



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년03월31일

(11) 등록번호 10-1506935

(24) 등록일자 2015년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07G 3/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7022926

(22) 출원일자(국제) 2008년04월01일

심사청구일자 2013년03월19일

(85) 번역문제출일자 2009년11월02일

(65) 공개번호 10-2010-0016151

(43) 공개일자 2010년02월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/059047

(87) 국제공개번호 WO 2008/122014

국제공개일자 2008년10월09일

(30) 우선권주장

60/909,672 2007년04월02일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020060002818 A*

JP2004359630 A*

KR1020070038572 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

테라코스, 인코포레이티드

미국 매사추세츠 말보로우 세다르 힐 스트리트
225 슈트 200 (우: 01752)

(72) 발명자

챈, 위안웨이

미국 06473 코네티컷 노쓰 헤이번 블루 릿지 레인
15

펭, 얀

중국 07657 뉴저지 럭지필드 엘리자베쓰 스트리트
850 세컨드 플로어

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남앤드남

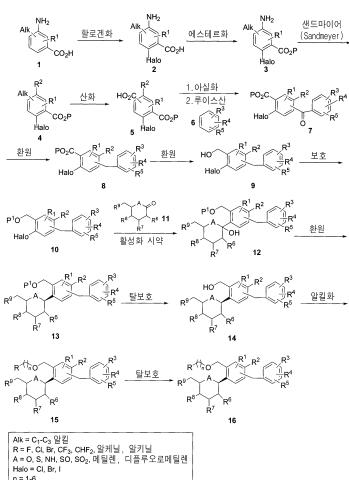
전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 이재영

(54) 발명의 명칭 벤질릭 글리코시드 유도체 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 나트륨 의존성 글루코오스 공동수송체(cotransporter)인 SGLT에 대해 억제 효과를 지닌 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약제 조성물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 합성 중간체, 및 SGLT 억제에 의해 영향을 받는 질병 및 질환을 치료하기 위해 상기 화합물을 독립적으로 사용하거나 다른 치료제와 병용하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1

$\text{Alk} = \text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬
 $\text{A} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{CF}_3, \text{CHF}_2$ 할로겐, 일기날
 $\text{A} = \text{O}, \text{S}, \text{NH}, \text{SO}, \text{SO}_2$ 메틸렌, 디메틸eno
 $\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$
 $n = 1\text{--}6$

(72) 발명자

쉬, 바이화

중국 201200 상하이 푸동 뉴 에어리어 이스트 후아시아 로드 1152 빌딩 넘버 9 룸 502

엘브이, 빈화

중국 201203 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 세컨드 장지양 탐슨 가든 천휘 로드 825 빌딩 42 룸 1303

시드, 브라이언

미국 02114 매사추세츠 보스턴 호손 플레이스 2 아파트먼트 2제이

하드, 마이클 제이.

미국 92109 캘리포니아 샌디에고 베이사이드 레인 2977

쳉, 화웨이

중국 201206 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 동루 로드 2000 #4 룸 901

셍, 젤린

미국 08502 뉴저지 벨 메드 프랭클린 드라이브 82

쉬, 민

중국 201206 상하이 민항 바오쳉 로드 농 158 넘버 14 룸 902

왕, 콩나

중국 201203 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 추안샤 타운 신데 로드 785 빌딩 3 룸 301

두, 지안

중국 201800 상하이 지아딩 디스트릭트 칭허 로드 420 빌딩 49 룸 102

장, 펠리

중국 201204 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 왕방 시티 가든 롱양 로드 1880 빌딩 33 룸 602

쉬, 거

중국 201203 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 리우밍 가든 광란 로드 1155 빌딩 36 룸 301

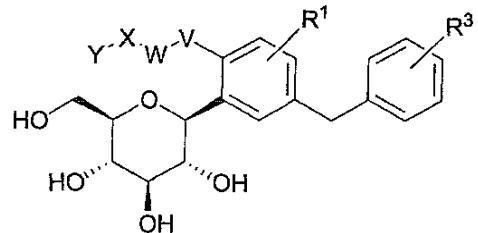
우, 율린

중국 200127 상하이 푸동 뉴 디스트릭트 싸우스 푸동 로드 2169 룸 502

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식을 지진 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

V는 산소 또는 단일 결합이고;

W는 C₁-C₆ 알킬렌이며;

X는 산소 또는 황이고;

Y는 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₅-C₁₀ 시클로알케닐, (C₁-C₄ 알킬옥시)C₁-C₃ 알킬, (C₂-C₄ 알케닐옥시)C₁-C₃ 알킬 및 (C₃-C₁₀ 시클로알킬옥시)C₁-C₃ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 Y는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않고, Y는 염소, 히드록시, C₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환되며, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기에서 1개 또는 2개의 메틸렌(methylene) 기는 서로 독립적으로 0에 의해 대체되거나 대체되지 않고, 1개 또는 2개의 메티네(methyne) 기는 N에 의해 대체되거나 대체되지 않으며, 여기서 상기 임의적 대체에 의해 형성된 혜테로사이클은 혜테로아릴이 아니고;

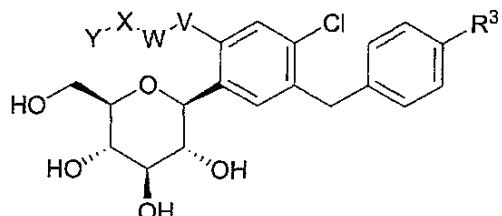
R¹은 수소, 할로, C₁-C₆ 알킬 및 C₃-C₁₀ 시클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되고;

R³는 수소, 할로, 히드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬 및 C₃-C₁₀ 시클로알킬옥시로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 R³는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않는다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

하기 화학식을 지진 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

V는 산소 또는 단일 결합이고;

W는 C₁-C₆ 알킬렌이고;

X는 산소 또는 황이고;

Y는 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, (C₁-C₄ 알킬옥시)C₁-C₃ 알킬, (C₂-C₄ 알케닐옥시)C₁-C₃ 알킬 및 (C₃-C₁₀ 시클로알킬옥시)C₁-C₃ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 Y는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않고, Y는 염소, 히드록시, C₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환되며, 시클로알킬 기에서 1개 또는 2개의 메틸렌기는 서로 독립적으로 0에 의해 대체되거나 대체되지 않고;

R³는 에틸, 에테닐, 에티닐 및 에톡시로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 3

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)프로판-2-온;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-((2,3-디히드록시프로포록시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-히드록시프로포록시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((프로프-2-이닐옥시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-히드록시에톡시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로에톡시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-메톡시에톡시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-플루오로프로포록시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-히드록시-3-메톡시프로포록시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(알릴옥시)에틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-플루오로에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((3-히드록시프로포록시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(프로프-2-օ닐옥시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라
히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(부트-2-օ닐옥시)에틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히
드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-(프로프-2-օ닐옥시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트
라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(알릴옥시)에톡시)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-
2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((부트-2-օ닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-
2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-
2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((부트-2-օ닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-메톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히
드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(5-(4-(알릴옥시)벤질)-2-(알릴옥시메틸)-4-클로로페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-
2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((부트-2-օ닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-히드록시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라
히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(프로프-2-օ닐옥시)메틸)페닐)-3,4,5-트리히드록시테트라
히드로-2H-페란-2-일)메틸 아세테이트;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(프로프-2-օ닐옥시)에톡시)페닐)-6-(히드록시메틸)테트
라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(부트-2-օ닐옥시)에톡시)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라
히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-(2-플루오로에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라
히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(부트-2-օ닐옥시)프로필)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트
라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(트리플루오로메톡시)에톡시)페닐)-6-(히드록시메틸)테트
라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)페닐)-6-(히드록시메
틸)테트라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((부트-3-օ닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-
2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-
2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로프로포кси)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트
라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로프로포кси)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트
라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-((프로프-2-이닐옥시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올; 및

((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-((프로프-2-이닐옥시)메틸)페닐)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸 아세테이트;로 구성된 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제 1항에 있어서,

화합물이 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(알릴옥시)에틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-플루오로에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(프로프-2-이닐옥시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(부트-2-이닐옥시)에틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-(프로프-2-이닐옥시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(알릴옥시)에톡시)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(프로프-2-이닐옥시)에톡시)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(부트-2-이닐옥시)프로필)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올; 및

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올;로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 약제학적 유효량으로 포함하는, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 고혈당증(hyperglycemia), 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군(metabolic syndrome) 및 고인슐린혈증(hyperinsulinemia)으로 이루어진 군에서 선택된 질병의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 1형 당뇨병 또는 2형 당뇨병의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 조성물은 항당뇨병제, 지질저하/지질조절(lipid-lowering/lipid-modulating) 약물, 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물, 항비만제, 항고혈압제, 항고요산혈증제(antihyperuricemic agent), 만성 심부전을 치료하기 위한 약물 및 죽상경화증을 치료하기 위한 약물로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 추가 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여되기 위해 제조된 약제학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

본 출원은 2007년 4월 2일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 60/909,672를 우선권으로 주장하며, 상기 가출원의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 연방정부 후원을 받은 연구 및 개발하에서 이루어진 발명에 대한 권리에 관한 진술

[0004] 해당사항 없음

발명의 배경

[0006] 세계보건기구에 따르면, 전세계적으로 약 1억 5천만명의 사람들이 당뇨병을 앓고 있다. 당뇨병의 2가지 주요 형태는 혜장이 인슐린을 생성하지 못하는 1형 당뇨병과, 신체가 생성된 인슐린에 대해 적절하게 반응하지 못하는 (인슐린 내성) 2형 당뇨병이다. 전체 당뇨병 환자의 약 90%를 차지하므로, 2형 당뇨병이 단연 가장 일반적이다. 당뇨병의 둘 모두의 유형에서, 인슐린 작용 또는 인슐린에 대한 적절한 반응이 없는 경우 혈청 글루코오스의 수준 상승 (고혈당증(hyperglycemia))이 초래된다. 당뇨병과 관련된 심각한 합병증은 망막병증 (시력 손상 또는 실명을 야기함), 심혈관 질병, 신장병증, 신경병증, 케양 및 당뇨성 족부 질병(diabetic foot disease)을 포함한다.

[0007] 1형 당뇨병에 걸린 사람은 현재 인슐린 요법을 필요로 한다. 많은 경우 2형 당뇨병은 식이요법과 운동에 의해 관리될 수 있지만, 또한 약물 개입이 자주 요구된다. 2형 당뇨병에 걸린 환자의 약 3분의 1에 의해 필요한 인슐린 이외에, 현재의 항당뇨병 요법은 비구아니드(biguanide) (이는 간에서 글루코오스 생성을 감소시키고 인슐린에 대한 감수성을 증가시킴), 설포닐우레아와 메글리티니드(meglitinide) (이는 인슐린 생성을 자극시킴), 알파-글루코시다제 억제제 (이는 전분 흡수 및 글루코오스 생성을 늦춤), 및 티아졸리딘디온 (이는 인슐린 감수성을 증가시킴)을 포함한다. 이러한 약제들은 종종 병용하여 사용되는데, 그런 후에도 적당한 혈당 조절을 제공할 수 없거나 요망되지 않는 부작용을 생성시킬 수 있다. 이러한 부작용은 유산산증(lactic acidosis) (비구아니드), 저혈당증 (설포닐우레아), 및 부종(edema) 및 체중 증가 (티아졸리딘디온)를 포함한다. 따라서, 개선된 혈당 조절을 제공하며 상기 유해 효과가 없는 신규한 항당뇨병제가 크게 요망된다.

[0008] 당뇨병 및 관련 장애에서 치료적 개입을 위한 한 가지 유망한 표적은 신장의 글루코오스 수송 시스템이다. 세포에 의한 글루코오스 수송은 촉진성(facilitative) ("수동") 글루코오스 수송체 (GLUT) 또는 나트륨 의존성 ("능동") 글루코오스 공동수송체(cotransporter) (SGLT)에 의해 수행된다. SGLT1은 주로 장 브러시 보더(intestinal brush border)에서 발견되며, SGLT2는 신장 근위세뇨관에 국재화되고 신장의 글루코오스 재흡수의 대부분을 담당하는 것으로 알려져 있다. 최근 연구는 신장 SGLT를 억제하는 것이 소변으로 배출되는 글루코오스의 양을 증가시킴으로써 고혈당증을 치료하기 위한 유용한 방법일 수 있음을 제시한다 (Arakawa K, et al., Br J Pharmacol 132:578-86, 2001; Oku A, et al., Diabetes 48:1794-1800, 1999). 이러한 치료 방법의 잠재성은 정상적인 혈청 글루코오스 수준의 존재 그리고 일반적인 신장 기능부전 또는 다른 질병의 부재하에서의 소변 글루코오스 배출을 특징으로 하는 명백히 양성인 종후군인 가족성 신장성 당뇨(familial renal glucosuria) 환자에서 SGLT2 유전자의 돌연변이가 일어난다는 최근 결과에 의해 추가로 뒷받침된다 (Santer R, et al., J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003). 따라서, SGLT, 특히 SGLT2를 억제하는 화합물은 항당뇨병 약물로서 사용하기에 유망한 후보체이다. SGLT를 억제하기 위해 유용한 것으로 이미 공지된 화합물은 C-글리코시드 유도체 (예를 들어, US6414126, US6936590, US20050209166, US20050233988, WO2005085237, US7094763, US20060122126 및 WO2006108842에 기재된 것들), O-글리코시드 유도체 (예를 들어, US6683056, US20050187168, US20060166899, US20060234954 및 US20060247179에 기재된 것들), 시클로헥산 유도체 (예를 들어, WO2006011469에 기재된 것들), 및 티오-글루코파라노시드 유도체 (예를 들어, US20050209309 및 WO2006073197에 기재된 것들)을 포함한다.

발명의 간단한 개요

[0010] 본 발명은 나트륨 의존성 글루코오스 공동수송체인 SGLT에 대해 억제 효과를 지닌 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 약제 조성물, 상기 화합물을 제조하는 방법, 합성 중간체, 및 SGLT 억제에 의해 영향을 받는 질병 및 질환을 치료하기 위해 상기 화합물을 독립적으로 사용하거나 다른 치료제와 병용하여 사용하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1 내지 8은 본 발명의 화합물에 대한 일반 합성 반응식을 제공한다.

[0013] 도 9 내지 15는 하기 실시예에 기재된 화합물에 대한 보다 구체적인 합성 반응식을 제공한다.

발명의 상세한 설명

정의

[0016] 본원에 사용된 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 선택된 1가의 할로겐 라디칼 또는 원

자를 의미한다. 바람직한 할로 기는 플루오로, 클로로 및 브로모이다.

[0017] 본원에 사용된 용어 "적절한 치환기"는 화학적으로 그리고 약제학적으로 허용되는 기, 즉, 본 발명의 화합물의 제조를 현저하게 간섭하지 않거나 본 발명의 화합물의 효능을 무효화시키지 않는 잔기를 의미한다. 이러한 적절한 치환기는 당업자에 의해 통상적으로 선택될 수 있다. 적절한 치환기는 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 할로알콕시, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₈ 시클로알케닐, (C₃-C₈ 시클로알킬)C₁-C₆ 알킬, (C₃-C₈ 시클로알킬)C₂-C₆ 알케닐, (C₃-C₈ 시클로알킬)C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₇ 헤테로시클로알킬, (C₃-C₇ 헤테로시클로알킬)C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 카르복시, 옥소, 살파닐, C₁-C₆ 알킬살파닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아르알콕시, 헤�테로아르알콕시, 니트로, 시아노, 아미노, C₁-C₆ 알킬아미노, 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노, 카르바모일, (C₁-C₆ 알킬)카르보닐, (C₁-C₆ 알콕시)카르보닐, (C₁-C₆ 알킬)아미노카르보닐, 디-(C₁-C₆ 알킬)아미노카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, (C₁-C₆ 알킬)설포닐 및 아릴설포닐로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 적절한 치환기로서 상기 열거된 기들은 적절한 치환기가 추가로 치환되거나 비치환될 수 있다는 것을 제외하고는 이하 정의한 바와 같다.

[0018] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알킬"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 지시된 탄소 원자수를 지닌 1가의 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 상기 라디칼은 선형 또는 분지형 사슬일 수 있고, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 알킬 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 이소프로필, 이소부틸, 이소펜틸, 아밀, 2차-부틸, 3차-부틸, 3차-펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-도데실, n-테트라데실, n-헥사데실, n-옥타데실, n-에이코실 등을 포함한다. 바람직한 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

[0019] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 지시된 탄소 원자수 및 하나 이상의 탄소-탄소 2중 결합을 지닌 1가의 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 상기 라디칼은 E 또는 Z 형태로 존재하는 선형 또는 분지형 사슬일 수 있고, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 알케닐 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부테닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 4-메틸-2-펜테닐, 1,3-펜타디에닐, 2,4-펜타디에닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함한다. 바람직한 알케닐 기는 비닐, 1-프로페닐 및 2-프로페닐을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

[0020] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 지시된 탄소 원자수 및 하나 이상의 탄소-탄소 3중 결합을 지닌 1가의 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 상기 라디칼은 선형 또는 분지형 사슬일 수 있고, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 알키닐 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-펜티닐, 3-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐 등을 포함한다. 바람직한 알키닐 기는 에티닐, 1-프로피닐 및 2-프로피닐을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

[0021] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 카르보시클릭 고리를 형성하는 3개 이상의 탄소를 지닌 1가의 지환족(alicyclic) 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다. 시클로알킬 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐 등을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

[0022] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "시클로알케닐"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 카르보시클릭 고리를 형성하는 3개 이상의 탄소 및 하나 이상의 탄소-탄소 2중 결합을 지닌 1가의 지환족 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다. 시클로알케닐의 예시적인 예들은 비제한적으로 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 등을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

- [0023] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알킬렌", "알케닐렌", "알키닐렌", "시클로알킬렌" 및 "시클로알케닐렌"은 각각 상기 정의한 바와 같은 용어인 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐 라디칼로부터 수소 원자의 제거에 의해 형성되는 2가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다.
- [0024] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 카르보시클릭 고리를 형성하는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 지닌 1가의 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다. 아릴 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 폐닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐 등을 포함한다. 바람직한 아릴 기는 폐닐 및 나프틸이며, 이는 할로, 시아노, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, C₁-C₃ 알콕시, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된 동일하거나 상이한 적절한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환된다.
- [0025] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 고리내의 하나 이상의 탄소가 N, S 및 O로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체된, 상기 정의한 바와 같은 시클로알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클로알킬의 예시적인 예들은 비제한적으로 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐 등을 포함한다.
- [0026] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 2개 내지 9개의 탄소 및 N, S 및 O로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 지녀서 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 융합된 바이시클릭 고리를 형성하는 1가의 방향족 헤테로시클릭 라디칼을 지칭하며, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다. 헤테로아릴 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조트리아지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티악솔릴(benzothiaxolyl), 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 5원 또는 6원 모노시클릭 헤�테로아릴 고리는 피리딜, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴 티에닐 등을 포함한다. 1개 내지 4개의 헤�테로원자를 지닌 8원 내지 10원 바이시클릭 헤�테로아릴 고리는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조트리아지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 티에노피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 벤조티악솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 인다졸릴 등을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 시아노, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, C₁-C₃ 알콕시, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기를 포함한다.
- [0027] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알콕시" 및 "알킬옥시"는 단독으로 또는 결합된 형태로, 알킬-O-형태의 지방족 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 정의한 바와 같다. 알콕시 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 메톡시, 에톡시, 프로포시, 이소프로포시, 부톡시, 이소부톡시, 3차 부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 3차 펜톡시, 헥속시, 이소헥속시, 햅톡시, 옥톡시 등을 포함한다. 바람직한 알콕시 기는 메톡시 및 에톡시를 포함한다.
- [0028] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 상기 기재된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 할로알킬 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 클로로메틸, 디클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리클로로에틸 등을 포함한다.
- [0029] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로겐으로 치환된 상기 기재된 바와 같은 알콕시 라디칼이다. 할로알콕시 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 등을 포함한다.
- [0030] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "카르바모일"은 -C(O)NH(R) 형태의 1가 라디칼을 지칭하며, 여기서 R은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₃-C₆ 시클로알킬 또는 아릴이고 이들 용어는 상기 정의한 바와 같다.
- [0031] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "디-(C₁-C₃ 알킬)아미노" 및 "디-(C₁-C₆ 알킬)아미노"는 단독으로

또는 결합된 형태로, 각각 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₆ 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다.

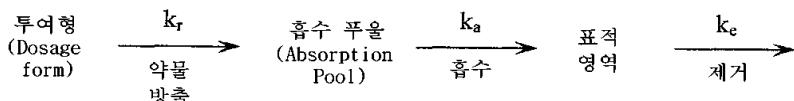
[0032] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 및 "치료"는 이러한 용어가 적용되는 질병 또는 질환 또는 이러한 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키거나, 상기 질병 또는 질환 또는 이의 증상의 진행을 지체 또는 반전시키거나, 상기 질병 또는 질환 또는 이의 증상을 완화 또는 예방시키는 것을 지칭한다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "투여하는"이란 피검체로의 경구 투여, 좌제로서 투여, 국소 접촉(topical contact), 정맥내, 복강내, 근내, 병변내, 비내 또는 피하 투여, 또는 서방형(slow-release) 장치, 예를 들어 미니-삼투 펌프(mini-osmotic pump)의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막(transmucosal) (예를 들어, 경구, 비강, 질, 직장 또는 경피) 경로를 포함하는 임의의 경로에 의해 이루어진다. 비경구 투여는 예를 들어 정맥내, 근내, 세동맥내(intra-arteriole), 피내, 피하, 복강내, 심실내 및 두개내 투여를 포함한다. 다른 전달 방식은 비제한적으로 리포솜 제형, 정맥내 주입, 경피 패치 등을 사용하는 것을 포함한다.

[0034] 본원에 사용된 용어 "전구약물(prodrug)"은 투여 후에 특정한 화학적 또는 생리학적 작용을 통해 생체내에서 생물학적으로 활성인 화합물을 방출하는 전구체 화합물을 지칭한다 (예를 들어, 전구약물은 생리적 pH에 도달시에 또는 효소 작용을 통해 생물학적으로 활성인 화합물로 전환됨). 전구약물 자체는 요망되는 생물학적 활성을 결여하거나 지닐 수 있다.

[0035] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 비제한적으로 시험관내 합성 또는 인시튜(in situ) 또는 생체내 생성을 포함하는 임의의 수단에 의해 생성된 분자를 지칭한다.

[0036] "조절 방출", "지속 방출", "연장 방출" 및 "시한 방출(timed release)"은 상호교환적으로 약물의 방출이 즉시적이지 않은 임의의 약물 함유 제형을 지칭하는 것으로 의도되는데, 즉, "조절 방출" 제형의 경우, 경구 투여는 흡수 푸울(pool)내로의 약물의 즉시 방출을 초래하지 않는다. 상기 용어들은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]에 정의된 "비즉시 방출(nonimmediate release)"과 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 논의되는 바와 같이, 즉시 및 비즉시 방출은 하기 도식을 참조로 하여 속도론적으로 정의될 수 있다:



[0037]

[0038] "흡수 푸울"이란 특정 흡수 부위에 투여되는 약물의 용액을 나타내고, k_r, k_a 및 k_e는 각각 (1) 제형으로부터의 약물의 방출, (2) 흡수 및 (3) 제거에 대한 1차 속도 상수이다. 즉시 방출 투여형의 경우, 약물 방출에 대한 속도 상수 k_r은 흡수 속도 상수 k_a 보다 훨씬 크다. 조절 방출 제형의 경우, 그 반대가 성립하는데, 즉, k_r < k_a이며, 그 결과 투여형(dosage form)으로부터의 약물의 방출 속도는 표적 영역으로의 약물의 전달에서 속도 제한 단계가 된다.

[0039] "지속 방출" 및 "연장 방출"이란 용어는 연장된 시간, 예를 들어 12시간 또는 그 보다 긴 시간에 걸쳐 약물의 점진적인 방출을 제공하지만 바람직하게는 반드시 그런 것은 아니지만 연장된 시간에 걸쳐 약물의 실질적으로 일정한 혈중 수준을 초래하는 약물 제형을 지칭하도록 이를 용어의 통상적인 의미로 사용된다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "지연 방출"은 온전한 상태로 위를 통과하여 소장에서 용해되는 억제 제제를 지칭한다.

일반적 사항

[0041] 본 발명은 나트륨 의존성 글루코오스 공동수송체인 SGLT, 바람직하게는 SGLT2에 대해 억제 효과를 지닌 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명에 따른 일부 화합물은 나트륨 의존성 글루코오스 공동수송체인 SGLT1에 대해 억제 효과를 지닌다. SGLT를 억제하는 능력으로 인해, 본 발명의 화합물은 SGLT 활성, 특히 SGLT2 활성의 억제에 의해 영향을 받는 임의의 그리고 모든 질환 및 질병의 치료 및/또는 예방을 위해 적합한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 비제한적으로 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증(hyperglycemia), 당뇨 합병증 (예를 들어, 망막병증, 신장병증 [예를 들어, 진행성 신장병], 신경병증, 궤양, 미세혈관병증(microangiopathy) 및 거대혈관병증(macroangiopathy), 및 당뇨성 족부 질병), 인슐린 내성, 대사 증후군(metabolic syndrome) (X 증후군), 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 고혈압, 고요산혈증(hyperuricemia), 비만, 부종(edema), 이상지질혈증

(dyslipidemia), 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 질병을 포함하는 질병 및 질환, 특히 대사 장애의 예방 및 치료를 위해 적합하다.

[0043] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[0044] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 탐체 중에 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0045] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 합성 중간체 및 방법을 제공한다.

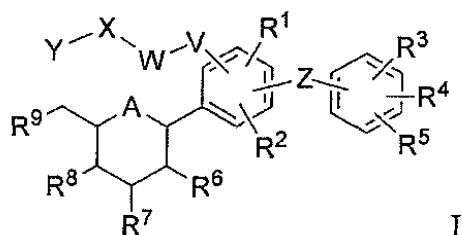
[0046] 또한, 본 발명은 SGLT 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 질병 및 질환을 치료하기 위해 본 발명에 따른 화합물을 독립적으로 사용하거나 다른 치료제와 병용하여 사용하는 방법을 제공한다.

