

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2020-0108303
(43) 공개일자 2020년09월17일

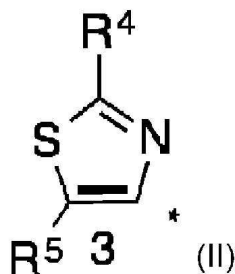
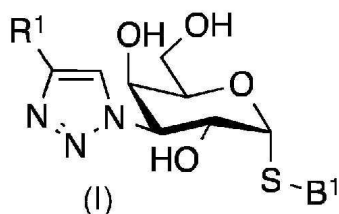
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/056 (2006.01) A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 19/056 (2013.01)
A61K 31/7056 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7022591
(22) 출원일자(국제) 2019년01월09일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년08월04일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/050467
(87) 국제공개번호 WO 2019/137971
국제공개일자 2019년07월18일
- (30) 우선권주장
18150959.7 2018년01월10일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
갈렉토 바이오테크 에이비
덴마크 2200 코펜하겐 올레 마알로에스 베이 3 코
비스
- (72) 발명자
제더버그, 프레드릭
스웨덴 43640 아스킴 링게스텐스 베겐 6
- (74) 대리인
윤의섭, 김수진

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 갈렉틴의 신규 갈락토시드 억제제**(57) 요약**

본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 상기 식에서 피라노스 고리는 D-갈락토피라노스이고, R¹이 화학식 II로부터 선택되고, *는 화학식(I)의 티아졸 그룹에 공유결합으로 부착되는 헤테로방향족 고리의 탄소 원자를 나타낸다.

화학식 1의 화합물은 갈렉틴-1과 같은 갈렉틴-1이 포유 동물, 예컨대 인간의 리간드에 결합하는 것과 관련된 장애를 치료하는 방법에 사용하기에 적합하다.



(52) CPC특허분류

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 11/00 (2018.01)

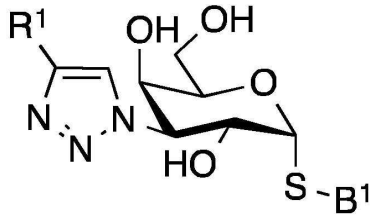
A61P 43/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

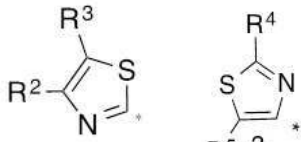
화학식 1의 D-갈락토피라노스 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



(1)

상기 식에서

피라노스 고리는 α-D-갈락토피라노스이고,



R¹은 * 및 * 로 이루어진 군에서 선택되고,

별표 *는 화학식 1의 트리아졸기에 공유 결합된 헤테로방향족 고리의 탄소 원자를 나타내고;

R²는 OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³은 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택되고;

R⁴는 OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택되고;

B¹은

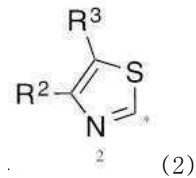
a) 할로젠; CN; -COOH; -CONR²⁹R³⁰(R²⁹ 및 R³⁰은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 선택됨); F로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 시클로프로필; F로 임의로 치환된 이소프로필; F로 임의로 치환된 OC₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 SC₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 O-시클로프로필; F로 임의로 치환된 O-이소프로필; NR³¹R³²(R³¹ 및 R³²는 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬 및 이소프로필로부터 선택됨); OH; 및 R³³-CONH-(R³³은 C₁₋₃ 알킬 및 시클로프로필로부터 선택됨)로부터 선택된 기로 임의로 치환된, 페닐 또는 나프틸과 같은 아릴;

b) 할로젠; CN; -COOH; -CONR³⁵R³⁶(R³⁵ 및 R³⁶은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 선택됨); F로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 시클로프로필; F로 임의로 치환된 이소프로필; F로 임의로 치환된 OC₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 O-시클로프로필; F로 임의로 치환된 SC₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 O-이소프로필; NR³⁷R³⁸(R³⁷ 및 R³⁸은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬 및 이소프로필로부터 선택됨); OH; 및

R^{39} -CONH-(R^{39} 는 C_{1-3} 알킬 및 시클로프로필로부터 선택됨)로부터 선택된 기로 임의로 치환된, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬과 같은 헤테로사이클로부터 선택된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^1 이 화학식 2로부터 선택되고, 이 식에서 R^2 가 OH 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



청구항 3

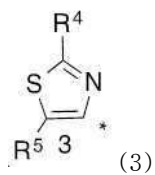
제 2 항에 있어서, R^2 가 OH이고, R^3 이 H인 화합물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, R^2 가 할로겐이고, R^3 이 수소 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, R^1 이 화학식 3으로부터 선택되고, 이 식에서 R^4 가 OH 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.



청구항 6

제 5 항에 있어서, R^4 가 OH이고, R^5 가 수소, C_{1-6} 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

제 5 항에 있어서, R^4 가 할로겐이고, R^5 가 수소, C_{1-6} 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, B^1 이 할로겐, F로 임의로 치환된 SC_{1-3} 알킬; C_{1-6} 알킬; CN; 및 -CONR^{35,36} (R^{35} 및 R^{36} 은 각각 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택됨)으로부터 선택된 기로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, B^1 이 Cl, F, Br, CF_3 , SCF_3 , CH_3 , $CON(CH_3)_2$ 및 CN으로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환된 페닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, B¹이 할로겐으로부터 선택된 기로 임의로 치환된 피리디닐;-COOH; -CONR³⁵R³⁶ (여기서, R³⁵ 및 R³⁶은 H, C₁₋₃ 알킬, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택됨); F로 임의로 치환된 이소프로필; CN; 및 F로 임의로 치환된 메틸로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, B¹이 Cl, Br, 이소프로필, COOH, CONH₂, CN, CON(CH₃)₂ 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 피리디닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-브로모티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

3,4-디클로로페닐 3-[4-(2-클로로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-플루오로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4,5-디플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-히드록시티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,

- 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 5-클로로-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 3-클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 3,4,5-트리클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 3,5-디브로모-4-플루오로 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 3-브로모-4-시아노 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 5-브로모-6-트리플루오로메틸-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 3-클로로-4-트리플루오로메틸 티오 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 3-클로로-4-메틸페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 5-클로로-피콜린아미드-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 2-카르복시-5-클로로피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(4,5-디클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 5-브로모-2-이소프로필-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 3,4-디클로로-6-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 4-클로로-N,N'-디메틸 벤즈 아미드-2-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- 5-클로로-N,N'-디메틸-피 콜린 아미드-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드; 또는
- 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물
- 로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항의 화합물 및 임의로 제약상 허용되는 첨가제, 예를 들어 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물, 예컨대 인간에서 갈렉틴-1과 리간드의 결합과 관련된 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 상기 장애가 염증; 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 안과 섬유증 및 피부 및 심장의 섬유증과 같은 섬유증; 흉터; 켈로이드 형성; 비정상 흉터 형성; 경피증; 경화; 외과용 접착; 패혈성 쇼크; 암, 예컨대 암종, 육종, 백혈병 및 림프종, 예컨대 T-세포 림프종; 전이 암; 암과 관련된 신생 혈관 형성; 건선, 류마티스 관절염, 크론 병, 궤양성 대장염, 강직성 척추염, 전신성 홍반성 루푸스와 같은 자가 면역 질환; 이식 거부; 대사 장애; 심장 질환; 심부전; 눈 혈관 신생 또는 눈 혈관 신생과 관련된 질환 또는 증상과 같은 병리학 적 혈관 신생, 예를 들어 암과 관련된 신생 혈관 형성; 및 연령 관련 황반 변성 및 각막 신생 혈관 형성과 같은 안과 질환; 죽상 경화증; 당뇨병과 같은 대사 질환; 비만; 헤르만스키-푸들라크 증후군, 중피증을 포함한 천식 및 기타 간질성 폐 질환; 비 알콜성 지방 간염과 같은 간 질환으로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 치료 유효량의 하나 이상의 화합물을 치료가 필요한 포유 동물에게 투여하는, 인간과 같은 포유 동물에서 리간드에 갈렉틴-1의 결합과 관련된 장애의 치료 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 장애가 염증; 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 안과 섬유증 및 피부 및 심장의 섬유증과 같은 섬유증; 흉터; 켈로이드 형성; 비정상 흉터 형성; 경피증; 경화; 외과용 접착; 패혈성 쇼크; 암, 예컨대 암종, 육종, 백혈병 및 림프종, 예컨대 T-세포 림프종; 전이 암; 암과 관련된 신생 혈관 형성; 건선, 류마티스 관절염, 크론 병, 궤양성 대장염, 강직성 척추염, 전신성 홍반성 루푸스와 같은 자가 면역 질환; 이식 거부; 대사 장애; 심장 질환; 심부전; 눈 혈관 신생 또는 눈 혈관 신생과 관련된 질환 또는 증상과 같은 병리학 적 혈관 신생, 예를 들어 암과 관련된 신생 혈관 형성; 및 연령 관련 황반 변성 및 각막 신생 혈관 형성과 같은 안과 질환; 죽상 경화증; 당뇨병과 같은 대사 질환; 비만; 헤르만스키-푸들라크 증후군, 중피증을 포함한 천식 및 기타 간질성 폐 질환; 비 알콜성 지방 간염과 같은 간 질환으로 구성된 군에서 선택되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규 화합물, 의약으로서의 상기 화합물의 용도 및 암 ; 섬유증; 흉터; 켈로이드 형성; 비정상 흉터 형성; 외과용 접착; 병리학 적 혈관 형성; 안과 질환; HIV-1 질환; 포유류의 염증 또는 이식 거부 치료용 의약의 제조에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 신규 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 갈렉틴은 특징적인 탄수화물 인식 도메인(CRD)을 갖는 단백질이다(Leffler et al., 2004). 이는 1) β-갈락토오스 결합 부위 및 2) 약 7 개의 아미노산 서열 모티프에서 충분한 유사성, 즉 2 개의 특징적인 특징을 갖는 약 130 개 아미노산(약 15kDa)의 단단히 접힌 β-샌드위치이고, 이중 약 6 개의 잔기가 β-갈락토스 결합 부위를 구성한다. 그러나, β-갈락토스 부위에 인접한 부위는 천연 당류의 긴밀한 결합을 위해 요구되며, 이들의 상이한 신호는 갈렉틴에 천연 당류에 대해 상이한 미세 특이성을 부여한다.

[0003] 인간, 마우스 및 랫트 게놈 서열의 최근 완료는 중간에 약간의 변이를 갖는 하나의 포유 동물 게놈에서 약 15 개의 갈렉틴 및 갈렉틴 유사 단백질을 나타낸다(Leffler et al., 2004).

