



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년03월24일

(11) 등록번호 10-1719758

(24) 등록일자 2017년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07H 7/04 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01)  
C07D 305/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7002034

(22) 출원일자(국제) 2012년06월25일

심사청구일자 2014년07월04일

(85) 번역문제출일자 2014년01월24일

(65) 공개번호 10-2014-0057527

(43) 공개일자 2014년05월13일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2012/000868

(87) 국제공개번호 WO 2013/000275

국제공개일자 2013년01월03일

(30) 우선권주장

201110188186.4 2011년06월25일 중국(CN)

201110435397.3 2011년12월22일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌

US20100171418 A1\*

W02005092877 A1

EP01696708 A1

JP2000149320 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

수안주 파마 코퍼레이션 리미티드

중국 산둥 250101 지난 내셔널 하이-테크 디벨롭먼트 존 티안첸 스트리트 2518

(72) 발명자

우, 프랭크

중국 산둥 250101 지난 하이-테크 디벨롭먼트 존 순후아 로드 750 유니버시티 사이언스 앤 테크놀로지 파크 비302

(74) 대리인

한라특허법인(유한)

전체 청구항 수 : 총 13 항

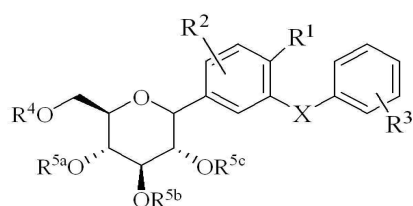
심사관 : 황상필

(54) 발명의 명칭 씨 글루코사이드 유도체

### (57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I에 의해 나타내는 화합물, 그의 유도체 및 그의 용도를 포함한다:

화학식 I



상기 식들에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup> 및 X는 상기 명세서에서와 같이 정의된다.

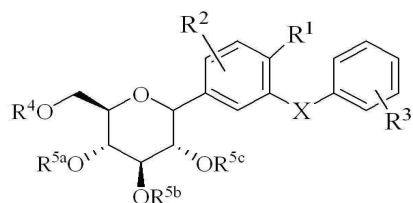
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I에 의해 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체:

화학식 I



$R^1$ 이 할로젠 또는 -CN을 나타내고;

$R^2$ 가 수소를 나타내고;

$R^3$ 이  $OR^8$ , 또는 7 내지 12원 스피로-고리 그룹을 나타내고;

$R^8$ 이 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 6 내지 12원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 12원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;

$R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 가 각각 수소를 나타내고;

X가 메틸렌이고;

상기 스피로-고리 그룹 및 축합된-고리 그룹이  $C_{1-6}$ 알킬 및  $C_{1-6}$ 알콕시를 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있다.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

$R^1$ 이 할로젠 또는 -CN을 나타내고;

$R^2$ 가 수소를 나타내고;

$R^3$ 이  $OR^8$ , 또는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹을 나타내고;

$R^8$ 이 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 6 내지 10원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 10원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;

$R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 가 각각 수소를 나타내고;

X가 메틸렌이고;

상기 스피로-고리 그룹 및 축합된-고리 그룹이  $C_{1-4}$ 알콕시 및  $C_{1-4}$ 알킬을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있는

화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서,

$R^1$ 이 할로젠을 나타내고;

$R^2$ 가 수소를 나타내고;

$R^3$ 이  $OR^8$ , 또는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹을 나타내고;

$R^8$ 이 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 6 내지 10원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 10원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;

$R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 가 각각 수소를 나타내고;

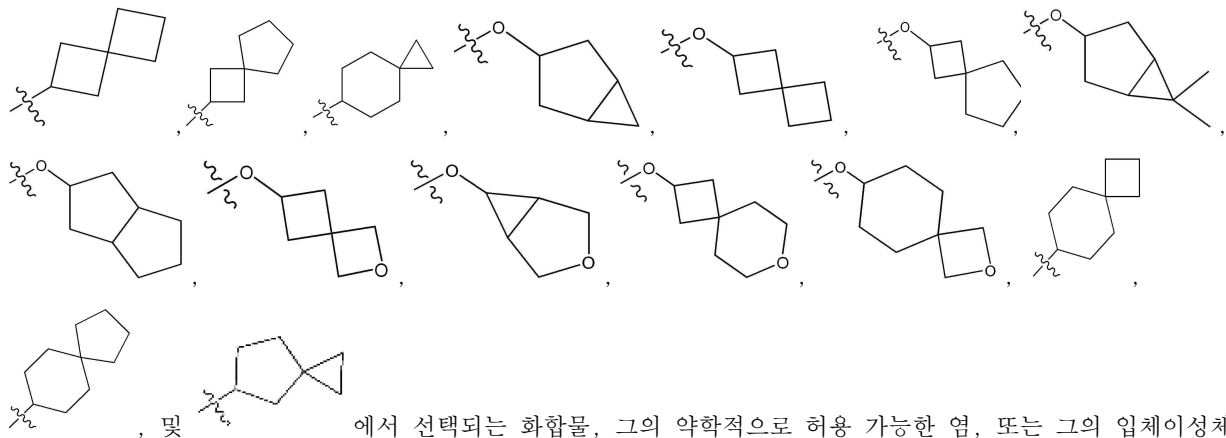
X가 메틸렌인

화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

$R^3$ 이

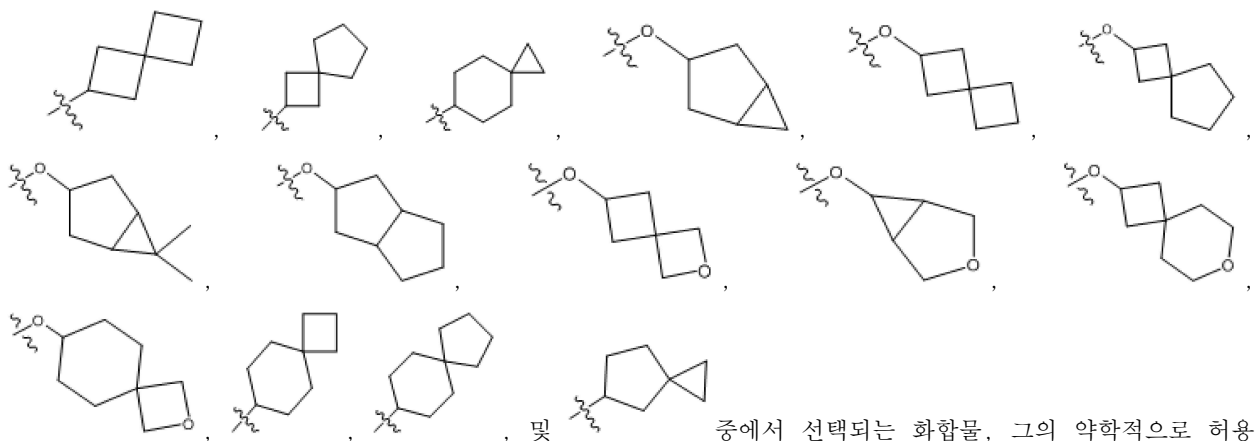


에서 선택되는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체.

### 청구항 5

제 2 항에 있어서,

상기  $R^3$ 이



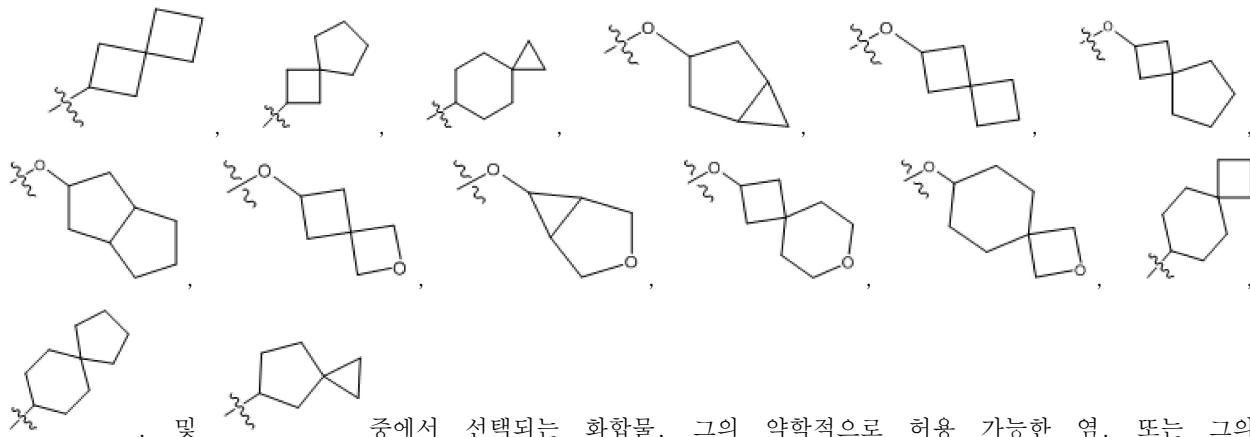
중에서 선택되는 화합물, 그의 약학적으로 허용

가능한 염, 또는 그의 입체이성체.

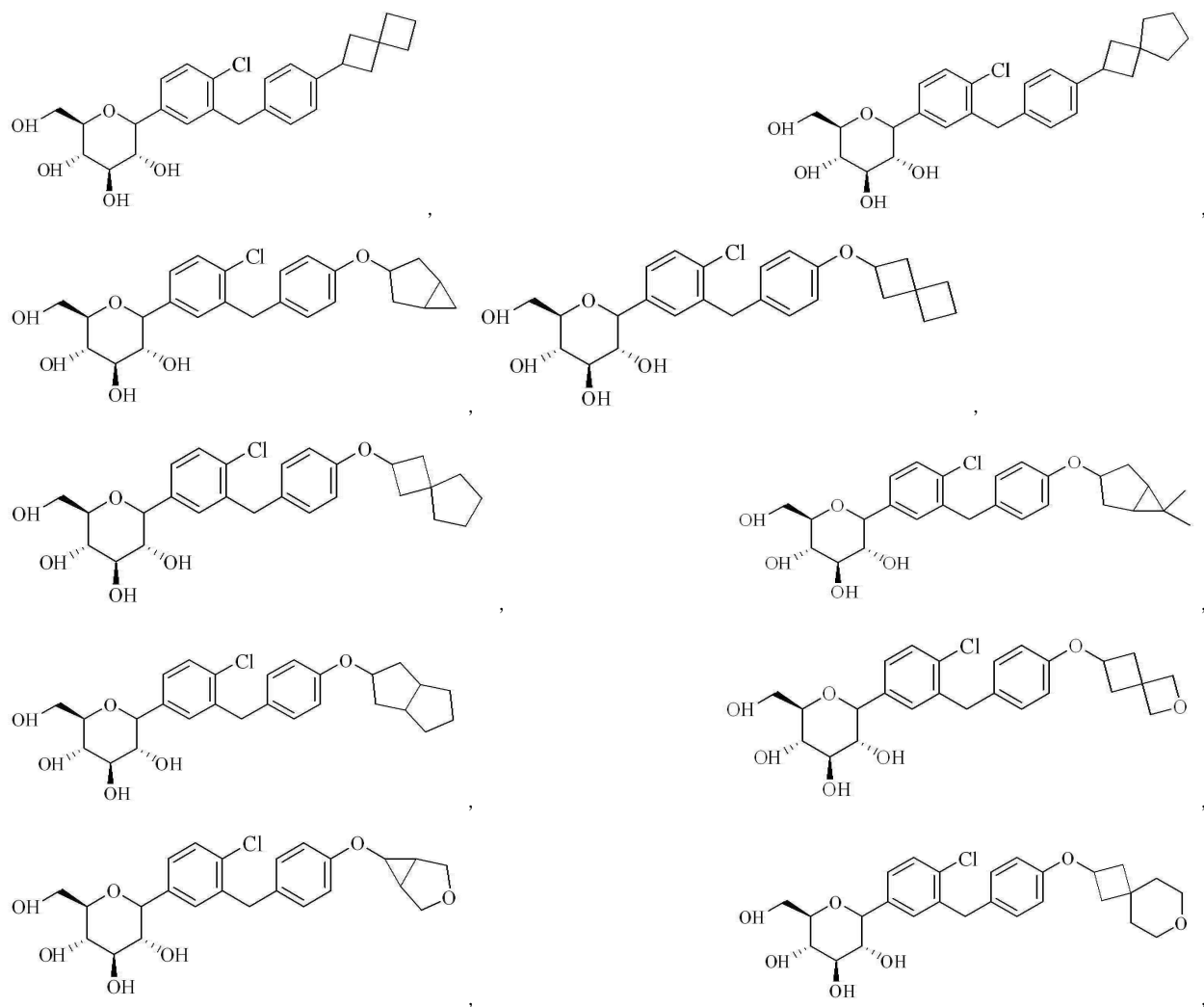
## 청구항 6

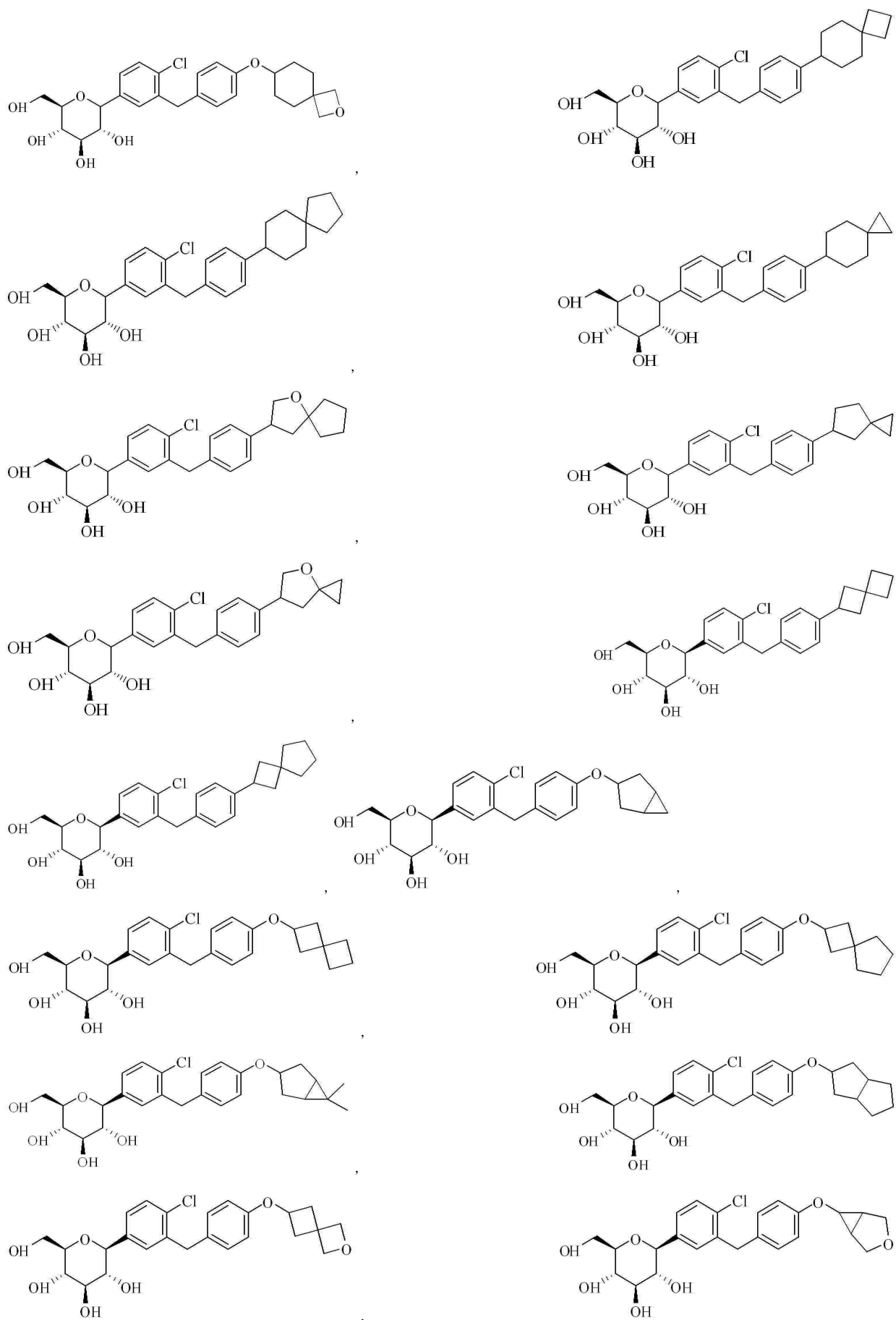
제 3 항에 있어서,

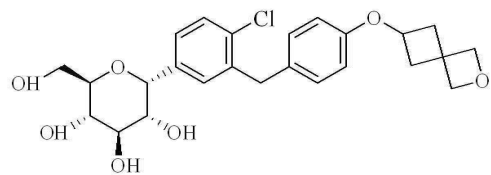
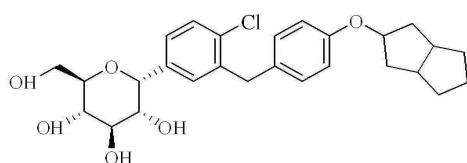
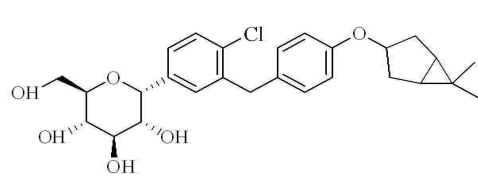
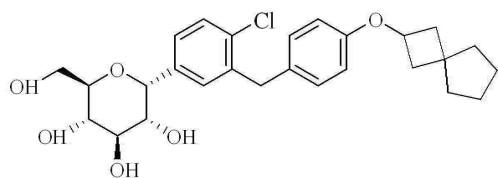
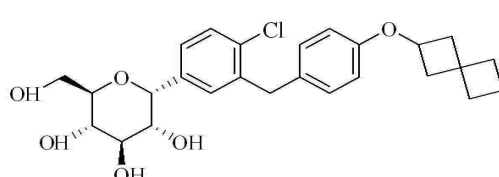
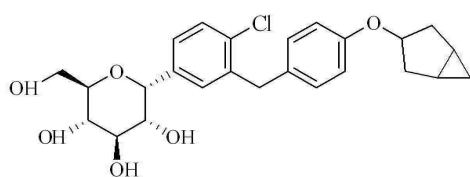
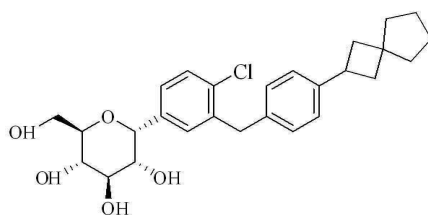
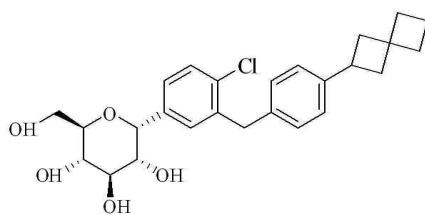
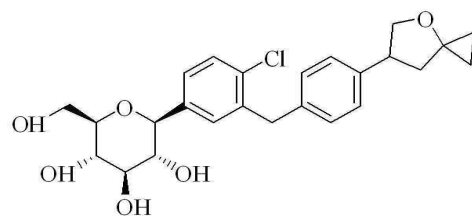
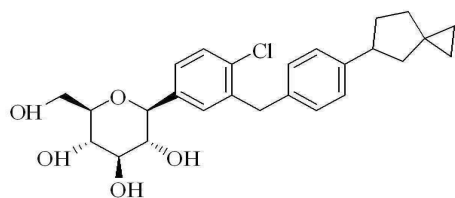
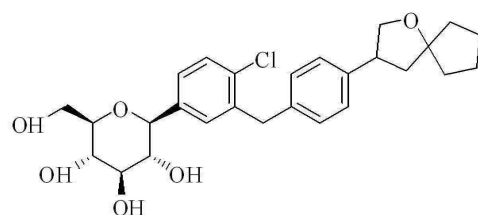
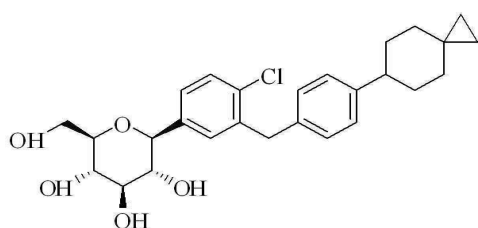
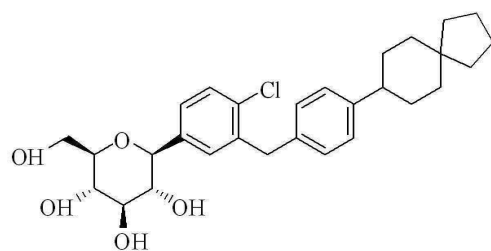
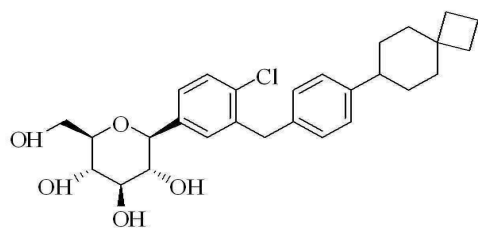
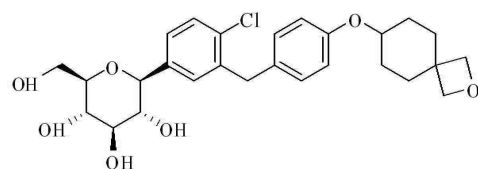
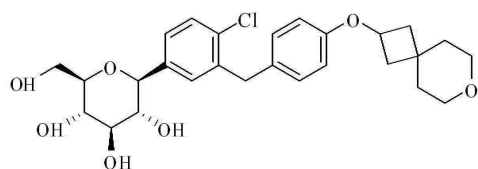
상기  $R^3$ 이

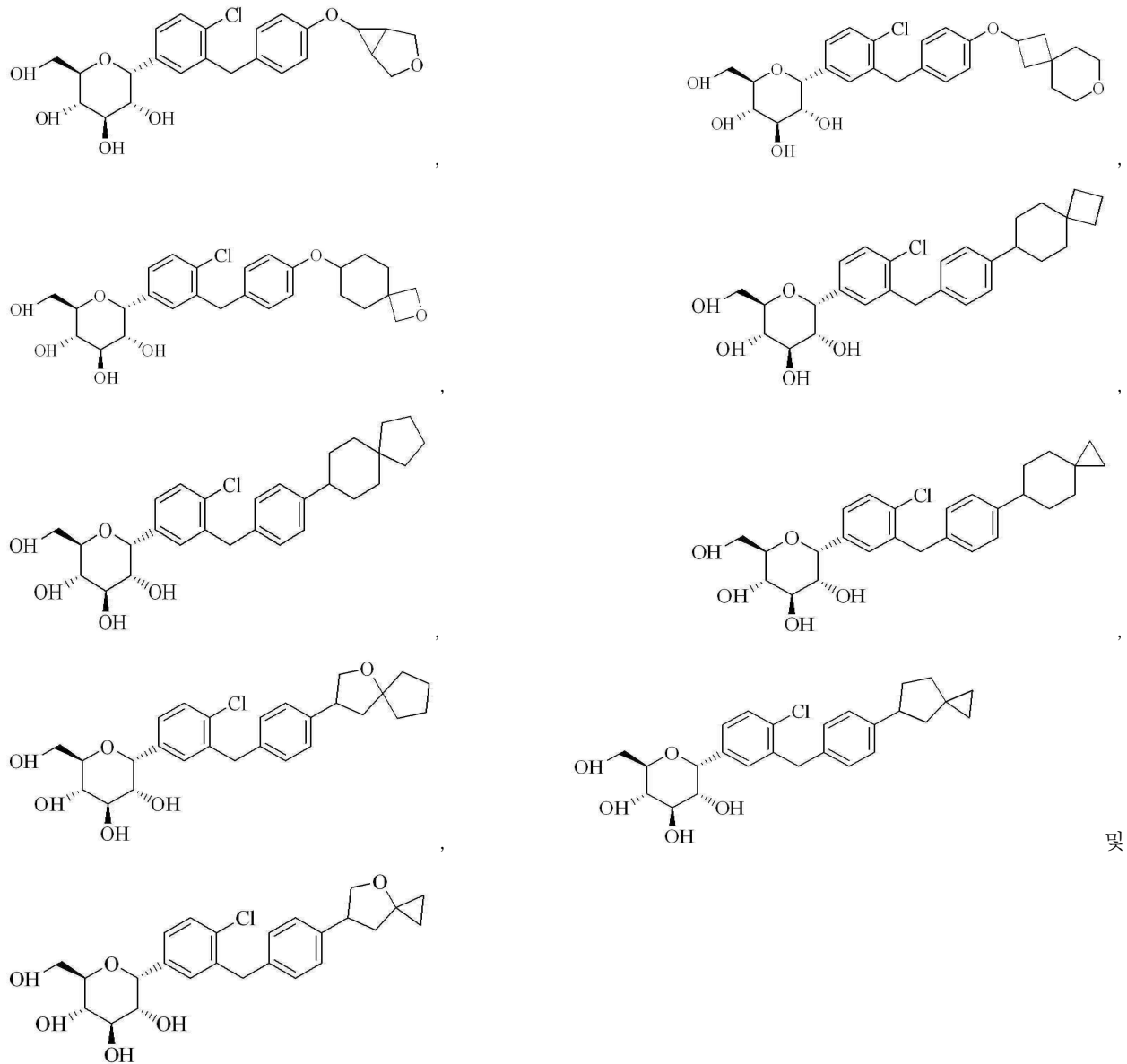


## 청구항 7









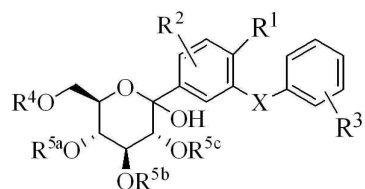
및

로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체.