[0047] 또한, 본 발명은 SGLT 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 질병 및 질환을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위해 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

상세한 구체예

화합물 및 제조 방법

[0049] 한 가지 일면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:



[0051]

[0052] 상기 식에서,

[0053] A는 산소; 황; SO; SO₂; 할로, 히드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬 및 C₃-C₆ 시클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 메틸렌; 할로, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬 및 C₃-C₆ 시클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 C₃-C₅ 1,1-시클로알킬렌; 또는 NR^a이고;

[0054] V는 산소; 황; SO; SO₂; 또는 단일 결합이고;

[0055] W는 C₁-C₆ 알킬렌, C₂-C₆ 알케닐렌, C₂-C₆ 알키닐렌, C₃-C₁₀ 시클로알킬렌 또는 C₅-C₁₀ 시클로알케닐렌이며;

[0056] 여기서 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 시클로알킬렌 및 시클로알케닐렌기는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고 염소, 히드록시, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₃-C₆ 시클로알킬, C₃-C₆ 시클로알킬옥시, C₅-C₁₀ 시클로알케닐 또는 C₅-C₁₀ 시클로알케닐옥시로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있고,

[0057] 시클로알킬렌 및 시클로알케닐렌기에서, 1개 또는 2개의 메틸렌기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO, SO₂ 또는 NR^b에 의해 대체되거나 대체되지 않고, 1개 또는 2개의 메티네(methyne)기는 N에 의해 대체되거나 대체되지 않고;

[0058] X는 산소; 황; SO; 또는 SO₂이고;

[0059] Y는 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₅-C₁₀ 시클로알케닐, (C₅-C₁₀ 시클로알케닐)C₁-C₃ 알킬, (C₃-C₁₀ 시클로알킬)C₂-C₄ 알케닐, C₃-C₆ 시클로알킬리덴메틸, (C₅-C₁₀ 시클로알케닐)C₂-C₄ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬옥시)C₁-C₃ 알킬, (C₂-C₄ 알케닐옥시)C₁-C₃ 알킬, (C₃-C₁₀ 시클로알킬옥시)C₁-C₃ 알킬, (C₁-C₄ 알킬아미노)C₁-C₃ 알킬, 디-(C₁-C₃ 알킬아미노)C₁-C₃

알킬, (C_1-C_6 알킬)카르보닐(C_1-C_3)알킬, (C_2-C_6 알케닐)카르보닐(C_1-C_3)알킬, (C_2-C_6 알키닐)카르보닐(C_1-C_3)알킬, (아릴카르보닐) C_1-C_3 알킬, (헤테로아릴카르보닐) C_1-C_3 알킬, (C_1-C_6 알킬설포닐) C_1-C_3 알킬, (C_2-C_6 알케닐설포닐) C_1-C_3 알킬, (C_2-C_6 알키닐설포닐) C_1-C_3 알킬, (아릴설포닐) C_1-C_3 알킬, (헤테로아릴설포닐) C_1-C_3 알킬, (C_1-C_6 알킬)아미노카르보닐(C_1-C_3)알킬, (C_2-C_6 알케닐)아미노카르보닐(C_1-C_3)알킬, (C_2-C_6 알키닐)아미노카르보닐(C_1-C_3)알킬, (아릴아미노카르보닐) C_1-C_3 알킬, (헤테로아릴아미노카르보닐) C_1-C_3 알킬, (C_1-C_6 알킬)카르보닐, (C_2-C_6 알케닐)카르보닐, 아릴카르보닐 또는 헤테로아릴카르보닐이며;

[0060] 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고 염소, 히드록시, C_1-C_3 알콕시, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_6 시클로알킬옥시, C_5-C_{10} 시클로알케닐, C_5-C_{10} 시클로알케닐옥시 및 NR^bR^c 로 구성된 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있고,

[0061] 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서, 1개 또는 2개의 메틸렌 기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO, SO_2 또는 NR^b 에 의해 대체되거나 대체되지 않고, 1개 또는 2개의 메틴 기는 N에 의해 대체되거나 대체되지 않으며, 여기서 상기 임의적 대체에 의해 형성된 헤테로사이클은 헤�테로아릴이 아니고,

[0062] 여기서 V가 산소, 황 또는 단일 결합이고 W가 C_1-C_6 알킬렌, C_2-C_6 알케닐렌 또는 C_2-C_6 알키닐렌인 경우, Y는 C_1-C_6 알킬이 아니거나;

[0063] X는 NR^a 이고 Y는 C_1-C_6 알킬설포닐, C_2-C_6 알케닐설포닐, C_2-C_6 알키닐설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, C_1-C_6 알킬설피닐, 아릴설피닐, 헤테로아릴설피닐, (C_1-C_6 알킬)카르보닐, (C_2-C_6 알케닐)카르보닐, (C_2-C_6 알키닐)카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, (C_1-C_6 알킬)아미노카르보닐, (C_2-C_6 알케닐)아미노카르보닐, (C_2-C_6 알키닐)아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 헤테로아릴아미노카르보닐, (C_1-C_6 알킬설포닐) C_1-C_3 알킬, (C_2-C_6 알케닐설포닐) C_1-C_3 알킬, (C_2-C_6 알키닐설포닐) C_1-C_3 알킬, (C_1-C_6 알킬설피닐) C_1-C_3 알킬, (C_2-C_6 알케닐설피닐) C_1-C_3 알킬, (C_2-C_6 알키닐설피닐) C_1-C_3 알킬, (C_1-C_6 알킬)아미노카르보닐(C_1-C_3)알킬, (C_2-C_6 알케닐)아미노카르보닐(C_1-C_3)알킬, (C_2-C_6 알키닐)아미노카르보닐(C_1-C_3)알킬, (아릴아미노카르보닐) C_1-C_3 알킬 또는 (헤테로아릴아미노카르보닐) C_1-C_3 알킬이며;

[0064] 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고,

[0065] R^a가 H 또는 (C_1-C_4 알킬)카르보닐인 경우, Y는 (C_1-C_6 알킬)카르보닐 또는 아릴카르보닐이 아니고;

[0066] Z는 산소; 황; SO; SO_2 ; 1,1-시클로프로필렌; 카르보닐; 또는 할로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_6 시클로알킬 및 C_3-C_6 시클로알킬옥시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 2개의 치환기로 치환되거나 비치환된 메틸렌이고;

[0067] R¹은 수소, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, (C_3-C_{10})시클로알킬-(C_1-C_3)알킬, (C_2-C_4 알케닐) C_1-C_3 알킬옥시, (C_2-C_4 알키닐) C_1-C_3 알킬옥시, (C_3-C_{10} 시클로알킬) C_2-C_4 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬리텐메틸, (C_3-C_{10} 시클로알킬옥시) C_1-C_3 알킬, C_5-C_{10} 시클로알케닐, (C_5-C_{10})시클로알케닐-(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_4 알킬옥시) C_1-C_3 알킬, (C_1-C_4 알킬아미노) C_1-C_3 알킬, 디-(C_1-C_3 알킬아미노) C_1-C_3 알킬, 아릴, 헤테로아릴, (C_1-C_4 알킬)카르보닐, 아릴카르보닐, 헤�테로아릴카르보닐, 히드록시카르보닐, 아미노카르보닐, (C_1-C_4 알킬)아미노카르보닐, 디-(C_1-C_3 알킬)아미노카르보닐, 피롤리딘-1-일카르보닐, 피페리딘-1-일카르보닐, 모르폴린-4-일카르보닐, 피페라진-1-일카르보닐, 4-(C_1-C_4 알킬)피페라진-1-일카르보닐, (C_1-C_4 알킬옥시)카르보닐, 아미노, C_1-C_4 알킬아미노, 디-(C_1-C_3 알킬)아미노, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르폴린-4-일, 피페라진-1-일, 4-(C_1-C_4 알킬)피

페라진-1-일, (C_1-C_4 알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, C_1-C_4 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노, C_1-C_6 알킬옥시, C_3-C_{10} 시클로알킬옥시, C_5-C_7 시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (아릴) C_1-C_3 알킬옥시, (헤테로아릴) C_1-C_3 알킬옥시, C_1-C_4 알킬설플라닐, C_1-C_4 알킬설플라닐, C_1-C_4 알킬설플라닐, C_3-C_{10} 시클로알킬설플라닐, C_3-C_{10} 시클로알킬설플라닐, C_5-C_{10} 시클로알케닐설플라닐, C_5-C_{10} 시클로알케닐설플라닐, C_5-C_{10} 시클로알케닐설플라닐, C_5-C_{10} 시클로알케닐설플라닐, 아릴설플라닐, 아릴설플라닐, 아릴설플라닐, 히드록시, 시아노 또는 니트로이며;

[0068] 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고 염소, 히드록시, C_1-C_3 알콕시 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있고,

[0069] 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서, 1개 또는 2개의 메틸렌기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO 또는 SO_2 에 의해 대체되거나 대체되지 않고,

[0070] N-헤테로시클로알킬 기 또는 부분에서, 메틸렌기는 CO 또는 SO_2 에 의해 대체되거나 대체되지 않을 수 있고;

[0071] R^2 는 수소, 할로, 히드록시, C_1-C_4 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, C_5-C_{10} 시클로알케닐, C_1-C_4 알킬옥시, C_3-C_{10} 시클로알킬옥시, 시아노 또는 니트로이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기 또는 부분은 플루오르에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있거나,

[0072] R^1 과 R^2 가 폐널 고리의 인접 C 원자에 결합되는 경우, R^1 과 R^2 는 함께 결합하여 C_3-C_5 알킬렌, C_3-C_5 알케닐렌 또는 부타디에닐렌 다리(bridge)를 형성할 수 있는데, 이러한 다리는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고 염소, 히드록시, C_1-C_3 알콕시 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있으며, 여기서 1개 또는 2개의 메틸렌기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO, SO_2 또는 NR^b에 의해 대체되거나 대체되지 않고, 1개 또는 2개의 메틴기는 N에 의해 대체되거나 대체되지 않을 수 있고;

[0073] R^3 는 수소, 할로, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, (C_3-C_{10})시클로알킬-(C_1-C_3)알킬, C_5-C_{10} 시클로알케닐, (C_5-C_{10})시클로알케닐-(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_4 알킬옥시) C_1-C_3 알킬, (C_3-C_{10} 시클로알킬옥시) C_1-C_3 알킬, (C_1-C_4 알킬아미노) C_1-C_3 알킬, 디-(C_1-C_3 알킬아미노) C_1-C_3 알킬, (C_3-C_{10} 시클로알킬) C_2-C_4 알케닐, C_3-C_6 시클로알킬리텐메틸, 아릴, 헤테로아릴, (C_1-C_4 알킬)카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 아미노카르보닐, (C_1-C_4 알킬)아미노카르보닐, 디-(C_1-C_3 알킬)아미노카르보닐, 피롤리딘-1-일카르보닐, 피페리딘-1-일카르보닐, 모르폴린-4-일카르보닐, 피페라진-1-일카르보닐, 4-(C_1-C_4 알킬)피페라진-1-일카르보닐, 히드록시카르보닐, (C_1-C_4 알킬옥시)카르보닐, C_1-C_4 알킬아미노, 디-(C_1-C_3 알킬)아미노, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모르풀린-4-일, 피페라진-1-일, 4-(C_1-C_4 알킬)피페라진-1-일, (C_1-C_4 알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴-카르보닐아미노, C_1-C_4 알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노, C_1-C_6 알킬옥시, C_3-C_{10} 시클로알킬옥시, C_5-C_7 시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (C_2-C_4 알케닐) C_1-C_3 알킬옥시, (C_2-C_4 알키닐) C_1-C_3 알킬옥시, (아릴) C_1-C_3 알킬옥시, (헤테로아릴) C_1-C_3 알킬옥시, C_1-C_4 알킬설플라닐, C_1-C_4 알킬설플라닐, C_3-C_{10} 시클로알킬설플라닐, C_3-C_{10} 시클로알킬설플라닐, C_5-C_{10} 시클로알케닐설플라닐, C_5-C_{10} 시클로알케닐설플라닐, 아릴설플라닐, 아릴설플라닐, 아릴설플라닐, 아미노, 히드록시, 시아노 또는 니트로이며;

[0074] 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고 염소, 히드록시, C_1-C_3 알콕시 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기로 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있고,

[0075] 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서, 1개 또는 2개의 메틸렌기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO 또는

는 SO_2 로 대체되거나 대체되지 않고,

[0076] N-헵테로시클로알킬 기 또는 부분에서, 메틸렌 기는 CO 또는 SO_2 에 의해 대체되거나 대체되지 않을 수 있고;

[0077] R^4 는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $C_1\text{-}C_3$ 알킬, $C_3\text{-}C_{10}$ 시클로알킬, $C_1\text{-}C_3$ 알킬옥시 또는 $C_3\text{-}C_{10}$ 시클로알킬옥시이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기 또는 부분은 플루오르에 의해 단일치환 또는 다중치환되거나 비치환될 수 있고,

[0078] R^3 과 R^4 가 폐닐 고리의 두 개의 인접 C 원자에 결합되는 경우, R^3 과 R^4 는 함께 결합하여 $C_3\text{-}C_5$ 알킬렌, $C_3\text{-}C_5$ 알케닐렌 또는 부타디에닐렌 다리를 형성하거나 형성하지 않을 수 있는데, 이러한 다리는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화될 수 있고 염소, 히드록시, $C_1\text{-}C_3$ 알콕시 및 $C_1\text{-}C_3$ 알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환될 수 있으며, 여기서 1개 또는 2개의 메틸렌 기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO, SO_2 또는 NR^b 에 의해 대체되거나 대체되지 않고, 1개 또는 2개의 메틴 기는 N에 의해 대체되거나 대체되지 않을 수 있고;

[0079] R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, $C_1\text{-}C_3$ 알킬, $C_3\text{-}C_{10}$ 시클로알킬 또는 $C_1\text{-}C_3$ 알킬옥시이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기 또는 부분은 플루오르에 의해 단일치환 또는 다중치환되거나 비치환될 수 있고;

[0080] R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 히드록시, ($C_1\text{-}C_{18}$ 알킬)카르보닐옥시, ($C_1\text{-}C_{18}$ 알킬)옥시카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴-($C_1\text{-}C_3$ 알킬)카르보닐옥시, ($C_3\text{-}C_{10}$ 시클로알킬)카르보닐옥시, 수소, 할로, $C_1\text{-}C_6$ 알킬, $C_2\text{-}C_6$ 알케닐, $C_2\text{-}C_6$ 알키닐, ($C_3\text{-}C_{10}$)시클로알킬-($C_1\text{-}C_3$)알킬, ($C_5\text{-}C_7$)시클로알케닐-($C_1\text{-}C_3$)알킬, 아릴-($C_1\text{-}C_3$)알킬, 헤테로아릴-($C_1\text{-}C_3$)알킬, $C_1\text{-}C_6$ 알킬옥시, $C_2\text{-}C_6$ 알케닐옥시, $C_2\text{-}C_6$ 알키닐옥시, $C_3\text{-}C_7$ 시클로알킬옥시, $C_5\text{-}C_7$ 시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, ($C_3\text{-}C_7$)시클로알킬-($C_1\text{-}C_3$)알킬옥시, ($C_5\text{-}C_7$)시클로알케닐-($C_1\text{-}C_3$)알킬옥시, 아릴-($C_1\text{-}C_3$)알킬옥시, 헤테로아릴-($C_1\text{-}C_3$)알킬옥시, 아미노카르보닐, 히드록시카르보닐, ($C_1\text{-}C_4$ 알킬)아미노카르보닐, 디-($C_1\text{-}C_3$ 알킬)아미노카르보닐, ($C_1\text{-}C_4$ 알킬옥시)카르보닐, 아미노카르보닐-($C_1\text{-}C_3$)알킬, ($C_1\text{-}C_4$ 알킬)아미노카르보닐-($C_1\text{-}C_3$)알킬, 디-($C_1\text{-}C_3$ 알킬)아미노카르보닐-($C_1\text{-}C_3$)알킬, 히드록시카르보닐-($C_1\text{-}C_3$)알킬, ($C_1\text{-}C_4$ 알킬옥시)카르보닐-($C_1\text{-}C_3$)알킬, ($C_3\text{-}C_7$)시클로알킬옥시-($C_1\text{-}C_3$)알킬, ($C_5\text{-}C_7$)시클로알케닐옥시-($C_1\text{-}C_3$)알킬, 아릴옥시-($C_1\text{-}C_3$)알킬, 헤테로아릴옥시-($C_1\text{-}C_3$)알킬, $C_1\text{-}C_4$ 알킬설포닐옥시, 아릴설포닐옥시, 아릴-($C_1\text{-}C_3$)알킬-설포닐옥시, 트리메틸실릴옥시, t-부틸디메틸실릴옥시 또는 시아노이며;

[0081] 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고 염소, 히드록시, $C_1\text{-}C_3$ 알콕시 및 $C_1\text{-}C_3$ 알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있고,

[0082] 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서 1개 또는 2개의 메틸렌 기는 서로 독립적으로 NR^b , O, S, CO, SO 또는 SO_2 에 의해 대체되거나 대체되지 않고;

[0083] R^a 는 독립적으로 H, $C_1\text{-}C_6$ 알킬, $C_3\text{-}C_6$ 시클로알킬 또는 ($C_1\text{-}C_4$ 알킬)카르보닐이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고;

[0084] R^b 는 독립적으로 H, $C_1\text{-}C_4$ 알킬 또는 ($C_1\text{-}C_4$ 알킬)카르보닐이며, 여기서 알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고;

[0085] R^c 는 독립적으로 H, $C_1\text{-}C_4$ 알킬, $C_3\text{-}C_6$ 시클로알킬, CHR^dR^e , SO_2R^d , C(O)OR^d 또는 $\text{C(O)NR}^d\text{R}^e$ 이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고;

- [0086] R^d 및 R^e 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬이며, 여기서 알킬 기는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있다.
- [0087] 폐닐 기상의 치환기의 결합이 폐닐 고리의 중심 근처에서 종결되는, 상기에서 그리고 하기에서 사용되는 모양은 달리 언급되지 않는 한 이러한 치환기가 수소 원자를 함유하는 폐닐 기의 임의의 자유로운 위치에 결합될 수 있음을 의미한다.
- [0088] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 호변이성질체 및 입체이성질체를 혼합물 형태로 또는 순수하거나 실질적으로 순수한 형태로 포함한다. 본 발명의 화합물은 탄소 원자에서 비대칭 중심을 지닐 수 있고, 이에 따라 화학식 I의 화합물은 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 형태로 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 모든 형태 이성질체 (예를 들어, 시스 및 트랜스 이성질체)와 모든 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체), 라세미, 부분입체이성질체 및 이러한 이성질체들의 다른 혼합물 뿐만 아니라 용매화물, 수화물, 동형(isomorph), 다형(polymorph) 및 호변이성질체가 본 발명의 범위에 속한다. 본 발명에 따른 화합물은 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물을 출발 물질로서 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 생성물은 크로마토그래피, 분별 결정 또는 당업자에게 공지된 다른 방법에 의해 분리될 수 있다.
- [0089] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 전구약물을 제공한다. 본 발명의 화합물의 전구약물은 비제한적으로 카르복실레이트 에스테르, 카르보네이트 에스테르, 헤미-에스테르(hemi-ester), 포스포리스 에스테르(phosphorus ester), 니트로 에스테르, 설페이트 에스테르, 설폐시드, 아미드, 카르바메이트, 아조 화합물, 포스파미드, 글리코시드, 에테르, 아세탈 및 캐탈을 포함한다. 전구약물 에스테르 및 카르보네이트는 예를 들어 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 히드록실 기를 알킬, 알콕시 또는 아릴 치환된 아실화 시약과 반응시켜서 메틸 카르보네이트, 아세테이트, 벤조에이트, 피발레이트 등을 생성시킴으로써 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 전구약물 에스테르의 예시적인 예들은 비제한적으로 카르복실 잔기를 지닌 화학식 I의 화합물로서, 자유 수소(free hydrogen)가 C_1-C_4 알킬, C_1-C_7 알카노일옥시메틸, 1-((C_1-C_5)알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C_1-C_5)알카노일옥시)-에틸, C_1-C_5 알콕시카르보닐옥시메틸, 1-((C_1-C_5)알콕시카르보닐옥시)에틸, 1-메틸-1-((C_1-C_5)알콕시카르보닐옥시)에틸, N-((C_1-C_5)알콕시카르보닐)아미노메틸, 1-(N-((C_1-C_5)알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-(C_1-C_2)알킬아미노(C_2-C_3)알킬 (예를 들어, 베타-디메틸아미노에틸), 카르바모일-(C_1-C_2)알킬, N,N-디(C_1-C_2)알킬카르바모일-(C_1-C_2)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C_2-C_3)알킬에 의해 대체된 화학식 I의 화합물을 포함한다. 올리고펩티드 변형 및 생분해성 중합체 유도체 (예를 들어 문헌 [Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995]에 기재된 것들)이 본 발명의 범위에 속한다. 적절한 전구약물을 선택하고 제조하는 방법은 예를 들어 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975]; 문헌 [H. Bundgaard, "Design of Prodrugs," Elsevier, 1985]; 및 문헌 ["Bioreversible Carriers in Drug Design," ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있다.
- [0090] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 전구약물의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 염기성 화합물의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉, 약리학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염 (예를 들어, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 바이타르트레이트, 숙시네이트, 말레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트 (1,1'-메틸렌-비스-2-히드록시-3-나프토에이트) 염)을 형성하는 것들이다. 본 발명의 산성 화합물의 약제학적으로 허용되는 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 염기는 비제한적으로 약리학적으로 허용되는 양이온, 예를 들어 알칼리 금속 양이온 (예를 들어, 칼륨, 리튬 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘), 암모늄 또는 수용성 아민 부가염, 예를 들어 N-메틸글루카민 (메글루민(meglumine)), 및 저급 알카놀암모늄 및 약제학적으로 허용되는 유기 아민 (예를 들어, 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 디메틸아민, 트리에탄올아민, 디에틸아민, t-부틸아민, t-옥틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸렌디아민, 히드록시에틸아민, 모르폴린, 피페라진, 데히드로아비에틸아민(dehydroabietylamine), 리신 및 구아니딘)의 다른 염기 염으로부터 유래된 것들을 포함하는, 상기 화합물과의 비독성 염기 염을 형성하는 것들이

다.

[0091] 또한, 본 발명은 동위원소로 표지된 화학식 I의 화합물로서, 하나 이상의 원자가 특정 원자 질량 또는 질량 번호를 지닌 하나 이상의 원자에 의해 대체된 화학식 I의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예들은 비제한적으로 수소, 탄소, 질소, 산소, 플루오르, 황 및 염소의 동위원소 (예를 들어, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S 및 ^{36}Cl)를 포함한다. 동위원소로 표지된 화학식 I의 화합물 및 이의 전구약물 뿐만 아니라 동위원소로 표지된 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 전구약물이 본 발명의 범위에 속한다. 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물은 이러한 화합물 및 이의 전구약물과 대사물의 조직 분포를 검정하는 데에 유용한데, 이러한 검정을 위해 바람직한 동위원소는 ^3H 및 ^{14}C 를 포함한다. 또한, 특정한 경우, 중수소 (^2H)와 같은 보다 무거운 동위원소에 의한 치환은 증가된 대사 안정성을 제공할 수 있으며, 이는 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건과 같은 치료적 이점을 제공한다. 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물 및 이의 전구약물은 동위원소로 표지되지 않은 시약 대신 동위원소로 표지된 시약을 사용함으로써 본원에 기재된 방법에 따라 일반적으로 제조될 수 있다.

[0092] 바람직한 구체예에서, A는 산소 또는 황이다. 특히 바람직한 구체예에서, A는 산소이다.

[0093] 바람직한 구체예에서, V는 산소, 황 또는 단일 결합이다. 특히 바람직한 구체예에서, V는 산소 또는 단일 결합이다.

[0094] 특정 바람직한 구체예에서, W는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌 또는 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬렌이며, 여기서 알킬렌 및 시클로알킬렌 기는 부분적으로 또는 완전히 플루오르화될 수 있고 염소, 히드록시, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환될 수 있고, 시클로알킬렌 기에서, 1개 또는 2개의 메틸렌 기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO, SO_2 또는 NR^b에 의해 대체되거나 대체되지 않는다.

[0095] 특히 바람직한 구체예에서, W는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌이다.

[0096] 특히 바람직한 구체예에서, X는 산소 또는 황이다.

[0097] 특정 바람직한 구체예에서, Y는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 히드록시알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 시클로알케닐, ($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬옥시) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, ($\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐옥시) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬 또는 ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬옥시) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고 염소, 히드록시, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시로 구성된 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있고, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서, 1개 또는 2개의 메틸렌 기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO, SO_2 또는 NR^b에 의해 대체되거나 대체되지 않고, 1개 또는 2개의 메틴 기는 N에 의해 대체되거나 대체되지 않으며, 여기서 상기 임의적 대체에 의해 형성된 헤테로사이클은 헤테로아릴이 아니다.

[0098] 바람직한 구체예에서, Z는 산소; 황; 또는 할로, 히드록시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬 및 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 시클로알킬옥시로 구성된 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되는 메틸렌이다. 특히 바람직한 구체예에서, Z는 메틸렌이다.

[0099] 특정 바람직한 구체예에서, R¹은 수소, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬, ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬옥시) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, ($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬옥시) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, ($\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬아미노) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 디-($\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬아미노) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬옥시, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 시클로알킬옥시, 히드록시, 시아노 또는 니트로이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화될 수 있다. 특히 바람직한 구체예에서, R¹은 수소, 할로 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬이다.

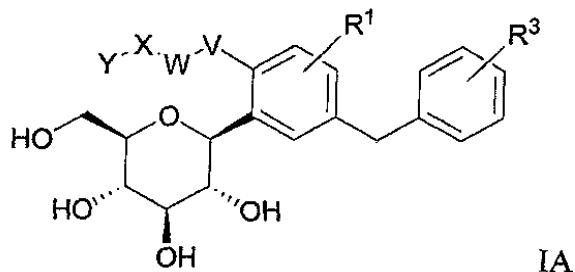
[0100] 특정 바람직한 구체예에서, R²는 수소, 히드록시, 할로, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬옥시이다. 특히 바람직한 구체예에서, R²는 수소 또는 할로이다.

[0101] 바람직한 구체예에서, R³는 수소, 할로, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, (C₃-C₁₀ 시클로알킬옥시)C₁-C₃ 알킬, (C₁-C₄ 알킬옥시)C₁-C₃ 알킬, (C₁-C₄ 알킬아미노)C₁-C₃ 알킬, 디-(C₁-C₃ 알킬아미노)C₁-C₃ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시, C₃-C₁₀ 시클로알킬옥시, 히드록시, 시아노 또는 니트로이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고, 시클로알킬 기에서, 1개 또는 2개의 메틸렌기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO 또는 SO₂에 의해 대체되거나 대체되지 않는다. 특히 바람직한 구체예에서, R³는 수소, 할로, 히드록시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬 또는 C₃-C₁₀ 시클로알킬옥시이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고, 시클로알킬 기에서, 메틸렌기는 O, S, CO, SO 또는 SO₂에 의해 대체되거나 대체되지 않는다.

[0102] 바람직한 구체예에서, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 할로, 히드록시, 시아노, 니트로, C₁-C₃ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬 또는 C₁-C₃ 알킬옥시이다. 특히 바람직한 구체예에서, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, 히드록시 또는 할로이다.

[0103] 바람직한 구체예에서, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로 히드록시, 할로, (C₁-C₆ 알킬)카르보닐옥시, (C₁-C₆ 알킬)옥시카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴-(C₁-C₃ 알킬)카르보닐옥시, (C₃-C₁₀ 시클로알킬)카르보닐옥시, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬옥시, (C₃-C₇)시클로알킬옥시, 아릴옥시 또는 (C₃-C₇)시클로알킬-(C₁-C₃)알킬옥시이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화될 수 있다. 특히 바람직한 구체예에서, R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 각각 히드록시이다.

[0104] 상기 언급된 바와 같이, 다른 바람직한 구체예는 하기 화학식 IA로 표현된다:



[0105]

[0106] 상기 식에서, V는 산소 또는 단일 결합이고;

[0107] W는 C₁-C₆ 알킬렌이고;

[0108] X는 산소 또는 황이고;

[0109] Y는 C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 히드록시알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, C₃-C₁₀ 시클로알킬, C₃-C₁₀ 시클로알케닐, (C₁-C₄ 알킬옥시)C₁-C₃ 알킬, (C₂-C₄ 알케닐옥시)C₁-C₃ 알킬 또는 (C₃-C₁₀ 시클로알킬옥시)C₁-C₃ 알킬이며;

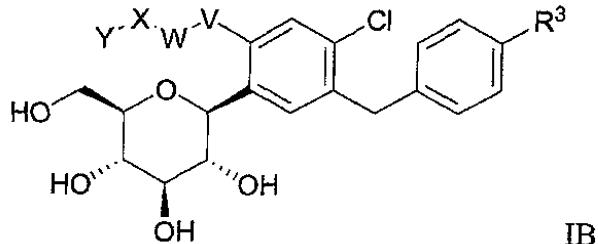
[0110] 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고 염소, 히드록시, C₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있고,

[0111] 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서, 1개 또는 2개의 메틸렌기는 서로 독립적으로 O, S, CO, SO, SO₂ 또는 NR^b에 의해 대체되거나 대체되지 않고, 1개 또는 2개의 메틸렌기는 N에 의해 대체되거나 대체되지 않으며, 여기서 상기 임의적 대체에 의해 형성된 헤테로사이클은 헤테로아릴이 아니고;

[0112] R^1 은 수소, 할로, C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬이고;

[0113] R^3 은 수소, 할로, 히드록시, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬옥시, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{10} 시클로알킬 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬옥시이며, 여기서 알킬 및 시클로알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고, 시클로알킬 기에서, 메틸렌 기는 O, S, CO, SO 또는 SO_2 에 의해 대체되거나 대체되지 않는다.

[0114] 상기 언급된 바와 같이, 특히 바람직한 다른 구체예는 하기 화학식 IB로 표현된다:



[0115]

[0116] 상기 식에서, V는 산소 또는 단일 결합이고;

[0117] W는 C_1-C_6 알킬렌이고;

[0118] X는 산소 또는 황이고;

[0119] Y는 C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 히드록시알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_3-C_{10} 시클로알킬, (C_1-C_4 알킬옥시) C_1-C_3 알킬, (C_2-C_4 알케닐옥시) C_1-C_3 알킬 또는 (C_3-C_{10} 시클로알킬옥시) C_1-C_3 알킬이며;

[0120] 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 플루오르화되거나 플루오르화되지 않을 수 있고 염소, 히드록시, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환될 수 있고,

[0121] 시클로알킬 기 또는 부분에서, 1개 또는 2개의 메틸렌 기는 서로 독립적으로 O, S, CO 또는 NR^b 에 의해 대체되거나 대체되지 않고,

[0122] R^3 은 에틸, 에테닐, 에티닐 또는 에톡시이다.

