.26; H: 3.19; N: 9.86. 실측치: C: 41.96; H: 2.95; N: 9.76.
- (3.53) 2-아미노-5-히드록시메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_8H_9N_2O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 34.79; H: 3.28; N: 10.14. 실측치: C: 34.57; H: 3.00; N: 10.04.
- (3.54) 2-시아노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{12}H_{13}N_2O_4SP + 0.09 HBr$ 에 대한 계산치: C: 46.15; H: 4.20; N: 8.97. 실측치: C: 44.81; H: 3.91; N: 8.51.
- (3.55) 2-아미노-5-이소프로필티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 히드로브로마이드. $C_{10}H_{14}BrN_2O_4PS_2$ 에 대한 계산치: C: 29.94; H: 3.52; N: 6.98. 실측치: C: 30.10; H: 3.20; N: 6.70.

- (3.56) 2-아미노-5-페닐티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{13}H_{11}N_2O_4PS_2$ 에 대한 계산치: C: 44.07; H: 3.13; N: .91. 실측치: C: 43.83; H: 3.07; N: 7.74.
- (3.57) 2-아미노-5-tert-부틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{11}H_{15}N_2O_4PS_2 + 0.6CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C: 36.16; H: 4.24; N: 7.27. 실측치: C: 36.39; H: 3.86; N: 7.21.
- (3.58) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 히드로브로마이드. $C_{10}H_{14}BrN_2O_4PS_2$ 에 대한 계산치: C: 29.94; H: 3.52; N: 6.98. 실측치: C: 29.58; H: 3.50; N: 6.84.
- (3.59) 2-아미노-5-에틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_9H_{11}N_2O_4PS_2 + 0.25 HBr$ 에 대한 계산치: C: 33.11; H: 3.47; N: 8.58. 실측치: C: 33.30; H: 3.42; N: 8.60.
- (3.60) 2-[(N-tert-부틸옥시카르보닐)아미노]-5-메톡시메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{14}H_{19}N_2O_7PS$ 에 대한 계산치: C: 43.08; H: 4.91; N: 7.18. 실측치: C: 42.69; H: 4.58; N: 7.39.
- (3.61) 2-히드록실-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_7H_6NO_5PS$ 에 대한 계산치: C: 34.02; H: 2.45; N: 5.67. 실측치: C: 33.69; H: 2.42; N: 5.39.
- (3.62) 2-히드록실-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_9H_{10}NO_5PS$ 에 대한 계산치: C: 39.28; H: 3.66; N: 5.09. 실측치: C: 39.04; H: 3.44; N: 4.93.
- (3.63) 2-히드록실-5-이소프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{10}H_{12}NO_5PS + 0.1 HBr$ 에 대한 계산치: C: 40.39; H: 4.10; N: 4.71. 실측치: C: 40.44; H: 4.11; N: 4.68.
- (3.64) 2-히드록실-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{11}H_{14}NO_5PS$ 에 대한 계산치: C: 43.57; H: 4.65; N: 4.62. 실측치: C: 43.45; H: 4.66; N: 4.46.
- (3.65) 5-에톡시카르보닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{10}H_{10}NO_6PS$ 에 대한 계산치: C: 39.61; H: 3.32; N: 4.62. 실측치: C: 39.60; H: 3.24; N: 4.47.
- (3.66) 2-아미노-5-비닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_9H_9N_2O_4PS + 0.28 HCl$ 에 대한 계산치: C: 37.66; H: 3.26; N: 9.46. 실측치: C: 37.96; H: 3.37; N: 9.10.
- (3.67) 2-아미노-4-[2-(6-포스포노)피리딜]티아졸 히드로브로마이드.
- (3.68) 2-메틸티오-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{12}H_{16}NO_4PS_2$ 에 대한 계산치: C: 43.24; H: 4.84; N: 4.20. 실측치: C: 43.55; H: 4.63; N: 4.46.
- (3.69) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(3-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{11}H_{15}N_2O_4PS + 0.1 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 43.45; H: 5.04; N: 9.21. 실측치: C: 43.68; H: 5.38; N: 8.98.
- (3.70) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]셀레나졸. $C_{11}H_{15}N_2O_4PSe + 0.14 HBr + 0.6 EtOAc$ 에 대한 계산치: C: 38.93; H: 4.86; N: 6.78. 실측치: C: 39.18; H: 4.53; N: 6.61.
- (3.71) 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]셀레나졸. $C_8H_9N_2O_4PSSe + 0.7 HBr + 0.2 EtOAc$ 에 대한 계산치: C: 25.57; H: 2.75; N: 6.78. 실측치: C: 25.46; H: 2.49; N: 6.74.

(3.72) 2-아미노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]셀레나졸. $C_9H_{11}N_2O_4PSe + HBr$ 에 대한 계산치: C: 26.89; H: 3.01; N: 6.97. 실측치: C: 26.60; H: 3.16; N: 6.81.

<실시예 4>

5-할로-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸의 제조.

단계 A. 클로로포름 중 2-아미노-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (실시예 3의 단계 B와 같이 제조함) (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 N-브로모숙신이미드 (NBS) (1.5 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-티아졸을 갈색 고체로 얻었다.

단계 B. 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-포스포노)-푸라닐]티아졸 (4.1)을 황색 고체로 얻었다. mp > 230 °C. $C_7H_6N_2O_4PSBr$ 에 대한 계산치: C: 25.86; H: 1.86; N: 8.62. 실측치: C: 25.93; H: 1.64; N: 8.53.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(4.2) 2-아미노-5-클로로-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_7H_6N_2O_4PSCl$ 에 대한 계산치: C: 29.96; H: 2.16; N: 9.98. 실측치: C: 29.99; H: 1.97; N: 9.75.

(4.3) 2-아미노-5-요오도-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_7H_6N_2O_4PSI$ 에 대한 계산치: C: 22.42; H: 2.28; N: 6.70. 실측치: C: 22.32; H: 2.10; N: 6.31.

(4.4) 2,5-디브로모-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_7H_4NO_4PSBr_2$ 에 대한 계산치: C: 21.62; H: 1.04; N: 3.60. 실측치: C: 21.88; H: 0.83; N: 3.66.

<실시예 5>

2-할로-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸의 제조.

단계 A. 아세토니트릴 중 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]티아졸 (실시예 3의 단계 B와 같이 제조함) (1 mmol)의 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 브롬화 구리 (II) (1.2 mmol) 및 이소아밀 니트라이트 (1.2 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-브로모-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 갈색 고체로 얻었다.

단계 B. 2-브로모-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-브로모-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (5.1)을 황색의 흡습성 고체로 얻었다. $C_{11}H_{13}NO_4PSBr$ 에 대한 계산치: C: 36.08; H: 3.58; N: 3.83. 실측치: C: 36.47; H: 3.66; N: 3.69.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(5.2) 2-클로로-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸: $C_{11}H_{13}NO_4PSCl$ 에 대한 계산치: C: 41.07; H: 4.07; N: 4.35. 실측치: C: 40.77; H: 4.31; N: 4.05.

(5.3) 2-브로모-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸: $C_8H_7NO_4PS_2Br$ 에 대한 계산치: C: 26.98; H: 1.98; N: 3.93. 실측치: C: 27.21; H: 1.82; N: 3.84.

<실시예 6>

다양한 2- 및 5-치환된 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸의 제조

단계 A. DMF 중 2-브로모-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol, 실시예 5의 단계 A와 같이 제조함)의 용액을 100 °C에서 질소 대기하에 트리부틸(비닐)주석 (5 mmol) 및 팔라듐 비스(트리페닐포스핀) 디클로라이드 (0.05 mmol)로 처리하였다. 5 시간 후에 냉각시킨 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 크로마토그래피하여 2-비닐-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 황색 고체로 얻었다.

단계 B. 2-비닐-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-비닐-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (6.1)을 황색 고체로 얻었다. $C_{13}H_{16}NO_4PS + 1 HBr + 1 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 39.43; H: 4.38; N: 3.54. 실측치: C: 39.18; H: 4.38; N: 3.56.

또한, 이 방법을 사용하여 그의 상응하는 할라이드로부터 다양한 5-치환된 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸을 제조할 수 있다.

단계 C. 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 2-트리부틸스타닐푸란을 커플링 짝으로 사용하는 단계 A와 같이 처리하여 2-아미노-5-(2-푸라닐)-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.

단계 D. 2-아미노-5-(2-푸라닐)-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-5-(2-푸라닐)-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (6.2)을 얻었다. mp 190 - 210 °C. $C_{11}H_9N_2O_5PS + 0.25 HBr$ 에 대한 계산치: C: 39.74; H: 2.80; N: 8.43. 실측치: C: 39.83; H: 2.92; N: 8.46.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(6.3) 2-아미노-5-(2-티에닐)-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{11}H_9N_2O_4PS_2 + 0.3 EtOAc + 0.11 HBr$ 에 대한 계산치: C: 40.77; H: 3.40; N: 7.79. 실측치: C: 40.87; H: 3.04; N: 7.45.

<실시예 7>

2-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸의 제조.

단계 A. 에탄올 중 2-비닐-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol, 실시예 6의 단계 A와 같이 제조함)의 용액을 수소 1 기압하에 12 시간 동안 탄소상 팔라듐 (0.05 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 2-에틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 황색 포말로 얻었다.

단계 B. 2-에틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-에틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (7.1)을 황색 고체로 얻었다. $C_{13}H_{18}NO_4PS + 1 HBr$ 에 대한 계산치: C: 39.41; H: 4.83; N: 3.53. 실측치: C: 39.65; H: 4.79; N: 3.61.

<실시예 8>

4-포스포노메톡시메틸티아졸의 제조.

단계 A. DMF 중 디에틸 히드록시메틸포스포네이트 (1 mmol)의 용액을 0 °C에서 수소화 나트륨 (1.2 mmol)로 처리한 후 2-메틸-4-클로로메틸티아졸 (1 mmol)를 처리하고 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-메틸-4-(디에틸포스포노메톡시메틸)티아졸을 얻었다.

단계 B. 2-메틸-4-디에틸포스포노메톡시메틸티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-메틸-4-포스포노메톡시메틸티아졸 (8.1)을 얻었다. $C_6H_{10}NO_4PS + 0.5 HBr + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 26.43; H: 4.25; N: 5.14. 실측치: C: 26.52; H: 4.22; N: 4.84.

단계 C. 2-메틸-4-디에틸포스포노메톡시메틸티아졸을 실시예 4의 단계 A와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 5-브로모-2-메틸-4-포스포노메톡시메틸티아졸 (8.2)을 얻었다. $C_6H_9NO_4PSBr + 0.5 HBr$ 에 대한 계산치: C: 21.04; H: 2.80; N: 4.09. 실측치: C: 21.13; H: 2.69; N: 4.01.

단계 D. CH_2Cl_2 (10 mL) 중 에틸 2-[(N-Boc)아미노]-4-티아졸카르복실레이트 (1 mmol)의 용액을 $-78^\circ C$ 로 냉각시키고 DIBAL-H (1M, 5 mL)로 처리하였다. 반응물을 $-60^\circ C$ 에서 3 시간 동안 교반시키고, NaF/H_2O (1 g/1 mL)의 현탁액으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 2-[(N-Boc)아미노]-4-히드록시메틸티아졸을 고체로 얻었다.

단계 E. DMF (10 mL) 중 2-[(N-Boc)아미노]-4-히드록시메틸티아졸 (1 mmol)의 용액을 $0^\circ C$ 로 냉각시키고 및 NaH (1.1 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 포스포노메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (1.1 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피하여 2-[(N-Boc)아미노]-4-디에틸포스포노메톡시메틸티아졸을 고체로 얻었다.

단계 F. 2-[(N-Boc)아미노]-4-디에틸포스포노메톡시메틸티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-4-포스포노메톡시메틸티아졸 (8.3)을 고체로 얻었다. $C_5H_9N_2O_4PS + 0.16 HBr + 0.1 MeOH$ 에 대한 계산치: C: 25.49; H: 4.01; N: 11.66. 실측치: C: 25.68; H: 3.84; N: 11.33.

<실시예 9>

2-카르바모일-[4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸의 제조.

단계 A. 포화 메탄올 암모니아 용액 중 2-에톡시카르보닐-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 용액을 $25^\circ C$ 에서 12 시간 동안 교반하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-카르바모일-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 백색 고체로 얻었다.

단계 B. 2-카르바모일-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-카르바모일-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.1)을 고체로 얻었다. mp $185 - 186^\circ C$. $C_{12}H_{15}N_2O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 43.64; H: 4.58; N: 8.48. 실측치: C: 43.88; H: 4.70; N: 8.17.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(9.2) 2-카르바모일-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp $195 - 200^\circ C$. $C_8H_7N_2O_5PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 34.48; H: 2.71; N: 10.05. 실측치: C: 34.67; H: 2.44; N: 9.84.

또한, 2-에톡시카르보닐-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 다른 2-치환된 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸로 전환할 수 있다.

단계 C. 메탄올 중 2-에톡시카르보닐-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 용액을 $25^\circ C$ 에서 12 시간 동안 소듐 보로하이드라이드 (1.2 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-히드록시메틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.

단계 D. 2-히드록시메틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-히드록시메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.3)을 얻었다. mp $205 - 207^\circ C$. $C_8H_8NO_5PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 36.16; H: 3.22; N: 5.27. 실측치: C: 35.98; H: 2.84; N: 5.15.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(9.4) 2-히드록시메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp $160 - 170^\circ C$. $C_{12}H_{16}NO_5PS + 0.75 HBr$ 에 대한 계산치: C: 38.13; H: 4.47; N: 3.71. 실측치: C: 37.90; H: 4.08; N: 3.60.

단계 E. 메틸렌 클로라이드 중 2-히드록시메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 삼불화인 (1.2 mmol)으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-브로모메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.

단계 F. 2-브로모메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-브로모메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.5)을 얻었다. mp 161 - 163 °C. $C_{12}H_{15}BrNO_4PS$ + 0.25 HBr에 대한 계산치: C: 35.99; H: 3.84; N: 3.50. 실측치: C: 36.01; H: 3.52; N: 3.37.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(9.6) 2-브로모메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. mp > 250 °C. $C_8H_7BrNO_4PS$ 에 대한 계산치: C: 29.65; H: 2.18; N: 4.32. 실측치: C: 29.47; H: 1.99; N: 4.16.

단계 G. 메틸렌 클로라이드 중 2-히드록시메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 2 시간 동안 티오닐 클로라이드 (1.2 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-클로로메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.

단계 H. 2-클로로메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-클로로메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.7)을 얻었다. mp 160 - 162 °C. $C_{12}H_{15}ClNO_4PS$ + 0.45 HBr에 대한 계산치: C: 38.73; H: 4.18; N: 3.76. 실측치: C: 38.78; H: 4.14; N: 3.73.

단계 I. DMF 중 2-브로모메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 12 시간 동안 포타슘 프탈이미드 (1.2 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-프탈이미도메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.

단계 J. 에탄올 중 2-프탈이미도메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)을 25 °C에서 12 시간 동안 히드라진 (1.5 mmol)으로 처리하였다. 여과, 증발 및 크로마토그래피하여 2-아미노메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.

단계 K. 2-아미노메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (9.8)을 얻었다. mp 235 - 237 °C. $C_{12}H_{17}N_2O_4PS$ + 0.205 HBr에 대한 계산치: C: 43.30; H: 5.21; N: 8.41. 실측치: C: 43.66; H: 4.83; N: 8.02.

상기 방법에 따라서 또는 어떠한 경우 상기 방법을 약간 변경하여, 하기 화합물을 제조하였다:

(9.9) 2-카르바모일-5-시클로프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{11}H_{11}N_2O_5PS$ + 0.15 HBr에 대한 계산치: C: 40.48; H: 3.44; N: 8.58. 실측치: C: 40.28; H: 3.83; N: 8.34.

(9.10) 2-카르바모일-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{10}H_{11}N_2O_5PS$ + 0.75 H₂O에 대한 계산치: C: 38.04; H: 3.99; N: 8.87. 실측치: C: 37.65; H: 3.93; N: 8.76.

<실시예 10>

4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸의 제조

단계 A. t-BuOH 중 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)헨틸]푸란 (1 mmol)의 용액을 72 시간 동안 환류하며 우레아 (10 mmol)로 처리하였다. 여과, 증발 및 크로마토그래피하여 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸 및 2-히드록시-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 얻었다.

단계 B. 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 (10.1)을 얻었다. mp 250 °C (분해). $C_{11}H_{15}N_2O_5P$ 에 대한 계산치: C: 46.16; H: 5.28; N: 9.79. 실측치: C: 45.80; H: 5.15; N: 9.55.

단계 C. 2-히드록시-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-히드록시-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 (10.14)을 얻었다. mp 205 °C (분해). $C_{11}H_{15}N_2O_5P$ 에 대한 계산치: C: 46.16; H: 5.28; N: 9.79. 실측치: C: 45.80; H: 4.90; N: 9.73.

별법으로 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸을 하기와 같이 제조할 수 있다.

단계 D. 아세트산 중 5-디에틸포스포노-2-[(2-브로모-4-메틸-1-옥소)펜틸]푸란 (1 mmol)의 용액을 100 °C에서 4 시간 동안 아세트산 나트륨 (2 mmol) 및 아세트산 암모늄 (2 mmol)으로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-옥사졸, 2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸 및 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 얻었다.

단계 E. 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸, 2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]옥사졸 및 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 하기 화합물을 얻었다:

(10.18) 2-메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 하이드로젠 브로마이드. mp > 230 °C; $C_{12}H_{17}BrNO_5P$ + 0.4 H_2O 에 대한 계산치: C: 38.60; H: 4.81; N: 3.75. 실측치: C: 38.29; H: 4.61; N: 3.67.

(10.19) 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 하이드로젠 브로마이드. $C_{12}H_{17}BrNO_5P$ 에 대한 계산치: C: 39.36; H: 4.68; N: 3.83. 실측치: C: 39.33; H: 4.56; N: 3.85.

(10.21) 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 하이드로젠 브로마이드. $C_{12}H_{18}BrN_2O_4P$ + 0.2 NH_4Br 에 대한 계산치: C: 37.46; H: 4.93; N: 8.01. 실측치: C: 37.12; H: 5.11; N: 8.28.

별법으로 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸을 하기와 같이 제조할 수 있다:

단계 F. 에탄올 중 5-디에틸포스포노-2-(브로모아세틸)푸란 (1 mmol)의 용액을 80 °C에서 4 시간 동안 트리플루오로아세트아미딘 (2 mmol)으로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-트리플루오로메틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 오일로 얻었다.

단계 G. 2-트리플루오로메틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-트리플루오로메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 (10.22)을 얻었다. mp 188 °C (분해); $C_8H_6F_3N_2O_4P$ + 0.5 HBr 에 대한 계산치: C: 29.79; H: 2.03; N: 8.68. 실측치: C: 29.93; H: 2.27; N: 8.30.

별법으로 4,5-디메틸-1-이소부틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]-이미다졸을 하기와 같이 제조할 수 있다:

단계 H. 빙초산 중 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드 (1 mmol), 암모늄 아세테이트 (1.4 mmol), 3,4-부탄디온 (3 mmol) 및 이소부틸아민 (3 mmol)의 용액을 100 °C에서 24 시간 동안 가열하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 4,5-디메틸-1-이소부틸-2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸을 황색 고체로 얻었다.

단계 I. 4,5-디메틸-1-이소부틸-2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-이미다졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 4,5-디메틸-1-이소부틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 (10.23)을 얻었다; $C_{13}H_{19}N_2O_4P$ + 1.35 HBr 에 대한 계산치: C: 38.32; H: 5.03; N: 6.87. 실측치: C: 38.09; H: 5.04; N: 7.20.

상기 방법에 따라서 또는 어떠한 경우 상기 방법을 약간 변경하여, 하기 화합물을 제조하였다:

- (10.2) 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. mp 250 °C (분해); $C_{10}H_{13}N_2O_5P$ 에 대한 계산치: C: 44.13; H: 4.81; N: 10.29. 실측치: C: 43.74; H: 4.69; N: 9.92.
- (10.3) 2-아미노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_9H_{11}N_2O_5P + 0.4 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 40.73; H: 4.48; N: 10.56. 실측치: C: 40.85; H: 4.10; N: 10.21.
- (10.4) 2-아미노-5-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_8H_9N_2O_5P + 0.1 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 39.07; H: 3.77; N: 11.39. 실측치: C: 38.96; H: 3.59; N: 11.18.
- (10.5) 2-아미노-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_7H_7N_2O_5P + 0.6 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 34.90; H: 3.43; N: 11.63. 실측치: C: 34.72; H: 3.08; N: 11.35.
- (10.6) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸 하이드로젠 브로마이드. $C_{11}H_{16}N_2O_5BrP + 0.4 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 35.29; H: 4.52; N: 7.48. 실측치: C: 35.09; H: 4.21; N: 7.34.
- (10.7) 2-아미노-5-페닐-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{13}H_{11}N_2O_5P$ 에 대한 계산치: C: 50.99; H: 3.62; N: 9.15. 실측치: C: 50.70; H: 3.43; N: 8.96.
- (10.8) 2-아미노-5-벤질-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{14}H_{13}N_2O_5P + 1.1 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 49.45; H: 4.51; N: 8.24. 실측치: C: 49.35; H: 4.32; N: 8.04.
- (10.9) 2-아미노-5-시클로헥실메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{14}H_{19}N_2O_5P + 0.3 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 50.70; H: 5.96; N: 8.45. 실측치: C: 50.60; H: 5.93; N: 8.38.
- (10.10) 2-아미노-5-알릴-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{10}H_{11}N_2O_5P + 0.4 HBr + 0.3 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 39.00; H: 3.93; N: 9.10. 실측치: C: 39.31; H: 3.83; N: 8.76.
- (10.11) 5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{11}H_{14}NO_5P$ 에 대한 계산치: C: 48.72; H: 5.20; N: 5.16. 실측치: C: 48.67; H: 5.02; N: 5.10.
- (10.12) 2-아미노-5-부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{11}H_{15}N_2O_5P + 0.2 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 45.59; H: 5.36; N: 9.67. 실측치: C: 45.32; H: 5.29; N: 9.50.
- (10.13) 5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸-2-온. $C_{11}H_{14}NO_6P + 0.39 HBr$ 에 대한 계산치: C: 41.45; H: 4.55; N: 4.39. 실측치: C: 41.79; H: 4.22; N: 4.04.
- (10.15) 5-시클로헥실메틸-2-히드록시-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸. $C_{14}H_{19}N_2O_5P + 0.05 HBr$ 에 대한 계산치: C: 50.90; H: 5.81; N: 8.48. 실측치: C: 51.06; H: 5.83; N: 8.25.
- (10.16) 5-부틸-2-히드록시-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]. $C_{11}H_{15}N_2O_5P + 0.2 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 45.59; H: 5.36; N: 9.67. 실측치: C: 45.77; H: 5.34; N: 9.39.
- (10.17) 5-벤질-2-히드록시-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸. $C_{14}H_{13}N_2O_5P$ 에 대한 계산치: C: 52.51; H: 4.09; N: 8.75. 실측치: C: 52.29; H: 4.15; N: 8.36.
- (10.20) 2-메틸-5-프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 하이드로젠 브로마이드. $C_{11}H_{16}BrN_2O_4P + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 36.69; H: 4.76; N: 7.78. 실측치: C: 36.81; H: 4.99; N: 7.42.

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

(10.40) 2-아미노-5-이소프로필티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{10}H_{13}N_2O_5PS + 0.2 HBr$ 에 대한 계산치: C: 37.48; H: 4.15; N: 8.74. 실측치: C: 37.39; H: 4.11; N: 8.56.

(10.41) 2-아미노-5-페닐티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{13}H_{11}N_2O_5PS + 0.25 HBr$ 에 대한 계산치: C: 43.55; H: 3.16; N: 7.81. 실측치: C: 43.82 H: 3.28; N: 7.59.

(10.42) 2-아미노-5-에틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_9H_{11}N_2O_5PS + 0.85 HBr$: C: 30.11; H: 3.33; N: 7.80. 실측치: C: 30.18; H: 3.44; N: 7.60.

(10.43) 2-아미노-5-프로필티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{10}H_{13}N_2O_5 + H_2O$ 에 대한 계산치: C: 37.27; H: 4.69; N: 8.69; H_2O : 5.59. 실측치: C: 37.27; H: 4.67; N: 8.60; H_2O : 5.66.

(10.44) 2-아미노-5-tert-부틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸. $C_{11}H_{15}N_2O_5PS + 0.25 HBr$ 에 대한 계산치: C: 39.03; H: 4.54; N: 8.28. 실측치: C: 39.04; H: 4.62; N: 8.06.

(10.34) 4,5-디메틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸. $C_9H_{11}N_2O_4P + 1.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 40.84; H: 5.14; N: 10.58. 실측치: C: 41.02; H: 5.09; N: 10.27.

<실시예 11>

N-알킬화된 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]옥사졸의 제조.

단계 A. DMF 중 탄산 세슘 (1.5 mmol) 및 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이미다졸 (1 mmol)의 현탁액을 25 °C에서 16 시간 동안 요오도메탄 (1.5 mmol)으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 1,2-디메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]이미다졸 및 1,2-디메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]이미다졸을 얻었다.

단계 B. 1,2-디메틸-4-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-이미다졸 및 1,2-디메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]-이미다졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 하기 화합물을 얻었다:

(11.1) 1,2-디메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]이미다졸 하이드로젠 브로마이드. $C_{13}H_{20}N_2O_4PBr + 0.8 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 39.67; H: 5.53; N: 7.12. 실측치: C: 39.63; H: 5.48; N: 7.16.

<실시예 12>

2-[2-(6-포스포노)피리딜]피리딘의 제조.

단계 A. 디클로로메탄 중 2,2'-비피리딜 (1 mmol)의 용액을 0 °C에서 m-클로로퍼옥시벤조산 (2 mmol)으로 처리하고, 반응 혼합물을 25 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2,2'-비피리딜-N-옥시드를 얻었다.

단계 B. (Redmore, D., J. Org. Chem., 1970, 35, 4114) 2,2'-비피리딜-N-옥시드 메틸 에테르 (1 mmol, 디에틸 포스파이트 중 디메틸 술페이트 및 2,2'-비피리딜-N-옥시드로부터 제조됨) 용액을 -30 °C의 디에틸 포스파이트 중 n-부틸 리튬 (1 mmol)의 용액에 -30 °C에서 서서히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-[2-(6-디에틸포스포노)피리딜]피리딘을 얻었다.

단계 C. 2-[2-(6-디에틸포스포노)피리딜]피리딘을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-[2-(6-포스포노)피리딜]피리딘 (12.1)을 얻었다. mp 158 - 162 °C. $C_{10}H_9N_2O_3P + 0.5 H_2O + 0.1 HBr$ 에 대한 계산치: C: 47.42; H: 4.02; N: 11.06. 실측치: C: 47.03; H: 3.67; N: 10.95.

<실시예 13>

4,6-디메틸-2-(포스포노메톡시메틸)피리딘의 제조.

단계 A. 사염화 탄소 중 2,4,6-콜리딘 (1 mmol)의 용액을 80 °C에서 12 시간 동안 NBS (5 mmol) 및 디벤조일 퍼옥시드 (0.25 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 침전물을 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시켰다. 크로마토그래피하여 2-브로모메틸-4,6-디메틸피리딘을 얻었다.

단계 B. 톨루엔 중 디에틸 히드록시메틸포스포네이트 (1 mmol)의 용액을 0 °C에서 수소화 나트륨 (1.1 mmol)으로 처리하고 15 분 후 2-브로모메틸-4,6-디메틸피리딘 (1 mmol)을 첨가했다. 3 시간 후 반응 혼합물을 추출 및 크로마토그래피하여 2-디에틸포스포노메틸-4,6-디메틸피리딘을 얻었다.

단계 C. 2-디에틸포스포노메틸-4,6-디메틸피리딘을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 4,6-디메틸-2-(포스포노메톡시메틸)피리딘 (13.1)을 얻었다. mp 109 - 112 °C. $C_9H_{14}NO_4P + 1.0 H_2O + 0.5 HBr$ 에 대한 계산치: C: 37.32; H: 5.74; N: 4.84. 실측치: C: 37.18; H: 5.38; N: 4.67.

하기 화합물을 유사한 방법으로 제조하였다:

(13.2) 2-아미노-4-메틸-5-프로필-6-포스포노메톡시메틸피리미딘. mp 153 - 156 °C. $C_{10}H_{18}N_3O_4P + 1.25 H_2O + 1.6 HBr$ 에 대한 계산치: C: 28.11; H: 5.21; N: 9.84. 실측치: C: 28.25; H: 4.75; N: 9.74.