[0004] 갈렉틴 서브 유닛은 단일 펩티드 사슬 내에 하나 또는 두 개의 CRD를 함유할 수 있다. 첫 번째 범주인 모노-CRD 갈렉틴은 척추 동물에서 단량체 또는 이량체(2 가지 유형)로 나타날 수 있다. 가장 잘 연구 된 갈렉틴은 이량체

갈렉틴-1 및 용액 중에서는 모노머이지만 리간드와 만나면 응집되어 다량체가 될 수 있는 갈렉틴-3이다(Lepur et al., 2012). 이들은 처음 발견된 갈렉틴이었고 많은 조직에 풍부하다.

- [0005] PubMed에 갈렉틴에 대한 5700 개 이상의 간행물이 있으며, 위에서 언급한 것처럼 대부분 갈렉틴-1(> 1400) 및 -3(> 2800)에 관한 게시물이 있다. 강력한 증거는 예를 들어 염증 및 암에서 갈렉틴의 역할 및 암 개발을 시사한다(Blidner et al., 2015, Ebrahim et al., 2014).
- [0006] 갈렉틴은 유리 리보솜에 신호 펩티드가 없는 세포질 단백질로 합성된다. 그들의 N-말단은 아세틸화되고, 시토솔 단백질의 전형적인 변형이며, 시토솔에 오랫동안 존재한다(분비 단백질의 전형은 아님). 거기에 그것들은 핵, 특정 세포질 부위를 목표로 하거나, 비 고전적(비-ER-Golgi) 경로((갈렉틴-1에 대해 처음 보여진)에 의해 분비 될(유도되거나 또는 구성적으로) 수 있고, 아직 알려지지 않은 메커니즘이나, 아마도 예를 들어 IL-1의 보내기와 유사할 것이다(Leffler et al., 2004; Arthur et al., 2015). 갈렉틴은 또한 모든 구획에서 기능할 수 있다. 갈렉틴-1의 경우, 잘 알려진 저널에 발표된 확실한 증거는 핵에서 RNA 스플라이싱, 시토솔에서 H-RAS의 활성화, 파괴된 소포 주변의 축적, 및 세포 신호 전달 및 접착에 대한 다양한 세포의 효과의 역할을 지지한다(Elola et al 2015, Aits et al., 2015, Blanchard et al., 2016). 다른 갈렉틴은 또한 세포자연사를 향상시키고 특정 세포에서 세포주기 및 분화를 조절함으로써 시토솔에서 작용할 수 있다. 대부분의 갈렉틴은 또한 당 단백질(예 : 라미닌, 인테그린 및 IgE 수용체)을 가교시켜 세포 외에서 작용하여 초분자 배열을 형성할 수 있으며(Elola et al., 2015), 세포 접착을 조절하고 세포 내 신호를 유도할 수 있다. 이와 관련하여, 최근에는 세포 내 트래피킹(trafficking) 및 당 단백질 수용체의 세포 표면 프리젠테이션에 영향을 미치는 막 내의 마이크로도메인(격자)의 형성을 포함하는 이들 갈렉틴 기능의 분자 메카니즘의 출현(Elola et al., 2015)이 보여진다. 이것은 세포 배양, 널 돌연변이 마우스 및 갈렉틴노르 또는 갈렉틴 억제제로 처리된 동물에서 보고되었다.
- [0007] 처음 발견되고 가장 많이 연구된 갈렉틴인 갈렉틴-1은, 섬유 모세포 및 림프구와 같은 중간엽 기원의 세포에 배타적이지 않지만 특정 선호도를 가지고 모든 조직에서 발현된다. 세포 성장, 부착, 신호 전달, 분화, 발달, 면역계 및 숙주-병원체 상호 작용의 조절에 관여한다(Blanchard et al., 2016). 암 진행의 다양한 단계에서 갈렉틴-1의 발현 프로파일 및 종양 미세 환경에서의 그의 역할이 철저히 검토되었다.
- [0008] 갈렉틴-1은 다양한 현상과 관련이 있으며, 따라서 억제제는 여러 용도로 사용될 수 있다. 특이성이 부족하거나 과학적 초점이 부족하다고 인식하기 쉽다. 따라서, 아스피린 및 시클로옥시게나제(COX-I 및 II)와의 유사성이 유용하다. COX는 광범위한 프로스타글란딘의 전구체를 생성하므로 다양한 생물학적 메커니즘에 관여한다. 그들의 억제제, 아스피린 및 기타 NSAID(비 스테로이드 성 항염증제)도 광범위하고 다양한 효과를 나타낸다. 그럼에도 불구하고, 이러한 억제제는 의학적으로 매우 유용하며 여러 가지 다른 특정 유틸리티가 있다.
- [0009] 따라서 COX와 같은 갈렉틴이 기본적인 생물학적 규제 메커니즘의 일부인 경우(아직 알려지지 않은), 다른 맥락에서 다른 목적으로 '자연에 의해' 사용될 가능성이 높다. NSAID와 같은 갈렉틴 억제제는 전체 시스템을 닦아내는 것이 아니라 균형을 약간 기울일 것으로 예상된다.
- [0010] 면역과 염증에서 갈렉틴-1
- [0011] 갈렉틴-1은 주로 면역 억제 및 항염증제 역할을 하는 것으로 밝혀졌다(Elola et al., 2015). 갈렉틴-1은 T-헬퍼 세포상의 특이적 글리코실화 패턴에 결합하여 활성화된 Th1 및 Th17 세포에서 세포자연사를 선택적으로 유도한다.(Perillo et al., 1995)(Toscano, M. A. et al., 2007). 갈렉틴-1의 면역 억제 효과는 갈렉틴-1 자체가 자가 면역 및 다른 염증성 상태에 대한 잠재적 치료일 수 있음을 시사한다. 반대로, 예를 들어 암에서 면역 억제 효과를 저해하는 것은 또한 후술되는 바와 같이 치료제로서 제안되어 왔다.
- [0012] 혈관 신생에서의 갈렉틴-1.
- [0013] 갈렉틴-3과 같이, 갈렉틴-1은 탄수화물 비닝(binng)-활성을 포함하는 방식으로 특정 상황(Hockl et al., 2016)에서 혈관 신생을 촉진하는 것으로 나타났다. VEGF에 대한 경로 병렬화에 의해 종양 혈관 신생을 촉진할 수 있다는 것이 특히 흥미롭다. 따라서, 항-VEGF에 기초한 억제제가 실패하는 경우, 거주하는 갈렉틴-1은 항 혈관 형성일 수 있다. 항-혈관 형성 펩티드 Anginex(및 관련 화합물)가 갈렉틴-1에 결합한다는 발견은 혈관 신생에서 갈렉틴-1에 대한 또 다른 메카니즘을 제안했지만, 세부 사항은 불분명하다. Anginex는 일부 보고서에서 갈렉틴-1 활성을 억제하는 것으로 설명되지만 다른 보고서에서는 탄수화물 결합 활성을 향상시키는 것으로 설명된다.
- [0014] 섬유증 관련 증상에서 갈렉틴-1
- [0015] 섬유증에서 갈렉틴-3의 가능한 역할에 대한 아이디어는 대식세포 분화에 대한 세포 및 생체 외 연구(Mackinnon

et al., 2008)뿐만 아니라 대식세포 분화 및 근섬유 아세포 활성화에 대한 생체 내 연구(Mackinnon et al., 2012)에서 나온다. 간략하게, 가설은 다음과 같다: 갈락틴-3은 세포 표면 체류를 연장시키고 따라서 TGF- β 수용체의 반응성을 향상시키는 것으로 밝혀졌으며(Partridge et al., 2004), 차례로 M2 대식세포로의 다른 대식세포 분화 및 근섬유 아세포 활성화를 조절한다. 갈락틴-1은 또한 TGF- β 관련 메카니즘을 포함하여 섬유증에서 역할을 하는 것으로 제안되었지만, 증거는 갈락틴-3보다 덜 명확하다.

[0016] 따라서, 갈락틴-1은 또한 TGF- β 신호 전달 및 근섬유 아세포 활성화의 내인성 증강제로서의 좋은 후보이고, 갈락틴-1 억제제는 또한 섬유증 치료 및 불리한 조직 재형성에 유용할 수 있다.

[0017] 암에서 갈락틴-1.

[0018] 다수의 면역 조직 화학 연구에 따르면 암에서 특정 갈락틴의 발현이 변화된 것으로 나타났다(van den Brule et al. 및 Bidon et al. in Leffler(editor), 2004b). 예를 들어 갈락틴-3은 현재 갑상선암의 확립된 조직 화학적 마커이다. 암에서 갈락틴-3의 역할에 대한 직접적인 증거는 마우스 모델에서 비롯되며, 주로 Raz에 의해 연구되었고, 다른 연구도 있다(Leffler (editor), 2004b). 한 쌍의 종양 세포주(갈락틴-3의 발현이 감소 또는 증가된)에서, 갈락틴-3의 유도는 더 많은 종양 및 전이를 제공하고 갈락틴-3의 억제제는 더 적은 종양 및 전이를 제공한다. 갈락틴-3은 항-아포토시스에 의해 종양 성장을 향상시키거나, 혈관 신생을 촉진시키거나, 또는 세포 부착에 영향을 미침으로써 전이를 촉진시키는 것으로 제안되었다. 또한 최근의 증거는 갈락틴-3이 종양 미세 환경에서 중요한 역할을 한다는 것을 보여 주었다(Ruvolo, 2015). 갈락틴-3은 또한 종양 세포와 면역 세포, 예컨대 T-림프구(T-세포) 간의 상호 작용을 조절하는 것으로 여겨지며, 갈락틴-3의 억제제는 T-세포 활성을 회복시키는 것으로 나타났다(Demotte et al. 2010, Kouo et al. 2015, Melero et al. 2015). 상기로부터 갈락틴-3의 억제제가 유용한 항암 효과를 가질 수 있음이 명백하다. 실제로, 갈락틴-3을 억제하는 것으로 밝혀졌으나 입증되지 않은 당류는 항암 효과를 갖는 것으로 보고되었다. 우리 자신의 연구에서, 마우스 모델에서 CRD 억제된 유방암을 함유하는 갈락틴-3의 단편은 지배적 음성 억제제로서 작용한다 (John et al., 2003). 보다 최근에, 소분자에 의한 갈락틴-3의 억제는 실제로 세포 분석 및 생체 외(Lin et al., 2009)에서 방사선 및 표준 프로-아포토시스 약물에 대한 종양 세포 민감성을 크게 향상시키는 것으로 입증되었다(Lin et al., 2009). Glinsky et al., 2009).

[0019] 또한, 갈락틴-1은 저 분화된 암 세포에서 과다 발현되고, 갈락틴-9 또는 그의 친척인 갈락틴-4 및 갈락틴-8은 특정 암 유형에서 유도될 수 있다(Huflejt and Leffler, 2004; Leffler(editor), 2004b). 갈락틴-1은 활성화된 T-세포에서 세포자살사를 유도하고 생체 내 자가 면역 질환에 현저한 면역 억제 효과를 갖는다(Rabinovich et al. 및 Pace et al in Leffler(editor), 2004b). 따라서, 암에서 이들 갈락틴의 과발현은 종양이 숙주에 의해 발생된 T-세포 반응으로부터 스스로를 방어하는데 도움이 될 수 있다.

