

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일

2018년 1월 4일 (04.01.2018)



(10) 국제공개번호

WO 2018/004202 A1

(51) 국제특허분류:  
C07D 407/04 (2006.01) A61K 31/36 (2006.01)  
A61K 31/35 (2006.01)

럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/006646

(22) 국제출원일: 2017년 6월 23일 (23.06.2017)

(25) 출원언어: 한국어

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:  
10-2016-0080993 2016년 6월 28일 (28.06.2016) KR

(71) 출원인: 주식회사 녹십자 (GREEN CROSS CORPORATION) [KR/KR]; 16924 경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 최순규 (CHOI, Soongyu); 16924 경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107, Gyeonggi-do (KR). 서희정 (SEO, Hee Jeong); 16924 경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107, Gyeonggi-do (KR). 박은정 (PARK, Eun-Jung); 16924 경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107, Gyeonggi-do (KR). 공영규 (KONG, Younggyu); 16924 경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 제일특허법인 (FIRSTLAW P.C.); 06775 서울시 서초구 마방로 60, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING DIPHENYLMETHANE DERIVATIVE

(54) 발명의 명칭: 다이페닐메탄 유도체의 제조방법

(57) Abstract: The present invention relates to an improved method for producing a diphenylmethane derivative useful as a sodium-dependent glucose cotransporter (SGLT) inhibitor. Performed in a convergent synthesis manner in which main groups are individually synthesized and then coupled, the method is simpler in synthesis pathway than linear synthesis manners disclosed in prior art documents, and can increase yield and reduce risk factors intrinsic in linear synthesis pathways.

(57) 요약서: 본 발명은 나트륨-의존성 글루코스 공수송체(SGLT)의 억제제로서 유용한 다이페닐메탄 유도체를 제조하는 개선된 방법에 관한 것으로서, 주요 그룹별로 개별적으로 합성한 뒤 커플링시키는 수렴 합성(convergent synthesis) 방식으로 수행되므로, 종래문헌에 개시된 순차 합성(linear synthesis) 방식에 비해 합성 경로가 간결하고 수율을 높일 수 있으며, 순차 합성 경로가 내재하고 있는 위험요소를 줄일 수 있다.



WO 2018/004202 A1

## 명세서

### 발명의 명칭: 다이페닐메탄 유도체의 제조방법

#### 기술분야

[1] 본 발명은 다이페닐메탄 유도체의 제조방법에 관한 것으로서, 보다 구체적으로 나트륨-의존성 글루코스 공수송체(SGLT)의 억제제로서 유용한 다이페닐메탄 유도체를 제조하는 개선된 방법에 관한 것이다.

[2]

#### 배경기술

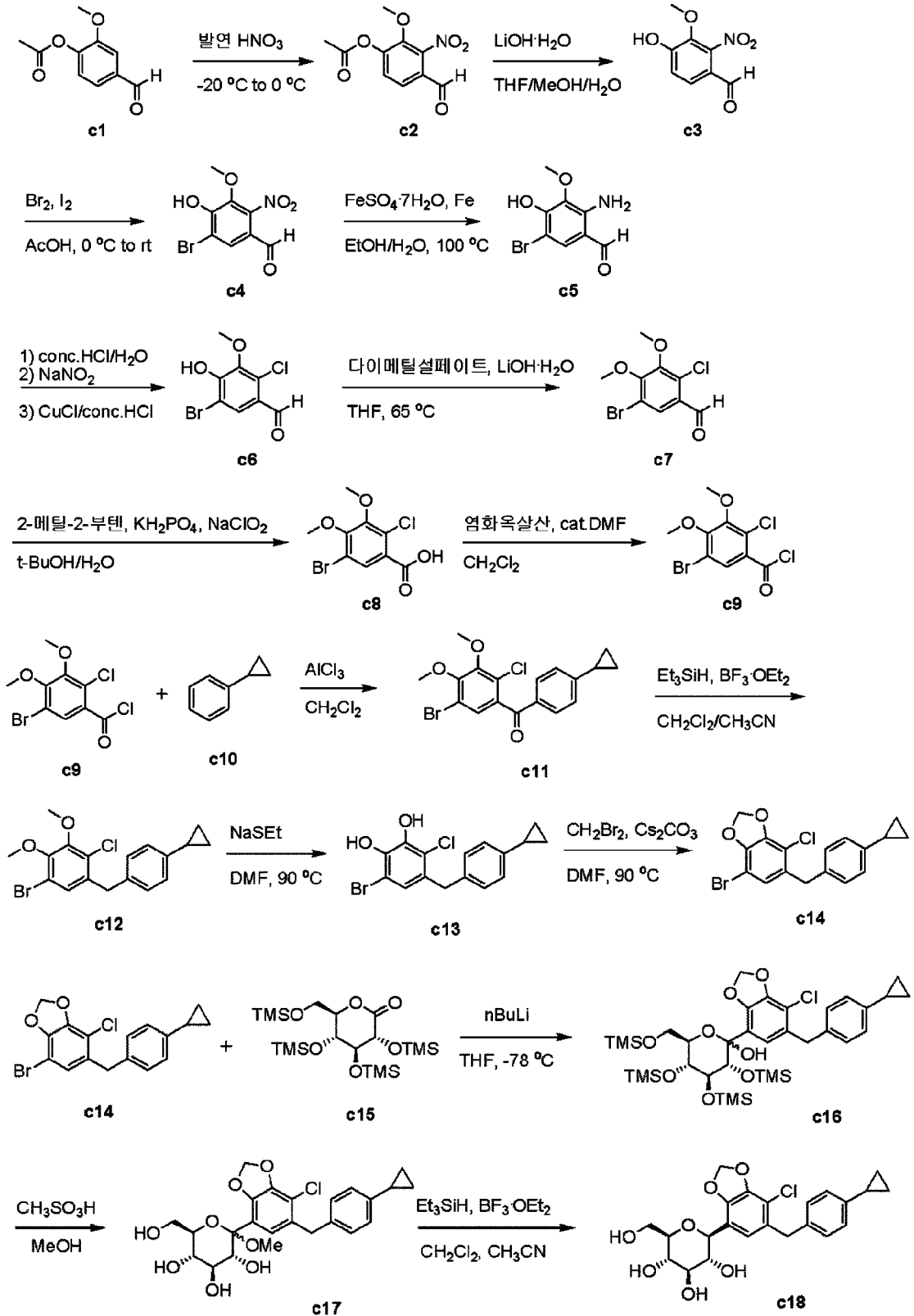
[3] 나트륨-의존성 글루코스 공수송체(SGLT)는, 농도 경사를 거스르는 글루코스의 수송과 동시에 농도 경사에 따르는  $\text{Na}^+$ 의 수송이 일어나도록 한다. 현재 2개의 중요한 SGLT 아형(isoform)이 클로닝되었고, SGLT1 및 SGLT2로 알려져 있다. SGLT1은 장, 신장 및 심장에 위치하며, 발현을 통해 심장 글루코스 수송을 조절한다. SGLT1은 고친화성의 저용량 수송체이므로, 신장 글루코스 재흡수의 일부분만을 담당한다. 이와 대조적으로, SGLT2는, 초기 근위 곡뇨세관 내 상피 세포의 아피카(apica) 도메인에 주로 위치하는 저친화성의 고용량 수송체이다. 건강한 개체의 경우, 신장 사구체에서 여과되는 혈장 글루코스 중 99%가 넘게 재흡수되어 총 여과된 글루코스의 1% 미만만 소변으로 배출된다. 신장 글루코스 재흡수의 90%가 SGLT2에 의해 촉진되고, 나머지 10%가 후기 근위 직세관 내의 SGLT1에 의해 매개되는 것으로 추정된다. SGLT2의 유전적 돌연변이는 탄수화물 대사에 특별한 악영향을 끼치지 않지만 돌연변이에 따라 140 g/일 정도의 증가된 신장 글루코스 분비를 유발한다. 인간 돌연변이 연구에 따르면 SGLT2가 대부분의 신장 글루코스 재흡수를 담당하는 것으로 추정되기 때문에 치료 연구의 대상이 되어 왔다.

[4] US 공개특허공보 제2015/0152075호는 SGLT2에 대한 억제 활성을 갖는 다이페닐메탄 잔기를 갖는 화합물 및 이의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 문헌은 상기 다이페닐메탄 유도체 화합물이 인간 SGLT2 활성에 대한 억제 효과가 우수하고, SGLT2 억제제로서 잘 알려진 다과글리플로진보다 동물에서 요당 배출을 현저히 감소시켜 당뇨병 치료에 효과적임을 개시하고 있다. 또한, US 공개특허공보 제2014/0274918호는 나트륨-의존성 글루코스 공수송체 1(SGLT1) 및 나트륨-의존성 글루코스 공수송체 2(SGLT2)에 대한 이중 억제제(dual inhibitor)로서 효과적인 다이페닐메탄 유도체를 개시하고 있다.

[5] US 공개특허공보 제2015/0152075호의 실시예 158 등은, 아래 반응식 1과 같은 방식으로 다이페닐메탄 화합물 c18을 제조하는 방법을 개시하고 있다.

[6] [반응식 1]

[7]



[8]

그러나, 상기 종래의 화합물 **c18**의 제조방법에 따르면, 글루코스(glucose) 그룹과 결합되는 아글리콘(aglycon) 그룹의 합성시에, 아글리콘의 말단부(즉 사이클로프로필페닐기)를 먼저 완성한 뒤 벤조다이옥솔의 5각 고리를 알킬화 반응에 의해 형성하는 순차 합성(linear synthesis) 방식을 채용하고 있다. 이와

같은 순차 합성의 경우 경로가 복잡하여 최종 수율이 낮을 뿐만 아니라, 아글리콘의 말단부의 합성이 중도에 잘못 되었거나, 다른 것으로 변경하고자 할 경우, 합성을 처음부터 다시 진행해야 하는 번거로움이 있다. 그 외에도, 상기 종래의 합성 방식은 화합물 c5를 제조하는 과정에서 철(Fe)을 사용함에 따라 부산물을 처리해야 하는 번거로움이 있었다.

[9]

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

[10] 이에 본 발명자들이 연구한 결과, 상기 종래와 같은 순차 합성 방식이 아닌, 각 주요 그룹별로 별개로 합성한 후 커플링시키는 수렴 합성(convergent synthesis) 방식에 의해 효과적으로 다이페닐메탄 유도체를 제조할 수 있고, 또한 적은 반응 단계를 통해서도 주요 중간체를 안정적인 고수율로 합성할 수 있음을 발견하였다.

[11] 따라서, 본 발명의 목적은 SGLT의 억제제로서 유용한 다이페닐메탄 유도체를 제조하는 개선된 방법을 제공하는 것이다.

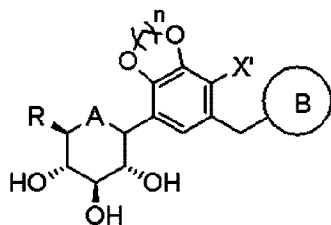
[12]

### 과제 해결 수단

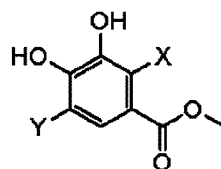
[13] 본 발명의 하나의 양태에 따르면, (1) 3,4-다이하이드로벤조산을 에스터화 및 할로젠화 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 수득하는 단계; (2) 상기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계; (3) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화하고 하기 화학식 5의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계; 및 (4) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시키고 탈보호 및 환원시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법이 제공된다:

[14]

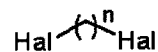
[화학식 1]



[화학식 2]

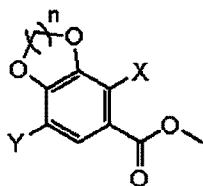


[화학식 3]

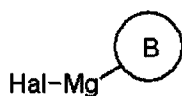


[15]

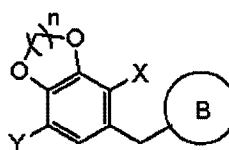
[화학식 4]



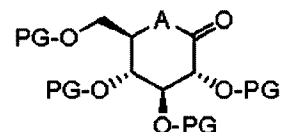
[화학식 5]



[화학식 6]

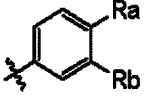
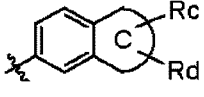


[화학식 7]



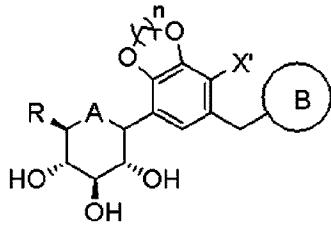
[16]

상기 식에서,

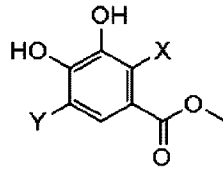
- [17] A는 산소(O) 또는 황(S)이고;
- [18] R은 하이드록시메틸이고;
- [19] n은 1 내지 3의 정수이고,
- [20] PG는 보호기이고;
- [21] X'는 할로젠 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;
- [22] X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;
- [23] B는 (B-1)  또는 (B-2)  이 되,
- [24] 이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오, C<sub>2-7</sub>알케닐, C<sub>2-7</sub>알키닐, C<sub>1-7</sub>알콕시, C<sub>1-7</sub>알콕시-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>알케닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>2-7</sub>알키닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>3-7</sub>사이클로알킬티오, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시-C<sub>1-7</sub>알콕시, 페닐-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오-페닐, 페닐-C<sub>1-7</sub>알콕시, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알카노일, C<sub>1-7</sub>알카노일아미노, C<sub>1-7</sub>알킬카보닐, C<sub>1-7</sub>알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬카바모일, C<sub>1-7</sub>알킬설폰아미노, 페닐설폰아미노, C<sub>1-7</sub>알킬설피닐, C<sub>6-14</sub>아릴설폰아미노, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알콕시이고;
- [25] 고리 C는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;
- [26] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-7</sub>알킬, 및 C<sub>2-7</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [27] 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-4</sub>알킬, 및 C<sub>1-4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;
- [28] 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.
- [29]
- [30] 본 발명의 다른 양태에 따르면, (1) 3,4-다이하이드로벤조산을 에스터화 및 할로젠화 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 수득하는 단계; (2) 상기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계; (3) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화하고 하기 화학식 5의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계; (4) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 8의

화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 9의 화합물을 획득하는 단계; (5) 상기 화학식 9의 화합물의 푸라노스 고리를 산성 조건에서 피라노스 고리로 형성한 뒤 보호기를 도입하여 하기 화학식 10의 화합물을 획득하는 단계; 및 (6) 상기 화학식 10의 화합물을 티오우레아로 처리하고 C<sub>1-7</sub>알킬할라이드와 반응시킨 뒤 환원시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법이 제공된다:

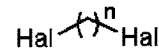
[31] [화학식 1]



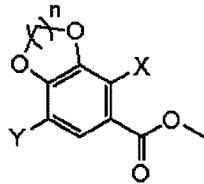
[화학식 2]



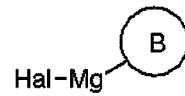
[화학식 3]



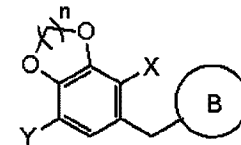
[32] [화학식 4]



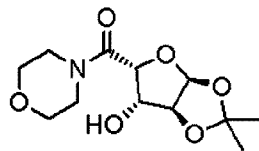
[화학식 5]



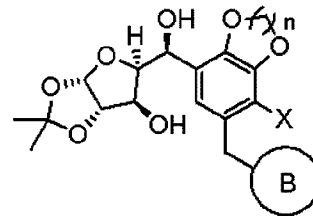
[화학식 6]



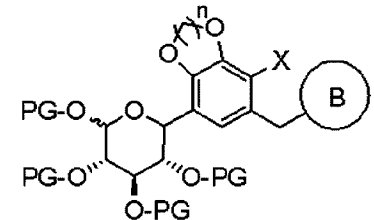
[33] [화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



[34] 상기 식에서,

[35] A는 산소(O)이고;

[36] R은 C<sub>1-7</sub>알킬티오이며;

[37] B, n, PG, X', X, Y 및 Hal은 앞서 정의한 바와 같다.