[0123] 또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염기, 전구약물 및/또는 동위원소로 표지된 화합물을 포함하며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 및 해데로아릴 기 또는 부분은 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0124] 다른 일면에서, 본 발명은 중간체를 제공하고, 하기 중간체 뿐만 아니라 화학식 I의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 전구약물을 제조하는 데에 유용한 공정을 제공한다.

[0125] 이러한 공정은 반응식 I 내지 VIII (도 1 내지 8)에 도시된 하기 일반적 제조 방법으로 약술되어 있고, 더욱 상세한 특정 예가 실시예를 설명하는 하기 실험 섹션에 제공되어 있다. 하기 논의된 일반적 제조 방법을 수행하거나 변법 또는 대안적 방법을 이용함으로써, 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 화학 반응 및 절차의 사용에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 달리 특정되지 않는 한, 하기 설명된 일반적 방법에서 기를 나타내는 변수(예를 들어, R 기)는 앞서 정의한 바와 같은 의미를 지닌다.

[0126] 당업자는 각각의 설명된 작용기를 지닌 본 발명의 화합물이 하기 기재된 일반적 방법을 약간 변화시키는 방법을 이용하여 일반적으로 제조된다는 것을 인식할 것이다. 각각의 방법의 범위내에서, 반응 조건에 적합한 작용기가 사용된다. 특정 반응을 간접할 수 있는 작용기는 필요한 경우 보호된 형태로 제공되고, 이러한 보호기의 제거는 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해 적절한 단계에서 완결된다.

[0127] 특정한 경우, 본 발명의 화합물은 존재하는 작용기의 정교화(elaboration), 전환, 교환 등에 의해 본 발명의 다른 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 정교화는 비제한적으로 가수분해, 환원, 산화, 알킬화, 아실화, 에스

테르화, 아미드화 및 탈수를 포함한다. 그러한 전환은 일부 경우 문현 [T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999)]에 기재되고 본원에 참조로 포함되어 있는 방법에 의해 보호기를 사용하는 것을 필요로 한다. 그러한 방법은 요망되는 화합물을 합성한 후에 개시되거나 당업자에게 쉽게 명백한 합성 경로의 또 다른 단계에서 개시될 것이다.

[0128] 또 다른 일면에서, 본 발명은 하기 논의된 일반적 제조 방법 및 당업자에게 공지된 다른 공정에 따라, 화학식 I의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 전구약물을 제조하기 위해 유용한 합성 중간체를 제공한다.

[0129] 하기 약어 및 두문자어가 본원에서 사용되는 경우, 이들은 하기 의미를 지닌다: 18-크라운(Crown)-6, 1,4,7,10,13,16-헥사옥사시클로옥타데칸; ADDP, 1,1'-(아조디카르보닐)디페페리딘; 9-BBN, 9-보라비시클로[3.3.1]노난; BF₃ · Et₂O, 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트; Bu₃P, 트리-*n*-부틸포스핀; *n*-BuLi, *n*-부틸리튬; *t*-BuLi, *t*-부틸리튬; *t*-BuOK, 포타슘 3차-부톡시드; calc., 계산치; CD₃OD, 메탄올-*d*₄; CDCl₃, 클로로포름-*d*; CH₂Cl₂, 메틸렌 클로라이드; CH₃CN, 아세토니트릴; (COCl)₂, 옥살릴 디클로라이드; conc., 농축된; CrO₃, 크로뮴 트리옥사이드; DAST, (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드; DMAP, 4-디메틸아미노피리딘; DMF, *N,N*-디메틸포름아미드; DMSO, 디메틸설폭시드; Et, 에틸; Et₃N, 트리에틸아민; EtOAc, 에틸 아세테이트; EtOH, 에탄올; h., 시간(hour); H₂, 수소 가스; HCl, 염산; ¹H-NMR, 양성자 핵자기 공명; HPLC, 고성능 액체 크로마토그래피; H₂SO₄, 황산; HWE, 호르너-와즈워쓰-에몬스(Horner-Wadsworth-Emmons); K₂CrO₄, 크롬산칼륨; KMnO₄, 과망간산칼륨; KOH, 수산화칼륨; LC-MS, 액체 크로마토그래피 질량 분석법; LDA, 리튬 디이소프로필아미드; Me, 메틸; MeOH, 메탄올; MeSO₃H, 메탄설폰산; min, 분(minute); MS ESI, 전기분무 이온화 질량 분석법; NaH, 수소화나트륨; NaHCO₃, 중탄산나트륨; NaOH, 수산화나트륨; Na₂SO₄, 황산나트륨; NBS, N-브로모도숙신아미드; NH₃, 암모니아; NIS, N-요오도숙신아미드; PCC, 피리디늄 클로로크로메이트; Pd/C, 탄소상 팔라듐; PDC, 피리디늄 디크로메이트; PE, 석유 에테르; R_f, 체류 인자; satd, 포화된; SOCl₂, 티오닐 클로라이드; TBAI, 테트라부틸암모늄 요오다이드; TFA, 트리플루오로아세트산; THF, 테트라하이드로푸란; TLC, 박층 크로마토그래피; TMS-CI, 트리메틸실릴 클로라이드 (클로로트리메틸실란).

반응식 I의 일반적 합성 방법

[0130] 반응식 I (도 1)에 도시된 반응 순서에 따라 본 발명의 화학식 (16)의 화합물을 편리하게 제조할 수 있다.

[0131] 반응식 I에 도시된 바와 같이, 메소-아미노 벤조산 (1)을 NBS, 또는 NIS, 또는 다른 시약에 의해 할로겐화시켜서 중간체 (2)를 수득하고, 그 후 이러한 중간체 (2)를, H₂SO₄/MeOH 또는 SOCl₂/MeOH를 사용하여 환류시키는 것과 같은 표준 에스테르화 절차를 이용하여 이의 상응하는 에스테르 (3)로 전환시킨다. 샌드마이어(Sandmeyer) 반응 조건을 이용하여, 에스테르 (3)를 화합물 (4)로 전환시킨다. 에스테르 (4)를 CrO₃, K₂CrO₄ 또는 KMnO₄로 산화시켜서 벤조산 (5)를 생성시킨다. (COCl)₂ 또는 SOCl₂와 같은 아실화 시약으로 처리한 후, 산 (5)를 FeCl₃ 또는 AlCl₃와 같은 루이스산의 존재하에서 치환된 방향족 고리 (6)와 반응시켜서 디페닐케톤 (7)을 수득한다. 화합물 (7)상의 케톤을, TFA 또는 BF₃ · Et₂O와 같은 산을 촉매로 하여 Et₃SiH와 같은 환원제로 환원시켜서 에스테르 (8)을 수득한다. 에스테르 (8)을 추가로 환원시켜서 알코올 (9)를 수득한다. 그 후, 자유 알코올 (9)을 알킬실릴 또는 에테르에 의해 보호시키고, *n*-BuLi 또는 *t*-BuOK와 같은 활성화 시약으로 처리한 후, 보호된 락톤 (11)과 축합시켜서 첨가생성물 (12)을 수득하고, 이를 TFA, MeSO₃H 또는 BF₃ · Et₂O와 같은 산의 존재하에서 알킬실란 또는 다른 환원제로 환원시킨다. 생성된 중간체 (13)를 탈보호시켜서 벤질 알코올 (14)을 수득한다. 벤질 알코올 (14)를 알킬화시키고 수득된 생성물 (15)을 탈보호시켜서 본 발명의 화학식 (16)의 화합물을 수득한다.

[0132] 반응식 I 및 하기 다른 반응식에서, 기호 P 및 P¹은 보호기 (전형적으로 에스테르- 또는 에테르-형성기 등)을 의미한다. 또한, 반응식 I 및 하기 다른 반응식에서 마지막 단계는 탈보호 단계를 나타낸다. 이러한 단계는 분자내의 작용기 (예를 들어, R¹, R², R³ 등)상에 존재하는 임의의 보호기에 적용될 수 있다.

반응식 II의 일반적 합성 방법

[0133] 반응식 II (도 2)에 도시된 반응 순서에 따라 본 발명의 화학식 (19)의 화합물을 편리하게 제조할 수 있다.

- [0136] 벤질 알코올 (9)을 알릴 브로마이드 또는 아세틸렌메틸 브로마이드와 같은 시약으로 알킬화시켜서 중간체 (17)을 형성시키고, 이를 *n*-BuLi 또는 *t*-BuOK와 같은 활성화 시약으로 처리한 후에 케톤 (11)과 축합시킨다. 그 후, 생성된 첨가생성물 (18)을 TFA, MeSO₃H 또는 BF₃ · Et₂O와 같은 산의 존재하에서 알킬실란 또는 다른 환원제로 환원시켜서 본 발명의 화학식 (19)의 화합물을 생성시킨다.
- [0137] **반응식 III의 일반적 합성 방법**
- [0138] 반응식 III (도 3)에 도시된 바와 같이, 또 다른 경로를 사용하여 본 발명의 화학식 (27)의 화합물을 또한 제조할 수 있다.
- [0139] PCC, 데스-마틴(Dess-Martin) 시약 또는 스원 반응(Swern reaction)을 사용하여 벤질 알코올 (9)을 상응하는 알데히드 (20)로 산화시킨다. 위티그(Wittig) 또는 HWE 반응 조건하에서의 올레핀화시에, 알데히드 (20)가 상응하는 스티렌 (21)으로 전환되고, 이를 *n*-BuLi 또는 *t*-BuOK와 같은 활성화 시약으로 처리한 후에 케톤 (11)과 반응시켜서 첨가생성물 (22)를 수득한다. 화합물 (22)를 TFA, MeSO₃H 또는 BF₃ · Et₂O와 같은 산의 존재하에서 알킬실란 또는 다른 환원제로 환원시켜서 중간체 (23)을 형성시킨다. 그 후, 디히드록실화(dihydroxylation)에 이은 NaIO₄에 의한 산화, 또는 오존분해에 의한 처리에 의해 스티렌 (23)을 상응하는 알데히드 (24)로 전환시킨다. 알데히드 (24)를 NaBH₄ 또는 다른 환원제로 환원시켜서 벤질 알코올 (25)을 수득하고, 이를 알릴 브로마이드 또는 아세틸렌메틸 브로마이드와 같은 시약으로 알킬화시켜서 중간체 (26)을 형성시킨다. 중간체 (26)을 탈보호시키고 유도체화시켜서 본 발명의 화학식 (27)의 화합물을 생성시킨다.
- [0140] **반응식 IV의 일반적 합성 방법**
- [0141] 반응식 IV (도 4)에 도시된 바와 같이, 하기 반응 순서에 의해 본 발명의 화학식 (30)의 화합물을 또한 제조할 수 있다.
- [0142] 환원 아민화에 의해 알데히드 (24)를 상응하는 아미노 유도체 (28)로 전환시킨다. 중간체 (28)를 알킬화시키거나 아실화시켜서 화합물 (29)를 생성시키고, 이를 탈보호시켜서 본 발명의 화학식 (30)의 화합물을 형성시킨다.
- [0143] **반응식 V의 일반적 합성 방법**
- [0144] 반응식 V (도 5)에 도시된 바와 같이, 약술된 반응 순서에 따라 본 발명의 화학식 (34)의 화합물을 합성할 수 있다.
- [0145] 그루브 촉매(Grubb's catalyst)의 존재하에서의 고리-닫힘-상호교환(ring-closure-metathesis, RCM) 또는 브라운(Brown)의 봉소-히드록실화 방법에 이은 수소화를 사용하여 올레핀 (21)을 상응하는 알코올 (31)로 전환시킨다. 알코올 (31)을 알킬화시키거나 아실화시켜서 중간체 (32)를 생성시키고, 이를 *n*-BuLi 또는 *t*-BuOK를 사용하여 탈브롬화시키고 케톤 (11)과 축합시킨다. 첨가생성물 (33)을 TFA, MeSO₃H 또는 BF₃ · Et₂O와 같은 산의 존재하에서 알킬실란 또는 다른 환원제로 탈가수분해(dehydrolyzing)시켜서 본 발명의 화학식 (34)의 화합물을 형성시킨다.
- [0146] **반응식 VI의 일반적 합성 방법**
- [0147] 반응식 VI (도 6)에 도시된 바와 같이, 또 다른 합성 경로를 사용하여 본 발명의 화학식 (43)의 화합물을 합성 할 수 있다.
- [0148] 메소-아미노 벤조산 (35)을 NBS, 또는 NIS, 또는 다른 시약에 의해 할로겐화하여 중간체 (36)을 수득한다. 샌드마이어 반응을 이용하여, 화합물 (36)의 아미노 기를 할로젠으로 전환시켜서 중간체 (37)을 형성시키고, 이를 (COC₁)₂ 또는 SOCl₂와 같은 아실화 시약으로 처리한 다음 FeCl₃ 또는 AlCl₃와 같은 루이스산의 존재하에서 치환된 방향족 고리 (6)와 반응시켜서 케톤 (39)을 수득한다. 대안적으로, 아미노벤조산 (36)을 아실화 시약으로 처리한 다음 생성된 벤조일 클로라이드를 치환된 방향족 고리 (6)와 축합시킴으로 합성한 중간체 (38)로부터 출발하여 샌드마이어 반응을 통해 또한 케톤 (39)을 수득한다. 그 후, 케톤 (39)을 알코올 또는 CuCN와 같은 친핵체와 반응시켜서 중간체 (40)을 수득하고, 이를 TFA, MeSO₃H 또는 BF₃ · Et₂O와 같은 브뢴스테드산 또는 루이스산의 존재하에서 알킬실란으로 환원시킨다. 생성된 중간체 (41)를 *n*-BuLi 또는 *t*-BuOK를 사용하여 탈브롬화시키고, 케톤 (41)을 사용하여 그 생성물을 인시튜(*in situ*) 축합시켜서 첨가생성물 (42)을 수득한다. TFA, MeSO₃H 또는 BF₃ · Et₂O와 같은 산의 존재하에서 알킬실란 또는 다른 환원제를 사용하여 화합물 (42)를 탈히드록

실화시켜서 본 발명의 화학식 (43)의 화합물을 형성시킨다.

[0149] 반응식 VII의 일반적 합성 방법

반응식 VII (도 7)에 도시된 바와 같이, 약술된 반응 순서를 이용하여 본 발명의 화학식 (54)의 화합물을 합성 할 수 있다.

치환된 벤조산 (45)을 $(COCl)_2$ 또는 $SOCl_2$ 와 같은 아실화 시약으로 처리한 다음 $FeCl_3$ 또는 $AlCl_3$ 와 같은 루이스 산의 존재하에서 보호된 폐놀 고리 (44)와 반응시켜서 케톤 (46)을 수득하고, 이를 TFA, $MeSO_3H$ 또는 $BF_3 \cdot Et_2O$ 와 같은 루이스산을 촉매로 하여 알킬실란 또는 다른 환원제에 의해 환원시킨다. 그 후, 생성된 디페닐 메탄 (47)을 NBS, NIS 또는 다른 시약으로 할로겐화하여 중간체 (50)을 수득한다. 화합물 (50)을 탈보호시키고 생성 된 폐놀 (51)을 알킬화하여 중간체 (52)를 생성시킨 후, 이를 $n\text{-}BuLi$ 또는 $t\text{-}BuOK$ 와 같은 활성화 시약으로 처리 한 다음 보호된 락톤 (11)과 축합시켜서 첨가생성물 (53)을 수득한다. TFA, $MeSO_3H$ 또는 $BF_3 \cdot Et_2O$ 와 같은 산의 존재하에서 알킬실란 또는 다른 환원제를 사용하여 중간체 (53)를 탈히드록실화시키고 보호기를 제거하여 본 발명의 화학식 (54)의 화합물을 형성시킨다. TFA, $MeSO_3H$ 또는 $BF_3 \cdot Et_2O$ 와 같은 산의 존재하에서 알킬실란으로 환원시킴으로써, $FeCl_3$ 또는 $AlCl_3$ 와 같은 루이스산을 촉매로 하는 프리델-크래프츠(Friedel-Crafts) 반응을 통 한 보호된 폐놀 (48)과 치환된 벤조산 (45)의 축합 생성물인 케톤 (49)으로부터 출발하여 중간체 (50)을 또한 합성할 수 있다. 중간체 (48) 및 (49)는 둘 모두 NBS 또는 NIS와 같은 할로겐화 시약을 사용하여 각각 화합물 (44) 및 (46)으로부터 출발하여 제조할 수 있다.

[0152] 반응식 VIII의 일반적 합성 방법

반응식 VIII (도 8)에 도시된 바와 같이, 약술된 반응 순서를 이용하여 본 발명의 화학식 (61)의 화합물을 합성 할 수 있다.

알데히드 (20)을 $MeMgI$ 와 같은 유기금속 시약으로 처리하여 벤질릭 알코올 (55)을 생성시키고, 이를 스원 또는 테스-마틴 반응 절차를 이용하여 상응하는 케톤 (56)으로 산화시킨다. 그 후, 케톤 (56)을 이의 에놀레이트 (57)로 전환시킨다. 중간체 (57)상의 올레핀을 프로판화시키거나 고리화첨가반응시켜서 트리시클릭 화합물 (58)을 생성시킨다. 중간체 (58)의 알코올상의 보호기를 제거하고 생성된 자유 알코올을 알킬화시켜서 중간체 (59)를 수득한다. 할로페닐 화합물 (59)을 $n\text{-}BuLi$ 또는 $t\text{-}BuOK$ 와 같은 활성화 시약으로 처리한 다음 보호된 락 톤 (11)과 축합시켜서 첨가생성물 (60)을 수득한다. TFA, $MeSO_3H$ 또는 $BF_3 \cdot Et_2O$ 와 같은 산의 존재하에서 알킬 실란 또는 다른 환원제를 사용하여 화합물 (53)을 탈히드록실화시켜서 본 발명의 화학식 (61)의 화합물을 생성 시킨다.

[0155] 약제 조성물 및 사용 방법

또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 중에 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이들 화합물의 혼합물, 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

본 발명의 화합물은 치료적 투여를 위해 다양한 제형내로 혼입될 수 있다. 더욱 특히, 본 발명의 화합물은 적절한 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제로 제형화시킴으로써 함께 또는 개별적으로 약제 조성물로 제형화 될 수 있고, 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제, 예를 들어 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 당의정, 젠, 슬러리(slurry), 연고, 용액, 좌제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸로 제형화될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 투여는 경구, 협측(buccal), 비경구, 정맥내, 피내 (예를 들어, 피하, 근내), 경피 투여 등을 포함하는 다양한 방식으로 탄성될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 전신적 방식이 아닌 국소적 방식으로 투여 될 수 있는데, 예를 들어 데포(depot) 또는 지속 방출형(sustained release) 제형으로 투여된다.

본 발명에 사용되는 적절한 제형은 본원에 참조로 포함되어 있는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]에서 발견된다. 본원에 기재된 약제 조성물은 당업자에게 공지된 방식으로 제조될 수 있는데, 즉, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조 (dragee-making), 혼탁분리(levigating), 에멀전화, 캡슐화, 엔트랩핑(entrappling) 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 하기 방법 및 부형제는 단지 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 제한하고자 하는 것이 아니다.

한 가지 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 치료제를 함유하는 고형의 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스 중의 지속 방출형, 조절 방출형, 연장 방출형, 시한 방출형 또는 지연 방출형 제형으로 전달하기

위해 제조된다. 다양한 유형의 지속 방출 물질이 확립되었고, 당업자에게 널리 알려져 있다. 현재의 연장 방출형 제형은 필름 코팅된 정제, 다중미립자(multiparticulate) 또는 펠릿 시스템, 친수성 또는 친지성 물질을 사용하는 매트릭스 기술 및 기공(pore) 형성 부형제가 함유된 왁스 기반 정제를 포함한다 (참조: Huang, et al. *DrugDev. Ind. Pharm.* 29:79 (2003); Pearnchob, et al. *DrugDev. Ind. Pharm.* 29:925 (2003); Maggi, et al. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55:99 (2003); Khanvilkar, et al., *DrugDev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002); 및 Schmidt, et al., *Int. J. Pharm.* 216:9 (2001)). 지속 방출형 전달 시스템은 이의 설계에 따라 수 시간 또는 수 일에 걸쳐, 예를 들어 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 16시간, 20시간, 24시간 또는 그 보다 긴 시간에 걸쳐 화합물을 방출할 수 있다. 일반적으로, 지속 방출형 제형은 천연 또는 합성 중합체, 예를 들어 고분자 비닐 피롤리돈, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈 (PVP); 카르복시비닐 친수성 중합체; 소수성 및/또는 친수성 히드로콜로이드, 예를 들어 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스; 및 카르복시폴리메틸렌을 사용하여 제조될 수 있다.

[0160] 또한, 지속 방출형 또는 연장 방출형 제형은 천연 성분, 예를 들어 이산화티탄, 이산화규소, 산화아연 및 점토를 포함하는 미네랄을 사용하여 제조될 수 있다 (참조: 본원에 참조로 포함되어 있는 미국 특허 6,638,521). 본 발명의 화합물을 전달하는 데에 사용될 수 있는 예시적인 연장 방출형 제형은 미국 특허 번호 6,635,680; 6,624,200; 6,613,361; 6,613,358; 6,596,308; 6,589,563; 6,562,375; 6,548,084; 6,541,020; 6,537,579; 6,528,080 및 6,524,621에 기재되어 있는 것들을 포함하며, 상기 미국 특허 각각은 본원에 참조로 포함된다. 특히 관심을 끄는 조절 방출형 제형은 미국 특허 번호 6,607,751; 6,599,529; 6,569,463; 6,565,883; 6,482,440; 6,403,597; 6,319,919; 6,150,354; 6,080,736; 5,672,356; 5,472,704; 5,445,829; 5,312,817 및 5,296,483에 기재되어 있는 것들을 포함하며, 상기 미국 특허 각각은 본원에 참조로 포함된다. 당업자는 다른 적용 가능한 지속 방출형 제형을 용이하게 인식할 것이다.

[0161] 경구 투여되는 경우, 본 발명의 화합물은 당 분야에 널리 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물이 치료하고자 하는 환자에 의해 구강 섭취되도록 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 에멀전, 친지성 및 친수성 혼탁액, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액 등으로서 제형화될 수 있게 한다. 경구적 사용을 위한 약제 제제는, 본 발명의 화합물을 고체 부형제와 혼합하고, 임의로, 생성된 혼합물을 분쇄시키고, 요망되는 경우 적절한 보조제를 첨가한 후에, 과립의 혼합물을 처리하여 정제 또는 당의정 코어(core)를 생성시킴으로써 수득될 수 있다. 적절한 부형제는 특히 충전제, 예를 들어 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로오스 제조물, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 겹 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다. 요망되는 경우, 봉해제가 첨가될 수 있는데, 이의 예로는 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천(agar), 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어 알긴산나트륨이 있다.

[0162] 경구적으로 사용될 수 있는 약제 제제는 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 활택제, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐의 경우, 활성 화합물을 적절한 액체, 예를 들어 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 혼탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 그러한 투여에 적합한 투여량으로 존재해야 한다.

[0163] 당의정 코어에는 적절한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 그러한 당 용액은 겹 아라비(gum arabic), 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보풀 젤, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유하거나 비함유할 수 있다. 확인을 위해 또는 활성 화합물 투여량의 상이한 배합을 특징화하기 위해 염료 또는 색소가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0164] 본 발명의 화합물은 주사, 예를 들어 볼루스(bolus) 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구적 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사의 경우, 본 발명의 화합물은, 이러한 화합물을, 요망되는 경우 가용화제, 등장화제, 혼탁제, 에멀전화제, 안정화제 및 방부제와 함께, 수성 또는 비수성 용매, 예를 들어 식물성 오일 또는 다른 유사한 오일, 합성 지방족 산 글리세리드, 고급 지방족 산의 에스테르 또는 프로필렌 글리콜 중에 용해시키거나, 혼탁시키거나 에멀전화시킴으로써 제제로 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 수용액 중에서, 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충액, 예를 들어 헨크스 용액(Hanks's solution), 링거 용액 또는 생리식염수 완충액 중에서 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 방부제가 첨가된 단위 투여형, 예를 들어 앰풀(ampule) 또는 다회 투여 용기로 제공될 수 있다. 그러한 조성물은 유성 또는 수성 비히클(vehicle) 중에서 혼탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화용 작용제(formulatory

agent)를 함유할 수 있다.

[0165] 비경구 투여용 약제 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 혼탁액이 적절한 유성 주사 혼탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들어 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올레아이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 혼탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 혼탁액은 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적절한 안정화제 또는 작용제를 또한 함유할 수 있다. 또한, 활성 성분은 사용 전에 적절한 비히클, 예를 들어 밸열원 비함유 멸균수에 의해 구성되도록 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0166] 또한, 전신 투여는 경점막 또는 경피 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투과하려는 장벽에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 국소 투여의 경우, 작용제들이 연고, 크림, 살브(salve), 분말 및 젤로 제형화된다. 한 가지 구체예에서, 경피 전달제는 DMSO일 수 있다. 경피 전달 시스템은 예를 들어 패치를 포함할 수 있다. 경점막 투여의 경우, 투과하려는 장벽에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 이러한 침투제는 당 분야에 일반적으로 공지되어 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 예시적인 경피 전달 제형은 미국 특허 번호 6,589,549; 6,544,548; 6,517,864; 6,512,010; 6,465,006; 6,379,696; 6,312,717 및 6,310,177에 기재된 것들을 포함하며, 상기 미국 특허 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0167] 협측 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지(lozenge)의 형태를 취할 수 있다.

[0168] 앞서 기재된 제형들에 더하여, 본 발명의 화합물은 데포 제제로서 또한 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 작용성 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근내)에 의해 또는 근내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적절한 고분자 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지, 또는 난용성(sparingly soluble) 유도체, 예를 들어 난용성 염을 사용하여 제형화될 수 있다.

[0169] 본 발명의 약제 조성물은 적절한 고체 또는 젤상(gel phase) 담체 또는 부형제를 또한 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 비제한적으로 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체를 포함한다.

[0170] 본 발명에서 사용하기에 적절한 약제 조성물은 활성 성분이 치료적 유효량으로 함유되어 있는 조성물을 포함한다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 병용 파트너(combination partner)로서의 유효량의 다른 치료제와의 혼합물로 포함하는 약제 조성물을 고려하는데, 상기 다른 치료제는 특히 SGLT 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 질병 및 질환을 치료하는 데에 사용되는 것들, 예를 들어 항당뇨제, 지질저하/지질조절(lipid-lowering/lipid-modulating) 약물, 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물, 항비만제, 항고혈압제, 항고요산혈증제(antihyperuricemic agent), 및 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 장애를 치료하기 위한 약물이다. 유효량의 화합물 및/또는 병용 파트너는 물론 치료하려는 피검체, 고통의 증증도 및 투여 방식에 좌우될 것이다. 유효량을 결정하는 것은 특히 본원에 제공된 상세한 설명에 비추어 볼 때 당업자의 능력에 충분히 속하는 사항이다. 일반적으로, 화합물의 유효량은 낮은 투여량 또는 소량을 먼저 투여한 후 치료되는 피검체에서 독성 부작용을 최소로 나타내거나 나타내지 않으며 요망되는 치료 효과가 관찰될 때까지 점증적으로 증가시킴으로써 결정된다. 본 발명의 투여를 위한 적절한 투여량 및 투여 계획을 결정하는 적용가능한 방법은 예를 들어 문헌 [Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006)] 및 문헌 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 둘 모두 본원에 참조로 포함된다.

[0171] 또한, 본 발명은 질병의 예방 및 치료를 위해 화학식 I의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 한 가지 구체예에서, 본 발명은 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증 (예를 들어, 망막병증, 신장병증, 신경병증, 케양, 미세혈관병증 및 거대혈관병증, 통풍(gout) 및 당뇨성 족부 질병), 인슐린 내성, 대사 증후군 (X 증후군), 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 질병을 치료할 필요가 있는 피검체에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하여 상기 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 질병을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위해 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0172]

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 다른 치료제와 병용하여 사용하는 것을 고려하는데, 상기 다른 치료제는 특히 상기 언급된 질병 및 질환을 치료하기 위해 사용되는 것들, 예를 들어 항당뇨병제, 지질저하/지질조절 약물, 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물, 항비만제, 항고혈압제, 항고요산혈증제, 및 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 장애를 치료하기 위한 약물이다. 당업자는 하기 논의된 다른 치료제가 다수의 치료 용도를 지닐 수 있고, 하나의 특정 범주내의 약물의 목록이 본 발명의 화합물과의 병용 요법에서의 이의 유용성을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다는 것을 인식할 것이다.