[0020] 갈락틴-1 및-3에 대한 널 돌연변이 마우스는 수년 전에 확립되었다(Poirier, 2002). 이들은 건강하고 동물 집 조건에서 분명히 정상적으로 재생산된다. 그러나, 최근의 연구는 호중구 및 대식세포의 기능(상기 기술된 바와 같이) 및 갈락틴-3 널 돌연변이 체에 대한 뼈 형성, 및 갈락틴-1 널 돌연변이 체에 대한 신경 및 근육 세포 재생/분화에서 감지하기 힘든 표현형을 밝혀냈다(Leffler et al. , 2004; Poirier, 2002; Watt in Leffler(편집자), 2004b). 최근에 갈락틴-7 및 갈락틴-9 널 돌연변이 마우스가 생성되었고 동물 하우스 조건에서 상당히 건강하지만, 아직 상세하게 분석되지는 않았다. 발현 부위, 특이성 및 다른 특성의 차이로 인해 상이한 갈락틴이 서로 기능적으로 대체될 가능성이 낮다. 널 돌연변이 마우스에서의 관찰은 갈락틴이 정상적인 동물 하우스 조건에서 관찰될 수 있는 기본 생명 유지 기능에 필수적이지 않음을 나타낸다. 대신에 이들은 정상적인 기능을 최적화하고 동물 집 조건에서 찾을 수 없는 스트레스 조건에서 필수적일 수 있다. 널 돌연변이 마우스에서 강한 효과의 부재는 갈락틴 억제제를 약물로서 더 유리하게 만들 수 있다. 갈락틴 활성이 상기 제안된 바와 같이 병리학 적 상태에 기여하지만 정상 상태에는 덜 기여한다면, 이들의 억제는 원치 않는 부작용을 덜 가질 것이다.

[0021] 따라서, 면역 억제 또는 혈관 신생 강화와 같은 암에서 갈락틴-1 활성을 표적으로 하는 약물은 유용한 항암 치료제가 될 수 있다.

[0022] **알려진 억제제**

[0023] 천연 리간드

[0024] 고상 결합 분석 및 억제 분석은 갈락틴에 결합하는 능력을 갖는 다수의 당류 및 당질배합체(glycoconjugates)를 확인하였다(Leffler, 2001, Leffler et al., 2004에 의해 검토 됨). 모든 갈락틴은 약 0.1-1 mM의 Kd로 락토스에 결합한다. D-갈락토스의 친화력은 50-100 배 낮다. N-아세틸락토사민 및 관련 이당류는 락토스뿐만 아니라

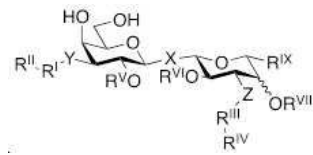
특정 갈락틴에 결합하지만, 이들은 더 악화되거나 최대 10 배 더 잘 결합할 수 있다. 갈락토스(10mM)(Tejler et al. 2009) 및 락토스(190 μM)(van Hattum, 2013)는 둘 다 갈락틴-1에 대한 친화력이 낮다.

- [0025] 갈락틴-1 리간드로 확인된 상기 천연 당류는 위의 산성 가수 분해 및 효소 분해에 민감하기 때문에 약학 조성물에서 활성 성분으로 사용하기에 적합하지 않다. 또한, 천연 당류는 사실상 친수성이며, 경구 투여 후 위장관으로부터 쉽게 흡수되지 않는다.
- [0026] 갈락틴 특이성
- [0027] 위에서 언급한 작은 천연 당류에 의한 억제력을 이용한 갈락틴 특이성에 대한 연구는 모든 갈락틴이 락토스, LacNAc 및 관련 이당류에 결합하였지만, 갈락틴-3은 특정 더 긴 당류에 훨씬 더 잘 결합한다는 것을 나타냈다 (Leffler and Barondes, 1986). 이들 더 긴 당류는 연장된 결합 홈에 결합된 갈락토스(예를 들어, 락토스 또는 LacNAc)의 C-3 위치에 첨가된 추가의 설탕 잔기를 갖는 것을 특징으로 한다. 이 홈의 모양은 갈락틴마다 다르므로 동일한 연장선이 다른 갈락틴에 의해 동일하게 결합되지는 않을 것이다.
- [0028] 합성 억제제
- [0029] 갈락틴-1 억제제 및 치료제로서의 잠재력을 포함하는 특허 검토가 최근에 공개되었다.(Blanchard 2016). 이 검토에서 다루는 소분자 단당류는 락토스와 가장 유사한 갈락틴-1 친화도를 갖는 것으로 보고되었다. 다른 한편, 이당류, 특히 티오디갈락토시드(TDG)는 갈락틴-1에 대해 높은 친화성을 갖는 것으로 보고되었다.(T. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285)
- [0030] 항암 활성을 갖는 아미노산에 결합된 당류는 먼저 혈청에서 천연 화합물로 확인되었지만, 이후 합성 유사체가 만들어졌다(Glinsky et al., 1996). 그 중에서도, 아미노산에 결합된 락토오스나 갈락토오스를 갖는 것들은 갈락틴을 억제할 수 있지만, 상응하는 비변형된 설탕과 거의 동일한 효능만을 가지고 있다. 염소 결합된 락토스는 엘리사(Elisa) 분석에서 측정된 바와 같이 높은 친화도(0.54 μM)를 갖는 것으로 보고되었다.(Pandey et al. 2002, EP1256586(A1)). 갈락틴-3을 억제하는 화학적으로 변형된 시트러스 펙틴(Platt and Raz, 1992)은 생체 내 항 종양 활성을 나타낸다(Pienta et al., 1995; Nangia-Makker et al., 2002). 최대 4 개의 락토스 단위를 갖는 클러스터 분자는 갈락틴-3에 결합할 때 강한 다중가 효과를 나타내지만, 갈락틴-1 및 갈락틴-5에는 결합하지 않았다(Vrasidas et al., 2003). 7 개의 갈락토스, 락토스 또는 N-아세틸락토사민 잔기를 갖는 시클로덱스트린-기반 글리코클러스터는 또한 갈락틴-3에 대해서는 강한 다중가 효과를 나타내지만, 갈락틴-1 및 -7에 대해서는 그보다 적은 효과를 나타내었다(Andre et al., 2004). 락토스-잔기에서 다가로 만들어진, 별모양 덴드리머(Andre et al., 1999)와 글리코폴리머(Pohl et al., 1999; David et al., 2004)는 락토스에 비하여 약간 개선된 효능을 가진 갈락틴-3 억제제로 설명되었다. 다가 락토오스 유도체는 갈락틴-1에 대해 뚜렷한 클러스터 효과를 갖는 것으로 나타났다(Tejler et al., 2006). 또한, 이들 화합물은 다른 갈락틴보다 선택적이었다. 안지텍스 및 비-펩티드성 토포미메틱과 같은 펩티드 기반 화합물(Dings et al. 2012)은 알로스테릭 갈락틴-1 억제제인 것으로 보고되었다. 갈락틴-1 리간드로 확인된 상기 합성 화합물은 활성 화합물로 사용하기에 적합하지 않은데, 이는 자연에서 친수성이고 경구 투여 후 위장관으로부터 쉽게 흡수되지 않기 때문이다. 또한, 상기 언급된 화합물은 중간 정도의 친화성 및 선택성을 갖는다.
- [0031] 상기 기재된 천연 올리고당, 글리코클러스터, 글리코덴드리머, 펩티드, 비 펩티드성 토포미메틱 및 글리코폴리머는 너무 극성이어서 흡수하기에 너무 커서 일부 경우에는 환자에서 면역 반응을 일으키기에 충분하다. 또한, 이들은 위의 산성 가수 분해 및 효소적 가수 분해에 민감하다. 따라서, 작은 합성 분자가 필요하다.
- [0032] 티오디갈락토시드는 N-아세틸락토사민만큼 효율적이고 합성적으로 가수분해적으로 안정하지만 극성 억제제인 것으로 알려져 있다(Leffler and Barondes, 1986). C-3 '에 방향족 아미드 또는 치환된 벤질 에테르를 운반하는 N-아세틸락토 사민 유도체는 전례없는 IC50 값이 4.8 μM로 매우 높은 갈락틴-3 억제제로 입증되었으며, 이는 천연 N-아세틸락토사민 이당류에 비해 20배 향상된 것이다(Sorme et al., 2002; Sorme et al., 2003b, 2005). 이들 유도체는 방향족 아미도 단위의 존재로 인해 전체적으로 덜 극성이고, 따라서 생체 내에서 갈락틴 억제제로서 더 적합하다. 또한, C3-트리아졸릴 갈락토시드는 일부 갈락틴의 상응하는 C3-아미드와 같은 강력한 억제제인 것으로 입증되었다. 따라서, 적절히 구조화된 갈락토스 C3-치환체는 향상된 갈락틴 친화도를 부여할 수 있다.
- [0033] 그러나, C3-아미도- 및 C3-트리아졸릴-유도체 화합물은 갈락토스 및 N-아세 락토사민 당 부분에 글리코시드 결합의 존재로 인해 생체 내에서 가수 분해되기 쉬우 며, 이들이 갈락틴-3의 강력한 소분자 억제제 임에도 불구하고, 더욱 개선된 친화력 및 안정성이 필요하다. 따라서, 티오디갈락토시드의 3,3'-디아미도- 또는 3,3'-디트리아졸릴-유도체화에 기초한 억제제가 개발되었고,(Cumpstey et al., 2005b; Cumpstey et al., 2008; Salameh et

al., 2010; WO/2005/113569 and US2007185041; WO/2005/113568, US7,638,623 B2; T. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285) 이들은 가수 분해성 및 효소적으로 불안정한 결합이 결합되어 있다. 이들 억제제는 또한 여러 갈락틴에 대해 우수한 친화력을 나타냈다(낮은 nM 범위에서 Kd까지). 그럼에도 불구하고, 3,3'-유도된 티오디갈락토시드는 갈락틴에 대해 높은 친화성을 나타내지만, 3-N-유도된 갈락토스 빌딩 블록에 도달하기 위한 이중 역전 반응을 포함하는 다단계 합성에 여전히 단점을 포함한다. 또한, 티오디 갈락토시드에서 하나의 갈락토스 고리의 시클로hex산 치환은 갈락토스 고리를 모방하여 갈락틴-1 및-3 억제제를 디아미도-및 디트리아졸릴-티오디갈락토시드 유도체의 효율에 근접한 효율로 제공하는 것으로 입증되었다(WO/2010/126435). D-갈락토피라노스 단위를 치환된 시클로hex산으로 교체하면 극성이 감소하고 대사 감수성이 가장 높아 약물 유사 특성이 개선된다.