[38]

### 발명의 효과

[39] 본 발명의 다이페닐메탄 유도체의 제조방법은, 주요 그룹별로 개별적으로 합성한 뒤 커플링시키는 수렴 합성(convergent synthesis) 방식으로 수행되므로, 종래문헌에 개시된 순차 합성(linear synthesis) 방식에 비해 합성 경로가 간결하고 수율을 높일 수 있으며, 순차 합성 경로가 내재하고 있는 위험요소(합성 중간에 실패시 처음 경로로 돌아가서 합성을 반복해야 하는 등)를 줄일 수 있다.

[40] 특히, 종래문헌에 개시된 방법에 따르면 글루코스 그룹을 아글리콘 그룹과 커플링한 후에도 아글리콘 그룹의 잔기들을 합성해야 하는 반면, 본 발명에 따르면 글루코스 그룹과 커플링하기 이전에 아글리콘 그룹의 잔기들을 모두

완성할 수 있다. 또한, 아글리콘의 말단기로 결합되는 아릴 그룹도 용이하게 합성될 수 있어서 말단기의 다양한 설계가 가능하다.

- [41] 또한, 본 발명에 따르면 주요 중간체 화합물의 합성을 위한 반응 단계를 획기적으로 줄이면서도 안정적인 고수율로 중간체 화합물을 합성할 수 있어서, 최종 화합물의 수율 및 합성 효율을 높일 수 있다.

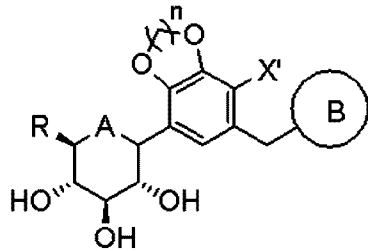
[42]

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [43] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:

[44] [화학식 1]

[45]



- [46] 상기 식에서,

[47] A는 산소(O) 또는 황(S)이고;

[48] R은 하이드록시메틸 또는 C<sub>1-7</sub>알킬티오이고;

[49] n은 1 내지 3의 정수이고;

[50] X'는 할로젠(예를 들어 F, Cl, Br 또는 I) 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

[51] B는 (B-1) 또는 (B-2) 이되,

- [52] 이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오, C<sub>2-7</sub>알케닐, C<sub>2-7</sub>알키닐, C<sub>1-7</sub>알콕시, C<sub>1-7</sub>알콕시-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>알케닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>2-7</sub>알키닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>3-7</sub>사이클로알킬티오, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시-C<sub>1-7</sub>알콕시, 페닐-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오-페닐, 페닐-C<sub>1-7</sub>알콕시, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알카노일, C<sub>1-7</sub>알카노일아미노, C<sub>1-7</sub>알킬카보닐, C<sub>1-7</sub>알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬카바모일, C<sub>1-7</sub>알킬설포닐아미노, 페닐설포닐아미노, C<sub>1-7</sub>알킬설피닐, C<sub>6-14</sub>아릴설포닐, C<sub>6-14</sub>아릴설포닐, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알콕시이고;

- [53] 고리 C는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

- [54] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-7</sub>알킬, 및 C<sub>2-7</sub>알키닐로

이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

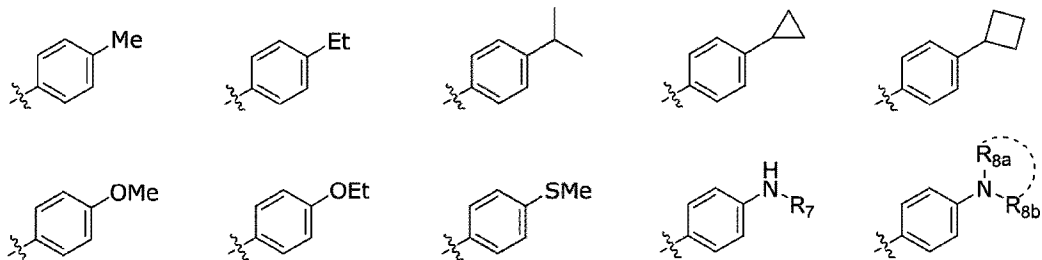
- [55] 상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-4</sub>알킬, 및 C<sub>1-4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

- [56] 상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

[57]

- [58] 구체적인 일례로서, 상기 고리 B-1은 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

[59]



- [60] 상기 식에서,

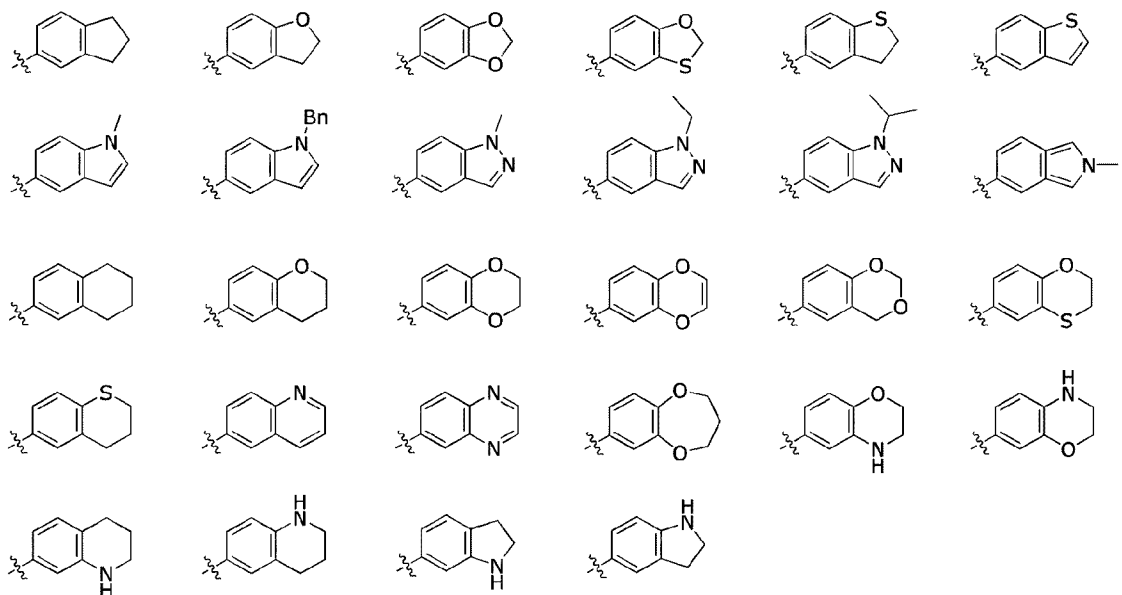
- [61] R<sub>7</sub>은 수소 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

- [62] R<sub>8a</sub> 및 R<sub>8b</sub>는, 각각 독립적으로, C<sub>1-7</sub>알킬이거나, 서로 연결되어 5-10원 헤테로사이클로알킬(N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유)을 형성한다.

[63]

- [64] 구체적인 다른 예로서, 상기 고리 B-2는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

[65]



[66]

[67] 또한, 화학식 1의 화합물의 일례에 따르면, 상기 A가 산소이고; 상기 R은 하이드록시메틸이고; 상기 n이 1이고; 상기 X'가 할로젠이고; 상기 B가 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-7</sub>알킬티오, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬 및 C<sub>1-7</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐일 수 있다.

[68]

[69] 또한, 상기 화학식 1의 화합물은  $\alpha$ -형태의 글루코스 또는  $\beta$ -형태의 글루코스를 갖는 화합물일 수 있다.

[70]

[71] 화학식 1의 화합물(R=하이드록시메틸)의 제조방법

[72]

[73] 본 발명의 하나의 양태에 따라, 아래 단계를 포함하는 상기 화학식 1의 화합물(R=하이드록시메틸)의 제조방법이 제공된다:

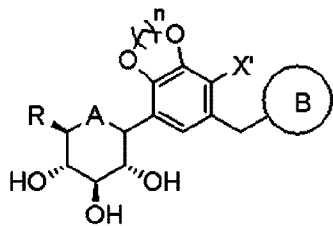
[74] (1) 3,4-다이하이드로벤조산을 에스터화 및 할로젠화 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 수득하는 단계;

[75] (2) 상기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;

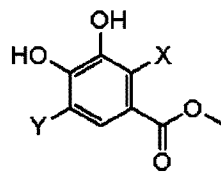
[76] (3) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화하고 하기 화학식 5의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계; 및

[77] (4) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시키고 탈보호 및 환원시키는 단계.

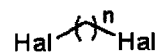
[78] [화학식 1]



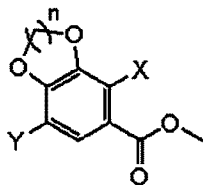
[화학식 2]



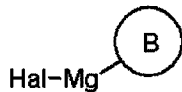
[화학식 3]



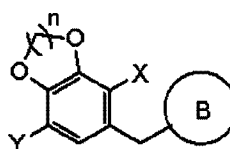
[79] [화학식 4]



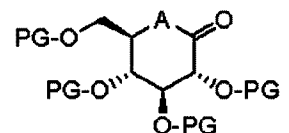
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



[80] 상기 식에서,

[81] A는 산소(O) 또는 황(S)이고;

[82] R은 하이드록시메틸이고;

[83] n은 1 내지 3의 정수이고;

- [84] PG는 보호기이고;
- [85] X'는 할로젠 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;
- [86] X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;
- [87] B는 앞서 화학식 1에서 정의한 바와 같다.
- [88]
- [89] 단계 (1)
- [90]
- [91] 단계 (1)에서는, 3,4-다이하이드로벤조산을 에스터화 및 할로젠화 반응시켜 상기 화학식 2의 화합물을 수득한다.
- [92] 먼저, 3,4-다이하이드로벤조산로부터 에스터화 반응을 거쳐 메틸 3,4-다이하이드록시벤조에이트를 수득할 수 있다. 이후 메틸 3,4-다이하이드록시벤조에이트는 할로젠화 반응을 거칠 수 있다.
- [93] 상기 할로젠화 반응은 염소화 반응 및/또는 브롬화 반응을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 할로젠화 반응은 염소화 반응을 포함한다.
- [94] 상기 염소화 반응에서 염소화제(chlorinating agent)로서 N-클로로숙신이미드(NCS), 설푸릴 클로라이드(SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 다이클로라민-T(DCT), PCl<sub>3</sub>, N,N-다이클로로우레탄, HgO/Cl<sub>2</sub>, t-부톡시클로라이드, H<sub>2</sub>O/Ca(OCl)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, NPO(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NaOCl, 또는 이들의 조합을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 N-클로로숙신이미드를 사용할 수 있다.
- [95] 상기 염소화 반응에서 용매로서 클로로포름(CHCl<sub>3</sub>), 아세트산, 아세토나이트릴, N,N-다이메틸포름아마이드(DMF), 또는 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있다. 바람직하게는, 상기 염소화 반응에서 클로로포름을 포함하는 용매를 사용할 수 있다.
- [96] 바람직한 일례로서, 상기 화학식 2의 치환기 X는 클로로이고, 상기 할로젠화 반응은 염소화 반응을 포함하며, 이때 상기 염소화 반응은 염소화제로서 N-클로로숙신이미드를 사용할 수 있다. 또한, 이때 상기 염소화 반응은 클로로포름을 포함하는 용매를 사용하여 수행될 수 있다.
- [97] 바람직하게는, 상기 할로젠화 반응은 브롬화 반응 후의 염소화 반응을 포함할 수 있다. 또한, 이때 상기 화학식 2의 치환기 X는 클로로이고, Y는 브로모일 수 있다.
- [98]
- [99] 단계 (2)
- [100]
- [101] 단계 (2)에서는, 상기 화학식 2의 화합물을 상기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 상기 화학식 4의 화합물을 수득한다.
- [102] 이에 따라, 글루코스 그룹과 커플링하기 이전에, 또한 아글리콘 그룹의 말단 잔기(즉 고리 B)를 형성하기 이전에, 아글리콘 그룹 내의 산소를 함유한 5각 또는 6각 고리, 또는 7각 고리를 미리 형성할 수 있다.

[103] 상기 화학식 3의 화합물은 예를 들어 디브로모메탄, 디브로모에탄, 디브로모프로판, 브로모클로로메탄, 브로모클로로에탄, 브로모클로로프로판 등일 수 있다.

[104] 본 단계에서의 반응은 금속염 존재하에서 수행될 수 있다. 상기 금속염은 예를 들어 탄산칼륨( $K_2CO_3$ ), 탄산세슘( $Cs_2CO_3$ ), 탄산나트륨( $Na_2CO_3$ ) 등일 수 있다.

[105]

[106] 단계 (3)

[107]

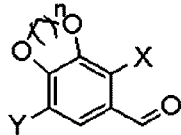
[108] 단계 (3)에서는, 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화하고 상기 화학식 5의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 상기 화학식 6의 화합물을 수득한다.

[109]

[110] 일례로서, 단계 (3)은 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화하여 하기 화학식 4a의 화합물을 수득한 후, 이를 화학식 5의 화합물과 반응시키는 것을 포함할 수 있다:

[111] [화학식 4a]

[112]



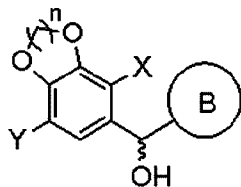
[113] 상기 식에서, n은 1 내지 3의 정수이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[114] 구체적으로, 상기 알데하이드화 반응은 상기 화학식 4의 화합물을 환원시킨 후에 PCC(pyridinium chlorochromate) 또는 마그네슘 디옥사이드 등과 반응시켜 수행될 수 있으며, 그 결과 상기 화학식 4a의 화합물을 수득할 수 있다.

[115] 이후, 상기 화학식 4a의 화합물을 상기 화학식 5의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 6a의 화합물을 수득할 수 있다:

[116] [화학식 6a]

[117]



[118] 상기 식에서, n은 1 내지 3의 정수이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이며; B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[119] 이후, 상기 화학식 6a의 화합물을 환원시켜 상기 화학식 6의 화합물을 수득할 수 있다.