#### 청구항 8

화학식 II에 의해 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체:

화학식 II



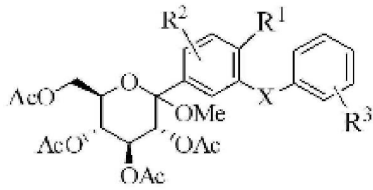
상기 화학식 II는 제 1 항의 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 중간체이고,

상기 식들에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$  및 X는 제 1 항에서와 같이 정의된다.

#### 청구항 9

화학식 III에 의해 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체:

화학식 III



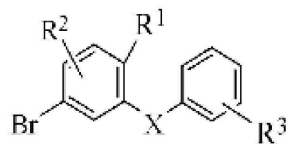
상기 화학식 III은 제 1 항의 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 중간체이고,

상기 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 X는 제 1 항에서와 같이 정의된다.

청구항 10

화학식 IV에 의해 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체:

화학식 IV



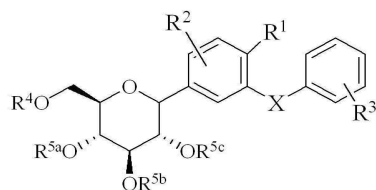
상기 화학식 IV는 제 1 항의 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 중간체이고,

상기 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 X는 제 1 항에서와 같이 정의된다.

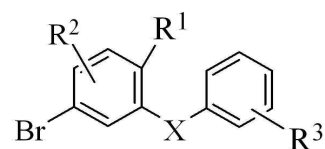
청구항 11

하기 화학식 IV에 의해 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체, 및 하기 화학식 V에 의해 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체를 친핵 반응시킴을 포함하는, 하기 화학식 I에 의해 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체의 제조 방법:

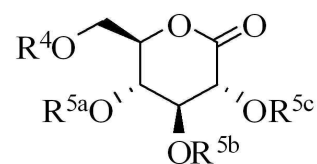
화학식 I



화학식 IV



화학식 V



상기 식들에서,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$  및 X는 제 1 항에서와 같이 정의된다.

## 청구항 12

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 함유하는 인슐린-의존성 당뇨병, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 인슐린 내성 질병, 또는 비만의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

## 청구항 13

인슐린-의존성 당뇨병, 비-인슐린-의존성 당뇨병, 인슐린 내성 질병, 또는 비만의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 나트륨 글루코스 공동수송체 억제제로서 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 입체이성체의 사용방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 약학 기술 분야에 속하며, 보다 구체적으로 화학식 I로 나타내는 C-글루코사이드 유도체, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 쉽게 가수분해 가능한 에스터, 그의 입체이성체 및 그의 중간체, 이들 화합물 및 이들의 중간체의 제조 방법, 이들 화합물을 함유하는 약학 제형 및 약학 조성물, 및 당뇨병, 예를 들어 인슐린-의존성 당뇨병(I형 당뇨병), 비-인슐린-의존성 당뇨병(II형 당뇨병) 등, 그 밖에 인슐린 내성 질병을 포함한 다양한 당뇨병-관련된 질병 및 비만증의 치료 및/또는 예방을 위한 나트륨 글루코스 공동수송체(SGLT) 억제제로서 본 발명의 C-글루코사이드 유도체의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 전세계적으로 대략 100,000,000 명의 사람들이 II형 당뇨병을 가지며, 상기 당뇨병은 과도한 간 글루코스 생산 및 말초 인슐린 내성에 의해 야기된 고혈당증을 특징으로 한다. 상기 고혈당증은 당뇨 합병증을 형성하는 주요 위험 인자인 것으로 간주되며 추정상 II형 당뇨병 말기의 인슐린 분비 장애와 직접적으로 관련되는 것으로 여겨진다. 따라서, II형 당뇨병이 있는 환자에서 혈당의 정상화가 인슐린의 영향을 개선시킬 수 있음을 예상할 수 있다. 현재 공지된 당뇨병 치료 약물, 예를 들어 설포닐유레아, 티아졸리딘디온, 다이메틸 바이구아나이드, 및 인슐린은 잠재적인 부작용을 가지며, 따라서 유효하게 경구 투여될 수 있는 신규의 안전한 당뇨병 치료 약물을 개발할 필요가 있다.

[0003] 신장에서, 글루코스는 신장 사구체를 통해 자유롭게 여과되나(약 180 g/d) 근위 곡 세뇨관에서 거의 능동적으로 운반되어 재흡수될 수 있다. 다른 것들 중에서도, 2 개의 나트륨-글루코스 수송체, 즉 SGLT1 및 SGLT2, 특히 SGLT2는 글루코스 재흡수에 중요한 영향을 미친다. SGLT2는 오직 근위 세뇨관의 S1 섹션에서만 막관통 단백질 특이적으로 발현한다. 그의 주요 생리기능들 중 하나는 상기 신장 세뇨관을 통해 흐르는 혈액 중 글루코스를 흡수하는 것이다(상기 재흡수의 90%를 형성한다). SGLT2는 1:1 나트륨-글루코스의 비로 수송한다. 상기 SGLT-2 억제제는 다량의 글루코스가 소변을 통해 배출되도록 상기 신장 세뇨관에서의 혈당의 흡수를 억제할 수 있다. SGLT1은 주로 원위 곡 세뇨관에서 주로 발현하며, 상기 재흡수의 10%를 형성한다. SGLT1은 2:1 나트륨-글루코스의 비로 수송한다. 또한, SGLT1은 장관 및 다른 조직에서도 또한 발견된다.

[0004] 이들 수송체는 Na<sup>+</sup>/ATPase 펌프를 통해 그들의 기능을 발휘하고 글루코스 수송체-2(GLUT2)를 통해 혈액으로 수송한다. 이는 가장 잠재적인 약물 표적이 SGLT2 수송체임을 가리키며, 그 이유는 한편으로 글루코스에 대한 그의 절대적인 재흡수와 다른 한편으로 단지 신장에서의 그의 발현 때문이다. 가족형 신증으로부터의 요당에 대한 연구에서, 상기 경로의 가능성이 확인되었다. 상기 가족형 신증으로부터의 요당은 주로 비-정량적인 요당(약 10 내지 120 g/d)으로서 나타나지만, 상기 환자는 양호한 일반적인 상태에 있으며 건강에 대해 발견되는 만성적인 부작용들은 갖지 않는다. 이러한 양성 요당은 주로 상기 SGLT-2 수송체의 유전자 돌연변이에 의해 야기되며, 이는 SGLT-2에 대한 선택적인 약물학적 억제가 추정상 요당의 유도를 제외한 부작용을 생성시키지 않을 것임을 가리킨다. 그러나, SGLT-1 억제는 글루코스-갈락토스 흡수불량 증후군을 야기할 것이며, 이는 탈수증을 발생시킬 수도 있다.

[0005] 고혈당을 치료하기 위해 상기 신장 글루코스의 재흡수를 억제하는 SGLT-2 수송체에 대한 작용에 의해, 당뇨병을 치료하기 위한 새로운 경로가 제공된다. 상기 경로는 II형 당뇨병의 병태생리학에 직접적으로 작용할 수는 없지만, 신장에서 글루코스의 배출을 증가시킴으로써 혈당을 감소시키는 것은 순 에너지의 결손을 야기하여 체중 손실을 촉진하고 비만 상태를 간접적으로 개선시킬 수 있다. 상기 연구에서 이러한 약물을 기존의 혈당 감소 약물 또는 인슐린과 함께 사용할 수 있으며 이는 저혈당의 보다 낮은 위험과 체중 손실의 잠재적인 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 오랜 임상 실험에서의 안전성 및 유효성은 결국 상기 SGLT-2 억제제가 II형 당뇨병의 약학적 치료에 한 자리를 차지할 수 있는지의 여부를 결정할 것이다.

[0006] 다른 것들 중에서도, 특허 문헌, 예를 들어 WO 0127128 및 US 2005209166은 SGLT-2 억제제로서 일련의 화합물을 개시한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 화학식 I로 나타내는 C-글루코사이드 유도체, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 쉽게 가수분해 가능한 에스터, 그의 입체이성체 및 그의 중간체, 이들 화합물 및 이들의 중간체의 제조 방법, 이들 화합물을 함유하는 약학 제형 및 약학 조성물, 및 당뇨병, 예를 들어 인슐린-의존성 당뇨병(I형 당뇨병), 비-인슐린-의존성 당뇨병(II형 당뇨병) 등, 그 밖에 인슐린 내성 질병을 포함한 다양한 당뇨병-관련된 질병 및 비만증의 치료 및/또는 예방을 위한 나트륨 글루코스 공동수송체(SGLT) 억제제로서 본 발명의 C-글루코사이드 유도체의 용도에 관한 것이다.

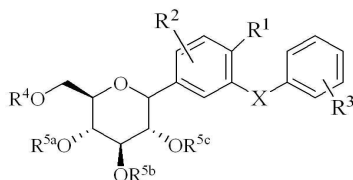
### 과제의 해결 수단

[0008] 발명의 요약

[0009] 본 발명은 하기의 기술적 해법들을 제공한다:

[0010] 하기 화학식 I로 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 쉽게 가수분해 가능한 에스터 또는 그의 입체이성체:

[0011] [화학식 I]



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소,  $-OH$ ,  $-OR^6$ , 알킬,  $-CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ , 할로젠,  $-CN$ ,  $C_{2-6}$ 알킬닐,  $C_{2-6}$ 알케닐, 사이클로알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알킬닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐- $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{2-4}$ 알킬닐- $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $-NR^7R^{7a}$ , 카보닐,  $-COOR^{6a}$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^{7b}$ ,  $-CH(OH)R^{7c}$ ,  $-CH(OR^{6g})R^{7d}$ ,  $-CONR^7R^{7a}$ ,  $-NHCOR^{6b}$ ,  $-NHSO_2R^{6c}$ ,  $-NHSO_2$ 아릴, 아릴,  $-SR^{6d}$ ,  $-SOR^{6e}$ ,  $-SO_2R^{6f}$ ,  $-SO_2$ 아릴을 나타내거나, 또는

[0015]  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 고리 또는 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 14원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0016]  $R^3$ 은  $OR^8$ , 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹, 또는 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;

- [0017]  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 는 각각 수소,  $(C_{1-18}$ -알킬)카보닐,  $(C_{1-18}$ -알킬)옥시카보닐, 아릴카보닐, 또는 아릴- $(C_{1-3}$ 알킬)카보닐을 나타내고;
- [0018]  $R^8$ 은 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹, 또는 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;
- [0019]  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$  및  $R^{6f}$ 는 각각 알킬 또는 사이클로알킬, 또는 하나 이상의 탄소 원자가 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬을 나타내고;
- [0020]  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  및  $R^{7d}$ 는 각각 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 사이클로알킬을 나타내거나, 또는  $R^7$  및  $R^{7a}$ 가 이들이 결합된 질소와 함께 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 14원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0021] X는 화학 결합, NH, O, S, SO,  $SO_2$  또는 알킬렌을 나타내고, 상기 알킬렌은 할로젠, 하이드록실,  $C_{1-4}$ 알킬, 사이클로알킬,  $C_{1-4}$ 알콕시, 및 할로젠에 의해 치환된  $C_{1-4}$ 알킬을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있으며;
- [0022] 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 스피로-고리 그룹, 가교된-고리 그룹 및 축합된-고리 그룹은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 카복실, 알킬, 알콕시, 아미노설포닐, 카바모일, 할로젠에 의해 치환된  $C_{1-4}$ 알콕시, 및 할로젠, 하이드록실, 아미노 및/또는 카복실에 의해 치환된  $C_{1-4}$ 알킬을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있고;
- [0023] 바람직하게는 상기 식에서,
- [0024]  $R^1$ 은 수소, -OH, -OR<sup>6</sup>, 알킬, -CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 할로젠 또는 -CN을 나타내고;
- [0025]  $R^2$ 는 수소를 나타내고;
- [0026]  $R^3$ 은 OR<sup>8</sup>, 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹, 또는 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;
- [0027]  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 는 각각 수소,  $(C_{1-18}$ -알킬)카보닐,  $(C_{1-18}$ -알킬)옥시카보닐, 아릴카보닐, 또는 아릴- $(C_{1-3}$ 알킬)카보닐을 나타내고;
- [0028]  $R^8$ 은 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹, 또는 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;
- [0029]  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$  및  $R^{6f}$ 는 각각 알킬 또는 사이클로알킬, 또는 하나 이상의 탄소 원자가 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬을 나타내고;
- [0030]  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  및  $R^{7d}$ 는 각각 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 사이클로알킬을 나타내거나, 또는  $R^7$  및  $R^{7a}$ 가 이들이 결합된 질소와 함께 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 14원 헤테로사이클릴을 형성하고;
- [0031] X는 화학 결합 또는 알킬렌을 나타내고, 상기 알킬렌은 할로젠, 하이드록실,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알콕시, 할로젠에 의

해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있으며;

- [0032] 상기 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 스피로-고리 그룹, 가교된-고리 그룹 및 축합된-고리 그룹은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 카복실, 알킬, 알콕시, 아미노설폰닐, 카바모일, 할로젠에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알콕시, 및 할로젠, 하이드록실, 아미노 및/또는 카복실에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있고;
- [0033] 바람직하게는 상기 식에서,
- [0034] R<sup>1</sup>은 수소, -OH, -OR<sup>6</sup>, 알킬, -CF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 할로젠 또는 -CN을 나타내고;
- [0035] R<sup>2</sup>는 수소를 나타내고;
- [0036] R<sup>3</sup>은 OR<sup>8</sup>, 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 또는 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;
- [0037] R<sup>8</sup>은 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 6 내지 12원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 12원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;
- [0038] R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 각각 수소를 나타내고;
- [0039] X는 메틸렌이고;
- [0040] 상기 스피로-고리 그룹, 축합된-고리 그룹 및 헤테로사이클릴은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 카복실, 알킬, 알콕시, 아미노설폰닐, 카바모일, 할로젠에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알콕시, 및 할로젠, 하이드록실, 아미노 및/또는 카복실에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있고;
- [0041] 바람직하게는 상기 식에서,
- [0042] R<sup>1</sup>은 할로젠 또는 -CN을 나타내고;
- [0043] R<sup>2</sup>는 수소를 나타내고;
- [0044] R<sup>3</sup>은 OR<sup>8</sup>, 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 또는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 7 내지 12원 스피로-고리 그룹을 나타내고;
- [0045] R<sup>8</sup>은 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 6 내지 12원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 12원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;
- [0046] R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 각각 수소를 나타내고;
- [0047] X는 메틸렌이고;
- [0048] 상기 스피로-고리 그룹, 축합된-고리 그룹 및 헤테로사이클릴은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 카복실, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, 아미노설폰닐, 카바모일을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있고;
- [0049] 더욱 바람직하게는 상기 식에서,
- [0050] R<sup>1</sup>은 할로젠 또는 -CN을 나타내고;
- [0051] R<sup>2</sup>는 수소를 나타내고;

[0052]  $R^3$ 은  $OR^8$ , 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 또는 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹을 나타내고;

[0053]  $R^8$ 은 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 6 내지 10원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 10원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;

[0054]  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 는 각각 수소를 나타내고;

[0055] X는 메틸렌이고;

[0056] 더욱 바람직하게는 상기 식에서,

[0057]  $R^1$ 은 할로젠을 나타내고;

[0058]  $R^2$ 는 수소를 나타내고;

[0059]  $R^3$ 은  $OR^8$ , 7 내지 10원 스피로-고리 그룹을 나타내고;

[0060]  $R^8$ 은 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 6 내지 10원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 10원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며;

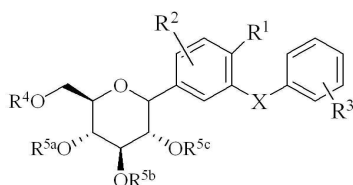
[0061]  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$ 는 각각 수소를 나타내고;

[0062] X는 메틸렌이다.

[0063] 본 발명의 또 다른 기술적 해법은 하기와 같다:

[0064] 하기 화학식 I로 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 쉽게 가수분해 가능한 에스터 또는 그의 입체이성체:

[0065] 화학식 I



[0066]

[0067] 상기 식에서,

[0068]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 독립적으로 수소,  $-OH$ ,  $-OR^6$ , 알킬,  $-CF_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCF_3$ , 할로젠,  $-CN$ ,  $C_{2-6}$ 알킬닐,  $C_{2-6}$ 알케닐, 사이클로알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알킬닐- $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐- $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{2-4}$ 알킬닐- $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{3-7}$ 사이클로알킬- $C_{1-4}$ 알킬,  $-NR^7R^{7a}$ , 카보닐,  $-COOR^{6a}$ ,  $-COOH$ ,  $-COR^{7b}$ ,  $-CH(OH)R^{7c}$ ,  $-CH(OR^{6g})R^{7d}$ ,  $-CONR^7R^{7a}$ ,  $-NHCOR^{6b}$ ,  $-NHSO_2R^{6c}$ ,  $-NHSO_2$ 아릴, 아릴,  $-SR^{6d}$ ,  $-SOR^{6e}$ ,  $-SO_2R^{6f}$ ,  $-SO_2$ 아릴을 나타내거나, 또는

[0069]  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께 고리 또는 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 14원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0070]  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6e}$  및  $R^{6f}$ 는 각각 알킬 또는 사이클로알킬, 또는 하나 이상의 탄소 원자가 N, O, S, SO 및/또는  $SO_2$  중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환된 알킬 또는 사이클로알킬을 나타내고;

[0071]  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  및  $R^{7d}$ 는 각각 수소, 알킬, 아릴, 알킬아릴 또는 사이클로알킬을 나타내거나, 또는  $R^7$  및  $R^{7a}$ 가

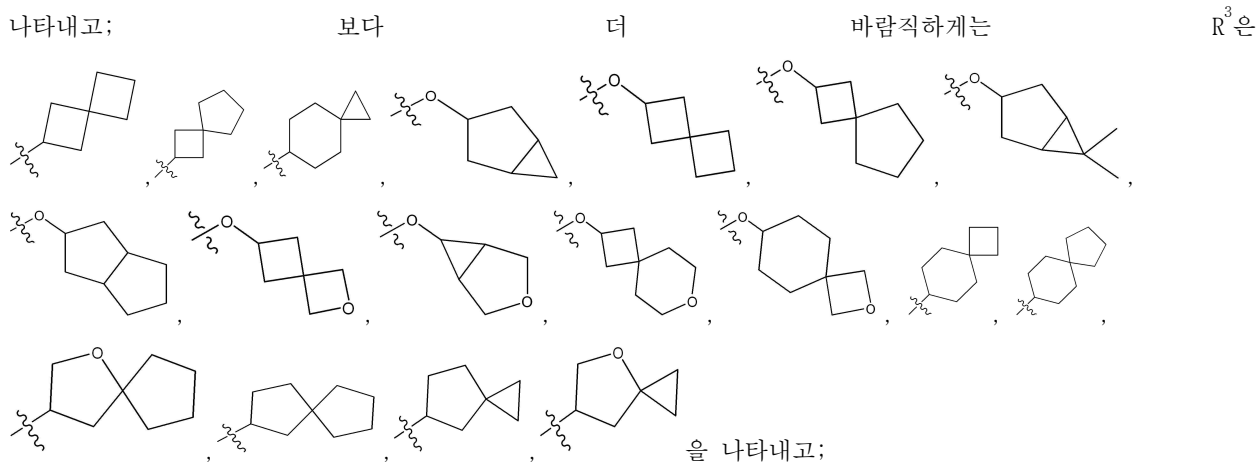
이들이 결합된 질소와 함께 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 3 내지 14원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0072] 더욱 바람직하게는

[0073] R<sup>1</sup>은 할로젠을 나타내고;

[0074] R<sup>2</sup>는 수소를 나타내고;

[0075] R<sup>3</sup>은 OR<sup>8</sup>, 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹, 또는 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며; 바람직하게는 R<sup>3</sup>은 OR<sup>8</sup>, 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 또는 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며; 더욱 바람직하게는 R<sup>3</sup>은 OR<sup>8</sup>, 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 또는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 7 내지 12원 스피로-고리 그룹을 나타내고; 보다 더 바람직하게는 R<sup>3</sup>은 OR<sup>8</sup>, 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 또는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹을 나타내고;



[0076] R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 각각 수소, (C<sub>1-18</sub>-알킬)카보닐, (C<sub>1-18</sub>-알킬)옥시카보닐, 아릴카보닐, 또는 아릴-(C<sub>1-3</sub>알킬)카보닐을 나타내고; 바람직하게는 R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 각각 수소, (C<sub>1-6</sub>-알킬)카보닐, (C<sub>1-6</sub>-알킬)옥시카보닐을 나타내고; 바람직하게는 R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 각각 수소, (C<sub>1-3</sub>-알킬)카보닐을 나타내고; 더욱 바람직하게는 R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 각각 수소를 나타내고;

[0077] R<sup>8</sup>은 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹, 또는 5 내지 12원 스피로-고리 그룹, 5 내지 12원 가교된-고리 그룹 또는 6 내지 14원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며; 바람직하게는 R<sup>8</sup>은 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 6 내지 12원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 12원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 하나 이상의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자로 치환되며; 더욱 바람직하게는 R<sup>8</sup>은 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 6 내지 12원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 12원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 12원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 1 내지 2 개의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자로 치환되며; 더욱 바람직하게는 R<sup>8</sup>은 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 6 내지 10원 축합된-고리 그룹, 또는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹, 또는 6 내지 10원 축합된-고리 그룹을 나타내고, 여기에서 1 내지 2

개의 탄소 원자는 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자로 치환되며;

[0078] X는 화학 결합, NH, O, S, SO, SO<sub>2</sub> 또는 알킬렌을 나타내고, 상기 알킬렌은 할로젠, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬, 사이클로알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, 할로젠에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있으며; 바람직하게는 X는 화학 결합 또는 알킬렌을 나타내고, 상기 알킬렌은 할로젠, 하이드록실, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, 할로젠에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있으며; 더욱 바람직하게는 X는 메틸렌이고;

[0079] 상기 언급된 바와 같은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 스피로-고리 그룹, 가교된-고리 그룹 및 축합된-고리 그룹은 할로젠, 하이드록실, 아미노, 카복실, 알킬, 알콕시, 아미노설폰, 카바모일, 할로젠에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알콕시, 및 할로젠, 하이드록실, 아미노 및/또는 카복실에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있고; 바람직하게는 할로젠, 하이드록실, 아미노, 카복실, 알킬, 알콕시, 아미노설폰, 카바모일, 할로젠에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알콕시, 및 할로젠, 하이드록실, 아미노 및/또는 카복실에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 포함하는 1 내지 3 개의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있고; 더욱 바람직하게는 할로젠, 하이드록실, 아미노, 카복실, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, 아미노설폰, 카바모일, 할로젠에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알콕시, 및 할로젠, 하이드록실, 아미노 및/또는 카복실에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 포함하는 1 내지 2 개의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있고; 더욱 바람직하게는 할로젠, 하이드록실, 아미노, 카복실, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알콕시, 아미노설폰, 카바모일, 할로젠에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알콕시, 및 할로젠, 하이드록실, 아미노 및/또는 카복실에 의해 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬을 포함하는 하나의 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있다.