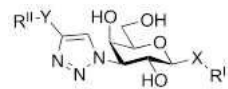
[0034] 상기에 기술된 일부 화합물은 하기 화학식을 갖는다

[0035] WO/2005/113568에 기술된,



[0036]

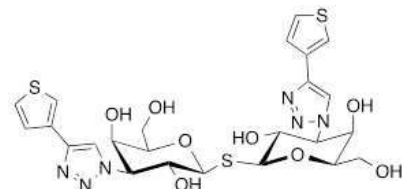
[0037] 및, WO/2005/113569에 기술된



[0038]

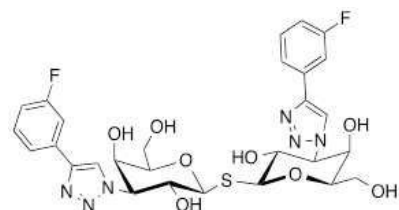
[0039] 가 있고, 여기서 R^I는 D-갈락토스일 수 있다.

[0040] 최근에 공개된(T. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285)는 갈락틴-1에 대한 높은 친화성 (<10nM)을 가지고 C3 및 C3' 위치에서 티오벤트리아졸 치환기로 치환된 TDG를 제시하고 있다.



[0041]

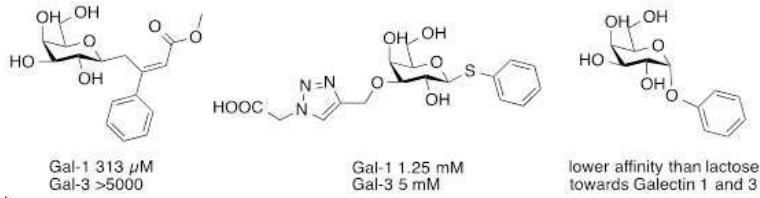
[0042] 최근 공개된 US20140099319, W02014067986 및 T. Delaine, 2016, ChemBioChem 10.1002/cbic.201600285에 트리 아졸 고리와 관련하여 페닐 고리 둘 다에서 메타 위치에 불소(F)를 갖는 화합물이 개시되어있다



[0043]

[0044] 이 화합물은 폐 섬유증에 대한 유망한 약물 후보인 것으로 나타났으며, 특히 갈락틴-3에서 높은 친화도를 가지고 매우 선택적이다.

[0045] 갈락틴-3 및 1에 대한 친화성을 나타내는 일련의 작은 C1 또는 C1 및 C3-치환된 갈락토피라노시드가 개시되어 있다. 베타-D-갈락토피라노시드는 락토오스와 동일하거나 적은 범위에서 친화성을 갖는 것으로 보고되었고, 갈락틴 3에 대해 약 91 μM의 Kd 및 갈락틴 1에 대해 190 μM의 Kd를 갖는다(Giguere, D et al. 2011, 2008, 2006).



[0046]

[0047] 락토스보다 갈렉틴-1 또는 갈렉틴-3에 대한 친화성을 갖는 상응하는 알파-아노머에 대한 개시 또는 언급은 없다.

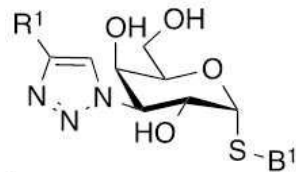
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0048] 본 발명의 화합물은 예기치 않게 갈렉틴-1에 대해 높은 친화성을 나타내고, 일부는 또한 갈렉틴-3에 대해 높은 친화성을 갖는 신규한 α-D-갈락토피라노스 화합물이며, 신규한 강력한 약물 후보 물질로 간주된다. 일부 화합물은 갈렉틴-1에 대해 높은 친화성을 가지며 갈렉틴-1에 특이적이다.

[0049] 넓은 측면에서 본 발명은 화학식 1의 D-갈락토피라노스 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:



[0050]

(1)

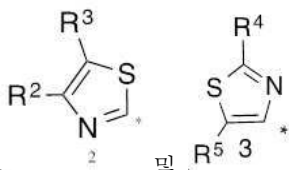
[0051]

상기 식에서

[0052]

피라노스 고리는 α-D-갈락토피라노스이고,

[0053]



[0054] R¹은

및 R⁵로 이루어진 군에서 선택되고,

[0055]

별표 *는 화학식 1의 트리아졸기에 공유 결합된 헤테로방향족 고리의 탄소 원자를 나타내고;

[0056]

R²는 OH 및 할로젠, 바람직하게는 F, Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0057]

R³은 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0058]

R⁴는 OH 및 할로젠, 바람직하게는 F, Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059]

R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0060]

B¹은

[0061]

a) 할로젠; CN; -COOH; -CONR²⁹R³⁰ (R²⁹ 및 R³⁰은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 선택됨); F로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 시클로프로필; F로 임의로 치환된 이소프로필; F

로 임의로 치환된 OC₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 SC₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 O-시클로프로필; F로 임의로 치환된 O-이소프로필; NR³¹R³²(R³¹ 및 R³²는 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬 및 이소프로필로부터 선택됨); OH; 및 R³³-CONH-(R³³은 C₁₋₃ 알킬 및 시클로프로필로부터 선택됨)로부터 선택된 기로 임의로 치환된, 페닐 또는 나프틸과 같은 아릴;

[0062] b) 할로젠; CN; -COOH; -CONR^{35,36}(R³⁵ 및 R³⁶은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 선택됨); F로 임의로 치환된 C₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 시클로프로필; F로 임의로 치환된 이소프로필; F로 임의로 치환된 OC₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 O-시클로프로필; F로 임의로 치환된 SC₁₋₃ 알킬; F로 임의로 치환된 O-이소프로필; NR^{37,38}(R³⁷ 및 R³⁸은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬 및 이소프로필로부터 선택됨); OH; 및 R³⁹-CONH-(R³⁹은 C₁₋₃ 알킬 및 시클로프로필로부터 선택됨)로부터 선택된 기로 임의로 치환된, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬과 같은 헤테로시클로부터 선택된다.

[0063] 일 실시 형태에서, R¹은 화학식 2로부터 선택되고, 여기서 R²는 OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R³는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 구체 예에서, R²는 OH이고, R³는 H이다. 산성 또는 염기성과 같은 조건에 따라, OH 기는 옥소 호변이성질체 형태일 수 있다. 다른 바람직한 구체 예에서, R²는 할로젠이고, R³는 수소 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택된다.

[0064] 또 다른 추가의 구체 예에서, R¹은 화학식 3에서 선택되고, 여기서 R⁴는 OH 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택되고; R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 구체 예에서, R⁴는 OH이고 R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택된다. 다른 바람직한 구체 예에서, R⁴는 할로젠이고 R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0065] 추가의 구체 예에서 B¹은, Cl, Br, 이소프로필, COOH, CONH₂, CN 및 CF₃로부터 선택된 1 개 또는 2 개의 치환기로 치환된, 피리디닐로부터 선택된다.

[0066] 추가의 구체 예에서, B¹은 할로젠, F로 임의로 치환된 SC₁₋₃ 알킬 기로 임의로 치환된 페닐; C₁₋₆ 알킬 및 CN으로부터 선택된다.

[0067] 또 다른 구체 예에서, B¹은 Cl, F, Br, CF₃, SCF₃, CH₃ 및 CN으로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환된 페닐로부터 선택된다.

[0068] 추가의 실시 양태에서 B¹은 Cl, F, Br, CF₃, SCF₃, CH₃, CON(CH₃)₂ 및 CN으로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환된 페닐로부터 선택된다.

[0069] 여전히 추가의 구체 예에서, B¹은 할로젠으로부터 선택된 기로 임의로 치환된 피리디닐; -COOH; -CONR^{35,36}(여기서, R³⁵ 및 R³⁶은 H, C₁₋₃ 알킬, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택됨); F로 임의로 치환된 이소프로필; CN; 및 F로 임의로 치환된 메틸로부터 선택된다.

[0070] 추가의 구체 예에서 B¹은 Cl, Br, 이소프로필, COOH, CONH₂, CN 및 CF₃로부터 선택된 1 개 또는 2 개의 치환기로 치환된 피리디닐로부터 선택된다.

[0071] 추가의 실시 양태에서 B¹은 Cl, Br, 이소프로필, COOH, CONH₂, CN, CON(CH₃)₂ 및 CF₃으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 개 또는 2 개의 치환기로 치환된 피리디닐로부터 선택된다.

- [0072] 추가의 실시 양태에서, 화학식 1의 화합물은 하기 중 하나로부터 선택된다 :
- [0073] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0074] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-브로모티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0075] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0076] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0077] 5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0078] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0079] 3,4-디클로로페닐 3-[4-(2-클로로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0080] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-플루오로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0081] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0082] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4,5-디 플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0083] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-히드록시티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0084] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0085] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0086] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0087] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0088] 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0089] 5-클로로-6-트리플루오로메틸-피리딘-
- [0090] 3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0091] 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0092] 3-클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0093] 3,4,5-트리클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,

- [0094] 3,5-디브로모-4-플루오로 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0095] 3-브로모-4-시아노 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0096] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0097] 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0098] 3-클로로-4-트리플루오로메틸 티오 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0099] 3-클로로-4-메틸페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0100] 5-클로로-피콜린아미드-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0101] 2-카르복시-5-클로로피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0102] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(4,5-디클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0103] 5-브로모-2-이소프로필-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0104] 3,4-디클로로-6-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0105] 4-클로로-N,N'-디메틸 벤즈 아마이드-2-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0106] 5-클로로-N,N'-디메틸-피 콜린 아마이드-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드, 또는
- [0107] 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.
- [0108] 추가의 측면에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.
- [0109] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 청구 범위 중 어느 한 항의 화합물 및 임의로 제약상 허용되는 첨가제, 예를 들어 담체 및/또는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0110] 추가의 측면에서, 본 발명은 포유 동물, 예컨대 인간에서 갈렉틴-1의 리간드에의 결합과 관련된 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화학식 1의 화합물에 관한 것이다. 추가의 구체 예에서, 장애는 장애는 염증; 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 안과 섬유증 및 피부 및 심장의 섬유증과 같은 섬유증; 흉터; 켈로이드 형성; 비정상 흉터 형성; 경피증; 경화; 외과용 접착; 폐혈성 쇼크; 암, 예컨대 암종, 육종, 백혈병 및 림프종, 예컨대 T-세포 림프종; 전이 암; 암과 관련된 신생 혈관 형성; 건선, 류마티스 관절염, 크론 병, 케양성 대장염, 강직성 척추염, 전신성 홍반성 루푸스와 같은 자가 면역 질환; 이식 거부; 대사 장애; 심장 질환; 심부전; 눈 혈관 신생 또는 눈 혈관 신생과 관련된 질환 또는 증상과 같은 병리학적 혈관 신생, 예를 들어 암과 관련된 신생 혈관 형성; 및 연령 관련 황반 변성 및 각막 신생 혈관 형성과 같은 안과 질환; 죽상 경화증; 당뇨병과 같은 대사 질환; 비만; 헤르만스키-푸들라크 증후군, 중피종을 포함한 천식 및 기타 간질성 폐 질환; 비알콜성 지방 간염과 같은 간 질환으로 구성된 군에서 선택된다.
- [0111] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유 동물, 예컨대 인간에서 갈렉틴-1과 리간드의 결합과 관련된 장애의 치료 방법에 관한 것으로, 여기서 치료 유효량의 하나 이상의 본 발명의 화학식(1)의 화합물이 상기 치료가 필요한 포유 동물에게 투여된다. 추가의 구체 예에서, 장애는 염증; 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 안과 섬유증 및