<실시예 14>

디에틸 5-트리부틸스타닐-2-푸라노포스포네이트 (14)의 제조.

THF 중 디에틸 2-푸란포스포네이트 (1 mmol, 실시예 1의 단계 C와 같이 제조됨)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고 THF 중 리튬 N-이소프로필-N-시클로헥실아미드의 용액에 -78 °C에서 15 분에 걸쳐 캐글라하였다. 생성된 혼합물을 -78 °C에서 2 시간 동안 교반하고 THF 중 트리부틸주석 클로라이드 (1 mmol)의 용액에 -78 °C에서 20 분에 걸쳐 캐글라하였다. 이어서, 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안, 그리고 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 화합물 (14)를 밝은 황색 오일로 얻었다.

<실시예 15>

6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘의 제조.

단계 A. 에탄올 중 2,6-디클로로피리딘 (120 mmol)의 용액을 160 - 165 °C의 밀봉된 관에서 60 시간 동안 암모니아 수 용액 (28%, 과량)으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-아미노-6-클로로피리딘을 백색 고체로 얻었다.

단계 B. p-크실렌 중 2-아미노-6-클로로피리딘 (1 mmol) 및 화합물 14 (1 mmol)의 용액을 환류 온도에서 12 시간 동안 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0.05 mmol)으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-아미노-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 밝은 황색 고체로 얻었다.

단계 C. 2-아미노-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘 (15.1)을 얻었다. mp 186 - 187 °C. $C_9H_9N_2O_4P + 0.4 HBr$ 에 대한 계산치: C: 39.67; H: 3.48; N: 10.28. 실측치: C: 39.95; H: 3.36; N: 10.04.

단계 D. 아세트산 중 2-아미노-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 0.5 시간 동안 아세트산 중 브롬 (1N, 1 mmol)의 용액으로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-아미노-5-브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 및 2-아미노-3,5-디브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.

단계 E. 2-아미노-5-브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 및 2-아미노-3,5-디브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 하기 화합물을 얻었다:

(15.2) 6-아미노-3-브로모-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_9H_8BrN_2O_4P + 0.7 H_2O + 0.9 HBr + 0.12 PhCH_3$ 에 대한 계산치: C: 28.44; H: 2.73; N: 6.74. 실측치: C: 28.64; H: 2.79; N: 6.31.

(15.3) 6-아미노-3,5-디브로모-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. mp 233 - 235 °C. $C_9H_7Br_2N_2O_4P + 1.2 HBr$ 에 대한 계산치: C: 21.84; H: 1.67; N: 5.66. 실측치: C: 21.90; H: 1.52; N: 5.30.

단계 F. DMF 중 2-아미노-3,5-디브로모-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 (1 mmol)의 용액을 85 °C에서 4 시간 동안 트리부틸(비닐)주석 (1.2 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (0.2 mmol)으로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-아미노-3,5-비스(비닐)-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.

단계 G. 에틸 아세테이트 중 2-아미노-3,5-비스(비닐)-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 수소 1 기압하에 12 시간 동안 탄소상 팔라듐 (10 %)으로 처리하였다. 여과, 증발 및 크로마토그래피하여 2-아미노-3,5-디에틸-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.

단계 H. 2-아미노-3,5-디에틸-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-3,5-디에틸-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘 (15.4)을 얻었다. mp 217 - 218 °C. $C_{13}H_{17}N_2O_4P + 0.7 H_2O + 1.0 HBr$ 에 대한 계산치: C: 40.06; H: 5.02; N: 7.19. 실측치: C: 40.14; H: 4.70; N: 6.87.

단계 I. 48 % 브롬화수소산 (4.4 mmol) 중 2-아미노-6-피콜린 (1 mmol)의 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 브롬 (3 mmol)으로 처리하였다. 이어서, 아질산 나트륨 (2.5 mmol)의 수용액을 첨가하고 반응 혼합물 0 °C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 이어서 수산화 나트륨 (9.4 mmol)의 수용액을 첨가하고 반응 혼합물을 25 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2,3-디브로모-6-피콜린 및 2,3,5-트리브로모-6-피콜린을 얻었다.

단계 J. 2,3-디브로모-6-피콜린을 실시예 15의 단계 B와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 5-브로모-2-메틸-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘 (15.5)를 얻었다. mp 207 - 208 °C. $C_{10}H_9BrNO_4P + 0.6 HBr$ 에 대한 계산치: C: 32.76; H: 2.64; N: 3.88. 실측치: C: 32.62; H: 2.95; N: 3.55.

상기한 방법에 따라서 또는 통상적인 화학 방법을 사용하는 이 방법을 약간 변경하여 하기 화합물을 제조하였다.

(15.6) 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. mp 220 - 221 °C. $C_9H_8NO_4P + 0.1 H_2O + 0.45 HBr$ 에 대한 계산치: C: 41.05; H: 3.31; N: 5.32. 실측치: C: 41.06; H: 3.10; N: 5.10.

(15.7) 2-아미노-3-니트로-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. mp 221 - 222 °C. $C_9H_8N_3O_6P + 0.55 HBr + 0.02 PhCH_3$ 에 대한 계산치: C: 33.12; H: 2.65; N: 12.68. 실측치: C: 33.22; H: 2.43; N: 12.26.

(15.8) 2,3-디아미노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. mp 150 - 153 °C. $C_9H_{10}N_3O_4P + 1.5 HBr + 0.05 PhCH_3$ 에 대한 계산치: C: 29.46; H: 3.15; N: 11.02. 실측치: C: 29.50; H: 3.29; N: 10.60.

(15.9) 2-클로로-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. mp 94 - 96 °C. $C_9H_7ClNO_4P + 0.25 HBr$ 에 대한 계산치: C: 38.63; H: 2.61; N: 5.01. 실측치: C: 38.91; H: 3.00; N: 5.07.

(15.10) 3,5-디클로로-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. mp 180 - 181 °C. $C_9H_6Cl_2NO_4P + 0.7 HBr$ 에 대한 계산치: C: 31.61; H: 2.01; N: 3.94. 실측치: C: 31.69; H: 2.09; N: 3.89.

(15.11) 3-클로로-5-트리플루오로메틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. mp 253 - 254 °C. $C_{10}H_6ClF_3NO_4P$ 에 대한 계산치: C: 36.67; H: 1.85; N: 4.28. 실측치: C: 36.69; H: 1.89; N: 4.30.

(15.12) 2-아미노-3-에틸-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. mp 220 - 221 °C. $C_{11}H_{13}N_2O_4P + 0.6 HBr + 0.2 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 41.24; H: 4.40; N: 8.74. 실측치: C: 41.02; H: 4.57; N: 8.68.

(15.13) 6-아미노-3-에틸-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_{11}H_{13}N_2O_4P + 1.0 \text{ HBr} + 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C: 37.27; H: 4.15; N: 7.90. 실측치: C: 37.27; H: 4.19; N: 7.51.

(15.14) 6-아미노-3-프로필-2-[2-(5-포스포노)푸라닐] 피리딘. mp 252 - 253 °C. $C_{12}H_{15}N_2O_4P + 1.0 \text{ HBr} + 1.0 \text{ H}_2\text{O} + 0.32 \text{ PhCH}_3$ 에 대한 계산치: C: 41.65; H: 5.05; N: 6.82. 실측치: C: 41.97; H: 5.19; N: 6.83.

(15.15) 2,4-디메틸-3-브로모-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. mp 232 - 233 °C. $C_{11}H_{11}BrNO_4P + 0.45 \text{ HBr}$ 에 대한 계산치: C: 35.85; H: 3.13; N: 3.80. 실측치: C: 35.98; H: 3.10; N: 3.71.

(15.16) 2-클로로-4-아미노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_9H_8N_2O_4PCl + HBr + 0.5 \text{ H}_2\text{O} + \text{MeOH}$ 에 대한 계산치: C: 30.99; H: 3.38; N: 7.23. 실측치: C: 31.09; H: 3.21; N: 6.96.

(15.17) 3-히드록실-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_9H_8NO_5P + 1.1 \text{ HBr} + 0.3 \text{ CH}_3\text{Ph}$ 에 대한 계산치: C: 37.26; H: 3.24; N: 3.91. 실측치: C: 37.66; H: 3.55; N: 3.84.

(15.19) 2-아미노-3-시클로프로필-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_{12}H_{13}N_2O_4PCl + HBr + 0.4 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C: 39.13; H: 4.05; N: 7.61. 실측치: C: 39.06; H: 3.85; N: 7.37,

(15.20) 2-아미노-5-시클로프로필-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_{12}H_{13}N_2O_4P + HBr + 0.7 \text{ CH}_3\text{Ph}$ 에 대한 계산치: C: 47.69; H: 4.64; N: 6.58. 실측치: C: 47.99; H: 4.62; N: 6.91.

(15.21) 5-아미노-2-메톡시-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_{10}H_{11}N_2O_5P + 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C: 43.87; H: 4.20; N: 10.23. 실측치: C: 43.71; H: 3.77; N: 9.77.

(15.22) 2-메틸-5-시아노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_{11}H_9N_2O_4P + 0.75 \text{ HBr} + 0.5 \text{ H}_2\text{O} + 0.5 \text{ MePh}$ 에 대한 계산치: C: 45.84; H: 3.91; N: 7.37. 실측치: C: 45.93; H: 3.56; N: 7.36.

(15.23) 2-아미노-3,5-비스(시아노)-4-메틸-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_{12}H_9N_4O_4P + 0.7 \text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C: 45.49; H: 3.31; N: 17.68. 실측치: C: 45.48; H: 3.06; N: 17.51.

(15.24) 2-클로로-4-시아노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘. $C_{10}H_6N_2O_4PCl$ 에 대한 계산치: C: 42.20; H: 2.13; N: 9.84. 실측치: C: 41.95; H: 2.10; N: 9.47.

<실시예 16>

2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘 및 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘의 제조.

단계 A. N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세트알 중 5-디에틸포스포노-2-[(1-옥소)펜틸]푸란의 용액을 12 시간 동안 환류하며 가열하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 디에틸 5-(2-프로필-3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트를 얻었다.

단계 B. 에탄올 중 디에틸 5-(2-프로필-3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트 (1 mmol)의 용액을 80 °C에서 12 시간 동안 구아니딘 하이드로젠 클로라이드 (1.2 mmol) 및 소듐 에톡사이드 (1 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 수용액을 HCl (2 N)로 중화하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔과 함께 동시에 증발시켜 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-에틸포스포노)-푸라닐]피리미딘을 황색 고체로 얻었다.

단계 C. 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-에틸포스포노)푸라닐]피리미딘 (1 mmol) 및 티오닐 클로라이드를 2 시간 동안 환류하며 가열하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 25 °C에서 12 시간 동안 과량의 피리딘 및 에탄올로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘을 얻었다.

단계 D. 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-5-프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘 (16.1)을 얻었다. mp 258 - 259 °C. $C_{11}H_{14}N_3O_4P + 1.33 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 43.01; H: 5.47; N: 13.68. 실측치: C: 43.18; H: 5.31; N: 13.30.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(16.2) 2-아미노-5-이소부틸-4-(2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. mp 218 - 220 °C. $C_{12}H_{16}N_3O_4P + 0.75 HBr + 0.3 PhCH_3$ 에 대한 계산치: C: 43.92; H: 5.01; N: 10.90. 실측치: C: 44.02; H: 4.62; N: 10.69.

별법으로 하기 방법에 따라 다른 4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘을 제조할 수 있다:

단계 E. 화합물 2.2를 실시예 16의 단계 A와 같이 처리하여 디에틸 5-(3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트를 오렌지색 고체로 얻었다.

단계 F. 디에틸 5-(3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트 (1 mmol), 소듐 에톡사이드 에탄올 용액 (2 mmol) 및 구아니딘 히드로클로라이드 (1.1 mmol)의 용액을 55 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고 1N HCl로 중화하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-아미노-4-[2-(5-디에틸포스포노)-푸라닐]피리미딘을 황색 고체로 얻었다.

단계 G. 2-아미노-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]-피리미딘 (16.3)을 얻었다. mp > 230 °C. $C_8H_8N_3O_4P + 0.75 H_2O + 0.2 HBr$ 에 대한 계산치: C: 35.48; H: 3.61; N: 15.51. 실측치: C: 35.42; H: 3.80; N: 15.30.

단계 H. 메탄올 및 클로로포름 중 2-아미노-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 1 시간 동안 NBS (1.5 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘을 황색 고체로 얻었다.

단계 I. 2-아미노-5-브로모-4-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리미딘을 실시예 15의 단계 F 및 G와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-5-에틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘 (16.4)을 얻었다. mp > 225 °C. $C_{10}H_{12}N_3O_4P + 1.4 H_2O + 0.2 HBr + 0.25 PhCH_3$ 에 대한 계산치: C: 42.30; H: 5.14; N: 12.59. 실측치: C: 42.74; H: 4.94; N: 12.13.

상기한 방법에 따라서 또는 통상적인 화학 반응을 사용하는 이 방법을 약간 변경하여 하기 화합물을 제조하였다:

(16.5) 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. mp 194 - 196 °C. $C_8H_7N_2O_4P + 0.1 H_2O + 0.55 HBr$ 에 대한 계산치: C: 35.27; H: 2.87; N: 10.28. 실측치: C: 35.26; H: 2.83; N: 9.89.

(16.6) 2-아미노-6-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. mp 238 - 239 °C. $C_9H_{10}N_3O_4P + 0.9 HBr$ 에 대한 계산치: C: 32.96; H: 3.35; N: 12.81. 실측치: C: 33.25; H: 3.34; N: 12.46.

(16.7) 2-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. mp 228 - 229 °C. $C_9H_9N_2O_4PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 38.44; H: 3.58; N: 9.96. 실측치: C: 38.19; H: 3.25; N: 9.66.

(16.8) 2-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. mp 206 - 212 °C. $C_9H_9N_2O_4P + 0.9 H_2O + 0.25 HBr$ 에 대한 계산치: C: 34.05; H: 3.30; N: 8.82. 실측치: C: 34.02; H: 3.06; N: 8.75.

(16.9) 4,6-디메틸-5-브로모-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. mp 251 - 252 °C. $C_{10}H_{10}BrN_2O_4P$ 에 대한 계산치: C: 36.06; H: 3.03; N: 8.41. 실측치: C: 35.89; H: 2.82; N: 8.11.

(16.10) 2-아미노-5-클로로-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. $C_8H_7ClN_3O_4P + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 33.76; H: 2.83; N: 14.76. 실측치: C: 33.91; H: 2.86; N: 14.20.

(16.11) 2-아미노-6-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. $C_9H_{10}N_3O_4PS + HBr$ 에 대한 계산치: C: 29.36; H: 3.01; N: 11.41. 실측치: C: 29.63; H: 3.02; N: 11.27.

(16.12) 2-아미노-5-브로모-6-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. $C_9H_9N_3O_4PSBr + 0.8 HBr + 0.2 MePh$ 에 대한 계산치: C: 27.80; H: 2.56; N: 9.35. 실측치: C: 27.74; H: 2.40; N: 8.94.

(16.13) 2-아미노-(4-모르폴리노)-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. mp > 230 °C. $C_{12}H_{15}N_4O_5P + HBr + 0.05 MePh$ 에 대한 계산치: C: 36.02; H: 4.01; N: 13.61. 실측치: C: 35.98; H: 4.04; N: 13.33.

(16.14) 6-아미노-4-클로로-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리미딘. mp > 230 °C. $C_8H_7N_3O_4PCl + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 33.76; H: 2.83; N: 14.76. 실측치: C: 33.83; H: 2.54; N: 14.48.

<실시예 17>

2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진 및 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]트리아진의 제조.

단계 A. 실시예 16에 기재된 방법을 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진 및 2-[2-(5-포스포노)푸라닐]트리아진 동족체의 합성에 적용하거나, 또는 어떠한 경우 통상의 화학적 방법을 사용하는 이 방법을 약간 변경하여 적용할 수 있다. 따라서, 하기 화합물을 제조하였다:

(17.1) 2,5-디메틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. mp 212 - 213 °C. $C_{10}H_{11}N_2O_4P + 0.75 HBr$ 에 대한 계산치: C: 38.15; H: 3.76; N: 8.90. 실측치: C: 38.41; H: 3.93; N: 8.76.

(17.2) 2-클로로-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. mp 204 - 205 °C. $C_8H_6ClN_2O_4P + 0.3 HBr + 0.02 PhCH_3$ 에 대한 계산치: C: 34.10; H: 2.27; N: 9.77. 실측치: C: 34.36; H: 2.07; N: 9.39.

(17.3) 2-아미노-3-프로필-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. mp 227 - 228 °C. $C_{11}H_{14}N_3O_4P + 0.7 HBr$ 에 대한 계산치: C: 38.87; H: 4.36; N: 12.36. 실측치: C: 39.19; H: 4.36; N: 11.92.

(17.4) 2-아미노-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. mp 235 - 236 °C. $C_8H_8N_3O_4P + 1.15 H_2O + 0.03 PhCH_3$ 에 대한 계산치: C: 37.26; H: 4.01; N: 15.88. 실측치: C: 37.09; H: 3.67; N: 15.51.

(17.5) 2-아미노-3-브로모-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. $C_8H_7N_3O_4PBr + 1 HBr$ 에 대한 계산치: C: 23.97; H: 2.01; N: 10.48. 실측치: C: 24.00; H: 2.00; N: 10.13.

(17.6) 3-메틸티오-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. $C_9H_9N_2O_4PS + 0.3 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 38.94; H: 3.49; N: 10.09. 실측치: C: 38.99; H: 3.11; N: 9.67.

(17.7) 6-아미노-3-메틸티오-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. $C_9H_{10}N_3O_4PS + 1.5 H_2O + 1.7 HBr + 0.25 MePh$ 에 대한 계산치: C: 27.19; H: 3.54; N: 8.85. 실측치: C: 27.10; H: 3.85; N: 8.49.

(17.8) 6-아미노-5-메틸티오-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. $C_9H_{10}N_3O_4PS + 1.1 HBr + 0.05 MePh$ 에 대한 계산치: C: 29.49; H: 3.04; N: 11.03. 실측치: C: 29.23; H: 2.79; N: 10.87.

(17.9) 6-아미노-5-메톡시카르보닐-3-클로로-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진. $C_{10}H_9N_3O_6PCl + 0.3 HBr + 0.04 MePh$ 에 대한 계산치: C: 34.15; H: 2.68; N: 11.62. 실측치: C: 34.20; H: 2.90; N: 11.21.

(17.10) 6-아미노-3-메틸티오-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진 암모늄 염. $C_9H_{13}N_4O_4PS + 0.8 HBr$ 에 대한 계산치: C: 29.30; H: 3.77; N: 15.18. 실측치: C: 29.03; H: 3.88; N: 15.08.

(17.11) 2-아미노-4-페닐-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]트리아진. $C_{13}H_{11}N_4O_4P + HBr + 0.1 EtOAc$ 에 대한 계산치: C: 39.45; H: 3.16; N: 13.73. 실측치: C: 39.77; H: 3.26; N: 13.48.

<실시예 18>

X가 메톡시카르보닐, 메틸티오카르보닐, 메틸아미노카르보닐 및 메틸카르보닐아미노인 동족체의 제조.

4-포스포노메톡시카르보닐티아졸 및 4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸의 제조.

단계 A. 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2-아미노-4-에톡시카르보닐티아졸 (1 mmol)의 용액을 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1.2 mmol), TMEDA (0.1 mmol) 및 DMAP (0.1 mmol)으로 실온에서 처리하였다. 반응물을 20 시간 동안 교반한 후, 증발 건조시켰다. 잔류물을 추출하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-에톡시카르보닐 티아졸을 황색 고체로 얻었다.

단계 B. EtOH:H₂O (10 mL)의 2:1 혼합물 중 2-[N-Boc(아미노)]-4-에톡시카르보닐티아졸 (1 mmol)의 용액을 NaOH (3N, 3 mmol)로 처리하고 반응물을 60 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시키고 3N HCl을 사용하여 pH 5로 중화하고 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-카르복실티아졸을 백색 고체로 얻었다.

단계 C. CH₂Cl₂ (5 mL) 중 2-[N-Boc(아미노)]-4-카르복실티아졸 (1 mmol)의 현탁액을 티오닐 클로라이드 (4 mmol)로 실온에서 처리하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (5 mL)에 용해시키고 0 °C의 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 디에틸 (히드록시메틸)포스포네이트 (1.5 mmol) 및 피리딘 (2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고 혼합물을 추출하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 짙은 황색 오일로 얻었다.

별법으로 하기 방법에 예시된 바와 같이 혼합 무수물 방법을 사용하여 에스테르 결합을 형성할 수 있다.

피리딘 (5 mL) 중 2-[N-Boc(아미노)]-4-카르복실티아졸 (1 mmol)의 용액을 실온에서 4 시간 동안 파라-톨루엔술포닐 클로라이드 (2 mmol)로 처리한 후, 디에틸 (히드록시메틸)포스포네이트 (2 mmol)로 처리하였다. 증발, 추출 및 크로마토그래피하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 짙은 황색 오일로 얻었다.

단계 D. 메틸렌 클로라이드 (5 mL) 및 트리플루오로아세트산 (5 mL) 중 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸 (1 mmol) 및 아니솔 (0.1 mmol)의 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 증발, 추출 및 크로마토그래피하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 고체로 얻었다.

단계 E. 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸 (18.1)을 고체로 얻었다. Mp > 240 °C (분해). $C_5H_7N_2O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 25.22; H: 2.96; N: 11.76. 실측치: C: 25.30; H: 2.86; N: 11.77.

단계 F. CH₂Cl₂ (5 mL) 중 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸 (1 mmol)의 용액을 실온에서 4 시간 동안 브롬 (2 mmol)으로 처리하였다. 증발 및 추출하여 2-[N-Boc(아미노)]-5-브로모-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 오렌지색 오일로 얻고, 이를 실시예 18의 단계 D와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-5-브로모-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸 (18.2)을 고체로 얻었다. Mp > 230 °C (분해). $C_5H_6N_2O_5PSBr$ 에 대한 계산치: C: 18.94; H: 1.91; N: 8.84. 실측치: C: 19.08; H: 1.76; N: 8.67.

단계 G. DMF (5 mL) 중 2-[N-Boc(아미노)]-5-브로모-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸 (1 mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) (0.1 mmol)의 용액을 트리부틸(비닐)주석 (2.5 mmol)으로 처리하고 반응물을 60 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 EtOAc로 용해시키고 5 mL의 물 중 2 mmol의 NaF로 1 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-[N-Boc(아미노)]-5-비닐-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 황색 고체로 얻었다.

단계 H. mEOH (5 mL) 중 2-[N-Boc(아미노)]-5-비닐-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐 티아졸 (1 mmol) 및 10 % Pd/C (0.5 mmol)의 현탁액을 H₂ 대기 (풍선)하에 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 여과 및 증발시켜 2-[N-Boc(아미노)]-5-에틸-4-디에틸포스포노메톡시카르보닐티아졸을 황색 고체로 얻고, 이를 실시예 18의 단계 D와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-5-에틸-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸 (18.3)을 고체로 얻었다. Mp > 230 °C (분해). C₇H₁₁N₂O₅PS에 대한 계산치: 31.58; H: 4.16; N: 10.52. 실측치: C: 31.80; H: 4.04; N: 10.18.

단계 I. 무수 THF (2 mL) 중 N-[비스(메틸티오)메틸렌]글리신 메틸 에스테르 (1 mmol)의 용액을 -78 °C에서 무수 THF (10 mL) 중 t-BuOK (1.4 mmol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 무수 THF (2 mL) 중 에틸 이소티오시아네이트 (1 mmol)의 용액을 첨가하고 반응물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-메틸티오-5-(N-에틸아미노)-4-메톡시카르보닐티아졸을 황색 고체로 얻고, 이를 실시예 18의 단계 B 및 C와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-메틸티오-5-(N-에틸아미노)-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸 (18.4)을 고체로 얻었다. Mp > 200 °C (분해). C₈H₁₃N₂O₅PS₂ + 0.1 HBr: C: 29.99; H: 4.12; N: 8.74. 실측치: C: 29.71; H: 4.10; N: 8.60.

I. 4-포스포노메틸티오카르보닐티아졸의 제조.

단계 J. CH₂Cl₂ (5 mL) 중 2-[N-Boc(아미노)]-4-티아졸카르복실레이트 산 클로라이드 (1 mmol) 및 피리딘 (2 mmol)의 용액을 -78 °C까지 냉각시키고 H₂S(g)를 10 분 동안 용액에 버블링하였다. 반응물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하고, 실온으로 가온하였다. 혼합물을 3N HCl로 세척하였다. 유기상을 분리, 건조 및 농축시켜 2-[N-Boc(아미노)]-4-티아졸티오카르복실산을 황색 고체로 얻었다.

단계 K. THF (5 mL) 중 2-[N-Boc(아미노)]-4-티아졸티오카르복실산 (1 mmol)의 용액을 -78 °C로 냉각시키고 소량의 NaH (2 mmol)로 처리하였다. 10 분 후, 반응물을 THF (5 mL) 중 디에틸포스포노메틸 트리플레이트 용액으로 처리하였다. 반응물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, H₂O로 켄칭하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-디에틸포스포노메틸티오카르보닐티아졸을 질은 오일로 얻고, 이를 실시예 18의 단계 D와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-4-포스포노메틸티오카르보닐티아졸 (18.5)을 고체로 얻었다. Mp > 230 °C (분해). C₅H₇N₂O₄PS₂에 대한 계산치: C: 23.62; H: 2.78; N: 11.02. 실측치: C: 23.77; H: 2.61; N: 10.73.

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

단계 L. DMF (5 mL) 중 2-[N-Boc(아미노)]-4-티아졸카르복실산 (1 mmol)의 용액을 실온에서 24 시간 동안 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (EDCI, 1.5 mmol) 및 1-히드록실벤조트리아졸 히드레이트 (HOBt, 1.5 mmol)로 처리한 후 디에틸 아미노메틸포스포네이트 (1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 증발, 추출 및 크로마토그래피하여 2-[N-Boc(아미노)]-4-[(N-디에틸포스포노메틸)카르바모일]티아졸을 백색 고체로 얻고, 이를 실시예 18의 단계 D와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 2-아미노-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸 (18.6)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. Mp > 245 °C (분해). C₅H₈N₃O₄PS + 1.05 HBr에 대한 계산치: C: 18.64; H: 2.83; N: 13.04. 실측치: C: 18.78; H: 2.43; N: 12.97.

2-[(N-포스포노아세틸)아미노]티아졸 및 2-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘의 제조.

단계 M. DMF (5 mL) 중 2-아미노-4,5-디메틸티아졸 히드록로라이드 (2 mmol) 및 디에틸포스포노아세트산 (1 mmol)의 용액을 실온에서 24 시간 동안 EDCI (1.5 mmol), HOBt (1.5 mmol) 및 트리에틸아민 (2 mmol)으로 처리하였다. 반응물을 증발, 추출 및 크로마토그래피하여 2-[(N-디에틸포스포노아세틸)아미노]-4,5-디메틸티아졸을 황색 고체

로 얻고, 이를 실시예 18의 단계 D와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 4,5-디메틸-2-[(N-포스포노아세틸)아미노]티아졸 (18.7)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. $M_p > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 33.60; H: 4.43; N: 11.20. 실측치: C: 33.62; H: 4.29; N: 10.99.

상기 방법에 따라서 또는 어떠한 경우에는 통상의 화학적 방법을 사용하는 이와 같은 방법을 약간 변경하여, 하기 화합물을 제조하였다:

(18.8) 2-[(N-포스포노메틸)카르바모일]피리딘. $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{P} + \text{HBr} + 0.67\text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C: 27.20; H: 3.70; N: 9.06. 실측치: C: 27.02; H: 3.71; N: 8.92.

(18.9) 2-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘. $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{P} + \text{HBr} + 0.67\text{ H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C: 27.20; H: 3.70; N: 9.06. 실측치: C: 27.05; H: 3.59; N: 8.86.

(18.10) 4-에톡시카르보닐-2-[(N-포스포노아세틸)아미노]티아졸. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 32.66; H: 3.77; N: 9.52. 실측치: C: 32.83; H: 3.58; N: 9.20.

(18.11) 2-아미노-5-브로모-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. $M_p\ 232\text{ }^{\circ}\text{C}$ (분해). $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{PSBr} + 0.15\text{ HBr} + 0.1\text{ 헥산}$ 에 대한 계산치: C: 19.97; H: 2.56; N: 12.48. 실측치: C: 19.90; H: 2.29; N: 12.33.

(18.12) 2-아미노-5-(2-티에닐)-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. $M_p\ 245\text{ }^{\circ}\text{C}$ (분해). $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}_2 + \text{HBr} + 0.1\text{ EtOAc}$ 에 대한 계산치: C: 27.60; H: 2.91; N: 10.27. 실측치: C: 27.20; H: 2.67; N: 9.98.