[0080] 특히 바람직한 화합물들은 하기와 같다:

번호	화학구조	번호	화학구조
1		20	
2		21	
4		22	
5		23	
6		24	
7		25	
8		26	
9		27	

[0081]

번호	화학구조	번호	화학구조
10		28	
11		29	
12		30	
13		31	
14		32	
15		33	
16		34	

[0082]

번호	화학구조	번호	화학구조
17		35	
18		36	
19		37	
38		47	
39		48	
40		49	
41		50	

[0083]

번호	화학구조	번호	화학구조
42		51	
43		52	
44		53	
45		54	
46		55	

[0084]

### 발명의 효과

[0085]

본 발명은 인슐린-의존성 당뇨병(I형 당뇨병), 비-인슐린-의존성 당뇨병(II형 당뇨병) 등, 그 밖에 인슐린 내성 질병을 포함한 다양한 당뇨병-관련된 질병 및 비만증의 치료 및/또는 예방을 위한 나트륨 글루코스 공동수송체 (SGLT) 억제체로서 C-글루코사이드 유도체의 용도를 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0086]

본 발명에 사용된 바와 같이, "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도, 바람직하게는 플루오로 및 클로로를 포함한다.

[0087]

본 발명에 사용된 바와 같이, "알킬"은 하나의 수소 원자를 제거함으로써, 탄소수 1 내지 18을 갖는 알칸으로부터 유도된 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, 아이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 아이소-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1-다이메틸프로필, 1,2-다이메틸프로필, 네오-펜틸, 1-에틸프로필, n-헥실, 아이소-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-다이메틸부틸, 1,2-다이메틸부틸, 1,3-다이메틸부틸, 2,2-다이메틸부틸, 2,3-다이메틸부틸, 3,3-다이메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트라이메틸프로필, 1,2,2-트라이메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필 및 1-에틸-2-메틸프로필을 지칭한다. C<sub>1-6</sub>알킬이 바람직하고, C<sub>1-4</sub>알킬 및 C<sub>1-3</sub>알킬이 보다 바람직하다. "C<sub>1-18</sub>알킬", "C<sub>1-6</sub>알킬", "C<sub>1-4</sub>알킬", 및 "C<sub>1-3</sub>알킬"이란 용어는 상기 예에서 1 내지 18, 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3의 탄소수를 함유하는 구체적인 예를 지칭한다.

[0088]

본 발명에 사용된 바와 같이, "알킬렌"은 2 개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된, 상기의 알킬을 지칭하며, -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-(t는 1 내지 18의 정수이다), 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 등을 포함한다.

[0089]

본 발명에 사용된 바와 같이, "C<sub>2-6</sub>알케닐"은 2 내지 6의 탄소수를 갖고 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 예를 들어 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-메틸에테닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-메틸-1-부테닐, 2-메틸-1-부테닐, 3-메틸-1-부테닐, 1-메틸-2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 2-메틸-3-부테닐, 3-메틸-3-부테닐, 1,1-다이메틸-2-프로페닐, 1,2-다이메틸-1-프로페닐, 1,2-다이메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-프로페닐, 1-에틸-2-프로페닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐,

5-헥세닐, 1-메틸-1-펜테닐, 2-메틸-1-펜테닐, 3-메틸-1-펜테닐, 4-메틸-1-펜테닐, 1-메틸-2-펜테닐, 2-메틸-2-펜테닐, 3-메틸-2-펜테닐, 4-메틸-2-펜테닐, 1-메틸-3-펜테닐, 2-메틸-3-펜테닐, 3-메틸-3-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-메틸-4-펜테닐, 2-메틸-4-펜테닐, 3-메틸-4-펜테닐, 4-메틸-4-펜테닐, 1,1-다이메틸-2-부테닐, 1,1-다이메틸-3-부테닐, 1,2-다이메틸-1-부테닐, 1,2-다이메틸-2-부테닐, 1,2-다이메틸-3-부테닐, 1,3-다이메틸-1-부테닐, 1,3-다이메틸-2-부테닐, 1,3-다이메틸-3-부테닐, 2,2-다이메틸-3-부테닐, 2,3-다이메틸-1-부테닐, 2,3-다이메틸-2-부테닐, 2,3-다이메틸-3-부테닐, 3,3-다이메틸-1-부테닐, 3,3-다이메틸-2-부테닐, 1-에틸-1-부테닐, 1-에틸-2-부테닐, 1-에틸-3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 2-에틸-2-부테닐, 2-에틸-3-부테닐, 1,1,2-트라이메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로페닐, 1-에틸-2-메틸-1-프로페닐, 1-에틸-2-메틸-2-프로페닐, 1,3-부타다이에닐, 1,3-펜타다이에닐, 1,4-펜타다이에닐, 1,4-헥사다이에닐 등을 지칭한다.  $C_{2-4}$  알케닐이 바람직하다. " $C_{2-4}$ 알케닐"이란 용어는 상기 예에서 2 내지 4의 탄소수를 함유하는 구체적인 예를 지칭한다.

[0090] 본 발명에 사용된 바와 같이, " $C_{2-6}$ 알킬닐"은 탄소수 2 내지 6을 갖고 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐, 예를 들어 에티닐, 2-프로피닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-메틸-2-프로피닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-메틸-2-부티닐, 1-메틸-3-부티닐, 2-메틸-3-부티닐, 1,1-다이메틸-2-프로피닐, 1-에틸-2-프로피닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐, 1-메틸-2-펜티닐, 1-메틸-3-펜티닐, 1-메틸-4-펜티닐, 2-메틸-3-펜티닐, 2-메틸-4-펜티닐, 3-메틸-4-펜티닐, 4-메틸-2-펜티닐, 1,1-다이메틸-2-부티닐, 1,1-다이메틸-3-부티닐, 1,2-다이메틸-3-부티닐, 2,2-다이메틸-3-부티닐, 1-에틸-2-부티닐, 1-에틸-3-부티닐, 2-에틸-3-부티닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로피닐 등을 지칭한다.  $C_{2-4}$ 알킬닐이 바람직하다. " $C_{2-4}$ 알킬닐"이란 용어는 상기 예에서 2 내지 4의 탄소수를 함유하는 구체적인 예를 지칭한다.

[0091] 본 발명에 사용된 바와 같이, " $C_{1-4}$ 알콕시"는  $C_{1-4}$ 알킬이 산소 원자를 통해 또 다른 구조에 결합된 그룹, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 부톡시, 아이소부톡시, 3급-부톡시, 2급-부톡시 등을 지칭한다.

[0092] 본 발명에 사용된 바와 같이, " $C_{1-6}$ 알킬카보닐"은  $C_{1-6}$ 알킬이 카보닐을 통해 또 다른 구조에 결합된 그룹, 예를 들어 메틸카보닐, 에틸카보닐, 프로필카보닐, 아이소프로필카보닐, 부틸카보닐, 아이소부틸카보닐, 3급-부틸카보닐, 2급-부틸카보닐, 펜틸카보닐, 네오-펜틸카보닐, 헥실카보닐 등을 지칭한다.

[0093] 본 발명에 사용된 바와 같이, " $C_{1-6}$ 알콕시카보닐"은  $C_{1-6}$ 알콕시가 카보닐을 통해 또 다른 구조에 결합된 그룹, 예를 들어 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 아이소-프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, 아이소-부톡시카보닐, 3급-부톡시카보닐, 2급-부톡시카보닐, 펜톡시카보닐, 네오-펜톡시카보닐, 헥실옥시카보닐 등을 지칭한다.

[0094] 본 발명에 사용된 바와 같이, "사이클로알킬"은 하나의 수소 원자를 제거함으로써 탄소수 3 내지 14의 사이클로알칸으로부터 유도된 사이클로알킬을 지칭하며, 3 내지 8원 모노사이클릭 사이클로알킬, 6 내지 14원 축합된-고리 사이클로알킬, 7 내지 12원 가교된-고리 그룹 및 7 내지 12원 포화된 스피로-고리를 포함한다.  $C_{3-8}$ 사이클로알킬,  $C_{3-6}$ 사이클로알킬 및  $C_{5-6}$ 사이클로알킬이 바람직하다. " $C_{3-8}$ 사이클로알킬", " $C_{3-6}$ 사이클로알킬" 및 " $C_{5-6}$ 사이클로알킬"이란 용어는 각각 상기 예에서 3 내지 8, 3 내지 6 및 5 내지 6의 탄소수를 함유하는 구체적인 예들을 지칭한다.

[0095] 상기 3 내지 8원 모노사이클릭 사이클로알킬은 3 내지 8원의 포화된 모노사이클릭 사이클로알킬 및 3 내지 8원의 부분적으로 포화된 모노사이클릭 사이클로알킬을 포함한다. 상기 3 내지 8원의 포화된 모노사이클릭 사이클로알킬은 상기 모노사이클릭 고리가 완전히 포화된 카보사이클릭 고리를 지칭하며 그의 예는 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 메틸사이클로프로필, 다이메틸사이클로프로필, 메틸사이클로부틸, 다이메틸사이클로부틸, 메틸사이클로펜틸, 다이메틸사이클로펜틸, 메틸사이클로헥실, 다이메틸사이클로헥실 등을 포함한다. 상기 3 내지 8원의 부분적으로 포화된 모노사이클릭 사이클로알킬은 상기 모노사이클릭 고리가 부분적으로 포화된 카보사이클릭 고리를 지칭하고 그의 예는 비제한적으로 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 1,4-사이클로헥사다이에닐, 사이클로헵테닐, 1,4-사이클로헵타다이에닐, 사이클로옥테닐, 1,5-사이클로옥타다이에닐 등을 포함한다.

[0096] 상기 축합된-고리 그룹은 2 개의 인접한 탄소 원자를 서로 공유하는 2 개 이상의 사이클릭 구조에 의해 형성된 6 내지 14원의 사이클릭 그룹을 지칭하며, 6 내지 14원의 포화된 축합된-고리 그룹 및 6 내지 14원의 부분적으로 포화된 축합된-고리 그룹을 포함한다. 6 내지 12원의 축합된-고리 그룹 및 6 내지 10원의 축합된-고리 그룹이 바람직하다. 6 내지 14원의 포화된 축합된-고리 사이클로알킬은 상기 축합된-고리 그룹이 완전히 포화된 카

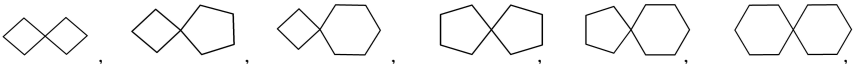
보사이클릭 고리를 지칭하며, 그의 예는 비제한적으로 바이사이클로[3.1.0]헥실, 바이사이클로[4.1.0]헵틸, 바이사이클로[2.2.0]헥실, 바이사이클로[3.2.0]헵틸, 바이사이클로[3.3.0]옥틸, 바이사이클로[4.2.0]옥틸, 바이사이클로[4.3.0]노닐, 옥타하이드로펜탈레닐, 옥타하이드로-1H-인테닐, 데카하이드로나프탈레닐, 테트라데카하이드로펜안트레닐, 4-아자바이사이클로[5.3.0]데실 등을 포함한다. 6 내지 14원의 부분적으로 포화된 축합된-고리 사이클로알킬은 하나 이상의 고리가 부분적으로 포화된 카보사이클릭 고리를 지칭하며, 그의 예는 비제한적으로 바이사이클로[3.1.0]헥스-2-에닐, 바이사이클로[4.1.0]헵트-3-에틸, 바이사이클로[3.2.0]헵트-3-에틸, 바이사이클로[4.2.0]옥트-3-에닐, 1,2,3,3a-테트라하이드로펜탈레닐, 2,3,3a,4,7,7a-헥사하이드로-1H-인테닐, 1,2,3,4,4a,5,6,8a-옥타하이드로나프틸, 1,2,4a,5,6,8a-헥사하이드로나프틸, 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-데카하이드로펜안트릴, 바이사이클로[4.3.0]논-5-에닐 등을 포함한다.

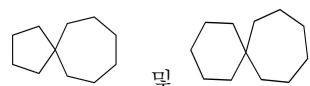
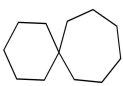
[0097]

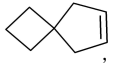
본 발명에 사용된 바와 같이, "가교된-고리 그룹"은 2 개의 인접하지 않은 원자를 서로 공유하는 2 개의 고리에 의해 형성된 5 내지 12의 탄소수를 갖는 사이클릭 그룹을 지칭한다. 상기 5 내지 12원의 가교된-고리 그룹은 5 내지 12원의 포화된 가교된-고리 그룹 및 5 내지 12원의 부분적으로 포화된 가교된-고리 그룹을 포함한다. 5 내지 12원의 포화된 가교된-고리 그룹, 바람직하게는 6 내지 10원의 포화된 가교된-고리 그룹은 비제한적으로 바이사이클로[2.1.1]헥실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 바이사이클로[3.3.1]노닐 등을 포함한다. 7 내지 12원의 부분적으로 포화된 가교된-고리 그룹은 하나 이상의 고리가 포화되지 않은 사이클릭 그룹을 지칭한다. 6 내지 10원의 부분적으로 포화된 가교된-고리 그룹이 바람직하다. 그의 구체적인 예는 비제한적으로 바이사이클로[2.2.1]헵트-5-에닐, 바이사이클로[3.2.1]옥트-6-에닐, 바이사이클로[2.2.1]헵타다이에닐 등을 포함한다.

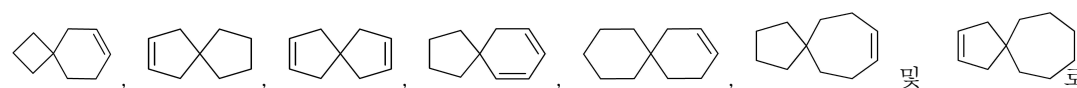
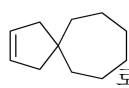
[0098]

본 발명에 사용된 바와 같이, "스피로-고리 그룹"은 동일한 원자를 서로 공유하는 2 개 이상의 고리에 의해 형성된 5 내지 12원의 폴리사이클릭 그룹을 지칭한다. 5 내지 12원의 포화된 스피로-고리 그룹은 모든 고리가 포화된 사이클릭 그룹을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써

로써 사이클릭 구조, 예를 들어 ,

 및 로부터 형성된 그룹을 포함한다. 5 내지 12원의 부분적으로 포화된 스피로-고리 그룹은 상기 스피로-고리 그룹 중 하나 이상의 고리가 불포화된 사이클릭 그룹을 지칭하며, 그의 구체적인 예는

비제한적으로 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구조, 예를 들어 ,

 및 로부터 형성된 그룹을 포함한다. 7 내지 10원의 스피로-고리 그룹이 바람직하다. "7 내지 10원의 포화된 스피로-고리 그룹" 및 "7 내지 10원의 불포화된 스피로-고리 그룹"이 포함된다.

[0099]

본 발명에 사용된 바와 같이, "C<sub>3-8</sub>사이클로알킬옥시"는 C<sub>3-8</sub>사이클로알킬이 산소 원자를 통해 또 다른 구조에 결합된 그룹, 예를 들어 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 1-메틸사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시, 사이클로헵틸옥시, 사이클로옥틸옥시 등을 지칭한다.

[0100]

본 발명에 사용된 바와 같이, "아릴"은 6 내지 8원의 모노사이클릭 아릴 및 8 내지 14원의 폴리사이클릭 아릴을 포함하여, 6 내지 14원의 사이클릭 방향족 그룹을 지칭한다. 6 내지 8원의 모노사이클릭 아릴은 상기 고리가 완전히 불포화된 아릴, 예를 들어 페닐, 사이클로옥타-테트라에닐 등을 지칭한다. 8 내지 14원의 폴리사이클릭 아릴은 2 개의 인접한 탄소 원자를 서로 공유하는 2 개 이상의 사이클릭 구조에 의해 형성되고 하나 이상의 고리가 완전히 불포화된 방향족 고리인 사이클릭 그룹, 예를 들어 8 내지 14원의 완전히 불포화된 폴리사이클릭 아릴, 예를 들어 나프틸, 안트라세닐, 펜안트레닐 등, 및 또한 8 내지 14원의 부분적으로 포화된 폴리사이클릭 아릴, 예를 들어 벤젠-축합된 3 내지 8원의 포화된 모노사이클릭 사이클로알킬, 벤젠-축합된 3 내지 8원의 부분적으로 포화된 모노사이클릭 사이클로알킬을 지칭한다. 그의 구체적인 예는 예를 들어 2,3-다이하이드로-1H-인테닐, 1H-인테닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 1,4-다이하이드로나프틸 등이다.

[0101]

본 발명에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"은 그의 고리 원소로서 탄소 원자(들) 외에 하나 이상의 헤테로원자를 포함한다. 상기 "헤테로원자"는 비제한적으로 O, N 및 S를 포함한다. 상기 헤테로아릴은 탄소 원자 또는

헤테로원자를 통해 결합될 수 있다. 상기는 N, S 및 O 중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 헤테로아릴 및 N, S 및 O 중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 갖는 포화되거나 또는 불포화된 폴리사이클릭 헤테로아릴을 포함한다. 상기 모노사이클릭 헤테로아릴은 비제한적으로 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 피리디닐, 퓨릴, 티에닐, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 1,2,3-티아다리아졸릴, 1,2,4-티아다리아졸릴, 1,3,4-티아다리아졸릴, 1,2,3-옥사다리아졸릴, 1,2,4-옥사다리아졸릴, 1,2,5-옥사다리아졸릴, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 테트라졸릴, 옥사트리아졸릴, 2H-1,2-옥사지닐, 4H-1,2-옥사지닐, 6H-1,2-옥사지닐, 2H-1,3-옥사지닐, 4H-1,3-옥사지닐, 6H-1,3-옥사지닐, 2H-1,4-옥사지닐, 4H-1,4-옥사지닐, 아이속사지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 등을 포함하고; 상기 폴리사이클릭 헤테로아릴은 비제한적으로 벤조퓨릴, 아이소벤조퓨릴, 벤조티에닐, 인돌릴, 아이소인돌릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 인돌리지닐, 인다졸릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조다리아지닐, 벤즈아이속사졸릴, 벤즈옥사지닐, 벤즈이미다졸릴, 피리도피리디닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 퓨리닐, 아크리디닐, 잔테닐 등을 포함한다. "5 내지 7원의 헤테로아릴"이란 용어는 상기 "헤테로아릴"에서 5 내지 7 개의 고리 원자 수를 갖는 구체적인 예를 지칭한다.

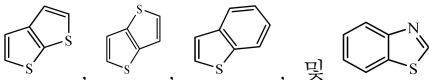

[0102] 본 발명에 사용된 바와 같이, "헤테로사이클릴"은 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 3 내지 14원의 사이클릭 그룹을 지칭한다. "헤테로원자"는 N, O, S 등을 지칭한다. 상기는 3 내지 8원의 모노사이클릭 헤테로사이클릴 및 6 내지 14원의 폴리사이클릭 헤테로사이클릴을 포함하며, 이들은 포화, 부분적으로 포화, 불포화되고 N, S, O 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유한다. 상기는 또한 상기 헤테로아릴 및 그의 다이하이드로- 및 테트라하이드로-동족체를 포함한다. 상기는 축합된-고리, 스피로-고리 및 가교된-고리를 추가로 포함하며, 이들은 포화, 부분적으로 포화, 불포화되고 N, S, O 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유한다. 5 내지 10원의 헤테로사이클릴이 바람직하며, 5 내지 7원의 헤테로사이클릴이 보다 바람직하다.

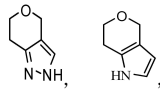







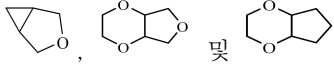
[0103] 상기 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 3 내지 8 개의 고리 원자(하나 이상의 헤테로원자 포함)를 함유하는 모노사이클릭 헤테로사이클릴을 지칭하며, 3 내지 8원의 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 3 내지 8원의 부분적으로 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 3 내지 8원의 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 바람직하게는 5 내지 7원의 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 5 내지 7원의 부분적으로 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 및 5 내지 7원의 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴을 포함한다. 상기 3 내지 8원의 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 방향족 사이클릭 그룹을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 퓨릴, 티에닐, 피롤릴, 티아졸릴, 티오다리아졸릴, 옥사졸릴, 옥사다리아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 1,4-다이옥시닐, 2H-1,2-옥사지닐, 4H-1,2-옥사지닐, 6H-1,2-옥사지닐, 4H-1,3-옥사지닐, 6H-1,3-옥사지닐, 4H-1,4-옥사지닐, 피리다지닐, 피라지닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 1,2,4,5-테트라지닐, 옥세피닐, 티에피닐, 아제피닐, 1,3-다이아제피닐, 아조시닐 등을 포함한다. 상기 3 내지 8원의 부분적으로 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 이중 결합 및 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는 사이클릭 그룹을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 2,5-다이하이드로티에닐, 4,5-다이하이드로피라졸릴, 3,4-다이하이드로-2H-피라닐, 5,6-다이하이드로-4H-1,3-옥사지닐 등을 포함한다. 상기 3 내지 8원의 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 모든 결합이 포화된 사이클릭 그룹을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 아지리디닐, 아제티디닐, 티에타닐, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로피롤릴, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 테트라하이드로퓨릴, 1,4-다이옥사닐, 1,3-다이옥사닐, 1,3-다이티아닐, 모폴리닐, 피페라지닐 등을 포함한다.

[0104] N, S, O 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 4 개의 헤테로원자를 함유하는 상기 축합된-고리, 스피로-고리 또는 가교된-고리는, 상기 축합된-고리, 스피로-고리 또는 가교된-고리 중의 하나의 비-공유된 탄소 원자를 N, S, O 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 헤테로원자로 치환시킴으로써 형성된 축합된-헤테로사이클릭 고리, 스피로-헤테로사이클릭 고리 또는 가교된-헤테로사이클릭 고리를 지칭한다.

[0105] 상기 축합된 헤테로사이클릴은 6 내지 14 개의 고리 원자(하나 이상의 헤테로원자 포함)를 함유하고 2 개의 인접한 원자를 서로 공유하는 2 개 이상의 사이클릭 구조에 의해 형성되는 축합된-고리 구조를 지칭하며, 6 내지 14원의 불포화된 축합된 헤테로사이클릴, 6 내지 14원의 부분적으로 포화된 축합된 헤테로사이클릴, 6 내지 10원의 포화된 축합된 헤테로사이클릴을 포함한다. 상기 6 내지 14원의 포화된 축합된 헤테로사이클릴은 모든 고리가 불포화된 축합된-고리 구조, 예를 들어 벤젠을 3 내지 8원의 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴과 축합시킴으로써 형성된 구조, 3 내지 8원의 불포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴을 3 내지 8원의 불포화된 모노
























사이클릭 헤테로사이클릴과 축합시킴으로써 형성된 구조 등을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 벤조퓨라닐, 아이소벤조퓨라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조이미다졸릴, 인다졸릴, 벤조트라이아졸릴, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 아크리디닐, 펜안트리디닐, 벤조피리다지닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 페나지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 및 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구

조, 예를 들어 , 및 로부터 형성된 그룹을 포함한다. 상기 6 내지 14원의 부분적으로 포화된 축합된 헤테로사이클릴은 하나 이상의 부분적으로 포화된 고리를 함유하는 축합된-고리 구조, 예를 들어 벤젠을 3 내지 8원의 부분적으로 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴과 축합시킴으로써 형성된 구조, 3 내지 8원의 부분적으로 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴을 3 내지 8원의 부분적으로 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴과 축합시킴으로써 형성된 구조 등을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 1,3-다이하이드로벤조퓨릴, 벤조[d][1.3]다이옥사사이클로펜테닐, 아이소인돌리닐, 크로마닐, 및 임의의 치환 가능한

수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구조, 예를 들어 1,2,3,4-테트라피롤로[3,4-c]피롤, , , , , , , , 및 로부터 형성된 그룹을 포함한다. 상기 6 내지 10원의 포화된 축합된 헤테로사이클릴은 모든 고리가 포화된 축합된-고리 구조, 예를 들어 3 내지 8원의 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴을 3 내지 8원의 포화된 모노사이클릭 헤테로사이클릴과 축합시킴으로써 형성된 구조를 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 사이클로부탄-축합된 테트라하이드로피롤릴, 사이클로펜탄-축합된 테트라하이드로피롤릴, 아제티딘-축합된 이미다졸리디닐, 및 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구조, 예를 들어 로부터 형성된 그룹을 포함한다.