피부 및 심장의 섬유증과 같은 섬유증; 흉터; 켈로이드 형성; 비정상 흉터 형성; 경피증; 경화; 외과용 접착; 패혈성 쇼크; 암, 예컨대 암종, 육종, 백혈병 및 림프종, 예컨대 T-세포 림프종; 전이 암; 암과 관련된 신생 혈관 형성; 건선, 류마티스 관절염, 크론 병, 궤양성 대장염, 강직성 척추염, 전신성 홍반성 루푸스와 같은 자가 면역 질환; 이식 거부; 대사 장애; 심장 질환; 심부전; 눈 혈관 신생 또는 눈 혈관 신생과 관련된 질환 또는 증상과 같은 병리학적 혈관 신생, 예를 들어 암과 관련된 신생 혈관 형성; 및 연령 관련 황반 변성 및 각막 신생 혈관 형성과 같은 안과 질환; 죽상 경화증; 당뇨병과 같은 대사 질환; 비만; 헤르만스키-푸들라크 증후군, 중피종을 포함한 천식 및 기타 간질성 폐 질환; 비 알콜성 지방 간염과 같은 간 질환으로 구성된 군에서 선택된다.

[0112] 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화학식 1의 화합물을 화학식 1의 화합물과 상이한 치료적 활성 화합물("다른 치료적 활성 화합물"과 상호 교환 가능함)과 함께 투여하는 것을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다. 일 구현 예에서, 본 발명은 포유 동물에서 갈락틴-1과 리간드의 결합과 관련된 장애의 치료에 사용하기 위한 화학식 1의 화합물 및 다른 치료적 활성 화합물의 조합에 관한 것이다. 이러한 장애는 하기에 개시되어 있다.

[0113] 본 발명의 한 실시 양태에서, 치료에 유효량의 본 발명의 하나 이상의 화학식 1의 화합물은, 상이한 치료적 활성 화합물과 조합하여 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여된다. 추가의 구체 예에서, 상기 화학식 1의 화합물과 다른 치료적 활성 화합물의 조합은 염증; 폐 섬유증, 간 섬유증, 신장 섬유증, 안과 섬유증 및 피부 및 심장의 섬유증과 같은 섬유증; 흉터; 켈로이드 형성; 비정상 흉터 형성; 경피증; 경화; 외과용 접착; 패혈성 쇼크; 암, 예컨대 암종, 육종, 백혈병 및 림프종, 예컨대 T-세포 림프종; 전이 암; 암과 관련된 신생 혈관 형성; 건선, 류마티스 관절염, 크론 병, 궤양성 대장염, 강직성 척추염, 전신성 홍반성 루푸스와 같은 자가 면역 질환; 이식 거부; 대사 장애; 심장 질환; 심부전; 눈 혈관 신생 또는 눈 혈관 신생과 관련된 질환 또는 증상과 같은 병리학적 혈관 신생, 예를 들어 암과 관련된 신생 혈관 형성; 및 연령 관련 황반 변성 및 각막 신생 혈관 형성과 같은 안과 질환; 죽상 경화증; 당뇨병과 같은 대사 질환; 비만; 헤르만스키-푸들라크 증후군, 중피종을 포함한 천식 및 기타 간질성 폐 질환; 비 알콜성 지방 간염과 같은 간 질환으로 이루어진 군으로부터 선택된 장애를 겪는 포유 동물에게 투여된다.

[0114] 상이한 치료적 활성 화합물과 조합하여 화학식 1의 화합물의 투여에 의해 치료, 관리 및/또는 예방 될 수 있는 암의 예로서 제시된 비 제한적 암 그룹은 결장 암종, 유방암, 췌장암, 난소 암, 전립선 암, 섬유 육종, 점액 육종, 지방 육종, 연골 육종, 골육종, 척삭종, 혈관 육종, 내피 육종, 림프관 육종, 림프관내피 육종, 활막종, 중피종, 유잉 육종, 평활근 육종, 횡문근 육종, 편평상피암, 기저세포암, 샘암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두암종, 유두 선암종, 음핵 암종, 수질 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종, 간암, 담도암, 담관암종, 용모암, 정상피종, 배아 암종, 빌름스 종양, 자궁경부암, 고환암, 폐암, 소세포 폐암, 방광 암종, 상피 암종, 교아세포종, 신경종, 두개인두종, 신경초종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 속귀 신경집종, 뿔지교종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종, 백혈병 및 림프종, 급성 림프성 백혈병 및 급성 골수성 진성다혈구증, 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증 및 중쇄 질환, 급성 비 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 호지킨 병, 비-호지킨 림프종, 직장암, 요로암, 자궁암, 구강암, 피부암, 위암, 뇌종양, 간암, 후두암, 식도암, 유선 종양, childhood-null 급성 림프성 백혈병(ALL), 흉선 ALL, B-세포 ALL, 급성 골수성 백혈병, 골수성 백혈병, 급성 거핵 세포 백혈병, 버킷 림프종, 만성 골수성 백혈병 및 T 세포 백혈병, 작고 큰 비소 세포성 폐암, 급성 과립구 백혈병, 생식 세포 종양, 자궁 내막암, 두경부암, 털세포 백혈병 및 갑상선 암이다.

[0115] 본 발명의 일부 측면에서, 본 발명의 하나 이상의 화학식 1의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제의 투여는 치료에 상승 작용을 나타낸다. 본 발명의 방법의 일부 측면에서, 본 발명의 하나 이상의 화학식 1의 화합물 및 추가의 치료제 둘 다를 투여한 후 관찰된 치료에 대한 반응 측정은, 본 발명의 하나 이상의 화학식 1의 화합물 또는 추가의 치료제를 단독으로 투여한 후 관찰된 치료에 대한 반응의 동일한 측정에 비해 개선된다.

[0116] 본 발명의 추가의 측면은, 본 발명의 화학식 1의 화합물을, 화학식 1의 화합물과 상이한 형태의 항-섬유화 화합물과 함께 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 병용 요법에 관한 것이다. 추가의 실시 양태에서, 이러한 항-섬유화 화합물은 하기 비 제한적 항-섬유화 화합물 군으로부터 선택될 수 있다: 피르페니돈, 닌테다닙, 심투주맙(GS-6624, AB0024), BG00011(STX100), PRM-151, PRM-167, PEG-FGF21, BMS-986020, FG-3019, MN-001, IW001, SAR156597, GSK2126458 및 PBI-4050.

[0117] 본 발명의 또 다른 측면은 화학 요법 또는 방사선 요법과 같은 추가의 통상적인 암 치료와 병용하거나, 면역 자극 물질로 치료, 유전자 치료, 항체, 백신 및 수지상 세포, 조혈 줄기 세포 및 입양 T 세포 이식을 포함하는 세포로 치료하는 것과 병용하여 이를 필요로 하는 포유 동물에게 화학식 1의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 병

용 요법에 관한 것이다.

[0118] 한 실시 양태에서, 화학식 1의 화합물은 항종양성 화학 요법제로부터 선택된 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여된다. 추가의 구체 예에서, 항종양성 화학 요법제는 트레티노인, 악티미드, 아자티디딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 카보 플라틴, 카페시타빈, 시스플라틴, 클로람부실, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다우 노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 쟈시타빈, 히드록시우레아, 이다루비신, 이리노테칸, 레날리도마이드, 류코보린, 메클로레타민, 멜팔란, 메르캅토프린, 메토티렉세이트, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉시드, 레블리미드, 테모졸로마이드, 테니포시드, 티오구아닌, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈으로부터 선택된다. 일 구현 예에서, 본 제제의 조합에 사용하기 위한 화학 요법제는 그 자체가 상이한 화학 요법제의 조합일 수 있다. 적합한 조합은 FOLFOX 및 IFL을 포함한다. FOLFOX는 5-플루오로 우라실(5-FU), 류코보린 및 옥살리플라틴을 포함하는 조합이다. IFL 치료에는 이리노테칸, 5-FU 및 류코보린이 포함된다.

[0119] 본 발명의 추가 실시 양태에서, 추가의 통상적인 암 치료는 방사선 요법을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방사선 요법은 중앙으로 전달되는 국소 방사선 요법을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 방사선 요법은 전신 조사를 포함한다.

[0120] 본 발명의 다른 구체 예에서, 추가의 암 치료는 예를 들어 사이토 카인 및 항체인 면역 자극 물질의 군으로부터 선택된다. 이러한 사이토 카인은 GM-CSF, 유형 I IFN, 인터루킨 21, 인터루킨 2, 인터루킨 12 및 인터루킨 15로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 항체는 바람직하게는 항-CD40 또는 항-CTLA-4 항체와 같은 면역 자극 항체이다. 면역 자극 물질은 또한 면역 억제 세포(예를 들어, 조절 T-세포) 또는 인자를 고갈시킬 수 있는 물질일 수 있으며, 상기 물질은 예를 들어 E3 유비퀴틴 리가제일 수 있다. E3 유비퀴틴 리가제(HECT, RING 및 U-박스 단백질)는 면역 세포 기능의 주요 분자 조절제로서 등장하였으며, 각각은 단백질 분해 파괴를 위한 특이적 억제 분자를 표적화함으로써 감염 동안 면역 반응의 조절에 관여할 수 있다. 여러 HECT 및 RING E3 단백질은 이제 면역 자기 내성의 유도 및 유지와 관련이 있다: c-Cbl, Cbl-b, GRAIL, Itch 및 Nedd4는 각각 T 세포 성장 인자 생산 및 증식을 음성으로 조절한다.