(18.13) 4,5-디클로로-3-[(N-포스포노메틸)카르바모일]이소티아졸. $M_p\ 189 - 191\text{ }^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{PSCl}_2$ 에 대한 계산치: C: 20.63; H: 1.73; N: 9.62. 실측치: C: 20.43; H: 1.54; N: 9.51.

(18.14) 2-아미노-5-브로모-4-[[N-(1-포스포노-1-페닐)메틸]카르바모일]티아졸. $M_p > 250\text{ }^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{PSBr}$ 에 대한 계산치: C: 33.69; H: 2.83; N: 10.71. 실측치: C: 33.85; H: 2.63; N: 10.85.

(18.15) 2-아미노-5-(2-티에닐)-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $M_p > 230\text{ }^{\circ}\text{C}$ (분해). $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}_2$ 에 대한 계산치: C: 33.75; H: 2.83; N: 8.75. 실측치: C: 33.40; H: 2.74; N: 8.51.

(18.16) 2-아미노-5-벤질-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $M_p > 230\text{ }^{\circ}\text{C}$ (분해). $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 43.91; H: 3.99; N: 8.53. 실측치: C: 43.77; H: 4.03; N: 8.25.

(18.17) 2-메틸티오-5-메틸아미노-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}_2 + 0.2\text{ HBr}$ 에 대한 계산치: C: 26.74; H: 3.59; N: 8.91. 실측치: C: 26.79; H: 3.89; N: 8.89.

(18.18) 2-아미노-5-에틸-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. $M_p\ 180\text{ }^{\circ}\text{C}$ (분해). $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS} + \text{HBr} + 0.4\text{ CH}_2\text{Cl}_2$ 에 대한 계산치: C: 23.49; H: 3.67; N: 11.18. 실측치: C: 23.73; H: 3.29; N: 11.42.

(18.19) 2-아미노-5-이소프로필-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. $M_p\ 247 - 250\text{ }^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 34.41; H: 5.05; N: 15.05. 실측치: C: 34.46; H: 4.80; N: 14.68.

(18.20) 2-아미노-5-이소프로필-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $M_p > 230\text{ }^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 34.29; H: 4.68; N: 10.00. 실측치: C: 33.97; H: 4.49; N: 9.70.

(18.21) 2-아미노-5-페닐-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $M_p > 230\text{ }^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 42.04; H: 3.53; N: 8.91. 실측치: C: 42.04; H: 3.40; N: 8.72.

- (18.22) 2-아미노-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸. $C_5H_7N_2O_6P + 0.09 \text{ HBr}$ 에 대한 계산치: C: 26.18; H: 3.12; N: 12.21. 실측치: C: 26.29; H: 3.04; N: 11.90.
- (18.23) 2-아미노-6-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘. $C_7H_{10}N_3O_4P + 1.1 \text{ HBr} + 0.25 \text{ MeOH}$ 에 대한 계산치: C: 26.54; H: 3.72; N: 12.80. 실측치: C: 26.79; H: 3.63; N: 12.44.
- (18.24) 2-아미노-5-메틸-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]티아졸. $Mp > 250 \text{ }^\circ\text{C}$. $C_6H_{10}N_3O_4PS + 0.06 \text{ EtOAc}$ 에 대한 계산치: C: 29.22; H: 4.12; N: 16.38. 실측치: C: 29.03; H: 3.84; N: 16.01.
- (18.25) 2-아미노-3-브로모-6-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘. $C_7H_9N_3O_4PBr + 1.25 \text{ HBr} + 0.8 \text{ EtOAc}$ 에 대한 계산치: C: 25.43; H: 3.48; N: 8.72. 실측치: C: 25.58; H: 3.71; N: 8.56.
- (18.26) 2-아미노-3,5-디브로모-6-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘. $C_7H_8N_3O_4PBr_2 + \text{HBr} + 0.5 \text{ EtOAc}$ 에 대한 계산치: C: 21.03; H: 2.55; N: 8.18. 실측치: C: 21.28; H: 2.55; N: 7.91.
- (18.27) 2-아미노-5-메틸-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $Mp 230 \text{ }^\circ\text{C}$ (분해). $C_6H_9N_2O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 28.58; H: 3.60; N: 11.11. 실측치: C: 28.38; H: 3.49; N: 11.10.
- (18.28) 2-아미노-3,5-디에틸-6-[(N-포스포노아세틸)아미노]피리딘. $C_{11}H_{18}N_3O_4P + H$ 에 대하여 계산된 MS: 288. 실측치: 288.
- (18.29) 2-아미노-3,5-디브로모-6-{[N-(2,2-디브로모-2-포스포노)아세틸]아미노}피리딘. $C_7H_6N_3O_4PBr_4 + 0.5 \text{ HBr} + \text{EtOAc}$ 에 대한 계산치: C: 19.56; H: 2.16; N: 6.22. 실측치: C: 19.26; H: 2.29; N: 5.91.
- (18.30) 2-아미노-5-이소프로필-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸. $C_8H_{13}N_2O_6P + 0.2 \text{ HBr}$ 에 대한 계산치: C: 34.27; H: 4.75; N: 9.99. 실측치: C: 34.47; H: 4.84; N: 9.83.
- (18.31) 2-아미노-5-[1-(2-시클로헥실메틸)에틸]-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $Mp 230 \text{ }^\circ\text{C}$ (분해). $C_{14}H_{19}N_2O_5PS + 0.1 \text{ HBr}$ 에 대한 계산치: C: 45.89; H: 5.25; N: 7.64. 실측치: C: 45.85; H: 4.96; N: 7.44.
- (18.32) 2-아미노-5-[1-(4-시아노)부틸]-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $Mp 230 \text{ }^\circ\text{C}$ (분해). $C_{10}H_{10}N_3O_5PS + 0.25 \text{ HBr}$ 에 대한 계산치: C: 35.80; H: 3.08; N: 12.53. 실측치: C: 35.92; H: 2.99; N: 12.20.
- (18.33) 2-아미노-5-메틸-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸. $C_6H_9N_2O_6P + 0.15 \text{ HBr}$ 에 대한 계산치: C: 29.03; H: 3.71; N: 11.28. 실측치: C: 28.98; H: 3.66; N: 11.21.
- (18.34) 2-아미노-5-[1-(4-시아노)부틸]-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $Mp 230 \text{ }^\circ\text{C}$ (분해). $C_{10}H_{14}N_3O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 37.62; H: 4.42; N: 13.16. 실측치: C: 37.23; H: 4.18; N: 12.79.
- (18.35) 2-아미노-5-펜틸-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸. $C_{10}H_{17}N_2O_6P$ 에 대한 계산치: C: 41.10; H: 5.86; N: 9.59. 실측치: C: 41.16; H: 5.75; N: 9.50.
- (18.36) 2-[N-Boc(아미노)]-4-[(2-포스포노)에톡시카르보닐]티아졸. $C_{11}H_{17}N_2O_7PS$ 에 대한 계산치: C: 37.50; H: 4.86; N: 7.95. 실측치: C: 37.10; H: 4.59; N: 7.84.
- (18.37) 2-아미노-4-[(2-포스포노)에톡시카르보닐]티아졸 히드로브로마이드. $C_6H_9N_2O_5PS + \text{HBr}$ 에 대한 계산치: C: 21.63; H: 3.03; N: 8.41. 실측치: C: 22.01; H: 2.99; N: 8.15.

- (18.38) 2-아미노-5-부틸-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸. $C_9H_{15}N_2O_6P$ 에 대한 계산치: C: 38.86; H: 5.43; N: 10.07. 실측치: C: 38.59; H: 5.43; N: 9.96.
- (18.39) 2-아미노-5-[1-(1-옥소-2,2-디메틸)프로필]-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. $C_{10}H_{15}N_2O_6PS$ 에 대한 계산치: C: 37.27; H: 4.69; N: 8.69. 실측치: C: 37.03; H: 4.69; N: 8.39.
- (18.40) 2-아미노-5-프로필-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸. $C_8H_{13}N_2O_6P + 0.35 EtOAc + 0.05 HBr$ 에 대한 계산치: C: 37.75; H: 5.34; N: 9.37. 실측치: C: 37.69; H: 5.21; N: 9.03.
- (18.41) 2-아미노-5-프로필-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. Mp 134 °C (분해). $C_8H_{13}N_2O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 34.29; H: 4.68; N: 10.00. 실측치: C: 33.90; H: 4.30; N: 9.61.
- (18.42) 2-아미노-5-펜틸-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. Mp 130 °C (분해). $C_{10}H_{17}N_2O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 38.96; H: 5.56; N: 9.09. 실측치: C: 38.69; H: 5.25; N: 8.85.
- (18.43) 2-아미노-5-브로모-4-포스포노메틸티오카르보닐티아졸. Mp 230 °C (분해). $C_5H_6N_2O_5PS_2Br$ 에 대한 계산치: C: 18.03; H: 1.82; N: 8.41. 실측치: C: 18.40; H: 1.93; N: 8.18.
- (18.44) 2-아미노-5-(2-푸라닐)-4-포스포노메톡시카르보닐티아졸. Mp 230 °C (분해). $C_9H_9N_2O_6PS$ 에 대한 계산치: C: 35.53; H: 2.98; N: 9.21. 실측치: C: 35.78; H: 3.05; N: 8.11.
- (18.45) 2-아미노-5-에틸-4-포스포노메톡시카르보닐옥사졸. Mp 141 °C (분해). $C_7H_{11}N_2O_6P$ 에 대한 계산치: C: 33.61; H: 4.43; N: 11.20. 실측치: C: 33.79; H: 4.47; N: 11.09.
- (18.46) 5-메틸-4-[(N-포스포노메틸)카르바모일]이미다졸. $C_6H_{10}N_3O_4P$ 에 대한 계산치: C: 32.89; H: 4.60; N: 19.18. 실측치: C: 33.04; H: 4.65; N: 18.84.

<실시예 19>

전구약으로서 다양한 포스포네이트 디에스테르의 제조.

티오닐 클로라이드 (5 mL) 중 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 현탁액을 4 시간 동안 환류하며 가온하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 증발 건조시키고 생성된 황색 잔류물을 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 메틸렌 클로라이드 중 해당 벤질 알콜 (4 mmol) 및 피리딘 (2.5 mmol)의 용액으로 처리하였다. 25 °C에서 24 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 추출 및 크로마토그래피하여 표제의 화합물을 얻었다. 하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

- (19.1) 2-메틸-5-이소부틸-4-(2-[5-비스(4-피발로일옥시벤질)포스포노]푸라닐)티아졸. $C_{36}H_{44}NO_8PS + 0.4 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 62.76; H: 6.55; N: 2.03. 실측치: C: 62.45; H: 6.44; N: 2.04,
- (19.2) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(3,4-디아세톡시벤질)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{34}H_{36}NO_{12}PS + 0.8 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 56.09; H: 5.21; N: 1.92. 실측치: C: 55.90; H: 4.98; N: 1.94.
- (19.3) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(4-아세톡시-3-메톡시벤질)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{32}H_{36}NO_{10}PS$ 에 대한 계산치: C: 58.44; H: 5.52; N: 2.13. 실측치: C: 58.16; H: 5.34; N: 2.13.
- (19.4) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(4-아세톡시-3-메틸벤질)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{32}H_{36}NO_8PS$ 에 대한 계산치: C: 61.43; H: 5.80; N: 2.24. 실측치: C: 61.34; H: 5.89; N: 2.25.

(19.5) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(3,4-디아세톡시벤질)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{33}H_{35}N_2O_{12}PS$ 에 대한 계산치: C: 55.46; H: 4.94; N: 3.92. 실측치: C: 55.06; H: 4.96; N: 3.79.

(19.6) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(4-아세톡시벤질)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{29}H_{31}N_2O_8PS$ 에 대한 계산치: C: 58.19; H: 5.22; N: 4.68. 실측치: C: 57.82; H: 4.83; N: 4.50.

또한, 이 방법은 전구약으로서 페닐 포스포네이트 에스테르의 제조에도 유용하며, 하기 화합물을 제조했다.

(19.7) 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-디페닐포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{24}H_{24}NO_4PS + 0.1 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 63.31; H: 5.36; N: 3.08. 실측치: C: 63.22; H: 5.34; N: 3.14.

(19.63) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디페닐포스포노)푸라닐]티아졸. Mp 128 - 129 °C. $C_{23}H_{23}N_2O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 60.78; H: 5.10; N: 6.16. 실측치: C: 60.68; H: 4.83; N: 6.17.

(19.64) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-페닐포스포노)푸라닐]티아졸. Mp > 250 °C. $C_{17}H_{19}N_2O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 53.96, H: 5.06; N: 7.40. 실측치: C: 53.81; H: 4.87; N: 7.41.

(19.65) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-비스(3-클로로페닐)포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{23}H_{21}N_2O_4PSCl_2 + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 51.89; H: 4.17; N: 5.26. 실측치: C: 51.55; H: 3.99; N: 5.22.

(19.67) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-비스(4-메톡시페닐)포스포노)푸라닐]티아졸. $C_{25}H_{27}N_2O_6PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 57.35; H: 5.39; N: 5.35. 실측치: C: 57.11; H: 5.36; N: 5.75.

또한, 이 방법은 전구약으로서 일부 티오-함유 포스포네이트 에스테르의 제조에도 유용하며, 하기 화합물을 제조했다.

(19.8) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(2-메틸카르보닐티오에틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{20}H_{28}NO_6PS_3$ 에 대한 계산치: C: 47.51; H: 5.58; N: 2.77. 실측치: C: 47.32; H: 5.56; N: 2.77.

(19.9) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(티오벤조일메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{28}H_{28}NO_6PS_3$ 에 대한 계산치: C: 55.89; H: 4.69; N: 2.33. 실측치: C: 55.73; H: 4.72; N: 2.28.

또한, 이 방법은 아인산과 다양한 디올 (예를 들면, 1,3-프로판디올, 일부 1,3-프로판디올의 합성에 대한 실시예 21를 참조)의 커플링에 의해 전구약으로서 시클릭 포스포네이트 에스테르 (예를 들면, 시클릭 1,3-프로판디올 포스포네이트 에스테르)의 제조에 유용하며, 하기 화합물을 제조했다.

(19.10) 5-이소부틸-2-메틸-4-{2-[5-(1-히드록시-3,5-시클로헥실)포스포노]푸라닐}티아졸 (부 이성질체). $C_{18}H_{24}NO_5PS + 0.33 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 53.60; H: 6.16; N: 3.47. 실측치: C: 53.75; H: 6.53; N: 3.45.

(19.11) 5-이소부틸-2-메틸-4-{2-[5-(1-히드록시-3,5-시클로헥실)포스포노]푸라닐}티아졸 (주 이성질체). $C_{18}H_{24}NO_5PS$ 에 대한 계산치: C: 54.40; H: 6.09; N: 3.52. 실측치: C: 54.44; H: 6.11; N: 3.63.

(19.12) 5-이소부틸-2-메틸-4-{2-[5-(2-히드록시메틸-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{16}H_{22}NO_5PS + 0.3 CH_2Cl_2 + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 48.24; H: 5.86; N: 3.45. 실측치: C: 47.94; H: 5.59; N: 3.57.

(19.13) 5-이소부틸-2-메틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, (부 이성질체). $C_{21}H_{24}NO_4PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 59.77; H: 5.85; N: 3.32. 실측치: C: 59.76; H: 5.69; N: 3.38.

(19.14) 5-이소부틸-2-메틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, (주 이성질체). $C_{21}H_{24}NO_4PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 59.14; H: 5.91; N: 3.28. 실측치: C: 59.27; H: 5.85; N: 3.38.

(19.15) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-[2-(메톡시카르보닐옥시메틸)-프로판-1,3-일]포스포노)푸라닐]티아졸 (부 이성질체). mp 170 - 173 °C. $C_{17}H_{23}N_2O_7PS$ 에 대한 계산치: C: 47.44; H: 5.39; N: 6.51. 실측치: C: 47.28; H: 5.27; N: 6.47.

(19.16) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-[2-(메톡시카르보닐옥시메틸)-프로판-1,3-일]포스포노)푸라닐]티아졸 (주 이성질체). $C_{17}H_{23}N_2O_7PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 46.47; H: 5.51; N: 6.38. 실측치: C: 46.38; H: 5.29; N: 6.20.

(19.17) 5-이소부틸-2-메틸-4-{2-[5-(1-(4-피리딜)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}-티아졸. $C_{20}H_{23}N_2O_4PS + 2 H_2O + 0.4 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C: 50.16; H: 5.74; N: 5.74. 실측치: C: 50.36; H: 5.36; N: 5.80.

(19.18) 2-아미노-5-이소부틸-4-(2-{5-[1-(4-피리딜)-프로판-1,3-일]포스포노}푸라닐)티아졸. mp 101 - 106 °C. $C_{19}H_{22}N_3O_4PS + 0.75 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 52.71; H: 5.47; N: 9.71. 실측치: C: 52.59; H: 5.49; N: 9.65.

(19.20) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸 (부 이성질체). $C_{20}H_{23}N_2O_4PS + 0.33 HCl$ 에 대한 계산치: C: 55.80; H: 5.46; N: 6.51. 실측치: C: 55.95; H: 5.36; N: 6.46.

(19.21) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸 (주 이성질체). $C_{20}H_{23}N_2O_4PS + 0.33 HCl$ 에 대한 계산치: C: 55.80; H: 5.46; N: 6.51. 실측치: C: 55.77; H: 5.19; N: 6.44.

(19.22) 2-아미노-5-에틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸 (극성이 작은 이성질체). $C_{18}H_{19}N_2O_4PS + 0.2 HCl + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 53.75; H: 4.94; N: 6.97. 실측치: C: 53.86; H: 4.70; N: 6.87.

(19.23) 2-아미노-5-에틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}-티아졸 (극성이 큰 이성질체). $C_{18}H_{19}N_2O_4PS + 0.2 HCl + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 53.75; H: 4.94; N: 6.97. 실측치: C: 53.92; H: 4.82; N: 6.92.

(19.24) 2-아미노-5-에틸-4-{2-[5-(1-{4-피리딜}-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{17}H_{18}N_3O_4PS + 0.1 HCl + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 50.54; H: 4.76; N: 10.40. 실측치: C: 50.38; H: 4.53; N: 10.25.

(19.25) 2-메틸-4-{2-[5-(2-아세톡시메틸프로판-1,3-디일)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{14}H_{16}NO_6PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 45.90; H: 4.68; N: 3.82. 실측치: C: 45.50; H: 4.55; N: 3.45.

(19.26) 2-메틸-4-(2-{5-[1-(4-피리딜)프로판-1,3-디일]포스포노}푸라닐)티아졸. $C_{16}H_{15}N_2O_4PS + 0.75 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 51.13; H: 4.42; N: 7.45. 실측치: C: 50.86; H: 4.72; N: 7.11.

(19.27) 2-아미노-5-메틸티오-4-(2-{5-[1-(4-피리딜)프로판-1,3-디일]포스포노}푸라닐)티아졸. $C_{16}H_{16}N_3O_4PS_2 + 0.4 HCl$ 에 대한 계산치: C: 45.32; H: 3.90; N: 9.91. 실측치: C: 45.29; H: 3.80; N: 9.83.

(19.28) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3-브로모페닐)프로판-1,3-디일)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. $C_{20}H_{22}N_2O_4PBrS$ 에 대한 계산치: C: 48.30; H: 4.46; N: 5.63. 실측치: C: 48.51; H: 4.21; N: 5.33.

(19.29) 2-아미노-5-메틸티오-4-{2-[5-(1-(R)-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{17}H_{17}N_2O_4PS + HCl$ 에 대한 계산치: C: 49.46; H: 4.39; N: 6.79. 실측치: C: 49.77; H: 4.13; N: 6.54.

- (19.30) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3-브로모페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$ + 0.25 HCl에 대한 계산치: C: 47.43; H: 4.43; N: 5.53. 실측치: C: 47.58; H: 4.16; N: 5.31.
- (19.31) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(2-벤질-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{21}H_{25}N_2O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 58.32; H: 5.83; N: 6.48. 실측치: C: 57.98; H: 5.65; N: 6.47.
- (19.32) 2-아미노-5-시클로프로필-4-{2-[5-(1-(4-피리딜)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{18}H_{18}N_3O_4PS$ + 0.5 H_2O 에 대한 계산치: C: 52.42; H: 4.64; N: 10.19. 실측치: C: 52.62; H: 4.51; N: 9.89.
- (19.33) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(S)-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. $C_{21}H_{24}NO_4PS$ 에 대한 계산치: C: 60.42; H: 5.79; N: 3.36. 실측치: C: 60.10; H: 5.58; N: 3.32.
- (19.34) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(S)-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. $C_{21}H_{24}NO_4PS$ + 0.33 H_2O 에 대한 계산치: C: 59.57; H: 5.87; N: 3.31. 실측치: C: 59.45; H: 5.83; N: 3.30.
- (19.35) 2-아지도-5-에틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. $C_{18}H_{17}N_4O_4PS$ + 0.25 H_2O + 0.1 이소아밀 알콜 ($C_5H_{12}O$)에 대한 계산치: C: 51.71; H: 4.39; N: 13.04. 실측치: C: 51.80; H: 4.20; N: 12.78.
- (19.36) 2-아지도-5-에틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. $C_{18}H_{17}N_4O_4PS$ + 0.15 이소아밀 알콜 ($C_5H_{12}O$)에 대한 계산치: C: 52.42; H: 4.41; N: 13.04. 실측치: C: 52.27; H: 4.47; N: 12.76.
- (19.37) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(1-나프틸)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{24}H_{25}N_2O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 61.53; H: 5.38; N: 5.98. 실측치: C: 61.40; H: 5.12; N: 6.11.
- (19.38) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(2-브로모페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$ + 0.1 C_5H_5N 에 대한 계산치: C: 48.73; H: 4.49; N: 5.82. 실측치: C: 48.63; H: 4.26; N: 5.70.
- (19.39) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-브로모페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$ 에 대한 계산치: C: 48.30; H: 4.46; N: 5.63. 실측치: C: 48.23; H: 4.30; N: 5.77.
- (19.40) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-브로모페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$ 에 대한 계산치: C: 48.30; H: 4.46; N: 5.63. 실측치: C: 48.20; H: 4.63; N: 5.41.
- (19.41) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-플루오로-3-브로모페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBrF$ + 0.1 C_5H_5N 에 대한 계산치: C: 47.06; H: 4.14; N: 5.62. 실측치: C: 47.00; H: 3.84; N: 5.48.
- (19.42) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-플루오로-3-브로모페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBrF$ 에 대한 계산치: C: 46.61; H: 4.11; N: 5.44; P: 6.01. 실측치: C: 46.81; H: 4.23; N: 5.65; P: 5.65.
- (19.43) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. $C_{21}H_{22}N_2O_4PSF_3$ + 0.1 H_2O 에 대한 계산치: C: 51.66; H: 4.58; N: 5.74. 실측치: C: 51.54; H: 4.28; N: 5.46.
- (19.44) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-트리플루오로메틸페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. $C_{21}H_{22}N_2O_4PSF_3$ + 0.1 H_2O 에 대한 계산치: C: 51.66; H: 4.58; N: 5.74. 실측치: C: 51.48; H: 4.62; N: 5.81.

- (19.45) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3-클로로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 52.01; H: 5.02; N: 6.06. 실측치: C: 52.10; H: 4.92; N: 5.82.
- (19.46) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3-클로로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 52.52; H: 4.96; N: 6.12. 실측치: C: 52.70; H: 4.79; N: 5.91.
- (19.47) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3,5-디클로로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. $C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$ 에 대한 계산치: C: 49.29; H: 4.34; N: 5.75. 실측치: C: 49.47; H: 4.60; N: 5.89.
- (19.48) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3,5-디클로로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. $C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$ 에 대한 계산치: C: 49.29; H: 4.34; N: 5.75; Cl: 14.55. 실측치: C: 49.26; H: 4.36; N: 5.71; Cl: 14.66.
- (19.49) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(2-(4-메톡시벤질)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. Mp 185 - 188 °C. $C_{22}H_{27}N_2O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 57.13; H: 5.88; N: 6.06. 실측치: C: 56.86; H: 5.71; N: 5.73.
- (19.50) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(2-메탄술폰닐옥시메틸)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{16}H_{23}N_2O_7PS_2 + 0.2 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 42.32; H: 5.19; N: 6.17. 실측치: C: 42.15; H: 4.94; N: 5.95.
- (19.51) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(2-아지도메틸)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. Mp 187 - 189 °C. $C_{15}H_{20}N_5O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 45.34; H: 5.07; N: 17.62. 실측치: C: 45.09; H: 4.82; N: 17.72.
- (19.52) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(2-아미노메틸)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{15}H_{22}N_3O_4PS + 0.3 H_2O + 0.1 HCl$ 에 대한 계산치: C: 47.36; H: 6.01; N: 11.04. 실측치: C: 47.55; H: 5.62; N: 10.64.
- (19.53) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-tert-부틸페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. Mp 141 - 143 °C. $C_{24}H_{31}N_2O_4PS + 1.5 HCl$ 에 대한 계산치: C: 54.47; H: 6.19; N: 5.29. 실측치: C: 54.44; H: 5.85; N: 4.92.
- (19.54) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-tert-부틸페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. Mp 178 °C (분해). $C_{24}H_{31}N_2O_4PS + H_2O$ 에 대한 계산치: C: 58.52; H: 6.75; N: 5.69. 실측치: C: 58.20; H: 6.31; N: 5.29.
- (19.55) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-클로로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. Mp 102 - 104 °C. $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl + H_2O + 0.2 EtOAc$ 에 대한 계산치: C: 51.14; H: 5.28; N: 5.73. 실측치: C: 50.86; H: 5.09; N: 5.34.
- (19.56) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(2,4-디클로로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. Mp 173 - 174 °C. $C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$ 에 대한 계산치: C: 49.29; H: 4.34; N: 5.75. 실측치: C: 49.55; H: 4.32; N: 5.46.
- (19.57) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1,3-(S,S)-디페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸. Mp 105 - 107 °C. $C_{26}H_{27}N_2O_4PS + 0.5 H_2O + 0.5 HCl$: C: 59.85; H: 5.51; N: 5.37. 실측치: C: 59.83; H: 5.18; N: 5.27.
- (19.58) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(4-클로로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. Mp 102 - 104 °C. $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl$ 에 대한 계산치: C: 53.04; H: 4.90; N: 6.19. 실측치: C: 52.80; H: 4.70; N: 6.07.
- (19.59) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. Mp 152 - 154 °C. $C_{20}H_{21}N_2O_4PSF_2 + 0.5 H_2O + 0.3 EtOAc$ 에 대한 계산치: C: 51.98; H: 5.02; N: 5.72. 실측치: C: 51.67; H: 4.77; N: 5.42.

(19.60) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3,5-디플루오로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. Mp 94 - 95 °C. $C_{20}H_{21}N_2O_4PSF_2$ 에 대한 계산치: C: 52.86; H: 4.66; N: 6.16. 실측치: C: 52.68; H: 4.73; N: 5.90.

(19.61) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3,5-디브로모페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. Mp 113 - 115 °C. $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBr_2 + 0.3 EtOAc$ 에 대한 계산치: C: 42.25; H: 3.91; N: 4.65. 실측치: C: 42.52; H: 3.91; N: 4.96.

(19.62) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3,5-디브로모페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. Mp 209 - 210 °C. $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBr_2$ 에 대한 계산치: C: 41.69; H: 3.67; N: 4.86. 실측치: C: 41.93; H: 3.71; N: 4.74.

(19.66) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3-피리딜)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸 디히드로클로라이드. $C_{19}H_{22}N_3O_4PS + 2 HCl + 2 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 43.19; H: 5.34; N: 7.95. 실측치: C: 43.10; H: 5.25; N: 7.85.

(19.68) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-옥소-1-포스파-2,5,8-트리옥사-3,4-벤조)시클로옥탄-1-일]푸라닐}티아졸. $C_{19}H_{21}N_2O_5PS + 0.75 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 52.59; H: 5.23; N: 6.46. 실측치: C: 52.38; H: 4.85; N: 6.08.

바람직하게는 하기와 같이 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) 커플링 반응 조건을 사용하여 시클릭 1,3-프로판디올 포스포네이트 에스테르를 제조하였다.

DMF:피리딘 (5:1, 10 mL) 중 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 현탁액을 DCC (2 mmol)로 처리한 후 3-(3,5-디클로로)페닐-1,3-프로판디올 (1.1 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 8 시간 동안 가열하였다. 증발시킨 후 칼럼 크로마토그래피하여 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-(3,5-디클로로페닐)-1,3-프로필)포스포노]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. (19.48)을 고체로 얻었다.