[0173]

본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 항당뇨병제의 예는 인슐린 및 인슐린 미메틱(mimetic), 설포닐우레아 (예를 들어, 아세토헥사미드(acetohexamide), 카르부타미드(carbutamide), 클로르프로파미드(chlorpropamide), 글리벤클라미드(glibenclamide), 글리보르누리드(glibornuride), 글리클라지드(gliclazide), 글리메피리드(glimepiride), 글리피지드(glipizide), 글리퀴돈(gliquidone), 글리속세페드(glisoxepide), 글리부리드(glyburide), 글리클로피라미드(glyclopypyramide), 톨라자미드(tolazamide), 톨시클라미드(tolcyclamide), 톨부타미드(tolbutamide) 등), 인슐린 분비 향상제 (예를 들어, JTT-608, 글리부졸(glybzazole) 등), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민/metformin), 부포르민(buformin), 펜포르민(phenformin) 등), 설포닐우레아/비구아니드 배합물 (예를 들어, 글리부리드/메트포르민 등), 메글리티니드(meglitinide) (예를 들어, 레파글리니드(repaglinide), 나테글리니드(nateglinide), 미티글리니드(mitiglinide) 등), 티아졸리딘디온 (예를 들어, 로지글리타존/rosiglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 이사글리타존(isaglitazone), 네토글리타존/netoglitazone), 리보글리타존(rivoglitazone), 발라글리타존(balagliptazone), 다르글리타존(darglitazone), CLX-0921 등), 티아졸리딘디온/비구아니드 배합물 (예를 들어, 피오글리타존/메트포르민 등), 옥사디아졸리딘디온 (예를 들어, YM440 등), 퍼옥시좀 증식인자 활성화 수용체(PPAR)-감마 효능제 (예를 들어, 파르글리타자르(farglitazar), 메타글리다센(metagliadasen), MBX-2044, GI 262570, GW1929, GW7845 등), PPAR-알파/감마 2종 효능제 (예를 들어, 무라글리타자르(muraglitazar), 나베글리타자르(naveglitazar), 테사글리타자르(tesaglitazar), 펠리글리타자르(peligitazar), JTT-501, GW-409544, GW-501516 등), PPAR-알파/감마/엘타 다중 효능제(pan agonist) (예를 들어, PLX204, 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline) 625019, 글락소스미스클라인 677954 등), 레티노이드(retinoid) X 수용체 효능제 (예를 들어, ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, 벡사로텐(bexarotene) 등), 알파-글루코시다아제 억제제 (예를 들어, 아카르보오스(acarbose), 미글리톨(miglitol) 등), 인슐린 수용체 티로신 키나아제의 자극제 (예를 들어, TER-17411, L-783281, KRX-613 등), 트리펩티딜 웅티다아제 II 억제제 (예를 들어, UCL-1397 등), 디펩티딜 웅티다아제 IV 억제제 (예를 들어, 시타글립틴(sitagliptin), 빌다글립틴(vildagliptin), 데나글립틴(denagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, 미국 특허 번호 6,869,947; 6,727,261; 6,710,040; 6,432,969; 6,172,081; 6,011,155에 기재된 화합물 등), 단백질 티로신 포스파타아제-1B 억제제 (예를 들어, KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, OC-86839, PNU-177496, 문헌 [Vats, R.K., et al., *Current Science*, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249]에 기재된 화합물 등), 글리코겐 포스포릴라아제 억제제 (예를 들어, NN-4201, CP-368296 등), 글루코오스-6-포스파타아제 억제제, 프룩토오스 1,6-비스포스파타아제 억제제 (예를 들어, CS-917, MB05032 등), 과루베이트 테히드로게나아제 억제제 (예를 들어, AZD-7545 등), 이미다졸린 유도체 (예를 들어, BL11282 등), 간 당신생 억제제(hepatic gluconeogenesis inhibitor) (예를 들어, FR-225659 등), D-키로이노시톨(D-chiroinositol), 글리코겐 합성효소 키나아제-3 억제제 (예를 들어, 문헌 [Vats, R.K., et al., *Current Science*, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249]에 기재된 화합물 등), 인크레틴 미메틱(incretin mimetic) (예를 들어, 엑세나티드(exenatide) 등), 글루카콘 수용체 길항제 (예를 들어, BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 등), 글루카곤-유사(glucagon-like) 웅티드-1 (GLP-1), GLP-1 유사체 (예를 들어, 리라글루티드(liraglutide), CJC-1131, AVE-0100 등), GLP-1 수용체 효능제 (예를 들어, AZM-134, LY-315902, 글락소스미스클라인 716155 등), 아밀린(amylin), 아밀린 유사체 및 효능제 (예를 들어, 프라믈린티드(pramlintide) 등), 지방산 결합 단백질 (aP2) 억제제 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,984,645; 6,919,323; 6,670,380; 6,649,622; 6,548,529 등에 기재된 화합물 등), 베타-3 아드레날린 수용체 효능제 (예를 들어, 솔라베그론(solabegron), CL-316243, L-771047, FR-149175 등), 및 다른 인슐린 감수성 향상제 (예를 들어, 레글릭산(reglixane), ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 등)를 포함한다.

[0174]

본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물의 예는 알도오스 환원효소 억제제 (예를 들어, 에팔레스타트(epalrestat), 이미레스타트(imirestat), 톨레스타트(tolrestat), 미날레스타

트(minalrestat), 포날레스타트(ponalrestat), 조폴레스타트(zopolrestat), 피다레스타트(fidarestat), 아스코르빌 가몰레이트(ascorbyl gamolenate), ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, 리사레스타트(risarestat), 제나레스타트(zenarestat), 메토소르비닐(methosorbitinil), AL-1567, M-16209, TAT, AD-5467, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, 린돌레스타트(lindolrestat), 소르비닐(sorbinil) 등), 후기 당화합 최종생성물(advanced glycation end-product, AGE) 형성의 억제제 (예를 들어, 피리독사민(pyridoxamine), OPB-9195, ALT-946, ALT-711, 피마게딘(pimagedine) 등), AGE 차단물질(breaker) (예를 들어, ALT-711 등), 술로덱시드(sulodexide), 5-히드록시-1-메틸히단토인, 인슐린-유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자 유사체, 표피 성장 인자, 신경 성장 인자, 우리딘, 단백질 키나아제 C 억제제 (예를 들어, 루복시스타우린(ruboxistaurin), 미도스타우린(midostaurin) 등), 나트륨 채널 길항제 (예를 들어, 멕실레틴(mexiletine), 옥스카르바제핀(oxcarbazepine) 등), 핵 인자-카파B (NF-kappaB) 억제제 (예를 들어, 덱스리포탐(dexlipotam) 등), 지질 페옥시다아제 억제제 (예를 들어, 티릴라자드 메실레이트(tirilazad mesylate) 등), N-아세틸화-알파-결합-산-디펩티다아제(N-acetylated-alpha-linked-acid-dipeptidase) 억제제 (예를 들어, GPI-5232, GPI-5693 등), 및 카르니틴(carnitine) 유도체 (예를 들어, 카르니틴, 레바세카민(levacecamine), 레보카르니틴(levocarnitine), ST-261 등)을 포함한다.

[0175] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 항고요산혈증제의 예는 요산 합성 억제제 (예를 들어, 알로푸리놀(allopurinol), 옥시푸리놀(oxypurinol) 등), 요산배설촉진제(uricosuric agent) (예를 들어, 프로베네시드(probenecid), 살핀피라존(sulfinpyrazone), 벤즈브로마론(benzbromarone) 등) 및뇨 알칼리화제 (urinary alkalinizer) (예를 들어, 탄산수소나트륨, 시트르산칼륨, 시트르산나트륨 등)를 포함한다.

[0176] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 지질저하/지질조절 약물은 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 억제제 (예를 들어, 아시테메이트(acitemate), 아토르바스타틴(atorvastatin), 베르바스타틴(bervastatin), 카르바스타틴(carvastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 콜레스톨론(colestolone), 크릴바스타틴(crilvastatin), 달바스타틴(dalvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 글렌바스타틴(glenvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 메바스타틴(mevastatin), 니스바스타틴(nisvastatin), 피타바스타틴(pitavastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 리토나비르(ritonavir), 로수바스타틴/rosuvastatin), 사퀴나비르(saquinavir), 심바스타틴(simvastatin), 비사스타틴(visastatin), SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMY-21950, 미국 특허 번호 5,753,675; 5,691,322; 5,506,219; 4,686,237; 4,647,576; 4,613,610; 4,499,289에 기재된 화합물 등), 피브린산 유도체 (예를 들어, 쟈피브로질(gemfibrozil), 페노피브레이트(fenofibrate), 베자피브레이트(bezafibrate), 베클로브레이트(beclobrate), 비니피브레이트(binifibrate), 시프로피브레이트(ciprofibrate), 클리노피브레이트(clinofibrate), 클로피브레이트(clofibrate), 에토피브레이트(etofibrate), 니코피브레이트(nicotifibrate), 피리피브레이트(pirifibrate), 로니피브레이트(ronifibrate), 심피브레이트(simfibrate), 테오피브레이트(theofibrate), AHL-157 등), PPAR-알파 효능제 (예를 들어, 글락소스미스클라인 590735 등), PPAR-엘타 효능제 (예를 들어, 글락소스미스클라인 501516 등), 아실-코엔자임 A:콜레스테롤 아실전달효소 억제제 (예를 들어, 아바시미브(avasimibe), 에플루시미브(eflucimibe), 엘다시미브(eldacimibe), 레시미비드(lecimibide), NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, CI-101 1, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 등), 프로부콜(probucol), 갑상선 호르몬 수용체 효능제 (예를 들어, 리오토토로닌(iothyronine), 레보티록신(levothyroxine), KB-2611, GC-1 등), 콜레스테롤 흡수 억제제 (예를 들어, 에제티미브(ezetimibe), SCH48461 등), 지질단백질 관련된 포스포리파아제 A2 억제제 (예를 들어, 릴라플라닙(rilapladib), 다라플라닙(darapladib) 등), 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제 (예를 들어, CP-346086, BMS-201038, 미국 특허 번호 5,595,872; 5,739,135; 5,712,279; 5,760,246; 5,827,875; 5,885,983; 5,962,440; 6,197,798; 6,617,325; 6,821,967; 6,878,707에 기재된 화합물 등), 저밀도 지질단백질 수용체 활성화제 (예를 들어, LY295427, MD-700 등), 리폭시게나아제 억제제 (예를 들어, WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144에 기재된 화합물 등), 카르니틴 팔미토일전달효소 억제제 (예를 들어, 에토목시르(etomoxir) 등), 스쿠알렌 합성효소 억제제 (예를 들어, YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, 미국 특허 번호 5,712,396; 4,924,024; 4,871,721에 기재된 화합물 등), 니코틴산 유도체 (예를 들어, 아시피목스(acipimox), 니코틴산, 리코틴아미드(ricotinamide), 니코몰(nicomol), 니세리트롤(niceritrol), 니코란딜(nicorandil) 등), 담즙산 격리제(sequestrant) (예를 들어, 콜레스티폴(colestipol), 콜레스티라민(cholestyramine), 콜레스틸란(colestilan), 콜레세벨람(colesevelam), GT-102-279 등), 나트륨/

담즙산 공동수송체 억제제 (예를 들어, 264W94, S-8921, SD-5613 등), 및 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 (예를 들어, 토르세트라펩(torcetrapib), JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 등)를 포함한다.

[0177] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 항비만제의 예는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (예를 들어, 시부트라민(sibutramine), 밀나시프란(milnacipran), 미르타자핀(mirtazapine), 벤라파신(venlafaxine), 둘록세틴(duloxetine), 데스벤라파신(desvenlafaxine) 등), 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제 (예를 들어, 라다파신(radarafaxine), 부프로피온(bupropion), 아미헵틴(amineptine) 등), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (예를 들어, 시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람 escitalopram), 플루옥세틴(fluoxetine), 플루복사민(fluvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 세르트랄린.sertraline) 등), 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제 (예를 들어, 레복세틴(reboxetine), 아토목세틴(atomoxetine) 등), 노르에피네프린 방출 자극제 (예를 들어, 롤리프람(rolipram), YM-992 등), 식욕억제제(anorexiant) (예를 들어, 암페타민(amphetamine), 메탐페타민(methamphetamine), 텍스트로암페타민(dextroamphetamine), 펜테르민(phentermine), 벤즈페타민(benzphetamine), 펜디메트라진(phendimetrazine), 펜메트라진(phenmetrazine), 디에틸프로피온(diethylpropion), 마진돌(mazindol), 펜플루라민(fenfluramine), 덱스펜플루라민(dexfenfluramine), 페닐프로파놀라민(phenylpropanolamine) 등), 도파민 효능제 (예를 들어, ER-230, 도프렉신(doprexin), 브로모크립틴 메실레이트(bromocriptine mesylate) 등), H₃-히스타민 길항제 (예를 들어, 임펜타민(impentamine), 티오페라미드(thioperamide), 시프록시판(ciproxifan), 클로벤프로핏(clobenpropit), GT-2331, GT-2394, A-331440 등), 5-HT2c 수용체 효능제 (예를 들어, l-(m-클로로페닐)피페라진(m-CPP), 미르타자핀(mirtazapine), APD-356 (로르카세린(lorcaserin)), SCA-136 (바비카세린(vabicaserin)), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 등 (참조: Nilsson BM, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4023-4034)), 베타-3 아드레날린 수용체 효능제 (예를 들어, L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 등), 콜레시스토kin(cholecystokinin) 효능제 (예를 들어, SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 등), 항우울제/아세틸콜린에스테라아제 억제제 배합물 (예를 들어, 벤라파신/리바스티그민(rivastigmine), 세르트랄린/갈란타민(galanthamine) 등), 리파아제 억제제 (예를 들어, 오를리스타트(orlistat), ATL-962 등), 항간질제 (예를 들어, 토피라메이트(topiramate), 조니사미드(zonisamide) 등), 렙틴, 렙틴 유사체 및 렙틴 수용체 효능제 (예를 들어, LY-355101 등), 뉴로펩ти드(neuropeptide) Y (NPY) 수용체 길항제 및 조절제 (예를 들어, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 등), 섬모 신경영양 인자(ciliary neurotrophic factor) (예를 들어, 악소킨(Axokine) 등), 갑상선 호르몬 수용체-베타 효능제 (예를 들어, KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 등), 칸나비노이드(cannabinoid) CBI 수용체 길항제 (예를 들어, 리모나반트(rimonabant), SR147778, SLV 319 등 (참조: Antel J et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4008-4016)), 멜라닌농축(melanin-concentrating) 호르몬 수용체 길항제 (글락소스미스클라인 803430X, 글락소스미스클라인 856464, SNAP-7941, T-226296 등을 포함함 (참조: Handlon AL and Zhou H, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4017-4022)), 멜라노코르틴(melanocortin)-4 수용체 효능제 (PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 등을 포함함 (참조: Nargund RP et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4035-4043)), 선택적 무스카린 수용체 M₁ 길항제 (예를 들어, 텔렌제핀(telenzepine), 피렌제핀(pirenzepine) 등), 및 이들의 배합물을 포함한다.

[0178] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한, 항고혈압제 및 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 질병을 치료하기 위한 약물의 예는 비모클로몰(bimoclomol), 안지오텐신-전환효소(angiotensin-converting enzyme) 억제제 (예를 들어, 캡토프릴(captopril), 에날라프릴(enalapril), 포시노프릴(fosinopril), 리시노프릴(lisinopril), 폐린도프릴(perindopril), 퀴나프릴(quinapril), 라미프릴(ramipril) 등), 중성 엔도펩티다아제 억제제 (예를 들어, 티오르판(thiorphan), 오마파트릴라트(omapatrilat), MDL-100240, 파시도트릴(fasidotril), 삼파트릴라트(sampatrilat), GW-660511, 믹산프릴(mixanpril), SA-7060, E-4030, SLV-306, 에카도트릴(ecadotril) 등), 안지오텐신 II 수용체 길항제 (예를 들어, 칸데사르탄 실렉세틸(candesartan cilexetil), 에프로사르탄(eprosartan), 이르베사르탄(irbesartan), 로사르탄(losartan), 올메사르탄 메독소밀(olmesartan medoxomil), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄(valsartan), 타소사르탄(tasosartan), 에놀타소사르탄(enoltasosartan) 등), 엔도텔린-전환효소 억제제 (예를 들어, CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-

19712 등), 엔도텔린 수용체 길항제 (예를 들어, 트라클리어(tracleer), 시탁센탄(sitaxsentan), 암브리센탄(ambrisentan), L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, 다른 센탄(darusentan), TBC-3711, 보센탄(bosentan), 테조센탄(tezosentan), J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, 엔라센탄(enlasentan), BMS-207940 등), 이뇨제(diuretic agent) (예를 들어, 히드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide), 벤드로플루메티아지드(bendroflumethiazide), 트리클로로메티아지드(trichlormethiazide), 인다파미드(indapamide), 메톨라존(metolazone), 푸로세미드(furosemide), 부메타니드(bumetanide), 토르세미드(torsemide), 클로르탈리돈(chlorthalidone), 메톨라존(metolazone), 시클로펜ти아지드(cyclopenthiazide), 히드로플루메티아지드(hydroflumethiazide), 트리파미드(tripamide), 메프루시드(mefruside), 벤질히드로클로로티아지드(benzylhydrochlorothiazide), 펜플루티지드(penflutizide), 메티클로로티아지드(methyclothiazide), 아조세미드(azosemide), 에타크린산(etacrylic acid), 토라세미드(torasemide), 피레타니드(piretanide), 메티크란(meticrane), 포타슘 칸레노에이트(potassium canrenoate), 스피로놀락톤(spironolactone), 트리암테렌(triamterene), 아미노필린(aminophylline), 시클레타닌(cicletanine), LLU-알파, PNU-80873A, 이소소르비드(isosorbide), D-만니톨, D-소르비톨, 프룩토오스, 글리세린, 아세타졸라미드(acetazolamide), 메타졸라미드(methazolamide), FR-179544, OPC-31260, 럭시밥탄(lixivaptan), 코니밥탄(conivaptan) 등), 칼슘 채널 길항제 (예를 들어, 아플로디핀(amlodipine), 베프리딜(bepridil), 딜티아제(diltiazem), 펠로디핀(felodipine), 이스라디핀(isradipine), 니카르디핀(nicardipine), 니모디핀(nimodipine), 베라파밀(verapamil), S-베라파밀, 아라니디핀(aranidipine), 에포니디핀(efonidipine), 바르니디핀(barnidipine), 베니디핀(benidipine), 마니디핀(manidipine), 실니디핀(cilnidipine), 니솔디핀(nisoldipine), 니트렌디핀(nitrendipine), 니페디핀(nifedipine), 닐바디핀(nilvadipine), 펠로디핀(felodipine), 프라니디핀(pranidipine), 레르카니디핀(lercanidipine), 이스라디핀(isradipine), 엘고디핀(elgodipine), 아젤니디핀(azelnidipine), 락시디핀(lacidipine), 바타니디핀(vatanidipine), 레밀디핀(emildipine), 딜티아제(diltiazem), 클렌티아제(clentiazem), 파수딜(fasudil), 베프리딜(bepridil), 갈로파밀(gallopamil) 등), 혈관확장성 항고혈압제 (예를 들어, 인다파미드(indapamide), 토드랄라진(todralazine), 히드랄라진(hydralazine), 카드랄라진(cadralazine), 부드랄라진(budralazine) 등), 베타 차단제(beta blocker) (예를 들어, 아세부톨롤(acebutolol), 비소프롤롤(bisoprolol), 에스몰롤(esmolol), 프로파놀롤(propanolol), 아테놀롤(atenolol), 라베텔롤(labetalol), 카르베딜롤(carvedilol), 메토프롤롤(metoprolol) 등), 교감신경 차단제(sympathetic blocking agent) (예를 들어, 아모술랄롤(amosulalol), 테라조신(terazosin), 부나조신(bunazosin), 프라조신(prazosin), 독사조신(doxazosin), 프로프라놀롤(propranolol), 아테놀롤(atenolol), 메토프롤롤(metoprolol), 카르베딜롤(carvedilol), 니프라딜롤(nipradilol), 셀리프롤롤(celiprolol), 네비볼롤(nebivolol), 베팍솔롤(betaxolol), 핀돌롤(pindolol), 테르타톨롤(tertatolol), 베반톨롤(bevantolol), 티몰롤(timolol), 카르테올롤(cartolol), 비소프롤롤(bisoprolol), 보핀돌롤(bopindolol), 니프라딜롤(nipradilol), 펜부톨롤(penbutolol), 아세부톨롤(acebutolol), 틸리솔롤(tilisolol), 나돌롤(nadolol), 우라피딜(urapidil), 인도라민(indoramin) 등), 알파-2-아드레날린수용체 효능제 (예를 들어, 클로니딘(clonidine), 메틸도파(methyldopa), CHF-1035, 구아나벤즈 아세테이트(guanabenz acetate), 구안파신(guanfacine), 목소니딘(moxonidine), 로렉시딘(lofexidine), 탈리펙솔(talipexole) 등), 중추작용성(centrally acting) 항고혈압제 (예를 들어, 레세르핀(reserpine) 등), 트롬보사이트(thrombocyte) 응집 억제제 (예를 들어, 와르파린(warfarin), 디쿠마롤(dicumarol), 펜프로코우몬(phenprocoumon), 아세노코우마롤(acenocoumarol), 아니신디온(anisindione), 폐닌디온(phennindione), 시멜라가트란(ximelagatran) 등), 및 항혈소판제(antiplatelet agent) (예를 들어, 아스피린, 클로피도그렐(clopidogrel), 티클로피딘(ticlopidine), 디피리다몰(dipyridamole), 실로스타졸(cilostazol), 에틸 이코사펜테이트(ethyl icosapentate), 사르포그렐레이트(sarpogrelate), 딜라제(dilazep), 트라피딜(trapidil), 베라프로스트(beraprost) 등)를 포함한다.

[0179] 또한, 또 다른 일면에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 중에 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물, 및 병용 파트너로서의 상기 열거된 치료제의 군으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0180] 본 발명의 치료제는 질병 또는 질환 (예를 들어, 고혈당증)의 개시 또는 진행을 억제하거나 지연시키기 위해 예방적으로 투여될 수 있거나, 지속된 시간 동안 요망되는 효과 (예를 들어, 요망되는 수준의 혈청 글루코오스)를 달성하기 위해 치료적으로 투여될 수 있다.

[0181] 본 발명의 화합물은, 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물의 형태로 또는 상기 화합물 및/또는 병용 파트너가 치료적 유효량으로 적절한 담체 또는 부형제(들)과 혼합되어 있는 약제 조성물의 형태로, 피검체, 예를 들어

사람 환자, 가축, 예를 들어 고양이 또는 개에게 독립적으로 또는 병용 파트너와 함께 투여될 수 있다. 결과적으로, 화학식 I의 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물, 및 이와 병용되는 추가의 활성체는 단일 제형, 예를 들어 캡슐 또는 정제에 존재하거나, 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 별개의 제형, 예를 들어 선택된 개수의 각각의 약물의 투여량을 포함하는 키트의 형태로 존재할 수 있다.

[0182] 화합물의 적절한 투여량은 환자 반응과 같은 다른 인자들 중에서 조성물의 선택된 투여 경로 및 제형에 따라 달라질 것이다. 투여량은 개개의 환자에 의해 요망되는 경우 시간이 지남에 따라 증가하거나 감소할 수 있다. 환자는 최초 낮은 투여량을 제공받을 수 있고, 그 후 투여량은 환자에게 허용될 수 있는 유효 투여량으로 증가한다. 전형적으로, 성인을 위해 유용한 투여량은 경구 경로에 의해 투여되는 경우 1 내지 2000 mg, 바람직하게는 1 내지 200 mg일 수 있고, 정맥내 경로에 의해 투여되는 경우, 0.1 내지 100 mg, 바람직하게는 1 내지 30 mg이며, 각각의 경우 하루에 1회 내지 4회 투여된다. 본 발명의 화합물이 또 다른 치료제와 병용되어 투여되는 경우, 병용 파트너의 유용한 투여량은 통상적으로 권고되는 투여량의 20% 내지 100%일 수 있다.

[0183] 투여량 및 투여 간격은 치료 효과를 유지시키기에 충분한 활성 화합물의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 바람직하게는, 치료적으로 유효한 혈청 수준은 1회의 1일 투여량을 투여함으로써 달성될 것이지만, 유효한 다회 1일 투여량 계획이 본 발명에 포함된다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 약물의 유효한 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다. 당업자는 과도한 실험없이 치료적으로 유효한 국소 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.

[0184] 본원 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특히 출원은 각각의 개별적 간행물 또는 특히 출원이 마치 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 언급되어 있는 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 본 발명이 명확한 이해를 위해 실례에 의해 어느 정도 상세히 설명되었지만, 첨부된 청구의 범위 또는 사상을 벗어남이 없이 특정 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것은 본 발명의 교사사항에 비추어 당업자에게 용이하게 명백할 것이다. 이제 본 발명은 특정한 예에 의해 보다 상세히 설명될 것이다.

실시예

[0186] 하기 실시예는 예시를 위해 제공되는 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 생성시키도록 변화되거나 변형될 수 있는 다수의 비임계적(noncritical) 파라미터를 용이하게 인식할 것이다.

[0187] 하기 실시예에 기재된 화합물의 명칭은 켐드로우 울트라 버전(ChemDraw Ultra version) 10.0에서 실행되는 캠브릿지소프트 스트럭트=네임(CambridgeSoft Struct=Name) 알고리듬을 사용하여 제시된 구조로부터 유래되었다. 달리 명시되지 않는 한, 하기 실시예에서 합성된 화합물의 구조는 다음과 같은 절차를 이용하여 확인되었다:

[0188] (1) 전기분무 이온화 가스 크로마토그래피 질량 스펙트럼 (MS ESI)은 HP-5 MS 컬럼 ($0.25 \mu\text{m}$ 코팅; $30 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm}$)을 지닌 애질런트(Agilent) 6890 가스 크로마토그래프가 구비된 애질런트 5973N 질량 분광계를 사용하여 수득하였다. 이온 공급원을 230°C 에서 유지시키고, 스펙트럼을 스캔(scan) 당 3.09 sec 로 $25\text{-}500 \text{ amu}$ 로부터 스캐닝하였다.

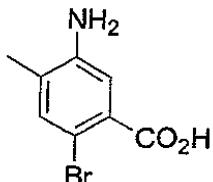
[0189] (2) 고압 액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼 (LC-MS)은 쿼터너리 펌프(tertiary pump), 254 nm 로 설정된 가변 과장 검출기, XB-C18 컬럼 ($4.6 \times 50\text{mm}$, $5 \mu\text{m}$), 및 전기분무 이온화 이온 포획 질량 분광계가 구비된 피니간 서베이어(Finnigan Surveyor) HPLC를 사용하여 수득하였다. 스펙트럼을 공급원내의 이온의 개수에 따라 가변적 이온 시간을 사용하여 $80\text{-}2000 \text{ amu}$ 로부터 스캐닝하였다. 용리액은 B: 아세토니트릴 및 D: 물이었다. 분(min) 당 1.0 mL 의 유속에서 8분에 걸쳐 10% B에서 90%로의 구배 용리를 사용하는데, 최종 홀드(hold)는 90% B에서 7분이다. 전체 실행 시간은 15분이었다.

[0190] (3) 정례적인 1차원 NMR 분광법을 400 MHz 또는 300 MHz 배리안 머큐리-플러스(Varian Mercury-Plus) 분광계로 수행하였다. 샘플을 청다오 텅룡 웨이보 테크놀로지 코., 엘티디.(Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd.)로부터 입수한 중수소화된 용매에 용해시키고, 5 mm ID NMR튜브로 옮겼다. 스펙트럼을 293 K 에서 획득하였다. 화학적 시프트(shift)를 ppm 규모로 기록하고, 이에 대해 적절한 용매 신호, 예를 들어 ^1H 스펙트럼에 대해 DMSO-d₆의 경우 2.49 ppm , CD₃CN의 경우 1.93 ppm , CD₃OD의 경우 3.30 ppm , CD₂Cl₂의 경우 5.32 ppm 및 CDCl₃의 경우 7.26 ppm 을 참조하였다.

[0191] 실시예 1

[0192] 본 실시예는 도 9에 제시된 방법에 따른 화합물 I의 제조를 예시한다. 일반적 방법은 본 발명의 다른 화합물들에 적용가능하다.