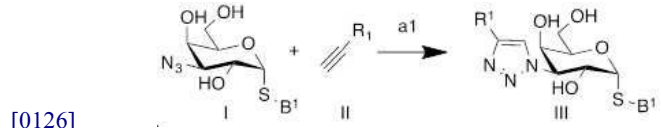
[0121] 본 발명의 일부 구체 예에서, 화학식 1의 화합물은 면역 체크 포인트 억제제의 클래스로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다. 본 발명의 일부 실시 양태에서, 체크 포인트 억제제는 하기 비 제한적 표적 군 중 하나 이상에 작용한다 : CEACAM1, 갈렉틴-9, TIM3, CD80, CTLA4, PD-1, PD-L1, HVEM, BTLA , CD160, VISTA, B7-H4, B7-2, CD155, CD226, TIGIT, CD96, LAG3, GITR, OX40, CD137, CD40, IDO 및 TDO. 이들은 공지된 표적이며, 이들 표적 중 일부는 Melero et al., Nature Reviews Cancer(2015)에 기재되어 있다.

[0122] 본 발명의 일부 실시 양태에서, 화학식 1의 화합물은 인돌레아민-2,3-디옥 시게나제(IDO)의 억제제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다.

[0123] 본 발명의 일부 실시 양태에서, 화학식 1의 화합물은 CTLA4 경로의 하나 이상의 억제제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시 양태에서, CTLA4 경로의 억제제는 CTLA4에 대한 하나 이상의 항체로부터 선택된다.

[0124] 본 발명의 일부 실시 양태에서, 화학식 1의 화합물은 PD-1/PD-L 경로의 하나 이상의 억제제로부터 선택된 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시 양태에서, PD-1/PD-L 경로의 하나 이상의 억제제는 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2에 대한 하나 이상의 항체로부터 선택된다.

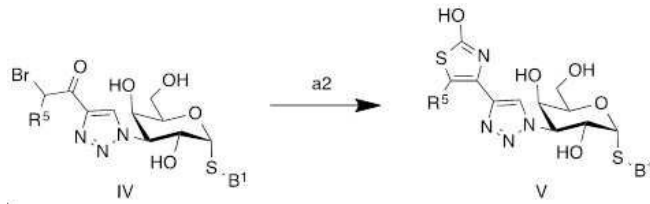
[0125] 또 다른 측면에서, 본 발명은 B¹ 및 R¹이 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같은 단계 a1을 포함하는, 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 제조 방법에 관한 것이다;



[0127] a1) CuI에 의해 촉매화된, 디이소프로필에틸아민과 같은 염기를 사용하여, DMF 또는 아세트니트릴과 같은 불활성 용매에서, 화학식 I의 화합물을 화학식 II의 화합물과 반응시켜 화학식 III의 화합물을 얻는다.

[0128] 또 다른 측면에서, 본 발명은 단계 a2을 포함하는 화학식 V의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매

화물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기서 X, B¹ 및 R⁵는 화학식 1에서 정의된 바와 같다;



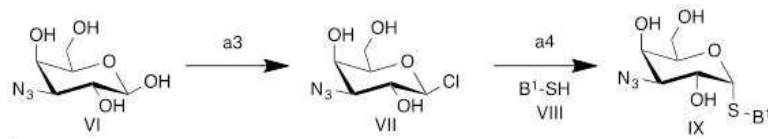
[0129]

[0130]

a2) 에틸 아세테이트와 같은 불활성 용매 중에서, 실버 트리플루오로메탄설포네이트의 존재하에 화학식 IV의 화합물을 화학식 HOC(=S)NH₂의 화합물과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 얻는다.

[0131]

또 다른 측면에서, 본 발명은 단계 a3 및 a4을 포함하는 화학식 IX의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 제조 방법에 관한 것이며, B¹은 화학식 1에서 정의된 바와 같다;



[0132]

[0133]

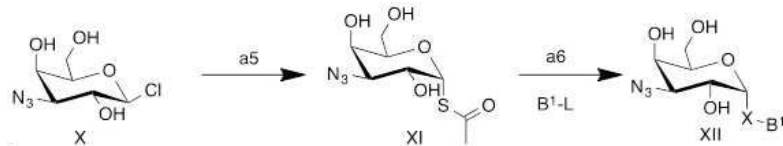
a3) 디클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 불활성 용매에서, BF₃Et₂O와 같은 루이스 산의 존재하에, 디클로로메틸메틸에테르 또는 PCl₅와 같은 염소화제로 화합물 VI를 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 얻는다.

[0134]

a4) DMF와 같은 불활성 용매 중에서, 염기성 수소화 나트륨의 존재하에, 화학식 VII의 화합물을 VIII과 같은 친핵체와 반응시켜 화학식 IX의 화합물을 얻는다.

[0135]

또 다른 양태에서, 본 발명은 단계 a5 및 a6으로 포함하는 화학식 XII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물의 제조 방법에 관한 것이며, X는 황으로 정의되고 B¹은 화학식 1에서 정의된 바와 같다;



[0136]

[0137]

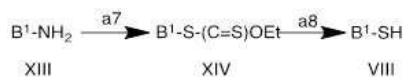
a5) DMF와 같은 불활성 용매에서, 포타슘 티오아세테이트와 같은 황 친핵체와 화학식 X의 화합물을 반응시켜 화합물 XI를 얻는다.

[0138]

a6) 디메틸아민과 같은 염기를 사용하여, DMF와 같은 불활성 용매 중에서, 화학식 XI의 화합물을 화학식 B¹-L의 화합물(여기서, L은 불소, 염소 또는 브롬과 같은 이탈기로서 정의 됨)과 반응시켜 화학식 XII의 화합물을 얻는다.

[0139]

또 다른 측면에서, 본 발명은 단계 a7-a8을 포함하는 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 여기서 B¹은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다;



[0140]

[0141]

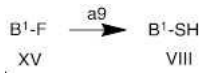
a7) 화학식 XIII의 화합물은 아질산 나트륨으로 처리시 반응하는 디아조 화합물을 형성할 수 있다. 이 화합물은 포타슘 에틸 잔토게네이트와 같은 황 공급원과 추가로 반응하여 화학식 XIV의 화합물을 형성할 수 있다.

[0142]

a8) 화학식 XIV의 화합물을 수산화 칼륨과 같은 염기와 반응시켜 화학식 VIII의 화합물을 얻는다.

[0143]

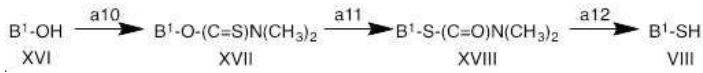
또 다른 측면에서, 본 발명은 단계 a9를 포함하는 화학식 VIII의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 여기서 B¹은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다;



[0144]

[0145] a9) DMF와 같은 불활성 용매에서, NaOH와 같은 염기의 존재하에, 화학식 XV의 화합물을 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 와 반응시켜 화학식 VIII의 화합물을 얻는다.

[0146] 또 다른 측면에서, 본 발명은 단계 a10-a12를 포함하는 화학식 XI의 화합물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기서 B^1 은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다;



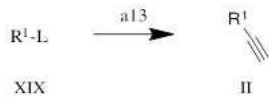
[0147]

[0148] a10) DMF와 같은 불활성 용매에서, 수소화 나트륨과 같은 염기를 사용하여, 디메틸카르바모일 클로라이드와 같은 활성화된 티오아미드와 화학식 XVI의 화합물을 반응시켜 화학식 XVII의 화합물을 얻는다.

[0149] a11) 화학식 XVII의 화합물을 상승된 온도에서 가열하여 화합물 XVIII를 형성한다.

[0150] a12) 화학식 XVIII의 화합물을 수산화 칼륨과 같은 염기와 반응시켜 화학식 VIII의 화합물을 얻는다.

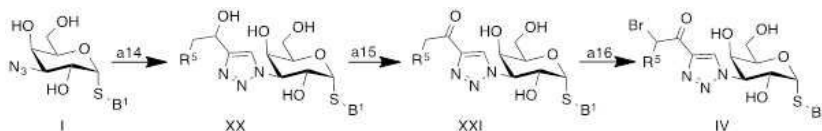
[0151] 또 다른 측면에서, 본 발명은 단계 a13을 포함하는 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며, 여기서 R^1 은 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다:



[0152]

[0153] a12) 테트라 히드로푸란(THF)과 같은 불활성 용매 중에서, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐-(II)-클로라이드와 같은 팔라듐 촉매, 요오드화 구리 및 디소프로필에틸아민과 같은 염기를 사용하여, L이 염소 또는 브롬과 같은 이탈기로 정의되는 화학식 XIX의 화합물을 트리메틸실란-아세트렌과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 얻는다.

[0154] 또 다른 측면에서, 본 발명은 단계 a14-a16을 포함하는 화학식 IV의 화합물의 제조 방법에 관한 것으로, 여기서 B^1 및 R^4 는 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같다:



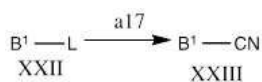
[0155]

[0156] a14) DMF 또는 아세토 니트릴과 같은 불활성 용매에서 CuI를 사용하고, 디소프로필에틸아민과 같은 염기를 사용하여, 화학식 I의 화합물을 화학식 $\text{R}^4\text{-CH}_2\text{CHOH-CC-H}$ 의 화합물과 반응시켜 화학식 XX의 화합물을 얻는다.

[0157] a15) DCM과 같은 불활성 용매에서, 테스마틴 퍼아이오디난과 같은 산화제로 화학식 XX의 화합물을 반응시켜 화학식 XXI의 화합물을 얻는다.

[0158] a16) DCM과 같은 불활성 용매에서, TEA와 같은 염기의 존재하에, 화학식 XXI의 화합물을 먼저 TBSOTf와 반응시키는 것에 의해 브롬을 도입하여 중간체를 얻고, THF와 같은 불활성 용매에서 NBS와 추가로 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 얻는다.

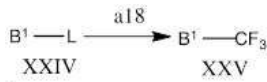
[0159] 또 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 단계 a17을 포함하는 화학식 XXIII의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0160]

[0161] a17) 화학식 XXII의 화합물(여기서, B^1 은 상기와 같이 정의되고 L은 브롬과 같은 이탈기임)을, 선택적으로 상승된 온도에서, 디메틸 포름 아미드와 같은 불활성 용매 중에서, CuCN과 함께 반응시켜 화학식 XXIII의 화합물을 얻는다.

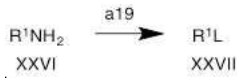
[0162] 또 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 단계 a18을 포함하는 화학식 XXV의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0163]

[0164] a18) 화학식 XXIV의 화합물(여기서, B¹은 상기 정의된 바와 같고 L은 요오드와 같은 이탈 기임)을, 선택적으로 상승된 온도에서, KF 및 CuI와 반응시켜 중간체를 얻고, 트리메틸(트리플루오로메틸)실란과 반응시켜 중간체를 얻고, 1-메틸-2-피롤리디논(NMP)과 같은 불활성 용매에 용해시키고 3,5-디클로로-2-요오도 피리딘을 첨가하여 화학식 XXV의 화합물을 얻는다.