또한, 이 방법은 아인산과 5-메틸-4-히드록시메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌 및 5-메틸-4-히드록시메틸-2-티오카르보닐-1,3-디옥솔렌 (실시예 23에 기재된 바와 같이 4,5-디메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌으로부터 제조됨)의 커플링에 의해 (5-치환된 2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 및 (5-치환된 2-티오카르보닐-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 포스포네이트 전구약을 제조하는데 유용하다. 이 방법을 사용하여 하기 화합물을 제조하였다.

(19.19) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-(비스(5-메틸-2-티옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{22}H_{24}NO_8PS_3$ 에 대한 계산치: C: 47.39; H: 4.34; N: 2.51. 실측치: C: 47.42; H: 4.30; N: 2.52.

별법으로, 이 화합물은 문헌 [Chem. Pharm. Bull. 1984, 32(6), 2241]에 보고된 방법에 따라서 수소화 나트륨의 존재하에 25 °C에서 아인산과 DMF 중 5-메틸-4-브로모메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌의 반응에 의해 제조될 수 있다.

또한, 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(3-프탈리딜-2-에틸)포스포노]푸라닐}티아졸은 실시예 22에서 프탈리드-3-아세트산으로부터 제조된 2-(3-프탈리딜)에탄올을 사용하는 상기한 방법에 따라서 제조된다.

<실시예 20>

전구약으로서 아실옥시알킬 및 알킬옥시카르보닐옥시알킬 포스포네이트 디에스테르의 제조.

아세트니트릴 및 N,N,N-디이소프로필에틸아민 (5 mmol) 중 2-메틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 용액을 0 °C에서 24 시간 동안 피발로일옥시메틸 요오다이드 (4 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-메틸-4-[2-(5-디피발로일옥시메틸포스포노)푸라닐]티아졸 (20.1)을 얻었다. $C_{20}H_{28}NO_8PS$ 에 대한 계산치: C: 50.59; H: 6.03; N: 2.65. 실측치: C: 50.73; H: 5.96; N: 2.96.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(20.2) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-이소부틸옥시메틸-O-피발로일옥시메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{23}H_{34}NO_8PS$ 에 대한 계산치: C: 53.58; H: 6.65; N: 2.72. 실측치: C: 53.81; H: 6.83; N: 2.60.

(20.3) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-(디피발로일옥시메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{24}H_{36}NO_8PS$ 에 대한 계산치: C: 54.43; H: 6.85; N: 2.64. 실측치: C: 54.46; H: 7.04; N: 2.55.

(20.4) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(디피발로일옥시메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{23}H_{35}N_2O_8PS$ 에 대한 계산치: C: 52.07; H: 6.65; N: 5.28. 실측치: C: 52.45; H: 6.78; N: 5.01.

(20.5) 2-브로모-5-이소부틸-4-{2-[5-(디피발로일옥시메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{23}H_{33}NO_8PSBr$ 에 대한 계산치: C: 47.00; H: 5.75; N: 2.32. 실측치: C: 47.18; H: 5.46; N: 2.30.

또한, 시클릭 아실옥시알킬 포스포네이트 에스테르를 파쿠하의 방법 [Farquhar's procedure {파쿠하 (Farquhar, D.) 등의 문헌 (Tetrahedron Lett. 1995, 36, 655)}]에 따른 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

(20.13) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-벤조일옥시프로판-1,3-디일)포스포노]푸라닐}티아졸, 극성이 큰 이성질체. $C_{21}H_{23}N_2O_6PS + H$ 에 대하여 계산된 MS: 463. 실측치: 463.

(20.14) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-벤조일옥시프로판-1,3-디일)포스포노]푸라닐}티아졸, 극성이 작은 이성질체. $C_{21}H_{23}N_2O_6PS + H$ 에 대하여 계산된 MS: 463. 실측치: 463.

또한, 알킬옥시카르보닐옥시알킬 포스포네이트 에스테르는 하기한 바와 같이 상기 방법을 약간 변형한 방법에 따라서 제조하였다:

DMF 중 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 용액을 공지된 방법 [니시무라 (Nishimura) 등의 문헌 (J Antibiotics, 1987, 40(1), 81 - 90)]에 따라 클로로메틸 클로로포르메이트로부터 제조된 N,N'-디시클로헥실-4-모르폴린카르복사미딘 (5 mmol) 및 에틸프로필옥시카르보닐옥시메틸 요오다이드 (5 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 24 시간 동안 교반하고, 증발시킨 후 크로마토그래피하여 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(에톡시카르보닐옥시메틸)포스포노]푸라닐}티아졸 (20.6)을 얻었다. $C_{20}H_{28}NO_{10}PS$ 에 대한 계산치: C: 47.52; H: 5.58; N: 2.77. 실측치: C: 47.52; H: 5.67; N: 2.80.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(20.7) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(이소프로필옥시카르보닐옥시메틸)포스포노]-푸라닐}티아졸. $C_{22}H_{32}NO_{10}PS$ 에 대한 계산치: C: 49.53; H: 6.05; N: 2.63. 실측치: C: 49.58; H: 6.14; N: 2.75.

(20.8) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(페녹시카르보닐옥시메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{27}H_{27}N_2O_{10}PS$ 에 대한 계산치: C: 53.82; H: 4.52; N: 4.65. 실측치: C: 54.03; H: 4.16; N: 4.30.

(20.9) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(에톡시카르보닐옥시메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{19}H_{27}N_2O_{10}PS$ 에 대한 계산치: C: 45.06; H: 5.37; N: 5.53. 실측치: C: 45.11; H: 5.30; N: 5.43.

(20.10) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(이소프로필티오카르보닐옥시메틸)-포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{22}H_{32}NO_8PS_3 + 0.2 EtOAc$ 에 대한 계산치: C: 46.95; H: 5.81; N: 2.40. 실측치: C: 47.06; H: 5.86; N: 2.73.

(20.11) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(이소프로필옥시카르보닐옥시메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{21}H_{31}N_2O_{10}PS$ 에 대한 계산치: C: 47.19; H: 5.85; N: 5.24. 실측치: C: 47.33; H: 5.66; N: 5.57.

(20.12) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(벤조일옥시메틸)포스포노]푸라닐}티아졸. $C_{28}H_{28}NO_8PS + 0.2 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C: 59.31; H: 5.40; N: 2.64. 실측치: C: 59.25; H: 5.27; N: 2.44.

(20.15) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(1-(1-에톡시카르보닐옥시)에틸)포스포노]푸라닐}티아졸. Mp 76 - 78 °C. $C_{21}H_{31}N_2O_{10}PS$ 에 대한 계산치: C: 47.19, H: 5.85; N: 5.42. 실측치: C: 48.06; H: 5.80; N: 5.16.

또한, 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(3-(5,6,7-트리메톡시)프탈리딜)포스포노]푸라닐}티아졸은 알킬화제로 3-브로모-5,6,7-트리메톡시프탈리드를 사용하는 이 방법에 따라 합성된다.

<실시예 21>

3-(2-피리딜)프로판-1,3-디올의 제조

단계 A. (J. Org. Chem., 1957, 22, 589) 아세트산 중 3-(2-피리딜)프로판올의 용액을 80 °C에서 16 시간 동안 30% 과산화 수소로 처리하였다. 반응물을 진공하에 농축시키고 잔류물을 아세트산 무수물에 용해시키고 110 °C에서 12 시간 동안 가열하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 3-(2-피리딜)-1,3-프로판디올 디아세테이트를 얻었다.

단계 B. 메탄올-물 (3: 1) 중 3-(2-피리딜)-1,3-프로판디올 디아세테이트 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 3 시간 동안 탄산 칼륨 (5 mmol)으로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 3-(2-피리딜)-1,3-프로판디올을 고체로 얻었다.

<실시예 22>

3-(2-히드록시에틸)프탈리드의 제조.

THF 중 프탈리드-3-아세트산 (1 mmol)의 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 및 25 °C에서 24 시간 동안 보란 디메틸술피드 (1.5 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-(3-프탈리딜)에탄올을 밝은 황색 오일로 얻었다: Rf = 0.25, 50 % EtOAc - 헥산.

<실시예 23>

5-메틸-4-히드록시메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌의 제조.

디옥산 중 4,5-디메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌 (1 mmol) 및 이산화 셀레늄 (2.5 mmol)을 1 시간 동안 환류하며 가열하였다. 증발, 추출 및 크로마토그래피하여 5-메틸-4-히드록시메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌을 황색 오일로 얻었다. TLC: Rf = 0.5, 5% MeOH-디클로로메탄.

DMF 중 5-메틸-4-히드록시메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 24 시간 동안 tert-부틸디메틸실란 (1.2 mmol) 및 이미다졸 (2.2 mmol)로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 5-메틸-4-tert-부틸디메틸실릴옥시메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌을 얻었다.

톨루엔 중 5-메틸-4-tert-부틸디메틸실릴옥시메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌 (1 mmol) 및 로손의 시약 (Lawesson's reagent) (1.2 mmol)의 용액을 120 °C로 12 시간 동안 가열하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 5-메틸-4-tert-부틸디메틸실릴옥시메틸-2-티오-1,3-디옥솔렌을 얻었다.

메탄올성 염산 중 5-메틸-4-tert-부틸디메틸실릴옥시메틸-2-티오-1,3-디옥솔렌의 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 및 25 °C에서 12 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 5-메틸-4-히드록시메틸-2-티오-1,3-디옥솔렌을 얻었다.

<실시예 24>

히드록시에틸디술피딜에틸포스포네이트 디에스테르의 제조.

티오닐 클로라이드 (5 mL) 중 2-메틸-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 현탁액을 4 시간 동안 환류하며 가온하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 증발 건조시키고 생성된 황색 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중 2-히드록시 에틸 디설피드 (4 mmol), 피리딘 (2.5 mmol)의 용액으로 처리하였다. 25 °C에서 4 시간 동안 교반한 후, 반응물을 추출 및 크로마토그래피하여 두 화합물: 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(6'-히드록시-3',4'-디설피드)헥실포스포노]푸라닐}티아졸 및 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-(3',4'-디설피드)노나시클릭포스포노]-푸라닐}티아졸을 얻었다.

<실시에 25>

3-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라졸의 제조.

단계 A. 에탄올 중 디에틸 5-(2-이소부틸-3-N,N-디메틸아미노)아크릴로일-2-푸란포스포네이트 (1 mmol, 실시예 17의 단계 A에 따라 제조됨)의 용액을 80 °C에서 12 시간 동안 히드라진 (1.2 mmol)로 처리하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸을 얻었다.

단계 B. 4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 4-이소부틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라졸 (25.1)을 얻었다. mp 210 - 215 °C. $C_{11}H_{15}N_2O_4P$ 에 대한 계산치: C: 48.89; H: 5.60; N: 10.37. 실측치: C: 48.67; H: 5.55; N: 10.20.

단계 C. 4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸을 실시예 11의 단계 A와 같이 처리하여 1-메틸-4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸을 얻었다.

단계 D. 1-메틸-4-이소부틸-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라졸을 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 1-메틸-4-이소부틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라졸 (25.2)을 얻었다. $C_{12}H_{17}N_2O_4P + 0.85 HBr + 0.75 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 39.32; H: 5.32; N: 7.64. 실측치: C: 39.59; H: 5.30; N: 7.47.

<실시에 26>

3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸의 제조.

단계 A. 에탄올 중 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 12 시간 동안 히드록실아민 (1.1 mmol) 및 아세트산 나트륨 (2.2 mmol)으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드 옥심을 얻었다.

단계 B. DMF 중 5-디에틸포스포노-2-푸르알데히드 옥심 (1 mmol)의 용액을 25 °C에서 12 시간 동안 N-클로로옥시미도푸란 (1.1 mmol)로 처리하였다. 추출하여 5-디에틸포스포노-2-클로로옥시미도푸란을 얻었다.

단계 C. 디에틸 에테르 중 5-디에틸포스포노-2-클로로옥시미도푸란 (1 mmol) 및 에틸 프로피올레이트 (5 mmol)의 용액을 25 °C에서 12 시간 동안 트리에틸아민 (2 mmol)으로 처리하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 5-에톡시카르보닐-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이속사졸을 얻었다.

단계 D. 5-에톡시카르보닐-3-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]이속사졸을 실시예 9의 단계 A와 같이 처리한 후 실시예 3의 단계 C와 같이 처리하여 5-카르바모일-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸 (26.1)을 얻었다. mp 221 - 225 °C. $C_8H_7N_2O_6P + 0.25 EtOH$ 에 대한 계산치: C: 37.86; H: 3.18; N: 10.39. 실측치: C: 37.90; H: 3.02; N: 10.05.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다:

(26.2) 5-에톡시카르보닐-4-메틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸. mp 150 - 152 °C. $C_{11}H_{12}NO_7P + 0.25 H_2O + 0.15 HBr$ 에 대한 계산치: C: 41.57; H: 4.01; N: 4.41. 실측치: C: 41.57; H: 4.20; N: 4.54.

(26.3) 4,5-비스(에톡시카르보닐)-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸. $C_{13}H_{14}NO_9P$ 에 대한 계산치: C: 43.47; H: 3.93; N: 3.90. 실측치: C: 43.26; H: 3.92; N: 3.97.

(26.4) 5-아미노-4-에톡시카르보닐-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸. mp 190 °C (분해). $C_{10}H_{11}N_2O_7P + 0.25$ HBr에 대한 계산치: C: 37.25; H: 3.52; N: 8.69. 실측치: C: 37.56; H: 3.50; N: 8.85.

(26.5) 4,5-비스(카르바모일)-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸. mp > 220 °C. $C_9H_8N_3O_7P$ 에 대한 계산치: C: 35.90; H: 2.68; N: 13.95. 실측치: C: 35.67; H: 2.55; N: 13.62.

(26.6) 4-에톡시카르보닐-5-트리플루오로메틸-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸. $C_{11}H_9F_3NO_7P + 0.25$ HBr에 대한 계산치: C: 35.20; H: 2.48; N: 3.73. 실측치: C: 35.25; H: 2.34; N: 3.98.

(26.7) 5-아미노-4-(2-푸릴)-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸. mp > 220 °C. $C_{12}H_9N_2O_7P + 0.1$ AcOEt에 대한 계산치: C: 44.73; H: 2.97; N: 8.41. 실측치: C: 45.10; H: 2.58; N: 8.73.

(26.8) 4-아미노-5-시아노-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸. $C_8H_6N_3O_5P + 0.1$ H₂O + 0.2 HBr에 대한 계산치: C: 35.18; H: 2.36; N: 15.39. 실측치: C: 35.34; H: 2.50; N: 15.08.

(26.9) 4-시아노-5-페닐-3-[2-(5-포스포노)푸라닐]이속사졸. $C_{14}H_9N_2O_5P + 0.15$ HBr에 대한 계산치: C: 51.21; H: 2.81; N: 8.53. 실측치: C: 51.24; H: 3.09; N: 8.33.

<실시예 27>

2-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸의 제조

단계 A.

디에틸 5-트리부틸스타닐-2-푸란포스포네이트 (14) 및 2-브로모-4-에톡시카르보닐티아졸을 실시예 6의 단계 A에 따라 처리하여 4-에톡시카르보닐-2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 얻었다.

단계 B.

4-에톡시카르보닐-2-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]티아졸을 실시예 9의 단계 A의 방법에 이어서 실시예 3의 단계 C의 방법에 따라 처리하여 4-카르바모일-2-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 (27.1)을 얻었다. 융점 239-240 °C. $C_8H_7N_2O_5PS + 0.2$ H₂O에 대한 계산치: C:34.59; H:2.68; N:10.08. 실측치: C: 34.65; H:2.69; N:9.84.

<실시예 28>

4-(3,3-디플루오로-3-포스포노-1-프로필)티아졸의 제조

단계 A. 메틸렌 클로라이드 (7 mL) 중의 3-(tert-부틸-디페닐실릴옥시)-1-프로판올 (1 mmol)의 용액을 0 °C에서 분말 분자체 (4A, 0.5 당량 중량/중량) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (1.5 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 디에틸 에테르 (7 mL)로 희석한 후 실온에서 30 분 동안 추가로 교반하였다. 여과, 증발 및 크로마토그래피하여 3-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-프로판올을 무색 오일로 얻었다.

단계 B. -78 °C에서 THF 중의 LDA 용액 (1.06 mmol)을 디에틸 디플루오로메틸포스포네이트 (1 mmol)로 45 분 동안 처리하였다. 그 다음으로, 이 반응물을 3-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1-프로판올 (1.07 mmol)의 THF 용액으로 처리하고 생성된 용액을 -78 °C에서 4 시간 동안 추가로 교반하였다. 페닐 클로로티오포르메이트 (2.14 mmol)로 상기 반응을 철회하고, 이 반응 혼합물을 추출 및 크로마토그래피하여 무색 오일로 디에틸 4-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-3-페녹시티오키아르보닐옥시-2,2-디플루오로부틸포스포네이트를 얻었다.

단계 C. 톨루엔 (1 mL) 중의 4-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-3-페녹시티오키아르보닐옥시-2,2-디플루오로부틸포스포네이트 (1 mmol) 용액을 트리-n-부틸틴 히드라이드 (1.5 mmol) 및 AIBN (0.1 mmol)으로 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류하며 가열하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 무색 오일로 디에틸 4-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-2,2-디플루오로부틸포스포네이트를 얻었다.

단계 D. 메탄올 (1 mL) 중의 디에틸 4-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-2,2-디플루오로부틸포스포네이트 (1 mmol) 용액을 0 °C에서 염산 (4 N, 4 mmol)으로 처리하고, 생성된 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 무색 오일로 디에틸 4-히드록시-2,2-디플루오로부틸포스포네이트를 얻었다.

단계 E. 아세톤 (10 mL) 중의 디에틸 4-히드록시-2,2-디플루오로부틸포스포네이트 (1 mmol)의 용액을 0 °C에서 30 분 동안 존스 시약 (10 mmol)으로 처리하였다. 이 반응물을 2-프로판올 (10 mL)로 켄칭하고, 생성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 증발시킨 후 추출하여 오일로 디에틸 3-카르복실-2,3-디플루오로프로필포스포네이트를 얻었다.

단계 F. 티오닐 클로라이드 (3 mL) 중의 디에틸 3-카르복실-2,3-디플루오로프로필포스포네이트 (1 mmol) 용액을 2 시간 동안 환류하며 가열하였다. 이 반응물을 증발 건조하고, 디에틸 에테르 (1 mL)에 용해시킨 잔류물을 0 °C에서 디아조메탄 (10 mmol)의 에테르계 용액으로 30 분 동안 처리하였다. 아세트산 중의 HBr 용액 (30%, 1 mL)을 상기 반응물에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 증발 건조하고 잔류물을 THF-EtOH (1:1, 5 mL)에 용해시킨 후, 티오우레아 (1 mmol)로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 75 °C에서 1 시간 동안 가열하였다. 증발 후 추출 및 크로마토그래피하여 고체로 2-아미노-4-[1-(3-디에틸포스포노-3,3-디플루오로)프로필]티아졸을 얻었고, 이 고체를 실시예 3의 단계 C의 방법에 따라 처리하여 고체로 2-아미노-4-[1-(3-포스포노-3,3-디플루오로)프로필]티아졸 (28.1)을 얻었다. $C_6H_9N_2O_3PSF_2 + HBr$ 에 대한 계산치: C:21.25; H: 2.97; N: 8.26. 실측치: C:21.24; H: 3.25; N: 8.21.

하기 화합물은 유사한 방식으로 제조되었다.

2-아미노-5-메틸티오-4-[1-3-포스포노-3,3-디플루오로)프로필]티아졸 (28.2). MS m/e 305 (M + H).

<실시예 29>

2-메틸티오-5-포스포노메틸티오-1,3,4-티아디아졸 및 2-포스포노메틸티오피리딘의 제조

단계 A. THF (5 mL) 중의 2-메틸티오-1,3,4-티아디아졸-5-티올 (1 mmol) 용액을 0 °C에서 수소화나트륨 (60%, 1.1 mmol)으로 처리하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 다음으로, 이 반응물을 0 °C까지 냉각시키고 디에틸포스포노메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (1.1 mmol)로 처리하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 이 반응물을 포화된 염화암모늄으로 켄칭하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 오일로 2-메틸티오-5-디에틸포스포노메틸티오-1,3,4-티아디아졸을 얻었다.

단계 B. 2-메틸티오-5-디에틸포스포노메틸티오-1,3,4-티아디아졸을 실시예 3의 단계 C의 방법에 따라 처리하여 황색 고체로 2-메틸티오-5-포스포노메틸티오-1,3,4-티아디아졸 (29.1)을 얻었다. $C_4H_7N_2O_3PS_3 + 0.2 HBr$ 에 대한 계산치: C: 17.50; H:2.64; N: 10.21. 실측치: C: 17.64; H: 2.56; N: 10.00.

별법으로, 2-포스포노메틸티오피리딘의 합성에 의해 예시된 하기 방법을 이용하여 포스포노메틸티오로 치환된 헤테로방향족을 제조하였다.

단계 C. THF 중의 2,2'-디피리딜 디설파이드 (1 mmol) 용액을 0 °C에서 트리-n-부틸포스핀 (1 mmol) 및 디에틸 히드록시메틸포스포네이트로 처리하였다. 생성된 반응 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 황색 오일로 2-디에틸포스포노메틸티오피리딘을 얻었다.

단계 D. 2-디에틸포스포노메틸티오피리딘을 실시예 3의 단계 C의 방법에 따라 처리하여 황색 고체로 2-포스포노메틸티오피리딘 (29.2)을 얻었다. $C_6H_8NO_3PS + 0.62 HBr$ 에 대한 계산치: C: 28.22; H: 3.40; N:5.49. 실측치: C: 28.48; H: 3.75; N: 5.14.

<실시예 30>

2-[(2-포스포노)에티닐]피리딘의 제조

단계 A. THF (5 mL) 중의 2-에티닐피리딘 (1 mmol) 용액을 0 °C에서 40 분 동안 LDA (1.2 mmol)로 처리하였다. 디에틸 클로로포스페이트 (1.2 mmol)를 이 반응물에 첨가하고 생성된 반응 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화된 염화암모늄으로 킨칭한 후 추출 및 크로마토그래피하여 황색 오일로 2-[(2-디에틸포스포노)에티닐]피리딘을 얻었다.

단계 B. 2-[(2-디에틸포스포노)에티닐]피리딘을 실시예 3의 단계 C의 방법에 따라 처리하여 갈색 고체로 2-[1-(2-포스포노)에티닐]피리딘 (30.1)을 얻었다. 융점 160 °C (분해). mS m/e 184 (M+H).

<실시예 31>

A. 전구약으로서 다양한 포스포르아미드의 제조

단계 A. 디클로로메탄 (5 mL) 중의 2-메틸-5-이소프로필-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디클로리데이트 (실시예 19에서와 같이 생성됨) (1 mmol) 용액을 0 °C까지 냉각시키고 디클로로메탄 (0.5 mL)과 피리딘 (0.3 mL) 중의 벤질 알콜 (0.9 mmol) 용액으로 처리하였다. 생성된 반응 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, THF 중의 암모니아 (과량) 용액을 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 이 반응물을 증발 건조하고 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 황색 경질 고무로 2-메틸-5-이소프로필-4-[2-(5-포스포노모노아미도)푸라닐]티아졸 (31.1)을 얻고, 황색 경질 고무로 2-메틸-5-이소프로필-4-[2-(5-포스포로디아미도)푸라닐]티아졸 (31.2)을 얻었다.

(31.1) 2-메틸-5-이소프로필-4-[2-(5-포스포노모노아미도)푸라닐]티아졸: MS m/e 299 (M-H).

(31.2) 2-메틸-5-이소프로필-4-[2-(5-포스포로디아미도)푸라닐]티아졸: MS m/e 298 (M-H).

별법으로, 하기 방법에서 예시한 바와 같이 다른 포스포르아미드를 제조하는 데 다른 방법을 이용하였다.

단계 B.

디클로로메탄 (5 mL) 중의 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포노)푸라닐]티아졸 디클로리데이트 (실시예 19에서와 같이 생성됨) (1 mmol) 현탁액을 0 °C까지 냉각시키고, 이 반응물에 암모니아 (과량)를 10 분 동안 버블링시켰다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 이 반응물을 증발 건조하고 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-5-메틸티오-4-[2-(5-포스포로디아미도)푸라닐]티아졸 (31.3)을 포움으로 얻었다. C₈H₁₁N₄O₂PS₂ + 1.5 HCl + 0.2 EtOH에 대한 계산치: C:28.48; H:3.90; N:15.82. 실측치: C:28.32; H:3.76; N:14.21.

아래에 기재한 방법 또는 몇몇 경우에는 이들 방법을 다소 변형시킨 방법에 따라 하기 화합물을 제조하였다.

(31.4) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포노모노아미도)푸라닐]티아졸. 융점 77-81 °C. C₁₁H₁₆N₃O₃PS + H₂O + 0.8 Et₃N에 대한 계산치: C:47.41; H: 7.55; N:13.30. 실측치: C:47.04; H:7.55; N:13.67.

(31.5) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-포스포로디아미도)푸라닐]티아졸. C₁₁H₁₇N₄O₂PS + 0.5 H₂O + 0.75 HCl에 대한 계산치: C:39.24; H:5.61; N:16.64. 실측치: C:39.05; H:5.43; N: 15.82.

(31.28) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-디이소부틸)포스포로디아미도]푸라닐}티아졸. 융점 182-183 °C. C₁₉H₃₃N₄O₂PS에 대한 계산치: C: 55.32; H: 8.06; N: 13.58. 실측치: C: 54.93; H: 7.75; N: 13.20.

(31.29) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-(1,3-비스(에톡시카르보닐)-1-프로필)포스포로)디아미도]푸라닐}티아졸. C₂₉H₄₅N₄O₁₀PS에 대한 계산치: C: 51.78; H: 6.74; N: 8.33. 실측치: C: 51.70; H: 6.64; N: 8.15.

(31.30) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-(1-벤질옥시카르보닐)-1-에틸)포스포로디아미도]푸라닐}티아졸.
C₃₁H₃₇N₄O₆PS에 대한 계산치: C: 59.60; H: 5.97; N: 8.97. 실측치: C: 59.27; H: 5.63; N: 8.74.

(31.31) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-비스(2-메톡시카르보닐-1-아지르디닐)포스포로디아미도]푸라닐}티아졸.
C₁₉H₂₅N₄O₆PS + 0.3 CH₂Cl₂에 대한 계산치: C: 46.93; H: 5.22; N: 11.34. 실측치: C: 58.20; H: 5.26; N: 9.25.

(31.39) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-2-(1-에톡시카르보닐)프로필)포스포로디아미도]푸라닐}티아졸.
C₂₃H₃₇N₄O₆PS + 0.6 EtOAc + 0.1 CH₂Cl₂에 대한 계산치: C: 51.91; H: 7.18; N: 9.50. 실측치: C: 51.78; H: 7.17; N: 9.26.

또한, 상기 기재한 방법에 따라 화학식 1의 화합물의 모노페닐-모노포스포나미드 유도체를 제조할 수 있다.

단계 C. 아세트니트릴 (9 mL) 및 물 (4 mL) 중의 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-디페닐포스포노)푸라닐]티아졸 (실시예 19의 방법에 따라 제조함) (1 mmol) 용액을 실온에서 4 시간 동안 수산화리튬 (1N, 1.5 mmol)으로 처리하였다. 이 반응 용액을 증발 건조하고 잔류물을 물 (10 mL)에 용해시킨 후, 0 °C까지 냉각시키고, 6 N HCl을 첨가하여 상기 용액의 pH를 4로 조정하였다. 생성된 흰색 고체를 여과하여 모아 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-페닐포스포노)푸라닐]티아졸 (19.64)을 얻었다.

단계 D. 티오닐 클로라이드 (3 mL) 중의 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-페닐포스포노)푸라닐]티아졸 (1 mmol)의 현탁액을 2 시간 동안 환류하며 가열하였다. 이 반응 용액을 증발 건조하고 잔류물을 무수 디클로로메탄 (2 mL)에 용해시킨 후, 생성된 용액을 0 °C에서 피리딘 (0.8 mL)과 디클로로메탄 (3 mL) 중의 L-알라닌 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (1.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-(1-메톡시카르보닐)에틸)포스포나미도]푸라닐}티아졸 (31.6)을 오일로 얻었다. C₂₁H₂₆N₃O₅PS에 대한 계산치: C: 54.42; H: 5.65; N: 9.07. 실측치: C: 54.40; H: 6.02; N: 8.87.

아래에 기재한 방법에 따라 하기 화합물을 제조하였다.