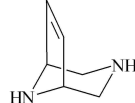
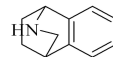
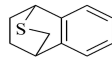
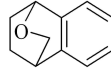
[0106]

상기 가교된-헤테로사이클릴은 5 내지 12 개의 고리 원자(하나 이상의 헤테로원자 포함)를 함유하고 2 개의 인접하지 않은 원자를 서로 공유하는 2 개 이상의 사이클릭 구조에 의해 형성되는 가교된-고리 구조를 지칭한다. "5 내지 12원의 가교된-헤테로사이클릴"은 5 내지 12원의 포화된 가교된-헤테로사이클릴, 5 내지 12원의 부분적으로 포화된 가교된-헤테로사이클릴을 포함한다. 상기 5 내지 12원의 포화된 가교된-헤테로사이클릴은 모든 고리가 포화된 사이클릭 그룹, 바람직하게는 7 내지 8원의 포화된 가교된-헤테로사이클릴을 지칭하며, 그의 구체

적인 예는 비제한적으로 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구조, 예를 들어 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 및 로부터 형성된 그룹을 포함한다.

[0107]

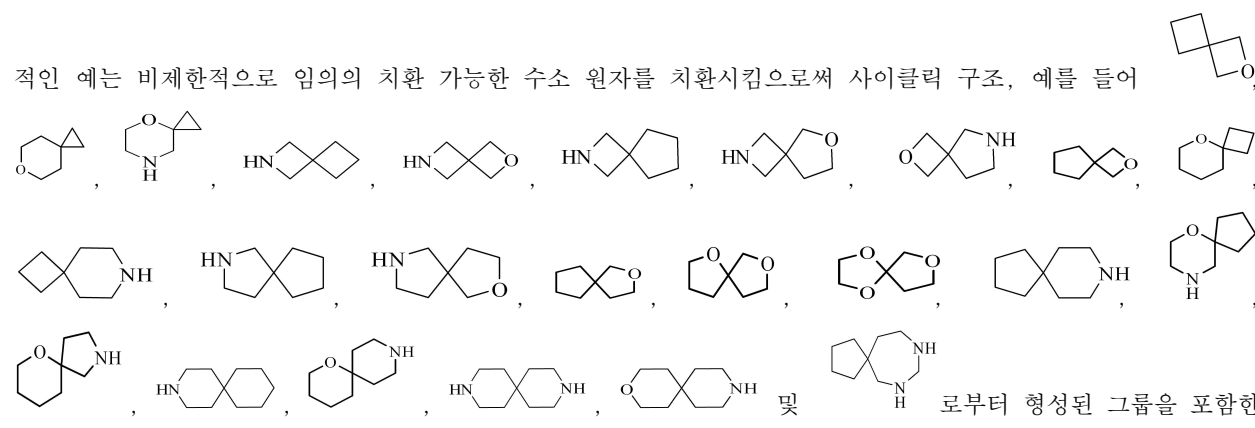
상기 5 내지 12원의 부분적으로 포화된 가교된-헤테로사이클릴은 하나 이상의 고리가 불포화된 사이클릭 그룹, 바람직하게는 7 내지 8원의 부분적으로 포화된 가교된-헤테로사이클릴을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한

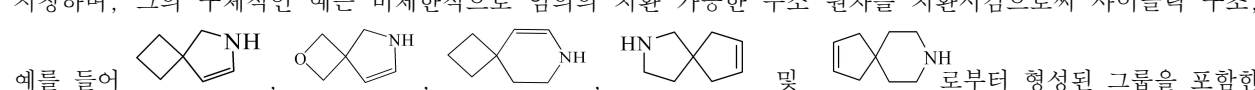
적으로 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구조, 예를 들어 , , , 및 로부터 형성된 그룹을 포함한다.

[0108]

상기 스피로-헤테로사이클릴은 5 내지 12 개의 고리 원자(하나 이상의 헤테로원자를 함유한다)를 함유하고 동일한 원자를 서로 공유하는 2 개 이상의 사이클릭 구조에 의해 형성되는 스피로-고리 구조를 지칭한다. 상기 5 내지 12원의 스피로-헤테로사이클릴은 5 내지 12원의 포화된 스피로-헤테로사이클릴 및 5 내지 12원의 부분적

로 포화된 스피로-헤테로사이클릴을 포함한다.

[0109] 상기 5 내지 12원의 포화된 스피로-헤테로사이클릴은 모든 고리가 포화된 사이클릭 그룹을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구조, 예를 들어 로부터 형성된 그룹을 포함한다.

[0110] 상기 5 내지 12원의 부분적으로 포화된 스피로-헤테로사이클릴은 하나 이상의 고리가 불포화된 사이클릭 그룹을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구조, 예를 들어 로부터 형성된 그룹을 포함한다.

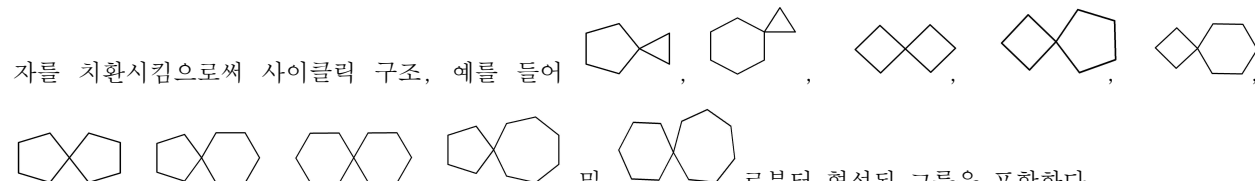
[0111] "3 내지 12원의 헤테로사이클릴"이란 용어는 상기 "헤테로사이클릴"에서 3 내지 12의 고리 원자수를 갖는 구체적인 예들을 지칭한다. "5 내지 12원의 헤테로사이클릴"이란 용어는 상기 "헤테로사이클릴"에서 5 내지 12의 고리 원자수를 갖는 구체적인 예들을 지칭한다. "5 내지 7원의 헤테로사이클릴"이란 용어는 상기 "헤테로사이클릴"에서 5 내지 7의 고리 원자수를 갖는 구체적인 예들을 지칭한다.

[0112] 본 발명에 사용된 바와 같이, "하나 이상"(수를 표현할 때)은 비제한적으로 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2 등을 포함한다.

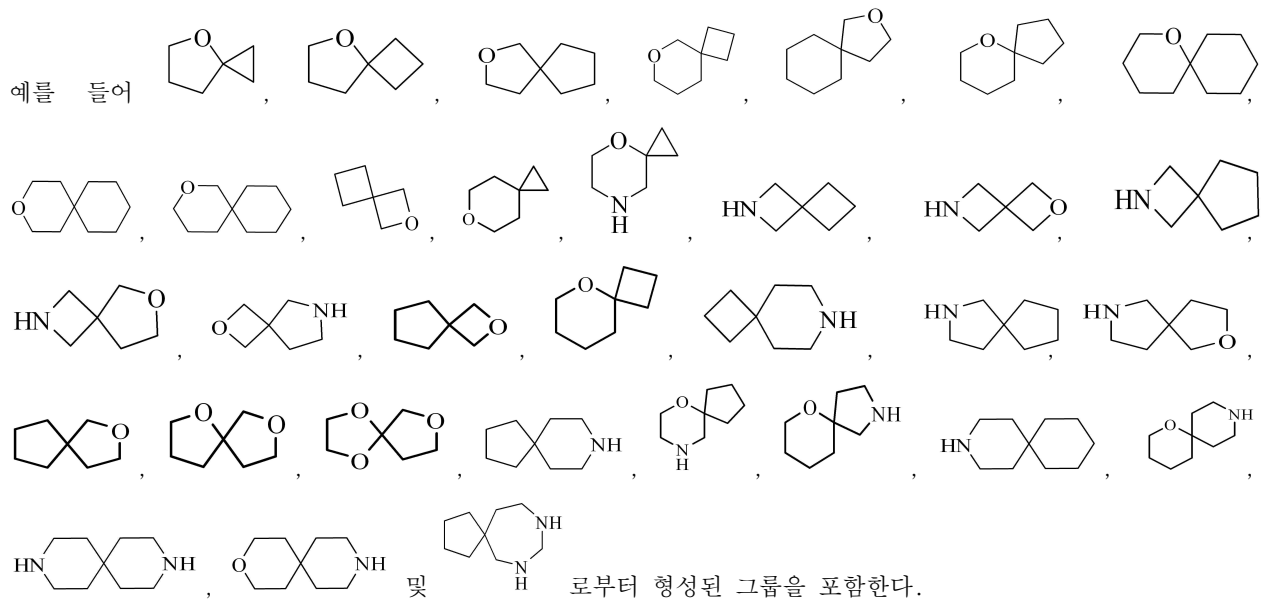
[0113] 본 발명에 사용된 바와 같이, "1 내지 3"(수를 표현할 때)은 1, 2, 또는 3을 지칭한다.

[0114] 본 발명에 사용된 바와 같이, "3 내지 8원"은 3, 4, 5, 6, 7, 8원, 바람직하게는 5 내지 8원, 더욱 바람직하게는 5 내지 7원, 보다 더 바람직하게는 5 내지 6원을 지칭한다. "5 내지 8원"은 5, 6, 7, 8원을 지칭하고, "5 내지 7원"은 5, 6, 7원을 지칭한다.

[0115] 본 발명에 사용된 바와 같이, "7 내지 12원 스피로-고리"는 7 내지 12의 탄소수를 함유하고 적어도 동일한 원자를 공유하는 2 개의 고리에 의해 형성되는 폴리사이클릭 구조를 지칭한다. 7 내지 10원 스피로-고리 그룹이 더욱 바람직하다.

[0116] 본 발명에 사용된 바와 같이, "7 내지 12원 스피로-고리 그룹"은 모든 고리가 포화된 사이클릭 그룹, 바람직하게는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구조, 예를 들어 로부터 형성된 그룹을 포함한다.

[0117] 본 발명에 사용된 바와 같이, "N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 함유하는 7 내지 10원 스피로-고리 그룹"은 상기 스피로-고리 그룹 중의 1 또는 2 개의 탄소 원자를 N, O, S, SO 및/또는 SO<sub>2</sub> 중에서 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자로 치환시킴으로써 형성된 7 내지 10원 스피로-헤테로사이클릴을 지칭하며, 그의 구체적인 예는 비제한적으로 임의의 치환 가능한 수소 원자를 치환시킴으로써 사이클릭 구조,

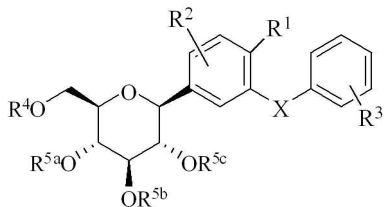


[0118] "7 내지 10원 스피로-고리"란 용어는 상기 "5 내지 12원 스피로-고리"에서 7 내지 10 개의 고리 원자수를 갖는 구체적인 예를 지칭한다.

[0119] 본 발명은 또한 하기 화학식 I에 의해 나타내는 화합물의 제조 방법을 포함한다.

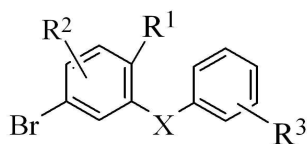
[0120] 상기 화학식 I에 의해 나타내는 화합물의 제조 방법은 하기 화학식 IV에 의해 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 쉽게 가수분해 가능한 에스터 또는 그의 입체이성체, 및 하기 화학식 V에 의해 나타내는 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 쉽게 가수분해 가능한 에스터 또는 그의 입체이성체를 친핵 반응시킴을 포함한다:

[0121] 화학식 I



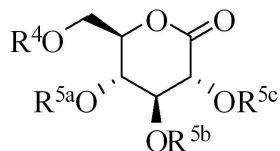
[0122]

[0123] [화학식 IV]



[0124]

[0125] [화학식 V]

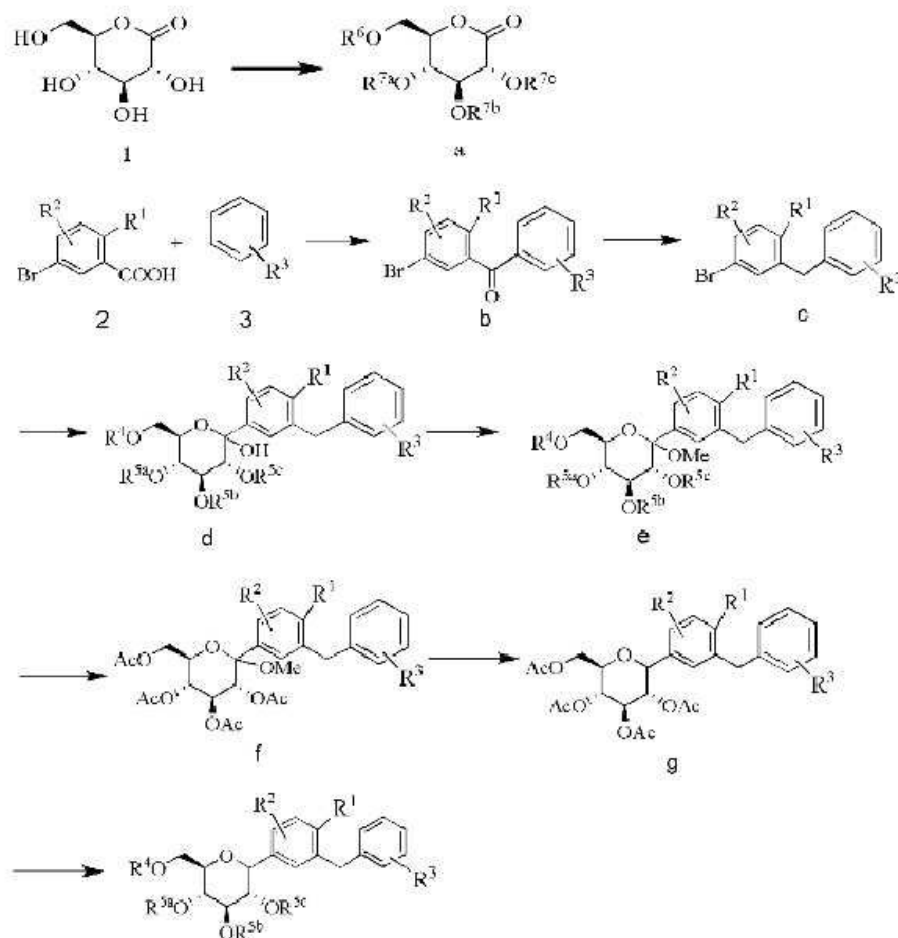


[0126]

[0127] 상기 식들에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  및  $R^{5c}$  및 X는 상기와 같이 정의된다.

[0128] 본 발명의 상기 화합물들을 비제한적으로 하기의 방법을 포함하여, 하기의 반응식에 예시된 방법 및/또는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다른 기술에 따라 합성할 수 있다.

[0129] X가 메틸렌일 때, 반응식은 하기와 같다:



[0130]

[0131] 화학식 I'의 화합물

[0132] 상기에서, Me는 메틸을 나타내고; Ac는 아세틸을 나타낸다.

[0133] 반응 단계:

[0134] 단계 1 화합물 a의 제조

[0135] 출발 물질 1 및 N-메틸모폴린을 THF(테트라하이드로퓨란, 이하 동일)에 용해시킨다. 생성 혼합물을 질소 보호 하에서 냉각시킨다. 온도를 유지시키면서 상기 혼합물에 트라이메틸클로로실란을 서서히 적가한다. 상기 적가의 완료 후에, 상기 생성 혼합물을 가온하고 교반 하에서 반응시킨다. 이어서 상기 반응 혼합물을 교반 하에 실온에서 반응시킨다. 상기 반응 혼합물을 톨루엔으로 희석하고 냉각시킨다. 상기 온도를 유지시키면서 상기 생성 혼합물에 물을 가한다. 유기상을 상기 반응 혼합물로부터 분리시키고, 나트륨 이수소 포스페이트 수용액, 물 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, 회전에 의해 증발시켜 담황색의 유성 화합물 a를 생성시킨다.

[0136] 단계 2 화합물 b의 제조

[0137] 다이클로로메탄 중의 알루미늄 트라이클로라이드의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 여기에 화합물 3을 가한다. 온도를 0 ℃에서 유지시키면서 생성 혼합물을 1 시간 동안 교반한다. 이어서 상기 혼합물에 다이클로로메탄 중의 화합물 2의 용액을 서서히 적가한다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터한다. 상기 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 다이클로로메탄으로 3 회 추출한다. 유기상들을 합하고 묽은 염산, 물, NaOH(1N) 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시킨다. 생성되는 유기상을 회전에 의해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표적 화합물 b를 생성시킨다.

[0138] 단계 3 화합물 c의 제조

[0139] 화합물 b를 트라이플루오로아세트산에 용해시킨다. 이어서 생성 혼합물에 트라이에틸실란을 가한다. 상기 반

응 혼합물을 가열 환류시킨다. 상기 반응의 완료 후에, 상기 반응 혼합물을 포화된 나트륨 카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상을 생성시킨다. 상기 유기상을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 조 화합물 c를 생성시킨다.

[0140] 단계 4 화합물 d의 제조

[0141] 화합물 c를 무수 THF에 용해시킨다. 생성 혼합물을 질소 보호 하에서 -78 °C로 냉각시킨다. 상기 혼합물에 n-BuLi(n-부틸 리튬, 이하 동일)를 적가하고, 이어서 n-헥산 중의 화합물 c의 용액을 적가한다. 상기 혼합물을 교반 하에서 반응시킨다. 이어서 상기 반응 혼합물을 포화된 염화 암모늄 수용액으로 급냉시킨다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 회전에 의해 증발시켜 유성 화합물 d를 생성시킨다.

[0142] 단계 5 화합물 e의 제조

[0143] 화합물 d를 절대 무수 메탄올에 용해시킨다. 생성 혼합물에 냉각 하에서 무수 메탄올 중의 메탄설폰산 용액을 가한다. 상기 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 교반한다. 반응의 완료 후에, 상기 혼합물을 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고, 회전에 의해 증발시켜 화합물 e를 생성시킨다.

[0144] 단계 6 화합물 f의 제조

[0145] 화합물 e, 다이아이소프로필에틸아민 및 DMAP(4-다이메틸아미노피리딘, 이하 동일)를 THF에 용해시킨다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시킨다. 상기 혼합물에 교반 하에서 아세트산 무수물을 서서히 가한다. 상기 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고, 회전 증발에 의해 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 화합물 f를 생성시킨다.

[0146] 단계 7 화합물 g의 제조

[0147] 아세트나이트릴 중의 화합물 f의 용액에 냉각 하에서 트라이에틸실란 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트를 가한다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터한다. 상기 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고, 회전 증발에 의해 농축시키고 재결정시켜(n-헥산 및 에틸 아세테이트) 화합물 g를 생성시킨다.

[0148] 단계 8 화학식 I' 화합물의 제조

[0149] 화합물 g를 테트라하이드로퓨란 및 메탄올의 혼합된 용액에 가한다. 생성 혼합물에 0 °C에서 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 수용액을 가한다. 상기 반응 혼합물을 교반 하에서 실온으로 서서히 가온한다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켜 화학식 I'의 화합물을 생성시켰다.

[0150] 상기 반응식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup>는 앞서 본 발명에서와 같이 정의된다.

[0151] 편의상, 널리 공지된 약어들을 사용하여 상응하는 화학 화합물들을 나타내며, 비제한적으로 하기를 포함한다:

[0152] THF: 테트라하이드로퓨란;

[0153] DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘;

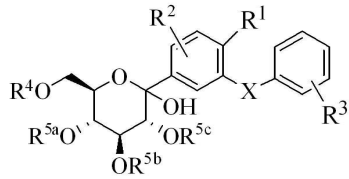
[0154] DIPEA: N,N-다이아이소프로필에틸아민;

[0155] n-BuLi: n-부틸 리튬;

[0156] TMS: 트라이메틸실란.

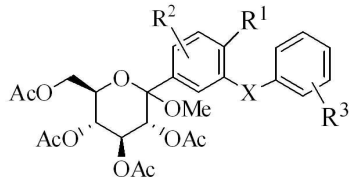
[0157] 본 발명은 또한 화학식 I에 의해 나타내는 화합물의 제조 방법에 사용되는 중간체, 즉 하기 화학식 II, III 및 IV에 의해 나타내는 화합물들, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 쉽게 가수분해 가능한 에스터 또는 그의 입체이성체를 포함하며, 여기에서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> 및 R<sup>5c</sup> 및 X는 앞서 본 발명에서와 같이 정의된다.

[0158] [화학식 II]



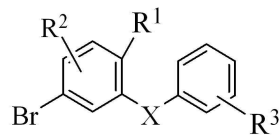
[0159]

[0160] [화학식 III]



[0161]

[0162] [화학식 IV]



[0163]

[0164] 본 발명의 임의의 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 Na 염, K 염, Li 염 등; 알칼리성-토금속 염, 예를 들어 Ca 염, Mg 염 등; 다른 금속 염, 예를 들어 Al 염, Fe 염, Zn 염, Cu 염, Ni 염, Co 염 등; 무기 염기 염, 예를 들어 암모늄염; 유기 염기 염, 예를 들어 3급-옥틸아민 염, 다이벤질아민 염, 모폴린 염, 글루코사민 염, 알킬 페닐글리시네이트 염, 에틸렌 다이아민 염, N-메틸글루코사민 염, 구아니딘 염, 다이에틸아민 염, 트라이에틸아민 염, 다이사이클로헥실 아민 염, N,N'-다이벤질에틸렌 다이아민 염, 클로로프로카인 염, 프로카인 염, 다이에탄올 아민 염, N-벤질-페닐에틸 아민 염, 피페라진 염, 테트라메틸아민 염, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염 등; 할로젠산 염, 예를 들어 불화수소산 염, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이트 등; 무기산 염, 예를 들어 나이트레이트, 퍼클로레이트, 설페이트, 포스페이트 등; 저급 알칸설포네이트, 예를 들어 메실레이트, 트라이플루오로메실레이트, 에탄설포네이트 등; 아릴설포네이트, 예를 들어 벤젠설포네이트, 파라-벤젠설포네이트 등; 유기산 염, 예를 들어 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 말리에이트 등; 아미노산 염, 예를 들어 글리신 염, 트라이메틸 글리신 염, 아르기닌 염, 오르니틴 염, 글루타메이트 염, 아스파테이트 염 등을 포함한다.

[0165] 본 발명의 임의의 상기 화합물의 "쉽게 가수분해 가능한 에스터"는 인체 내에서 가수분해되어 모 화합물을 생성시킬 수 있는 약학적으로 허용 가능한 에스터를 지칭한다. 본 발명의 쉽게 가수분해 가능한 에스터가 상기 화합물의 유리 카복실 또는 하이드록실에서 형성될 수 있고 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있음은 당해 분야의 숙련자에게 명백하다.

[0166] 본 발명의 임의의 상기 화합물의 "입체이성체"는 모든 에피머, 부분입체이성체 및 토오토머를 포함한다. 쉼기 모양으로 나타낸 결합은 상기 결합이 종이면 밖으로 연장됨을 나타내는 반면, 빗금으로 나타낸 결합은 상기 결합이 다시 종이면으로 되돌아감을 나타낸다.

[0167] 본 발명은 또한 화학식 I에 의해 나타내는 화합물의 입체이성체를 포함한다. 본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하며, 따라서 라세메이트 또는 라세미 혼합물, 단일 거울상이성체, 부분입체이성체들의 혼합물 및 단일 부분입체이성체로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은, 각각 독립적으로 2 개의 광학 이성체를 생성시키는 비대칭 중심을 갖는다. 모든 가능한 광학 이성체 및 부분입체이성체의 임의의 혼합물뿐만 아니라 순수한 화합물 또는 부분적으로 순수한 화합물도 충분히 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명은 이들 화합물의 모든 입체이성체들을 포함한다.

[0168] 본 발명의 화학식 I의 화합물은 2 개 이상의 키랄 중심을 갖는다. 상기 합성으로부터 생성되는 물질은 라세메이트이다. 목적하는 거울상이성체형 순수 화합물을 키랄 분리, 예를 들어 키랄 정지상을 갖는 크로마토그래피

(예를 들어 고압 예비 액체상 및 초임계 유체 크로마토그래피)에 의해 수득할 수 있다. 키랄 충전제는 비제한적으로 키랄셀(Chiralcel) OJ-H, 키랄팩(Chiralpak) AD-H, 키랄팩 IA 및 키랄팩 AS-H를 포함한다.

[0169] 본 발명은 임의의 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 쉽게 가수분해 가능한 에스터 또는 그의 입체이성체 및 다른 약학적으로 허용 가능한 활성 성분을 함유하는 약학 조성물을 또한 제공한다.