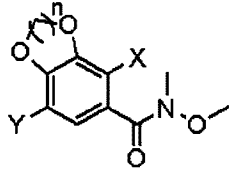
[120]

[121] 다른 예로서, 상기 단계 (3)은 상기 화학식 4의 화합물을 아마이드화하여 하기 화학식 4b의 화합물을 수득한 후, 이를 상기 화학식 5의 화합물과 반응시키는

것을 포함할 수 있다:

[122] [화학식 4b]

[123]



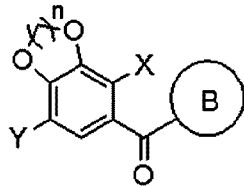
[124] 상기 식에서, n은 1 내지 3의 정수이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이다.

[125] 구체적으로, 상기 아마이드화 반응은 상기 화학식 4의 화합물을 가수분해시킨 후에 N,O-다이메틸하이드록시아민 하이드로클로라이드(MeO(Me)NH·HCl) 등과 반응시켜 수행될 수 있으며, 그 결과 상기 화학식 4b와 같은 와인랩 아마이드(Weinreb amide) 형태를 획득할 수 있다.

[126] 이후, 상기 화학식 4b의 화합물을 상기 화학식 5의 화합물과 반응시켜, 하기 화학식 6b의 화합물을 획득할 수 있다:

[127] [화학식 6b]

[128]



[129] 상기 식에서, n은 1 내지 3의 정수이고; X 및 Y는 각각 독립적으로 할로젠이며; B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[130] 이후, 상기 화학식 6b의 화합물을 환원시켜 상기 화학식 6의 화합물을 획득할 수 있다.

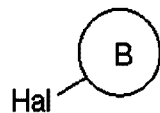
[131]

[132] 상기 화학식 5의 화합물은 그리나르(Grignard) 시약일 수 있다.

[133] 일반적인 그리나르 시약의 제법에 따라, 하기 화학식 5a의 화합물을 금속 마그네슘(Mg)과 반응시켜 상기 화학식 5의 화합물을 제조할 수 있다:

[134] [화학식 5a]

[135]



[136] 상기 식에서, B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고; Hal은 할로젠이다.

[137]

[138] 이와 같이 본 발명에 따르면, 최종 화합물(화학식 1의 화합물)의 그룹 B를, 아글리콘 그룹과 글루코스 그룹의 커플링 이전에 그리나르 시약 제법에 따라 미리 용이하게 도입할 수 있어서 다양한 유도체화가 가능할 뿐만 아니라 최종 수율도 향상될 수 있다.

[139] 반면, 선행문헌(US 공개특허공보 제2015/0152075호)에 따르면, 최종 화합물의 그룹 B를 완성하기 위하여, 글루코스 그룹과의 커플링 이후 합성 경로의

마지막에 복잡한 합성 과정을 거쳐야 해서, 시약의 상태와 반응 농도 등에 따라 수율이 크게 변하는 문제점이 있었다.

[140]

[141] 단계 (4)

[142]

[143] 단계 (4)에서는, 상기 화학식 6의 화합물을 상기 화학식 7의 화합물과 반응시킨 후, 탈보호 및 환원시킨다.

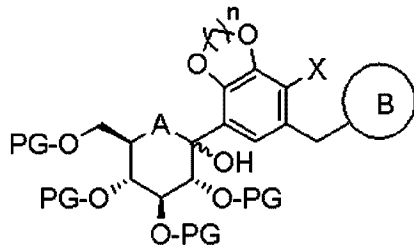
[144] 상기 화학식 6의 화합물과 상기 화학식 7의 화합물의 반응은 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬, i-프로필마그네슘클로라이드(i-PrMgCl) 등의 존재하에서 수행될 수 있다.

[145]

[146] 일례로서, 상기 화학식 6의 화합물을 상기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 7a의 화합물을 수득할 수 있다:

[147] [화학식 7a]

[148]



[149] 상기 식에서, A는 산소 또는 황이고; n은 1 내지 3의 정수이고; X는 할로젠이고; PG는 보호기이며; B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다. 이때 상기 보호기는 예를 들어 트리메틸실릴기(TMS), 벤질기, 또는 아세틸기일 수 있다.

[150] 이후, 상기 화학식 7a의 화합물을 탈보호 및 환원시켜 상기 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다.

[151] 예를 들어, 상기 보호기가 트리메틸실릴(TMS)일 경우, 상기 화학식 7a의 화합물에 메탄설폰산(CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) 또는 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트(TMSOTf)을 가하여 탈보호를 수행하여, 상기 화학식 1의 화합물을 수득할 수 있다. 또한, 이때 용매로서 디클로로메탄(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 및 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN)을 조합하여 사용하는 것이 좋다.

[152]

[153] 정제 단계

[154]

[155] 이상의 단계를 거쳐 수득한 화학식 1의 화합물은, 글루코스의 α-형태와 β-형태가 혼합된 화합물일 수 있다. 따라서, 이 중 원하는 α- 또는 β-형태의 글루코스를 갖는 화합물만을 수득하기 위하여 추가적인 분리 단계를 수행할 수 있다.

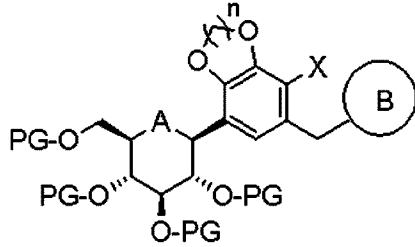
[156] 예를 들어, 본 발명의 단계 (4) 이후에, 상기 화학식 1의 화합물에 보호기를

도입한 후 알콜, 에틸아세테이트, 또는 다이클로로메탄 중에서 가열하여 생성되는 침전물을 분리한 뒤 탈보호시켜, 글루코스가  $\beta$ -형태인 화합물만을 수득할 수 있다.

[157] 예를 들어, 상기 화학식 1의 화합물의 글루코스의 하이드록시기를 아세틸기 등으로 보호시킨 후, 알콜 용매(에탄올 또는 아이소프로판올 등) 중에서 가열 및 교반시켜 생성되는 침전물을 분리함으로써,  $\beta$ -형태의 하기 화학식 7b의 화합물만을 얻을 수 있다:

[158] [화학식 7b]

[159]



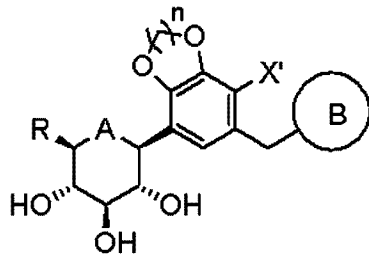
[160] 상기 식에서, A는 산소 또는 황이고; n은 1 내지 3의 정수이고; X는 할로젠이고; PG는 보호기이며; B는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[161]

[162] 이후 상기 화학식 7b의 화합물을 탈보호시켜 상기 화학식 1에서 글루코스가  $\beta$ -형태인 화합물만을 최종 수득할 수 있으며, 이는 하기 화학식 7c로 표시될 수 있다:

[163] [화학식 7c]

[164]



[165] 상기 식에서, A, B, R, n 및 X'는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[166]

[167] 알킬화 단계

[168]

[169] 본 발명에 따르면, 상기 단계 (4) 이후에 알킬화 반응을 추가로 포함할 수 있고, 그 결과 상기 화학식 1에서 X'가 C<sub>1-7</sub>알킬일 수 있다.

[170] 예를 들면, 상기 단계 (4) 이후의 생성물을 메틸보론산과 반응시켜 X'가 메틸로 치환된 화학식 1의 화합물을 얻을 수 있다.

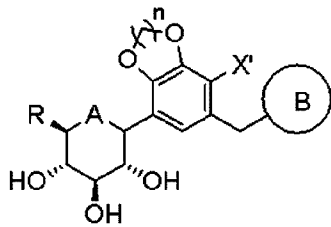
[171]

[172] **화학식 1의 화합물 (R=알킬티오, A=산소) 제조방법**

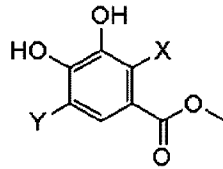
[173]

- [174] 본 발명의 다른 양태에 따라, 아래 단계를 포함하는 상기 화학식 1의 화합물(R=C<sub>1-7</sub>알킬티오, A=산소)의 제조방법이 제공된다:
- [175] (1) 3,4-다이하이드로벤조산을 에스터화 및 할로젠화 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 수득하는 단계;
- [176] (2) 상기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;
- [177] (3) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화하고 하기 화학식 5의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계;
- [178] (4) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 8의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 9의 화합물을 수득하는 단계;
- [179] (5) 상기 화학식 9의 화합물의 피라노스 고리를 산성 조건에서 피라노스 고리로 형성한 뒤 보호기를 도입하여 하기 화학식 10의 화합물을 수득하는 단계; 및
- [180] (6) 상기 화학식 10의 화합물을 티오우레아로 처리하고 C<sub>1-7</sub>알킬할라이드와 반응시킨 뒤 환원시키는 단계.

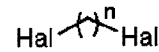
[181] [화학식 1]



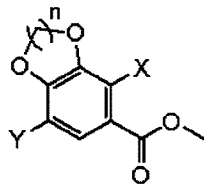
[화학식 2]



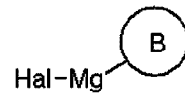
[화학식 3]



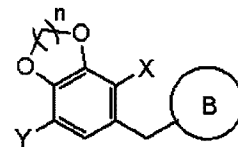
[182] [화학식 4]



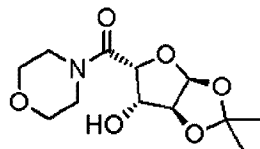
[화학식 5]



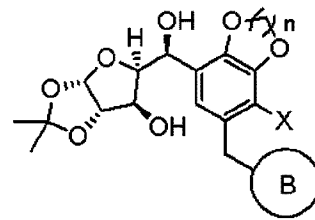
[화학식 6]



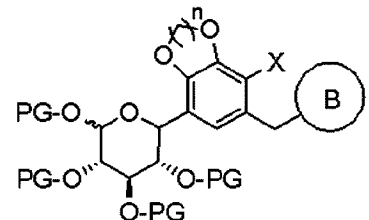
[183] [화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



- [184] 상기 식에서,
- [185] A는 산소(O)이고;
- [186] R은 C<sub>1-7</sub>알킬티오이고;
- [187] n은 1 내지 3의 정수이고;
- [188] PG는 보호기이고;
- [189] X'는 할로젠 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

[190] X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;

[191] B는 앞서 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[192]

[193] 상기 단계들 중, 단계 (1) 내지 (3)은 앞서의 화학식 1의 화합물(R=하이드록시메틸)의 제조방법의 단계 (1) 내지 (3)과 동일하게 수행할 수 있다.

[194] 이하에서는 단계 (4) 내지 (6)에 대해 구체적으로 설명한다.

[195]

[196] 단계 (4)

[197]

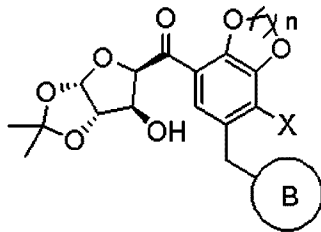
[198] 단계 (4)에서는 상기 화학식 6의 화합물을 상기 화학식 8의 화합물과 반응시켜 상기 화학식 9의 화합물을 수득한다.

[199] 상기 화학식 8의 화합물은 공지된 방법, 예를 들어 PCT 공개특허공보 WO 2009/014970호에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 8의 화합물은 L-자일로스로부터 출발하여 WO 2009/014970호에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[200] 일례에 따르면, 상기 화학식 6의 화합물을 상기 화학식 8의 화합물과 반응시켜 상기 화학식 9a의 화합물을 수득할 수 있다:

[201] [화학식 9a]

[202]



[203] 상기 식에서, B, n 및 X는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[204] 이후 상기 화학식 9a의 화합물을 환원시켜 상기 화학식 9의 화합물을 얻을 수 있다.

[205]

[206] 단계 (5)

[207]

[208] 단계 (5)에서는, 상기 화학식 9의 화합물의 피라노스 고리를 산성 조건에서 피라노스 고리로 형성한 뒤 보호기를 도입하여 상기 화학식 10의 화합물을 수득한다. 본 단계를 통해 글루코스 그룹을 이루는 피라노스 고리를 완성할 수 있다.

[209] 이때 상기 보호기는 예를 들어 아세틸기일 수 있다.

[210]

[211] 단계 (6)

[212]

[213] 단계 (6)에서는, 상기 화학식 10의 화합물을 티오우레아로 처리하고 C<sub>1-7</sub> 알킬할라이드와 반응시킨 뒤 환원시킨다. 본 단계를 통해 최종 화합물(화학식 1의 화합물)에 알킬티오기가 도입될 수 있다.

[214] 상기 C<sub>1-7</sub>알킬할라이드는 예를 들어 C<sub>1-7</sub>알킬아이오다이드일 수 있다.

[215]

[216] 또한, 상기 단계 (6) 이후에 알킬화 반응을 추가로 포함할 수 있고, 그 결과 상기 화학식 1에서 X'가 C<sub>1-7</sub>알킬인 화합물을 얻을 수 있다.

[217]

### 발명의 실시를 위한 형태

[218] 이하 본 발명을 실시예에 의해 보다 구체적으로 설명한다. 단 하기 실시예들은 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 실시예로 한정되는 것은 아니다.

[219]

[220] 이하의 실시예에 기재된 약어들의 의미는 아래와 같다.

[221] - AcOH: 아세트산

[222] - Ac<sub>2</sub>O: 아세트산 무수물

[223] - DCM: 다이클로로메탄

[224] - DIPEA: N,N-다이이소프로필에틸아민

[225] - DMA: N,N-다이메틸아세트아미드

[226] - DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘

[227] - EtOAc: 에틸 아세테이트

[228] - EtOH: 에탄올

[229] - HBTU: 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄  
헥사플루오로포스페이트

[230] - Hex: 헥산

[231] - MeI: 아이오도메탄

[232] - MeOH: 메탄올

[233] - NaOMe: 나트륨 메톡사이드

[234] - TEMPO: (2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥사디닐

[235] - THF: 테트라하이드로푸란

[236] - TMSOTf: 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트

[237] - RT 또는 rt: 실온

[238]

[239] **비교예 1:**

**(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조**

[240]

[241] US 공개특허공보 제2015/0152075호에 개시된 방법대로 표제 화합물을 제조하였다. 이하 비교예 1의 구체적인 합성 단계를 앞서 배경기술에 기재된 반응식 1을 참조하여 설명한다.

[242]

[243] 단계 1: 4-포밀-2-메톡시-3-나이트로페닐 아세테이트(화합물 c2)

[244] 발연 HNO<sub>3</sub>(230 mL)에 -20°C 내지 0°C의 온도를 유지하면서 4-포밀-2-메톡시페닐 아세테이트(56 g, 288 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가 완료 후 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 교반하면서 물(1.3 L)에 부었다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 미정제의 생성물이 침전되었다. 미정제의 생성물을 여과시키고, H<sub>2</sub>O(1L)로 세척하고, 고진공하에 건조시켜, 미정제의 표제 화합물을 수득하였다.