(31.7) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐포스포나미도)]푸라닐}티아졸. 융점 205 °C (분해). C₁₇H₂₀N₃O₃PS + 0.3 H₂O + 0.3 HCl에 대한 계산치: C: 51.86; H: 5.35; N: 10.67. 실측치: C: 51.58; H: 4.93; N: 11.08.

(31.8) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-에톡시카르보닐메틸)포스포나미도]푸라닐}티아졸.
C₂₁H₂₆N₃O₅PS에 대한 계산치: C: 54.42; H: 5.65; N: 9.07. 실측치: C: 54.78; H: 5.83; N: 8.67.

(31.9) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-이소부틸)포스포나미도]푸라닐}티아졸. 융점 151-152 °C.
C₂₁H₂₈N₃O₃PS에 대한 계산치: C: 58.18; H: 6.51; N: 9.69. 실측치: C: 58.12; H: 6.54; N: 9.59.

(31.18) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-(1-(1-에톡시카르보닐-2-페닐)에틸)포스포나미도)]푸라닐}티아졸. C₂₈H₃₂N₃O₅PS에 대한 계산치: C: 60.75; H: 5.83; N: 7.59. 실측치: C: 60.35; H: 5.77; N: 7.37.

(31.19) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-(1-(1-에톡시카르보닐-2-메틸)프로필)포스포나미도)]푸라닐}티아졸. C₂₃H₃₀N₃O₅PS에 대한 계산치: C: 56.20; H: 6.15; N: 8.55. 실측치: C: 55.95; H: 5.80; N: 8.35.

(31.20) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-(1-(1,3-비스(에톡시카르보닐)프로필)포스포나미도)]푸라닐}티아졸. C₂₆H₃₄N₃O₇PS + 0.2CH₂Cl₂에 대한 계산치: C: 54.20; H: 5.97; N: 7.24. 실측치: C: 54.06; H: 5.68; N: 7.05.

(31.21) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-(3-클로로페닐)-N-(1-(1-메톡시카르보닐)에틸)프로필)포스포나미도]푸라닐}티아졸. C₂₁H₂₅N₃O₅PSCl에 대한 계산치: C: 50.65; H: 5.06; N: 8.44. 실측치: C: 50.56; H: 4.78; N: 8.56.

- (31.22) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-(4-클로로페닐)-N-(1-(1-메톡시카르보닐)에틸)포스폰아미도)]푸라닐}티아졸. $C_{21}H_{25}N_3O_5PSCl + 1 HCl + 0.2 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 46.88; H: 4.95; N: 7.81. 실측치: C: 47.33; H: 4.71; N: 7.36.
- (31.23) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-(1-(1-비스(에톡시카르보닐)메틸)포스폰아미도)]푸라닐}티아졸. $C_{24}H_{30}N_3O_7PS$ 에 대한 계산치: C: 53.83; H: 5.65; N: 7.85. 실측치: C: 53.54; H: 5.63; N: 7.77.
- (31.24) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-(1-모르폴리닐)포스폰아미도)]푸라닐}티아졸. $C_{21}H_{26}N_3O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 56.37; H: 5.86; N: 9.39. 실측치: C: 56.36; H: 5.80; N: 9.20.
- (31.25) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-(1-(1-벤질옥시카르보닐)에틸)포스폰아미도)]푸라닐}티아졸. $C_{27}H_{30}N_3O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 60.10; H: 5.60; N: 7.79. 실측치: C: 59.80; H: 5.23; N: 7.53.
- (31.32) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-벤질옥시카르보닐메틸)포스폰아미도)]푸라닐}티아졸. $C_{26}H_{28}N_3O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 59.42; H: 5.37; N: 8.00. 실측치: C: 59.60; H: 5.05; N: 7.91.
- (31.36) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-(4-메톡시페닐)-N-(1-(1-메톡시카르보닐)에틸)포스폰아미도)]푸라닐}티아졸. $C_{22}H_{28}N_3O_6PS + 0.1 CHCl_3 + 0.1 MeCN$ 에 대한 계산치: C: 52.56; H: 5.62; N: 8.52. 실측치: C: 52.77; H: 5.23; N: 8.87.
- (31.37) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-2-메톡시카르보닐)프로필)포스폰아미도)]푸라닐}티아졸. $C_{22}H_{28}N_3O_5PS + 0.6 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 54.11; H: 6.03; N: 8.60. 실측치: C: 53.86; H: 5.97; N: 8.61.
- (31.38) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-페닐-N-(2-(1-에톡시카르보닐)프로필)포스폰아미도)]푸라닐}티아졸. $C_{23}H_{30}N_3O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 56.20; H: 6.15; N: 8.55. 실측치: C: 55.90; H: 6.29; N: 8.46.
- 적당한 염기 (예를 들어, 피리딘, 트리에틸아민)의 존재하에 1-아미노-3-프로판올과 디클로로포스포네이트의 반응은 포스포네이트의 전구약으로서 시클릭 포스포르아미데이트를 제조하는 데 이용될 수도 있다. 하기 화합물은 이 방식으로 제조되었다.
- (31.10) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스폰아미도]푸라닐}티아졸 부 이성질체. $C_{21}H_{25}N_2O_3PS + 0.25 H_2O + 0.1 HCl$ 에 대한 계산치: C: 59.40; H: 6.08; N: 6.60. 실측치: C: 59.42; H: 5.72; N: 6.44.
- (31.11) 2-메틸-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스폰아미도]푸라닐}티아졸 주 이성질체. $C_{21}H_{25}N_2O_3PS + 0.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 59.91; H: 6.11; N: 6.65. 실측치: C: 60.17; H: 5.81; N: 6.52.
- (31.12) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스폰아미도]푸라닐}티아졸 주 이성질체. $C_{20}H_{24}N_3O_3PS + 0.25 H_2O + 0.1 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C: 55.27; H: 5.72; N: 9.57. 실측치: C: 55.03; H: 5.42; N: 9.37.
- (31.13) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스폰아미도]푸라닐}티아졸 부 이성질체. $C_{20}H_{24}N_3O_3PS + 0.15 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C: 56.26; H: 5.69; N: 9.77. 실측치: C: 56.36; H: 5.46; N: 9.59.
- (31.14) 2-아미노-5-메틸티오-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스폰아미도]푸라닐}티아졸 극성이 작은 이성질체. $C_{17}H_{18}N_3O_3PS_2 + 0.4 HCl$ 에 대한 계산치: C: 48.38; H: 4.39; N: 9.96. 실측치: C: 48.47; H: 4.21; N: 9.96.
- (31.15) 2-아미노-5-메틸티오-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)포스폰아미도]푸라닐}티아졸 극성이 큰 이성질체. $C_{17}H_{18}N_3O_3PS_2$ 에 대한 계산치: C: 50.11; H: 4.45; N: 10.31. 실측치: C: 49.84; H: 4.19; N: 10.13.

(31.16) 2-아미노-5-메틸티오-4-{2-[5-(N-메틸-1-페닐-1,3-프로필)포스폰아미도]푸라닐}티아졸.
 $C_{18}H_{20}N_3O_3PS_2 + 0.25 HCl$ 에 대한 계산치: C: 50.21; H: 4.74; N: 9.76. 실측치: C: 50.31; H: 4.46; N: 9.79.

(31.17) 2-아미노-5-메틸티오-4-{2-[5-(1-페닐-1,3-프로필)-N-아세틸포스폰아미도]푸라닐}티아졸.
 $C_{22}H_{26}N_3O_4PS + 1.25 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 54.82; H: 5.96; N: 8.72. 실측치: C: 55.09; H: 5.99; N: 8.39.

(31.26) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-옥소-1-포스파-2-옥사-7-아자-3,4-벤조시클로헥탄-1-일)]푸라닐}티아졸, 주 이성질체. 융점 233-234 °C. $C_{21}H_{24}N_3O_5PS + 0.2 CHCl_3$ 에 대한 계산치: C: 52.46; H: 5.03; N: 8.66. 실측치: C: 52.08; H: 4.65; N: 8.58.

(31.27) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(1-옥소-1-포스파-2-옥사-7-아자-3,4-벤조시클로헥탄-1-일)]푸라닐}티아졸, 부 이성질체. $C_{21}H_{24}N_3O_5PS + H$ 에 대한 계산치 MS: 462. 실측치 MS: 462.

(31.34) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(3-(3,5-디클로로페닐)-1,3-프로필)포스폰아미도]푸라닐}티아졸.
 $C_{20}H_{22}N_3O_3PSCl_2$ 에 대한 계산치: C: 49.39; H: 4.56; N: 8.64. 실측치: C: 49.04; H: 4.51; N: 8.37.

(31.35) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(4,5-벤조-1-옥소-1-포스파-2-옥사-6-아자)시클로헥산-1-일]푸라닐}티아졸. $C_{18}H_{20}N_3O_3PS + 0.7 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 53.78; H: 5.37; N: 10.45. 실측치: C: 53.63; H: 5.13; N: 10.36.

<실시예 32>

5-[2-(5-포스포노)푸라닐]테트라졸의 제조

단계 A. 0 °C까지 냉각시킨 1 mL의 DMF 중의 테트라졸 (1 mmol)과 분말 K_2CO_3 (1.5 mmol)의 혼합물에 벤질 클로로메틸 에테르 (1.2 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반한 후 16 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 물 및 에테르로 희석하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-벤질옥시메틸테트라졸을 무색 오일로 얻었다.

단계 B. -78 °C에서 3 mL의 디에틸 에테르 중의 2-벤질옥시메틸테트라졸 (1 mmol)과 TMEDA (2 mmol) 용액에 헥산 (1 mmol) 중의 n-BuLi를 첨가하였다. 이 혼합물을 -78 °C에서 5 분 동안 교반한 후 2 mL의 디에틸 에테르 중의 (n-Bu) $_3SnCl$ (1 mmol)을 예비냉각 (-78 °C)시킨 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반한 후, 물 및 디에틸 에테르로 희석하였다. 추출 및 크로마토그래피하여 2-벤질옥시메틸-5-(트리부틸스타닐)테트라졸을 무색 오일로 얻었다.

단계 C. 3 mL의 톨루엔 중의 5-요오도-2-디에틸포스포노푸란 (1 mmol), 2-벤질옥시메틸-5-(트리부틸스타닐)테트라졸 (1.05 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.03 mmol) 및 요오드화구리(I) (0.07 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 20 시간 동안 환류시켰다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-벤질옥시메틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸을 오일로 얻었다.

단계 D. 10 mL의 에탄올 중의 2-벤질옥시메틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸 (1 mmol)과 6 M HCl (1 mL)의 혼합물을 70 °C에서 20 시간 동안 가열한 후, 용매를 증발시켜 농축하고 1 N NaOH로 염기성화시킨 후 EtOAc로 추출하였다. 수층을 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 이 EtOAc 추출물을 증발시켜 5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸을 고체로 얻고, 이 고체를 실시예 3의 단계 C의 방법에 따라 처리하여 5-[2-(5-포스포노)푸라닐]테트라졸 (32.1)을 고체로 얻었다. 융점 186-188 °C. $C_5H_5N_4O_4P + 1.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C, 24.70; H, 3.32; N, 23.05. 실측치: C, 24.57; H, 2.57; N, 23.05.

단계 E.

단계 1: 5 mL의 DMF 중의 5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸 (1 mmol), 1-요오도-2-메틸프로판 (2 mmol) 및 분말 K_2CO_3 (2 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 48 시간 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 및 물로 희석하고 층을 분리하였다. CH_2Cl_2 층을 증발시키고 크로마토그래피를 위한 다음 반응의 생성물과 혼합하였다.

단계 2: 단계 1의 수층을 EtOAc로 산성화시키고 추출하였다. 이 추출물을 증발시키고 잔류물을 80 °C에서 2 mL의 $SOCl_2$ 에서 3 시간 동안 가열한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 5 mL 및 NEt_3 0.3 mL에 용해시키고 0.5 mL의 EtOH을 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 및 물로 희석하였다. 이 유기 추출물을 단계 1로부터 얻은 추출물과 혼합하고 크로마토그래피하여 1-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸 및 2-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸을 각각 오일로 얻었다.

단계 3: 1-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸을 실시예 3의 단계 C의 방법에 따라 처리하여 1-이소부틸-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]테트라졸 (32.2)을 고체로 얻었다. 융점 200-202 °C. $C_9H_{13}N_4O_4P$ 에 대한 계산치: C: 39.71; H: 4.81; N: 20.58. 실측치: C: 39.64; H: 4.63; N: 20.21.

단계 F. CH_2Cl_2 10 mL 중의 2-이소부틸-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]테트라졸 (1 mmol)과 TMSBr (10 mmol)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 10:1의 CH_3CN :물에 용해시킨 후, 용매를 증발시키고 디시클로헥실아민 (2 mmol)을 첨가하여 아세톤으로부터 잔류물을 침전시켜 2-이소부틸-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]테트라졸 N,N-디시클로헥실 암모늄염 (32.3)을 고체로 얻었다. 융점 226-228 °C. $C_9H_{13}N_4O_4P^+ C_{12}H_{23}N$ 에 대한 계산치: C: 55.62; H: 8.00; N: 15.44. 실측치: C: 55.55; H: 8.03; N: 15.07.

<실시예 33>

2-(5-포스포노)푸라닐로 치환된 다양한 헤테로방향족 화합물의 고효율 합성

단계 A. 2-(5-디에틸포스포노)푸라닐로 치환된 다양한 헤테로방향족 화합물을 실시예 15의 단계 B와 유사한 방식으로 제조하고, 이들 화합물 중 일부를 표 33.1 및 표 33.2에 기재된 화합물의 고효율 합성에 이용하였다.

단계 B. CH_2Cl_2 (0.5 mL) 중의 2-클로로-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 (0.01 mmol)과 TMSBr (0.1 mL)의 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후 증발시키고 9:1의 CH_3CN :물 0.5 mL로 희석하였다. 증발시켜 2-클로로-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.

단계 C. 2-클로로-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 (0.01 mmol)과 프로판올 (0.25 M, 0.4 mL) 중의 새로 제조한 소듐 프로폭시드 용액의 혼합물을 85 °C에서 14 시간 동안 정치하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 실시예 33의 단계 B에 따라 처리하여 2-프로필옥시-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.

단계 D. 에틸렌 글리콜 (0.2 mL) 중의 2-클로로-6-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피리딘 (0.01 mmol)과 1-메틸피페라진 (0.2 mL)의 혼합물을 145 °C에서 24 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 0.5 mL의 CH_3CN 및 0.1 mL의 물로 더 희석한 후, 150 mg의 Dowex 1 2-100 포르메이트 수지를 첨가하였다. 이 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 여과하고 수지를 DMF (2 10 분), CH_3CN (2 10 분)에 이어서 9:1의 CH_3CN :물 (1 10 분)로 세척하였다. 마지막으로, 수지를 9:1의 TFA:물과 함께 30 분 동안 교반하고 여과한 후 여액을 증발시켰다. 얻은 잔류물을 실시예의 단계 B에 따라 처리하여 2-[1-(4-메틸)피페라지닐]-6-[2-(5-포스포노)푸라닐]피리딘을 얻었다.

단계 E. 디옥산 (0.5 mL) 중의 3-클로로-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라진 (0.01 mmol), 5-트리부틸스타닐티오펜 (0.04 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.001 mmol) 및 CuI (0.002 mmol)의 혼합물을 85 °C에서 16 시간 동안 가열한 후, 용매를 증발시켰다. 0.5 mL의 CH_2Cl_2 중의 생성된 잔류물과 TMSBr (0.1 mL)을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후 증발하고 0.5 mL의 9:1 CH_3CN :물로 희석하였다. 이 용액에 150 mg의 Dowex 1 2-100 포르메이트 수지를 첨가하고 30 분 동안 교반

한 후, 여과하였으며 상기 수지를 DMF (2 10 분), CH₃CN (2 10 분)에 이어서 9:1의 CH₃CN:물 (1 10 분)로 세척하였다. 마지막으로, 수지를 9:1의 TFA:물과 함께 30 분 동안 교반하고 여과한 후 여액을 증발시켜 3-(2-티에닐)-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진을 얻었다.

단계 F. 디옥산 (0.5 mL) 중의 3-클로로-5-[2-(5-디에틸포스포노)푸라닐]피라진 (0.01 mmol), 1-헥신 (0.04 mmol), 디이소프로필에틸아민 (0.1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.001 mmol) 및 CuI (0.002 mmol)의 혼합물을 85 °C에서 16 시간 동안 가열한 후, 용매를 증발시켰다. 생성된 잔류물을 단계 B에 따라 처리하여 3-(1-헥신-1-일)-5-[2-(5-포스포노)푸라닐]피라진을 얻었다.

카르복시메틸포스포네이트 수지의 제조

단계 G. 톨루엔 (25 mL) 중의 트리메틸포스포노아세테이트 (30.9 mmol), 2-(트리메틸실릴) 에탄올 (10.4 mmol) 및 DMAP (3.1 mmol) 용액을 N₂ 하에 48 시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 이 용액을 EtOAc로 희석하고 1 N HCl로 세척한 후 물로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조하고 진공 하에 농축하여 오일을 얻었다. 잔류물을 2-부타논 (30 mL) 중의 LiI (10.4 mmol)로 처리하고 N₂ 하에 밤새 동안 환류시켰다. 이 용액을 EtOAc로 희석하고 1 N HCl로 세척한 후 Na₂SO₄ 상에서 건조한 다음 진공 하에 농축하여 무색 오일로 SEM 보호된 카르복시 모노메틸포스포네이트를 얻었다.

단계 H. 커플링하기 위해 무수 THF (40 mL)와 혼합하고 20 분 동안 약하게 진탕한 후 캐놀라로 과량의 용매를 제거하여 히드록시메틸폴리스티렌 (2.35 mmol)을 제조하였다. 이 과정을 3번 반복하였다. 그 다음으로, 팽창된 수지를 THF (40 mL) 및 DIPEA (21.2 mmol)에 현탁하였다. THF (15 mL) 중의 SEM 보호된 카르복시 모노메틸포스포네이트 (단계 G에서 제조됨) (7.1 mmol), DIAD (7.1 mmol) 및 트리스(4-클로로페닐)포스핀 (7.1 mmol) 용액을 15 분 동안 교반한 후 캐놀라를 통해 상기 혼합물에 첨가하였다. N₂의 블랑켓 하에 이 혼합물을 밤새 동안 진탕한 후, 진공 하에서 건조하기 전에 수지를 여과하고 THF (3 x 40 mL), DMF (3 x 40 mL) 및 THF (3 x 40 mL)로 세척하여 3.8 g의 커플링된 포스포네이트 수지를 얻었다.

단계 I. THF 용액 (12 mL) 중의 1 M TBAF를 THF (100 mL) 중의 커플링된 포스포네이트 수지 (2.41 mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 여과하기 전에 밤새 동안 진탕하고 수지를 THF (3 x 40 mL)로 세척하여 테트라부틸암모늄염으로 원하는 카르복시메틸포스포네이트 수지를 얻었다.

헤테로방향족 아민에 카르복시메틸포스포네이트 수지의 커플링

단계 J. DMF (1.45 mL) 중의 헤테로방향족 아민 (0.14 mmol), 수지 (0.014 mmol), PyBOP (0.14 mmol) 및 TEA (0.36 mmol)를 2 mL 웰에서 혼합하고 실온에서 48 시간 동안 진탕하였다. 그 다음으로, 처리된 수지를 여과하고 DMF (3 x) 및 CH₂Cl₂ (3 x)로 세척하였다. 단리된 수지를 CH₂Cl₂ (900 L)에 현탁하고 TMSBr (100 L)와 합한 후 6 시간 동안 혼합하였다. 이 혼합물을 여과하고 수지를 무수 CH₂Cl₂ (500 L)로 세척한 후, 여액을 진공 하에 농축하였다. CH₃CN/H₂O (9:1, 300 L) 용액을 상기 단리된 잔류물에 첨가하였다. 30 분 동안 진탕한 후, 용매를 제거하여 [N-(포스포노)아세틸]아미노}로 치환된 원하는 헤테로방향족 동족체를 얻었다. 화합물 33.97-33.119 및 33.146-33.164를 이들 방법에 따라 합성하고 표 33.1 및 표 33.2에 기재하였다.

아미노메틸포스포네이트 수지의 제조

단계 K. LiI (38.9 mmol)을 2-부타논 (150 mL) 중의 디메틸 프탈이미도메틸포스포네이트 (37 mmol) 용액에 첨가하였다. N₂ 하에 밤새 동안 환류시킨 후, 용액을 EtOAc로 희석하고 1 N HCl로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조하고 진공 하에 농축하여 흰색 고체로 모노메틸 프탈이미도메틸포스포네이트를 얻었다.

단계 L. 단계 H에서 상기한 바와 같이, 모노메틸 프탈이미도메틸포스포네이트를 히드록시메틸폴리스티렌에 커플링시켜 수지-커플링된 프탈이미도메틸포스포네이트 모노메틸 에스테르를 얻었다.

단계 M: 무수 히드라진 (3 mL)을 DMF (7 mL) 중의 수지-커플링된 프탈이미도메틸포스포네이트 모노메틸 에스테르 (6.8 mmol)에 첨가하였다. 실온에서 24 시간 동안 진탕한 후, 수지를 여과하고 DMF (3 x 10 mL) 및 CH₂Cl₂ (3 x 10 mL)로 세척한 후 진공 하에 건조하여 소정의 수지-커플링된 아미노메틸포스포네이트 모노메틸 에스테르 832 mg을 얻었다.

수지-커플링된 아미노메틸포스포네이트 모노메틸 에스테르에 다양한 헤테로방향족 카르복실산의 커플링

단계 N: 2 mL 웰에서 DMF (0.5 mL) 중의 헤테로방향족 카르복실산 (0.2 mmol), 수지 (0.02 mmol), EDC (0.2 mmol) 및 HOBT (0.2 mmol)를 모으고 실온에서 24 시간 동안 진탕하였다. 그 다음으로, 처리된 수지를 여과하고 DMF (3 x) 및 CH₂Cl₂ (3 x)로 세척하였다. 단리된 수지를 CH₂Cl₂ (500 L)에 현탁하고 TMSBr (50 L)과 합한 후 6 시간 동안 혼합하였다. 이 혼합물을 여과하고 수지를 무수 CH₂Cl₂ (500 L)로 세척한 후, 여액을 진공 하에 농축하였다. CH₃CN/H₂O (9:1, 300 L) 용액을 상기 단리된 잔류물에 첨가하였다. 30 분 동안 진탕한 후, 용매를 증발시켜 (N-포스포노메틸)카르바모일로 치환된 원하는 헤테로방향족 동족체를 얻었다. 화합물 33.120-33.145를 이들 방법에 따라 합성하고 표 33.2에 기재하였다.

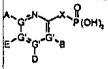
하기 화합물을 상기 방법들 중 몇몇 또는 모두에 따라 제조하였다. 이들 화합물을 HPLC (하기와 같음) 및 질량 분광기 (APCI 음이온)로 특징규명하고 이들 특징규명 데이터를 표 33.1 및 표 33.2에 기재하였다.

UV 검출기를 280 nm에 맞추고 YMC ODS-Aq, Aq-303-5, 250 4.6 mm ID, S-5 μ m, 120 Å 컬럼을 이용하여 HPLC를 수행하였다.

HPLC 용리 프로그램: 1.5 mL/분 유속

시간 (분)	%아세트니트릴 (A)	%완충액 ^a (B)
0	10	90
7.5	90	10
12.4	90	10
12.5	10	90
15	10	90

^a완충액 = 95:5:0.1 물:메탄올:아세트산

합성 실시예 번호	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
							
33.1	NH2	Cl	푸란-2,5-다이일	Me	치환기 없음	11.06	288
33.2	H	OC(O)(Ph-2,6- 니클로로)	푸란-2,5-다이일	H	H	3.99	413
33.3	OMe	H	푸란-2,5-다이일	CH2OH	H	8.34	284
33.4	OMe	H	푸란-2,5-다이일	C(O)NH2	H	8.23	297
33.5	OMe	H	푸란-2,5-다이일	CO2H	H	9.54	298
33.6	OH	H	푸란-2,5-다이일	CF3	C(O)NH2	3.91	351
33.7	OMe	H	푸란-2,5-다이일	CF3	C(O)NH2	9.14	365
33.8	치환기 없음	H	푸란-2,5-다이일	H	OMe	9.72	255
33.9	치환기 없음	H	푸란-2,5-다이일	H	OH	4.52	241
33.10	OH	H	푸란-2,5-다이일	Me	치환기 없음	3.79	255
33.11	OMe	H	푸란-2,5-다이일	Me	치환기 없음	6.44	269
33.12	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-다이일	OH	H	3.96	256
33.13	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-다이일	OMe	H	8.02	270
33.14	H	OMe	푸란-2,5-다이일	치환기 없음	H	7.22	255
33.15	H	OH	푸란-2,5-다이일	치환기 없음	H	4.82	241
33.16	OMe	H	푸란-2,5-다이일	치환기 없음	H	7.48	255
33.17	OEt	H	푸란-2,5-다이일	H	H	9.72	268
33.18	OEt	H	푸란-2,5-다이일	CH2OH	H	5.26	298
33.19	치환기 없음	H	푸란-2,5-다이일	Me	OEt	7.80	283
33.20	치환기 없음	H	푸란-2,5-다이일	Me	OH	3.80	255
33.21	OH	H	푸란-2,5-다이일	Me	치환기 없음	3.77	255
33.22	OEt	H	푸란-2,5-다이일	Me	치환기 없음	7.33	283
33.23	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-다이일	OH	H	3.94	256
33.24	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-다이일	OEt	H	5.66	284
33.25	NH2	H	푸란-2,5-다이일	OEt	치환기 없음	5.90	284
33.26	NH2	H	푸란-2,5-다이일	OH	치환기 없음	3.78	256
33.27	H	OEt	푸란-2,5-다이일	치환기 없음	H	9.74	269
33.28	H	OH	푸란-2,5-다이일	치환기 없음	H	4.81	241
33.29	OEt	H	푸란-2,5-다이일	치환기 없음	H	9.78	269
33.30	Br	H	푸란-2,5-다이일	H	NO2	7.78	347 /
33.31	Cl	H	푸란-2,5-다이일	H	C(O)OEt	9.69	330
33.32	Br	H	푸란-2,5-다이일	H	C(O)OEt	9.69	374/376
33.33	Cl	H	푸란-2,5-다이일	Me	C(O)NH2	3.72	315
33.34	Cl	CF3	푸란-2,5-다이일	H	CF3	9.04	394
33.35	Cl	H	푸란-2,5-다이일	NH2	H	4.89	273
33.36	Cl	H	푸란-2,5-다이일	CN	H	7.93	283
33.37	Cl	H	푸란-2,5-다이일	CH2OH	H	5.38	288
33.38	Cl	H	푸란-2,5-다이일	C(O)NH2	H	5.57	301
33.39	Cl	H	푸란-2,5-다이일	C(O)OEt	H	8.54	330
33.40	Cl	1-트라이지닐(3-아미노 5-메틸티오)	푸란-2,5-다이일	H	H	8.91	398
33.41	Cl	H	푸란-2,5-다이일	Me	CN	8.22	297
33.42	Cl	H	푸란-2,5-다이일	CF3	NH2	8.60	341
33.43	Cl	H	푸란-2,5-다이일	CF3	CN	8.66	351
33.44	치환기 없음	CH3	푸란-2,5-다이일	Me	Br	9.25	331/333
33.45	치환기 없음	CH3	푸란-2,5-다이일	Me	Cl	9.25	287
33.46	Br	CH3	푸란-2,5-다이일	H	치환기 없음	5.62	317/319