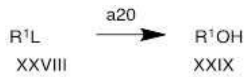
[0165] 또 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 단계 a19를 포함하는 화학식 XXVII의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0166]

[0167] a20) R¹이 상기 정의된 바와 같은 화학식 XXVI의 화합물을, 이소아밀 나이트리트와 반응시킨 후 CuL(여기서 L은 염소 또는 브롬과 같은 할로젠으로 정의됨)과 반응시켜, 화학식 XXVII의 화합물을 얻는다.

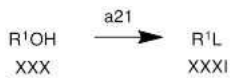
[0168] 또 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 단계 a20을 포함하는 화학식 XXXII의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0169]

[0170] a20) 수소화 나트륨과 같은 염기의 존재하에, 화학식 XXVIII의 화합물을 물 또는 벤질옥시와 같은 보호된 히드록시기로 반응시켜 화학식 XXIX의 화합물을 얻는다.

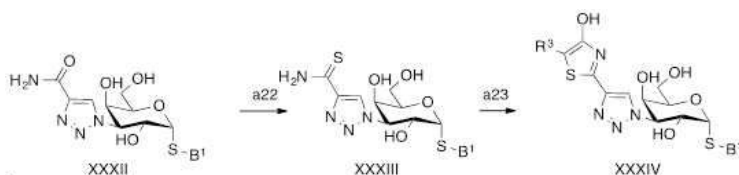
[0171] 또 다른 추가의 측면에서, 본 발명은 단계 a21을 포함하는 화학식 XXXIV의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0172]

[0173] a21) R¹이 상기 정의된 바와 같은 화학식 XXXIII의 화합물을 화학식 POL₃(여기서 L은 불소, 염소 또는 브롬과 같은 할로젠(예를 들어 POCl₃)의 할로젠화 화합물과 반응시켜 화학식 XXXI의 화합물을 얻는다.

[0174] 또 다른 측면에서, 본 발명은 단계 a22-a23을 포함하는 화학식 XXXIV의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:

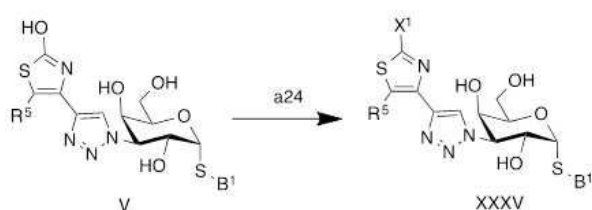


[0175]

[0176] a22) 화학식 XXXII의 화합물을 로웬슨 시약과 같은 시약으로 반응시켜 화학식 XXXIII의 화합물을 얻는다.

[0177] a23) DCM과 같은 불활성 용매에서, 중탄산 나트륨과 같은 염기의 존재하에, 화학식 XXXIII의 화합물을 R₃CHC(=O)Cl과 같은 시약으로 반응시켜 화학식 XXXIV의 화합물을 얻는다.

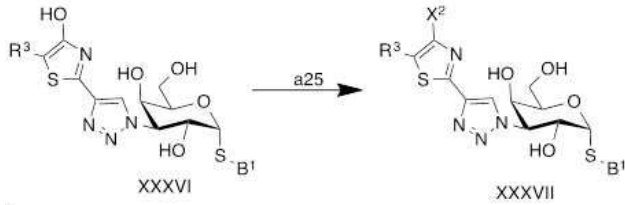
[0178] 추가의 측면에서, 본 발명은 단계 a24를 포함하는, X¹이 Cl, Br, F와 같은 할로젠이고, B₁ 및 R⁵가 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같은, 화학식 XXXV의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0179]

[0180] a24) 화학식 V의 화합물을 POCl_3 , POBr_3 , 야로베코 시약 또는 DAST와 같은 할로젠화 화합물과 반응시켜 화학식 XXXV의 화합물을 얻는다.

[0181] 또 다른 측면에서, 본 발명은 단계 a25를 포함하는, X^2 가 할로젠, 예컨대 Cl, Br, F 이고, B^1 및 R^3 이 상기 화학식 1에서 정의된 바와 같은, 화학식 XXXVII의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다:



[0182]

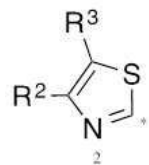
[0183] a25) 화학식 XXXVI의 화합물을 OCl_3 , POBr_3 , 야로베코 시약 또는 DAST와 같은 할로젠화 화합물과 반응시켜 화학식 XXXVII의 화합물을 얻는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0184] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 특히 피라노스 고리가 α -D-갈락토피라노스라는 점에서 종래 기술의 화합물과 상이하다. 알파 및 베타 이성질체는 매우 다른 이성질체임을 강조하는 것이 중요하며, 숙련자에게 두 가지 이성질체의 동일하거나 유사한 활성을 기대하는 것은 결코 명백하지 않다. 결과적으로, 알파 및 베타 이성질체는 일반적으로 동일한 활성을 갖지 않으며, 이는 당업자에게 상식이다. 본 발명의 화합물은 예기치 않게 갈렉틴-1에 대해 매우 높은 친화도 및 특이성을 나타내는 신규한 α -D-갈락토피라노스 화합물이며, 신규한 강력한 약물 후보 물질로 간주된다. 신규한 α -D-갈락토피라노스 화합물 중 일부는 갈렉틴-1 및 갈렉틴-3 친화도를 가지며, 따라서 선택적 갈렉틴-1 억제제와 비교하여 더 광범위한 질병 치료 프로파일을 갖는다.

[0185] 넓은 측면에서, 본 발명은 R^1 및 B^1 이 정의된 바와 같은 상기 화학식 1의 화합물에 관한 것이다. 이하에 다른 실시 예가 설명된다.

[0186] 구체 예에서, R^1 은



[0187]

[0188] 이다.

[0189] 여기서 별표 *는 화학식 1의 트리아졸기에 공유 결합된 헤테로방향족 고리의 탄소 원자를 나타내고;

[0190] 여기서 R^2 는 OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0191] R^3 은 수소(H), C_{1-6} 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0192] 한 구체 예에서 R^2 는 OH, 클로로, 브로모 및 플루오로로 구성된 군에서 선택된다. 바람직한 구체 예에서, R^2 는 OH이다. 다른 바람직한 구체 예에서, R^2 는 Cl이다. 추가의 바람직한 구체 예에서, R^2 는 Br이다. 더욱 바람직한 구체 예에서, R^2 는 F이다.

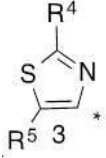
[0193] 추가의 구체 예에서, R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0194] 다른 실시 양태에서, R^2 는 OH이고, R^3 은 수소, C_{1-6} 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. R^2 가 OH 이고 R^3 이 H인 경우, 산성 또는 염기성과 같은 조건에 따라 OH 기는 옥소 호변이성질체 형태일 수 있다.

[0195] 추가의 구체 예에서, R²는 할로젠이고, R³은 수소 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 전형적으로, R²는 할로젠이고, R³은 H이다. 추가의 구체 예에서, R²와 R³은 모두 Cl 또는 F와 같은 할로젠이다.

[0196] R¹이 화학식 2인 상기 화합물은 갈렉틴-1 및 갈렉틴-3 둘 모두에 대해 높은 친화성을 갖는다.

[0197] 추가의 구체 예에서, R¹은



[0198]

[0199] 이다.

[0200] 여기서 별표 *는 화학식 1의 트리아졸기에 공유 결합된 헤테로방향족 고리의 탄소 원자를 나타내고;

[0201] 여기서 R⁴는 OH 및 할로젠, 바람직하게는 F, Cl 및 Br로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 구체 예에서, R⁴는 OH이다.

[0202] 한 구체 예에서 R⁴는 OH이고 R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택된다. R¹이 화학식 3인 본 발명의 화학식 1의 화합물에서 R⁴가 OH인 경우, 데이터는 이러한 화합물이 갈렉틴 1 선택성을 갖는 것으로 나타났다, 특히 R⁴가 OH이고 R⁵가 H인 경우, 이러한 화합물은 고도로 선택적인 갈렉틴-1 억제제이다.

[0203] 추가의 구체 예에서, R⁴는 할로젠이고 R⁵는 수소, C₁₋₆ 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택된다. 전형적으로, R⁴는 Cl 및 F로부터 선택된다. 추가의 구체 예에서 R⁴는 Cl 및 F로부터 선택되고 R⁵는 H이다.

[0204] 추가의 구체 예에서, B¹은 할로젠, F로 임의로 치환된, SC₁₋₃ 알킬로부터 선택된 그룹으로 임의로 치환된 페닐; C₁₋₆ 알킬 및 CN이다.

[0205] 또 다른 구체 예에서, B¹은 Cl, F, Br, CF₃, SCF₃, CH₃ 및 CN로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 치환된 페닐로부터 선택된다. 전형적으로, 페닐은 2 Cl 이상, 예컨대 3 Cl 또는 2 Cl 및 하나의 F로 치환된다. 다른 실시 형태에서, 페닐은 하나의 Cl 및 하나의 F로 치환된다. 추가의 실시 형태에서 페닐은 하나 이상의 Br, 예를 들어 2 개의 Br 및 1 개의 F, 또는 1 개의 Br 및 1 개의 CN로 치환된다. 또 다른 구체 예에서, 페닐은 하나의 할로젠, 예컨대 Cl, 및 CF₃, SCF₃ 및 CH₃으로부터 선택된 하나의 치환기로 치환된다.

[0206] 추가의 구체 예에서 B¹은 할로젠 및 -CONR^{35,36} R^{35,36}으로부터 선택된 기로 임의로 치환된 페닐로부터 선택되며, 여기서 R³⁵ 및 R³⁶은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 선택된다. 한 구체 예에서 B¹은 할로젠, 예컨대 1, 2 또는 3 개의 할로젠, 예를 들어 Cl 및 F, 예컨대 2 Cl 및 하나의 F, 또는 1 Cl 및 2 F로부터 선택된 기로 치환된 페닐로부터 선택된다. 다른 구체 예에서 B¹은 할로젠, 예컨대 Cl, 및 -CONR^{35,36} R^{35,36}으로부터 선택된 기로 치환된 페닐로부터 선택되며, 여기에서 R³⁵ 및 R³⁶은 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬, 예컨대 메틸로부터 선택된다. 따라서, 하나의 예에서 B¹은 하나의 할로젠, 예컨대 Cl 및 하나의 -CONR^{35,36} R^{35,36}으로 치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서 R³⁵ 및 R³⁶은 모두 메틸이다.

[0207] 추가의 구체 예에서 B¹은 할로젠; -COOH; -CONR^{35,36} R^{35,36} (여기서, R³⁵ 및 R³⁶은 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬, 시클로프로필 및 이소프로필로부터 독립적으로 선택됨); F로 임의로 치환된 이소프로필; CN; 및 F로 임의로 치환된 메틸로부터 선택된 기로 임의로 치환된 피리디닐을 포함한다.