[245]

[246] 단계 2: 4-하이드록시-3-메톡시-2-나이트로벤즈알데하이드(화합물 c3)

[247] THF/MeOH/H<sub>2</sub>O(450 mL/150 mL/150 mL) 중의 미정제의 4-포밀-2-메톡시-3-나이트로페닐 아세테이트의 혼합물에 LiOH 일수화물(25 g, 576 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10% HCl 수용액으로 산성화시켰다(pH ~5). 혼합물을 EtOAc(500 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(38 g, 67%, 2 단계)을 수득하였다.

[248] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.83(s, 1H), 9.75(s, 1H), 7.65(d, J = 8.57 Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.85(s, 3H).

[249]

[250] 단계 3: 5-브로모-4-하이드록시-3-메톡시-2-나이트로벤즈알데하이드(화합물 c4)

[251] 0°C에서 AcOH(160 mL) 중의 4-하이드록시-3-메톡시-2-나이트로벤즈알데하이드(28.0 g, 142 mmol) 및 I<sub>2</sub>(1.5 g)의 혼합물에 Br<sub>2</sub>(8.0 mL, 157 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 승온하고 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 교반하면서 물(2.0 L)에 부었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(1 L x 2)로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물(38 g, 98%)을 수득하였다.

[252] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.53(s, 1H), 10.12(s, 1H), 7.80(s, 1H), 3.81(s, 3H).

[253]

[254] 단계 4: 2-아미노-5-브로모-4-하이드록시-3-메톡시벤즈알데하이드(화합물 c5)

[255] EtOH/H<sub>2</sub>O(350 mL/100 mL) 중의

5-브로모-4-하이드록시-3-메톡시-2-나이트로벤즈알데하이드(25.4 g, 92 mmol)의 혼합물에 FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O(4.7 g) 및 Fe 분말(47 g)을 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50°C로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과시켜 무기 물질을 제거하였다. 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물(19.0 g, 84%)을 수득하였다.

[256] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.57(s, 1H), 9.63(s, 1H), 7.56(s, 1H), 6.94(bris, 2H), 3.65(s, 3H).

[257]

[258] 단계 5: 5-브로모-2-클로로-4-하이드록시-3-메톡시벤즈알데하이드(화합물 c6)

[259] conc. HCl(40 mL) 중의

2-아미노-5-브로모-4-하이드록시-3-메톡시벤즈알데하이드(13.0 g, 52.8 mmol)의 혼합물에 H<sub>2</sub>O(20 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 0°C에서 NaNO<sub>2</sub>(5 g)를 혼합물에 서서히 조금씩 첨가하고, conc. HCl(80 mL)에 용해된 CuCl(8.0 g)를 0°C에서 매우 서서히 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 생성물을 침전시키고, 여과하고, H<sub>2</sub>O(500 mL)로 세척하고, 고진공하에 건조시켜 표제 화합물(12.9 g, 92%)을 수득하였다.

[260] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.51(s, 1H), 10.11(s, 1H), 7.80(s, 1H), 3.12(s, 3H).

[261]

[262] 단계 6: 5-브로모-2-클로로-3,4-다이메톡시벤즈알데하이드(화합물 c7)

[263] THF(300 mL) 중의

5-브로모-2-클로로-4-하이드록시-3-메톡시벤즈알데하이드(15.0 g, 56.5 mmol)의 혼합물에 다이메틸설페이트(7.0 mL, 73.5 mmol) 및 LiOH 일수화물(3.1 g, 73.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과시켜 불용성물질을 제거하였다. 여액을 EtOAc/50% NaCl 수용액(200 mL/500 mL)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(11.1 g, 70%)을 수득하였다.

[264] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.37(s, 1H), 7.96(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.94(s, 3H).

[265]

[266] 단계 7: 5-브로모-2-클로로-3,4-다이메톡시벤조산(화합물 c8)

[267] t-BuOH(300 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-3,4-다이메톡시벤즈알데하이드(11.1

g, 39.4 mmol), 2-메틸-2-부텐(105 mL, 985 mmol)의 혼합물에 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(38 g, 276 mmol)를 첨가하였다. H<sub>2</sub>O(160 mL)에 용해된 NaClO<sub>2</sub>(32 g, 355 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 EtOAc/5% HCl 수용액(500 mL/300 mL)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물(11.6 g, 99%)을 수득하였다.

[268]  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.51(s, 1H), 7.80(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.87(s, 3H).

[269]

[270] 단계 8: 5-브로모-2-클로로-3,4-다이메톡시벤조일 클로라이드(화합물 c9)

[271] 실온에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-3,4-다이메톡시벤조산(3.0 g, 10.2 mmol)의 현탁액에 옥살릴 클로라이드(1.1 mL, 12.2 mmol) 및 촉매량의 DMF를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 증발시키고, 고진공하에 건조시켰다. 미정제의 표제 화합물을 수득하여 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[272]

[273] 단계 9: (5-브로모-2-클로로-3,4-다이메톡시페닐)(4-사이클로프로필페닐)메탄(화합물 c11)

[274] 미정제의 5-브로모-2-클로로-3,4-다이메톡시벤조일 클로라이드를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL)로 용해시키고  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 사이클로프로필벤젠(1.6 mL, 12.2 mmol) 및  $\text{AlCl}_3$ (1.35 g, 10.2 mmol)를 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고 EtOAc(150 mL x 1)로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.45 g, 85%)을 수득하였다.

[275]  $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.

[276]

[277] 단계 10:

1-브로모-4-클로로-5-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이메톡시벤젠(화합물 c12)

[278]  $0^\circ\text{C}$ 에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mL)/ $\text{CH}_3\text{CN}$ (25 mL) 중의 (5-브로모-2-클로로-3,4-다이메톡시페닐)(4-사이클로프로필페닐)메탄(3.45 g, 8.72 mmol)의 혼합물에 트라이에틸실란(3.5 mL, 21.8 mmol) 및 삼플루오르화 붕소 에테레이트(2.8 mL, 21.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에  $0^\circ\text{C}$ 의 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera<sup>TM</sup> FLASH Purification System), EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(2.25 g, 68%)을 수득하였다.

[279]  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.13-7.09(m, 3H), 7.05(d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.01(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.92(s, 3H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.01-0.94(m, 2H), 0.75-0.67(m, 2H).

[280]

[281] 단계 11: 6-브로모-3-클로로-4-(4-사이클로프로필벤질)벤젠-1,2-다이올(화합물 c13)

[282] DMF(30 mL) 중의

1-브로모-4-클로로-5-(4-사이클로프로필벤질)-2,3-다이메톡시벤젠(2.21 g, 5.79

mmol) 및 나트륨 에탄티올레이트(2.2, 26.1 mmol)의 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하여 표제 화합물(1.73 g, 85%)을 수득하였다.

[283] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.03(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90(s, 1H), 5.74(s, 1H), 5.59(s, 1H), 3.98(s, 2H), 1.95-1.84(m, 1H), 1.00-0.94(m, 2H), 0.73-0.67(m, 2H).

[284]

[285] 단계 12:

7-브로모-4-클로로-5-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔(화합물 c14)

[286] 실온에서 DMF(25 mL) 중의

6-브로모-3-클로로-4-(4-사이클로프로필벤질)벤젠-1,2-다이올(1.75 g, 4.95 mmol)의 용액에 다이브로모메탄(0.42 mL, 5.94 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.7 g, 17.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과시켜 무기 염을 제거하였다. 여액을 EtOAc/50% NaCl 수용액(100 mL/500 mL)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.17 g, 65%)을 수득하였다.

[287] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.00(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.77(s, 1H), 6.10(s, 2H), 3.93(s, 2H), 1.91-1.83(m, 1H), 0.99-0.90(m, 2H), 0.69-0.63(m, 2H).

[288]

[289] 단계 13:

(3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-3,4,5-트리스((트라이메틸실릴)옥시)-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(화합물 c16)

[290] -78°C에서 질소 대기하에 테트라하이드로푸란(15 mL)/톨루엔(30 mL) 중의 7-브로모-4-클로로-5-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔(1.17 g, 3.20 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 1.6 mL, 3.84 mmol)을 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, -78°C에서 톨루엔(15 mL) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스((트라이메틸실릴)옥시)-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-온(화합물 c15; 1.8 g, 3.84 mmol)의 용액을 캐놀러에 의해 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물이 함유된 혼합물을 정제 없이 다음 단계에 이용하였다.

[291]

[292] 단계 14:

(3R,4S,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c17)

[293] -78°C에서 메탄설폰산(MeOH 중 0.6 N, 10.7 mL, 6.40 mmol)을, 미정제의 (3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-3,4,5-트리스((트라이메틸실릴)옥시)-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-올의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 승온하고 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 표제 화합물(정량적 양)을 수득하였다. 미정제의 표제 화합물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[294]

[295] 단계 15:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c18)

[296] -65°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)/CH<sub>3</sub>CN(20 mL) 중의 (3R,4S,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(1.37 g, 2.86 mmol)의 혼합물에 트라이에틸실란(0.92 mL, 5.72 mmol) 및 삼플루오르화 붕소 다이에틸 에테레이트(0.72 mL, 5.72 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 서서히 승온시켰다. 생성된 혼합물에 0°C의 포화 NaHCO<sub>3</sub>(30 mL) 용액을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 예비 HPLC(Gilson system, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)로 정제하여 표제 화합물(183 mg, 13%)을 수득하였다.

[297] 이상의 단계 1~15의 합성 경로에 따른 비교예 1의 최종 화합물의 총 수율은 약 2% 이하로 계산되었다.

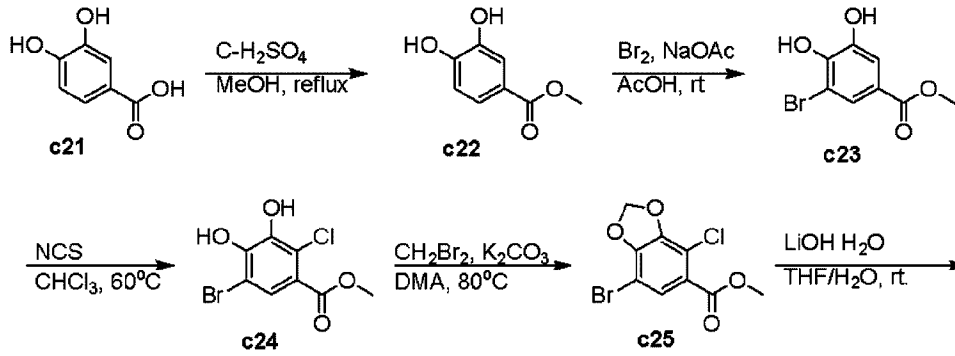
[298] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.07(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88(s, 1H), 6.06(dd, J = 7.0 Hz, 1.0 Hz, 2H), 4.85(s, 4H), 4.28(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.98(ABq, Δ<sub>v</sub><sub>AB</sub> = 10.9 Hz, J<sub>AB</sub> = 15.2 Hz, 2H), 3.88(d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.72-3.63(m, 1H), 3.60(t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49-3.33(m, 3H), 1.93-1.81(m, 1H), 0.97-0.89(m, 2H), 0.68-0.60(m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 471.

[299]

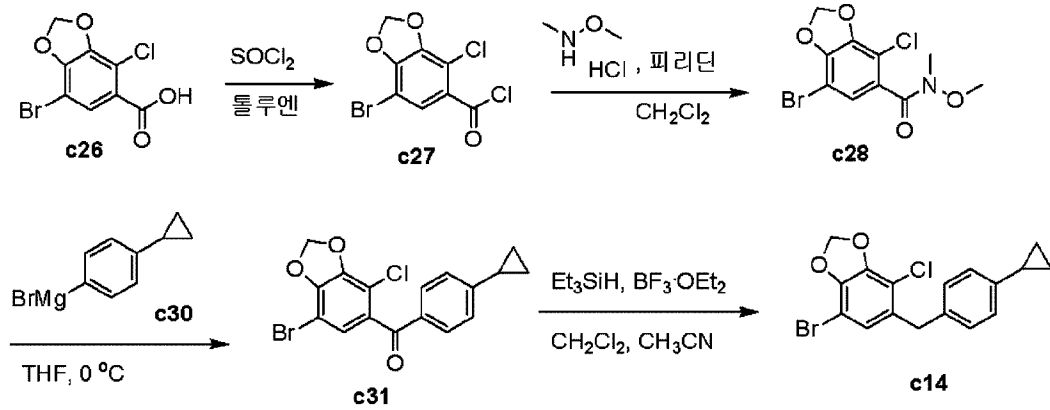
[300] 실시예 1:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

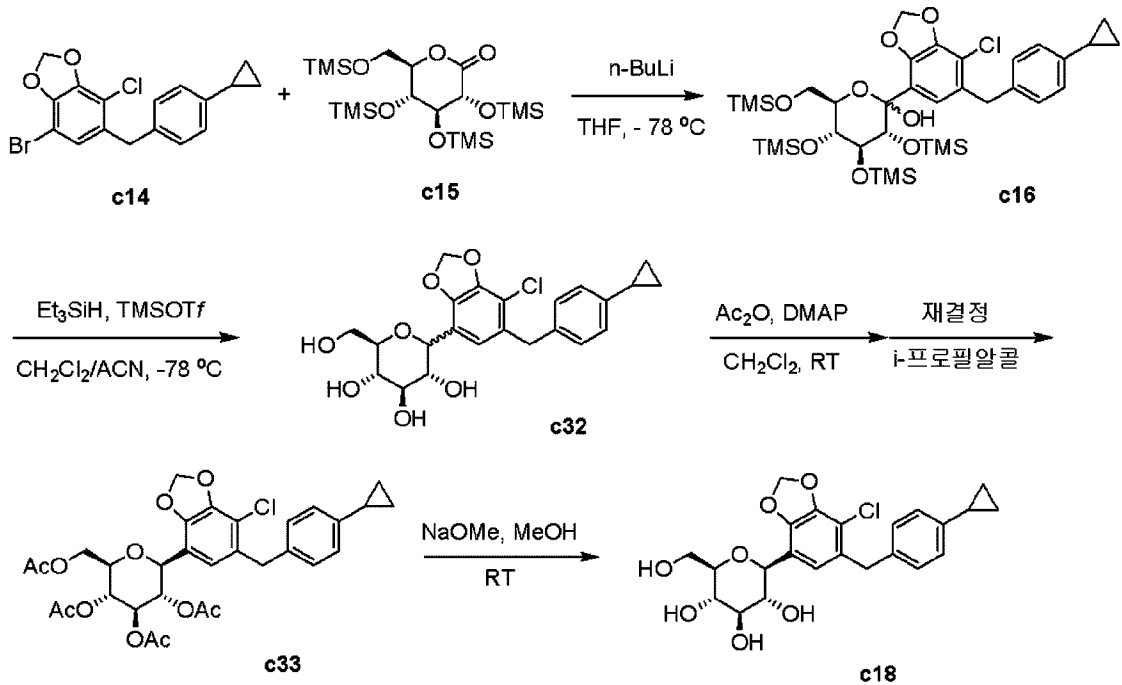
[301]



[302]



[303]



[304]

[305] 단계 1: 메틸 3,4-다이하이드록시벤조에이트(화합물 c22)

[306]

MeOH(260 mL) 중의 3,4-다이하이드로벤조산(20 g, 129.7 mmol)의 혼합물에 진한 황산(13.8 mL, 259.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고 고진공하에 건조시켜 표제 화합물(21.5 g, 98%)을 수득하였다.