[0193] 5-아미노-2-브로모-4-메틸벤조산 (중간체 A)의 제조

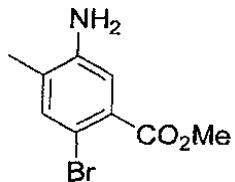


[0194]

[0195] DMF (2.2 L) 중의 3-아미노-4-메틸벤조산 (412.2 g, 2.72 mole)의 냉각된 용액 (5°C)에 반응 혼합물 온도가 15 °C 미만으로 유지되도록 하는 속도로 소량씩 N-브로모숙신이미드 (495.1 g, 2.78 mole)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 빙수 (1.2 L)상으로 부으며 교반하였다. 형성된 고형물을 여과하고, 필터 케이크를 빙수 (3 x 2 L)로 세척한 후, 60°C에서 건조시켜서 분홍색 고형물을 수득하였다. 수율: 546 g (87%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.05 (s, 3H).

[0196] 메틸 5-아미노-2-브로모-4-메틸벤조에이트 (중간체 B)의 제조



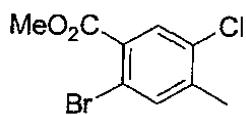
[0197]

[0198] 무수 메탄올 (1.6 L) 중의 5-아미노-2-브로모-4-메틸벤조산 (100.0 g, 0.434 mmol)의 냉각된 용액 (5°C)에 티오닐 클로라이드 (112.4 g)를 적가하였다. 반응 혼합물을 환류시키고 TLC에 의해 모니터링하였다. 6시간 동안 환류시킨 후, 반응이 완결되었다. 반응 용액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 빙수 (1.2 L)로 희석시키고, 5% NaHCO₃를 사용하여 pH 7.5로 중화시켰다. 수성층을 EtOAc (3 x 600 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에서 농축시켜서 표제 화합물을 페일(pale) 고형물로서 제공하였다. 수율: 99 %. 계산치 243.

¹H-NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS ESI (m/z) 244 [M+1]⁺, 계산치 243.

[0199] 메틸 2-브로모-5-클로로-4-메틸벤조에이트 (중간체 C)의 제조

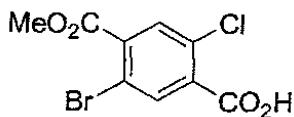


[0200]

[0201] 1,4-디옥산 (633 mL) 중의 메틸 5-아미노-2-브로모-4-메틸벤조에이트 (122 g, 0.5 mol)의 냉각된 용액 (15°C)에 농축된 염산 (550 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 5°C로 냉각시킨 후, 반응물 온도가 0°C 미만으로 유지되도록 하는 속도로 83 mL의 H₂O 중의 아질산나트륨 (35.53 g, 0.515 mol)의 용액을 첨가하였다. 0°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 염화구리(I) (59.4 g, 0.6 mol)와 농축된 염산 (275 mL)을 함유하는 플라스크에 서서히 첨가하였다. 이를 40분간 교반하였고, 이 시점에서 TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 빙수 (2 L)에 부은 후, 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc (1.5 L)에 용해시켰다. 유기층을 염수 (3 x 500 mL)로 세척한 후, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에서 농축시켜서 표제 화합물을 연황색 결정으로서 수득하

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.54였다. 수율: 120 g (92.6%). (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS ESI (m/z) 262 (M)⁺, 계산치 262.

[0202] 5-브로모-2-클로로-4-(메톡시카르보닐)벤조산 (중간체 D)의 제조



[0203]

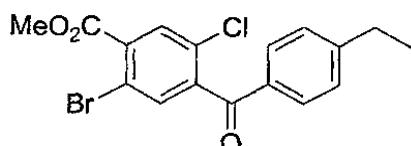
[0204]

메틸 2-브로모-5-클로로-4-메틸벤조에이트 (39.53 g, 0.15 mol), 18-크라운-6 (3.95 g), 3차-부틸 알코올 (350 mL) 및 물 (750 mL)의 혼합물을 기계적으로 교반하며 함께 배합하였다. 반응 혼합물을 가열 환류시키고, TLC에 의해 모니터링하였다. 밤새 환류시킨 후, 반응물을 55°C로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 뜨거운 물 (2 x 100 mL, 50°C)로 세척하였다. 여액을 18% 염산을 사용하여 pH 1로 중성화시키고, 냉장고 (0 내지 5°C)에서 3시간 동안 저장하였다. 이를 여과한 후, 빙수 (2 x 50 mL) 및 석유 에테르 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공하에서 건조시켜서 표제 화합물을 백색 결정질 고형물로서 수득하였다. 수율: 32.1 g (73%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

[0205]

메틸 2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤조일)벤조에이트 (중간체 E)의 제조



[0206]

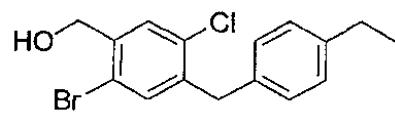
[0207]

무수 디클로로메탄 (22.5 mL) 중의 5-브로모-2-클로로-4-(메톡시카르보닐)벤조산 (1.21 g, 4.15 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.43 mL, 4.96 mmol)에 이어 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)를 적가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 아르곤하에서 실온에서 무수 디클로로메탄 (20 mL)에 용해시켰다. -5°C로 냉각시킨 후, 에틸벤젠 (0.46 g, 4.35 mmol)을 첨가하였다. 그 후, AlCl₃ (1.72 g, 12.8 mmol)를 일부분씩 첨가하고, 반응 혼합물을 -5°C 내지 0°C로 유지시켰다. 동일한 온도에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 빙수상으로 끊고, 디클로로메탄 (100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1 M HCl (60 mL), 물 (30 mL) 및 염수 (60 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에서 농축시켜서 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 수율: 1.37 g (87%).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

[0208]

(2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)페닐)메탄올 (중간체 F)의 제조



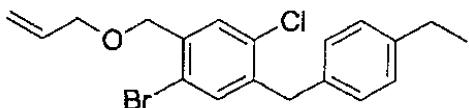
[0209]

[0210]

2,2,2-트리플루오로아세트산 (38 mL) 중의 메틸 2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤조일)벤조에이트 (7.64 g, 20 mmol)의 용액에 아르곤하에서 트리에틸실란 (5.88 mL, 40 mmol)을 첨가하였다. 이를 실온에서 10분간 교반한 후, 트리플루오로메탄설폰산 (0.1 mL)을 첨가하였다. 반응물 온도를 26°C로 상승시켜서 환류시켰다. 2시간 동안 교반한 후, TLC (PE:EtOAc = 6:1, R_f = 0.7)는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (150 mL)에 용해시켰다. 유기층을 H₂O로 2회, NaHCO₃로 2회, 그리고 염수로 2회 세척한 후, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에서 농축시켜서 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 수

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, H), 7.07 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.8 Hz, 3H).
율: 7.2 g (100%).

[0211] 1-(알릴옥시메틸)-2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)벤젠 (중간체 G)의 제조



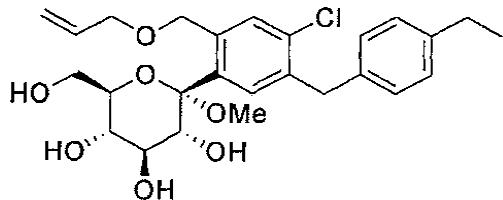
[0212]

[0213]

DMF (50 mL) 중의 (2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)페닐)메탄올 (3.4 g, 10 mmol)의 용액에 -5°C에서 NaH (0.8 g, 20 mmol, 광유 중의 60%)를 일부분씩 첨가하였다. 동일한 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -10°C로 냉각시키고, TBAI (0.37 g, 1 mmol) 및 DMF (10 mL) 중의 알릴 브로마이드 (1.45 g, 12 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 1시간 동안 교반한 후 빙수로 켄칭시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시켜서 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 컬럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 10:1을 사용한 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물 (3.22 g, 수율 84.8%)을 수득하였다.

[0214]

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올 (중간체 H)의 제조



[0215]

[0216]

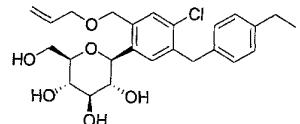
무수 THF:톨루엔 (1:2, 2.4 mL) 중의 1-(알릴옥시메틸)-2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)벤젠의 용액에 아르곤 하에서 *n*-BuLi (0.3 mL, 헥산 중의 2.5 M)를 적가하였다. 이를 1시간 동안 교반한 후, 무수 톨루엔 (1.8 mL) 중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트리메틸실릴옥시)-6-((트리메틸실릴옥시)메틸)-테트라하이드로페란-2-온의 냉각된 용액 (-70°C)을 반응 혼합물에 적가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 빙수를 첨가하여 반응물을 켄칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물로 2회, 염수로 2회 세척한 후, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시켜서 황색 오일을 수득하고, 이를 20 mL의 메탄올에 용해시키고, 5 mL의 메탄올 중의 메탄설휠산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤하에서 50시간에 걸쳐 교반한 후 포화된 NaHCO₃를 pH 7.5가 되도록 첨가하여 켄칭 시켰다. 농축시켜서 잔류물을 수득하고, 이를 제조 TLC에 의해 정제하여 14 mg의 표제 화합물을 백색 고형물로 수득하였다.

¹H-NMR

(CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.24 (dd, J=17.2Hz, 1.6Hz, 1H), 5.11 (dd, J=1.6Hz, 10.4Hz, 1H), 4.70 (m, 3H), 4.06-3.89 (m, 4H), 3.82 (dd, J=2.4Hz, 12.4Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.12 (d, J=7.2Hz, 6H); LC-MS (m/z) 493 [(M+1)⁺].

[0217]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 I)의 제조



[0218]

[0219]

1:1의 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{CN}$ 중의 (3R,4S,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 냉각 용액(-15°C)에 트리에틸실란을 첨가한 다음, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 를 첨가하는데, 온도가 아르곤 하에 -15°C 내지 -10°C 사이에 유지되는 속도로 첨가하였다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO_3 로 켄칭시키기 전에 4 시간 동안 교반하였다. 이를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc 와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 염수로 2회 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축시켜 잔류물을 얻고 이를 제조 TLC($\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 20:1$, $R_f = 0.6$)로 정제하여 58 mg의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

1H-NMR ($\text{CD}_3\text{OD}, 400 \text{ MHz}$) δ 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (s, 4H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.25 (dd, $J=17.2 \text{ Hz}, 1.6\text{Hz}$, 1H), 5.09 (dd, $J=10.4 \text{ Hz}, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.68 (m, 3H), 4.48 (d, $J=9.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.05-3.86 (m, 4H), 3.83 (dd, $J=12.4 \text{ Hz}, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.13 (d, $J=7.2 \text{ Hz}$, 6H); **LC-MS** (m/z) 463 [$(\text{M}+1)^+$].

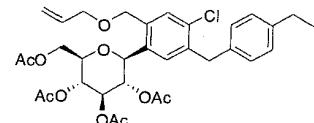
[0220]

[0221]

화합물 I을 하기 단계에 의해서 재정제하였다.

[0222]

(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (중간체 J)의 제조

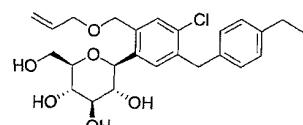


[0223]

무수 디클로로메탄(18 mL)중의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(1.2 g, 2.6 mmol)의 용액에 피리딘(2.1 mL, 26 mmol)을 첨가한 다음, 아세트산 무수물(2.7 mL, 28.6 mmol)을 첨가하였다. 이를 20분 동안 교반한 후에, DMAP (31.7 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤 하에 밤새 교반하였다. 10mL의 물을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, CH_2Cl_2 로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 1M HCl로 2회, 염수로 2회 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축시켜 잔류물을 얻고 이를 제조 TLC($\text{PE}:\text{EtOAc} = 3 : 1$, $R_f = 0.6$)로 정제하여 1.1 g의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. LC-MS (m/z) 631 [$(\text{M}+1)^+$], 675 [$(\text{M}+45)^-$].

[0225]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올 (화합물 I)의 제조



[0226]

$\text{THF}:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:3:1, 6 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(246 mg, 0.39 mmol)에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (16.4 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 20mL의 EtOAc 에 용해시켰다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축시켜 잔류물을 얻고, 이를 제조 TLC($\text{PE}:\text{EtOAc}:\text{MeOH} = 8:80:1$, $R_f = 0.5$)로 정제하여 132 mg의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

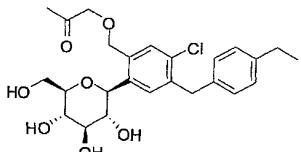
1H-

NMR ($\text{CD}_3\text{OD}, 400 \text{ MHz}$) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.24 (dd, $J=17.2 \text{ Hz}, 1.6\text{Hz}$, 1H), 5.11 (dd, $J=1.6 \text{ Hz}, 10.4\text{Hz}$, 1H), 4.85 (d, $J=12.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J=12.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J=9.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, $J=14.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.05 (d, $J=14.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J=12.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.60 (q, $J=7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.21 (t, $J=7.6 \text{ Hz}$, 3H); **LC-MS** (m/z) 463 [$(\text{M}+1)^+$], 507 [$(\text{M}+45)^-$].

[0228]

[0229] 실시예 2

[0230] 1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)프로판-2-온(화합물 K)의 제조



[0231]

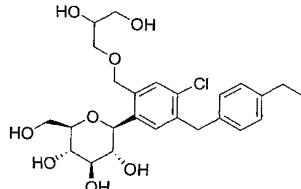
[0232] THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 1.2 mL)중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-옥소프로포시)메틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(36.8 g, 0.057 mmol)(하기 중간체 T-1의 제조에 대해 기재된 바와 같이 바커 산화(Wacker oxidation)를 이용하여 중간체 J로부터 제조됨)의 교반용액에 수산화리튬(3.71 mg)을 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc (20 mL)에 용해시키고, 염수로 1회 및 2mL의 5% 수성 KHSO₄를 함유한 염수로 1회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시켜 16mg의 순수한 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.47 (s, 1H),
7.44 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.80 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=11.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 4H), 2.58 (q, J=7.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.8 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 479 [(M+1)⁺], 523 [(M+45)⁺].

[0233]

[0234] 실시예 3

[0235] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-((2,3-디히드록시프로포시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 L)의 제조



[0236]

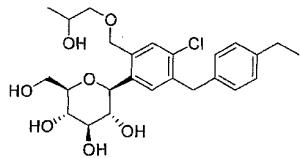
[0237] THF:MeOH:H₂O(2:3:1, 1.2 mL)중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-2-((2,3-디히드록시프로포시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(50 mg, 0.076 mmol) (샤르플레스 디히드록실화(Sharpless dihydroxylation)를 이용하여 중간체 J로부터 제조됨)의 교반 용액에 수산화리튬(3.71 mg)을 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 밤새 교반시켰다. 휘발물을 제거하고, 잔류물을 EtOAc(20 mL)에 용해시키고, 염수로 1회 및 2mL의 5% 수성 KHSO₄를 함유한 염수로 1회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시켜 3.5mg의 순수한 생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.75-4.70 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.66-3.36 (m, 7H), 2.60 (q, J=7.8 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.8 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 497 [(M+1)⁺], 541 [(M+45)⁺].

[0238]

[0239] 실시예 4

[0240] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-히드록시프로포시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 M)의 제조



[0241]

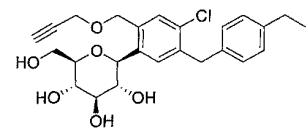
무수 THF (0.5 mL) 중의
1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)프로판-2-온(화합물 K)(3.7 mg, 0.0077 mmol)의 용액에 NaBH₄(1.76 mg, 0.0045 mmol)를 첨가하면서 실온에서 아르곤하에 교반하였다. 혼합물을 20분 동안 교반한 후에, 무수 메탄올을 적가하고, 생성되는 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반한 후, 포화된 NH₄Cl의 첨가에 의해서 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 제공하고, 이를 제조 TLC에 의해서 정제하여 2.5mg의 생성물을 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 4H),
4.75-4.56 (m, 1H), 4.47 (dd, J=9.3 Hz, 3.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 6H), 2.60 (q, J=7.8 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.8 Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.8 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 481 [(M+1)⁺], 525 [(M+45)⁺].

[0243]

실시예 5

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((프로프-2-이닐옥시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 N)의 제조



[0246]

무수 에탄올 (1.0 mL) 중의
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-((2,3-디브로모프로포시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(53.3 mg, 0.086 mmol)(화합물 I의 브롬화에 의해서 제조됨)의 용액에 수산화칼륨(10.6 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류시키고, LC-MS에 의해서 모니터링하였다. 6시간 후에, LC-MS에서는 반응이 완료됨을 나타냈다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배시키고, 유기층을 분리하고, 1N HCl로 2회 및 염수로 3회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 제조 HPLC에 의해서 정제하여 21 mg의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.60 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 461 [(M+1)⁺], 515 [(M+45)⁺].

[0248]

실시예 6

본 실시예는 도 10에 제공된 방법에 따른 화합물 0의 제조방법을 예시하고 있다. 일반적인 방법은 본 발명의 다른 화합물에 적용될 수 있다.

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로-2H-페란(중간체 0-1)의 제조

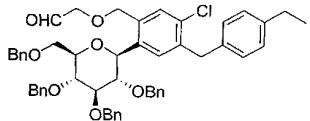


[0252]

[0253] n-BuLi (3.7 mL, 9.4 mmol, 헥산중 2.5M)를 아르곤하에 -78°C에서 무수 THF (30 mL)중의 1-(알릴옥시메틸)-2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)벤젠(중간체 G)(3.22 g, 8.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 2 시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. -78°C의 무수 THF (20 mL)중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-온(6.87 g, 2.8 mmol)의 용액을 아르곤 하의 -78°C의 반응 혼합물에 서서히 적가하고, 추가로 2 시간 동안 계속 교반하였다. 포화된 NH₄C1(10 mL)을 첨가함으로써 반응 혼합물을 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하고, 이어서, 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 건조된 추출물을 여과하고, 증발 건조시켰다. 추가의 정제 없이, BF₃ · Et₂O(1.81 g, 12.8 mmol) 및 Et₃SiH(1.48 g, 12.8 mmol)를 -40°C의 CH₃CN(30 mL)중의 잔류물의 용액에 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 물을 잔류물에 붓고, 수성 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(용리 PE:EtOAc = 40:1)로 정제하고, (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란(중간체 0-1)(1.96 g, 2.4 mmol, 수율 28.2%)을 수득하였다.

[0254]

2-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)아세트알데하이드 (중간체 0-2)의 제조



[0255]

[0256] O₃를 -78°C의 무수 CH₂Cl₂중의 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란(중간체 0-1)(200 mg, 0.24 mmol)의 용액에 5분 동안 베블링시키고, 이어서, 아르곤을 반응 용액에 추가로 30분 동안 베블링시키고, CH₂Cl₂중의 PPh₃(191 mg, 0.72 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 30분 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 제조 TLC로 정제하여, 2-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)아세트알데하이드(중간체 0-2) (152 mg, 0.18 mmol, 수율 75%)를 수득하였다.

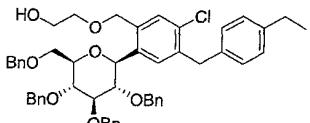
¹H-NMR (CDCl₃, 300Hz) δ 1.759 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.561 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.709 (m, 2H), 3.774 (m, 5H), 3.955 (m, 5H), 4.046

[0257]

(dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.433 (m, 5H), 4.518 (m, 1H), 4.873 (m, 4H), 6.841 (m, 2H), 7.044 (m, 4H), 7.215 (m, 6H), 7.287 (m, 13H), 9.568 (s, 1H).

[0258]

2-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)에탄올(중간체 0-3)의 제조

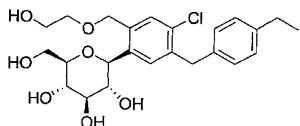


[0260]

[0261] NaBH₄(13 mg, 0.34 mmol)를 THF (10 mL)중의 2-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)아세트알데하이드(중간체 0-2)(140 mg, 0.17 mmol)의 용액에 첨가하고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (2 mL)로 켄칭시키고, 이어서, 증발

건조시켰다. 잔류물을 제조 TLC로 정제하여, 2-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤질옥시)에탄올(중간체 0-3)(135 mg, 0.169 mmol, 수율 96.2%)를 수득하였다.

[0262] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-히드록시에톡시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 0)의 제조



[0263]

[0264] THF:CH₃OH=2:1(3mL) 중의 2-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤질옥시)에탄올(중간체 0-3)(50 mg, 0.06 mmol)의 용액에 1,2-디클로로벤젠(17.4 mg, 0.12 mmol) 및 Pd/C(50 mg, 10% Pd/C)를 첨가하고, 혼합물을 실온(약 25°C)에서 H₂ 대기하에 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해서 모니터링하여 완료를 확인하고, 혼합물을 여과하고, 여액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 제조 HPLC로 정제하여 화합물 0(20 mg, 0.043 mmol, 수율 71.5%)을 수득하였다.

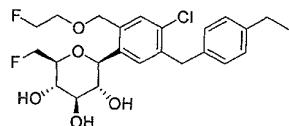
[0265] ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.180 (t, J=7.5 Hz, 3H),

2.572 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.419 (m, 4H), 3.631 (m, 5H), 3.853 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.046 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.469 (d, J=9 Hz, 1H), 4.597 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.737 (d, J=12 Hz, 1H), 7.074 (s, 4H), 7.447 (s, 1H), 7.458 (s, 1H). MS ESI m/z (%) 467 (M+H)⁺, 933 (2M+H)⁺, 511 (M+HCOOH-H)⁺, 977 (2M+HCOOH-H)⁺.

[0266]

[0267] 실시예 7

[0268] (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)-6-(플루오로메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 P)의 제조



[0269]

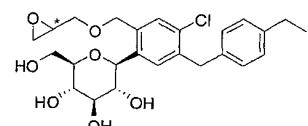
[0270] 화합물 P를 본 기술분야의 전문가에게는 명백한 상기된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

MS ESI m/z (%) 471 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺, 515 (M+HCOOH-H)⁺, 940 (2M-H)⁺, 987 (2M+HCOOH-H)⁺. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.188 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.595 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.451 (m, 3H), 3.609 (m, 1H), 3.691 (m, 1H), 3.790 (m, 1H), 4.053 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.479 (m, 3H), 4.613 (m, 3H), 4.805 (d, J=12.6 Hz, 1H), 7.084 (s, 4H), 7.382 (s, 1H), 7.429 (s, 1H).

[0271]

[0272] 실시예 8

[0273] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((옥시란-2-일메톡시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 Q-1 및 Q-2)의 제조



[0274]

[0275] 0°C의 CH₂Cl₂(2 mL) 중의 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(463 mg, 1 mmol)의 용액에 mCPBA(350 mg, 2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C로 가열하고,

그 온도에서 밤새 유지시켰다. 실온으로 냉각되면, 10mL의 CH_2Cl_2 를 첨가하여 용액을 희석시켰다. 이어서, 용액을 수성 NaHCO_3 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 제조 TLC에 의해서 생성된 혼합물을 정제하여 두 이성질체를 수득하였으며, 절대 배열은 측정하지 않았다.

이성질체 Q-1: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ 1.185 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.577 (2H, dd, $J=7.5$ Hz), 3.418 (4H, m), 3.619 (4H, m), 3.854 (2H, m), 4.053 (2H, dd, $J=18, 15$ Hz), 4.596 (4H, m), 7.081 (4H, m), 7.419 (1H, s), 7.458 (1H, s).

이성질체 Q-2: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.8$ Hz) 2.62-2.64 (1H, m), 2.78 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 3.16-3.21 (1H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.57-3.68 (1H, m), 3.60 (2H, dd, $J=6.3$ Hz), 3.76-3.86 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.00 (1H, s), 4.04 (2H, d, $J=3.9$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J=3.3$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J=3$ Hz), 4.49-4.63 (2H, m), 7.06-7.07 (4H, m), 7.35 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.46 (1H, s).

[0276]

[0277]

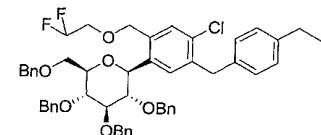
실시예 9

[0278]

본 실시예는 도 11에 제공된 방법에 따른 화합물 R의 제조를 예시하고 있다.

[0279]

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로에톡시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)테트라히드로-2H-페란(중간체 R-1)의 제조



[0280]

[0281]

DAST(29 mg, 18 mmol)를 아르곤 하의 -78°C 의 무수 CH_2Cl_2 (5 mL)중의 2-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)아세트알데하이드(중간체 0-2) (50 mg, 0.06 mmol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 밤새 교반하면서 온도를 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 켄칭시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 제조 TLC로 정제하여, (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로에톡시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)테트라히드로-2H-페란(중간체 R-1)(51 mg, 0.06 mmol, 수율 100%)을 수득하였다.

[0282]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로에톡시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 R)의 제조



[0283]

[0284]

화합물 R을 상기 실시예 6에 기재된 방법과 유사한 탈벤질화 방법을 이용하여 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로에톡시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)테트라히드로-2H-페란(중간체 R-1)로부터 제조하였다.

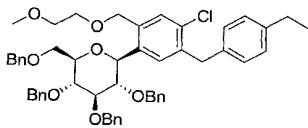
MS ESI m/z (%) 504 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, 973 ($2\text{M}+\text{H}$)⁺, 531 ($\text{M}+\text{HCOOH}-\text{H}$)⁺, 971 ($2\text{M}-\text{H}$)⁺. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 1.186 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.580 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.415 (m, 4H), 3.694 (m, 3H), 3.855 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.056 (dd, $J=18, 15$ Hz, 2H), 4.438 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.649 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.864 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.787 (tt, $J=55.2, 3.9$ Hz, 1H), 7.068 (s, 4H), 7.416 (s, 1H), 7.460 (s, 1H).

[0285]

실시예 10

[0286]

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-메톡시에톡시)메틸)페닐)테트라히드로-2H-페란(중간체 S-1)의 제조

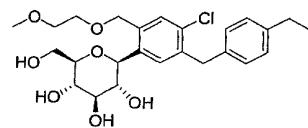


[0288]

NaH(2 mg, 0.087 mmol)를 0°C의 무수 THF (10 mL)중의 2-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)에탄올(중간체 0-3)(60 mg, 0.073 mmol)의 용액에 첨가하고, 1 시간 동안 교반하고, 이어서, TBAI(2.6 mg, 0.007 mmol) 및 CH₃I(1.5 mg, 0.11 mmol)를 동일한 온도의 반응 혼합물에 첨가하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물(10 mL x 3)로 세척하고, 이어서, 염수로 세척하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물(중간체 S-1)을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0289]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-메톡시에톡시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 S)의 제조



[0291]

화합물 S를 상기 실시예 6에 기재된 방법과 유사한 탈벤질화 방법을 이용하여 중간체 S-1으로부터 제조하였다.

MS ESI m/z (%) 481 (M+H)⁺, 498

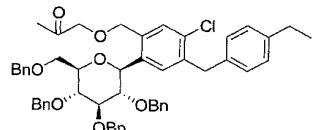
(M+NH₄)⁺, 961 (2M+1)⁺, 525 (M+HCOOH-H)⁻. **¹H-NMR** (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.186 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.577 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.404 (m, 7H), 3.601 (m, 5H), 3.844 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.049 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.459 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.537 (d, J=12 Hz, 1H), 4.743 (d, J=12 Hz, 1H), 7.073 (s, 4H), 7.415 (s, 1H), 7.459 (s, 1H).

[0293]

실시예 11

본 실시예는 도 12에 제공된 방법에 따른 화합물 T의 제조를 예시하고 있다.

1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)프로판-2-온(중간체 T-1)의 제조



[0297]

DMF(3 mL)중의 팔라듐 클로라이드(159 mg, 0.053 mmol) 및 구리 클로라이드(267 mg, 0.27 mmol)의 혼합물을 실온에서 2.5 시간 동안 교반하였다. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란(중간체 0-1)(300 mg, 0.36 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 아르곤 하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물에 끓고, 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 제조 TLC로 정제하여, 1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)프로판-2-온(중간체 T-1)(178 mg, 0.33 mmol, 수율 58.2%)을 수득하였다.

¹H-NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.062 (t, J=8.1 Hz, 3H), 1.988 (s, 3H), 2.452 (dd, J=8.1 Hz, 2H), 3.603 (m, 6H), 3.793 (m, 2H), 3.997 (s, 2H), 4.125 (s, 2H), 4.491 (m, 7H), 4.744 (m, 4H), 6.789 (m, 2H), 7.015 (m, 4H), 7.169 (m, 5H), 7.288 (m, 13H), 7.457 (s, 2H).