33.47	Br	Br	푸란-2,5-디일	H	치환기 없음	3.54	381/383/385
33.48	Br	H	푸란-2,5-디일	Me	치환기 없음	5.55	317/319
33.49	H	NH2	푸란-2,5-디일	Br	치환기 없음	4.78	318/320
33.50	Br	Cl	푸란-2,5-디일	Br	치환기 없음	8.38	417/419
33.51	SMe	Ph	푸란-2,5-디일	Br	치환기 없음	9.26	425/427
33.52	NH2	H	푸란-2,5-디일	Br	치환기 없음	4.87	318/320
33.53	NH2	H	푸란-2,5-디일	OH	치환기 없음	3.70	256
33.54	Br	H	푸란-2,5-디일	Br	치환기 없음	9.64	381/383/385
33.55	Br	H	푸란-2,5-디일	Cl	치환기 없음	9.64	337/339
33.56	H	Br	푸란-2,5-디일	치환기 없음	H	5.08	303/305
33.57	NH2	Cl	푸란-2,5-디일	치환기 없음	C(O)OMe	3.34	332
33.58	OPr-n	H	푸란-2,5-디일	Me	치환기 없음	8.14	297
33.59	H	OPr-n	푸란-2,5-디일	치환기 없음	H	8.45	283
33.60	H	O(CH2)2OEt	푸란-2,5-디일	치환기 없음	H	7.82	313
33.61	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-디일	OH	H	3.97	256
33.62	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-디일	OPr-n	H	7.84	298
33.63	OPr-n	H	푸란-2,5-디일	CH2OH	H	4.36	312
33.64	OBu-n	H	푸란-2,5-디일	CH2OH	H	8.58	326
33.65	O(CH2)2OEt	H	푸란-2,5-디일	CH2OH	H	4.13	342
33.66	NH2	H	푸란-2,5-디일	OPr-n	치환기 없음	7.96	298
33.67	NH2	H	푸란-2,5-디일	OBu-n	치환기 없음	3.86	312
33.68	H	OBu-i	푸란-2,5-디일	치환기 없음	H	8.80	297
33.69	H	O(CH2)2OEt	푸란-2,5-디일	치환기 없음	H	7.14	299
33.70	H	O(CH2)2NMe2	푸란-2,5-디일	치환기 없음	H	4.57	312
33.71	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-디일	OBu-i	H	8.06	312
33.72	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-디일	O(CH2)2OMe	H	4.84	314
33.73	NH2	H	푸란-2,5-디일	OBu-i	치환기 없음	8.70	312
33.74	Br	H	푸란-2,5-디일	C(O)NH2	H	7.68	346/348
33.75	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-디일	Cl	H	4.77	274
33.76	NH(CH2)2OH	H	푸란-2,5-디일	Me	치환기 없음	4.56	298
33.77	H	NH(CH2)2OH	푸란-2,5-디일	치환기 없음	H	4.55	284
33.78	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-디일	NH(CH2)2OH	H	4.58	299
33.79	NH(CH2)2OH	H	푸란-2,5-디일	NH2	치환기 없음	4.58	299
33.80	NH(CH2)2OH	H	푸란-2,5-디일	CH2OH	H	4.44	313
33.81	NH2	H	푸란-2,5-디일	NH(CH2)2OH	치환기 없음	4.33	299
33.82	NHCH2-CH(OH)Me	H	푸란-2,5-디일	CH3	치환기 없음	4.65	312
33.83	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-디일	NHCH2-CH(OH)Me	H	4.63	313
33.84	NHCH2-CH(OH)Me	H	푸란-2,5-디일	NH2	치환기 없음	4.63	313
33.85	NHCH2-CH(OH)Me	H	푸란-2,5-디일	CH2OH	H	4.52	327
33.86	NH2	H	푸란-2,5-디일	NHCH2-CH(OH)Me	치환기 없음	4.65	313
33.87	NH(CH2)3OH	H	푸란-2,5-디일	Me	치환기 없음	4.62	312
33.88	NH2	치환기 없음	푸란-2,5-디일	NH(CH2)3OH	H	4.48	313
33.89	NH(CH2)3OH	H	푸란-2,5-디일	NH2	치환기 없음	4.48	313

합성 실시에 번호	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (min.)	M-1 실측치
33.90	NH2	NH(CH2)3OH	푸란-2,5-디일	치환기 없음	C(O)NH-(CH2)3OH	4.76	414
33.91	H	4-모르폴리닐	푸란-2,5-디일	치환기 없음	H	6.46	310
33.92	4-모르폴리닐	H	푸란-2,5-디일	Me	null	6.53	324
33.93	NH2	null	푸란-2,5-디일	4-모르폴리닐	H	6.15	325
33.94	4-모르폴리닐	H	푸란-2,5-디일	NH2	null	4.84	325
33.95	NH2	4-모르폴리닐	푸란-2,5-디일	치환기 없음	C(O)(4-모르폴리닐)	7.47	438
33.96	NH2	H	furan-2,5-diyl	4-모르폴리닐	치환기 없음	5.30	325
33.97	Me	H	NHC(O)CH2	H	H	6.58	229
33.98	H	Me	NHC(O)CH2	H	H	6.60	229
33.99	NH2	H	NHC(O)CH2	H	Cl	6.63	264
33.100	NH2	Cl	NHC(O)CH2	H	H	6.63	264
33.101	H	OH	NHC(O)CH2	H	H	6.54	231
33.102	Me	H	NHC(O)CH2	Me	H	6.59	243
33.103	H	H	NHC(O)CH2	H	Cl	7.02	249
33.104	H	H	NHC(O)CH2	H	Br	8.01	293/295
33.105	Me	H	NHC(O)CH2	H	Br	6.64	307/309
33.106	H	H	NHC(O)CH2	H	H	6.72	215
33.107	H	H	NHC(O)CH2	H	Me	6.54	229
33.108	H	H	NHC(O)CH2	Me	H	6.53	229
33.109	Me	Cl	NHC(O)CH2	Me	치환기 없음	3.93	279
33.110	Cl	H	NHC(O)CH2	치환기 없음	H	4.20	251
33.111	H	Br	NHC(O)CH2	H	Me	6.44	307/309
33.112	NH2	H	NHC(O)CH2	NH(Ph-4-Br)	치환기 없음	4.42	401/403
33.113	NH2	Bn	NHC(O)CH2	H	Bn	6.49	410
33.114	H	H	NHC(O)CH2	Et	H	6.57	243
33.115	Me	Et	NHC(O)CH2	H	H	6.54	257
33.116	Me	H	NHC(O)CH2	H	Br	6.55	307/309
33.117	H	Br	NHC(O)CH2	H	Me	6.51	307/309
33.118	H	Me	NHC(O)CH2	H	Br	6.52	307/309
33.119	Me	Br	NHC(O)CH2	H	Br	6.19	385/387/389
33.120	H	H	C(O)NHCH2	H	H	3.74	215
33.121	Me	H	C(O)NHCH2	H	H		229
33.122	OH	H	C(O)NHCH2	H	H	3.72	231
33.123	Br	H	C(O)NHCH2	H	H	5.02	293/295
33.124	Cl	H	C(O)NHCH2	H	H	4.60	249/251
33.125	H	H	C(O)NHCH2	Cl	H	5.18	249/251
33.126	H	Br	C(O)NHCH2	OH	H	3.60	310/312
33.127	H	H	C(O)NHCH2	치환기 없음	H	3.70	216

33.128	H	H	C(O)NHCH2	NO2	H	5.00	260
33.129	H	H	C(O)NHCH2	H	Bu-n	8.35	271
33.130	H	OPr-n	C(O)NHCH2	H	H	7.46	273
33.131	Cl	Cl	C(O)NHCH2	H	H	4.23	283/285/287
33.132	Cl	CF3	C(O)NHCH2	H	H	8.05	317/319
33.133	H	Cl	C(O)NHCH2	H	CF3	6.49	317/319
33.134	H	Cl	C(O)NHCH2	Cl	Cl	7.20	318/320/322
33.135	H	C(O)Ph	C(O)NHCH2	H	H	7.00	319
33.136	H	OEt	C(O)NHCH2	H	CF3	6.65	327
33.137	SMe	Cl	C(O)NHCH2	H	치환기 없음	5.82	296/298
33.138	SMe	Br	C(O)NHCH2	H	치환기 없음	5.40	340/342
합성 실시에 번호	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (분)	M-1 (실측치)
33.139	H	O(Ph-3-CF3)	C(O)NHCH2	치환기 없음	H		376
33.140	H	H	C(O)NHCH2	치환기 없음	Me	3.75	230
33.141	H	Me	C(O)NHCH2	H	H	4.96	229
33.142	Cl	Cl	C(O)NHCH2	Cl	Cl	9.18	351/353/355/357
33.143	H	F	C(O)NHCH2	OH	치환기 없음		250
33.144	Me	F	C(O)NHCH2	OH	치환기 없음		264
33.145	OH	F	C(O)NHCH2	OH	치환기 없음	3.93	266
* A, B, D 또는 E가 치환기가 없을 때, 이에 상응하는 G'는 N이다.							

합성 실시예 번호	A	B	X	Y'	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
33.146	H	Br	NHC(O)CH2	S	6.58	299/301
33.147	H	Ph	NHC(O)CH2	S	6.57	297
33.148	Ph	H	NHC(O)CH2	S	6.06	297
33.149	Ph	Et	NHC(O)CH2	O		309
33.150	H	H	NHC(O)CH2	S	4.22	221
33.151	아다만틸	Me	NHC(O)CH2	S	6.59	369
33.152	Bu-t	Br	NHC(O)CH2	S	6.62	355/357
33.153	H	Ph(-4-Br)	NHC(O)CH2	S	6.62	375/377
합성 실시예 번호						
	A*	B*	X	Y'	HPLC Rt (분)	M-1 실측치
33.154	H	H	NHC(O)CH2	O	6.68	205
33.155	치환기 없음	NH2	NHC(O)CH2	O	6.6	221
33.156	NHMe	치환기 없음	NHC(O)CH2	S	3.82	251
33.157	Me	H	NHC(O)CH2	NH		
33.158	H	H	NHC(O)CH2	NH		
33.159	OH	H	NHC(O)CH2	NH		
33.160	Bu-t	H	NHC(O)CH2	O	6.62	261
33.161	치환기 없음	3-페리틸	NHC(O)CH2	O	6.58	283
33.162	CH2Ph(2,6-디클로로)	치환기 없음	NHC(O)CH2	O		
33.163	Br	치환기 없음	푸란-2,5-디일	NH	4.46	292/294
33.164	Br	치환기 없음	푸란-2,5-디일	S	5.96	309/311
		치환기 없음				

* A 또는 B가 치환기가 없을 때, 이에 상응하는 G는 N이다.

섹션 2

화학식 10의 화합물의 합성

<실시예 34>

2-아미노-4-포스포노메틸옥시-6-브로모벤조티아졸의 제조

단계 A. EtSH (10 mL) 중의 $AlCl_3$ (5 mmol)의 용액을 0 °C까지 냉각시키고 2-아미노-4-메톡시벤조티아졸 (1 mmol)로 처리하였다. 이 혼합물을 0-5 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 증발 및 추출하여 흰색 고체로 2-아미노-4-히드록시벤조티아졸을 얻었다.

단계 B. DMF (5 mL) 중의 2-아미노-4-히드록시벤조티아졸 (1 mmol)과 NaH (1.3 mmol)의 혼합물을 0 °C에서 10 분 동안 교반한 후, 디에틸포스포노메틸 트리플루오로메틸술포네이트 (1.2 mmol)로 처리하였다. 실온에서 8 시간 동안 교반한 후, 이 반응물을 추출 및 크로마토그래피로 정제하여 오일로 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시벤조티아졸을 얻었다.

단계 C. AcOH (6 mL) 중의 2-아미노-4-(디에틸포스포노메틸옥시)벤조티아졸 (1 mmol) 용액을 10 °C까지 냉각시키고 AcOH (2 mL) 중의 브롬 (1.5 mmol)으로 처리하였다. 5 분 후, 이 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 황색 침전물을 여과하여 모으고 CH_2Cl_2 로 세척하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-6-브로모벤조티아졸을 얻었다.

단계 D. CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-6-브로모벤조티아졸 (1 mmol) 용액을 0 °C에서 TMSBr (10 mmol)로 처리하였다. 실온에서 8 시간 동안 교반한 후, 이 반응물을 증발 건조하고 잔류물을 물 (5 mL)에 용해시켰다. 생성된 침전물을 여과하여 모으고 물로 세척하여 흰색 고체로 2-아미노-4-포스포노메틸옥시-6-브로모벤조티아졸 (34.1)을 얻었다. 융점 > 220 °C (분해). $C_8H_8N_2O_4PSBr$ 에 대한 계산치: C: 28.34; H: 2.38; N: 8.26. 실측치: C: 28.32; H: 2.24; N: 8.06.

유사하게, 하기 화합물을 상기 방법에 따라 제조하였다.

(34.2) 2-아미노-4-포스포노메틸옥시벤조티아졸. 융점 > 250 °C. $C_8H_9N_2O_4PS + 0.4 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 35.93; H: 3.69; N: 10.48. 실측치: C: 35.90; H: 3.37; N: 10.37.

<실시예 35>

2-아미노-4-포스포노메틸옥시-6-브로모-7-클로로벤조티아졸의 제조

단계 A. 클로로포름 (10 mL) 중의 1-(2-메톡시-5-클로로페닐)-2-티오우레아 (1 mmol) 용액을 10 °C까지 냉각시키고 클로로포름 (10 mL) 중의 브롬 (2.2 mmol)으로 처리하였다. 이 반응물을 10 °C에서 20 분 동안, 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 0.5 시간 가열 환류하였다. 침전물을 여과 (CH_2Cl_2 로 세척함)하여 모아 2-아미노-4-메톡시-7-클로로벤조티아졸을 얻었고, 이를 실시예 34의 단계 A, B, C 및 D에 따라 처리하여 2-아미노-4-포스포노메톡시-6-브로모-7-클로로 벤조티아졸 (35.1)을 얻었다. 융점 > 220 °C (분해). $C_8H_7N_2O_4PSClBr$ 에 대한 계산치: C: 25.72; H: 1.89; N: 7.50. 실측치: C: 25.66; H: 1.67; N: 7.23.

유사하게, 하기 화합물을 상기 방법에 따라 제조하였다.

(35.2) 2-아미노-4-포스포노메톡시-6-브로모-7-메틸벤조티아졸. 융점 > 220 °C (분해). $C_9H_{10}N_2O_4PSBr$ 에 대한 계산치: C: 30.61; H: 2.85; N: 7.93. 실측치: C: 30.25; H: 2.50; N: 7.77.

(35.3) 2-아미노-4-포스포노메톡시-7-메틸벤조티아졸. 융점 > 220 °C (분해). $C_9H_{11}N_2O_4PS + 1.0 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 36.99; H: 4.48; N: 9.59. 실측치: C: 36.73; H: 4.23; N: 9.38.

(35.4) 2-아미노-4-포스포노메톡시-7-클로로벤조티아졸. 융점 > 220 °C (분해). $C_8H_8N_2O_4PSCl + 0.1 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 32.41; H: 2.79; N: 9.45. 실측치: C: 32.21; H: 2.74; N: 9.22.

<실시예 36>

2-아미노-4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸의 제조

단계 A. 3-아미노-2-히드록시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌을 실시예 34의 단계 B에 따라 처리하여 3-아미노-2-디에틸포스포노메틸옥시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌을 얻었다.

단계 B. 실온에서 MeOH (10 mL) 중의 KSCN (16 mmol)과 $CuSO_4$ (7.7 mmol)의 용액을 MeOH (5 mL) 중의 3-아미노-2-디에틸포스포노메틸옥시-5,6,7,8-테트라히드로나프탈렌 (1 mmol) 용액으로 처리하였다. 이 혼합물을 2 시간 동안 환류하며 가열하였다. 여과, 추출 및 크로마토그래피하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 옅은 갈색 고체로 얻었다.

단계 C. 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-아미노-4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (36.1)을 얻었다. 융점 > 220 °C (분해). $C_{12}H_{15}N_2O_4PS + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 45.86; H: 4.81; N: 8.91. 실측치: C: 44.68; H: 4.77; N: 8.73.

하기 화합물도 상기 방법에 따라 제조하였다.

(36.2) 2-아미노-4-포스포노메톡시-[1,2-d]나프토티아졸. 융점 > 240 °C (분해). $C_{12}H_{11}N_2O_4PS + 0.2 HBr$ 에 대한 계산치: C: 44.15; H: 3.46; N: 8.58. 실측치: C: 44.13; H: 3.46; N: 8.59.

(36.3) 2-아미노-5,7-디메틸-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 > 240 °C (분해). $C_{11}H_{12}N_3O_4PS_2 + 0.2 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C: 37.13; H: 3.45; N: 11.60. 실측치: C: 37.03; H: 3.25; N: 11.65.

<실시예 37>

2-아미노-7-메톡시-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조

단계 A. 2-히드록시-5-메톡시니트로벤젠을 실시예 34의 단계 B에 따라 처리하여 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-메톡시니트로벤젠을 얻었다.

단계 B. 새로 제조한 메탄올계 HCl (10 mL) 중의 SnCl_2 (4 mmol) 용액을 MeOH (5 mL) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-메톡시니트로벤젠 (1 mmol)의 냉각 (0 °C) 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온까지 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 증발, 추출 및 크로마토그래피하여 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-메톡시아닐린을 얻었다.

단계 C. 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-메톡시아닐린을 실시예 36의 단계 B에 따라 처리하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸옥시-6-티오시아노-7-메톡시벤조티아졸을 얻었고, 이를 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-아미노-7-메톡시-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (37.1)을 얻었다. 융점 > 170 °C (분해). $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}_2$ 에 대한 계산치: C:34.58; H: 2.90; N: 12.10. 실측치: C: 34.23; H: 2.68; N: 11.77

유사하게, 하기 화합물을 상기 방법에 따라 제조하였다.

(37.2) 2-아미노-5,6-디플루오로-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 > 240 °C (분해). $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4\text{PSF}_2$ 에 대한 계산치: C: 32.44; H: 2.38; N: 9.46. 실측치: C: 32.30; H: 2.26; N: 9.17.

(37.3) 2-아미노-5-플루오로-7-브로모-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 > 190 °C (분해). $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4\text{PSBrF}$ 에 대한 계산치: C: 26.91; H: 1.98; N: 7.84. 실측치: C: 27.25; H: 1.92; N: 7.54.

(37.4) 2-아미노-7-에톡시카르보닐-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 > 240 °C (분해). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS} + 0.2 \text{HBr} + 0.1 \text{DMF}$ 에 대한 계산치: C: 38.15; H: 3.94; N: 8.27. 실측치: C: 38.51; H: 3.57; N: 8.66.

<실시예 38>

2-아미노-7-브로모-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시 벤조티아졸의 제조

단계 A. DMF (5 mL) 중의 2-플루오로-5-브로모니트로벤젠 (1 mmol) 용액을 0 °C까지 냉각시키고, DMF (5 mL) 중의 디에틸히드록시메틸포스포네이트 (1.2 mmol)의 새롭게 제조된 나트륨염 용액으로 처리하였다. 이 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 증발, 추출 및 크로마토그래피하여 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-브로모니트로벤젠을 얻었다.

단계 B. 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-브로모니트로벤젠을 실시예 37의 단계 B, 실시예 36의 단계 B 및 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-아미노-7-브로모-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (38.1)을 얻었다. 융점 > 250 °C (분해). $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}_2\text{Br}$ 에 대한 계산치: C: 27.79; H: 1.78; N: 10.61. 실측치: C: 26.90; H: 1.58; N: 10.54.

유사하게, 하기 화합물을 상기 방법에 따라 제조하였다.

(38.2) 2-아미노-7-플루오로-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 > 136 °C (분해). $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{PFS}_2 + 0.3\text{HBr}$ 에 대한 계산치: C: 30.07; H: 2.05; N: 11.69. 실측치: C: 30.27; H: 2.01; N: 11.38.

<실시예 39>

2-아미노-7-히드록시메틸-6-티오시아노-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조

단계 A. 2-클로로-5-포르밀니트로벤젠을 실시예 38의 단계 A에 따라 처리하여 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-포르밀니트로벤젠을 얻었다.

단계 B. 메탄올 (5 mL) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-포르밀니트로벤젠 (1 mmol) 용액을 실온에서 1 대기압의 수소 하에 탄소 (0.05 mmol) 상 10% 팔라듐으로 12 시간 동안 처리하였다. 여과 후 증발시켜 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-히드록시메틸아닐린을 얻었고, 이를 실시예 36의 단계 B에 이어서 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-아미노-7-히드록시메틸-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (39.1)을 얻었다. 융점 181-184 °C. $C_{10}H_{10}N_3O_5PS_2 + 0.35 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 33.97; H: 3.05; N: 11.88. 실측치: C: 33.76; H: 2.66; N: 11.61.

<실시예 40>

2-아미노-6-브로모-7-플루오로-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조

단계 A. AcOH (8 mL) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-4-브로모-5-플루오로아닐린 (1 mmol, 실시예 4의 단계 B에서와 같이 제조함)과 KSCN (2 mmol) 용액을 10 °C까지 냉각하고, AcOH (5 mL) 중의 브롬 (2 mmol)의 용액으로 처리하였다. 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발 건조하고 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 2-아미노-7-플루오로-6-브로모-4-디에틸포스포노메틸옥시벤조티아졸을 얻었고, 이를 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-아미노-6-브로모-7-플루오로-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (40.1)을 얻었다. $C_8H_7N_2O_4PSBrF + 0.1 HBr$ 에 대한 계산치: C: 26.31; H: 1.96; N: 7.67. 실측치: C: 25.96; H: 1.94; N: 7.37.

<실시예 41>

2-아미노-7-에틸-6-티오시아노-4-포스포노메톡시 벤조티아졸의 제조

단계 A. DMF (5 mL) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-브로모니트로벤젠 (1 mmol, 실시예 37의 단계 A에서와 같이 제조함)의 용액을 트리부틸(비닐)주석 (1.2 mmol) 및 팔라듐 비스(트리페닐포스핀)디클로라이드 (0.1 mmol)로 처리하고, 이 혼합물을 질소 하에 60 °C에서 6 시간 동안 가열하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-비닐니트로벤젠을 오일로 얻었고, 이를 실시예 38의 단계 B, 실시예 36의 단계 B 및 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-아미노-7-에틸-6-티오시아노-4-포스포노메톡시벤조티아졸 (41.1)을 얻었다. 융점 > 167 °C (분해). $C_{11}H_{12}N_3O_4PS_2$ 에 대한 계산치: C: 38.26; H: 3.50; N: 12.17. 실측치: C: 37.87; H: 3.47; N: 11.93.

<실시예 42>

2-아미노-7-시클로프로필-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸의 제조

단계 A. 에테르 (8 mL) 중의 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-비닐니트로벤젠 (1 mmol, 실시예 40의 단계 A에서와 같이 제조함)과 $Pd(OAc)_2$ (0.1 mmol)의 현탁액을 0 °C에서 에테르 중의 디아조메탄 (3.0 g의 1-메틸-3-니트로-1-니트로소구아니딘으로부터 생성됨) 용액으로 처리하였다. 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 반응물을 증발 건조하고 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 2-디에틸포스포노메틸옥시-5-시클로프로필니트로벤젠을 얻었고, 이를 실시예 37의 단계 B, 실시예 36의 단계 B 및 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-아미노-7-시클로프로필-6-티오시아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸 히드로젠 브로마이드 (42.1)를 얻었다. $C_{12}H_{13}N_3O_4PS_2Br + 0.1 HBr$ 에 대한 계산치: C: 27.76; H: 2.72; N: 8.09. 실측치: C: 27.54; H: 3.05; N: 7.83.

<실시예 43>

2-아미노-4-포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸 벤조티아졸의 제조

단계 A. 2-메톡시-4-클로로-5-메틸아닐린을 실시예 34의 단계 A 및 B, 실시예 36의 단계 B 및 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-아미노-4-포스포노메톡시-6-클로로-7-메틸벤조티아졸 (43.1)을 얻었다. 융점 > 250 °C (분해). $C_9H_{10}N_2O_4PS_2Cl + 0.3 H_2O + 0.4 HBr$ 에 대한 계산치: C: 31.20; H: 3.20; N: 8.09. 실측치: C: 31.37; H: 2.87; N: 7.89.

유사하게, 하기 화합물을 상기 방법에 따라 제조하였다.

(43.2) 2-아미노-7-페닐-6-티오사아나토-4-포스포노메톡시벤조티아졸. 융점 > 250 °C (분해). $C_{15}H_{12}N_3O_4PS_2 + 0.2 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 45.38; H: 3.15; N: 10.58. 실측치: C: 45.25; H: 3.21; N: 10.53.

<실시예 44>

2-브로모-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸의 제조

단계 A. CH_3CN (4 mL) 중의 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (1 mmol) 용액을 0 °C까지 냉각시키고, $CuBr_2$ (1.2 mmol)에 이어 이소아밀니트리트 (1.5 mmol)로 적가하였다. 생성된 어두운색 혼합물을 3.5 시간 동안 교반하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 2-브로모-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 오일로 얻었다.

단계 B. 2-브로모-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-브로모-4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (44.1)을 고체로 얻었다. 융점 220-230 °C. $C_{12}H_{13}NO_4PSBr$ 에 대한 계산치: C: 38.11; H: 3.46; N: 3.70. 실측치: C: 37.75; H: 3.26; N: 3.69.

<실시예 45>

4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸의 제조

단계 A. 65 °C에서 DMF (1 mL) 중의 이소아밀니트리트 (1.5 mmol) 용액을 DMF (3 mL) 중의 2-아미노-4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (1 mmol)로 처리하였다. 30 분 후, 냉각된 반응 용액을 증발시키고 크로마토그래피로 정제하여 4-디에틸포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 오일로 얻었고, 이를 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 고체로 4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (45.1)을 얻었다. 융점 215-220 °C. $C_{12}H_{14}NO_4PS + 1.3 HBr$ 에 대한 계산치: C: 35.63; H: 3.81; N: 3.46. 실측치: C: 35.53; H: 3.46; N: 3.40.

<실시예 46>

2-아미노-4-포스포노메틸티오 벤조티아졸의 제조

단계 A. 실시예 34의 단계 B에 따라 제조한 2-디에틸포스포노메틸티오아닐린을 실시예 36의 단계 B에 따라 처리하여 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸티오벤조티아졸을 얻었다.

단계 B. 2-아미노-4-디에틸포스포노메틸티오벤조티아졸을 실시예 34의 단계 D에 따라 처리하여 2-아미노-4-포스포노메틸티오벤조티아졸 (46.1)을 포움으로 얻었다. $C_8H_{10}N_2O_3PS_2 + 0.4 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 35.63; H: 3.81; N: 3.46. 실측치: C: 35.53; H: 3.46; N: 3.40.

<실시예 47>

벤조티아졸의 다양한 전구약의 제조

단계 A. DMF (10 mL) 중의 2-아미노-4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (1 mmol) 현탁액을 DCC (3 mmol)에 이어 3-(3,5-디클로로)페닐-1,3-프로판디올 (1.1 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80 °C에서 8 시간 동안 가열하였다. 증발 후 컬럼 크로마토그래피하여 2-아미노-4-{[3-(3,5-디클로로페닐)프로판-1,3-디일]포스포노메톡시}-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (47.1)을 고체로 얻었다. 융점 > 230 °C. $C_{21}H_{21}N_2O_4PSCl_2$ 에 대한 계산치: C: 50.51; H: 4.24; N: 5.61. 실측치: C: 50.83; H: 4.34; N: 5.25.

단계 B. 디클로로메탄 (5 mL) 중의 4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 디클로리데이트 (실시예 19에서와 같이 생성됨) (1 mmol) 용액을 0 °C까지 냉각시키고 디클로로메탄 (0.5 mL)과 피리딘 (0.3 mL) 중의 벤질

알콜 (0.9 mmol) 용액으로 처리하였다. 생성된 반응 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, THF 중의 암모니아 (과량) 용액을 첨가하였다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 반응물을 증발 건조하고 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 4-포스포노모노아미도메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 얻었다.

별법으로, 하기 과정에 예시된 바와 같이 다른 포스포르아미드를 제조하는 데 다른 방법을 이용한다.

단계 C. 디클로로메탄 (5 mL) 중의 4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 디클로리데이트 (실시예 19에서와 같이 생성됨) (1 mmol) 현탁액을 0 °C까지 냉각시키고 이 반응물에 암모니아 (과량)를 10 분 동안 버블링 시켰다. 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 이 반응물을 증발 건조하고 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 4-(포스포로디아미도)메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 얻었다.

화학식 10의 화합물의 모노페닐-모노포스포나미드 유도체도 상기 방법에 따라 제조할 수 있다.

단계 D. 아세토니트릴 (9 mL) 및 물 (4 mL) 중의 4-페닐포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (실시예 19의 방법에 따라 제조함) (1 mmol) 용액을 실온에서 24 시간 동안 수산화리튬 (1N, 1.5 mmol)으로 처리하였다. 이 반응 용액을 증발 건조하고 잔류물을 물 (10 mL)에 녹인 후, 0 °C까지 냉각시키고 6 N HCl을 첨가하여 상기 용액의 pH를 4에 맞추었다. 생성된 흰색 고체를 여과하여 모아 4-페닐포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 얻었다.

단계 E. 티오닐 클로라이드 (3 mL) 중의 4-페닐포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (1 mmol) 현탁액을 2 시간 동안 환류하며 가열하였다. 이 반응 용액을 증발 건조하고 잔류물을 무수 디클로로메탄 (2 mL)에 용해시킨 후, 생성된 용액을 0 °C에서 피리딘 (0.8 mL)과 디클로로메탄 (3 mL) 중의 L-알라닌 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (1.2 mmol) 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 4-[O-페닐-N-(1-에톡시카르보닐)에틸포스포나미도]메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 얻었다.