[307]  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.80(brs, 1H), 9.37(brs, 1H), 7.35(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.31(d,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 6.80(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.76(s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  169.

[308]

[309] 단계 2: 메틸 3-브로모-4,5-다이하이드록시벤조에이트(화합물 c23)

[310] 메틸 3,4-다이하이드록시벤조에이트(45.0 g, 268 mmol) 및 나트륨 아세테이트(33 g, 402 mmol)를 아세트산(900 mL, 0.3 M)에 현탁하였다. 용액이 투명해질 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 아세트산(135 mL, 2.0 M) 용액 중의 브롬(13.8 mL, 270 mmol)을 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 디에틸 에터(900 mL)를 혼합물에 첨가하고 침전물을 제거하였다. 여액을 농축하고 다이클로로메탄(300 mL)에 희석하였다. 헥산(1800 mL)을 혼합물에 첨가하고 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과시켜 수득하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다(43 g, 65%).

[311]  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.34(brs, 1H), 10.15(brs, 1H), 7.53(d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.38(d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.79(s, 3H).

[312]

[313] 단계 3: 메틸 5-브로모-2-클로로-3,4-다이하이드록시벤조에이트(화합물 c24)

[314] 메틸 3-브로모-4,5-다이하이드록시벤조에이트(43.0 g, 174 mmol) 및 N-클로로숙신이미드(28 g, 210 mmol)를 클로로포름(600 mL, 0.3 M)에 현탁하였다. 혼합물을 60°C에서 17시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고 에틸 아세테이트(500 mL) 및 물(500 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(250 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 물(250 mL) 및 염수(250 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔사를 다이클로로메탄(100 mL)에 희석하고 교반하면서 헥산(1000 mL)에 적가하였다. 여과에 의해 침전물을 수득하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다(40 g, 83%).

[315]  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.48(brs, 1H), 10.08(brs, 1H), 7.53(s, 1H), 3.79(s, 3H).

[316]

[317] 단계 4: 메틸 7-브로모-4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카복실레이트(화합물 c25)

[318] DMA(960 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-클로로-3,4-다이하이드록시벤조에이트(80 g, 284.2 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (79 g, 568.4 mmol)의 혼합물에 다이브로모메탄(40 mL, 568.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 차가운  $\text{H}_2\text{O}$ (7000 mL)에 붓고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 침전물을  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하고 고진공하에 건조시켜 표제 화합물(65.3 g, 78%)을 수득하였다.

[319]  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70(s, 1H), 6.20(s, 2H), 3.91(s, 3H);  $[\text{M}+\text{H}]^+$  293.

[320]

[321] 단계 5: 7-브로모-4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카복실산(화합물 c26)

[322] THF(700 mL) 및 H<sub>2</sub>O(700 mL) 중의 메틸

7-브로모-4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카복실레이트(121.4 g, 410.9 mmol) 및 LiOH 일수화물(52 g, 1233 mmol)의 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 H<sub>2</sub>O(1000 mL)로 희석하였다. 0°C에서 1 N HCl 수용액을 혼합물에 적가하였다. 침전물을 H<sub>2</sub>O(500 mL)로 세척하고 고진공하에 건조시켜 표제 화합물(117 g, 정량적 수율)을 수득하였다.

[323] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.38(brs, 1H), 7.61(s, 1H), 6.32(s, 2H).

[324]

[325] 단계 6: 7-브로모-4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카보닐 클로라이드(화합물 c27)

[326] 실온에서 톨루엔(430 mL) 중의

7-브로모-4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카복실산(30.0g, 107 mmol)의 용액에 SOCl<sub>2</sub>(12.0 mL, 161 mmol)를 첨가하였다. 22시간 동안 환류시킨 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공하에 농축하여 표제 화합물을 황색 오일로 수득하였다. 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.

[327]

[328] 단계 7:

7-브로모-4-클로로-N-메톡시-N-메틸벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카복스아미드(화합물 c28)

[329] 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(430 mL) 중의

7-브로모-4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카보닐 클로라이드의 용액에 N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드(15.7 g, 161 mmol) 및 피리딘(44.7 mL, 537 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 21시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 1 N HCl(100 mL) 용액을 가하여 반응을 종결시키고, 물(300 mL)로 세척하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 헥산/EtOAc(1/1) 용액으로 실리카겔 패드를 통해 여과시킴으로써 정제하여 표제 화합물(36.5 g, 99%)을 연황색 고체로 수득하였다.

[330] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.06(s, 1H), 6.20(s, 2H), 3.56(brs, 3H), 3.38(brs, 3H).

[331]

[332] 단계 8:

(7-브로모-4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)(4-사이클로프로필페닐)메탄(화합물 c31)

[333] 마그네슘(조각, 8.7 g, 360 mmol)을 함유하는 500 mL 3목-플라스크를 화염-건조시켰다. 질소 대기하에 플라스크에 응축기 및 첨가 깔때기를 장착하였다. 무수 THF(50 mL) 중의 4-사이클로프로필페닐 브로마이드(PepTech,

USA)(63.8 g, 323 mmol)를 첨가 깔때기로 옮겼다. 실온에서 THF(280 mL) 중의 마그네슘의 현탁액에 4-사이클로프로필페닐 브로마이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여, (4-사이클로프로필페닐)마그네슘 브로마이드(화합물 **c30**)를 제조하였다. 생성된 용액을 다음 단계에 바로 사용하였다.

- [334] 0°C에서 질소 대기하에 무수 THF(360 mL) 중의 7-브로모-4-클로로-N-메톡시-N-메틸벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카복스아미드(36.5 g, 113 mmol)의 용액에 (4-사이클로프로필페닐)마그네슘 브로마이드(THF 중의 1.0 M 323 mL, 323 mmol)의 새로 제조한 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 수성 NH<sub>4</sub>Cl(300 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 헥산 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 침전시킴으로써 정제하여 표제 화합물(39.0 g, 96%)을 백색 고체로 수득하였다.

- [335] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07(s, 1H), 1.93-2.00(m, 1H), 1.09-1.12(m, 2H), 0.81-0.83(m, 2H).

[336]

[337] 단계 9:

7-브로모-4-클로로-5-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔(화합물 **c14**)

- [338] 실온에서 질소 대기하에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN(345 mL/345 mL) 중의 (7-브로모-4-클로로벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)(4-사이클로프로필페닐)메타논(39.0 g, 104 mmol)의 용액에 트라이에틸실란(49.6 mL, 311 mmol) 및 삼플루오르화 붕소 다이에틸 에테레이트(39.0 mL, 311 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 물(500 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(300 mL)으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 헥산 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에 침전시킴으로써 정제하여 표제 화합물(31.4 g, 83%)을 백색 고체로 수득하였다.

- [339] <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 1.87-1.94(m, 1H), 0.92-1.00(m, 2H), 0.68-0.72(m, 2H).

[340]

[341] 단계 10:

(3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-3,4,5-트리스((트라이메틸실릴)옥시)-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-올(화합물 **c16**)

- [342] -78°C에서 질소 대기하에 테트라하이드로푸란(50mL) 및 톨루엔(50 mL) 중의 7-브로모-4-클로로-5-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔(5.00 g, 13.7 mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 11.0 mL, 27.4 mmol)을 적가하였다. 동일 온도에서 5분 동안 교반한 후에(오렌지색 용액), 톨루엔(50 mL) 중의

TMS-보호된 락톤(화합물 **c15**; 7.70 g, 16.5 mmol)의 용액을 30분 동안 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 0°C의 수성 포화 NH<sub>4</sub>Cl(300 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 미정제의 표제 화합물(12.0 g, 정량적)을 연황색 오일로 수득하였다. 미정제의 잔사를 더 정제하지 않고 다음 단계에 계속 사용하였다.

[343]

[344] 단계 11:

(3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 **c32**)

[345]

-78°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70 mL) 및 CH<sub>3</sub>CN(70 mL) 중의 미정제의 (3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-3,4,5-트리스((트라이메틸실릴)옥시)-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-올(12.0 g)에 트리아에틸실란(8.75 mL, 54.8 mmol) 및 TMSOTf(9.92 mL, 54.8 mmol)를 첨가하였다. -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 0°C의 물(200 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 헥산 하에서 침전시켜 정제하여 표제 화합물(4.03 g, 66%, 2 단계)을 백색 고체로 수득하였다.

[346]

[347] 단계 12:

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아아세테이트(화합물 **c33**)

[348]

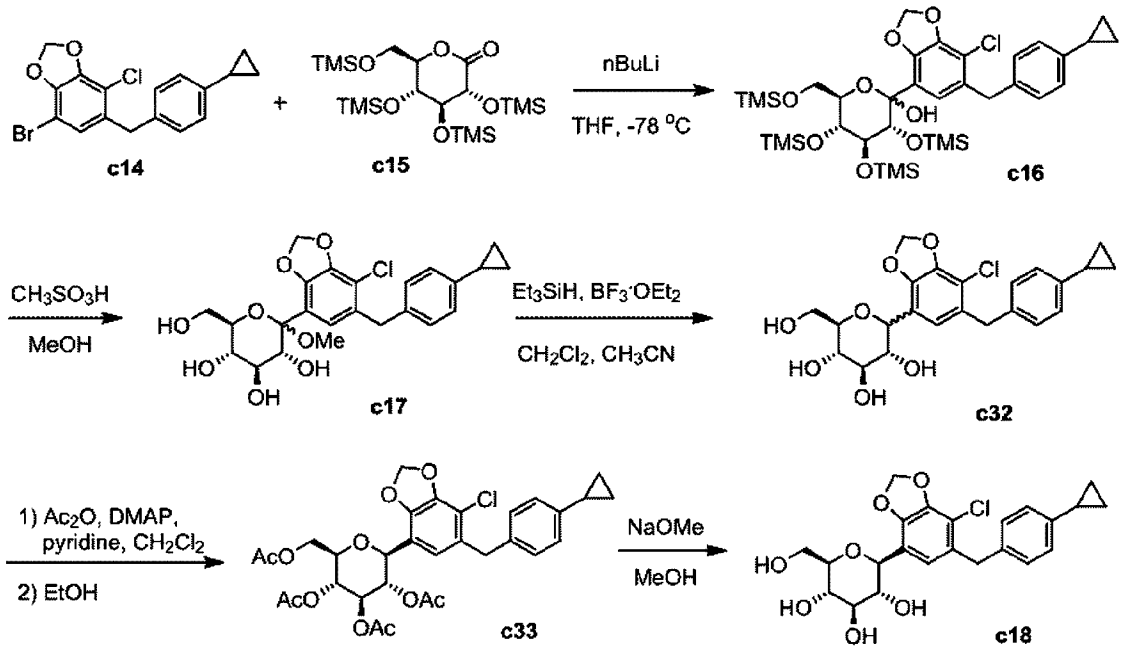
실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(90 mL) 중의 (3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(4.03 g, 8.98 mmol)의 용액에 DMAP(550 mg, 4.50 mmol) 및 Ac<sub>2</sub>O(5.1 mL, 54.0 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물에 물(120 mL)을 가하여 반응을 종결시키고 DCM(200 mL)으로 추출하였다. 유기층을 수성 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 이소프로필알콜(20 mL)에 슬러리화된 잔사를 80°C에서 10분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과하고, 진공하에 농축하여 β-형태의 표제 화합물(3.79 g, 6.14 mmol, 68%)을 백색 고체로 수득하였다.

[349]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (β-형) δ 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (ABq, Δv<sub>AB</sub> = 11.8 Hz,

- $J_{AB} = 15.4$  Hz, 2H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.67-0.62 (m, 2H);  $[M+Na]^+ 639$ .
- [350]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) ( $\alpha$ -형)  $\delta$  7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.50 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.2-5.23 (m, 1H), 4.61 (dd,  $J = 12.4, 2.4$  Hz, 1H), 4.49 (dd,  $J = 9.6, 3.6$  Hz, 1H), 4.19 (dd,  $J = 12.2, 5.8$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.90 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.65-0.61 (m, 2H);  $[M+Na]^+ 639$ .
- [351]
- [352] 단계 13:
- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c18)
- [353] MeOH(120 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올 트리아아세테이트(3.79 g, 6.14 mmol)의 용액에 NaOMe(25 중량%, 0.30 mL)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축하고, 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(300 mL)로 추출하였다. 유기층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 잔사를 DCM 및 헥산 중에서 재결정화시켜 정제하여  $\beta$ -형태의 표제 화합물(2.69 g, 5.99 mmol, 98%)을 백색 고체로 수득하였다.
- [354] 이상의 단계 1~13의 합성 경로에 따른 실시예 1의 최종 화합물의 총 수율은 약 11%로 계산되었다.
- [355]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) ( $\beta$ -형)  $\delta$  7.07(d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.98(d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.88(s, 1H), 6.06(dd,  $J = 7.0$  Hz, 1.0 Hz, 2H), 4.85(s, 4H), 4.28(d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.98(ABq,  $\Delta\nu_{AB} = 10.9$  Hz,  $J_{AB} = 15.2$  Hz, 2H), 3.88(d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.72-3.63(m, 1H), 3.60(t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.49-3.33(m, 3H), 1.93-1.81(m, 1H), 0.97-0.89(m, 2H), 0.68-0.60(m, 2H);  $[M+Na]^+ 471$ .
- [356]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) ( $\alpha$ -형)  $\delta$  7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.02 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 5.26 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 8.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 3H), 3.82 (dd,  $J = 11.4, 3.4$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 11.4, 6.2$  Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 2H), 0.63-0.59 (m, 2H);  $[M+Na]^+ 471$ .
- [357]
- [358] 실시예 2:
- (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[359]



[360]

[361] 단계 1:

(3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-3,4,5-트리스((트라이메틸실릴)옥시)-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-올(화합물 **c16**)

[362]

-78°C에서 질소 대기하에 테트라하이드로푸란(15 mL)/톨루엔(30 mL) 중의 7-브로모-4-클로로-5-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔(2.0 g, 5.47 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M, 4.4 mL, 10.9 mmol)을 적가하였다. 40분 동안 교반한 후에, -78°C에서 톨루엔(10 mL) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스((트라이메틸실릴)옥시)-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-올(화합물 **c15**; 3.1 g, 6.56 mmol)의 용액을 캐눌러에 의해 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 60분 동안 교반하였다. AcOH(1% 수용액, 30 mL)를 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다. 미정제의 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[363]

[364] 단계 2:

(3R,4S,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 **c17**)

[365]

실온에서 MeOH(20 mL) 중의 (3R,4S,5R,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-3,4,5-트리스((트라이메틸실릴)옥시)-6-(((트라이메틸실릴)옥시)메틸)테트라하이드로-

드로-2H-피란-2-올의 용액에 메탄설폰산(0.02 mL, 촉매량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 20분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다. 미정제의 생성물을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[366]

[367] 단계 3:

(3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 c32)

[368]

-50°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25 mL)/CH<sub>3</sub>CN(25 mL) 중의 (3R,4S,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 혼합물에 트리아에틸실란(2.5 mL, 15.5 mmol) 및 삼플루오르화 붕소 다이에틸 에테레이트(2.0 mL, 15.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C까지 서서히 승온시켰다. 생성된 혼합물을 -50°C로 냉각시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 가하여 반응을 종결시켰다. 혼합물을 EtOAc로 2회 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 진공하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[369]

[370] 단계 4:

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아아세테이트(화합물 c33)

[371]

0°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL) 중의 (3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 혼합물에 Ac<sub>2</sub>O(4.5 mL, 48.1 mmol), 피리딘(3.9 mL, 48.1 mmol) 및 DMAP(0.33 g, 2.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 1 N HCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System, EtOAc/Hex)로 정제하였다.