[0299]

1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-

2H-피란-2-일)벤질옥시)프로판-2-올(중간체 T-2)의 제조

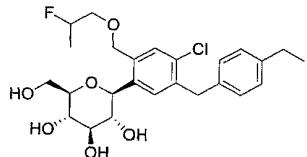


[0301]

NaBH₄ (4.5 mg, 0.12 mmol)를 THF (5 mL) 중의 1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤질옥시)프로판-2-온(중간체 T-1)(50 mg, 0.06 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응을 포화된 NH₄C1(2mL)의 첨가에 의해서 켄칭시키고, 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 제조 TLC로 정제하여, 1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤질옥시)프로판-2-올(중간체 T-2)(49 mg, 0.058 mmol, 수율 97.8%)을 수득하였다.

[0303]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-플루오로프로포시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 T)의 제조



[0304]

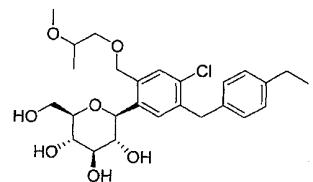
중간체 T3을 DAST 시약을 사용하여 중간체 T2로부터 제조하고, 화합물 T을 실시예 9에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 탈벤질화에 의해서 중간체 T3으로부터 제조하였다.

MS ESI m/z (%) 482 (M+H)⁺, 500 (M+NH₄)⁺, 527 (M+HCOOH-H). **¹H-NMR** (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.186 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.306 (ddd, J=23.4, 6.5, 0.6 Hz, 3H), 2.578 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.409 (m, 4H), 3.553 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.646 (m, 2H), 3.850 (d, J=12 Hz, 1H), 1H, 4.050 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.462 (dd, J=9.3, 2.4 Hz, 1H), 4.595 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.799 (d, J=12.6 Hz, 1H), 7.076 (s, 4H), 7.411 (s, 1H), 7.457 (s, 1H).

[0306]

실시예 12

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-메톡시프로포시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 U)의 제조



[0309]

화합물 U를 상기 실시예 10에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 중간체 T-2로부터 제조하였다.

MS ESI m/z (%) 495 (M+H)⁺, 512 (M+NH₄)⁺, 989 (2M+H)⁺, 539 (M+HCOOH-H). **¹H-NMR** (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.145 (dd, J=6.3, 1.2 Hz, 3H), 1.185 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.578 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.440 (m, 11H), 3.856 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.049 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.462 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 4.561 (dd, J=12.3, 1.8 Hz, 1H), 4.748 (dd, J=12.3, 1.8 Hz, 1H), 7.075 (s, 4H), 7.049 (s, 1H), 7.456 (s, 1H).

[0311]

실시예 13

[0313] (5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)페닐)메탄올(중간체 V-1)의 제조

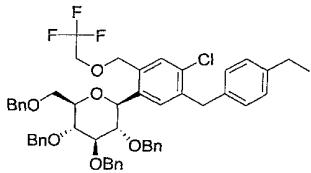


[0314]

[0315] $PdCl_2$ (23.7 mg, 0.133 mmol, 2.2 eq) 및 $NaOAc$ (76 mg, 0.285 mmol, 4 eq)를 $HOAc:H_2O$ (9:1)(1 mL)중의 (2S,3S,4R,5R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란(중간체 0-1)(50 mg, 0.061 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 $70^{\circ}C$ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기층을 물로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 제조 TLC에 의해서 정제하여 30mg의 중간체 V-1을 수득하였다.

[0316]

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)페닐)테트라히드로-2H-페란(중간체 V-2)의 제조

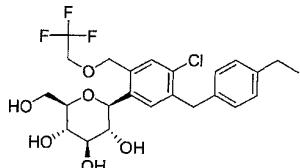


[0317]

[0318] 툴루엔(2mL)중의 (5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라히드로-2H-페란-2-일)페닐)메탄올(0.783 g, 1 mmol)(V-1)의 용액에 실온의 $ADDP$ (2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서, Bu_3P (2 mmol)를 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, CF_3CH_2OH (1.0 g, 10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 김압하에 휘발물을 제거한 후에, 잔류물을 제조 LC-MS에 의해서 정제하여 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)페닐)테트라히드로-2H-페란(중간체 V-2)을 수득하였다.

[0319]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 V)의 제조



[0320]

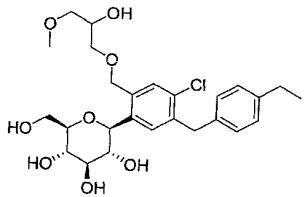
[0321] 화합물 V를 상기 실시예 6에 기재된 방법과 유사한 틸벤질화 방법을 이용하여 중간체 V-2로부터 제조하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.36-3.46 (4H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 3.98 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 4.064 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.42 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 4.71 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 4.94, (1H, d, $J=12.0$ Hz), 7.084 (4H, s), 7.47 (1H, s), 7.41 (1H, s).

[0322]

[0323] 실시예 14

[0324] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-히드록시-3-메톡시프로포시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 W)의 제조



[0325]

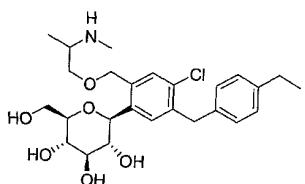
화합물 W를 본 기술분야의 전문가에게는 자명한 방법을 이용하여 화합물 Q-1 및 Q-2의 혼합물로부터 제조하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.23 (3H, s), 3.25-3.91 (11H, m), 4.02 (2H, s), 3.40-3.57 (3H, m), 7.60 (4H, m), 7.27 (1H, s), 7.37 (1H, d, J=4.2 Hz).

[0327]

실시예 15

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-(메틸아미노)프로폭시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 X)의 제조



[0330]

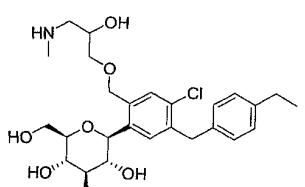
에탄올(5 mL)중의 1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)프로판-2-온(화합물 K)(0.478 g, 1 mmol)의 용액에 0°C의 CH₃NH₂/에탄올(10 mmol)을 첨가하였다. AcOH(촉매량)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. NaBH₃CN(3 mmol)을 첨가하고, 반응을 LC-MS로 모니터링하였다. 반응이 완료된 후에, 에틸 아세테이트 및 물을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 무수 NaSO₄로 건조시키고, 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 제조 LC-MS에 의해서 정제하여 화합물 X를 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.16 (3H, 1.16, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.52-2.63 (6H, m) 3.33-3.71 (9H, m), 3.86 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.04 (2H, s), 4.46 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.58 (1H, dd, J=5.7 Hz), 7.03-7.09 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.45 (1H, s).

[0332]

실시예 16

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-히드록시-3-(메틸아미노)프로폭시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 Y)의 제조



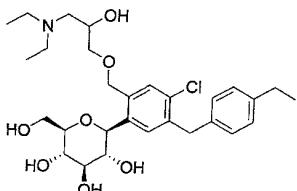
[0335]

화합물 Y를 본 기술분야의 전문가에게는 자명한 방법을 이용하여 화합물 Q-1 및 Q-2의 혼합물로부터 제조하였다.

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD₃OD): δ 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.67 (3H, s) 2.96-3.15 (2H, m), 3.35-3.66 (6H, m), 3.88 (1H, d, J=12 Hz), 3.96-4.01 (1H, m), 4.05(2H, s), 4.48 (1H, d, J=9 Hz), 4.57 (1H, dd, J=7.2 Hz), 4.77 (2H, t, J=12.3 Hz), 7.05-7.11 (4H, m), 7.41 (1H, s) 7.47 (1H, s).

[0338] 실시예 17

[0339] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-((3-(디에틸아미노)-2-히드록시프로포시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 Z)의 제조

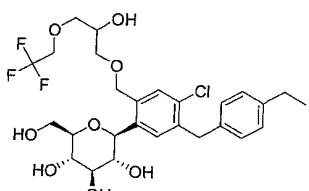


[0340] [0341] 화합물 Z를 본 기술분야의 전문가에게는 자명한 방법을 이용하여 화합물 Q-1 및 Q-2의 혼합물로부터 제조하였다.

[0342] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.28 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.12-3.25 (6H, m), 3.53-3.66 (5H, m), 4.02 (2H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 4.26 (1H, dd, J=3 Hz), 2.45-2.65 (2H, m), 4.8 (1H, t, J=12.3 Hz), 7.05-7.12 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.47(1H, d, J=2.4 Hz).

[0343] 실시예 18

[0344] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-히드록시-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)프로포시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 AA)의 제조

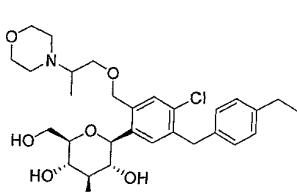


[0345] [0346] 화합물 AA을 본 기술분야의 전문가에게는 자명한 방법을 이용하여 화합물 Q-1 및 Q-2의 혼합물로부터 제조하였다.

[0347] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD₃OD): δ 1.190 (3H, m, 7.5 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.37-4.13 (14H, m), 4.27 (1H, d, J=3 Hz), 4.49 (1H, dd, J=8.4 Hz), 4.58 (1H, dd, J=4.8 Hz), 4.75 (1H, dd, J=6.9 Hz), 7.08-7.11 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, s).

[0348] 실시예 19

[0349] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-모르폴리노프로포시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 AB)의 제조



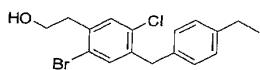
[0350]

[0351] 화합물 AB를 상기 실시예 15에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다(메틸아민 대신 모르폴린을 사용함).

¹H-NMR (300 MHz,
CD₃OD): δ 1.18 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.32 (3H, dd, J=3.6 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.03-3.11
(4H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.43-3.45 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.72-3.89 (6H, m), 4.06
(2H, s), 4.46-4.50 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J=3.9 Hz), 4.81 (2H, dd, J=6.3 Hz), 7.05-7.12 (4H,
m), 7.43 (1H, s), 7.49 (1H, s).

[0352] 실시예 20

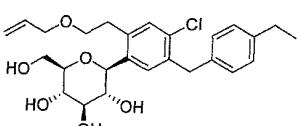
[0353] 2-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)페닐)에탄올(중간체 AC)의 제조



[0354] [0355] THF(5 mL)중의 올레핀(453 mg, 1.35 mmol)의 냉각(0°C) 용액에 9-BBN (3.24 mL, 1.62 mmol, THF중의 0.5 M)을 30분에 걸쳐서 적가하였다. 침가를 완료한 후에, 빙욕(ice bath)을 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 0°C로 재냉각시키고, MeOH(2.2 mL)의 적가에 의해서 켄칭시켰다. 수성 NaOH(2 M, 5.6 mL) 및 30% H₂O₂(1.2 mL)를 교반된 혼합물을 침가하였다. 3 시간 동안 교반시킨 후에, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시켜서 미정제 생성물을 얻고, 이를 플래시 크로마토그래피(용리액으로서 100% 석유 에테르(petroleum ether) 내지 5:1 PE:EtOAc를 사용함)에 의해서 정제하여 336 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (q, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0356] [0357] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시)에틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AD)의 제조

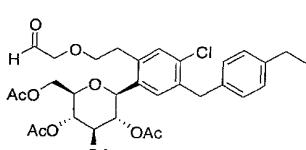


[0358] [0359] 화합물 AD를 상기 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법 및 중간체 AC를 사용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.29-5.12 (m, 2H), 4.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 4H), 3.85 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 477 (M+1)⁺, calc. 476.

[0360] 실시예 21

[0361] [0362] (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-옥소에톡시)에틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(중간체 AE)의 제조



[0363] [0364] O₃를 CH₂Cl₂(8 mL)중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-(알릴옥시)에틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)

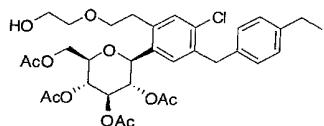
페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(104 mg, 0.16 mmol)의 냉각된(-78°C) 용액을 통해서 색상이 청색으로 변화될 때까지 버블링시켰다. 이어서, 용액이 무색이 될 때까지 아르곤을 반응 용액을 통해서 버블링시켰다. Me₂S(0.12 mL, 1.6 mmol)를 반응 용액에 첨가하고, 이를 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 제조 TLC에 의해서 정제하여 63 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR

(CD₃OD, 300 MHz) δ 9.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 4H), 5.36-5.12 (m, 3H), 4.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.26-4.07 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.88-3.64 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0366]

[0367] (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(중간체 AF)의 제조

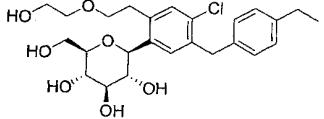


[0368]

[0369] THF(0.8 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-옥소에톡시)에틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(25 mg, 0.039 mmol) 및 NaBH₄(5.5 mg, 0.145 mmol)의 냉각된(0°C) 용액에 MeOH(0.03 mL)를 적가하였다. 동일한 온도에서 1시간 동안 교반시킨 후에, 포화된 NH₄Cl의 첨가에 의해서 반응을 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시켜서 정량적인 수율로 순수한 생성물을 얻었다. MS ESI (m/z) 649 (M+1)⁺, 계산치 648.

[0370]

[0370] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AG)의 제조



[0371]

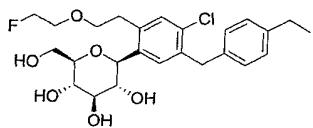
[0372] THF:MeOH:H₂O(2:3:1, 0.6 mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(31 mg, 0.048 mmol)의 용액에 LiOH · H₂O(2.8 mg, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 1회, 1% NaHSO₄를 함유한 염수로 1회 및 염수로 1회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 농축시켜서 22mg의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 4H), 4.47 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 5H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 481 (M+1)⁺, 계산치 480.

[0373]

[0374] 실시예 22

[0375] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-플루오로에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AH)의 제조



[0376]

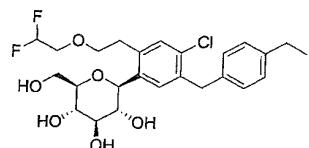
CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 ($2R,3R,4R,5S,6S$)-2-(아세토시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2-하드록시에톡시)에틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(28.7 mg, 0.044 mmol)의 냉각된(-78°C) 용액에 DAST(0.04 mL, 0.3 mmol)를 적가하였다. 동일한 온도에서 2.5 시간 동안 교반한 후에, 반응을 포화된 Na_2CO_3 의 첨가에 의해서 켄칭시켰다. 혼합물을 CH_2Cl_2 로 3회 추출하고, 합한 유기층을 염수로 1회 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축시켜서 미정제 생성물을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. THF:MeOH: H_2O (2:3:1, 0.8 mL) 중의 미정제 생성물의 용액에 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.7 mg, 0.088 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 에 용해시키고, 염수로 1회, 1% NaHSO_4 를 함유한 염수로 1회 및 염수로 1회 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축시켜서 미정제 생성물을 수득하고, 이를 제조 HPLC에 의해서 정제하여 5.7 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.05 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.75-3.61 (m, 5H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.57 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS ESI (m/z) 483 ($M+1$)⁺, 계산치 482.

[0378]

실시예 23

($2S,3R,4R,5S,6R$)-2-(4-클로로-2-(2-(2,2-디플루오로에톡시)에틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(하드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AI)의 제조



[0381]

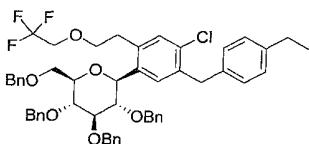
화합물 AI를 상기 실시예 22에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 중간체 AE로부터 제조하였다.

¹H-NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 6.10-5.70 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.80-3.59 (m, 5H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS ESI (m/z) 501 ($M+1$)⁺, 계산치500.

[0383]

실시예 24

($2R,3R,4R,5S,6S$)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란(중간체 AJ)의 제조

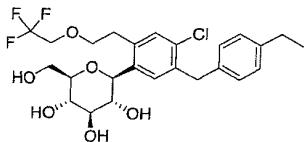


[0386]

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 중 0.8mL의 1.5M $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ 중의 5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-(($2S,3S,4R,5R,6R$)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)펜에틸 메탄설포네이트(58 mg, 0.066 mmol)의 용액을 아르곤 하에 60°C 에서 교반하였다. 이를 약 9 시간 동안 교반한 후에, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 중 추가의 0.6mL의 1.5M $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ 를 첨가하고, 혼합물을 60°C 에서 추가의 15 시간 동안 교반하였다. 진공하의 회전 증발기에 의해서 회발물을 제거한

후에, 잔류물을 물과 EtOAc 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축시켜서 미정제 생성물을 수득하고, 이를 제조 TLC에 의해서 정제하여 30 mg의 표제 화합물을 수득하였다. MS ESI (m/z) 896 ($M+\text{NH}_4^+$), 계산치 878.

[0388] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 AK)의 제조



[0389]

[0390] 6 mL의 MeOH:THF(1:1)중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에틸)페닐)테트라하이드로-2H-피란(30 mg, 0.034 mmol) 및 10% Pd/C(30 mg)의 혼합물을 H_2 대기(1 기압)하에 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 HPLC에 의해서 정제하여 9mg의 표제 화합물을 수득하였다.

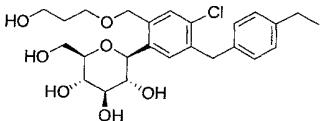
¹H-

NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 5H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 519 ($M+1$)⁺, 계산치 518.

[0391]

[0392] 실시예 25

[0393] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((3-히드록시프로포кси)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 AL)의 제조



[0394]

[0395] 화합물 AL을 본 기술분야의 전문가에게는 자명한 상기된 방법과 유사한 방법을 이용하여 화합물 I로부터 제조하였다.

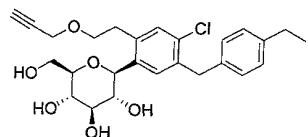
¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ

7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.73 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.44-3.29 (m, 5H), 2.58 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); **MS ESI** (m/z) 481 ($M+1$)⁺, 계산치 480.

[0396]

[0397] 실시예 26

[0398] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(프로포-2-이닐옥시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 AM)의 제조



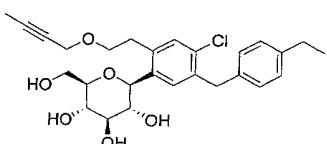
[0399]

[0400] 화합물 AM을 상기 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 화합물 AD로부터 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.15 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.3, 1.5 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.83 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 475 (M+1)⁺, 계산치 474.

[0401] 실시예 27

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(부트-2-이닐옥시)에틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AN)의 제조



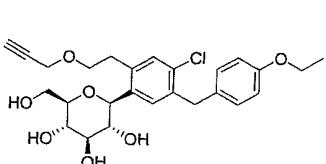
[0402] 실시예 27

[0403] 화합물 AN을 상기 실시예 20에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.10 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.74-3.62 (m, 3H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 489 (M+1)⁺, 계산치 488.

[0404] 실시예 28

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-(프로프-2-이닐옥시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AO)의 제조



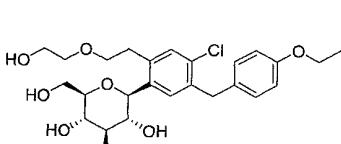
[0405] 실시예 28

[0406] 화합물 AO를 상기 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.15 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.85 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.83 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 491 (M+1)⁺, 계산치 490.

[0407] 실시예 29

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-(2-히드록시에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AP)의 제조



[0408] 실시예 29

[0415] 화합물 AP를 상기 실시예 20 및 21에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

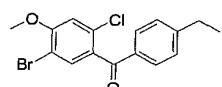
¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 12.3, 1.5 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 5H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 497 (M+1)⁺, calc. 496.

[0416]

[0417] 실시예 30

[0418] 본 실시예는 도 13에 제공된 방법에 따른 화합물 AW의 제조를 예시한다. 일반적인 방법은 본 발명의 다른 화합물에 적용될 수 있다.

[0419] (5-브로모-2-클로로-4-메톡시페닐)(4-에틸페닐)메타논(중간체 AR)의 제조

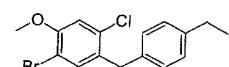


[0420]

[0421] 무수 디클로로메탄(20 mL)중의 4-에틸 벤조산(AQ)(0.50 g, 3.33 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드(0.32 mL, 3.68 mmol)를 첨가한 다음, N,N-디메틸 포름아미드(0.1 mL)를 적가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 아르곤 하에 실온에서 무수 디클로로메탄(20mL)에 용해시켰다. -5°C로 냉각시킨 후에, 1-브로모-4-클로로-2-메톡시벤젠(0.6 g, 2.78 mmol)을 첨가하였다. 이어서, AlCl₃(0.43 g, 3.33 mmol)를 분획으로 첨가하고, 반응 온도를 -5°C 내지 0°C 사이로 유지시켰다. 실온에서 4 시간 동안 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 빙수에 봇고, 디클로로메탄(80 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 1 M HCl(10 mL), 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압하에 농축시켜서 AR을 백색 고형물로서 수득하였다. 수율 0.5 g (52.3%).

[0422]

[0423] 1-브로모-4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-메톡시벤젠(중간체 AS)의 제조

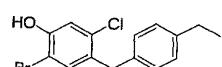


[0424]

[0425] 2,2,2-트리플루오로아세트산(50 mL)중의 (5-브로모-2-클로로-4-메톡시페닐)(4-에틸페닐)메타논(AR)(7.08 g, 20 mmol)의 용액에 아르곤 하에 트리에틸실란(4.65g, 40 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후에, 트리플루오로메탄-설폰산(0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 온도를 상승시켜 환류시켰다. 2 시간 동안 교반한 후에, TLC에서는 반응이 완료됨을 나타냈다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(150 mL)에 용해시켰다. 유기층을 H₂O, NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후에, 이를 여과하고 농축시켜서 AS를 황색 오일(6.18 g, 수율 91%)로서 수득하였다.

[0426]

[0427] 2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)페놀(중간체 AT)의 제조



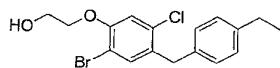
[0428]

[0429] 무수 CH₂Cl₂(15 mL)중의 1-브로모-4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-메톡시벤젠(AS)(5.1 g, 15 mmol)의 용액에, CH₂Cl₂(1M, 20 mL)중의 BBr₃의 용액을 -5°C에서 적가하였다. BBr₃를 첨가한 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 교반하였으며, 이러한 시간 후에 TLC에서는 반응이 완료됨을 나타냈다. 반응을 포화된

NaHCO_3 로 켄칭시켰다. 유기상을 분리하고, 물 및 염수로 세척하였다. 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후에, 유기 분획을 여과하고, 농축시켜서 AT를 오일(4.49 g, 수율 92%)로서 수득하였다.

[0430] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.22 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.54 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

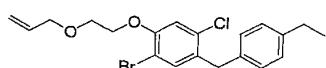
[0431] 2-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)페녹시)에탄올(중간체 AU)의 제조



[0432] [0433] 무수 DMF(15 mL)중의 2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)페놀(AT)(3.26 g, 10 mmol)의 용액에, $\text{NaH}(0.72$ g, 30 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서, 2-브로모에탄올(3.75 g, 30 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 45°C 로 밤새 가열하였다. TLC에서는 반응이 완료됨을 나타냈다. 반응을 포화된 NH_4Cl 로 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 이어서, 물 및 염수로 세척하였다. 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후에, 유기 분획을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 AU를 오일(3.00 g, 수율 81%)로서 수득하였다.

[0434] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.57~3.99 (m, 4H), 2.64 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

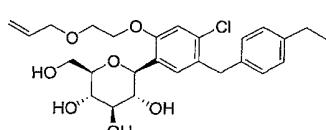
[0435] 1-(2-(알릴옥시)에톡시)-2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)벤젠(중간체 AV)의 제조



[0436] [0437] 무수 DMF(10 mL)중의 2-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)페녹시)에탄올(AU)(1.85 g, 5 mmol)의 용액에, $\text{NaH}(0.36$ g, 15 mmol)를 분획으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 알릴 브로미드(1.82 g, 15 mmol)를 적가하고, 혼합물을 45°C 로 밤새 가열하였다. 반응을 포화된 NH_4Cl 로 켄칭시키고, 혼합물을 EtOAc 로 추출하고, 이어서, 물 및 염수로 세척하였다. 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후에, 유기 분획을 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 AV를 오일(1.74 g, 수율 85%)로서 수득하였다.

[0438] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.31 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.26 (m, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.64 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.22(t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[0439] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시)에톡시)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AW)의 제조



[0440] [0441] -78°C 의 무수 THF(10 mL)중의 1-(2-(알릴옥시)에톡시)-2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)벤젠(AV)(1.74 g, 4.25 mmol)의 용액에, $n\text{-BuLi}$ (2.9 M, 1.76 mL)를 적가하고, -78°C 에서 1 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 -78°C 의 무수 THF(10mL)중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트리메틸실릴옥시)-6-((트리메틸실릴옥시)메틸)-테트라하이드로페란-2-온(2.18 g, 4.68 mmol)의 용액에 읊기고, 출발물질이 소모될 때까지 -78°C 에서 2 시간 동안 계속 교반하였다. 메탄설휘산(10 mL MeOH중의 1g)으로 켄칭시킨 후에, 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. $\text{H}_2\text{O}(20$ mL)를 첨가하고, 유기상을 분리하였다. 수성상을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기상을 포화된

NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하고, 이어서, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 미정제 생성물(0.8g, $R_f = 0.1$ 내지 0.2, $\text{EtOAc}:PE = 2:1$)을 수득하였다. 미정제 생성물을 무수 CH_3CN (10 mL)에 용해시키고, Et_3SiH (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 -5°C 로 냉각시키고, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.6 mL)를 적가하였다. 반응물을 20°C 로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후에, 이를 포화된 수성 NaHCO_3 로 켄칭시켰다. 용매를 진공하게 제거하고, 잔류물을 EtOAc 로 추출하고, 물 및 염수로 세척하였다. 이어서, 잔류물을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 고형물을 수득하고, 이를 제조 HPLC에 의해서 정제하고, 동결-건조시켜 최종 생성물 AW를 백색 분말로서 수득하였다.

¹**H-NMR** (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 (s, 1H), 7.07 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.28~5.35 (m, 1H), 5.17~5.22 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.03~4.15 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 2H), 3.79~3.87 (m, 2H), 3.62~3.72 (m, 1H), 3.45~3.51 (m, 2H), 3.35~3.44 (m, 2H), 3.29~3.31 (m, 4H), 2.56 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 1.18 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H).

[0442]

[0443]

실시예 31

[0444]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((부트-2-이닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AX)의 제조

[0445]

화합물 AX를 상기 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

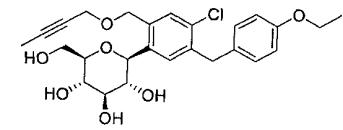
¹**H-NMR** (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.84 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.18 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 2H), 4.10 (d, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), 4.05 (d, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J = 12.4\text{Hz}$, 1H), 3.71~3.67 (m, 1H), 3.52~3.41 (m, 4H), 2.61 (q, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.90 (t, $J = 2.4\text{Hz}$, 3H), 1.21 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H); **LC-MS** (m/z) 475 [($M+1$)⁺], 492 [($M+18$)⁺], 519 [($M+45$)⁺].

[0447]

실시예 32

[0449]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((부트-2-이닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AY)의 제조



[0450]

화합물 AY를 상기 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

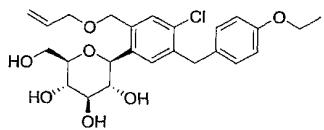
¹**H-NMR** (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.80 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.15~4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 14.8\text{Hz}, 20.8\text{Hz}$, 2H), 3.96 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.86 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 3.64~4.69 (m, 1H), 3.39~3.48 (m, 4H), 1.87 (t, $J = 2.0\text{Hz}$, 3H), 1.34 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); **LC-MS** (m/z) 491 [($M+1$)⁺], 535 [($M+45$)⁺].

[0452]

실시예 33

[0454]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(알릴옥시메틸)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 AZ)의 제조



[0455]

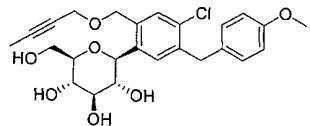
화합물 AZ를 상기 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.24 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=1.6, 10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.96 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 479 [(M+1)⁺], 523 [(M+45)⁻].

[0457]

실시예 34

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((부트-2-이닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-메톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 BA)의 제조



[0460]

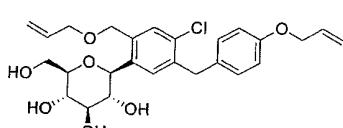
화합물 BA를 상기 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.4

Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.80 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, J=14.8, 20.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-4.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.0 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 477 [(M+1)⁺], 521 [(M+45)⁻].

실시예 35

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(5-(4-(알릴옥시)벤질)-2-(알릴옥시메틸)-4-클로로페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 BB)의 제조



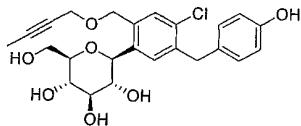
[0466]

화합물 BB를 상기 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 2H), 5.24 (m, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H); LC-MS (m/z) 491 [(M+1)⁺], 535 [(M+45)⁻].