단계 F. DMF 중의 4-포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 (1 mmol) 용액을 N,N'-디시클로헥실-4-모르폴린카르복사미딘 (5 mmol) 및 보고된 문헌 (Nishimura et al., J. Antibiotics, 1987, 40, 81)에 따라 클로로메틸 클로로포르메이트로부터 제조된 에틸프로필옥시카르보닐옥시메틸 요오다이드 (5 mmol)로 처리하였다. 이 반응 혼합물을 25 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 증발 및 크로마토그래피하여 4-비스(에톡시카르보닐옥시메틸)포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸을 얻었다.

4-(디피발로일옥시메틸)포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토[1,2-d]티아졸 및 4-비스(이소부틸옥시메틸)포스포노메톡시-5,6,7,8-테트라히드로나프토

[1,2-d]티아졸도 유사한 방식으로 제조한다.

<실시예 48>

비스-포스포로아미드 전구약의 일반적인 제조

디클로리데이트 형성

5 mL의 디클로로메탄 중의 1 mmol의 포스포산의 현탁액에 0.1 mmol의 피리딘 (또는 0.1 mmol의 DMF)을 첨가한 후 6 mmol의 티오닐 클로라이드를 첨가하고, 2.5 시간 동안 환류하며 가열하였다. 용매 및 과량의 티오닐 클로라이드를 감압하에 제거하고, 건조시켜 디클로리데이트를 얻었다.

커플링 반응:

방법 A: 조 디클로리데이트를 5 mL의 무수 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 0 °C에서 8 mmol의 아미노산 에스테르를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수용액으로 후처리하고 크로마토그래피하였다.

방법 B: 조 디클로리다이트를 5 mL의 무수 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 0 °C에서 4 mmol의 아미노산 에스테르와 4 mmol의 N-메틸이미다졸의 혼합물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수용액으로 후처리하고 크로마토그래피하였다.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다.

(48.1) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-N,N-비스(L-글루탐산 디에틸에스테르)포스포노아미도)푸라닐]티아졸.
 $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 51.78; H: 6.74; N: 8.33. 실측치: C: 51.70; H: 6.64; N: 8.15.

(48.2) 2-아미노-5-이소부틸-4-[2-(5-N,N-비스(L-알라닌 산 디벤질 에스테르)포스포노아미도)푸라닐]티아졸.
 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 59.60; H: 5.97; N: 8.97. 실측치: C: 59.27; H: 5.63; N: 8.74.

(48.3) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N-비스(벤질옥시카르보닐메틸)포스포노디아미도)푸라닐]티아졸.
 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS} + 0.3 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 대한 계산치: C: 46.93; H: 5.22; N: 11.34. 실측치: C: 46.92; H: 5.00; N: 11.22.

(48.4) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N-비스(벤질옥시카르보닐메틸)포스포노디아미도)푸라닐]티아졸.
 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 58.38; H: 5.57; N: 9.39. 실측치: C: 58.20; H: 5.26; N: 9.25.

(48.5) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((R)-1-메톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.
 $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS} + 0.6 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 대한 계산치: C: 44.97; H: 5.82; N: 10.70. 실측치: C: 44.79; H: 5.46; N: 10.48.

(48.6) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-메톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸. mp 164 - 165 °C. $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS} + 0.61 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 대한 계산치: C: 46.99; H: 6.24; N: 10.14. 실측치: C: 47.35; H: 5.85; N: 9.85.

(48.7) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((t-부톡시카르보닐)메틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.
 $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS} + 0.15 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 대한 계산치: C: 51.36; H: 6.94; N: 10.35. 실측치: C: 51.34; H: 6.96; N: 10.06.

(48.8) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스(메톡시카르보닐)메틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸.
 $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS} + 0.1 \text{EtOAc} + 0.47 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 대한 계산치: C: 45.79; H: 5.94; N: 10.75. 실측치: C: 46.00; H: 5.96; N: 10.46.

(48.9) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(O-(2-비스(N-(1-메틸-1-메톡시카르보닐)에틸)포스포노아미도)푸라닐}티아졸. mp. 142-145 °C $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 52.26; H: 7.06; N: 10.60. 실측치: C: 52.21; H: 6.93; N: 10.62.

(48.10) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스(메톡시카르보닐메틸)-N,N'-디메틸포스포노아미도)푸라닐}티아졸.
 $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 50.39; H: 6.65; N: 11.19. 실측치: C: 50.57; H: 6.56; N: 11.06.

(48.11) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-벤질옥시카르보닐-2-메틸)프로필)포스포노아미도]푸라닐}티아졸. $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS} + 0.5 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 계산치: C: 60.94; H: 6.72; N: 8.12. 실측치: C: 61.01; H: 6.48; N: 7.82.

(48.12) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-N,N'-비스((S)-1-메톡시카르보닐-3-메틸)부틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸. $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}$ 에 대한 계산치: C: 53.94; H: 7.42; N: 10.06. 실측치: C: 54.12; H: 7.62; N: 9.82.

(48.13) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((R)-1-메톡시카르보닐-2-(S-벤질))에틸)포스포노아미도]푸라닐}티아졸. $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_6\text{PS}_3 + 0.4 \text{톨루엔}$ 에 대한 계산치: C: 58.07; H: 6.21; N: 7.17. 실측치: C: 57.87; H: 6.14; N: 6.81.

(48.14) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐-3-(S-메틸)부틸)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. $C_{23}H_{37}N_4O_6PS_3$ 에 대한 계산치: C: 46.61; H: 6.92; N: 9.45. 실측치: C: 46.26; H: 6.55; N: 9.06.

(48.15) 2-아미노-5-프로필티오-4-{2-[5-(N,N'-(1-(S)-에톡시카르보닐)에틸)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. $C_{20}H_{31}N_4O_6PS_2$ 에 대한 계산치: C: 46.32; H: 6.03; N: 10.80. 실측치: C: 46.52; H: 6.18; N: 10.44.

(48.16) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-벤질옥시카르보닐-2-메틸)이소부틸)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. $C_{37}H_{49}N_4O_6PS$ 에 대한 계산치: C: 62.69; H: 6.97; N: 7.90. 실측치: C: 62.85; H: 7.06; N: 7.81.

(48.17) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐-3-메틸)부틸)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. $C_{27}H_{45}N_4O_6PS$ 에 대한 계산치: C: 55.46; H: 7.76; N: 9.58. 실측치: C: 55.35; H: 7.94; N: 9.41.

(48.18) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐-2-메틸)프로필)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. $C_{25}H_{41}N_4O_6PS$ 에 대한 계산치: C: 53.94; H: 7.42; N: 10.06. 실측치: C: 54.01; H: 7.58; N: 9.94.

(48.19) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N,N'-비스((S)-1-에톡시카르보닐-2-페닐)에틸)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. $C_{33}H_{41}N_4O_6PS + 0.15 CH_2Cl_2$ 에 대한 계산치: C: 59.83; H: 6.26; N: 8.42. 실측치: C: 59.88; H: 6.28; N: 8.32.

(48.20) 2-아미노-5-프로필티오-4-{2-[5-(N,N'-(1-메틸-1-에톡시카르보닐)에틸)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. mp. 110-115 °C. $C_{22}H_{35}N_4O_6PS_2 + 0.4 HCl + 0.5 Et_2O$ 에 대한 계산치: C: 48.18; H: 6.81; N: 9.36. 실측치: C: 48.38; H: 6.60; N: 8.98.

(48.21) 2-아미노-5-메틸티오-4-{2-[5-(N,N'-비스(1-메틸-1-에톡시카르보닐)에틸)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. $C_{20}H_{31}N_4O_6PS_2 + 0.5 H_2O$ 에 대한 계산치: C: 45.53; H: 6.11; N: 10.62. 실측치: C: 45.28; H: 5.85; N: 10.56.

<실시예 49>

혼합 비스-포스포로아미데이트 전구약의 일반적인 제조 방법

5 mL의 무수 CH_2Cl_2 중 조 디클로리데이트 (1 mmol, 실시예 40에 기재된 바와 같이 제조)의 용액에 아민 (1 mmol)을 첨가한 후 4-디메틸아미노피리딘 (3 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하고, 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 0 °C로 냉각시킨 후 아미노산 에스테르 (2 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16 시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물을 수용액으로 후처리하고, 혼합 비스-포스포로아미데이트 전구약을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

하기 화합물을 이 방법으로 제조하였다.

(49.1) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N-모르폴리노-N'-(1-메틸-1-에톡시카르보닐)에틸)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. mp. 182-183 °C. $C_{21}H_{33}N_4O_5PS$ 에 대한 계산치: C: 52.05; H: 6.86; N: 11.56. 실측치: C: 51.66; H: 6.68; N: 11.31.

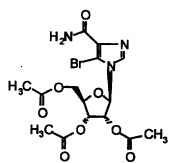
(49.2) 2-아미노-5-이소부틸-4-{2-[5-(N-피롤리디노-N'-(1-메틸-1-에톡시카르보닐)에틸)포스폰아미도]푸라닐}티아졸. mp. 189-190 °C. $C_{21}H_{33}N_4O_4PS$ 에 대한 계산치: C: 53.83; H: 7.10; N: 11.96. 실측치: C: 54.15; H: 7.48; N: 12.04.

<생물학적 실시예>

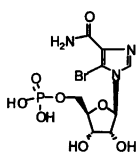
하기 실시예들은 1) 당뇨병에 걸린 세포 및 동물 모델에서 FBPase 및 글루코오스신합성을 억제하거나, 또는 2) 당뇨병에 걸린 세포 또는 동물 모델에서 인슐린 감작성을 증강시키거나, 또는 3) 약물 중 하나가 단독일 때와 비교하여 FBPase 억제제 및 인슐린 증감제의 조합일 때 우수한 약리학적 활성을 나타내는 화합물을 확인하는 데 유용할 수 있다.

하기 화합물 A-K는 하기의 일부의 생물학적 실시예들에 사용된다.

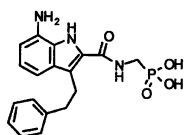
<화합물 A>



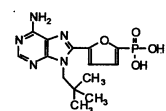
<화합물 B>



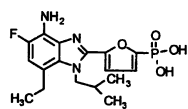
<화합물 C>



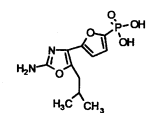
<화합물 D>



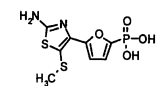
<화합물 E>



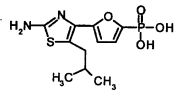
<화합물 F>



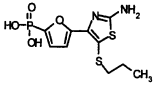
<화합물 G>



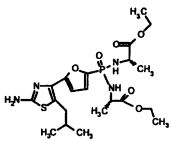
<화합물 H>



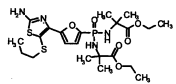
<화합물 I>



<화합물 J>



<화합물 K>



화합물 F는 실시예 10.6에서 제조되고, 화합물 G는 실시예 3.26에서 제조되고, 화합물 H는 실시예 3.68에서 제조되며, 화합물 I는 실시예 3.58에서 제조되고, 화합물 J는 실시예 48.6에서 제조되고, 화합물 K는 실시예 48.2에서 제조된다.

<실시예 A>

인간 간 FBPase의 억제

인간 간 FBPase-코딩 플라스미드로 형질전환된 대장균 균주 BL21을 엘-마그라비 박사 (Dr. M.R. El-Maghrabi at State University of New York at Stony Brook)로부터 얻었다. 문헌 (M. Gidh-Jain et al., J. Biol. Chem. 269, 27732-27738 (1994))에 기재된 바와 같이 대장균 배양물 10 리터로부터 hIFBPase를 전형적으로 정제하였다. 커플링 효소로서 포스포글루코오스 이소머라제 및 글루코오스 6-포스페이트 디히드로게나제를 이용하여 NADP 및 페나진 메토설파이트 (PMS)를 통하여 생성물 (프럭토스 6-포스페이트)의 형성을 디메틸티아졸디페닐테트라졸륨 브로마이드 (MTT)의 환원에 커플링하는 반응에서 효소의 활성을 분광광도계로 측정하였다. 반응 혼합물 (200 μ l)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 포스포글루코오스 이소머라제, 2 유닛/ml 글루코오스 6-포스페이트 디히드로게나제 및 0.150 mM 기질 (프럭토스 1,6-비스포스페이트)로 구성되어 있다. 억제제 농도는 0.01 μ M부터 10 μ M까지 다양했다. 순수한 hIFBPase 0.002 유닛을 첨가하여 반응을 개시하고 590 nm (Molecular Devices Plate Reader) (37 $^{\circ}$ C)에서 7 분 동안 관찰하였다.

인간 간 FBPase에 대한 선별 화합물의 효능을 하기 표에 나타내었다.

[표 1]

화합물	IC50, μ M
AMP	1.3
E	0.055
D	1.0
B	5.0

C	30
F	0.12
G	0.015
H	0.025
I	0.018
트로글리타존	>100

<

실시예 B>

랫 간 및 마우스 간 FBPase의 억제

랫 간 FBPase-코딩 플라스미드로 형질전환된 대장균 균주 BL21을 엘-마그라비 박사 (Dr. M.R. El-Maghrabi at State University of New York at Stony Brook)로부터 얻고, 문헌 (El-Maghrabi, M.R., and Pilgis, S.J. (1991) Biochem. Biophys. Res. Commun. 176: 137-144)에 기재된 바와 같이 정제하였다.

마우스 간 FBPase를 1 mM EGTA 및 10% 글리세롤을 함유하는 100 mM Tris-HCl 완충액 (pH 7.4) 중에 새롭게 단리된 마우스 간을 균질화시켜 얻었다. 균질물을 원심분리하여 맑게 하고, 45-75% 황산암모늄 분획을 제조하였다. 이 분획을 균질화 완충액에 용해시키고, 동일하게 용출된 PD-10 겔 여과 컬럼 (바이오라드 (Biorad)) 상에서 탈염시켰다. 부분적으로 정제된 상기 분획을 효소 분석에 사용하였다. 랫 간 및 마우스 간 FBPase 모두를 실시예 A의 인간 간 FBPase에서 기술된 바와 같이 분석하였다. 일반적으로, 높은 IC₅₀ 값이 반영될 때, 랫 및 마우스 간 효소는 인간 간 효소보다 시험 화합물에 의한 억제에 덜 민감하였다.

하기 표는 실시예에서 제조된 여러 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 나타낸다.

[표 2]

화합물	IC ₅₀ 랫 간 (μM)	IC ₅₀ 마우스 간 (μM)
AMP	25	15
B	140	33
D	1.25	55
C	>100	>100
E	0.4	1.1
F	2.0	
G	0.25	
H	0.175	
I	0.05	

<실시예 C>

랫 간세포에서 글루코오스신합성의 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 먹이를 준 스프라그-다워리 랫 (250-300 g)로부터 간세포를 얻었다. 10 mM 락테이트, 1 mM 피루베이트, 1 mg/ml BSA 및 0 내지 500 μM 농도의 시험 화합물을 함유하는 크랩스-중탄산염 완충액 1 ml에서 간세포 (75 mg의 습윤 중량/ml)를 인큐베이션하였다. 빠르게 진탕하는 수조

(37 °C)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 글루코오스 옥시다제 키트를 이용하여 글루코오스 내용물에 대해 50 μ l의 상등액을 분석하였다.

하기 표는 실시예에서 제조된 여러 화합물에 대한 IC₅₀ 값을 나타낸다.

[표 3]

화합물	IC ₅₀ (μ M)
화합물 A	50
화합물 D	4.5
화합물 E	2.5
화합물 C	>100
화합물 F	15
화합물 G	10
화합물 H	2.5
화합물 I	2.0
화합물 J	2.0
화합물 K	2.1
트로글리타존	>100

랫 간세포의 FBPase는 인간 간세포에서보다 AMP에 덜 민감하다. IC₅₀ 값은 결과적으로 인간 간세포에서 예상되는 것보다 랫 간세포에서 높았다.

화합물들이 간세포에 의해 포스포릴화되고, 이로 인해 FBPase 억제제가 되기 때문에, 실시예 C 및 D에서 기술된 바와 같이 간세포에 대하여 화학식 1의 화합물을 스크리닝하는 것이 특히 유리하다.

<실시예 D>

FBPase 억제제로 처리된 랫 간세포에서 글루코오스 생성 억제 및 프럭토스 1,6-비스포스페이트 측정

실시예 C에 기재된 바와 같이 랫 간세포를 단리하고 배양하였다. 실시예 C에 기재된 바와 같이 글루코오스 내용물에 대해 세포 추출물을 분석하고, 프럭토스 1,6-비스포스페이트에 대해서도 분석하였다. 글리세롤 3-포스페이트의 효소적 전환을 NADH의 산화에 커플링시킴으로써 프럭토스 1,6-비스포스페이트를 분광광도계로 측정하고, 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 디히드록게나제, 2 유닛/ml 트리오스포스페이트 이소머라제 및 50 내지 100 μ l의 세포 추출물로 구성되어 있다. 37 °C에서 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.

화합물 A 및 화합물 E는 각각 50과 2.5 μ M의 IC₅₀ 값으로 용량-의존성 방법으로 글루코오스 생성을 억제하였다. FBPase의 억제 처럼, 세포내 프럭토스 1,6-비스포스페이트의 용량-의존성 측정이 두 화합물 모두에서 관찰되었다.

<실시예 E>

정상의 절식한 랫에 화합물 A를 정맥내 투여 후 간 및 혈장 약물 대사 수치, 혈액내 글루코오스 및 간의 프럭토스 1,6-비스포스페이트 수치 분석

화합물 A를 자유롭게 먹이를 준 스프라그 다우리 래트 (250-300 g)에 경구 섭식으로 투여하였다. 화합물을 카르복시메틸 셀룰로오스 중 현탁액으로 제조하고, 250 mg/kg의 투여량으로 투여하였다. 간 대사 물질을 측정하기 위하여, 래트를 약물 투여 후 24 시간 경과시 연속해서 사망시켰다. 간을 동결-크랩핑하고, 과염소산 중에서 균질화시키고, 중성화시킨 후 음이온 교환 HPLC로 화합물 B에 대해 분석하였다.

혈장 대사 물질을 측정하기 위하여, 래트에 경구 투여 전에 경정맥 카테터를 장치하였다. 약물 투여 후 8 시간이 경과한 동안 적절한 때에 카테터를 통하여 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액 샘플로부터 원심분리하여 혈장을 제조하고, 60%까지 메탄올을 첨가하여 혈장 단백질을 침전시켰다. 화합물 A 대사 물질을 탈단백질시킨 혈장 샘플 중 역상 HPLC로 정량하였다. C18 컬럼 (1.4 cm × 250 mm)을 10 mM 인산나트륨, pH 5.5로 평형을 맞추고, 이 완충액으로부터 아세토니트릴까지 구배로 용출시켰다. 254 nm에서 검출하였다.

혈액내 글루코오스 및 간의 프럭토스 1,6-비스포스페이트 수치에 대한 화합물 A의 효과를 18 시간 동안 절식시킨 스프라그 다우리 래트 (250-300 g)에서 측정하였다. 상기 기재된 바와 같이 동물에 투여하였다. 약물 투여 후 적절한 때에, 래트를 할로탄으로 마취시키고, 후부 정맥으로부터 혈액 샘플 (2 mL) 뿐 아니라 간 생검 (약 1 g)을 채취하였다. 헤파린 처리된 주사기 및 바늘을 혈액 채취에 사용하였다. 간 샘플을 얼음으로 냉각된 10% 과염소산 (3 mL)에서 즉시 균질화시키고, 원심분리하여, 상등액을 1/3 부피의 3 M KOH/3 M KH₂CO₃로 중화시켰다. 원심분리 및 여과 후, 실시예 C에서 단리된 간세포에 대해 기재된 바와 같이 프럭토스 1,6-비스포스페이트 내용물에 대하여 중화된 추출물을 분석하였다. 헤모큐 (Hemocue) 분석기 (미국 캘리포니아주 미션 비에조 소재 헤모큐 인크사; Hemocue Inc, Mission Viejo, CA)로 혈액내 글루코오스를 분석하였다.

간 대사 물질의 분석은 화합물 B의 간내 수치가 1 시간 이내에 3 μmol/g 조직으로 화합물 A가 화합물 B로 효과적으로 전환되었음을 나타내었다. 수치는 시간을 경과하여 서서히 감소하였지만, 화합물 B는 최종 24 시 시점까지 관찰가능하였다. 혈장내에서 화합물 A가 아니라 5-브로모-1-βD-리보푸라노실-이미다졸-카르복시아미드가 검출가능하며, 이는 화합물 A가 빠르게 세 지점 모두에서 탈아세틸화되었음을 나타낸다.

화합물 A의 250 mg/kg 단일 투여는 약 8 시간 동안 현저하게 혈액내 글루코오스를 저하시키고, 8 시간 후의 시점에서 처리된 동물에서의 수치는 비히클-처리된 대조군의 것으로 천천히 복구되게 하였다. 약물 치료는 간의 프럭토스 1,6-비스포스페이트 수치를 상승시켰다. 이러한 글루코오스신합성 중간체를 상승시키는 시간 경로는 글루코오스를 저하시키는 시간 경로와 비례하였다. 피크 상승이 최대 글루코오스 저하치 근방에서 관찰되었고, 혈액내 글루코오스 수치가 복구되었을 때, 프럭토스 1,6-비스포스페이트 수치가 서서히 정상으로 되돌아 왔다. 후자의 관찰은 프럭토스 1,6-비스포스페이트의 수치에서 화합물 A에 의한 글루코오스신합성의 억제와 일치한다.

<실시예 F>

정상의 절식한 래트에 화합물 D와 E를 복강내 투여한 후 간 및 혈장의 약물 수치 분석

스프라그-다우리 래트 (250-300 g)를 18 시간 동안 절식시킨 후, 생리수 또는 FBPase 억제제를 복강내 투여하였다. 약물 투여에 사용된 비히클은 10 mM 중탄산염이었다. 주사 한 시간 후, 래트를 할로탄으로 마취시키고, 간 및 혈액 샘플을 채취하여, 실시예 E에서 기재된 바와 같이 진행시켰다. HPLC로 FBPase 억제제 내용물에 대하여 중화된 간 추출물을 분석하였다. 역상 YMC ODS AQ 컬럼 (250 × 4.6 cm)을 사용하였고, pH 5.5의 10 mM 인산나트륨염으로부터 75% 아세토니트릴까지 구배로 용출시켰다. 흡광도를 310 nm에서 관찰하였다. 실시예 C에 기재된 바와 같이 혈액 샘플로 글루코오스를 측정하였다. 원심분리하여 혈장을 제조하고, 60 (v/v)%까지 메탄올을 첨가하여 추출하였다. 메탄올 추출물을 원심분리하여 맑게 하고, 여과한 후 상기 기재된 바와 같이 HPLC로 분석하였다.

실시예에서 제조된 선별 화합물에 대한 결과를 하기 표에 나타내었다.

[표 4]

화합물	글루코오스 저하 (%)	혈장 농도 (μM)	간 농도 (nmol/g)
D	31	8.8	27.2
E	44.4	79.2	38.4

F	51	18	35
G	73	56.1	

<실시예 G>

경구 생체이용성 측정

전구약 및 모 화합물의 경구 생체이용성을 래트의 소변 분비 방법으로 측정하였다. 전구약을 10% 에탄올/90% 폴리에틸렌 글리콜 (mw 400) 중에 용해시키고, 6 시간 절식한 스프라그 다우리 래트 (220-240 g)에 모 화합물 등량을 10 내지 40 mg/kg의 투여량에서 경구 섭식으로 투여하였다. 모 화합물을 전형적으로 탈이온수에 용해시키고, 수산화나트륨에 중화시킨 후 10 내지 40 mg/kg에서 경구적으로 투여하고, ~10 mg/kg에서 정맥내 투여하였다. 이어서, 래트를 대사 케이지에 넣고, 소변을 24 시간 동안 모았다. 소변으로 분비된 모 화합물의 양을 실시예 F에 기재된 바와 같이 HPLC 분석으로 결정하였다. 실시예 F에 기재된 바와 같이 분석을 수행하였다. 전구약에 있어서, 경구적으로 투여된 전구약으로부터 생성된 모 화합물의 소변에서의 회수율을, 상응하는 모 화합물의 정맥내 투여 후 소변에서 회수율과 비교함으로써 경구 생체이용성 (%)을 평가하였다. 모 화합물에 있어서, 정맥내 투여될 때 회수율과 경구적으로 투여될 때 회수된 모 화합물의 소변내의 회수율을 비교하여 경구 생체이용성(%)을 평가하였다.

선별 전구약 및 모 화합물의 평가된 경구 생체이용성 (%)을 하기에 나타내었다.

화합물	경구생체이용성(%)
G	18
H	4
I	5
J	21

<실시예 H>

PPAR γ 결합

클로닝된 인간 유전자를 발현시키는 Sf9 곤충 세포로부터 얻은 인간 PPAR γ g 추출물을 문헌 [Mangelsdorf et al. Cell 54: 199-207 (1991)]에 기술된 방법을 사용하여 바칼로바이러스 발현 벡터와 결합시키고, 포화 결합 분석에 사용하였다. 인슐린 증감제의 존재 또는 부재하에 [3 H]-BRL-49653과 함께 10 mM Tris (pH 8.0), 50 mM KCl, 10 mM 디티오프라이트를 함유한 완충액 중에서 추출물을 4 °C에서 3 시간 동안 배양하였다.

1 mL 세파덱스 (Sephadex) G-25 탈염 컬럼을 통하여 용출시켜 방사선험성이 없는 것으로부터 결합물을 분리하였다. 결합 방사선험성을 컬럼 중공 부피에 용출시키고 액체 신타레이션 카운팅으로 정량하였다. 인슐린 증감제 치료법은 [3H]-BRL-49653을 PPAR γ 수용체로부터 전위시켰고, 결합 분획의 방사선험성의 회수를 저하시켰다. 수용체에 대한 인슐린 증감제의 친화도가 좋을 수록, 방사선험성이 잘 전위되었다.

<실시예 I>

지방세포 결합

지방세포를 로드벨 (Rodbell)의 방법에 의해서 콜라게나제 소화 (2 mg/mL 콜라게나제, 4 mL/g 조직)에 의하여 젯샘으로부터 얻은 지방 조직으로부터 제조하였다. 크랩스-헨젤라이트 (Krebs-Henseleit) 배지 (NaCl; 123 mM, NaHCO $_3$; 26 mM, KCl, 5 mM, MgSO $_4$, 1.2 mM, KH $_2$ PO $_4$, 1.25 mM, 글루코오스 5.6 mM, pH 7.4)를 95% O $_2$ /5% CO $_2$ 기체와 함께 사용하였다. 배지는 4% BSA를 포함하고, p-아미노클로니딘 (100 nM)과 아데노신 (200 nM)로 보충하여 지방분해를 억제시켰다. 200 nM 아데노신을 보충한 15 mM HEPES, pH 7.4를 함유한 돌베코의 개질된 이글 배지/함스 F-12 영양 혼합 배지 중 지방세포를 행귀서 결합 연구를 수행하였다. 3 회 행귀서 콜라게나제와 BSA를 제거한 후, 0.5 mL의 세포를 방사선폭지된 인슐린 증감제를 포함하는 (3 개의) 튜브에 첨가하였다. 모든 배양물 중 인슐린 증감제의 최종 농도는 30 pM이

었다. 튜브를 진탕조에서 37 °C에서 1 시간 동안 배양하고, 벡만 (Beckman) 마이크로퓨즈에서 10000 g으로 20 초 동안 실리콘 오일 (다우 코닝 (Dow Corning) 200/200 cs)을 통하여 원심 분리 (200 μ L의 배양 배지, 2 회)하여 배지로부터 세포를 분리하여 세포 연관된 방사선활성을 평가하였다. 마이크로퓨즈 튜브를 자른 후 125 I 함량에 대하여 세포 펠렛을 카운팅하였다. 비 특이 결합을 3 μ M RBL 49653의 존재하에 평가하였다. 지방세포 수용체에 대한 인슐린 증감제의 친화도를 세포 펠렛 중 특이적 125 I 함량의 증가로 나타내었다.

<실시예 J>

분화된 지방세포에 의한 트리글리세리드 생성

예비-지방세포 세포주, 3T3-L1 섬유모세포를 ATCC로부터 얻었다. 세포를 배양하여 융합하고, 인슐린, 텍사메타손 및 IBMX로 분화시켰다. 지방세포 분화를 적색 세포질 내의 지질 소적을 스테이닝시키는 오일 적색 O 스테이닝으로 관찰하였다. 이후, 지방세포 분화의 양을 현미경으로 관찰하였다. 성숙한 지질로 채운 지방세포를 분화 8 내지 10 일 후 사용하였다. 인슐린, 티아졸리딘디온 또는 RXR 리간드로 세포를 처리하여 트리글리세리드 축적을 유도하였다.