[372]

EtOH(15 mL) 중의 수득된 생성물(1.44 g)을 80°C에서 가열하였다(투명 용액). 혼합물을 실온으로 냉각시키고 12시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수득하고, 차가운 EtOH로 세척하고, 진공하에 건조시켜 β-형태의 표제 화합물(1.12 g, 33%, 4 단계)을 백색 고체로 수득하였다.

[373]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (β-형) δ 7.03(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.67(s, 1H), 6.08(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.01(d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.37(t, J = 9.6 Hz,

1H), 5.28(t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.20(t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.44(d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24(dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.15(dd, J = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 3.95(ABq,  $\Delta v_{AB} = 11.8$  Hz,  $J_{AB} = 15.4$  Hz, 2H), 3.81-3.76(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.88-1.81(m, 1H), 1.78(s, 3H), 0.95-0.89(m, 2H), 0.67-0.62(m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 639.

[374] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\alpha$ -형)  $\delta$  7.04(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74(s, 1H), 6.01(s, 2H), 5.50(d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 5.2-5.23(m, 1H), 4.61(dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 4.49(dd, J = 9.6, 3.6 Hz, 1H), 4.19(dd, J = 12.2, 5.8 Hz, 1H), 4.06(d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.90(d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.12(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.87-1.80(m, 1H), 1.66(s, 3H), 0.93-0.85(m, 2H), 0.65-0.61(m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 639.

[375]

[376] 단계 5:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올(화합물 **c18**)

[377] 실온에서 MeOH(120 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-사이클로프로필벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올 트리아아세테이트(3.79 g, 6.14 mmol)의 혼합물에 NaOMe(MeOH 중 25 중량%, 0.30 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 AcOH(촉매량)로 산성화시켰다. 혼합물을 진공하에 농축하고, EtOAc로 희석하고, 50% NaCl 수용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하여  $\beta$ -형태의 표제 화합물(2.69 g, 98%)을 백색 고체로 수득하였다.

[378] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ( $\beta$ -형)  $\delta$  7.07(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.98(d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88(s, 1H), 6.06(dd, J = 7.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.85(s, 4H), 4.28(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.98(ABq,  $\Delta v_{AB} = 10.9$  Hz,  $J_{AB} = 15.2$  Hz, 2H), 3.88(d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.72-3.63(m, 1H), 3.60(t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49-3.33(m, 3H), 1.93-1.81(m, 1H), 0.97-0.89(m, 2H), 0.68-0.60(m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 471.

[379] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ( $\alpha$ -형)  $\delta$  7.03(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92(s, 1H), 6.02(d, J = 12.4 Hz, 2H), 5.26(d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.31(d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23(d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.13(dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.97-3.90(m, 3H), 3.82(dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.65(dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 1.87-1.80(m, 1H), 0.92-0.87(m, 2H), 0.63-0.59(m, 2H); [M+Na]<sup>+</sup> 471.

[380]

[381] 실시예 3 내지 5

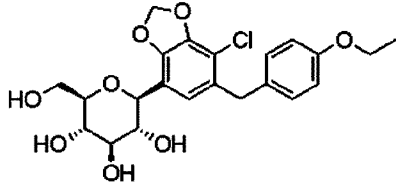
[382] 상기 실시예 1의 합성 절차를 반복하되, 단계 8에서 (4-사이클로프로필페닐)마그네슘 브로마이드(화합물 **c30**) 대신 적절한 그리나르 시약을 이용하여, 이하의 실시예 3 내지 5의 화합물을 합성하였다.

[383]

[384] 실시예 3:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[385]



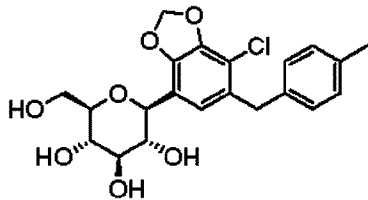
[386]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.06 (dd,  $J = 6.9$  Hz, 1.1 Hz, 2H), 4.86 (s, 4H), 4.28 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.02 (ABq,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 12.1$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 7.0$  Hz, 2H), 3.96 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 3.89 (dd,  $J = 11.9$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 1.38 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  473.

[387]

[388] 실시예 4:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-메틸벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[389]



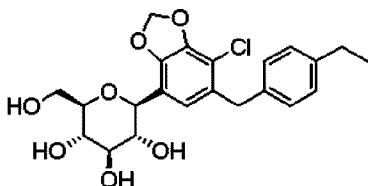
[390]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.08 (s, 4H), 6.88 (s, 1H), 6.05 (dd,  $J = 7.8$  Hz, 0.96 Hz, 2H), 4.85 (s, 4H), 4.28 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.99 (ABq,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 10.9$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 15.3$  Hz, 2H), 3.80 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.77-3.58 (m, 2H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.30 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  445.

[391]

[392] 실시예 5:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에틸벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[393]



[394]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.10 (s, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.06 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 1.1 Hz, 2H), 4.86 (s, 4H), 4.28 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.00 (ABq,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 10.4$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 15.2$  Hz, 2H), 3.89 (dd,  $J = 12.0$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.62 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.6$  Hz,

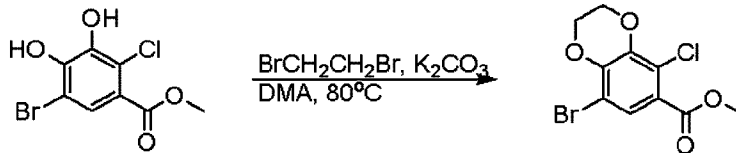
3H); [M+Na]<sup>+</sup> 459.

[395]

[396] 중간체 1: 메틸

8-브로모-5-클로로-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카복실레이트의 제조

[397]



[398] DMA (350 mL) 중의 메틸 5-브로모-2-클로로-3,4-다이하이드록시벤조에이트 (25 g, 88.81 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36.8 g, 266.44 mmol)의 혼합물에 1,2-다이브로모에탄 (15.3 mL, 177.62 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 차가운 H<sub>2</sub>O(2400 mL)에 붓고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 침전물을 H<sub>2</sub>O로 세척하고, 고진공 하에서 건조하여 표제 화합물을 수득하였다(24.8 g, 91%).

[399] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (s, 1H), 4.43-4.39 (m, 4H), 3.91 (s, 3H); [M+H]<sup>+</sup> 307.

[400]

[401] 실시예 6 내지 9

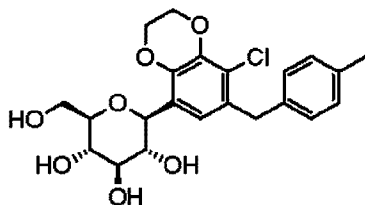
[402] 상기 실시예 1의 단계 5 내지 13의 합성 절차를 반복하되, 단계 5에서 상기 중간체 1에서 얻은 메틸 8-브로모-5-클로로-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카복실레이트를 출발물질로 하고, 단계 8에서 (4-사이클로프로필페닐)마그네슘 브로마이드(화합물 c30) 대신 적절한 그리나르 시약을 이용하여, 이하의 실시예 6 내지 9의 화합물을 합성하였다.

[403]

[404] 실시예 6:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(8-클로로-7-(4-메틸벤질)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[405]



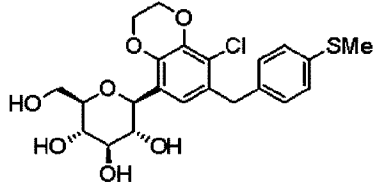
[406] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.06-7.02 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 2H), 3.97 (ABq, Δv<sub>AB</sub> = 12.4 Hz, J<sub>AB</sub> = 15.2 Hz, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 2.27 (s, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> = 459.

[407]

[408] 실시예 7:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(8-클로로-7-(4-(메틸티오)벤질)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[409]



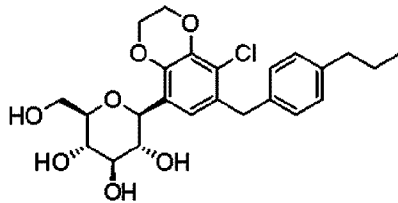
[410]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.57 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.98 (ABq,  $\Delta v_{AB} = 12.4$  Hz,  $J_{AB} = 15.2$  Hz, 2H), 3.85 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.43 (s, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 491$ .

[411]

[412] 실시예 8:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(8-클로로-7-(4-프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[413]



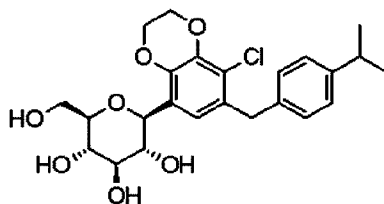
[414]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.98 (ABq,  $\Delta v_{AB} = 11.1$  Hz,  $J_{AB} = 15.2$  Hz, 2H), 3.85 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 2.53 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 487$ .

[415]

[416] 실시예 9:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(8-클로로-7-(4-이소프로필벤질)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[417]



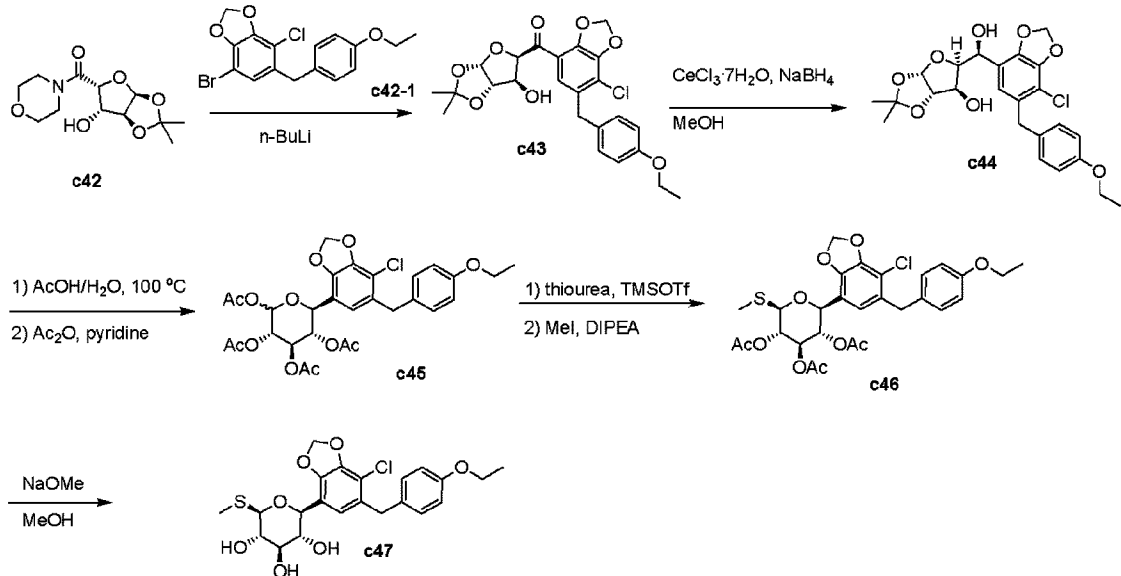
[418]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.11-7.06 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 4.28-4.24 (m, 2H), 3.98 (ABq,  $\Delta\nu_{\text{AB}} = 10.4$  Hz,  $J_{\text{AB}} = 15.2$  Hz, 2H), 3.85 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.37-3.36 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H);  $[\text{M}+\text{Na}]^+ 487$ .

[419]

[420] 실시예 10:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[421]



[422]

[423] 단계 1:

((3aS,5S,6R,6aS)-5-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-6-올

[424] 실온에서 아세톤(190 mL) 중의 L-(-)-자일로스(19.15 g, 127.5 mmol) 및  $\text{MgSO}_4$  (30.72 g, 255.0 mmol)의 현탁액에 진한  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (1.9 mL)를 첨가하였다. 12 시간 후에, 반응 혼합물(모든 L-(-)-자일로스가 소비되었음)을 여과시키고, 취합된 고체를 아세톤(2회, 세척당 20 mL)으로 세척하였다. 황색 여액을 교반하면서  $\text{NH}_4\text{OH}$  용액으로 pH 약 9로 중화시켰다. 현탁된 고체를 여과시켜 제거하였다. 여액을 농축하여 비스-아세토나이드 중간체를 황색 오일로 수득하였다. 황색 오일을 물(5 mL)에 현탁한 다음, 물 중의 1 N  $\text{HCl}$  용액으로 pH를 9에서 2로 조정하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 pH가 약 7이 될때까지 물 중의 25%(w/w)  $\text{K}_3\text{PO}_4$ 를 첨가하여 중화시켰다. 혼합물을  $\text{EtOAc}$ 로 추출하였다. 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(12.63 g, 52%)을 황색 오일로 수득하였다.

[425]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.88(d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.47(d,  $J = 4.0$  Hz, 1H),

4.18-4.14(m, 1H), 4.11(d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.83-3.71(m, 2H), 1.45(s, 3H), 1.29(s, 3H).

[426]

[427] 단계 2:

(3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-5-카복실산

[428]

실온에서 아세톤/물(120 mL/40 mL) 중의 ((3aS,5S,6R,6aS)-5-(하이드록시메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-6-올(14.6 g, 76.7 mmol), NaHCO<sub>3</sub>(19.3 g, 230.3 mmol) 및 NaBr(1.6 g, 15.4 mmol)의 용액에 TEMPO(0.24 g, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각한 다음, 트라이클로로이소시아누르산(17.8 g, 76.7 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 메탄올(2.0 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과시키고, 아세톤(2회, 세척당 20 mL)으로 세척하였다. 유기 용매를 진공하에 제거하고, 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 진공하에 농축하였다. 아세톤을 첨가하고 혼합물을 여과시켰다. 여액을 농축하여 표제 화합물(9.0 g, 58%)을 연황색 고체로 수득하였다.