실시예 36

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((부트-2-이닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-히드록시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 BC)의 제조



[0471]

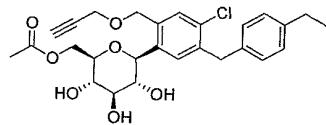
화합물 BC를 상기 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.80 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, J=14.8 Hz, 20.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.64-4.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.0 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 463 [(M+1)⁺], 507 [(M+45)].

[0473]

실시예 37

(2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((프로프-2-이닐옥시)메틸)페닐)-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-페란-2-일)메틸 아세테이트(화합물 BD)의 제조



[0476]

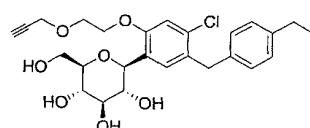
화합물 BD를 본 기술분야의 전문가에게는 자명한 상기된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.60 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 503 [(M+1)⁺], 547 [(M+45)].

[0478]

실시예 38

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(프로프-2-이닐옥시)에톡시)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 BE)의 제조



[0481]

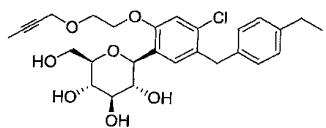
화합물 BE를 상기 실시예 30에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.36 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 7.05 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.39-3.54 (m, 4H), 3.33 (m, 3H), 2.61 (dd, J=7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 491 [(M+1)⁺], 535 [(M+45)].

[0483]

실시예 39

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(부트-2-이닐옥시)에톡시)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 BF)의 제조



[0486]

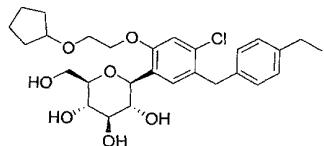
화합물 BF을 상기 실시예 30에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.35 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84~3.89 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.48~3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.59 (dd, J=7.6 Hz, 2H), 1.85 (t, J=2.4 Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 505 [(M+1)⁺], 522 [(M+18)⁺], 549 [(M+45)⁺].

[0488]

실시예 40

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-(2-(시클로펜틸옥시)에톡시)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 BG)의 제조



[0491]

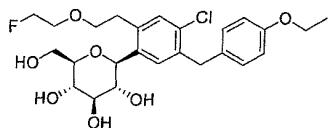
화합물 BG을 상기 실시예 30에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.35 (s, 1H), 7.09 (s, 4H), 7.06 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.01 (d, J=3.2 Hz, 2H), 3.84~3.87 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.65~3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.60 (dd, J=7.6 Hz, 2H), 1.72~1.81 (m, 6H), 1.57~1.59 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 521 [(M+1)⁺], 565 [(M+45)⁺].

[0493]

실시예 41

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-(2-(2-플루오로에톡시)에틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 BH)의 제조



[0496]

화합물 BH를 상기 실시예 9 및 실시예 20에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

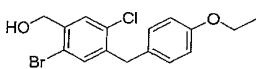
¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, J=6.9 Hz, 2H), 6.78 (d, J=6.9 Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (m, 5H), 3.47 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS ESI⁺ (m/z) 499 (M+1)⁺, 516 (M+18)⁺; ESI⁻ (m/z) 543 (M+45)⁻.

[0498]

실시예 42

본 실시예는 도 14에 제공된 방법에 따른 화합물 B0의 제조를 예시하고 있다. 일반적인 방법은 본 발명의 다른 화합물에 적용될 수 있다.

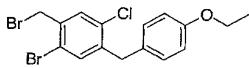
(2-브로모-5-클로로-4-(4-에톡시벤질)페닐)메탄올(중간체 BI)의 제조



[0502]

[0503] 중간체 BI를 중간체 F의 제조에서 에틸벤젠을 에톡시벤젠으로 대체함으로써 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용함으로써 제조하였다.

1-브로모-2-(브로모메틸)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)벤젠(중간체 BJ)의 제조

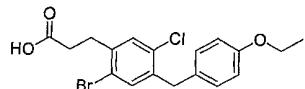


[0505]

[0506] 톨루엔(20mL)중의 중간체 BI(3.12 g, 8.776 mmol)의 교반된 0°C 용액에 PBr₃(0.91 mL, 9.654 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 100°C로 가열하고, 4.5 시간 동안 교반하였다. 추가의 0.2mL의 PBr₃을 첨가하고, 용액을 100°C에서 4 시간 동안 계속 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 20mL의 물의 첨가에 의해서 켄칭시켰다. 생성되는 용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 이어서, Na₂SO₄로 건조시켰다. 휘발물을 제거한 후에, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:PE = 1 :30)으로 용리)에 의해서 정제하여 2.8g의 중간체 BJ를 수득하였다.

[0507]

3-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에톡시벤질)페닐)프로파노산(중간체 BK)의 제조

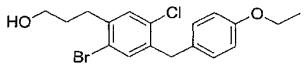


[0508]

[0509] NaOEt(0.84g Na 및 10 mL의 에탄올로부터 새롭게 제조됨)의 용액을 10mL의 에탄올중의 디에틸 말로네이트(5.53 mL, 0.036 mol)에 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에, 생성되는 용액을 10mL의 에탄올중의 1-브로모-2-(브로모메틸)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)벤젠(BJ)(2.8 g, 0.0067 mol)의 혼탁액에 첨가하고, 80°C로 밤새 가열하였다. 에탄올을 증류에 의해서 제거하였다. 잔류 용액을 0°C로 냉각시키고, 물로 희석시키고, 진한 HCl로 pH 2로 산성화시켰다. 수성 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 40mL의 에탄올 및 50mL의 NaOH 수용액에 취하였다. 혼합물을 4 시간 동안 가열 환류시키고, 이어서, 에탄올을 증류에 의해서 제거하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 50mL의 진한 HCl로 산성화시키고, 이어서 밤새 가열 환류시켰다. 용액을 pH 12로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수용액을 pH 2로 산성화시키고, 침전물을 수거하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 진공하에 건조시켜 1.07g의 중간체 BK를 수득하였다.

[0510]

3-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에톡시벤질)페닐)프로판-1-올(중간체 BL)의 제조

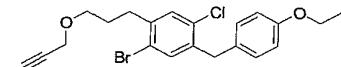


[0511]

[0512] 8mL의 THF중의 3-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에톡시벤질)페닐)프로파노산(BK)(0.5 g, 1.26 mmol)의 교반된 0°C 용액에 Me₂S중의 BH₃(2M, 3.15 mL, 6.29 mmol)를 첨가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반한 후에, 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 가스가 더 이상 발생하지 않을 때까지 반응 용액을 물의 적가에 의해서 서서히 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 20mL의 에틸 아세테이트에 취하고, 포화된 Na₂CO₃, 물 및 염수로 세척하고, 이어서, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 0.268g의 미정제 중간체 BL을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0513]

1-브로모-2-(3-(부트-2-이닐옥시)프로필)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)벤젠 (중간체 BM)의 제조

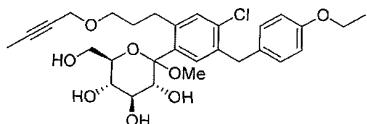


[0514]

[0515] 5mL의 THF중의 3-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에톡시벤질)페닐)프로판-1-올(BL)(0.268 g, 0.70 mmol)의 교반 용액에 NaH(0.034 g, 0.84 mmol, 60%)를 첨가하고, 40분 동안 교반하였다. 1-브로모-2-부틴(0.094 mL, 1.05 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다.

합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 제조 TLC($\text{EtOAc:PE} = 1:10$ 로 용리시킴)에 의해서 정제하여 0.2 g의 중간체 BM을 수득하였다.

[0516] (3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-(부트-2-이닐옥시)프로필)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(중간체 BN)의 제조



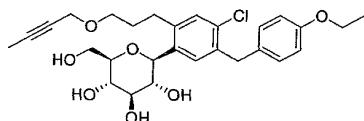
[0517]

[0518]

Ar 하의 3mL의 1:2의 무수 THF:톨루엔중의 1-브로모-2-(3-(부트-2-이닐옥시)프로필)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)벤젠(BM)(0.2 g, 0.459 mmol)의 교반된 -78°C 용액에 헥산(-78°C로 예비 냉각됨)중의 0.22mL의 2.5M n-BuLi를 적가하여 온도를 -70°C 미만으로 유지되게 하였다. 40분 동안 교반한 후에, 용액을 캐뉼라에 의해서 -70°C 미만의 반응이 유지되는 속도로 2.5mL의 톨루엔중의 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트리메틸실릴옥시)-6-((트리메틸실릴옥시)메틸)-테트라하이드로페란-2-온(0.279 g, 0.597 mmol)의 교반된 -78°C 용액에 옮겼다. 혼합물을 -78°C에서 3 시간 동안 교반한 후에, -75°C 미만의 2.5mL의 메탄올중의 MeSO_3H (0.093 g, 0.964 mmol)를 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 용액을 실온으로 점진적으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 수성 NaHCO_3 에 의해서 켄칭시킨 후에, 수성층을 EtOAc 로 2회 추출하였다. 합한 유기분획을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 농축시킨 후에, 잔류물을 제조 TLC($\text{EtOAc:PE} = 1:5$ 로 용리시킴)에 의해서 정제하여 0.11g의 중간체 BN을 수득하였다.

[0519]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(부트-2-이닐옥시)프로필)-4-클로로-5-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 BO)의 제조



[0520]

[0521]

3mL의 1:1의 무수 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중의 중간체 BN(0.11g)의 -20°C 용액에 Et_3SiH (0.13 mL, 0.802 mmol)를 첨가하였다. 이어서, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.076 mL, 0.601 mmol)를 적가하였다. 첨가 후에, 혼합물을 -15°C에서 3.5 시간 동안 교반하고, 이어서, 반응을 NaHCO_3 포화 수용액으로 켄칭시켰다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc 로 추출하였다. 합한 유기 분획을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 제조 LC-MS에 의해서 정제하여 화합물 BO(0.045 g)을 수득하였다.

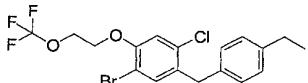
[0522]

실시예 43

실시예 43 및 실시예 44에서, 합성된 화합물의 구조는 다음 과정을 이용하여 확인하였다: $^1\text{H-NMR}$ 데이터는 내부 TMS를 참조로 한 화학적 이동(chemical shift)으로 300MHz에서 배리안 머큐리 300 분광계(Variian Mercury 300 spectrometer)상에서 얻었다. 액체 크로마토그래피 전기분무 이온화 질량 분광계(LC-ESI-MS) 분석은 시매드주 LC-IOAD vp 시리즈 HPLC 펌프(Shimadzu LC-IOAD vp series HPLC pumps) 및 듀얼 파장 UV 검출기, 길순 215 오토샘플러(Gilson 215 autosampler), 세덱스 75c 증발성 광 산란(ELS) 검출기(Sedex 75c evaporative light scattering (ELS) detector), 및 PE/Sciex API 150EX 질량 분광계로 구성된 장비 상에서 수행하였다. ELS 검출기는 40°C의 온도, 7의 개인 세팅(gain setting), 및 3.3기압의 N_2 압력으로 설정되었다. 터보 이온스프레이 소스(Turbo IonSpray source)를 5kV의 이온 스프레이 전압, 300°C의 온도, 및 각각 5V 및 175V의 오리피스 및

령 전압을 지닌 API 150에 대해 사용하였다. 160 내지 650 m/z의 Q1에서 양이온이 스캐닝되었다. 5.0 μl 주입이 각각의 샘플에 대해서 폐노메넥스 게미니 5 μm C18 컬럼(Phenomenex Gemini 5 μm C18 column)상에 수행되었다. 이동상은 2mL/분의 유속으로 하기 구배를 이용한 HPLC 등급의 물(A) 및 HPLC 등급의 아세토니트릴(B) 둘 모두 중의 0.05% 포름산으로 이루어졌다: 0.00 분, 95% A, 5% B; 4.00 분, 0% A, 100% B; 5.80 분, 0% A, 100% B; 6.00 분, 95% A, 5% B; 7.00 분, 95% A, 5% B.

[0525] 1-브로모-4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(트리플루오로메톡시)-에톡시)벤젠(중간체 BP)의 제조



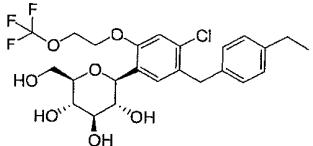
[0526]

무수 CH₃CN (4 mL)중의 2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)페놀(AT)(0.12 g, 0.38 mmol)의 용액에, 칼륨 3차-부톡시드[3차-부탄올중의 1.0M 용액](380 μl , 0.38 mmol)을 첨가한 다음, 2-(트리플루오로메톡시)에틸 트리플루오로메탄설포네이트(0.10 g, 0.38 mmol)[*"Journal of Organic Chemistry, 2001, 66, 1061-1063"*]에 기재된 바와 같이 제조됨]를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하고, 이어서, 포화된 NH₄Cl을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc와 염수에 분배시켰다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 제조 TLC에 의해서 정제하여 중간체 BP(0.06 g, 36%)를 제조하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.31 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.61 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

[0528]

[0529] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(트리플루오로메톡시)-에톡시)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 BQ)의 제조



[0530]

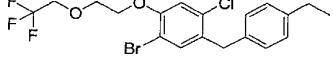
무수 THF(2mL)중의 1-브로모-4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(트리플루오로메톡시)-에톡시)벤젠(BP)(60 mg, 0.14 mmol) 및 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트리메틸실릴옥시)-6-((트리메틸실릴옥시)메틸)-테트라하이드로페란-2-온(0.19 g, 0.41 mmol)의 용액에, n-BuLi(2.5 M, 0.11 mL)를 적가식으로 -78°C에서 15분에 걸쳐서 첨가하였다. 생성되는 용액을 -78°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 메탄설휠산(0.5mL MeOH중의 20 μl)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 포화된 NaHCO₃에 분배시켰다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂중의 5% MeOH로 용리시키는 제조 TLC에 의해서 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 0°C의 무수 CH₂Cl₂(2mL)중의 미정제 생성물(10 mg, 0.018 mmol)의 용액에 Et₃SiH (6.3 mg, 0.05 mmol) 및 BF₃ · Et₂O(3.7 mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반한 후에, 이를 물과 EtOAc에 분배시켰다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 제조 HPLC로 정제하여 화합물 BQ를 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.21 (s, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.74-3.49 (m, 6H), 2.61 (m, 3H), 1.20 (m, 3H).

[0532]

[0533] 실시예 44

[0534] 1-브로모-4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-에톡시)벤젠(중간체 BR)의 제조



[0535]

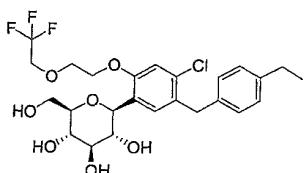
[0536] 무수 CH₂Cl₂(4 mL)중의 2-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)페녹시)에탄올(AU)(0.53 g, 1.4 mmol)의 용액에, 2,2,2-트리플루오로에탄올(0.43 g, 4.3 mmol) 및 트리페닐포스핀 폴리스티렌 수지(0.57 g, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 그 후에, 이를 45°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite)상에 흡수시키고, 헥산중의 EtOAc의 구배로 용리시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하여 중간체 BR을 수득하였다.

¹H-NMR (CDCl₃, 300

MHz) δ 7.36 (s, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.17-4.01 (m, 8H), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0537]

[0538] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)페닐)-6-(히드록시페릴)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 BS)의 제조



[0539]

[0540] 무수 THF(3mL)중의 1-브로모-4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)에톡시)벤젠(BR)(96 mg, 0.21 mmol) 및 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트리메틸실릴옥시)-6-((트리메틸실릴옥시)메틸)-테트라하이드로피란-2-온(0.20 g, 0.43 mmol)의 용액에, n-BuLi(1.6 M, 0.40 mL)를 적가식으로 -78°C에서 15분에 걸쳐서 첨가하였다. 생성되는 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 메탄슬론산(1.0mL MeOH중의 61μl)으로 켄칭시킨 후에, 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카를 통해서 여과하고, CH₂Cl₂중의 7% MeOH로 용리시키는 제조 TLC에 의해서 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 1:1의 CH₃CN:CH₂Cl₂의 혼합물(4mL)중의 미정제 생성물의 용액에 Et₃SiH(200 μl)를 첨가한 다음, -40°C로 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 BF₃ · Et₂O(40 μl)를 첨가하고, 이를 0°C로 2 시간에 걸쳐서 가온하였다. 이어서, 트리에틸아민(100μl)를 첨가하고, 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 제조 HPLC로 정제하여 화합물 BS를 수득하였다.

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.32 (s, 1H), 7.04 (m, 5H), 4.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.16-3.96 (m, 8 H), 3.66-3.30 (m, 7 H), 2.57 (q, J = 7.5, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS ESI m/z 532.8 (M-1).

[0541]

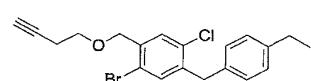
[0542]

실시예 45

[0543] 본 실시예는 도 15에 제공된 방법에 따른 화합물 BX의 제조를 예시하고 있다. 일반적인 방법은 본 발명의 다른 화합물에 적용될 수 있다.

[0544]

1-브로모-2-((부트-3-이닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)벤젠(중간체 BT)의 제조

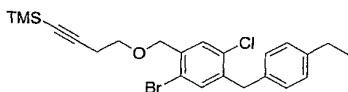


[0545]

[0546] 툴루엔(2mL)중의 1-브로모-2-(브로모메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)벤젠 (200 mg, 0.497 mmol)의 용액에 NaOH (60 mg, 1.5 mmol), 부트-3-인-1-올(53 mg, 1.17 mmol) 및 TBAI(8.5 mg, 0.023 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 70°C에서 밤새 교반한 후에, 용액을 물로 희석시켰다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 NH₄Cl의 포화용액으로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용액을 농축시키고, 생성된 잔류물을 제조 TLC에 의해서 정제하여 96mg의 표제 생성물을 수득하였다.

[0547]

(4-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)벤질옥시)부트-1-이닐)트리메틸실란(중간체 BU)의 제조



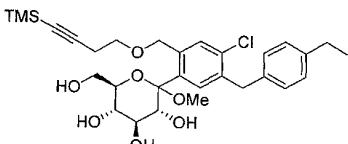
[0548]

[0549]

1-브로모-2-((부트-3-이닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)벤젠(BT)(96 mg, 0.245 mmol)의 냉각 용액(-78°C)에 LDA(THF중 2M, 0.18 mL, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후에, TMS-C1(50μl, 0.393 mmol)을 첨가하였다. 추가로 2.5시간 동안 교반한 후에, 추가의 TMS-C1(30μl, 0.236 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 -78°C에서 70분 동안 교반하고, 이어서, 1.5 시간 동안 교반하면서 실온으로 가온하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용액을 농축시키고, 생성되는 잔류물을 제조 TLC에 의해서 정제하여 72mg의 표제 생성물을 수득하였다.

[0550]

(3R,4S,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((4-(트리메틸실릴)부트-3-이닐옥시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(중간체 BV)의 제조



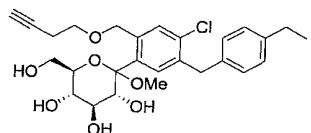
[0551]

[0552]

(4-(2-브로모-5-클로로-4-(4-에틸벤질)벤질옥시)부트-1-이닐)트리메틸실란(BU)(72 mg)을 상기 실시예 1에 기재된 중간체 H의 제조를 위한 방법과 유사한 방법을 이용하여 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(트리메틸실릴옥시)-6-((트리메틸실릴옥시)메틸)-테트라하이드로피란-2-온과 축합시켰다. 이러한 과정으로부터 94mg의 미정제 표제 생성물이 얻어졌다. LC-MS (m/z): 621 [M+HCO₂]⁻.

[0553]

(3R,4S,5S,6R)-2-(2-((부트-3-이닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(중간체 BW)의 제조



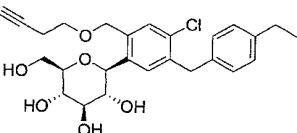
[0554]

[0555]

MeOH(1 mL)중의 상기 단계로부터의 미정제 생성물(BV)의 용액에 K₂CO₃(33 mg, 0.239 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 이어서, 휘발물을 제거하였다. 생성되는 잔류물을 물에 취하고, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용액을 농축시키고, 생성되는 잔류물을 제조 HPLC에 의해서 정제하여 12mg의 표제 생성물을 수득하였다. LC-MS (m/z): 549 [M+HCO₂]⁻.

[0556]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((부트-3-이닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 BX)의 제조



[0557]

[0558]

0.5 mL의 1:1 CH₂Cl₂:CH₃CN중의 (3R,4S,5S,6R)-2-(2-((부트-3-이닐옥시)메틸)-4-클로로-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-2-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(BW)(12 mg, 0.0238 mmol)의 냉각용액(-30°C)에 Et₃SiH(16 μl, 0.1 mmol)를 첨가한 다음, BF₃ · OEt₂(10 μl, 0.0789 mmol)을 첨가하였다. 약 4 시간 동안 교반한 후에, 반응을 NaHCO₃의 포화용액으로 켄칭시켰다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 염수로 세

적하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용액을 농축시키고, 생성되는 잔류물을 제조 HPLC에 의해서 정제하여 3.5mg의 표제 생성물을 수득하였다.

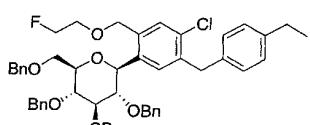
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.80 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 3H), 3.50 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 3H), 2.60 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.53-

2.49 (m, 2H), 2.30 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); **LC-MS** (m/z): 475 [$\text{M}+\text{H}]^+$,

[0559] 519 [$\text{M}+\text{HCO}_2$].

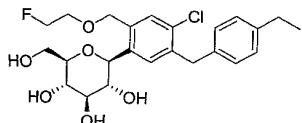
[0560] 실시예 46

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)테트라하이드로-2H-피란(중간체 BY)의 제조



-78°C의 5mL의 CH_2Cl_2 중의 2-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤질옥시)에탄올(중간체 0-3)(60 mg, 0.07 mmol)의 용액에 DAST(17 mg, 0.011 mmol)를 적가하였다. 생성되는 용액을 실온으로 가온하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 MeOH (2 mL)의 첨가에 의해서 켄칭시키고, 용액을 증발 건조시키고, 잔류물을 제조 TLC에 의해서 정제하여 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)테트라하이드로-2H-피란(중간체 BY)(30 mg, 0.07 mmol, 수율 49.9%)을 수득하였다.

[0565] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에틸벤질)-2-((2-플루오로에톡시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올(화합물 BZ)의 제조



[0566]

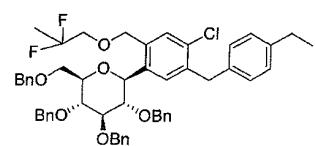
화합물 BZ를 상기 실시예 6에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 탈벤질화에 의해서 중간체 BY로부터 제조하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.06 (s, 4H), 4.81 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 2.58 (dd, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H); **MS** (m/z) (ESI^+) 469 [$\text{M}+1$] $^+$, 486 [$\text{M}+18$] $^+$, (ESI^-) 513 [$\text{M}+45$] $^-$.

[0568]

[0569] 실시예 47

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로프로포록시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)테트라하이드로-2H-피란(중간체 CA)의 제조

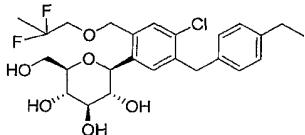


[0571]

-78°C의 6mL의 CH_2Cl_2 중의 1-(5-클로로-4-(4-에틸벤질)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥

시 메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)벤질옥시)프로판-2-온(중간체 T-1)(60 mg, 0.07 mmol)의 용액에 DAST(1.22 mL, 0.18 mmol)을 적가하였다. 생성되는 용액을 실온으로 서서히 가온하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 MeOH(2 mL)의 첨가에 의해서 켄칭시키고, 용액을 증발 건조시키고, 잔류물을 제조 TLC에 의해서 정제하여 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로프로포록시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)테트라하이드로-2H-페란(중간체 CA)(42 mg, 0.048 mmol, 수율 68.1%)을 수득하였다.

[0573] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-2-((2,2-디플루오로프로포록시)메틸)-5-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 CB)의 제조



[0574]

[0575] 화합물 CB를 상기 실시예 6에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 탈벤질화에 의해서 중간체 CA로부터 제조하였다.

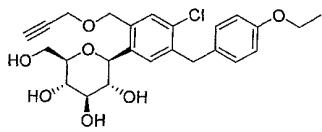
¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz)

δ 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.67 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.58 (dd, J = 7.8 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 18.4 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.8 Hz, 3H); **MS** (m/z) (ESI)⁺ 518 [M+18]⁺, (ESI)⁻ 545 [M+45]⁻.

[0576]

실시예 48

[0578] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-((프로프-2-이닐옥시)메틸)페닐)-6-(히드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(화합물 CC)의 제조



[0579]

[0580] 15°C의 THF:MeOH:H₂O(2:3:1, 6.0 mL)중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세토시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-((프로프-2-이닐옥시)메틸)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(상기 실시예 1 및 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용함으로써 제조됨, 251 mg, 0.39 mmol)의 교반 용액에, LiOH · H₂O (19.7 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후에, HPLC에 의해서 나타나는 바, 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 20mL의 에탈 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 염수(20mL) 및 염수중의 5% KHSO₄(20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 제조 TLC(PE:EtOAc:MeOH = 8:80:1, R_f = 0.45)에 의해서 정제하여 156mg의 표제 화합물을 백색 고형물(수율 84%; 순도 99.2%, HPLC에 의해서 측정됨)로서 수득하였다.

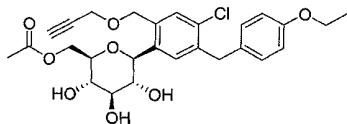
¹H-NMR

(CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.86 (d, J =12.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J =12.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J =9.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (d, J =14.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J =14.8 Hz, 1H), 3.98 (q, J =6.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J =12.4 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.63 (s, 1H), 1.36 (t, J =6.8Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 477 [(M+1)⁺], 521 [(M+45)⁻].

[0581]

실시예 49

[0583] ((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-((프로프-2-이닐옥시)메틸)페닐)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-페란-2-일)메틸 아세테이트(화합물 CD)의 제조



[0584]

[0585] 15°C의 THF:MeOH:H₂O(2:3:1, 6.0 mL)중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-5-(4-에톡시벤질)-2-((프로프-2-이닐옥시)메틸)페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(상기 실시예 1 및 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용함으로써 제조됨, 251 mg, 0.39 mmol)의 교반 용액에 LiOH · H₂O(16.4 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후에, HPLC에 의해서 나타나는 바, 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 20mL의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기층을 염수(20mL) 및 염수중의 5% KHSO₄(20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시키고, 잔류물을 제조 TLC(PE:EtOAc:MeOH = 8:80:1, R_f = 0.45)에 의해서 정제하여 160mg의 표제 화합물을 백색 고형물(수율 79.2%; 순도 99.1%, HPLC에 의해서 측정됨)을 수득하였다.

¹H-NMR

(CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51(d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.96 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 519 [(M+1)⁺], 563 [(M+45)⁺].

[0586]

실시예 50

[0588] 본 발명의 화합물의 SGLT 억제 효과를 하기 과정에 의해서 입증하였다.

사람 SGLT2 발현 벡터의 제조

[0590] 사람 SGLT2를 발현하는 전장 cDNA 클론(GenScript Corporation)을 pEAK15 발현벡터의 Hind III 및 Not I 부위 내로 서브클로닝시켰다. cDNA 삽입물을 함유하고 있는 클론을 제한 분석에 의해서 확인하였다.

사람 SGLT2를 안정하게 발현하는 세포주의 제조

[0592] 사람 SGLT2를 함유한 플라스미드를 Nsi I로 선형화시키고, 아가로오스 젤 전기영동에 의해서 정제하였다. 리포펙타민 2000 트랜스펙션 시약(Lipofectamine 2000 Transfection Reagent)(Invitrogen Corporation)을 사용하여, DNA를 HEK293.ETN 세포내로 트랜스펙션시키고, 10% 소 태아 혈청(FBS)을 함유한 둘베코의 변형된 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM))에서 37°C에서 5% CO₂하에 24 시간 동안 배양하였다. 트랜스펙턴트(Transfector)를 푸로마이신으로 보충된 동일한 성장 배지에서 2주 동안 선택하였다. 푸로마이신-내성 세포를 회수하고, 새로운 96-웰 플레이트(웰당 단일 세포)상에 시팅하고, 세포가 컨플루언트(confluent)가 될 때까지 푸로마이신의 존재하에 배양하였다. 푸로마이신 내성 클론을 이하 기재된 메틸-α-D-[U-¹⁴C]글루코파라노시드 흡수 검정에서 SGLT2 활성에 대해서 평가하였다. 가장 높은 신호-대-배경 비를 나타낸 클론을 메틸-α-D-[U-¹⁴C]글루코파라노시드 흡수 검정을 위해서 사용하였다.