[0170] 본 발명은 또한 임의의 상기 화합물, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 그의 쉽게 가수분해 가능한 에스터 또는 그의 입체이성체를 포함하는 임상적으로 또는 약학적으로 허용 가능한 투여형을 포함하며, 상기 투여형을 당해 분야에 널리 공지된 통상적인 수단에 의해 제형화하고, 상기가 필요한 환자에게 경구, 비경구, 직장 또는 폐로 투여할 수 있다. 경구 투여를 위해서, 상기를 통상적인 고체 제형, 예를 들어 정제, 캡슐, 환제, 과립 등으로; 또는 경구 액체 제형, 예를 들어 경구 용액, 경구 현탁액, 시럽 등으로 제조할 수 있다. 경구 제형으로 제조 시, 적합한 충전제, 결합제, 붕해제, 윤활제 등을 가할 수 있다. 비경구 투여를 위해서, 상기를 주사액, 멸균 주사 분말 및 농축된 주사액을 포함한 주사용 제제로 제조할 수 있다. 주사용 제제의 제조를 위해서, 약물의 성질에 따라 첨가제를 임의로 첨가할 수 있다. 직장 투여를 위해서, 상기를 좌약 등으로 제조할 수 있다. 폐 투여를 위해서, 상기를 흡입제, 분무제 등으로 제조할 수 있다. 상기 제형의 단위당 생리학적으로 유효량, 예를 들어 0.01g 내지 10g, 예를 들어 0.01g, 0.05g, 0.1g, 0.125g, 0.2g, 0.25g, 0.3g, 0.4g, 0.5g, 0.6g, 0.75g, 1g, 1.25g, 1.5g, 1.75g, 2g, 2.5g, 3g, 4g, 5g, 10g 등의 화학식 I의 화합물을 함유한다.

[0171] 본 발명은 또한 당뇨병의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조에서 본 발명 화합물의 용도를 포함한다. 본 발명의 C-글루코사이드 유도체는 당뇨병, 예를 들어 인슐린-의존성 당뇨병(I형 당뇨병), 비인슐린-의존성 당뇨병(II형 당뇨병) 등 외에, 다양한 당뇨병-관련된 질병, 예를 들어 인슐린 내성 질병 및 비만의 치료뿐만 아니라 이들 질병의 예방에 유용할 수 있다.

[0172] 본 발명의 화합물은 하기의 특징들을 갖는다:

[0173] (1) 본 발명의 화합물은 나트륨 글루코스 공동수송체 2(SGLT-2)를 억제하고 혈당을 감소시키는데 현저한 효과를 가지며 포유동물(인간 포함)에게서 당뇨병 및 다양한 당뇨병-관련된 질병의 치료 및/또는 예방에 안전하게 사용될 수 있다.

[0174] (2) 본 발명의 화합물은 양호한 물리화학 성질, 낮은 독성 및 낮은 부작용을 갖는다.

[0175] (3) 본 발명의 화합물을 간단한 제조 공정에 의해 제조할 수 있으며, 상기 화합물은 높은 순도 및 양호한 안정성을 가지며 따라서 산업적으로 규모를 확대하기가 쉽다.

[0176] 이후에, 본 발명 화합물의 이로온 효과를 약물학적 활성에 대한 시험관 내/생체 내 분석에 의해 예시할 것이다. 그러나, 본 발명 화합물의 상기 이로온 효과들이 하기에 예시되는 바와 같은 효과들로 제한되지 않음은 물론이다.

[0177] 분석: 본 발명 화합물의 약물학적 활성에 대한 시험관 내/생체 내 분석

[0178] 1. 시험관 내 평가 분석

[0179] 본 발명에 따른 시험관 내 평가 방법에서, 인간 SGLT2 및 SGLT1 서열을 중국 햄스터 난소 세포에 형질감염시켜 안전하게 발현시켰다. 상기 세포 내로의 [ $^{14}$ C]-표지된 R-메틸-D-글루코피라노사이드(AMG)의 나트륨 의존성 흡착의 억제를 측정함으로써, 절반-억제 농도 IC<sub>50</sub>을 측정하였다. 분석 샘플: 실험실 제조된 본 발명의 화합물, 그의 화학명 및 구조식은 앞서 본 발명에 개시되어 있다.

[0180] 완충제 A (KRH-Na<sup>+</sup>): 120 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.2 mM CaCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES (1 mM 트리스에 의해 PH 7.4).

[0181] 완충제 A- (KRH-NMG): 120 mM NMG, 4.7 mM KCl, 1.2 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.2 mM CaCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES (1 mM 트리스에 의해 PH 7.4).

[0182] 완충제 D: 120 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.2 mM CaCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES, 0.5 mM 플로리진 (1 mM 트리스에 의해 PH 7.4).

[0183] 분석 방법: 인간 SGLT2 및 SGLT1 서열을 CHO 세포에서 안정하게 발현시켰다. 상기 세포 배양을 96-웰 플레이트에서 12 시간 동안 수행하였다. 상기 플레이트를 KRH-Na<sup>+</sup>(완충제 A) 또는 KRH-NMG(완충제 A-) 완충액 200  $\mu$ l/

웰로 3 회 세척하였다. 이어서 상기 플레이트를 완충제 A 또는 완충제 A- + [C]-AMG(10  $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ )를 함유하는 완충액 100  $\mu\text{L}$ /웰로 세척하였다. 상기 세포 배양을 37  $^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 동안 수행하였다. 이어서, 100  $\mu\text{L}$ 의 얼음 예냉시킨 완충액(완충제 D)을 가하여 상기 분석을 종결시켰다. 상기 플레이트를 5 회 세척하였다. 이어서 100 mM NaOH 용액을 20  $\mu\text{L}$ /웰로 가하고, 600 rpm에서 원심분리를 5 분간 수행하였다. 이어서 마이크로싯트(Microscint) 40 용액을 80  $\mu\text{L}$ /웰로 가하고, 600 rpm에서 원심분리를 5 분간 수행하였다. 최종적으로, [ $^{14}\text{C}$ ]-AMG의 방사능을 마이크로베타 트라이룩스(MicroBeta Trilux)(퍼킨 엘머 캄파리 리미티드로부터 구입함)로 섬광 카운팅 방법에 따라 검출하고, 절반-억제 농도  $\text{IC}_{50}$ 을 계산하였다.

[0184] 상기 분석을 상하이 쉴파트너 캄파니 리미티드(Shanghai ChemPartner Co. Ltd.)에 위탁하였다.

[0185] 분석 결과 및 결론:

[0186] 본 발명 화합물들의 억제 효과에 대한 평가 결과는 하기와 같다:

표 1

[0187]

본 발명 화합물의 억제 효과			
번호	SGLT1 $\text{IC}_{50}$ (nm)	SGLT2 $\text{IC}_{50}$ (nm)	선택성
화합물 4	2397.7	3.63	660
화합물 10	1885.3	3.16	596
화합물 13	29085.9	3.99	73

[0188] 상기 표로부터 본 발명의 화합물이 SGLT2에 대한 양호한 억제 효과뿐만 아니라 양호한 선택성을 가짐을 알 수 있다.

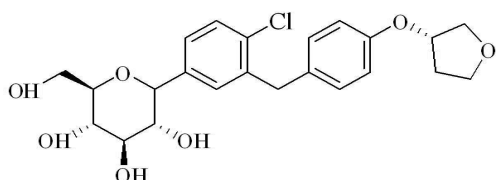
[0189] 2. 생체 내 평가 분석

[0190] 본 발명 화합물에 대한 래트 생체 내 약동학 분석

[0191] 분석 동물: 6 내지 8 주된 수컷 SD 래트(바이탈 리버 레보라토리즈(Vital River Laboratories)로부터 구입), 화합물 당 6 마리 래트, 중량 220 내지 250 g.

[0192] 분석 샘플: 실험실 제조된 본 발명의 화합물, 그의 화학명 및 구조식은 앞서 본 발명에 개시되어 있다.

[0193] 실험실 제조된 BI-10773, 그의 구조식을 하기에 나타낸다:



[0194]

[0195] 적합한 용매(5% DMSO + 95%(6% HP- $\beta$ -CD 용액))에 용해됨.

[0196] 분석 방법:

[0197] 투여: 표 2 참조

표 2

[0198]

래트 PK(약동학) 분석에서 화합물의 투여					
동물량	성별	경로	투여량(mg/kg)	부피(mL/kg)	농도(mg/mL)
3	수컷	IV	2	2	1
3		PO	5	5	1

[0199] 채혈: 약 100  $\mu\text{L}$ 의 전혈을 각각 0 h, 0.083 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h 및 24 h째에 채혈하였다. 상기 채혈 샘플을 저온 고속 원심분리기(5415R, 에펜도르프)에서 8000 rpm에서 4  $^{\circ}\text{C}$ 에서 6 분간 원심분리시켜 혈장을 분리하였다. 상기 분리된 혈장을 냉장고에서 -80  $^{\circ}\text{C}$ 에서 보존하였다.

[0200] 혈장 샘플 분석:

[0201] 20  $\mu$ l의 혈장을 조심스럽게 꺼내고, 여기에 200  $\mu$ l의 아세토나이트릴 용액(내부 표준 KBP-1204 50 ng/ml 함유)을 가하였다. 상기 혈장을 1500 rpm에서 3 분간 와동시키고, 이어서 12000 rpm에서 5 분간 원심분리시켰다. 상등액을 취하고 LC-MS/MS(API4000, 어플라이드 바이오시스템스)로 분석하였다.

[0202] 절대 생물학적 이용효능 방정식

[0203] 
$$F\% = [AUC]_{INF}(PO) * 용량(IV) / [AUC]_{INF}(IV) * 용량(PO)$$

### 표 3

[0204] 화합물들에 대한 래트 PK(약동학) 평가 결과(IV)

PK parameters (units)	화합물 4	화합물 10	화합물 13	BI-10773
T <sub>1/2</sub> (h)	6.81±0.74	0.88±0.21	3.75±0.60	0.70±0.07
AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	12398.14±731.98	971.80±163.58	6949.75±100.09	1093.35±137.68
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/ml)	13516.25±451.24	983.81±166.90	7010.28±148.14	1104.73±141.71

### 표 4

[0205] 화합물들에 대한 래트 PK(약동학) 평가 결과(PO)

PK parameters (units)	화합물 4	화합물 10	화합물 13	BI-10773
T <sub>1/2</sub> (h)	7.33±0.96	1.77±0.47	3.36±0.46	1.33±0.33
AUC <sub>last</sub> (h*ng/ml)	26272.99±1791.10	429.52±165.50	6223.52±1351.38	425.91±116.07
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/ml)	29472.22±2722.24	463.50±160.32	6289.32±1363.25	456.52±114.26
F%	87.22±8.06	18.85±6.52	35.89±7.78	16.53±4.14

[0206] T<sub>1/2</sub>는 반감기를 나타낸다

[0207] AUC<sub>last</sub>는 시간 = 0 → t로의 투여에 대한 곡선 아래 면적을 나타낸다

[0208] AUC<sub>inf</sub>는 시간 = 0 → ∞로의 투여에 대한 곡선 아래 면적을 나타낸다

[0209] F%는 절대 생물학적 이용효능을 나타낸다

[0210] 결론: 상기 분석 결과로부터 화합물 4는 SD 래트의 위내 투여 후 87.22%의 비교적 높은 절대 생물학적 이용효능을 가졌으며; 반면 BI-10773은 위내 투여 후 16.53%의 비교적 불량한 절대 생물학적 이용효능을 가졌음을 알 수 있다.

[0211] 정상 래트에서 요당 분석

[0212] 6 주된 SPF-등급 수컷 스프래그-다워리 래트를 본 요당 분석에 사용하였다. 상기 래트들을 15 시간 동안 금식시킨 후에, 체중에 따라 블랭크 대조군, 모델 그룹, 양성 약물 그룹 및 시험 약물 그룹으로 무작위 분할하였다. 상기 래트를, 물은 이용할 수 있으나 먹이는 이용할 수 없는 대사 우리에 넣었다. 상기 24 시간 동안 소변을 수거하였다. 이어서 약물을 경구 투여하고(10 mg/kg) 이어서 글루코스를 상기 동물에게 먹였다(5 g/kg). 이어서 상기 동물을 대사 우리에 넣었다. 상기 래트에게 약물 투여 후 한 시간째에 먹이를 보충하고 글루코스를 먹였으며, 이어서 음식물에 자유롭게 접촉할 수 있게 하였다. 상기 24 시간 동안 소변을 수거하고 기록하였다. 수거된 소변을 3000 rpm에서 15 분간 원심분리시켰다. 잔사를 제거하였다. 상등액을 취하고 그 중 함유된 요당 함량을 측정하였다.

[0213] 상기 요당 함량을 200 g의 체중을 기준으로 표준화하였다. 데이터를 평균±표준 편차로 나타내었다. 생성된 값들을 일원 ANOVA로 분석하였으며, 그룹들 간의 비교를 일원 ANOVA 및 두네토크 시험으로 수행하였고, 이때 p<0.05를 통계학적 유의수준을 갖는 것으로 간주하였다.

표 5

[0214]

화합물들에 대한 요당 분석 결과		
번호	소변 부피(ml)	요당 질량(mg/200 g)
화합물 4	18.50	1197.79
화합물 10	16.25	972.99
BI-10773	16.63	866.67

[0215]

요약하면, 본 발명의 화합물들은 비교적 양호한 혈당강하 효과를 나타내었다.

[0216]

실시에

[0217]

하기의 실시예들은 본 발명을 예시하고자 하며 본 발명에 대한 제한으로서 해석해서는 안 된다. 상기 명세를 기준으로 수행될 수 있는 모든 기술적 해법들은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0218]

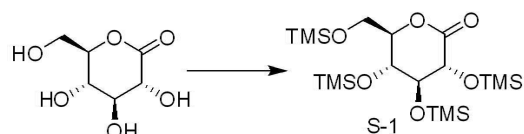
실시예에서, 사용된 출발 물질들은 예를 들어 알파 에이사 차이나(텐진) 캄파니 리미티드(Alfa Aesar China (Tianjin) Co., Ltd.), 시노팜 케미칼 리에이전트 캄파니 리미티드(Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.), 텐진 푸유 파인 케미칼 캄파니 리미티드(Tianjin Fuyu Fine Chemical Co., Ltd.), 상하이 방첸 케미칼 캄파니 리미티드(Shanghai Bangchen Chemical Co. Ltd.), 텐진 광쥔 케미칼 리에이전트 캄파니 리미티드(Tianjin Guangcheng Chemical Reagent Co., Ltd.), 텐진 광푸 파인 케미칼 캄파니 리미티드(Tianjin Guangfu Fine Chemical Co., Ltd.), 텐진 케미오우 케미칼 리에이전트 캄파니 리미티드(Tianjin Kemiou Chemical Reagent Co., Ltd)로부터 상업적으로 입수할 수 있었다.

[0219]

실시예 1 중간체 S-1 및 S-2의 제조

[0220]

(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(중간체 S-1)의 제조



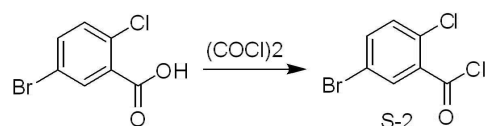
[0221]

[0222]

(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트라이하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(239 g, 1.34 mol) 및 N-메틸모폴린(1.18 l, 10.73 mol)을 THF(2.4 l)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 질소 보호 하에서 -5 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 트라이메틸클로로실란(1022 ml, 8.05 mol)을 서서히 적가하였으며, 이러한 동안 온도를 상기 적가 중에 5 °C 이하에서 유지시켰다. 상기 적가 후에, 상기 혼합물을 35 °C까지 가온하고 5 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 톨루엔의 첨가에 의해 희석하고 0 내지 5 °C로 냉각시켰다. 이어서 상기 혼합물에 물을 가하고 이러한 동안 온도를 10 °C 이하에서 유지시켰다. 유기상을 상기 반응 혼합물로부터 분리시키고, 나트륨 이수소 포스페이트 수용액, 물 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, 회전에 의해 증발시켜 담황색의 유성 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(중간체 S-1) 593.2 g을 생성시켰다.

[0223]

2-클로로-5-브로모-벤조일 클로라이드(중간체 S-2)의 제조

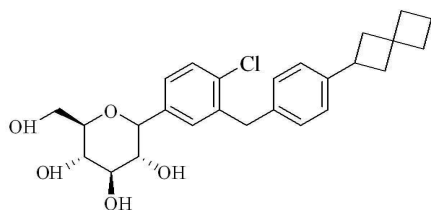


[0224]

[0225]

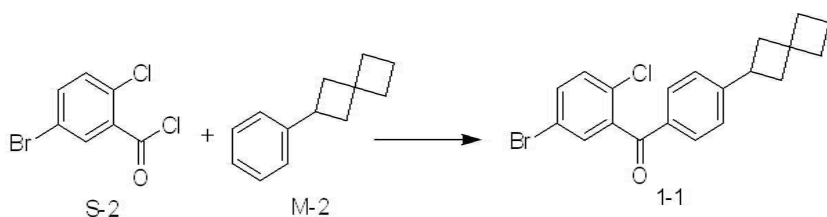
5-브로모-2-클로로벤조산(10 g, 42.64 mmol)을 20 ml 다이클로로에탄에 용해시켰다. 상기 혼합물에 옥살릴 클로라이드(5 g, 40 mmol)를 30 분 내에 적가하였다. 상기 적가 후에, 상기 혼합물을 30 분간 교반하였다. 이어서 용매를 가능한 한 많이 회전 증발에 의해 제거하여 중간체 S-2의 조 생성물을 생성시켰으며, 이를 임의의 처리 없이 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0226] 실시예 2 화합물 1의 제조



[0227]

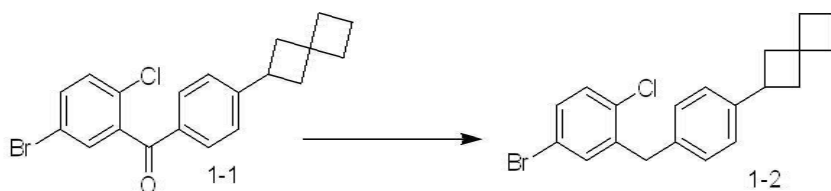
[0228] 단계 1 중간체 1-1의 제조



[0229]

[0230] 다이클로로메탄(25 ml) 중의 알루미늄 트리클로라이드(2.8 g, 21 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 2-페닐스피로[3.3]헵탄(3.7 g, 21.3 mmol)(중간체 M-2, 실시예 13, 단계 1-3을 참조로 제조됨)을 서서히 가하였다. 생성 혼합물을 1 시간 동안 교반하였으며 이러한 동안 온도를 0 °C에서 유지시켰다. 이어서 상기 혼합물에 다이클로로메탄(15 ml) 중의 5-브로모-2-클로로벤조일 클로라이드(5.41 g, 21.3 mmol)(중간체 S-2)의 용액을 서서히 적가하였다. 상기 반응을 반응이 완료될 때까지 모니터링하였다. 상기 반응 혼합물을 빙수(150 ml)에 붓고, 다이클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 유기상들을 합하고 묽은 염산(1N), 물, NaOH(1N) 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성된 유기상을 회전에 의해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/20)에 의해 정제시켜 표적 화합물, 중간체 1 7.9g을 생성시켰다.

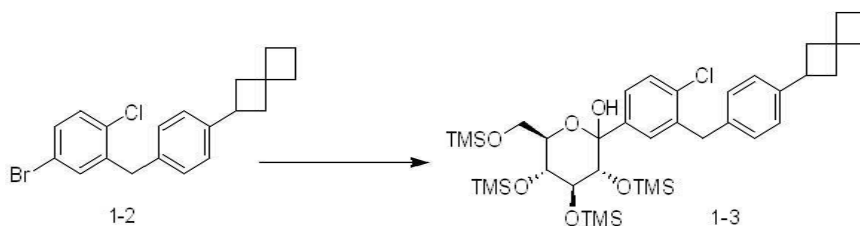
[0231] 단계 2 중간체 1-2의 제조



[0232]

[0233] 중간체 1-1(15.56 g, 39.9 mmol)을 트라이플루오로아세트산(30 ml)에 용해시켰다. 이어서 상기 혼합물에 트라이에틸실란(7.86 g, 67.6 mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 16 시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응 혼합물에 포화된 나트륨 카보네이트 수용액을 가하여 pH = 8로 조절하였다. 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상을 생성시켰다. 상기 유기상을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 중간체 1-2의 조 생성물 13.2 g을 생성시켰다.

[0234] 단계 3 중간체 1-3의 제조

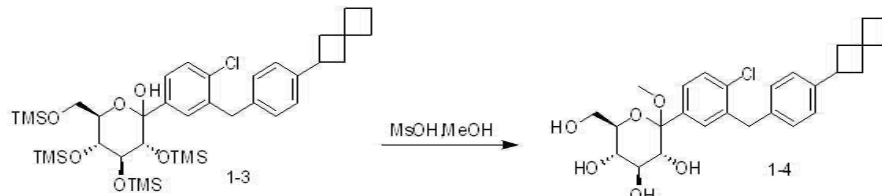


[0235]

[0236] 중간체 1-2(17.3 g, 46 mmol)를 무수 THF(150 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 -78 °C로 냉각시켰다. 이어서 상기 혼합물에 질소 보호 하에서 n-BuLi(2.5 M, 18.4 ml, 46 mmol)를 서서히 적가하였다. 생성 혼합물을 3

시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 n-헥산(300 ml) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(중간체 1) 용액을 서서히 적가하면서 0.5 시간 동안 교반을 계속하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 포화된 염화 암모늄 수용액(100 ml)으로 급냉시켰다. 생성된 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 회전에 의해 증발시켜 유성 중간체 1-3 18.79 g을 생성시켰다.

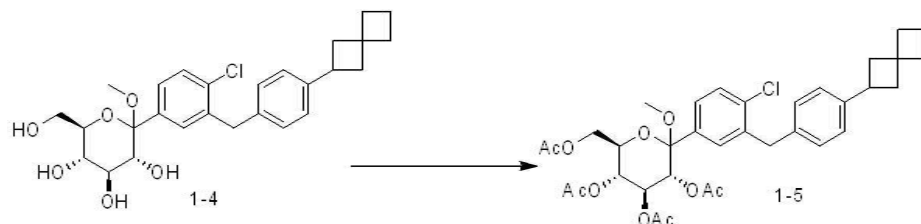
[0237] 단계 4 중간체 1-4의 제조



[0238]

[0239] 중간체 1-3(4.75 g, 10 mmol)을 절대 무수 메탄올(10 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 무수 메탄올(10 ml) 중의 메탄설포산(MsOH)(0.4 ml)의 용액을 가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화된  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전에 의해 증발시켜 중간체 1-4 4.89 g을 생성시켰다.

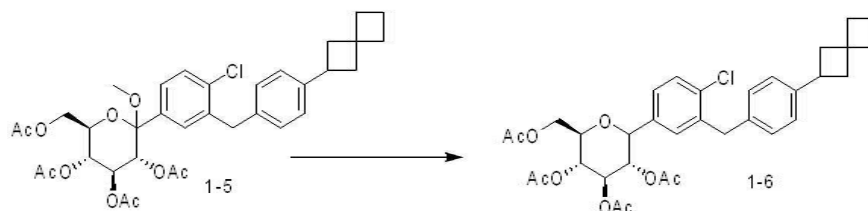
[0240] 단계 5 중간체 1-5의 제조



[0241]

[0242] 중간체 1-4(4.45 g, 9.1 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(DIPEA)(9.4 g, 72.8 mmol) 및 DMAP(10 mg)를 THF(100 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 아세트산 무수물( $\text{Ac}_2\text{O}$ )(7.43 g, 72.8 mmol)을 서서히 가하였다. 생성 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고 에틸 아세테이트(3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(70 ml) 및 포화된 NaCl 용액(70 ml)으로 세척하고, 건조시키고, 회전 증발에 의해 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 1-5 5.1 g을 생성시켰다.

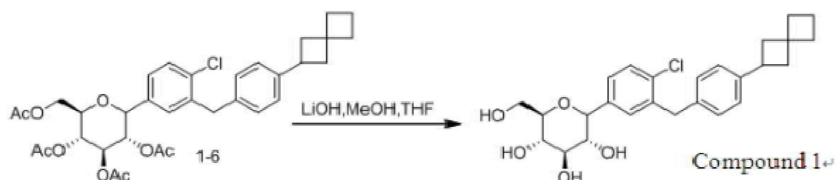
[0243] 단계 6 중간체 1-6의 제조



[0244]

[0245] 아세트나이트릴(50 ml) 중의 중간체 1-5(10.5 g, 16.0 mmol)의 용액을  $10^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 여기에 트라이아이소프로필실란(5.1 g, 32 mmol) 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(6.8 g, 48 mmol)를 가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고, 회전 증발에 의해 농축시키고 재결정화시켜(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/15, V/V) 중간체 1-6 8.56 g을 생성시켰다.