<실시예 K>

글루코오스 흡수

예비-지방세포 세포주, 3T3-L1 섬유모세포를 배양하여 융합하고, 인슐린, 텍사메타손 및 IBMX로 분화시켰다. 성숙한 지질로 채운 지방세포를 분화 8 내지 10 일 후 사용하였다. 48 시간 동안 인슐린 증감제로 분화된 세포를 처리한 후 글루코오스 수송을 평가하였다. 화합물을 매일 새롭게 첨가하였다. 1 μ C의 25 μ M 2-데옥시-D-[2,6- 3 H]글루코오스의 첨가로 2-데옥시글루코오스 수송을 결정하였다. 10 분 후, 얼음으로 냉각시킨 PBS로 세포를 철저히 세척하여 잔류물을 제거하고, 알칼리에 용해시킨 추출물을 액체 신틸레이션 카운팅으로 세포-연관된 방사선활성을 측정하였다. 글루코오스 흡수 래트를 단백질 함량에 대하여 표준화하였다. 인슐린 증감제 처리는 세포-연관된 방사선활성의 수치가 높아짐에 따라 나타내는 바와 같이 세포로 글루코오스를 수송하는 비율을 증가시켰다.

<실시예 L>

PPAR γ /RXR 헤테로다이머의 활성화

CV-1 세포를 PPAR γ , RXR를 코딩하는 유전자를 포함하는 플라스미드 및 한 개 이상의 PPRE를 함유하는 루시페라제-기재 리porter 플라스미드로 동시에 형질감염시켰다. 세포를 리간드의 투여 범위내에서 처리하였다. 루시페라제 유발시 농도-의존성의 증가는 RXR 또는 PPAR γ 의 리간드로 관찰하였다.

<실시예 M>

정상혈당치-인슐린과잉 크랩프 기술에 의해 측정된 인슐린 감작성

ZDF 다이어베틱 래트를 7 일 이상 동안 비히클 또는 인슐린 증감제로 처리한 후 목과 경정맥 카테터를 장치하였다. 회복기 후, 동물을 밤새 절식시키고, 일정한 인슐린 주입을 개시하였다. 다양한 비율의 글루코오스 주입으로 혈액내 글루코오스 수치는 기준에서 유지되었다. 4 시간 프로토콜 동안에 매 10 분 마다 혈장 글루코오스에 대한 샘플을 채취하였다. 항상 상태 글루코오스 주입 비율이 인슐린 증감제 처리된 군에서 보다 높았으며, 개선된 글루코오스 처리/인슐린 감작성을 나타내었다.

<실시예 N>

ZDF 래트에서 트로글리타존과 FBPase 억제제 (화합물 G), 및 트리글리타존과 FBPase 억제제의 전구약 (화합물 J)의 조합 치료법-혈액내 글루코오스에 대한 효과

인간 유형 2 당뇨병에 대한 모델로서 상기 설치류에 있어서 질환의 진행이 인간 환자에 대해 기술한 것과 동일한 주커 다이아베타 패티 (ZDF) 래트를 광범위하게 사용하였다 (Clark and Palmer 1982, Terrettaz and Jeanrenaud 1983). 성숙한 ZDF 래트는 비만증, 고혈당증, 인슐린 내성 및 가속된 간의 글루코오스 생성을 나타낼 뿐 아니라 유형 2 당뇨병과 연관된 임의의 통상적인 거대- 및 미세- 혈관 합병증이 발달하였다.

[Clark JB, Palmer CJ (1982) Diabetes 30: 126A Terrettaz J, Jeanrenaud B (1983) Endocrinology 112:1346-1351]

본 연구의 목적은 트로글리타존-화합물 G 또는 트로글리타존-화합물 J의 조합 치료법이 약제 중 하나를 단독으로 투여할 때와 비교하여 ZDF 래트에서 개선된 혈당 조절을 야기시키는 지를 측정하고, 이에 조합 치료법이 임상적으로 유용한 것인지 확인하는 것이었다.

(a) 트로글리타존-화합물 G 프로토콜: 8 주 된 수컷 ZDF 래트를 제네틱스 모델 인크사 (Genetics Models Inc.)(미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재)에서 구입하였다. 래트를 표준 사육 조건하 (25 °C, 12 시간 광, 12 시간 암 주기)에서 유지시키고, 분말 푸리나 5008 사료와 물을 주어 키웠다. 11 주 제에, 혈액내 글루코오스가 500 mg/dl 초과인 동물을 선별하고, 4 개의 치료군 (n=8/군)으로 나눴다. 치료는 대조군, 트로글리타존, 화합물 G, 및 트로글리타존과 화합물 G의 조합 치료법이었다. 약물을 15 일 동안 0.2% 먹이와 혼합하여 투여하였다. 선별된 트로글리타존 (0.2%)의 투여량은 최대 투여량이고, 이는 지표 연구에 있어서 10 주된 ZDF 래트에서 혈액내 글루코오스 수치를 정상화시키는 것으로 밝혀졌다. 이미 당뇨병에 걸린 ZDF 래트에 있어서 고혈당증의 발병을 예방하는 것으로 보고된 투여량 보다 높았다 (Sreenan et al 1996). 본 연구를 위해 선별된 동물과 같이 당뇨병에 걸린 동물에 있어서, 트로글리타존의 효과가 인간에서보다 양호하게 접근되며, 적당한 글루코오스 저하 효과가 일반적으로 관찰되었다 (Inzucchi et al 1998). 또한, 선별된 화합물 G의 투여량 (0.2%)은 최대 투여량이고, ZDF 래트의 지표 연구는 고투여량이 추가의 잇점을 나타내지 않는다는 것을 나타내었다 (0.5%에서의 혈액내 글루코오스 저하는 0.2%에서와 동일하였음). 혈액내 글루코오스 수치를 헤모큐 혈당 분석기 (헤모큐 인크사, 미국 캘리포니아주 미션 비에조 소재)를 이용하여 꼬리 정맥 샘플로 측정하였다. 평균에 대한 표준오차를 가감한 평균으로 수치를 표현하였다. 군들 사이의 차이를 터키-크라머 포스트 호크 (Tukey-Kramer post hoc) 시험으로 분산 분석하여 평가하였다. 유의 수준 $p < 0.05$ 에서 결과를 고려하였다.

(b) 트로글리타존-화합물 J 프로토콜: 본 연구는 2 가지 변형을 제외하고는 상기의 트로글리타존-화합물 G 섹션에서 기술된 것과 동일하게 수행하였다: 치료 기간은 21 일이었으며, 사용된 화합물 J의 투여량은 0.4%였다. 지표 연구에 있어서, 화합물 J는 0.2%에서 보다 0.4%에서 공지된 혈액내 글루코오스를 더 잘 저하시키는 경향 (상당하지는 않음)을 나타내었다. 그러므로, 최대 약물 반응을 보증하는 것으로 0.4% 투여량을 선택하였다.

트로글리타존과 화합물 G의 조합 치료법은 약제 중 하나를 단독으로 치료할 때 보다 혈액내 글루코오스 수치를 상당히 크게 감소시켰다 (하기 표 참조). 치료 말기에, 조합 군의 혈액내 글루코오스 수치 (~200 mg/dl)는 정상으로 먹이를 준 래트 (~150 mg/dl)와 유사하였다.

치료	혈액내 글루코오스 (mg/dl)	
	0 일	14 일
대조군	655 ± 39	762 ± 31*
화합물 G	653 ± 55	530 ± 48
트로글리타존	655 ± 33	431 ± 73
조합	661 ± 39	222 ± 39**
모든 군에 대하여 * $p < 0.05$		
모든 군에 대하여 ** $p < 0.05$		

유사한 결과를 트로글리타존-화합물 J 연구에서 관찰하였다:

치료	혈액내 글루코오스 (mg/dl)	
	0 일	21 일
대조군	678 ± 19	815 ± 34*
화합물 J	674 ± 20	452 ± 40
트로글리타존	669 ± 23	514 ± 135

조합	675±31	232±39**
모든 군에 대하여 *p<0.05		
모든 군에 대하여 **p<0.05		

데이타는 인슐린 증감제 (트로글리타존)와 FBPase 억제제 (화합물 G) 또는 FBPase 억제제의 전구약 (화합물 J)의 조합 치료법이 유형 2 당뇨병의 치료에 약제 중 하나가 단독일 때보다 더 좋은 혈당 조절을 제공할 수 있음을 나타낸다.

<실시에 O>

ZDF 래트에서 트로글리타존과 FBPase 억제제 (화합물 G), 및 트로글리타존과 FBPase 억제제의 전구약 (화합물 J)의 조합 치료법- 혈장 트리글리세리드에 대한 효과

트로글리타존 치료법은 당뇨병에 걸린 동물 모델과 인간 모두에서 트리글리세리드의 순환을 감소시키는 것으로 공지되어 있다. 트리글리세리드 저하는 일반적으로 상기 환자가 종종 트리글리세리드과잉혈증에 걸리고, 연관된 심혈관 합병증의 위험에 있는 유형 2 당뇨병에서 유용한 것으로 간주된다. 본 연구의 목적은 혈장의 트리글리세리드에 대한 조합 치료법의 효과를 측정하는 것이다.

실시에 N에서 기술된 연구에서의 치료 마지막 날에, 각각의 래트를 할로탄으로 마취하고 후부 정맥으로부터 혈액 샘플을 채취하였다. 혈장을 원심분리하여 제조한 후 트리글리세리드 수치를 제조자 (시그마 케미칼사)의 지시에 따라서 표준 분석 키트로 측정하였다. 군들 사이의 차이를 터키-크라머 포스트 호크 시험으로 분산 분석하여 평가하였다. 유의수준 p<0.05에서 결과를 고려하였다.

하기 표에서 나타낸 바와 같이, 트로글리타존 치료법은 혈장의 트리글리세리드 수치를 현저하게 감소시키는 기대된 효과를 가졌다. 반대로, 화합물 G 또는 화합물 J의 치료법은 혈장 트리글리세리드를 약 2 배 증가시켰다. 놀랍게도, 조합 치료법은 트로글리타존 단독일 때의 치료법과 동일한 트리글리세리드 저하도를 나타냈다.

(a) 트로글리타존-화합물 G

치료	혈장 트리글리세리드 (mg/dl) (평균 ± SEM)
대조군	352±26
화합물 G	795±88**
트로글리타존	131±16*
조합	102±14*
대조군에 대하여 *p<0.05	
모든 군에 대하여 **p<0.05	

(b) 트로글리타존-화합물 J

치료	혈장 트리글리세리드 (mg/dl) (평균 ± SEM)
대조군	421±58
화합물 J	759±76**
트로글리타존	249±60*
조합	188±45*
대조군에 대하여 *p<0.05	
모든 군에 대하여 **p<0.05	

본 연구는 트로글리타존의 유용한 트리글리세리드 저하 효과가 화합물 G 또는 화합물 J와 조합할 때 유지되는 것을 나타낸다. 주목할 것은, FBPase 억제제 단독요법에 의해 나타낸 트리글리세리드의 증가는 인슐린 증감제와 조합에서 억제되었다.

<실시예 P>

ZDF 래트에서 트로글리타존과 FBPase 억제제 (화합물 G), 및 트로글리타존과 FBPase 억제제의 전구약 (화합물 J)의 조합 치료법-혈장 인슐린에 대한 효과

인간의 심각한 유형 2 당뇨병은 종종 췌장의 베타-세포 기능의 황폐와 연관되며, 결과적으로 고혈당증의 정도에 적절한 인슐린의 양을 분비하는 췌장의 무능력과 연관이 있다. 또한 이러한 진행은 ZDF 래트에서 명백하였다. 처음에 동물은 상승된 혈액내 글루코오스 수치에 대한 보상으로 인슐린과잉혈증 상태를 겪었으나, 결과적으로 췌장의 과잉자극이 인슐린 분비를 감소시키고, 인슐린부족혈증을 발생시켰다 (Pickavance L et al 1998). 본 연구의 목적은 인슐린 증감제와 FBPase 억제제의 조합 치료법에 의해 수행되는 개선된 혈당 조절이 췌장의 베타-세포 기능의 황폐를 약화시킬 수 있는지를 결정하는 것이었다.

실시예 N에서 기술된 연구의 치료 마지막 날에, 각각의 래트를 할로탄으로 마취하고, 후부 정맥으로부터 혈액 샘플을 채취하였다. 혈장을 원심분리하여 제조한 후 인슐린 수치를 제조자의 지시 (암머삼 라이프 사이언스 (Amersham Life Sciences))에 따라서 효소-결합된 면역분석 키트로 측정하였다. 군들 사이의 차이를 터키-크라마 포스트 호크 시험으로 분산 분석하여 평가하였다. 유의수준 $p<0.05$ 에서 결과를 고려하였다.

대조군 래트와 트로글리타존 또는 화합물 G 중 하나의 단독요법에서의 래트 사이에 혈장 인슐린 수치에 있어서 차이가 거의 없었다 (하기 표 참조). 그러나, 조합 치료법은 모든 다른 군에 비교하여 혈장 인슐린 수치에서 상당한 증가를 보였으며, 사실상 당뇨병이 아닌 경향의 마른 ZDF 래트에서 관찰된 것과 유사한 수치로 복구되었다 (Pickavance et al 1998).

치료	혈장 인슐린 (ng/ml) (평균±SEM)
대조군	1.88±0.3
화합물 G	1.94±0.21
트로글리타존	3.61±1.03
조합	8.23±2.67*
모든 군에 대하여 * $p<0.05$	

데이터는 조합 치료법이 상승효과적으로 췌장의 내분비 기능을 향상시킨다는 것을 나타낸다; 인슐린 수치가 조합 치료법 군에서만 대조군에 비하여 상당히 증가하였다. 혈장 인슐린에서의 이러한 증가는 췌장 섬 세포에 있어서 지방독성 (Unger, 1997) 및 글루코오스독성 (Leahy, 1990)을 잠재적으로 반전시킬 수 있다. 지방독성의 저하는 트로글리타존 (실시예 O)의 트리글리세리드 저하 효과로부터 기인될 수 있으나, 글루코오스독성의 저하는 트로글리타존과 화합물 G (실시예 N)의 조합된 글루코오스 저하 효과로부터 기인될 수 있다.

<실시예 Q>

ZDF 래트에서 트로글리타존과 FBPase 억제제 (화합물 G), 및 트로글리타존과 FBPase 억제제의 전구약 (화합물 J)의 조합 치료법-혈액내 락테이트에 대한 효과

본 연구의 목적은 혈액내 락테이트 수치에 대한 조합 치료법의 효과를 결정하는 것이었다.

트로글리타존-화합물 G 조합 연구 0, 3, 7, 10 및 14 일째 날에, 트로글리타존-화합물 J 조합 연구의 0, 7, 14 및 21 일째 날에 꼬리 정맥으로부터 혈액 샘플을 얻었다 (연구 프로토콜은 실시예 N에서 기술하였다). 과염소산으로 산성화시키고, 원심분리하여 맑게 한 후, 락테이트를 제조자 (시그마 케미칼 컴퍼니사)의 지시에 따라서 표준 키트로 측정하였다.

화합물 G와 화합물 J 단독요법 군에 대한 기준 혈액내 락테이트 수치는 각각 1.98 ± 0.17 mM와 2.24 ± 0.08 mM였다. 연구 기간 중 기준을 넘긴 최대 혈액내 락테이트 증가는 화합물 G 단독요법에 대하여 2.5 배이고, 화합물 J 단독요법에 대하여 3 배였다. 혈액내 락테이트는 전형적으로 상기 군의 기준의 2 배로 증가하였다. 임의의 측정 날짜에서 대조군 또는 조합 군에 있어서 혈액내 락테이트는 기준 (~ 2 mM)을 넘어 증가하지 않았다.

트로글리타존의 조합 치료법은 FBPase 억제제 또는 FBPase 억제제 전구약 단독요법 군에서 관찰되는 혈액내 락테이트 증가를 억제하였다. 이에, 조합 치료법은 FBPase 억제제와 그의 전구약의 안정성 프로필을 개선시키는 기대치 못한 효과를 가질 수 있다.

<실시예 R>

ZDF 래트에서 로시글리타존과 FBPase 억제제 (화합물 G)의 조합 치료법-혈액내 글루코오스에 대한 효과

본 연구는 로시글리타존과 화합물 G의 조합 치료법이 약제 중 하나가 단독으로 투여될 때에 비하여 Zucker 다이아베틱 패티 (ZDF) 래트에 있어서 개선된 혈당 조절을 야기시키는 지에 대하여 다뤘다.

본 연구에 대한 프로토콜은 하기 변화를 제외하고는 실시예 N에서 트로글리타존-화합물 G 조합으로 기술된 것과 동일하였다: (a) 혈액내 글루코오스 수치가 600 mg/dl 초과인 래트가 본 연구에 포함되었다; (b) 사용된 로시글리타존의 투여량은 ZDF 래트의 당뇨병의 발병을 예방하는 투여량으로 보고된 문헌에 기초하여 0.0045%였다 (Smith et al 1997); (c) 연구 기간은 25 일이었다.

혈액내 글루코오스 수치는 대조군과 비교하여 모든 처리 군에서 상당히 감소하였다. 조합 군에서의 혈액내 글루코오스 저하는 보다 잘 공지되어 있으나 로시글리타존 또는 화합물 G 단독요법 군에서와 거의 차이가 없었다. 하기 표에 예시한 바와 같이, 로시글리타존에 대한 반응은 상당히 변화가능하며, 조합 치료법의 기대되는 효과 보다 더 낮은 인자였다. 그러나, 로시글리타존 치료법과 더불어 화합물 G를 첨가하는 치료법은 명백하게 유리하였다; 10 마리 래트 중 6 마리만이 로시글리타존 단독요법 군의 치료법에 반응한 반면, 조합 치료법에서는 10 마리 래트 중 10 마리가 모두 반응하였다.

치료	혈액내 글루코오스의 변화 (mg/dl)(25 일 대 0 일)	반응 마리수 ^a
대조군	+113±52	2/9
화합물 G	-120±34*	8/9
로시글리타존	-107±78*	6/10
조합	-207±44*	10/10
^a 혈액내 글루코오스 수치가 0 일 보다 25 일에 더 낮았던 래트 대조군에 비하여 *p<0.05		

또한, 본 연구의 ZDF 래트에서 관찰된 로시글리타존에 대한 다양한 반응은, 관찰된 공복시 혈장 글루코오스의 감소가 45 mg/dl 미만 (환자의 60%) 내지 140 mg/dl (환자의 25%) 이상의 범위였다는 것이 임상 시험으로 나타났다 (Patel et al 1990). 개선된 혈당 조절 뿐 아니라 다른 치료 군에 대한 조합 치료법에서의 래트의 높은 반응률에 대한 경향에 기초하여, 본 연구는 FBPase 억제제의 동시 투여가 로시글리타존 단독요법시 환자에게 유리하다는 것을 나타낸다.

<실시예 S>

혈액내 글루코오스에 대한 db/db 마우스에서 트로글리타존과 FBPase 억제제 (화합물 G)의 조합 치료법의 효과

ZDF 래트와 같은 db/db 마우스는 비만증, 증가된 간의 글루코오스 산출량, 인슐린 내성 및 고혈당증을 포함하여 다수의 인간 당뇨병의 특징을 나타내는 유형 2 당뇨병의 표준 모델이다 (Coleman and Hummel 1967). 본 연구의 목적은 인슐린 증감제 (트로글리타존)와 FBPase 억제제 (화합물 G)의 조합 치료법이 약제 중 하나가 단독인 치료법일 때 보다 양호한 고혈당증 억제 활성을 제공할 수 있는지를 결정하는 것이었다.

8 주 된 수컷 db/db 마우스를 잭슨 랩 (Jackson Labs) (바 하버, 메인 소재 (Bar Harbor, Maine))으로부터 구입하였다. 마우스를 표준 사육 조건하 (25 °C, 12 시간 광, 12 시간 암 주기)에서 유지시키고, 분말 푸리나 5008 사료와 물을 주었다. 10 주 제에, 혈액내 글루코오스가 400 mg/dl 초과 900 mg/dl 미만인 동물을 선별하고, 4 개의 치료군 (n=5-6/군)으로 나눴다. 치료는 대조군, 트로글리타존, 화합물 G, 및 트로글리타존과 화합물 G의 조합 치료법이었다. 트로글리타존을 0.1% 먹이 혼합물과 투여하고, 화합물 G를 0.4% 먹이 혼합물과 투여하였다. 치료를 18 일 동안 하였다. 선별된 트로글리타존의 투여량 (0.1%)은 상기 모델에서 가능할 수 있는 최대의 혈액내 글루코오스 저하를 나타내는 것으로 보고되었다 (Fujiwara et al., 1995). 또한, 선별된 화합물 G의 투여량 (0.4%)은 최대 투여량이었다; 6 일 지표 연구는 고투여량 (0.6%)이 추가의

잇점이 없음을 나타내었다. 헤모큐 글루코오스 분석기 (미국, 캘리포니아주 미션 비에조 소재 헤모큐 인크사)로 꼬리 정맥 샘플로 혈액내 글루코오스 수치를 측정하였다. 평균에 대한 표준오차를 가감한 평균으로 수치를 표현하였다. 터키-크라머 포스트 호크 (Tukey-Kramer post hoc) 시험으로 분산 분석으로 군들 사이의 차이를 평가하였다. 유의 수준 $p < 0.05$ 에서 결과를 고려하였다.

하기 표에서 나타낸 바와 같이, 치료 마지막 날 (18 일)에, 조합 군에 있어서 혈액내 글루코오스 조절은 대조군에서 뿐 아니라 트로글리타존과 화합물 G 단독요법 군에서 보다 상당히 감소하였다.

치료	혈액내 글루코오스 (mg/dl)	
	0 일	18 일
대조군	707 ± 65	870 ± 32*
화합물 G	708 ± 55	646 ± 37
트로글리타존	710 ± 44	509 ± 70
조합	709 ± 42	263 ± 49**
모든 군에 대하여 * $p < 0.05$		
모든 군에 대하여 ** $p < 0.05$		

트로글리타존과 화합물 G의 조합 치료법은 db/db 마우스의 고혈당증을 현저하게 감소시켰으며, 약제 중 하나를 단독으로 치료할 때 보다 훨씬 효과적이었다. 데이터는 인슐린 증감제와 FBPase 억제제의 조합 치료법이 유형 2 당뇨병의 치료에 임상적으로 유리할 수 있음을 나타내었다.

<실시예 T>

db/db 마우스에 있어서 트로글리타존과 FBPase 억제제 (화합물 A)의 조합 치료법-혈액내 글루코오스에 대한 효과

성숙한 db/db 마우스를 트로글리타존의 최대 투여량으로 치료하면 유형 2 당뇨병인 상기 동물 모델의 고혈당증 특성을 일부 감소시켰다 (Fujiwara et al., 1995). 본 연구의 목적은 FBPase 억제제와 화합물 A의 조합 치료법이 트로글리타존의 최대 투여량으로 치료된 db/db 마우스의 혈당 조절을 더 개선시킬 수 있는 지를 결정하는 것이었다.

9 주된 수컷 C57BL/KsJ-db/db 마우스를 잭슨 연구실 (바 하버, 마인 소재)로부터 구입하였다. 마우스를 표준 사육 조건 하 (25 °C, 12 시간 광, 12 시간 암 주기)에서 유지시키고, 할란-테크라드 (Harlan-Teklad) 마우스 사료 및 물을 주었다. 약 11 주 짜에, 340 및 450 mg/dl 사이의 수치를 가지는 마우스를 선별하고, 통계학적으로 동등한 군 ($n = 6/\text{군}$)으로 나눴다. 1 군 (대조군)에 분말 푸리나 5008 사료만을 주었다. 2 군 및 3 군에 7 일 동안 분말 푸리나 5008 혼합물 (0.1%)로서 트로글리타존을 주었다. 이 투여량은 상기 모델의 트로글리타존의 최대 저혈당증 효과를 나타내는 것으로 보고되어 있다 (Fujiwara et al 1995). 연구 4 일째와 7 일째 날에 250 mg/kg의 투여량으로 3 군에 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400) 중에 화합물 A를 경구적으로 투여하였다. 헤모큐 글루코오스 분석기 (미국 캘리포니아주 미션 비에조 소재 헤모큐 인크사)에 의해 꼬리 정맥 샘플로 혈액내 글루코오스 수치를 측정하였다. 수치를 평균에 대한 표준오차를 가감한 평균으로 표현하였다. 군들 사이의 차이를 터키-크라머 포스트 호크 시험으로 분산 분석하여 평가하였다. 유의 수준 $p < 0.05$ 에서 결과를 고려하였다.

연구 4 일 짜, 기대되는 바와 같이 트로글리타존-처리된 군 (2 및 3)은 비처리된 대조군 (1 군)에서 보다 상당히 낮게 공급된 혈액내 글루코오스 값을 나타냈다.

군	치료	혈액내 글루코오스 (mg/dl) (4 일, am 8 시)
1	대조군	336.5 ± 13.4
2	트로글리타존	240 ± 21.3*
3	트로글리타존	237.5 ± 18.5*
1 군에 대하여 * $p < 0.05$		

상기 측정에 따라서, 3 군을 비히클과 등량의 부피로 화합물 A와 1 군 및 2 군을 단독으로 경구 투여하였다. 투여 9 시간 후, 혈액내 글루코오스 수치가 대조군 (1 군)에서 증가하였고, 2 군에서는 실질적으로 동일하게 유지되었으나, 화합물 A-처리된 군 (3 군)에서는 30% 정도로 상당히 감소되었다.

군	치료	혈액내 글루코오스 (mg/dl) (4 일, pm 5 시)
1	대조군	376.5±8.4
2	트로글리타존	232.5±17*
3	트로글리타존/화합물 A	167±10.3**
1 군에 대하여 *p<0.05		
1과 2 군에 대하여 **p<0.05		

연구 7 일 째에, 화합물 A (3 군) 또는 비히클 (1과 2 군)의 두번째 투여량을 투여하였다. 6 시간 동안 약물/비히클 투여 후에 먹이를 중단하였다. 하기 표에 나타난 바와 같이, 3 군의 마우스 (조합 치료법)는 치료 기간 동안 2 군의 마우스 (트로글리타존 단독요법) 보다 평균 44% 낮은 혈액내 글루코오스 수치를 달성하였다.

		혈액내 글루코오스 (mg/dl)	
군	치료	7 일, am 8 시	7 일, pm 2 시
1	대조군	392 13.3	279.5±19
2	트로글리타존	237 25.5	195±12.1*
3	트로글리타존/화합물 A	243 20.4	109/5±10.7**
1 군에 대하여 *p<0.05			
1과 2 군에 대하여 **p<0.05			

트로글리타존과 화합물 A의 조합 치료법은 트로글리타존이 단독으로 투여될 때보다 먹이를 준 상태와 절식한 상태 모두에서 상당히 낮은 혈액내 글루코오스 수치를 나타냈다. 본 연구는 인슐린 증감제 치료법시 환자의 치료 섭생에 FBPase 억제제를 첨가하는 것이 상당히 개선된 혈당 조절을 제공할 수 있다는 것을 제시한다.

<참고문헌>

Coleman DL, Hummel KP (1967) Diabetologia 3:238-248

Fujiwara T et al (1995) Metabolism 44:486-490

Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR et al (1998) N. Engl. J. med.

338:867-872

Leahy JK (1990) Diabetes Care 13:992-1010

Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB (1999) Diabetes, Obesity &

Metabolism 1:165-172

Pickavance L, Widdowson PS, King P, Ishii S, Tanaka H, Williams G

(1998) Br. J. Pharmacol. 125:767-770

Smith S, Lister C, Hughes M, Buckingham R (1997) Diabetes 46,

supplement 1, abstract 577

Sreenan S, Sturis J, Pugh W et al (1996) Am. J. Physiol. 271:E742-747

Unger RH (1997) Trends Endocrinol. metab. 8:276-28

발명의 효과

본 발명에 의해, 예기치 못한 놀라운 상승효과를 갖는 인슐린 증감제와

FBPase 억제제의 조합 조성물을 수득할 수 있으며, 이를 사용하여 당뇨병 및 혈액내 글루코오스 수치의 조절, 인슐린 감작성의 개선, 인슐린 수치의 감소 또는 인슐린 분비의 증가가 유용한 기타 질병을 더욱 효과적으로 개선시킬 수 있다.