[429]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 5.98(d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.71(d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.51(d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.36(d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.45(s, 3H), 1.31(s, 3H).

[430]

[431] 단계 3:

(3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-5-일)(모폴리노)메타논(화합물 c42)

[432]

실온에서 테트라하이드로푸란 중의 (3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-5-카복실산(9.0 g, 44.2 mmol) 및 HBTU(25.1 g, 66.3 mmol, N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트)의 현탁액에 4-메틸모폴린(7.3 mL, 66.3 mmol)을 첨가하였다. 1 시간 후에, 모폴린(5.8 mL, 66.3 mmol)을 실온에서 혼합물에 첨가하였다. 12 시간 후에, 생성 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 테트라하이드로푸란으로 세척하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 미정제의 물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(5.8 g, 48%)을 황색 고체로 수득하였다.

[433]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.01(d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.10(s, 1H), 4.59(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.57(d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.47(d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.85-3.62(m, 6H), 3.53-3.49(m, 2H), 1.49(s, 3H), 1.33(s, 3H). [M+H]<sup>+</sup> 274.

[434]

[435] 단계 4:

(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)(3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드

록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메타논(화합물 c43)

- [436] -78°C에서 THF(17.5 mL) 중의 7-브로모-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔(화합물 c42-1, 1.75 g, 4.73 mmol)의 용액에 n-BuLi(헥산중 2.5 M 용액, 2.3 mL, 5.69 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 후에, -78°C에서 THF(8.0 mL) 중의 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[3,2-d][1,3]다이옥솔-5-일)(모폴리노)메타논(화합물 c42, 0.43 g, 1.58 mmol)을 혼합물에 적가하였다. 4 시간 후에, 생성된 혼합물에 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 가하여 반응을 종결시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System)로 정제하여 표제 화합물(0.43 g, 19%)을 수득하였다; [M+H]<sup>+</sup> 477.

[437]

[438] 단계 5:

(3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)(하이드록시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-6-올(화합물 c44)

- [439] CH<sub>3</sub>OH(18 mL) 중의 (7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)(3aS,5R,6S,6aS)-6-하이드록시-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-5-일)메타논(0.43 g, 0.90 mmol)의 용액에 CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O(0.40 g, 1.08 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 이어서, 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, NaBH<sub>4</sub>(0.04 g, 1.08 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하고, 0°C로 서서히 승온하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액을 가하여 반응을 종결시켰다. 혼합물을 감압하에 농축하여 CH<sub>3</sub>OH를 제거한 다음, EtOAc로 추출하고 포화 NaCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Biotage Isolera™ FLASH Purification System)로 정제하여 표제 화합물(0.25 g, 58%)을 수득하였다; [M+Na]<sup>+</sup> 501.

[440]

[441] 단계 6:

(3S,4R,5S,6S)-6-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-2,3,4,5-테트라일 테트라아세테이트(화합물 c45)

- [442] AcOH/물(1.7/1.2 mL) 중의 (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)(하이드록시)메틸)-2,2-다이메틸테트라하이드로푸로[2,3-d][1,3]다이옥솔-6-올(0.25 g, 0.52 mmol)의 용액을 100°C에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을

실온으로 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 미정제의 오일을 0°C에서 다이클로로메탄(6.5 mL) 중의 아세트산 무수물(0.39 mL, 4.16 mmol) 및 DMAP(0.03 g, 0.26 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 물을 가하여 반응을 종결시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(0.19 g, 60%)을 백색 고체로 수득하였다; [M+Na]<sup>+</sup> 629.

[443]

[444]

단계 7:  
(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아세테이트(화합물 c46)

[445]

1,4-다이옥산(3.1 mL) 중의 (3S,4R,5S,6S)-6-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-2,3,4,5-테트라일 테트라아세테이트(190 mg, 0.31 mmol) 및 티오우레아(50 mg, 0.62 mmol)의 용액에 TMSOTf(80  $\mu$ L, 0.47 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 80°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 MeI(50  $\mu$ L, 0.78 mmol) 및 DIPEA(540  $\mu$ L, 3.10 mmol)를 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(41 mg, 22%)을 백색 고체로 수득하였다

[446]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.04(d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.80(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.60(s, 1H), 6.08(s, 1H), 6.01(s, 1H), 5.35-5.27(m, 4H), 5.19(t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.49-4.45(m, 2H), 4.03-3.98(m, 3H), 3.92(d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.14(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.39(t, J = 6.9 Hz, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 617.

[447]

[448]

단계 8:  
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일(화합물 c47)

[449]

실온에서 CH<sub>3</sub>OH(0.7 mL) 중의 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트리아세테이트(41 mg, 0.07 mmol)의 현탁액에 NaOMe(촉매량, CH<sub>3</sub>OH 중의 25% 용액)를 첨가하였다. 20 시간 후에, 생성된 혼합물을 진공하에 농축하였다. 미정제의 생성물을 EtOAc로 희석하고 막을 통해 여과시켰다. 여액을 진공하에 농축하여 표제 화합물(31 mg, 97%)을 백색 고체로 수득하였다

[450]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.13(d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.85(d, J = 8.68 Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 6.09(d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.40(d, J = 9.56 Hz, 1H), 4.33(d, J = 9.72 Hz,

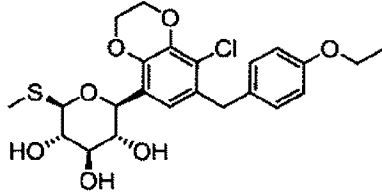
1H), 4.04(q, J = 6.99 Hz, 2H), 3.99(s, 2H), 3.65(t, J = 9.34 Hz, 1H), 3.48(t, J = 8.84 Hz, 1H), 3.40(d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.17(s, 2H), 1.40(t, J = 6.98 Hz, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 491.

[451]

[452] 실시예 11:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(8-클로로-7-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-5-일)-6-(메틸티오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[453]



[454] 상기 중간체 1(메틸

8-브로모-5-클로로-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신-6-카복실레이트)을 적절한 그리나르 시약과 반응시켜

8-브로모-5-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신을 합성하였다. 이후 상기 실시예 10의 합성 절차를 반복하되, 단계 4에서 7-브로모-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔 (화합물 c42-1) 대신 앞서 합성된

8-브로모-5-클로로-6-(4-에톡시벤질)-2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]다이옥신을 이용하여, 표제 화합물을 수득하였다.

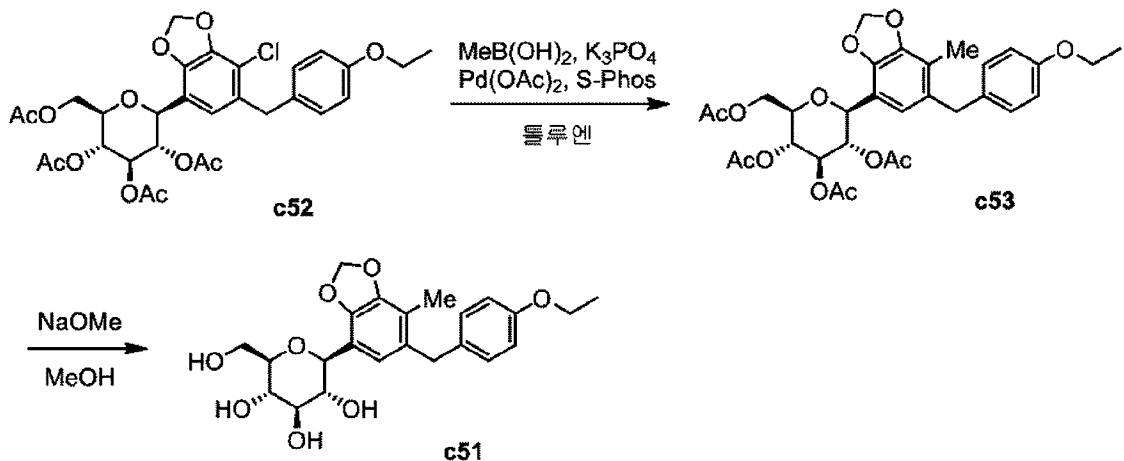
[455] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 3H), 4.31-4.25 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 4H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 2.78 (br.s, 1H), 2.49 (br.s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (br.s, 1H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H); [M+Na]<sup>+</sup> 505.

[456]

[457] 실시예 12:

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(6-(4-에톡시벤질)-7-메틸벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

[458]



[459] 톨루엔(16 mL) 중의

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(화학식 **c52**, 1.16 g, 1.61 mmol), 메틸보론산(0.29 g, 4.83 mmol), 제3인산칼륨(1.71 g, 8.05 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.04 g, 0.16 mmol), 및

2-다이사이클로헥실포스포노-2',6'-다이메톡시바이페닐(S-Phos, 0.07 g, 0.16 mmol)의 혼합물을 110 °C에서 2일간 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하고 셀라이트를 통해 불용성 물질을 여과하여 제거하였다. 여액을 진공하에 농축하여

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(6-(4-에톡시벤질)-7-메틸벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(화학식 **c53**, 미정제)을 수득하였다. 메탄올(16 mL) 중의

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(6-(4-에톡시벤질)-7-메틸벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트의 용액에 NaOMe(25wt%, 0.40 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 21시간 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 미정제의 생성물을 예비 HPLC(Gilson system, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)로 정제하여 표제 화합물(0.34 g, 48%)을 수득하였다.

[460] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.04 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 5.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 9.64 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 6.96 Hz, 2H), 3.91-3.88 (m, 3H), 3.70-3.68 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.38 (t, J = 6.98 Hz, 3H) ; [M+Na]<sup>+</sup> 455.

[461]

[462] 실시예 13 및 14

[463] 상기 실시예 12의 합성 절차를 반복하되,

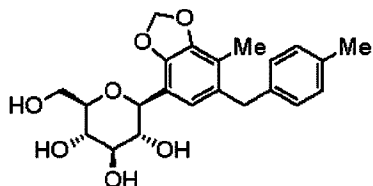
(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(7-클로로-6-(4-에톡시벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이일 트라이아세테이트(화학식 **c52**) 대신 적절한 출발물질을 이용하여, 이하의 실시예 13 및 14의 화합물을 합성하였다.

[464]

[465] 실시예 13:

(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(하이드록시메틸)-6-(7-메틸-6-(4-메틸벤질)벤조[d][1,3]다이옥솔-4-일)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트라이올의 제조

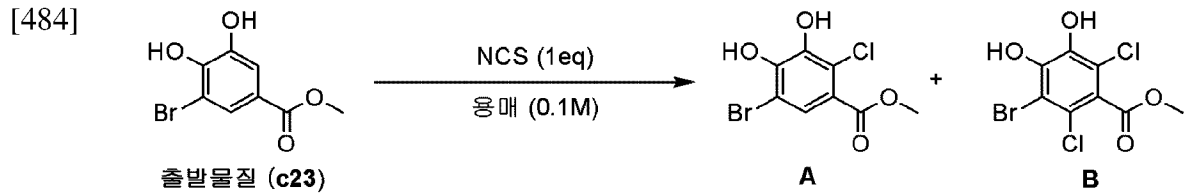
[466]



[467] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H),



[483] 상기 실시예 1의 단계 3의 절차를 반복하되, 염소화제로는 N-클로로숙신이미드(NCS)를 동일하게 사용하되 온도 및 용매를 아래 표 2와 같이 다양하게 변화시켜 합성을 진행한 뒤, 48시간 후의 생성물을 LC-Mass로 분석하여 하기 표 2에 정리하였다.



[485] [표2]

용매	DMF	CH <sub>3</sub> CN	AcOH	CHCl <sub>3</sub>
온도	실온	실온	60°C	60°C
c23 : A : B(중량비)	1 : 1 : 1.5	1 : 2 : 1	1 : 5 : 3	1 : 5 : 0

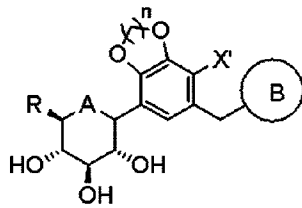
[486]

[487] 상기 표 1 및 2에서 보듯이, 염소화제로서 NCS를 이용하고, 용매로서 클로로포름을 이용하여 염소화 반응을 수행할 경우에 목적 화합물 c24의 수율이 가장 우수하였다.

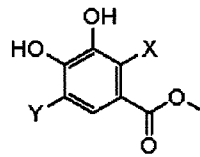
## 청구범위

- [청구항 1] (1) 3,4-다이하이드로벤조산을 에스터화 및 할로젠화 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 수득하는 단계;  
 (2) 상기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;  
 (3) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화하고 하기 화학식 5의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계; 및  
 (4) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시키고 탈보호 및 환원시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법:

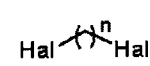
[화학식 1]



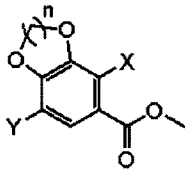
[화학식 2]



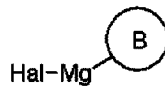
[화학식 3]



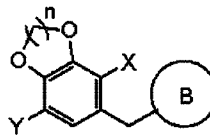
[화학식 4]



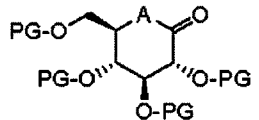
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



상기 식에서,

A는 산소(O) 또는 황(S)이고;

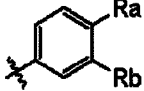
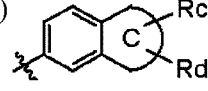
R은 하이드록시메틸이고;

n은 1 내지 3의 정수이고;

PG는 보호기이고;

X'는 할로젠 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;

B는 (B-1)  또는 (B-2)  이며,

이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오, C<sub>2-7</sub>알케닐, C<sub>2-7</sub>알키닐, C<sub>1-7</sub>알콕시, C<sub>1-7</sub>알콕시-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>알케닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>2-7</sub>알키닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>3-7</sub>사이클로알킬티오, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시-C<sub>1-7</sub>알콕시, 페닐-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오-페닐, 페닐-C<sub>1-7</sub>

알콕시, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알카노일, C<sub>1-7</sub>알카노일아미노, C<sub>1-7</sub>알킬카보닐, C<sub>1-7</sub>알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬카바모일, C<sub>1-7</sub>알킬설포닐아미노, 페닐설포닐아미노, C<sub>1-7</sub>알킬설피닐, C<sub>6-14</sub>아릴설파닐, C<sub>6-14</sub>아릴설포닐, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알콕시이고;

고리 C는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

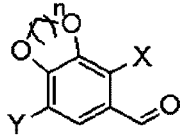
상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캡토, C<sub>1-7</sub>알킬, 및 C<sub>2-7</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캡토, C<sub>1-4</sub>알킬, 및 C<sub>1-4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,  
상기 X가 클로로이고,  
상기 단계 (1)의 할로젠화 반응이 염소화 반응을 포함하며,  
이때 상기 염소화 반응이 염소화제로서 N-클로로숙신이미드를 사용하여 수행되는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.
- [청구항 3] 제 2 항에 있어서,  
상기 염소화 반응이 클로로포름(CHCl<sub>3</sub>)을 포함하는 용매를 사용하여 수행되는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서,  
상기 X가 클로로이고, 상기 Y가 브로모이며,  
상기 단계 (1)의 할로젠화 반응이 브롬화 반응 후의 염소화 반응을 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서,  
상기 단계 (3)이 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화하여 하기 화학식 4a의 화합물을 수득한 후, 이를 상기 화학식 5의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법:

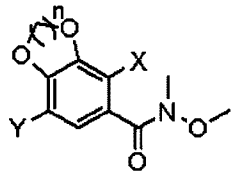
[화학식 4a]



상기 식에서, n, X 및 Y는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

- [청구항 6] 제 1 항에 있어서,  
 상기 단계 (3)이 상기 화학식 4의 화합물을 아마이드화하여 하기 화학식 4b의 화합물을 수득한 후, 이를 상기 화학식 5의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법:

[화학식 4b]



상기 식에서, n, X 및 Y는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

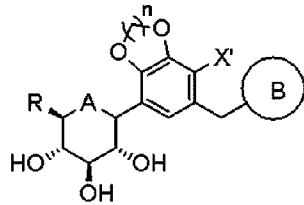
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서,  
 상기 방법이 상기 단계 (4) 이후에 알킬화 반응을 추가로 포함하고,  
 상기 X가 C<sub>1-7</sub>알킬인, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

- [청구항 8] 제 1 항에 있어서,  
 상기 방법이, 단계 (4) 이후에,  
 상기 화학식 1의 화합물에 보호기를 도입한 후 알콜, 에틸아세테이트,  
 또는 다이클로로메탄 중에서 가열하여 생성되는 침전물을 분리하고  
 탈보호시켜, 글루코스가 β-형태인 화합물만을 수득하는 단계를 추가로  
 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법.