[0246] 단계 7 화합물 1의 제조



[0247]

[0248]

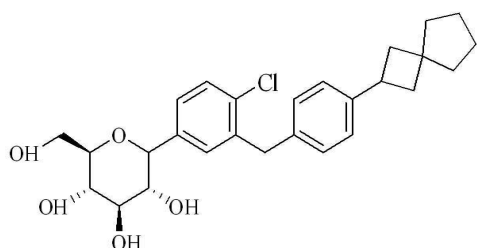
중간체 1-6(6.29 g, 10.0 mmol)을 테트라하이드로퓨란(100 ml) 및 메탄올(100 ml)의 혼합 용액에 용해시켰다. 상기 혼합물에 0 °C에서 수(50 ml) 중의 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(4.4 g, 104 mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 14 시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 화합물 1 3.90 g을 생성시켰다.

[0249]

식:  $C_{26}H_{31}ClO_5$ ; Mw: 458.19; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 459

[0250]

실시예 3 화합물 2의 제조



[0251]

[0252]

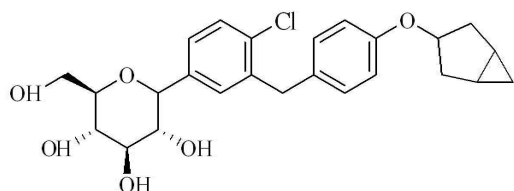
화합물 2를 실시예 1을 참조하여 제조하였다.

[0253]

$C_{27}H_{33}ClO_5$ ; Mw: 472.20; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 473

[0254]

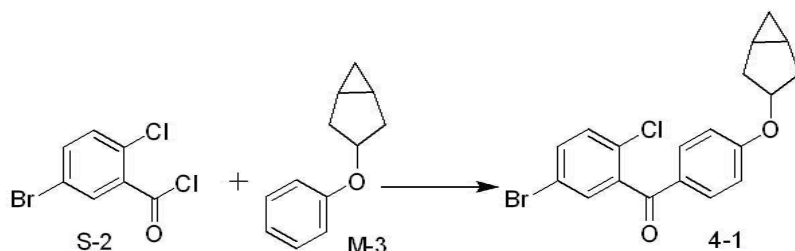
실시예 4 화합물 4의 제조



[0255]

[0256]

단계 1 중간체 4-1의 제조



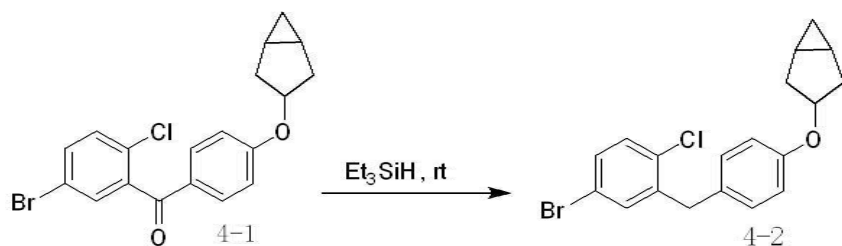
[0257]

[0258]

다이클로로메탄(25 ml) 중의 알루미늄 트라이클로라이드(2.8 g, 21 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 중간체 M-3(3.7 g, 21.3 mmol)(실시예 13, 단계 1-3을 참조로 제조됨)을 서서히 가하였다. 상기 생성 혼합물을 0 °C에서 유지시키면서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 다이클로로메탄(15 ml) 중의 2-클로로-5-브로모-벤조일 클로라이드(5.41 g, 21.3 mmol)(중간체 S-2) 용액을 서서히 적가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 빙수(150 ml)에 붓고, 다이클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 유기상들을 합하고 묽은 염산(1 N), 물, NaOH(1 N) 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시켰다. 생성되는 유기상을 회전에 의해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트

= 1/20)에 의해 정제시켜 표적 중간체 4-1 8.00 g을 생성시켰다.

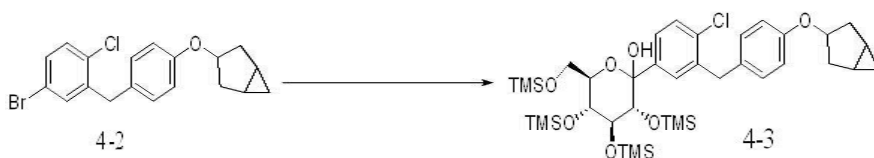
[0259] 단계 2 중간체 4-2의 제조



[0260]

[0261] 중간체 4-1(15.64 g, 39.9 mmol)을 트라이플루오로아세트산(30 ml)에 용해시켰다. 이어서 상기 혼합물에 트라이에틸실란(7.86 g, 67.6 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물에 포화된 나트륨 카보네이트 수용액을 가하여 pH = 8로 조절하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상을 생성시켰다. 유기상을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 중간체 4-2의 조 생성물 12.8 g을 생성시켰다.

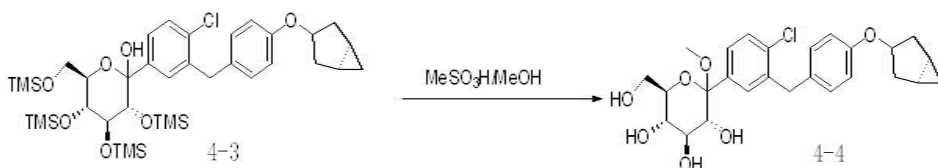
[0262] 단계 3 중간체 4-3의 제조



[0263]

[0264] 중간체 4-2(2 g, 5.3 mmol)를 무수 THF(10 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 -78 °C로 냉각시켰다. 이어서 상기 혼합물에 질소 보호 하에서 n-BuLi(2.5 M, 3 ml, 7.5 mmol)를 서서히 적가하였다. 생성 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에, 0.5 시간 동안 교반을 계속하면서, -78 °C에서 n-헥산(20 ml) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(중간체 1)(2.7 g, 5.8 mmol)의 용액을 서서히 적가하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화된 염화 암모늄 용액(100 ml)으로 급냉시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 회전에 의해 증발시켜 오일로서 중간체 4-3 3.2 g을 생성시켰다.

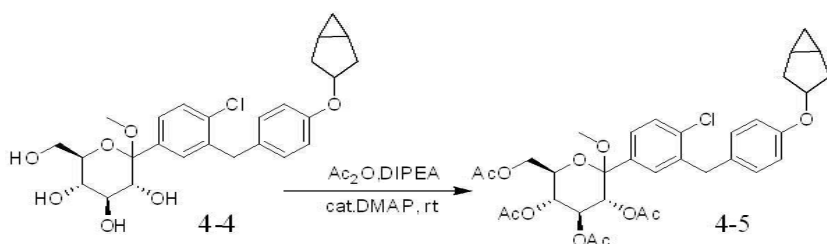
[0265] 단계 4 중간체 4-4의 제조



[0266]

[0267] 중간체 4-3(3.2 g, 0.4 mmol)을 절대 무수 메탄올(10 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 무수 메탄올(10 ml) 중의 메탄설폰산(1 ml) 용액을 가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 수성 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전에 의해 증발시켜 중간체 4-4 2.0 g을 생성시켰다.

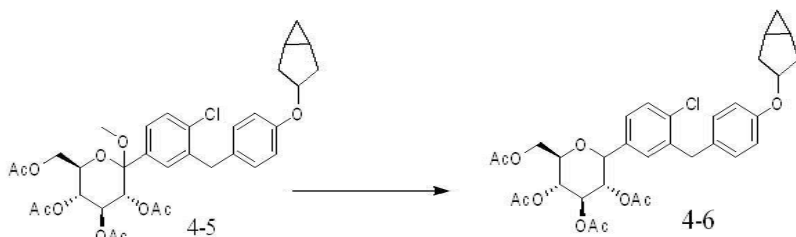
[0268] 단계 5 중간체 4-5의 제조



[0269]

[0270] 중간체 4-4(2 g, 4.9 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(6.4 g, 49 mmol) 및 DMAP(10 mg)을 THF(100 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 아세트산 무수물(4.9 g, 49 mmol)을 서서히 가하였다. 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트(5 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(100 ml) 및 포화된 NaCl 용액(100 ml)으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 4-5 1.8 g을 생성시켰다.

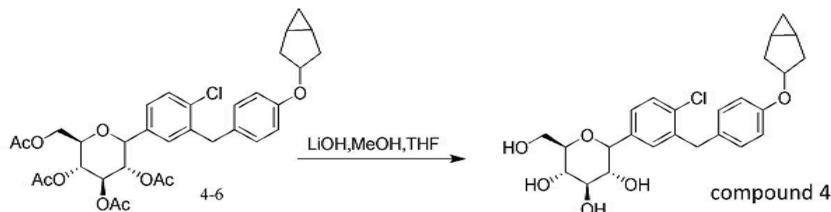
[0271] 단계 6 중간체 4-6의 제조



[0272]

[0273] 아세트나이트릴(10 ml) 중의 중간체 4-5(1.8 g, 2.7 mmol)의 용액을 10 °C로 냉각시키고, 여기에 트라이아이소프로필실란(1.1 g, 7 mmol) 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(1.3 g, 9 mmol)를 가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고 재결정시켜(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/15, V/V) 중간체 4-6 0.5 g을 생성시켰다.

[0274] 단계 7 화합물 4의 제조



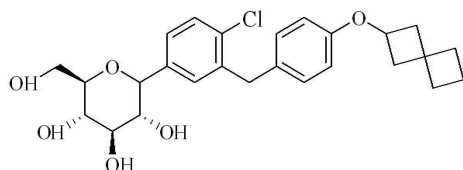
[0275]

[0276] 중간체 4-6(0.5 g, 0.8 mmol)을 테트라하이드로푸란(5 ml) 및 메탄올(5 ml)의 혼합된 용액에 용해시켰다. 생성 혼합물에 0 °C에서 수(5 ml) 중의 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(0.32 g, 8 mmol)의 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 14 시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 화합물 4 27 mg을 생성시켰다.

[0277] 식:  $C_{25}H_{29}ClO_6$ ; Mw: 460.17; MS (m/z): 461 (M+H)<sup>+</sup>.

[0278] <sup>1</sup>H-NMR: (MeOD, 400MHz) δ: 7.33-7.26 (m, 3H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.76-6.74 (m, 2H), 4.43 (quint, 1H), 4.10-3.86 (m, 3H), 3.86 (d, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.45-3.31 (m, 4H), 2.34-2.29 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.36-1.34 (m, 2H), 0.42 (dd, 1H), 0.10 (dd, 1H).

[0279] 실시예 5 화합물 5의 제조

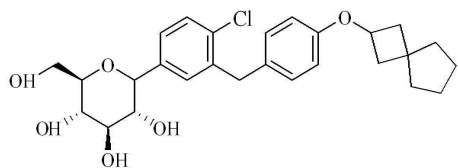


[0280]

[0281] 화합물 5를 실시예 4를 참조하여 제조하였다.

[0282] 식:  $C_{26}H_{31}ClO_6$ ; Mw: 474.18; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 475

[0283] 실시예 6 화합물 6의 제조

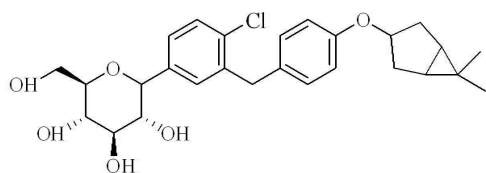


[0284]

[0285] 화합물 6을 실시예 4를 참조하여 제조하였다.

[0286] 식:  $C_{27}H_{33}ClO_6$ ; Mw: 488.20; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 489

[0287] 실시예 7 화합물 7의 제조

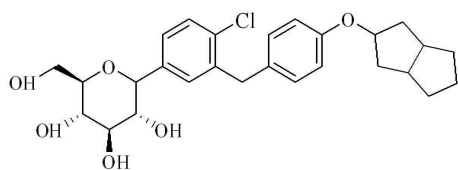


[0288]

[0289] 화합물 7을 실시예 4를 참조하여 제조하였다.

[0290] 식:  $C_{27}H_{33}ClO_6$ ; Mw: 488.20; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 489

[0291] 실시예 8 화합물 8의 제조

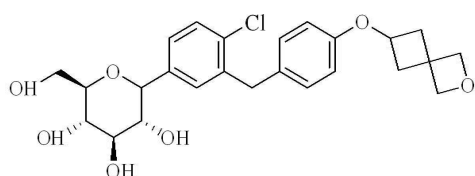


[0292]

[0293] 화합물 8을 실시예 4를 참조하여 제조하였다.

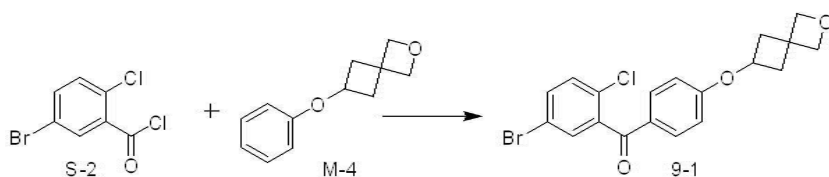
[0294] 식:  $C_{27}H_{33}ClO_6$ ; Mw: 488.20; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 489

[0295] 실시예 9 화합물 9의 제조



[0296]

[0297] 단계 1 중간체 9-1의 제조

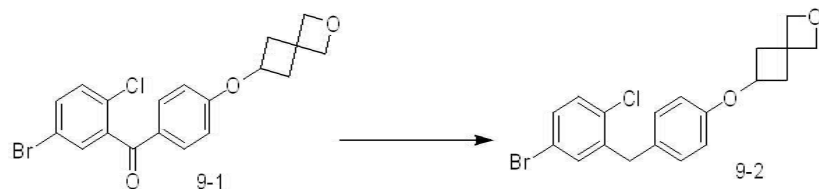


[0298]

[0299] 다이클로로메탄(25 ml) 중의 알루미늄 트리클로라이드(2.8 g, 21 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 여기에 중간체 M-4(4.07 g, 21.3 mmol)(중간체 M-4, 실시예 13, 단계 1-4를 참조로 제조됨)을 서서히 가하였다. 상기 생성 혼합물을 0 ℃에서 유지시키면서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 다이클로로메탄(15 ml) 중의 2-클로로-5-브로모-벤조일 클로라이드(중간체 S-2)(5.41 g, 21.3 mmol) 용액을 서서히 적가하였다. 상기

반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 빙수(150 ml)에 붓고, 다이클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 유기상들을 합하고 묽은 염산(1 N), 물, NaOH(1 N) 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성되는 유기상을 회전에 의해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/20)에 의해 정제시켜 표적 화합물, 중간체 9-1 8.6 g을 생성시켰다.

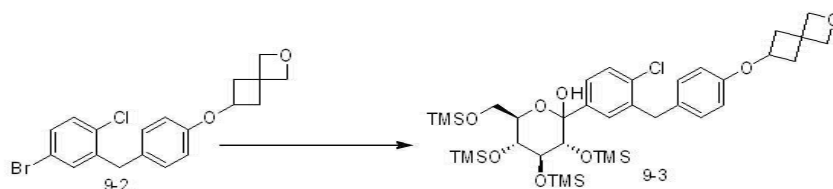
[0300] 단계 2 중간체 9-2의 제조



[0301]

[0302] 중간체 9-1(16.9 g, 39.9 mmol)을 트라이플루오로아세트산(30 ml)에 용해시켰다. 이어서 생성 혼합물에 트라이에틸실란(7.86 g, 67.6 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 가열 환류시키고, 포화된 나트륨 카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상을 수득하였다. 유기상을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 중간체 9-2의 조 생성물 14.0 g을 생성시켰다.

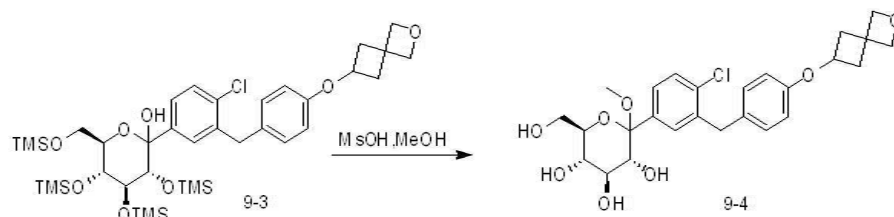
[0303] 단계 3 중간체 9-3의 제조



[0304]

[0305] 중간체 9-2(18.9 g, 46 mmol)를 무수 THF(150 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 -78 °C로 냉각시켰다. 이어서 상기 혼합물에 질소 보호 하에서 n-BuLi(2.5 M, 18.4 ml, 46 mmol)를 서서히 적가하였다. 생성 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에, 0.5 시간 동안 교반을 계속하면서, -78 °C에서 n-헥산(300 ml) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(23.6 g, 50.6 mmol)의 용액을 서서히 적가하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화된 염화 암모늄 수용액(100 ml)으로 급냉시켰다. 생성된 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 회전에 의해 증발시켜 오일로서 중간체 9-3 19.2 g을 생성시켰다.

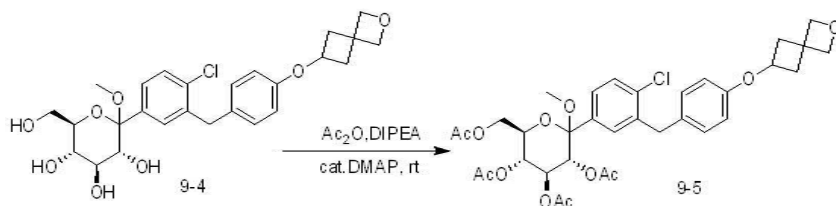
[0306] 단계 4 중간체 9-4의 제조



[0307]

[0308] 중간체 9-3(4.93 g, 10 mmol)을 절대 무수 메탄올(10 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 무수 메탄올(10 ml) 중의 메탄설폰산(0.4 ml) 용액을 가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 16 시간 동안 교반하고, 수성 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전에 의해 증발시켜 중간체 9-4 5.07 g을 생성시켰다.

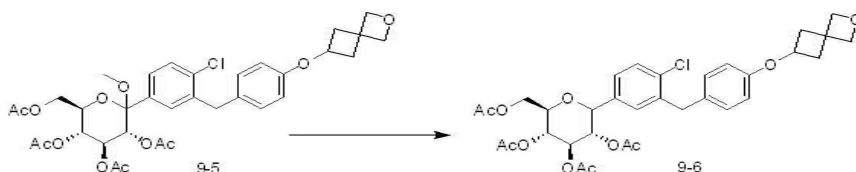
[0309] 단계 5 중간체 9-5의 제조



[0310]

[0311] 중간체 9-4(4.61 g, 9.1 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(9.4 g, 72.8 mmol) 및 DMAP(10 mg)을 THF(100 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 아세트산 무수물(7.43 g, 72.8 mmol)을 서서히 가하였다. 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트(3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(70 ml) 및 포화된 NaCl 용액(70 ml)으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 9-5 4.91 g을 생성시켰다.

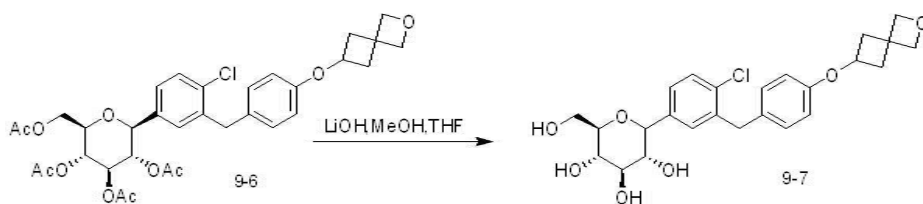
[0312] 단계 6 중간체 9-6의 제조



[0313]

[0314] 아세트나이트릴(50 ml) 중의 중간체 9-5(10.8 g, 16.0 mmol)의 용액을 10 °C로 냉각시키고, 여기에 트라이아이소프로필실란(5.1 g, 32 mmol) 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(6.8 g, 48 mmol)를 가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고 재결정시켜(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/15, V/V) 중간체 9-6 8.38 g을 생성시켰다.

[0315] 단계 7 화합물 9-7의 제조

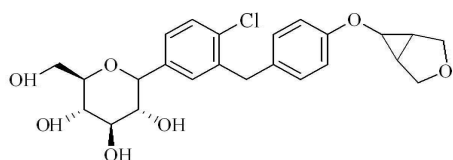


[0316]

[0317] 중간체 9-6(6.47 g, 10.0 mmol)을 테트라하이드로퓨란(100 ml) 및 메탄올(100 ml)의 혼합된 용액에 용해시켰다. 생성 혼합물에 0 °C에서 수(50 ml) 중의 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(4.4 g, 104 mmol)의 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 14 시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 화합물 9-7 4.10 g을 생성시켰다.

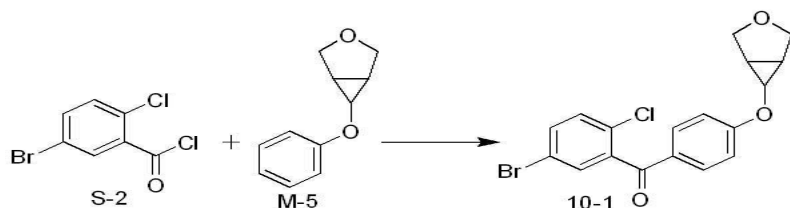
[0318] 식:  $C_{26}H_{29}ClO_7$ ; Mw: 476.16; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 477

[0319] 실시예 10 화합물 10의 제조



[0320]

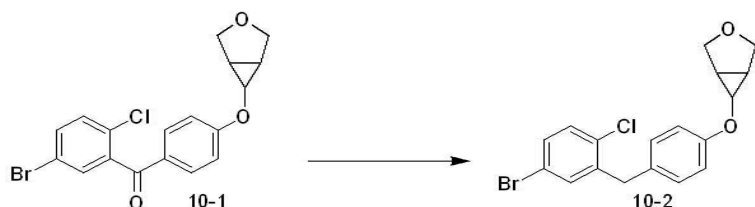
[0321] 단계 1 중간체 10-1의 제조



[0322]

[0323] 다이클로로메탄(25 ml) 중의 알루미늄 트리클로라이드(2.8 g, 21 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 중간체 M-5(3.8 g, 21.3 mmol)(중간체 M-5, 실시예 13, 단계 1-3을 참조로 제조됨)를 서서히 가하였다. 상기 혼합물을 0 °C에서 유지시키면서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 다이클로로메탄(15 ml) 중의 2-클로로-5-브로모-벤조일 클로라이드(5.4 g, 21.3 mmol)(중간체 S-2) 용액을 서서히 적가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 빙수(150 ml)에 붓고, 다이클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 유기상들을 합하고 묽은 염산(1 N), 물, NaOH(1 N) 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성되는 유기상을 회전에 의해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/20)에 의해 정제시켜 표적 중간체 10-1 7.94 g을 생성시켰다.

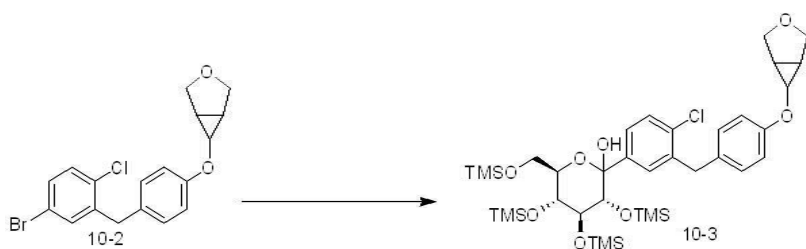
[0324] 단계 2 중간체 10-2의 제조



[0325]

[0326] 중간체 10-1(15.7 g, 39.9 mmol)을 트라이플루오로아세트산(30 ml)에 용해시켰다. 이어서 상기 생성 혼합물에 트라이에틸실란(7.86 g, 67.6 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 가열 환류시키고, 포화된 나트륨 카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하였다. 생성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상을 생성시켰다. 유기상을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 중간체 10-2의 조 생성물 13.3 g을 생성시켰다.