사람 SGLT1 발현 세포의 제조

[0594] pDream2.1 발현 벡터상의 전장 사람 SGLT1 cDNA를 진스크립트 코포레이션(GenScript Corporation)으로부터 얻고, 암피실린(ampicillin)을 함유한 루리아-베르타니(Luria-Bertani (LB)) 배지를 사용하여 대장균 (*Escherichia coli*) 균주 DH5α에서 증식시켰다. 플라스미드 DNA를 QIAGEN Plasmid Midi Kit (QIAGEN Inc.)를 사용하여 분리하였다. 사람 SGLT1 발현 플라스미드 DNA를 제조업자에 의해 권고된 프로토콜에 따라 리포펙타민 2000 트랜스펙션 시약을 사용하여 COS-7 세포(American Type Culture Collection)내로 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션된 세포를 -80°C에서 10% 디메틸 셀록사이드(DMSO)를 함유한 DMEM 중에서 저장하였다.

메틸-α-D-[U-¹⁴C]글루코파라노시드 흡수 검정

[0596] SGLT1 또는 SGLT2를 발현하는 세포를 검정 전에 48 시간 동안 5% CO₂하에 37°C에서 인큐베이션된 10% FBS 함유 DMEM중의 96-웰 신티플레이트 신틸레이팅 플레이트(96-well ScintiPlate scintillating plates (PerkinElmer,

Inc.)에 시팅하였다(100 $\mu\ell$ 배지중에 웰당 1 x 10⁵ 세포). 세포를 150 $\mu\ell$ 의 나트륨 완충액(137 mM NaCl, 5.4 mM KC1, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 10 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄/N-2-히드록시에틸피페라진-N'-에탄올 폰산[트리스/헤페스(Hepes)], pH 7.2) 또는 무-나트륨 완충액((137 mM N-메틸-글루카민, 5.4 mM KC1, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgCl₂, 10 mM 트리스/헤페스, pH 7.2)로 2회 세척하였다. 25% 사람 혈청과 함께(괄호안의 기호) 또는 그러한 혈청 없이(괄호 없는 기호), 40 μ Ci/mL 메틸- α -D-[U-¹⁴C]글루코파라노시드(Amersham Biosciences/GE Healthcare)를 함유한 나트륨 또는 무-나트륨 완충액 각각 50 $\mu\ell$ 중의 시험 화합물을 96-웰 플레이트의 웰당 첨가하고, 2 시간(SGLT1 검정) 또는 1.5 시간(SGLT2 검정) 동안 진탕시키며 37°C에서 인큐베이션하였다. 세포를 150 $\mu\ell$ 의 세척 완충액(137 mM N-메틸글루카민, 10 mM 트리스/헤페스, pH 7.2)으로 2회 세척하고, 메틸- α -D-[U-¹⁴C]글루코파라노시드 흡수를 탑카운트 신틸레이션 계수기(TopCount scintillation counter (PerkinElmer, Inc.))를 사용하여 정량하였다. 나트륨-의존성 글루코파라노시드 흡수가 나트륨 완충액을 사용하여 얻은 값으로부터 나트륨 비함유 완충액에 의해서 얻은 값을 감함으로써 측정되었다(3회 측정의 평균).

[0597]

표 1

화합물	IC ₅₀ *	
	SGLT2	SGLT1
I	+	+++
K	+	+++
L	+	+++

[0598]

M	+	+++
N	+	+++
O	+	++
R	+	+++
S	+	+++
T	+	++
W	+	+++
AD	+	+++
AG	+	++
AH	+	++
AI	+	+++
AK	+	+++
AL	+	+++
AM	+	+++
AN	+	++
AO	+	+++
AW	+	+++
AX	(+)	(+++)
AY	+	+++
AZ	+	+++
BA	(+)	(+++)
BB	(+)	(+++)
BC	(+)	(+++)
BD	+	+++
BF	(+)	(+++)
BG	(+)	(+++)
BH	(+)	(++)
BO	(+)	(+++)
BQ	(+)	(+++)
BS	(+)	(+++)
BZ	+	+++
CB	+	+++
CC	(+)	(+++)
CD	(+)	(+++)

* 기호 설명:

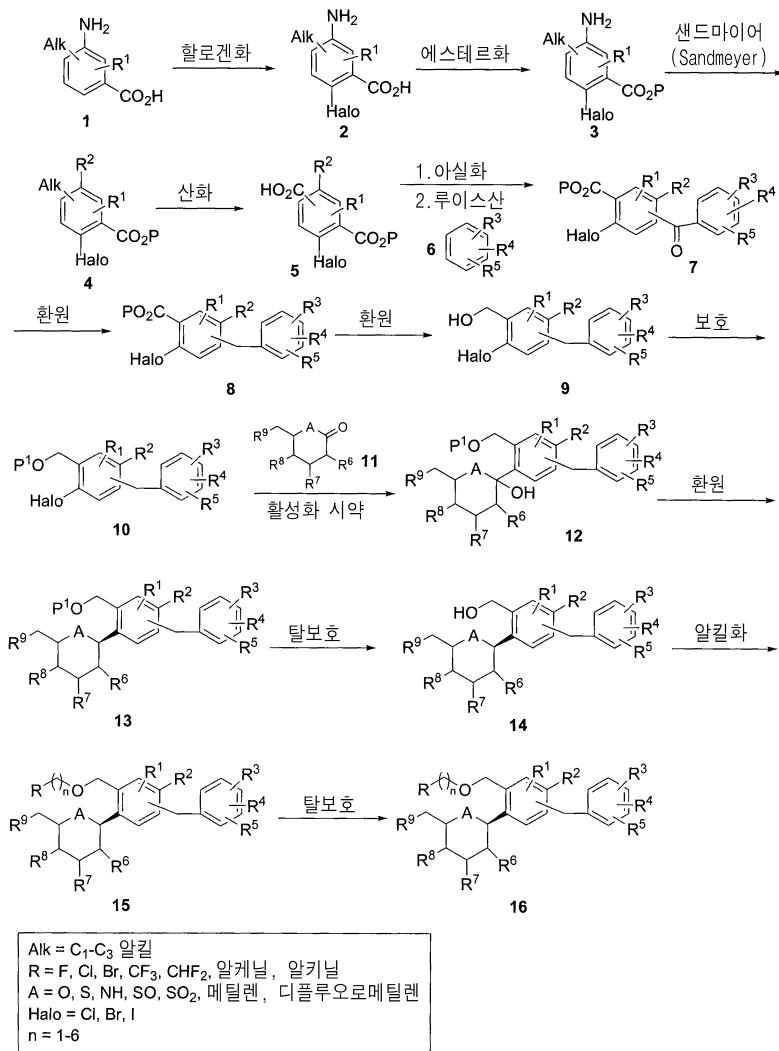
- + 기호 설정:
 - + <1 μM
 - ++ 1 μM 내지 10 μM
 - +++ >10 μM

() 25% 인간 혈청과 함께
인큐베이션함을 나타낸다.

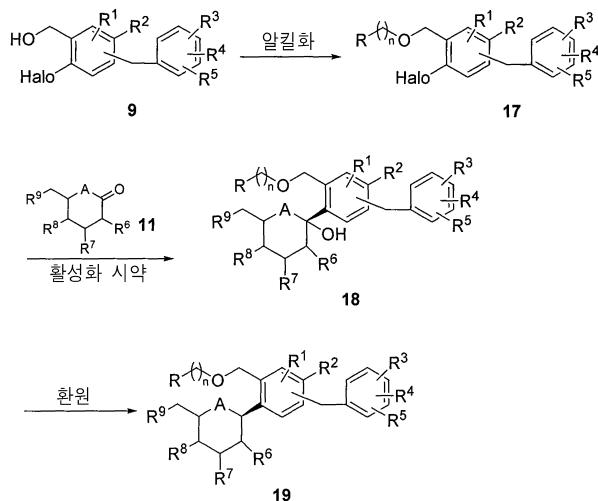
[0599]

도면1

도면1

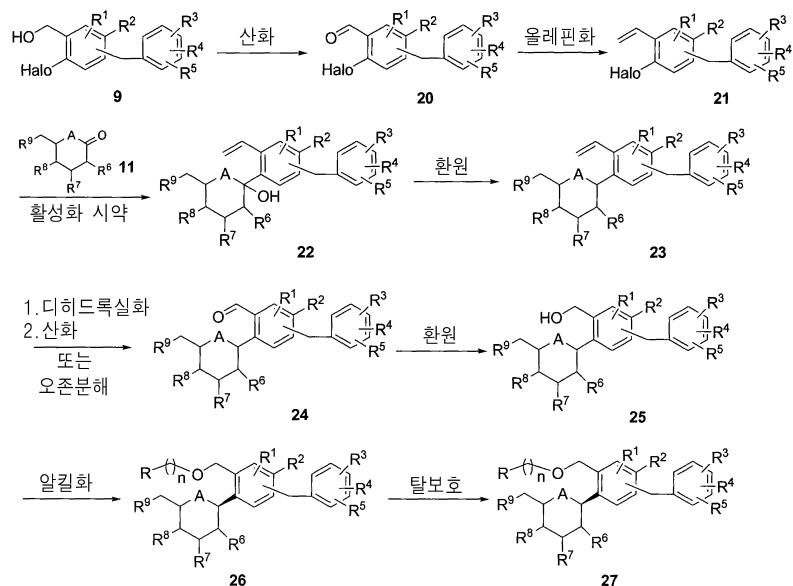


도면2



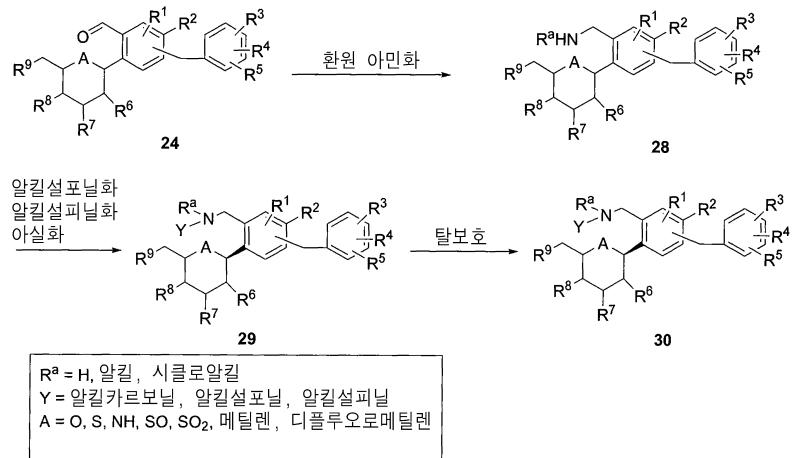
R = F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, 알케닐, 알키닐
 A = O, S, NH, SO, SO₂, 메틸렌, 디플루오로메틸렌
 Halo = Cl, Br, I
 n = 1-6

도면3

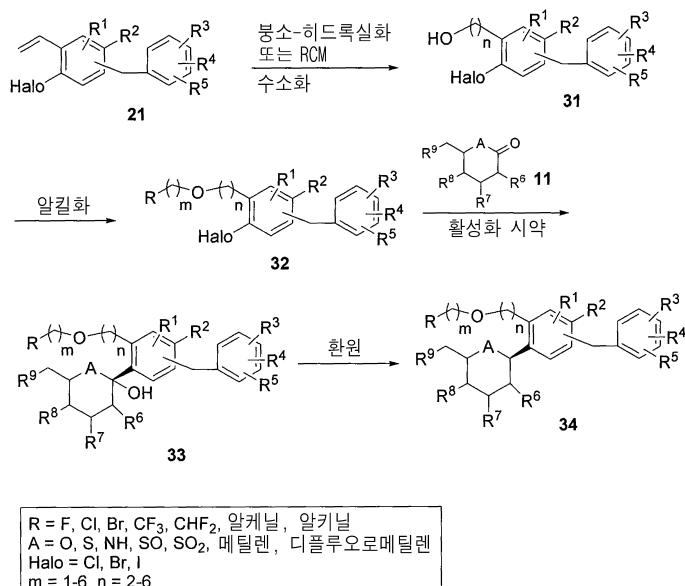


R = F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, 알케닐, 알키닐
A = O, S, NH, SO, SO₂, 메틸렌, 디플루오로메틸렌
Halo = Cl, Br, I
n = 1-6

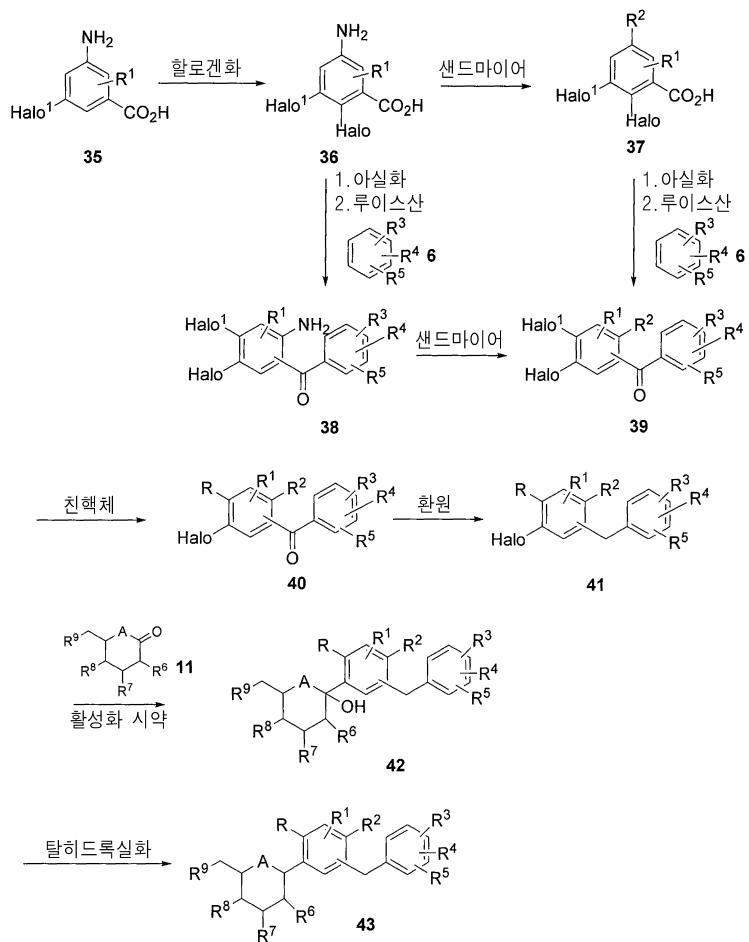
도면4



도면5

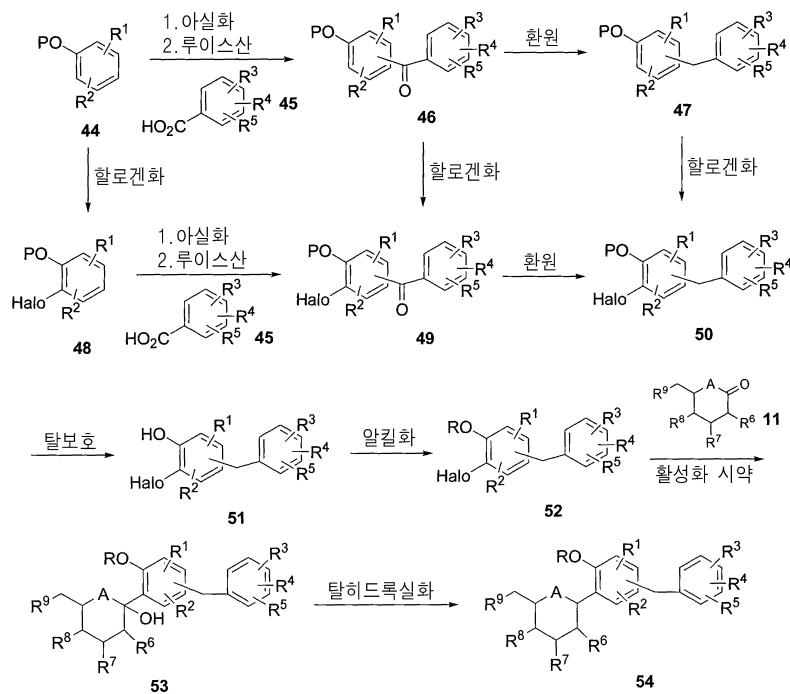


도면6



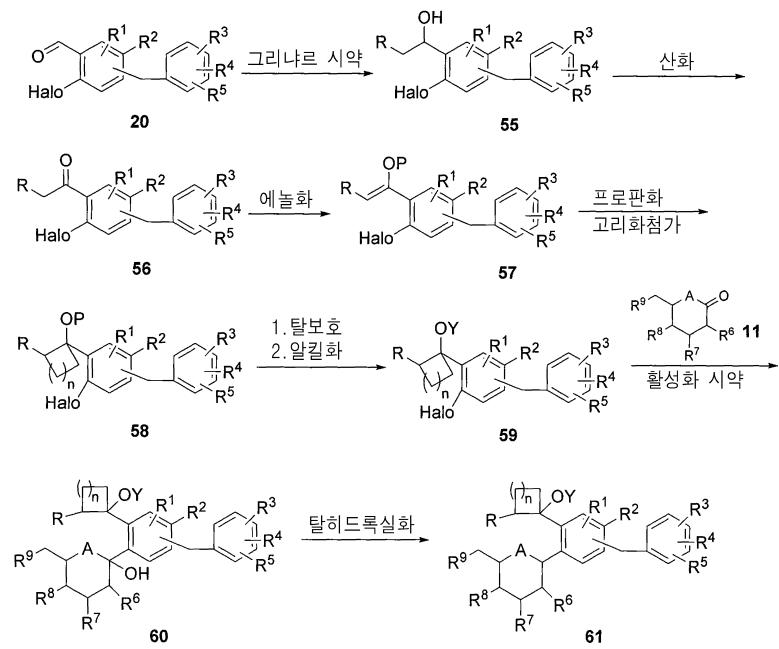
$R = \text{알케닐옥시알콕시, 알키닐옥시알콕시, 알케닐옥시알킬, 알키닐옥시알킬}$
 $A = O, S, NH, SO_2, \text{메틸렌, 디플루오로메틸렌}$
 $Halo, Halo^1 = F, Cl, Br, I$

도면7



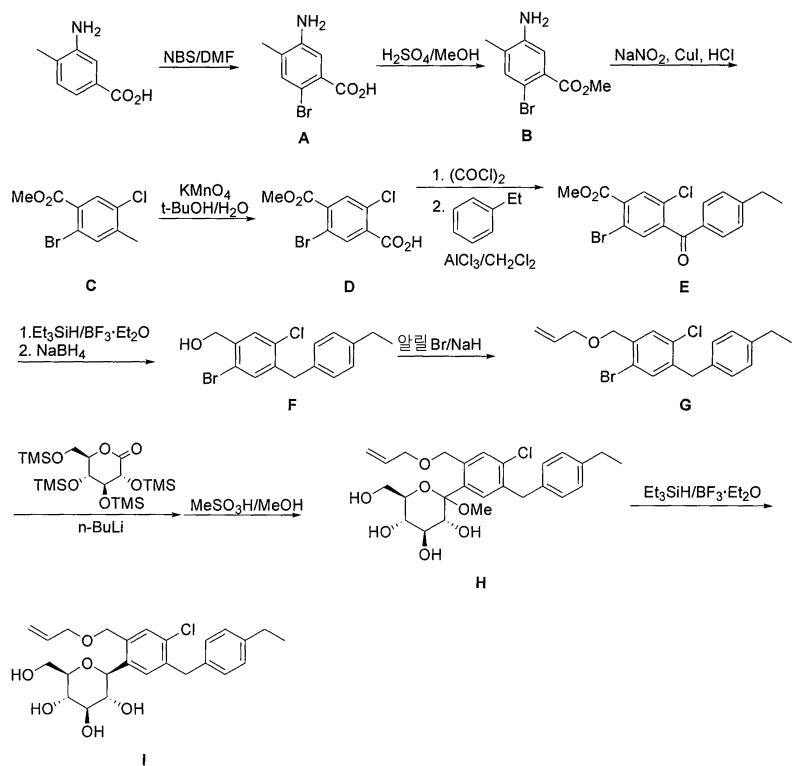
R = 알케닐옥시알킬, 알키닐옥시알킬
 A = O, S, NH, SO, SO₂, 메틸렌, 디플루오로메틸렌
 Halo = F, Cl, Br, I

도면8

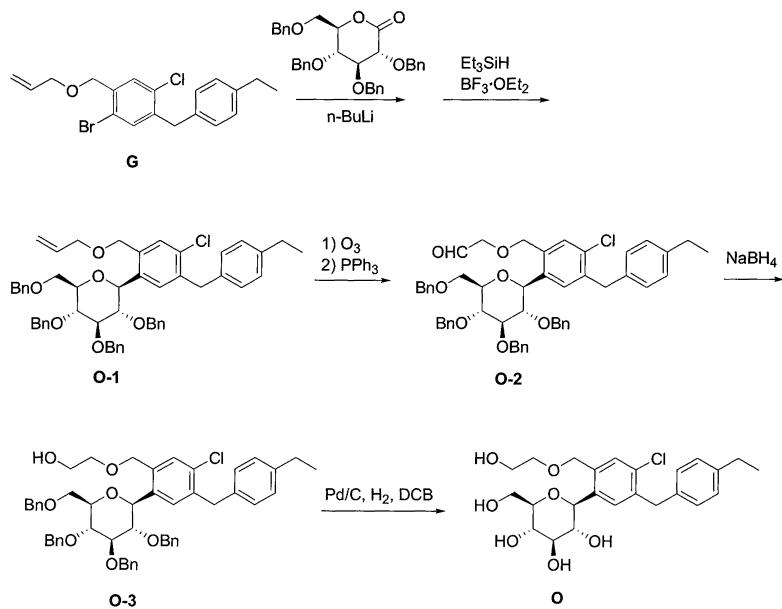


R = H, 알킬
 Y = H, 알킬, 알케닐, 알기닐, 알킬옥시알킬, 알케닐옥시알킬, 알기닐옥시알킬
 A = O, S, NH, SO, SO₂, 메틸렌, 디플루오로메틸렌
 Halo = Cl, Br, I
 n = 0-5

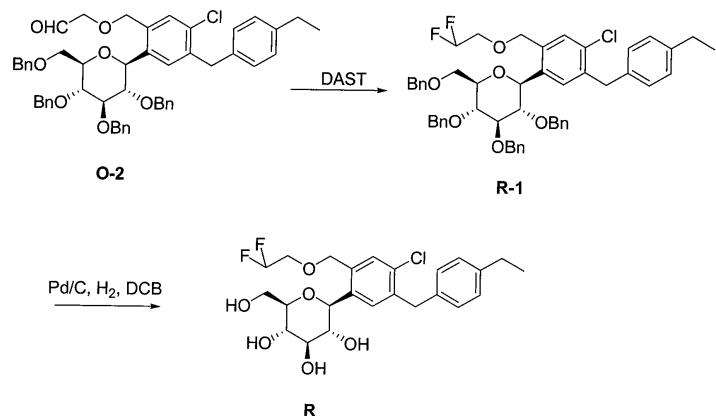
도면9



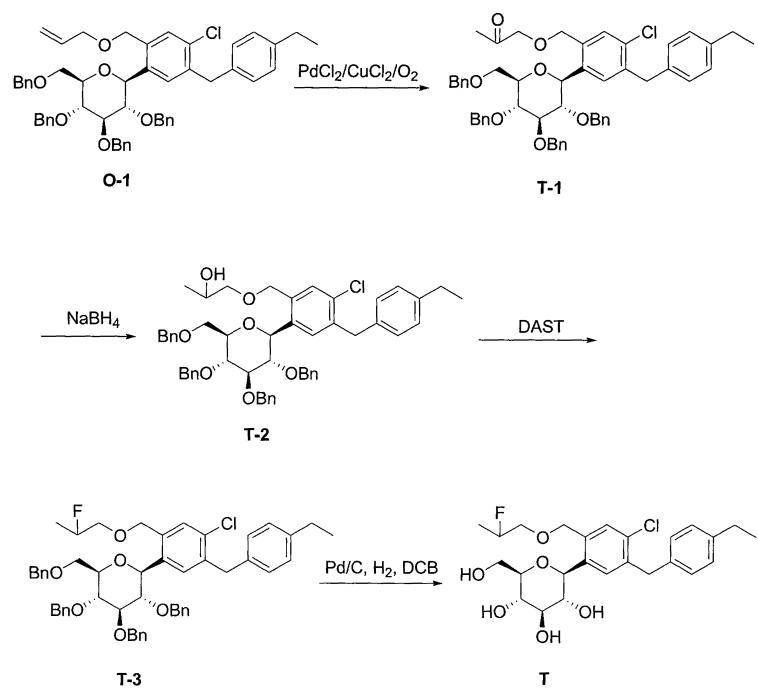
도면10



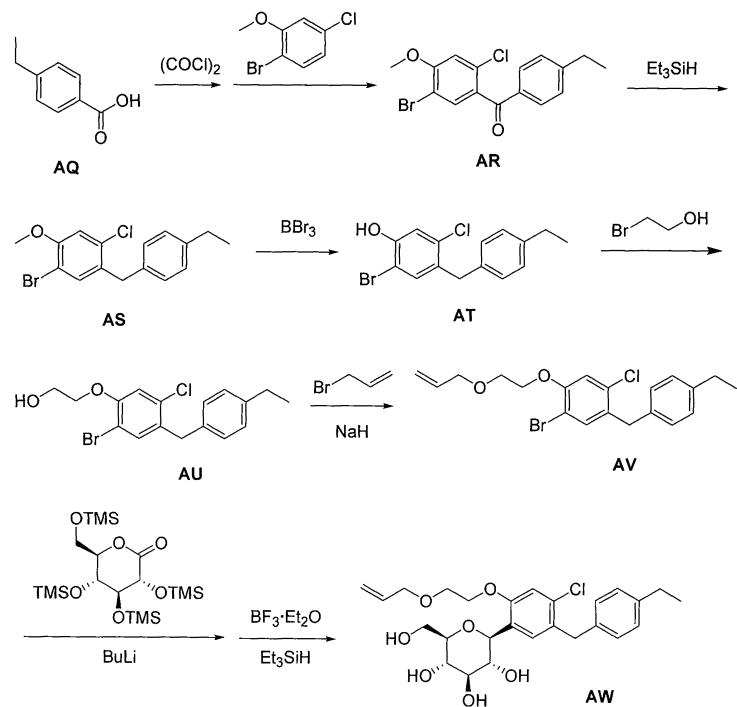
도면11



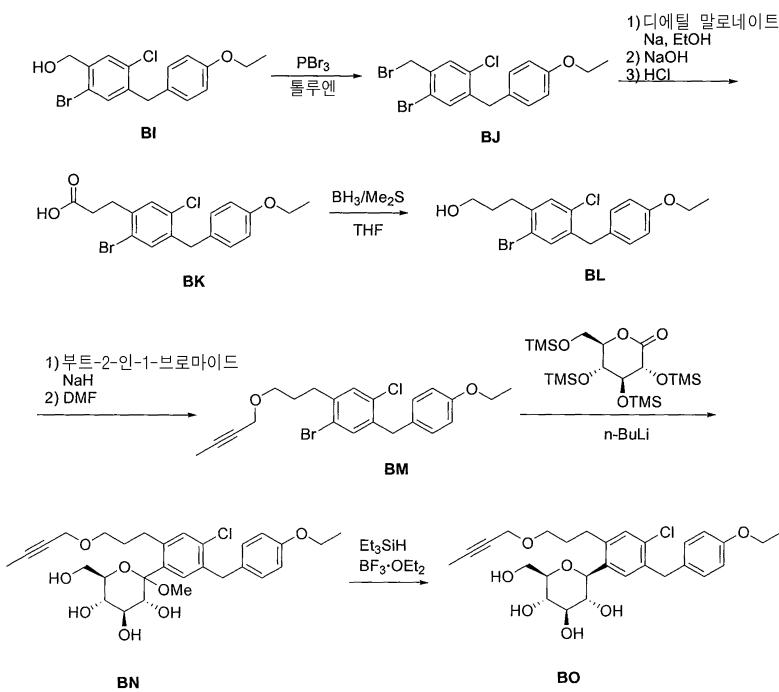
도면12



도면13



도면14



도면15