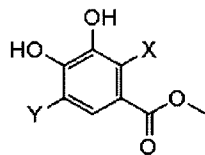
- [청구항 9] 제 1 항에 있어서,  
 상기 A가 산소(O)이고;  
 R은 하이드록시메틸이고;  
 상기 n이 1이고;  
 상기 X'가 할로젠이고;  
 상기 B가 할로젠, 하이드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-7</sub>  
 알킬티오, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬 및 C<sub>1-7</sub>알콕시로 이루어진  
 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐인,  
 화학식 1의 화합물의 제조방법.

- [청구항 10] (1) 3,4-다이하이드로벤조산을 에스터화 및 할로겐화 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 수득하는 단계;
- (2) 상기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;
- (3) 상기 화학식 4의 화합물을 알데하이드화 또는 아마이드화하고 하기 화학식 5의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계;
- (4) 상기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 8의 화합물과 반응시킨 후 환원시켜 하기 화학식 9의 화합물을 수득하는 단계;
- (5) 상기 화학식 9의 화합물의 푸라노스 고리를 산성 조건에서 피라노스 고리로 형성한 뒤 보호기를 도입하여 하기 화학식 10의 화합물을 수득하는 단계; 및
- (6) 상기 화학식 10의 화합물을 티오우레아로 처리하고 C<sub>1-7</sub> 알킬할라이드와 반응시킨 뒤 환원시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식 1의 화합물의 제조방법:

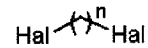
[화학식 1]



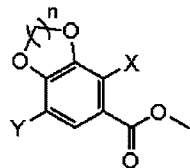
[화학식 2]



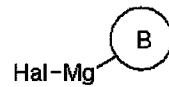
[화학식 3]



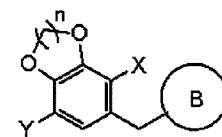
[화학식 4]



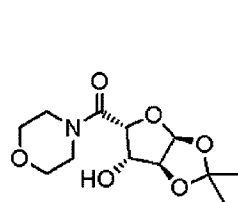
[화학식 5]



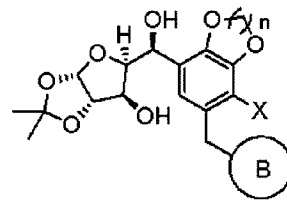
[화학식 6]



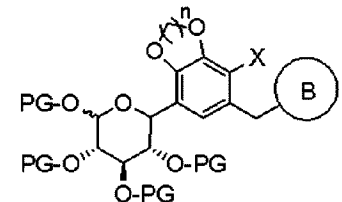
[화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



상기 식에서,

A는 산소(O)이고;

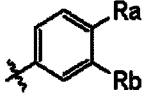
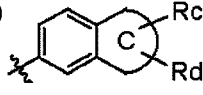
R은 C<sub>1-7</sub>알킬티오이고;

n은 1 내지 3의 정수이고;

PG는 보호기이고;

X'는 할로겐 또는 C<sub>1-7</sub>알킬이고;

X, Y 및 Hal은 각각 독립적으로 할로젠이고;

B는 (B-1)  또는 (B-2)  이며,

이때 Ra, Rb, Rc, 및 Rd는 각각 독립적으로, 수소, 할로젠, 하이드록시, 머캅토, 시아노, 나이트로, 아미노, 카복시, 옥소, C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오, C<sub>2-7</sub>알케닐, C<sub>2-7</sub>알키닐, C<sub>1-7</sub>알콕시, C<sub>1-7</sub>알콕시-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>알케닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>2-7</sub>알키닐-C<sub>1-7</sub>알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>3-7</sub>사이클로알킬티오, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시, C<sub>3-10</sub>사이클로알킬옥시-C<sub>1-7</sub>알콕시, 페닐-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알킬티오-페닐, 페닐-C<sub>1-7</sub>알콕시, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬아미노-C<sub>1-7</sub>알킬, C<sub>1-7</sub>알카노일, C<sub>1-7</sub>알카노일아미노, C<sub>1-7</sub>알킬카보닐, C<sub>1-7</sub>알콕시카보닐, 카바모일, 모노- 또는 다이-C<sub>1-7</sub>알킬카바모일, C<sub>1-7</sub>알킬설포닐아미노, 페닐설포닐아미노, C<sub>1-7</sub>알킬설피닐, C<sub>6-14</sub>아릴설포닐, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 5-10원 헤테로사이클로알킬, 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알킬, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬-C<sub>1-7</sub>알콕시이고;

고리 C는 C<sub>3-10</sub>사이클로알킬, C<sub>5-10</sub>사이클로알케닐, C<sub>6-14</sub>아릴, 5-13원 헤테로아릴, 또는 5-10원 헤테로사이클로알킬이고;

상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시는, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-7</sub>알킬, 및 C<sub>2-7</sub>알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및

헤테로사이클로알킬은, 각각 독립적으로, 비치환되거나 또는 할로젠, 하이드록시, 시아노, 나이트로, 아미노, 머캅토, C<sub>1-4</sub>알킬, 및 C<sub>1-4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 갖고;

상기 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 N, S 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 함유한다.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2017/006646**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*C07D 407/04(2006.01)i, A61K 31/35(2006.01)i, A61K 31/36(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 407/04; C07C 37/00; A61K 31/351; A61K 31/35; A61K 31/443; C07D 309/10; A61K 31/34; A61K 31/03; C07H 15/04; A61K 31/38; C07D 405/12; A61K 31/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above  
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: sodium-dependent glucose cotransporter, diphenylmethane derivative, aglycone

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2014-0022086 A (GREEN CROSS CORPORATION) 21 February 2014 See abstract; paragraph [1093]; and claims 1-14.	1-10
A	KR 10-2014-0114304 A (GREEN CROSS CORPORATION) 26 September 2014 See the entire document.	1-10
A	WO 2015-141616 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 24 September 2015 See the entire document.	1-10
A	WO 2015-051484 A1 (THERACOS, INC.) 16 April 2015 See the entire document.	1-10
A	US 2013-0267694 A1 (THERACOS, INC.) 10 October 2013 See the entire document.	1-10

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

19 SEPTEMBER 2017 (19.09.2017)

Date of mailing of the international search report

**20 SEPTEMBER 2017 (20.09.2017)**

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2017/006646**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date		
KR 10-2014-0022086 A	21/02/2014	CN 103596564 A	19/02/2014		
		CN 103596564 B	04/05/2016		
		EP 2714032 A2	09/04/2014		
		JP 2014-515396 A	30/06/2014		
		JP 5876570 B2	02/03/2016		
		US 2014-0088079 A1	27/03/2014		
		US 2015-0152075 A1	04/06/2015		
		US 9034921 B2	19/05/2015		
		US 9371303 B2	21/06/2016		
		WO 2012-165914 A2	06/12/2012		
		WO 2012-165914 A3	28/03/2013		
		KR 10-2014-0114304 A	26/09/2014	US 2014-0274918 A1	18/09/2014
				US 9340521 B2	17/05/2016
		WO 2015-141616 A1	24/09/2015	AU 2015-232543 A1	15/09/2016
AU 2015-232543 A2	17/11/2016				
CA 2942883 A1	24/09/2015				
CN 106132954 A	16/11/2016				
EP 3121175 A1	25/01/2017				
JP 5806438 B1	11/09/2015				
KR 10-2016-0132391 A	18/11/2016				
MX 2016011825 A	16/12/2016				
PH 12016501813 A1	07/11/2016				
SG 11201607006 A	28/10/2016				
TW 201620900 A	16/06/2016				
US 2017-0073335 A1	16/03/2017				
WO 2015-051484 A1	16/04/2015			AR 098002 A1	27/04/2016
				AU 2014-334416 A1	14/04/2016
		CA 2925034 A1	16/04/2015		
		CN 105611920 A	25/05/2016		
		EP 3055281 A1	17/08/2016		
		HK 1221950 A1	16/06/2017		
		IL 244758 A	21/04/2016		
		JP 2016-533357 A	27/10/2016		
		KR 10-2016-0070795 A	20/06/2016		
		MX 2016004565 A	12/07/2016		
		SG 11201602861 A	30/05/2016		
		TW 201529543 A	01/08/2015		
		US 2015-0210634 A1	30/07/2015		
		US 2016-0355471 A1	08/12/2016		
		US 9464043 B2	11/10/2016		
		WO 2015-051597 A1	16/04/2015		
		US 2013-0267694 A1	10/10/2013	AU 2013-247304 A1	17/10/2013
AU 2013-247304 B2	30/03/2017				
CA 2867057 A1	17/10/2013				
CN 104334568 A	04/02/2015				

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2017/006646**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		EP 2836500 A1	18/02/2015
		IL 234800 A	31/12/2014
		JP 2015-514118 A	18/05/2015
		KR 10-2015-0001811 A	06/01/2015
		US 2016-0207952 A1	21/07/2016
		US 9193751 B2	24/11/2015
		US 9725478 B2	08/08/2017
		WO 2013-152476 A1	17/10/2013
		WO 2013-152654 A1	17/10/2013

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**  
C07D 407/04(2006.01)i, A61K 31/35(2006.01)i, A61K 31/36(2006.01)i

**B. 조사된 분야**  
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)  
C07D 407/04; C07C 37/00; A61K 31/351; A61K 31/35; A61K 31/443; C07D 309/10; A61K 31/34; A61K 31/03; C07H 15/04; A61K 31/38; C07D 405/12; A61K 31/36

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌  
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))  
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 나트륨-의존성 글루코스 공수송체, 다이페닐메탄 유도체, 아글리콘

**C. 관련 문헌**

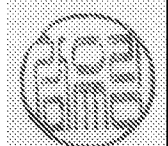
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2014-0022086 A (주식회사 녹십자) 2014.02.21 요약; 단락 [1093]; 및 청구항 1-14 참조.	1-10
A	KR 10-2014-0114304 A (주식회사 녹십자) 2014.09.26 전문 참조.	1-10
A	WO 2015-141616 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 2015.09.24 전문 참조.	1-10
A	WO 2015-051484 A1 (THERACOS, INC.) 2015.04.16 전문 참조.	1-10
A	US 2013-0267694 A1 (THERACOS, INC.) 2013.10.10 전문 참조.	1-10

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.  대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:  
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌  
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌  
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌  
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌  
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌  
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌  
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.  
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.  
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일 2017년 09월 19일 (19.09.2017)	국제조사보고서 발송일 2017년 09월 20일 (20.09.2017)
--	---

ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516
---	------------------------------------



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일		
KR 10-2014-0022086 A	2014/02/21	CN 103596564 A	2014/02/19		
		CN 103596564 B	2016/05/04		
		EP 2714032 A2	2014/04/09		
		JP 2014-515396 A	2014/06/30		
		JP 5876570 B2	2016/03/02		
		US 2014-0088079 A1	2014/03/27		
		US 2015-0152075 A1	2015/06/04		
		US 9034921 B2	2015/05/19		
		US 9371303 B2	2016/06/21		
		WO 2012-165914 A2	2012/12/06		
		WO 2012-165914 A3	2013/03/28		
		KR 10-2014-0114304 A	2014/09/26	US 2014-0274918 A1	2014/09/18
				US 9340521 B2	2016/05/17
WO 2015-141616 A1	2015/09/24	AU 2015-232543 A1	2016/09/15		
		AU 2015-232543 A2	2016/11/17		
		CA 2942883 A1	2015/09/24		
		CN 106132954 A	2016/11/16		
		EP 3121175 A1	2017/01/25		
		JP 5806438 B1	2015/09/11		
		KR 10-2016-0132391 A	2016/11/18		
		MX 2016011825 A	2016/12/16		
		PH 12016501813 A1	2016/11/07		
		SG 11201607006 A	2016/10/28		
		TW 201620900 A	2016/06/16		
		US 2017-0073335 A1	2017/03/16		
		WO 2015-051484 A1	2015/04/16	AR 098002 A1	2016/04/27
AU 2014-334416 A1	2016/04/14				
CA 2925034 A1	2015/04/16				
CN 105611920 A	2016/05/25				
EP 3055281 A1	2016/08/17				
HK 1221950 A1	2017/06/16				
IL 244758 A	2016/04/21				
JP 2016-533357 A	2016/10/27				
KR 10-2016-0070795 A	2016/06/20				
MX 2016004565 A	2016/07/12				
SG 11201602861 A	2016/05/30				
TW 201529543 A	2015/08/01				
US 2015-0210634 A1	2015/07/30				
US 2016-0355471 A1	2016/12/08				
US 9464043 B2	2016/10/11				
WO 2015-051597 A1	2015/04/16				
US 2013-0267694 A1	2013/10/10	AU 2013-247304 A1	2013/10/17		
		AU 2013-247304 B2	2017/03/30		
		CA 2867057 A1	2013/10/17		
		CN 104334568 A	2015/02/04		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		EP 2836500 A1	2015/02/18
		IL 234800 A	2014/12/31
		JP 2015-514118 A	2015/05/18
		KR 10-2015-0001811 A	2015/01/06
		US 2016-0207952 A1	2016/07/21
		US 9193751 B2	2015/11/24
		US 9725478 B2	2017/08/08
		WO 2013-152476 A1	2013/10/17
		WO 2013-152654 A1	2013/10/17