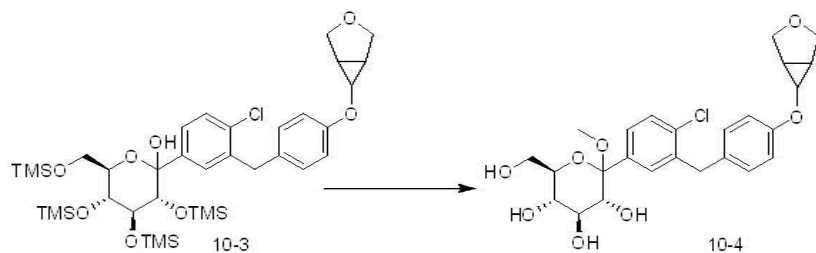
[0327] 단계 3 중간체 10-3의 제조



[0328]

[0329] 중간체 10-2(17.5 g, 46 mmol)를 무수 THF(150 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 -78 °C로 냉각시켰다. 이어서 상기 혼합물에 질소 보호 하에서 n-BuLi(2.5 M, 18.4 ml, 46 mmol)를 서서히 적가하였다. 생성 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에, 0.5 시간 동안 교반을 계속하면서, -78 °C에서 n-헥산(300 ml) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(23.6 g, 50.6 mmol)의 용액을 서서히 적가하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화된 염화 암모늄 수용액(100 ml)으로 급냉시켰다. 생성된 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 회전에 의해 증발시켜 오일로서 중간체 10-3 18.7 g을 생성시켰다.

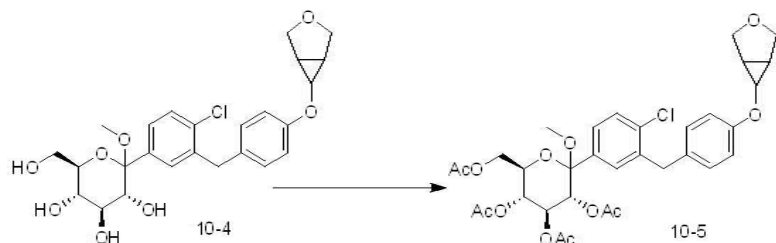
[0330] 단계 4 중간체 10-4의 제조



[0331]

[0332] 중간체 10-3(7.67 g, 10 mmol)을 절대 무수 메탄올(10 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 무수 메탄올(10 ml) 중의 메탄설폰산(0.4 ml) 용액을 가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 수성 포화된  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전에 의해 증발시켜 중간체 10-4 4.93 g을 생성시켰다.

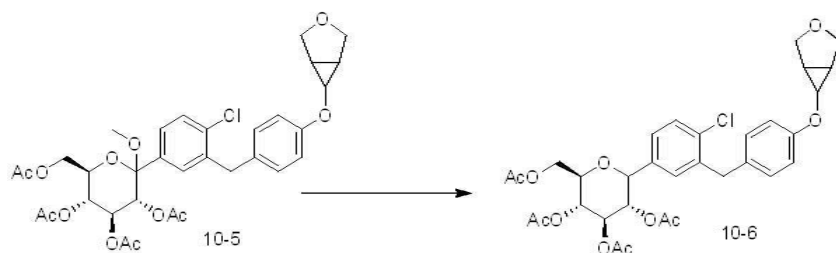
[0333] 단계 5 중간체 10-5의 제조



[0334]

[0335] 중간체 10-4(4.48 g, 9.1 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(9.4 g, 72.8 mmol) 및 DMAP(10 mg)을 THF(100 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 아세트산 무수물(7.43 g, 72.8 mmol)을 서서히 가하였다. 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트(3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(70 ml) 및 포화된 NaCl 용액(70 ml)으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 10-5 4.87 g을 생성시켰다.

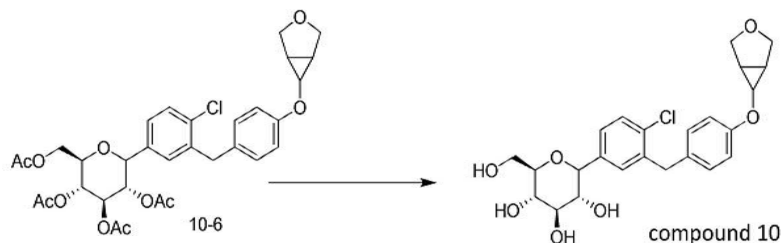
[0336] 단계 6 중간체 10-6의 제조



[0337]

[0338] 아세트나이트릴(50 ml) 중의 중간체 10-5(10.6 g, 16.0 mmol)의 용액을 10 °C로 냉각시켰다. 생성 혼합물에 트라이아이소프로필실란(5.1 g, 32 mmol) 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(6.8 g, 48 mmol)를 가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고 재결정시켜(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/15, V/V) 중간체 10-6 8.60 g을 생성시켰다.

[0339] 단계 7 화합물 10의 제조



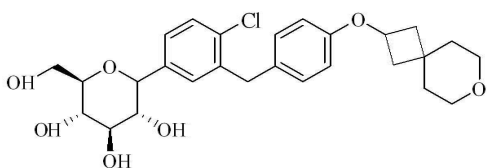
[0340]

[0341] 중간체 10-6(6.33 g, 10.0 mmol)을 테트라하이드로퓨란(100 ml) 및 메탄올(100 ml)의 혼합된 용액에 용해시켰다. 생성 혼합물에 0 °C에서 수(50 ml) 중의 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(75%의 함량을 가짐)(4.4 g, 104 mmol)의 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 14 시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 화합물 10 4.17 g을 생성시켰다.

[0342] 식:  $C_{24}H_{27}ClO_7$ ; Mw: 463; MS (m/z): 463.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0343] <sup>1</sup>H-NMR: (MeOD, 400MHz) δ : 7.35-7.33 (m, 2H), 7.26-7.29 (d, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.10-4.01 (m, 5H), 3.88 (d, 1H), 3.77-3.67 (m, 3H), 3.45-3.38 (m, 5H), 1.95 (s, 2H).

[0344] 실시예 11 화합물 11의 제조

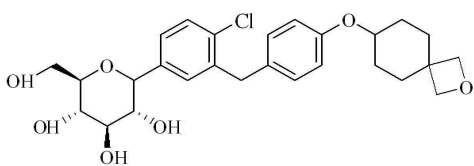


[0345]

[0346] 화합물 11을 실시예 9를 참조하여 제조하였다.

[0347] 식:  $C_{27}H_{33}ClO_7$ ; Mw: 504.19; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 505

[0348] 실시예 12 화합물 12의 제조

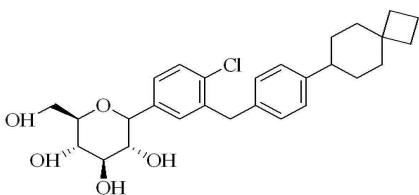


[0349]

[0350] 화합물 12를 실시예 9를 참조하여 제조하였다.

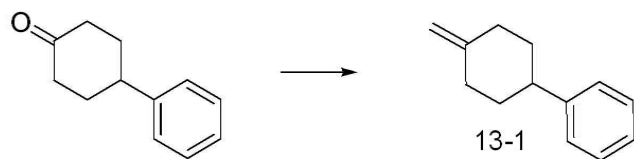
[0351] 식:  $C_{27}H_{33}ClO_7$ ; Mw: 504.19; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 505

[0352] 실시예 13 화합물 13의 제조



[0353]

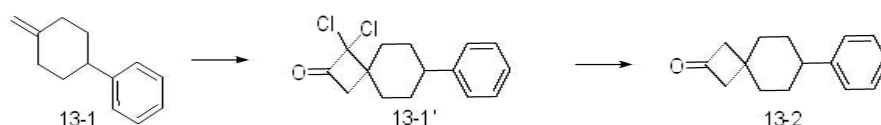
[0354] 단계 1 중간체 13-1의 제조



[0355]

[0356] 250 ml 반응 용기에서, 트라이페닐메틸 포스포늄 브로마이드(5.7 g, 16.4 mmol)를 테트라하이드로퓨란 100 ml에 용해시켰다. 생성 혼합물에 0 °C에서 칼륨 3급 부톡사이드(1.8 g, 16.4 mmol)를 서서히 가하였다. 0.5 시간 동안 교반을 계속한 후에, 4-페닐사이클로헥산온(17.4 g, 10 mmol)을 테트라하이드로퓨란 30 ml에 용해시키고, 생성 혼합물을 상기 반응 용기에 적가하였다. 상기 적가 후에, 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 1 l 석유 에테르 중에 분산시켰다. 생성 혼합물을 실리카겔 컬럼을 통해 급속히 여과하고, 농축시켜 표적 중간체 13-1(12.7 g)을 생성시켰다.

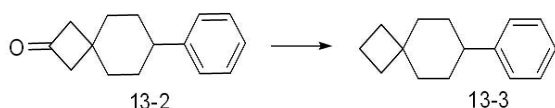
[0357] 단계 2 중간체 13-2의 제조



[0358]

[0359] 500 ml 반응 용기에서, 중간체 13-1(7.8 g, 45.68 mmol) 및 Zn-Cu 합금(22.87 g, 228.4 mmol)을 무수 에테르 200 ml 중에 분산시켰다. 상기 반응 용기에 0 °C에 에틸렌 글리콜 다이메틸 에테르 50 ml 중의 트라이클로로아세틸 클로라이드(24.66 g, 137.04 mmol)의 분산액을 서서히 적가하였다. 상기 적가의 완료 후에, 생성 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액 500 ml에 서서히 부었다. 생성 혼합물을 무수 에테르로 3 회(200 ml x 3) 추출하였다. 유기상들을 합하고, 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 잔사를 생성시키고, 이를 무수 메탄올 200 ml에 용해시켰다. 이어서 상기 생성 혼합물에 활성화된 Zn 분말(5.36 g, 77.88 mmol) 및 염화 암모늄(2.76 g, 51.00 mmol)을 가하였다. 생성 혼합물을 환류 하에서 4 시간 동안 반응시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1:10 내지 1:3)로 정제시켜 중간체 13-2(5.8 g)를 생성시켰다.

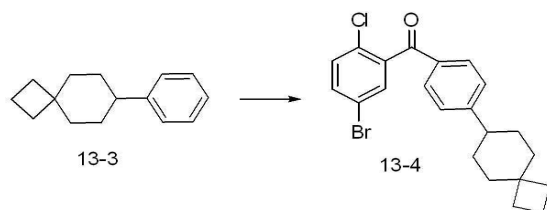
[0360] 단계 3 중간체 13-3의 제조



[0361]

[0362] 250 ml 반응 용기에서, 중간체 13-2(5.0 g, 23.4 mmol), 하이드라진 하이드레이트(8.10 g, 201 mmol) 및 나트륨 하이드록사이드(5.85 g, 146.4 mmol)를 트라이에틸렌 글리콜 100 ml에 용해시켰다. 생성 혼합물을 1 시간 동안 환류 하에서 반응시켰다. 상기 환류 장치를 제거한 후에, 반응 온도를 200 °C까지 상승시키고 반응 혼합물을 3 시간 동안 반응시키고, 냉각시키고, 에틸 에테르로 추출하고, 농축시키고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 13-3(4.4 g)을 생성시켰다.

[0363] 단계 4 중간체 13-4의 제조

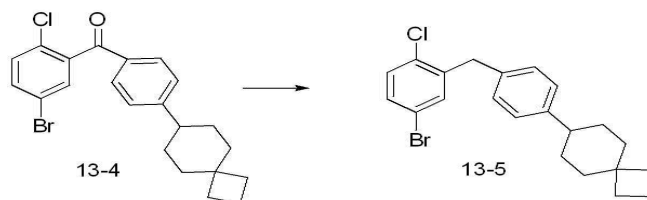


[0364]

[0365] 250 ml 반응 용기에서, 5-브로모-2-클로로벤조산(1.9 g, 8 mmol) 및 0.2 ml DMF를 다이클로로메탄 20 ml 중에 혼합하였다. 생성 혼합물에 염화 옥살릴(5 g, 40 mmol)을 서서히 가하였다. 상기 반응을 교반 하에서 0.5 시간 동안 계속하였다. 농축 후에, 생성 혼합물을 다이클로로메탄 20 ml에 재용해시켰다. 상기 생성 혼합물에 무수 알루미늄 트리클로라이드(1.6 g, 12 mmol)를 가하였다. 중간체 13-3(2.4 g, 12 mmol)을 0 °C에서 다이

클로로메탄 10 ml 중에 용해시키고 생성 혼합물을 상기 반응 용기에 서서히 적가하였다. 상기 적가의 완료 후에, 생성 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하고 빙수 50 ml에 부었다. 생성 혼합물을 다이클로로메탄(100 ml x 3)으로 추출하였다. 유기상들을 합하고, 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10:1)로 정제시켜 중간체 13-4(2.0g)를 생성시켰다.

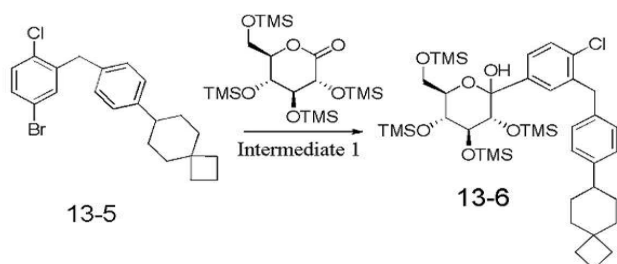
[0366] 단계 5 중간체 13-5의 제조



[0367]

[0368] 250 ml의 반응 용기에서, 중간체 13-4(2 g, 4.9 mmol) 및 트라이에틸실란(1.1 g, 10 mmol)을 아세트나이트릴 20 ml에 용해시켰다. 생성 혼합물에 빙수 욕 중에서 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(2.8 ml, 20 mmol)를 적가하였다. 상기 적가의 완료 후에, 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 빙수 100 ml에 붓고, 에틸 아세테이트(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상들을 합하고, 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 15:1)에 의해 정제시켜 중간체 13-5 1.5 g을 생성시켰다.

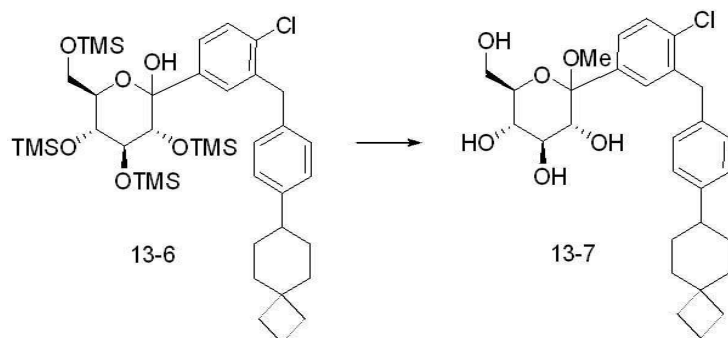
[0369] 단계 6 중간체 13-6의 제조



[0370]

[0371] 250 ml 반응 용기에서, 중간체 13-5(0.8 g, 2 mmol)를 질소 보호 하에 무수 테트라하이드로퓨란 15 ml에 용해시켰다. -78 °C에서, 상기 반응 용기에 -75 °C 이하의 온도에서 n-부틸 리튬(2.4 M, 1 ml, 2.4 mmol)을 적가하였다. 상기 저온 조건을 유지시키면서, 반응 혼합물을 3 시간 동안 반응시켰다. 중간체 1(1 g, 2.1 mmol)을 테트라하이드로퓨란 5 ml에 용해시키고, 생성 혼합물을 상기 반응 용기에 서서히 적가하였다. 상기 온도가 자연히 실온으로 상승한 후에, 상기 반응을 1 시간 동안 계속하였다. 상기 반응 혼합물에 포화된 염화 암모늄 수용액 100 ml을 부었다. 생성 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상들을 합하고, 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 13-6의 조 생성물을 생성시키고, 이를 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0372] 단계 7 중간체 13-7의 제조

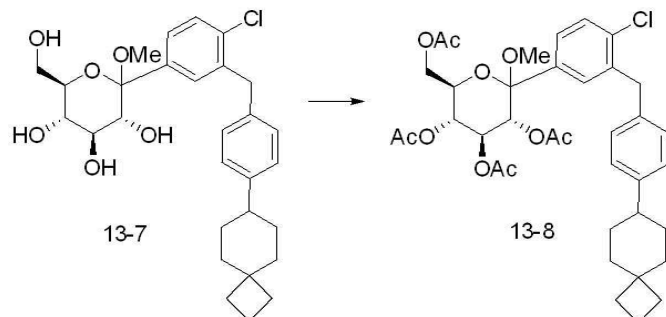


[0373]

[0374] 50 ml 반응 용기에서, 상기 단계로부터의 중간체 13-6의 조 생성물을 무수 메탄올 20 ml에 용해시켰다. 빙수 욕에서 냉각 하에, 상기 반응 용기에 메탄올 5 ml 중의 메탄설포산(0.4 ml)의 분산액을 적가하였다. 생성 혼합

물을 실온에서 3 시간 동안 반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액 100 ml에 부었다. 생성 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상들을 합하고, 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 중간체 13-7의 조 생성물을 생성시키고, 이를 다음 반응에 직접 사용하였다.

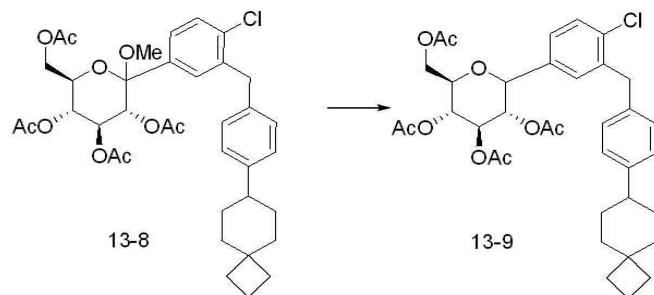
[0375] 단계 8 중간체 13-8의 제조



[0376]

[0377] 50 ml 반응 용기에서, 중간체 13-7(1.03 g, 2 mmol), DMAP(10 mg) 및 DIEPA(1.3 g, 10 mmol)를 다이클로로메탄 10 ml에 용해시켰다. 상기 반응 용기에 아세트산 무수물(1 g, 10 mmol)을 서서히 가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 1N 염산(50 ml)으로 세척하였다. 유기상을 분리시키고, 농축시키고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5:2)로 정제시켜 중간체 13-8(1.0 g)을 생성시켰다.

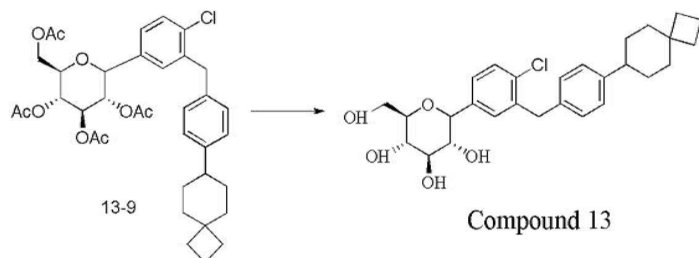
[0378] 단계 9 중간체 13-9의 제조



[0379]

[0380] 100 ml 반응 용기에서, 중간체 13-8(1.0 g, 1.5 mmol)을 아세트나이트릴 10 ml에 용해시켰다. 상기 반응 용기에 트라이에틸실란(0.46 g, 4 mmol)을 가하고 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트 1.2 ml을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액 50 ml에 부었다. 생성 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml x 3)로 추출하였다. 유기상들을 합하고, 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5:2)로 정제시켜 오일로서 중간체 13-9(0.91 g)를 생성시켰다.

[0381] 단계 10 화합물 13의 제조



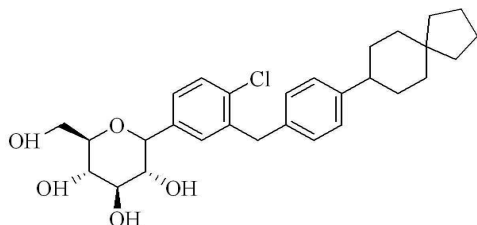
[0382]

[0383] 50 ml 반응 용기에서, 중간체 13-9(0.8 g, 1.2 mmol) 및 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(75%의 함량을 가짐)(0.26 g, 6 mmol)를 메탄올 10 ml, 물 10 ml 및 테트라하이드로퓨란 5 ml의 혼합 용매에 용해시켰다. 생성 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 역상 크로마토그래피 컬럼으로 분리시키고, 동결-건조시켜 화합물 13 67 mg을 생성시켰다.

[0384] 식:  $C_{28}H_{35}ClO_5$ ; Mw: 487; MS(m/z): 486.2/485.2 (M)<sup>+</sup>.

[0385]  $^1H$ -NMR: (MeOD, 400MHz)  $\delta$ : 7.35-7.07(m, 7H), 4.10-4.00(m, 3H), 3.86(m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.47-3.38(m, 4H), 2.36(m, 1H), 2.01-1.17(m, 14H).

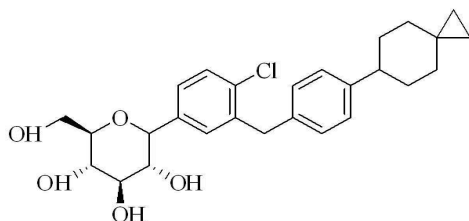
[0386] 실시예 14 화합물 14의 제조



[0387]

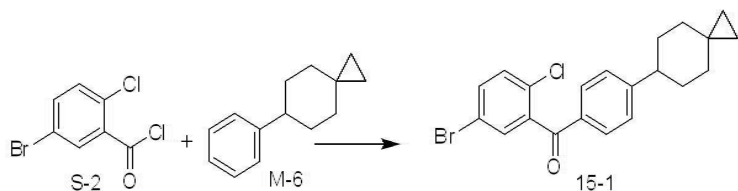
[0388] 식:  $C_{29}H_{37}ClO_5$ ; Mw: 501; MS(m/z): 500.2/499.2 (M)<sup>+</sup>.

[0389] 실시예 15 화합물 15의 제조



[0390]

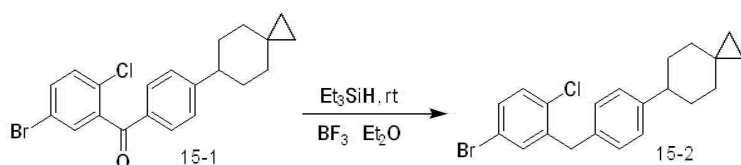
[0391] 단계 1 중간체 15-1의 제조



[0392]

[0393] 다이클로로메탄(100 ml) 중의 알루미늄 트리클로라이드(10.4 g, 77.8 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 중간체 M-6(5.8 g, 31 mmol)(중간체 M-6, 실시예 13, 단계 1-3을 참조로 제조됨)를 서서히 가하였다. 온도를 0 °C에서 유지시키면서 상기 생성 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 다이클로로메탄(100 ml) 중의 2-클로로-5-브로모-벤조일 클로라이드(15.8 g, 62.3 mmol)(중간체 S-2) 용액을 서서히 적가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 빙수(150 ml)에 붓고, 다이클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 유기상들을 합하고 묽은 염산(1 N), 물, NaOH(1 N) 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시켰다. 생성되는 유기상을 회전에 의해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/20)에 의해 정제시켜 표적 화합물, 중간체 15-1 8.65 g을 생성시켰다.

[0394] 단계 2 중간체 15-2의 제조

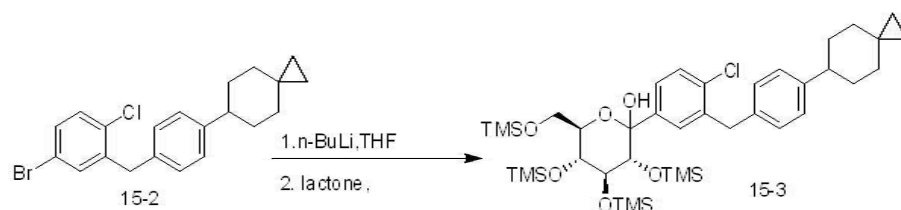


[0395]

[0396] 중간체 15-1(8.5 g, 21.4 mmol)을 아세트나이트릴(30 ml) 및 다이클로로메탄(15 ml)에 용해시켰다. 빙욕 하에서, 상기 생성 혼합물에 트라이에틸실란(10.3 ml) 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(6.2 ml)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 유지시켰다. 두 번째 날에, 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 3 시

간 동안 가열하고 반응시켰다. 상기 혼합물을 포화된 나트륨 카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상을 생성시켰다. 유기상을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 중간체 15-2의 조 생성물 5.6 g을 생성시켰다.

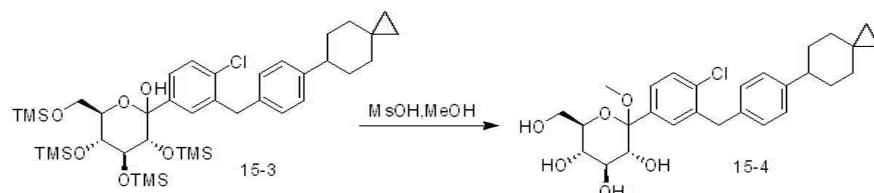
[0397] 단계 3 중간체 15-3의 제조



[0398]

[0399] 중간체 15-2(3.5 g, 9 mmol)를 무수 THF(50 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 -78 °C로 냉각시켰다. 이어서 상기 혼합물에 질소 보호 하에서 n-BuLi(2.5 M, 4.7 ml, 11.7 mmol)를 서서히 적가하였다. 교반을 2 시간 동안 유지시켰다. 이어서 상기 혼합물에, -78 °C에서 테트라하이드로퓨란(6.3 g, 13.5 mmol) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온의 용액을 서서히 적가하였다. 교반을 2 시간 동안 유지시켰다. 이어서 반응 혼합물을 포화된 염화 암모늄 수용액(50 ml)으로 급냉시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 회전에 의해 증발시켜 오일로서 중간체 15-3 5.8 g을 생성시켰다.

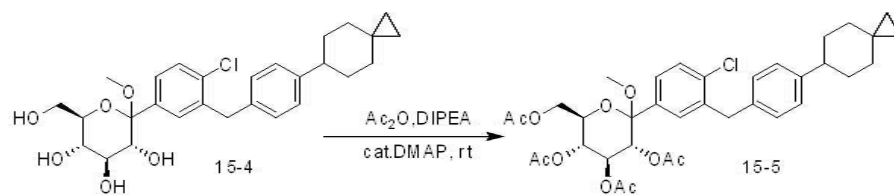
[0400] 단계 4 중간체 15-4의 제조



[0401]

[0402] 중간체 15-3(5.6 g, 7.2 mmol)을 절대 무수 메탄올(50 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 무수 메탄올(10 ml) 중의 메탄설폰산(4 ml) 용액을 가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 12 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 수성 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전에 의해 증발시켜 중간체 15-4 2.8 g을 생성시켰다.

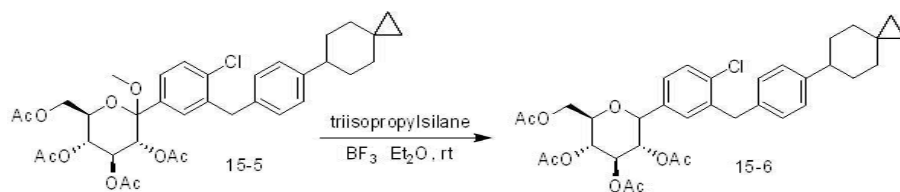
[0403] 단계 5 중간체 15-5의 제조



[0404]

[0405] 중간체 15-4(2.8 g, 5.6 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(7.2 g, 56 mmol) 및 DMAP(30 mg)을 THF(100 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 아세트산 무수물(5.68 g, 56 mmol)을 서서히 가하였다. 상기 생성 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(100 ml) 및 포화된 NaCl 용액(100 ml)으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 15-5 2.6 g을 생성시켰다.

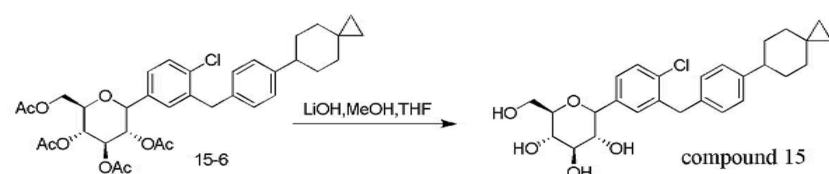
[0406] 단계 6 중간체 15-6의 제조



[0407]

[0408] 아세트나이트릴(50 ml) 중의 중간체 15-5(1.1 g, 1.64 mmol)의 용액을 10 °C로 냉각시키고, 여기에 트라이아이소프로필실란(0.78 g, 4.9 ml) 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(0.93 g, 6.5 mmol)를 가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/15, V/V)로 정제시켜 중간체 15-6 0.7 g을 생성시켰다.

[0409] 단계 7 화합물 15의 제조



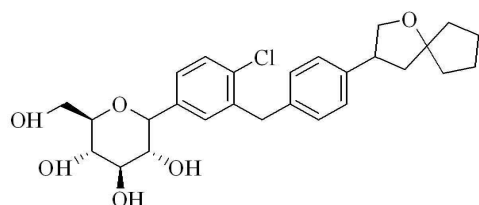
[0410]

[0411] 중간체 15-6(0.3 g, 0.46 mmol)을 테트라하이드로퓨란(5 ml) 및 메탄올(5 ml)의 혼합된 용액에 용해시켰다. 생성 혼합물에 0 °C에서 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 수용액(1 N, 1 ml)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 화합물 15 0.088 g을 생성시켰다.

[0412] 식:  $C_{27}H_{33}ClO_5$ ; Mw: 473; MS (m/z): 472.2/471.2 (M)<sup>+</sup>.

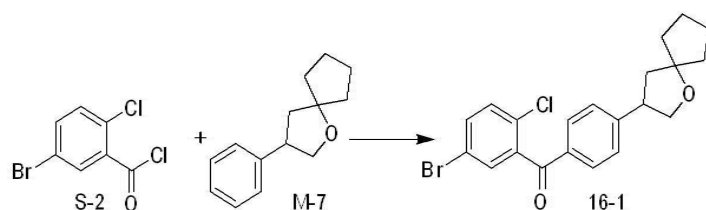
[0413] <sup>1</sup>H-NMR: (MeOD, 400MHz) δ: 7.53 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.03-6.98 (m, 3H), 4.07-3.90 (m, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.49-3.35(m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 3H), 1.38-1.29 (m, 3H), 1.09-0.90 (m, 4H).

[0414] 실시예 16 화합물 16의 제조



[0415]

[0416] 단계 1 중간체 16-1의 제조

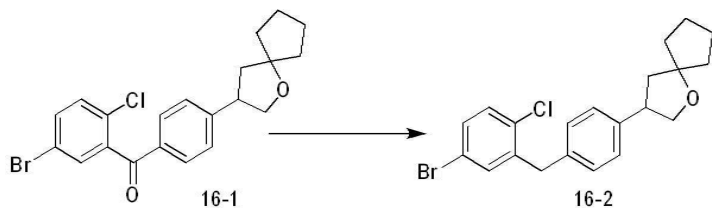


[0417]

[0418] 다이클로로메탄(25 ml) 중의 알루미늄 트라이클로라이드(2.8 g, 21 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 3-페닐-1-옥사스피로[4.4]노난(4.30 g, 21.3 mmol)(중간체 M-7, 실시예 13, 단계 1-3을 참조로 제조됨)를 서서

히 가하였다. 온도를 0 °C에서 유지시키면서 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 다이클로로메탄(15 ml) 중의 2-클로로-5-브로모-벤조일 클로라이드(4.56 g, 21.3 mmol) 용액을 서서히 적가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 빙수(150 ml)에 붓고, 다이클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 유기상들을 합하고 묽은 염산(1 N), 물, NaOH(1 N) 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성되는 유기상을 회전에 의해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/20)에 의해 정제시켜 표적 화합물, 중간체 16-1 6.78 g을 생성시켰다.

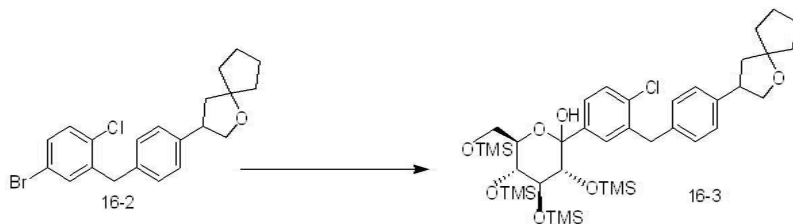
[0419] 단계 2 중간체 16-2의 제조



[0420]

[0421] 중간체 16-1(16.68 g, 39.9 mmol)을 트라이플루오로아세트산(30 ml)에 용해시켰다. 이어서 상기 생성 혼합물에 트라이에틸실란(7.86 g, 67.6 mmol)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 16 시간 동안 가열 환류시키고, 포화된 나트륨 카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상을 생성시켰다. 유기상을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 중간체 16-2의 조 생성물 10.5 g을 생성시켰다.

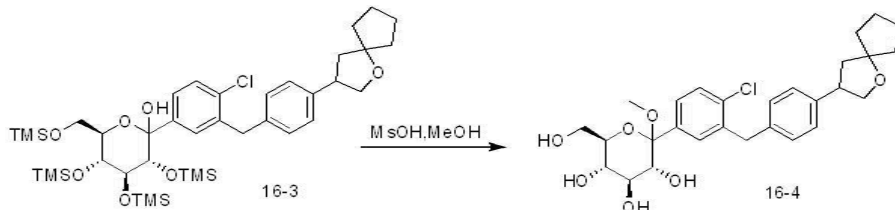
[0422] 단계 3 중간체 16-3의 제조



[0423]

[0424] 중간체 16-2(18.6 g, 46 mmol)를 무수 THF(150 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 -78 °C로 냉각시켰다. 이어서 상기 혼합물에 질소 보호 하에서 n-BuLi(2.5 M, 18.4 ml, 46 mmol)를 서서히 적가하였다. 생성 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에, 0.5 시간 동안 교반을 계속하면서, -78 °C에서 n-헥산(300 ml) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온의 용액을 서서히 적가하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화된 염화 암모늄 수용액(100 ml)으로 급냉시켰다. 생성된 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 회전에 의해 증발시켜 오일로서 중간체 16-3 17.2 g을 생성시켰다.

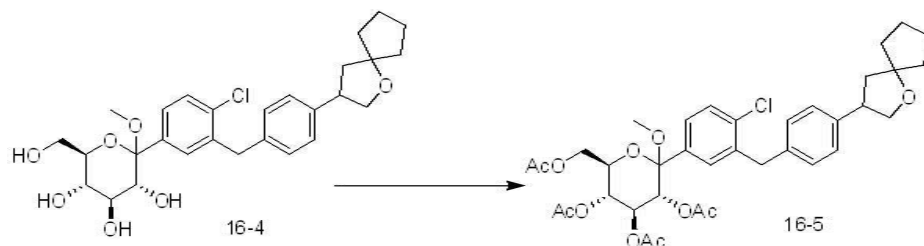
[0425] 단계 4 중간체 16-4의 제조



[0426]

[0427] 중간체 16-3(4.90 g, 10.0 mmol)을 절대 무수 메탄올(10 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 무수 메탄올(10 ml) 중의 메탄설폰산(0.4 ml) 용액을 가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 16 시간 동안 교반하고, 수성 포화된 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전에 의해 증발시켜 중간체 16-4 5.18 g을 생성시켰다.

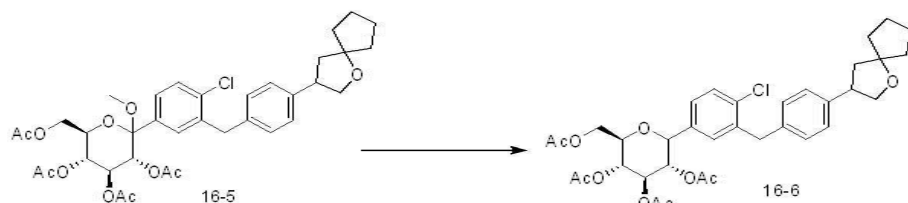
[0428] 단계 5 중간체 16-5의 제조



[0429]

[0430] 중간체 16-4(4.71 g, 9.1 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(9.4 g, 72.8 mmol) 및 DMAP(10 mg)을 THF(100 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 아세트산 무수물(7.43 g, 72.8 mmol)을 서서히 가하였다. 상기 생성 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트(3 x 60 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(70 ml) 및 포화된 NaCl 용액(70 ml)으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 16-5 3.93 g을 생성시켰다.

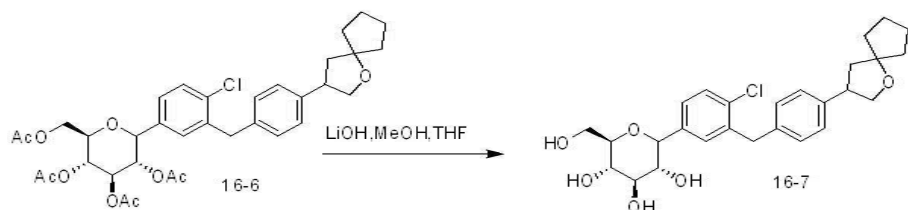
[0431] 단계 6 중간체 16-6의 제조



[0432]

[0433] 아세트나이트릴(50 ml) 중의 중간체 16-5(10.98 g, 16.0 mmol)의 용액을 10 °C로 냉각시키고, 여기에 트라이아이소프로필실란(5.1 g, 32 mmol) 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(6.8 g, 48 mmol)를 가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 100 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고, 재결정화시켜(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/15, V/V) 중간체 16-6 7.56 g을 생성시켰다.

[0434] 단계 7 중간체 16-7의 제조

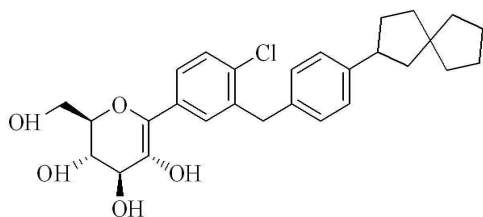


[0435]

[0436] 중간체 16-6(9.77 g, 14.9 mmol)을 테트라하이드로푸란(100 ml) 및 메탄올(100 ml)의 혼합된 용액에 용해시켰다. 생성 혼합물에 0 °C에서 수(50 ml) 중의 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(4.4 g, 104 mmol)의 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 14 시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 중간체 16-7 6.47 g을 생성시켰다.

[0437] 식:  $C_{27}H_{33}ClO_6$ ; Mw: 488.5; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 489.

[0438] 실시예 17 화합물 17의 제조

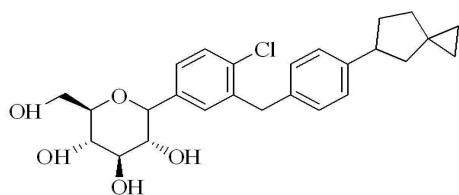


[0439]

[0440] 6.46 g의 화합물 17을 실시예 14를 참조하여 제조하였다.

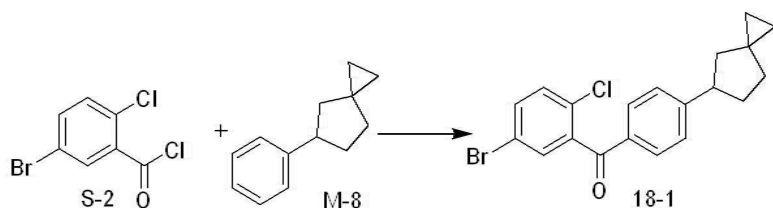
[0441] 식:  $C_{28}H_{35}ClO_5$ ; Mw: 487; LC-MS(M+H)<sup>+</sup>: 487.

[0442] 실시예 18 화합물 18의 제조



[0443]

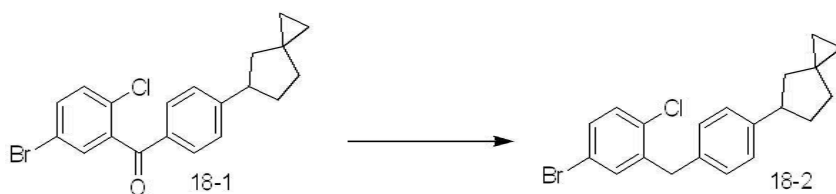
[0444] 단계 1 중간체 18-1의 제조



[0445]

[0446] 다이클로로메탄(100 ml) 중의 알루미늄 트리클로라이드(10.4 g, 77.8 mmol)의 용액을 0 °C로 냉각시키고, 여기에 중간체 M-8(5.38 g, 31 mmol)(실시예 13, 단계 1-3을 참조로 제조됨)를 서서히 가하였다. 생성 혼합물을 0 °C에서 유지시키면서 상기 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물에 다이클로로메탄(100 ml) 중의 2-클로로-5-브로모-벤조일 클로라이드(11.8 g, 46.8 mmol) 용액을 서서히 적가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터하였다. 반응 혼합물을 빙수(150 ml)에 붓고, 다이클로로메탄(3 x 100 ml)으로 추출하였다. 유기상들을 합하고 묽은 염산(1 N), 물, NaOH(1 N) 및 포화된 NaCl 용액으로 각각 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 생성되는 유기상을 회전에 의해 증발시키고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트 = 1/30)에 의해 정제시켜 표적 화합물인 중간체 18-1 6.25 g을 생성시켰다.

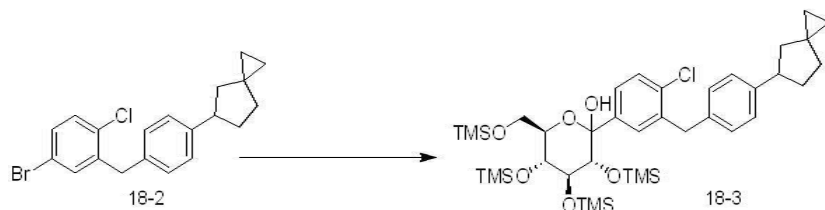
[0447] 단계 2 중간체 18-2의 제조



[0448]

[0449] 중간체 18-1(5.69 g, 14.7 mmol)을 아세트나이트릴(30 ml) 및 다이클로로메탄(15 ml)의 혼합된 용액에 용해시켰다. 빙욕 하에서, 상기 생성 혼합물에 트라이에틸실란(5.12 g, 43 mmol) 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(4.2 g, 30 mmol)를 가하였다. 상기 생성 혼합물을 실온에서 밤새 유지시켰다. 다음 날에, 상기 반응 혼합물을 50 °C로 가열하고 3 시간 동안 반응시키고, 포화된 나트륨 카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고 에틸 아세테이트로 추출하여 유기상을 생성시켰다. 유기상을 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 진공 하에서 건조시켜 중간체 18-2의 조 생성물 3.8 g을 생성시켰다.

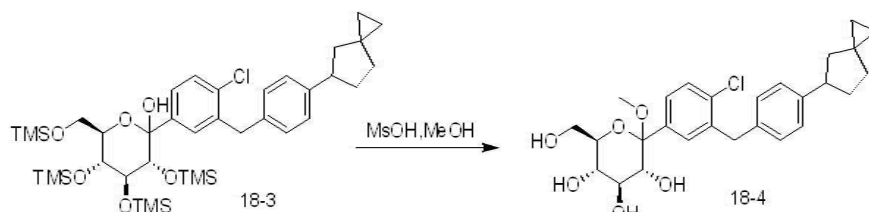
[0450] 단계 3 중간체 18-3의 제조



[0451]

[0452] 중간체 18-2(1.5 g, 3.9 mmol)를 무수 테트라하이드로퓨란(30 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 이어서 상기 혼합물에 질소 보호 하에서  $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 5.2 mmol)를 서서히 적가하였다. 교반을 2 시간 동안 유지시킨 후에, 생성 혼합물에  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 테트라하이드로퓨란(2.8 g, 5.9 mmol) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트라이메틸실릴옥시)-6-((트라이메틸실릴옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온의 용액을 서서히 적가하였다. 교반을  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 유지시켰다. 이어서 반응 혼합물을 포화된 염화 암모늄 수용액(30 ml)으로 급냉시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 회전에 의해 증발시켜 오일로서 중간체 18-3 2.51 g을 생성시켰다.

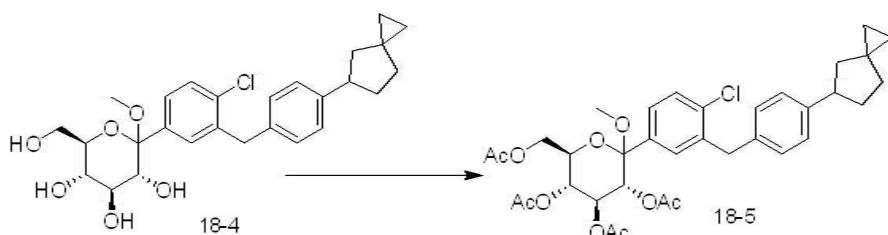
[0453] 단계 4 중간체 18-4의 제조



[0454]

[0455] 중간체 18-3(4.16 g, 5.45 mmol)을 절대 무수 메탄올(10 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 여기에 무수 메탄올(10 ml) 중의 메탄설포산(1.5 ml) 용액을 가하였다. 생성 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 12 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 수성 포화된  $\text{NaHCO}_3$  용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전에 의해 증발시켜 중간체 18-4 2.1 g을 생성시켰다.

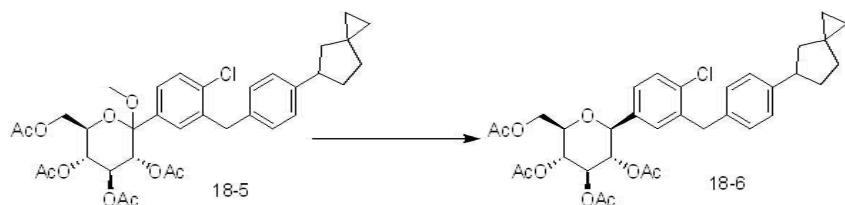
[0456] 단계 5 중간체 18-5의 제조



[0457]

[0458] 중간체 18-4(2.1 g, 4.3 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(5.56 g, 43 mmol) 및 DMAP(30 mg)을 테트라하이드로퓨란(30 ml)에 용해시켰다. 생성 혼합물을  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 아세트산 무수물(4.38 g, 43 mmol)을 서서히 가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 포화된 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 pH = 8로 조절하고, 에틸 아세테이트(3 x 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(30 ml) 및 포화된 NaCl 용액(30 ml)으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 중간체 18-5 1.73 g을 생성시켰다.

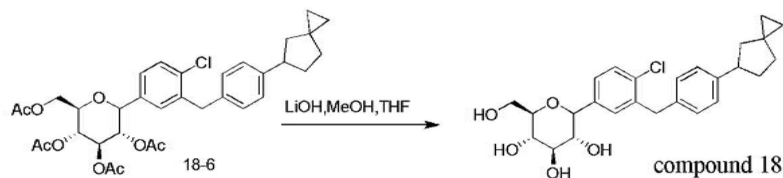
[0459] 단계 6 중간체 18-6의 제조



[0460]

[0461] 아세트나이트릴(50 ml) 중의 중간체 18-5(1.73 g, 2.64 mmol)의 용액을 10 °C로 냉각시키고, 여기에 트라이에틸 실란(1.26 g, 7.9 ml) 및 붕소 트라이플루오라이드-다이에틸 에테레이트(1.49 g, 10.5 mmol)를 가하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화된 나트륨 바이카보네이트 용액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 회전 증발에 의해 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/5)로 정제시켜 표적 화합물, 중간체 18-6 0.8 g을 생성시켰다.

[0462] 단계 7 화합물 18의 제조



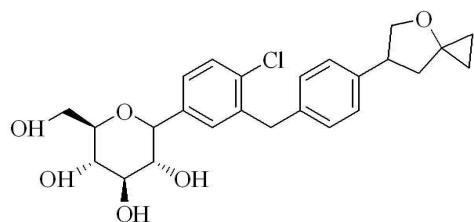
[0463]

[0464] 중간체 18-6(0.8 g, 1.28 mmol)을 테트라하이드로퓨란(8 ml) 및 메탄올(15 ml)의 혼합된 용액에 용해시켰다. 생성 혼합물에 0 °C에서 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 수용액(1 N, 8 ml)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완료될 때까지 반응을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 다이클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 화합물 18 0.088 g을 생성시켰다.

[0465] 식:  $C_{26}H_{31}ClO_5$ ; Mw: 459; MS (m/z): 476.3 ( $M+NH_4^+$ ).

[0466]  $^1H$ -NMR: (MeOD, 400MHz)  $\delta$ : 7.35 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.09 (d, 1H, 7.03-6.98 (m, 3H), 4.10-4.07 (m, 3H), 3.88-3.85 (m, 2H), 3.69-3.68 (m, 1H), 3.48-3.38(m, 3H), 2.92-2.88(d, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 4H), 1.38-1.29 (m, 2H).

[0467] 실시예 19 화합물 19의 제조



[0468]

[0469] 화합물 19(6.47 g)를 실시예 16을 참조하여 제조하였다.

[0470] 식:  $C_{25}H_{29}ClO_6$ ; Mw: 460.5; LC-MS ( $M+H$ ): 461.

[0471] 한편, 상기 제조된 바와 같은 라세미 화합물 1-2 및 화합물 4-19를 구배 용출(C-18 컬럼, 용출제: 5%-95% 메탄올/물)에 의한 예비 HPLC에 의해 분리하여 하기의 화합물들을 생성시켰다:

번호	화학구조	번호	화학구조
20		38	
21		39	
22		40	
23		41	
24		42	
25		43	

[0472]

번호	화학구조	번호	화학구조
26		44	
27		45	
28		46	
29		47	
30		48	
31		49	
32		50	
33		51	

[0473]

번호	화학구조	번호	화학구조
34		52	
35		53	
36		54	
37		55	

[0474]