- [0208] 또 다른 구체 예에서, B¹은 Cl, Br, COOH, CONH₂, 이소프로필, CN 및 CF₃으로부터 선택된 2 개의 치환기로 치환된 피리디닐로부터 선택된다. 전형적으로, 개별 구체 예에서 치환기는 Br 및 CF₃, 또는 Br 및 CN, 또는 Cl 및 CN, 또는 Cl 및 CF₃이다. 다른 개별적인 구체 예에서, 치환기는 Cl 및 CONH₂, Cl 및 COOH, Br 및 이소프로필이다.
- [0209] 추가의 구체 예에서 B¹은 할로젠, 예컨대 Cl 및 -CONR³⁵R³⁶으로부터 선택된 기로 치환된 피리디닐로부터 선택되며, 여기서 R³⁵ 및 R³⁶은 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬, 예컨대 메틸로부터 선택된다. 따라서, 하나의 예에서 B¹은 하나의 할로젠, 예컨대 Cl 및 하나의 -CONR³⁵R³⁶로 치환된 피리디닐에서 선택되며, 여기서 R³⁵ 및 R³⁶은 모두 메틸이다.
- [0210] 추가의 실시 양태에서, 화학식 1의 화합물은 하기 중 하나로부터 선택된다 :
- [0211] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0212] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-브로모티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0213] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0214] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0215] 5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0216] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0217] 3,4-디클로로페닐 3-[4-(2-클로로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0218] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-플루오로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0219] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0220] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4,5-디 플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0221] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-히드록시티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0222] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0223] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0224] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0225] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드,
- [0226] 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈

락토피라노시드,

- [0227] 5-클로로-6-트리플루오로메틸-피리딘-
- [0228] 3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0229] 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0230] 3-클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0231] 3,4,5-트리클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0232] 3,5-디브로모-4-플루오로 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0233] 3-브로모-4-시아노 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0234] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0235] 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0236] 3-클로로-4-트리플루오로메틸 티오 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0237] 3-클로로-4-메틸페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0238] 5-클로로-피콜린아미드-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0239] 2-카르복시-5-클로로피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0240] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(4,5-디클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0241] 5-브로모-2-이소프로필-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드.
- [0242] 추가의 실시 양태에서, 화학식 1의 화합물은하기 중 하나로부터 선택된다 :
- [0243] 3,4-디클로로-6-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0244] 4-클로로-N,N'-디메틸 벤즈 아마이드-2-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드,
- [0245] 5-클로로-N,N'-디메틸-피 콜린 아마이드-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드.
- [0246] 당업자는 공정 a1 내지 a23에서 단계의 순서를 조정 또는 변경해야할 수 있으며, 이러한 순서의 변경은 반응식에 기재된 공정의 양태 및 공정 단계의 수반 설명에 포함된다 .
- [0247] 또한, 당업자는 상기 기술된 공정 및 이후의 중간 화합물의 작용기가 보호기를 통해 보호될 필요가 있음을 이해할 것이다.
- [0248] 보호하는 것이 바람직한 작용기는 히드록시, 아미노 및 카르복실산을 포함한다. 히드록시에 대한 적합한 보호기는 임의로 치환 및/또는 불포화 알킬 그룹(예 : 메틸, 알릴, 벤질 또는 tert-부틸), 트리알킬 실릴 또는 디알릴

알킬 실릴 그룹(예 : t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), AcO(아세톡시), TBS(t-부틸디메틸실릴), TMS(트리메틸실릴), PMB(p-메톡시벤질), 및 테트라히드로피라닐이다. 카르복실산에 적합한 보호기에는 (C₁₋₆)-알킬 또는 벤질에스테르가 포함된다. 아미노에 적합한 보호기는 t-부틸옥시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 2-(트리메틸실릴)-에톡시-메틸 또는 2-트리메틸실릴에톡시카르보닐1(Teoc)을 포함한다. 황에 적합한 보호기는 S-C(=N)NH₂, TIPS를 포함한다.

- [0249] 작용기의 보호 및 탈 보호는 상기 언급된 공정에서 임의의 반응 전 또는 후에 일어날 수 있다.
- [0250] 또한, 당업자는 본 발명의 화합물을 대안적으로, 일부 경우에 보다 편리한 방식으로 얻기 위해, 상기 언급된 개별 공정 단계가 상이한 순서로 수행될 수 있고/있거나 개별 반응이 수행될 수 있음을 이해할 것이다. 전체 경로에서 상이한 단계에서 수행될 수 있음을 이해할 것이다. (즉, 치환체는 특정 반응과 관련하여 상기 언급된 것과 상이한 중간체에 첨가될 수 있고/있거나 그 중간체에 화학적 변형이 수행될 수 있다). 이것은 그룹 보호의 필요성을 부정하거나 필요로할 수 있다.
- [0251] 추가의 실시 양태에서, 화합물(1)은 유리 형태(on free form)이다. 본원에 사용된 "유리 형태"는 치환기에 따라 화학식 1의 화합물, 산 형태 또는 염기 형태, 또는 중성 화합물을 의미한다. 유리 형태는 또한 산 염 또는 염기 염을 갖지 않는다. 일 구체 예에서, 유리 형태는 무수물이다. 다른 구체 예에서, 유리 형태는 수화물과 같은 용매화물이다.
- [0252] 추가의 실시 양태에서, 화학식 1의 화합물은 결정질 형태이다. 당업자는 다 형태를 찾기 위해 시험을 수행할 수 있으며, 이러한 다형체는 본원에 사용된 용어 "결정질 형태"에 의해 포함되도록 의도된다.
- [0253] 본원에 개시된 화합물 및 제약 조성물이 상기 치료에 사용될 때, 치료에 유효량의 하나 이상의 화합물이 상기 치료를 필요로 하는 포유 동물에게 투여된다.
- [0254] 본원에 사용된 용어 "C_{1-x} 알킬"은 1-x 탄소 원자를 함유하는 알킬 그룹, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실과 같은 C₁₋₅ 또는 C₁₋₆이다.
- [0255] 본원에 사용된 용어 "분지형 C₃₋₆ 알킬"은 3-6 개의 탄소 원자를 함유하는 분지형 알킬기, 예컨대 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 3-메틸부틸, 2,2-디메틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸 부틸이다.
- [0256] 본원에 사용된 용어 "C₃₋₇ 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로 부틸, 시클로 펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 1-메틸시클로프로필과 같은 3-7 개의 탄소 원자를 함유하는 고리형 알킬 그룹을 의미한다.
- [0257] 본원에 사용된 용어 "C₅₋₇ 시클로알킬"은 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸과 같은 5-7 개의 탄소 원자를 함유하는 고리형 알킬 그룹을 의미한다.
- [0258] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 이중 결합을 갖는 산소 원자를 의미하며, 또한 =O로 표시된다.
- [0259] 본원에 사용된 용어 "CN"은 니트릴을 의미한다.
- [0260] 본원에 사용된 용어 "5 원 또는 6 원 헤테로방향족 환"은 5 원 헤테로방향족 환 또는 6 원 헤테로방향족 환을 의미한다. 5 원 헤테로방향족 환은 5 개 고리 원자를 함유하고, 이 중 1 내지 4 개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로 원자이다. 6 원 헤테로방향족 환은 6 개 고리 원자를 함유하고, 이 중 1 내지 5 개는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로 원자이다. 예로는 티오펜, 푸란, 피란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 이소티아졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘 및 피리다진을 포함한다. 이러한 헤테로방향족 고리가 치환기인 경우, 이들은 티오펜, 푸라닐, 피라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐 및 피리다지닐로 지칭된다. 또한 옥사졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 옥사디아졸일 및 피리도닐이 포함된다.
- [0261] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클, 예를 들어 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬"은 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 하나 이상의 3-7 원 고리 시스템으로 이루어진 헤테로사이클을 의미하고, 이러한 고리 시스템은 임의로 방향족일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어 1-10, 예를 들어 1-6을 함유하는 모노 또는 바이사이클릭 방향족 고리계를 의미하고, 예로는 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티오펜, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 피리딘, 피리미디닐, 피리도닐, 피리미도닐, 퀴놀리닐, 아자퀴놀릴, 이소퀴놀리닐, 아자이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 아자퀴나졸리닐, 벤족사조일, 아자벤족사조일, 벤조티아졸일 또는 아자벤조티

아졸일이 있다. 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 0, S 및 N으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자, 예를 들어 1-7, 예를 들어 1-5을 함유하는 모노 또는 바이사이클릭 3-7 원 지방족 헤테로사이클을 의미한다. 피페리딘, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티피라닐 또는 피페리도닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0262] 본원에 사용된 용어 "치료" 및 "치료하는"은 질환 또는 장애와 같은 증상을 퇴치하기 위한 환자의 관리 및 보살핌을 의미한다. 이 용어는 환자가 겪고 있는 주어진 증상에 대한 치료의 전체 스펙트럼을 포함하도록 의도되고, 예를 들어 증상 또는 합병증을 완화하기 위한 활성 화합물의 투여, 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연시키기 위한 활성 화합물의 투여, 증상 및 합병증을 경감시키고/시키거나 질병, 장애 또는 병태를 치료 또는 제거 할뿐만 아니라 병태를 예방하는 것, 여기서 예방은 질병 퇴치 목적으로 환자의 관리 및 관리로 이해되어야 하고, 증상 또는 합병증의 발병을 예방하기 위해 활성 화합물의 투여를 포함한다. 치료는 급성 또는 만성 방식으로 수행될 수 있다. 치료될 환자는 바람직하게는 포유 동물이고; 특히, 인간이지만, 개, 고양이, 소, 양 및 돼지와 같은 동물도 포함할 수 있다.

[0263] 본원에 사용된 본 발명의 화학식 1의 화합물의 "치료에 유효량"이라는 용어는 주어진 질환의 임상 증상 및 그의 합병증을 치료, 완화 또는 부분적으로 정지시키기에 충분한 양을 의미한다. 이를 달성하기에 충분한 양은 "치료에 유효량"으로 정의된다. 각 목적을 위한 유효량은 대상체의 체중 및 일반적인 증상뿐만 아니라 질병 또는 상태의 중증도에 따라 달라질 것이다. 적절한 투여량을 결정하는 것은 일상적인 실험을 통해, 값의 매트릭스를 구성하고 매트릭스의 다른 지점을 테스트함으로써, 숙련된 의사 또는 수의사의 통상의 기술 내에 있는 것으로 이해될 수 있음을 알 수 있을 것이다.

[0264] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물 및 임의로 제약상 허용되는 첨가제, 예를 들어 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0265] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 첨가제"는 약제학적 조성물을 만들기 위해 본 발명의 화합물을 제형화할 때 당업자가 고려할 수 있는 담체, 부형제, 희석제, 보조제, 착색제, 방향제, 보존제 등을 포함하는 것으로 이에 제한되지 않는다.

[0266] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 보조제, 희석제, 부형제 및/또는 담체는 화학식 1의 화합물 및 약제학적 조성물의 다른 성분과 양립할 수 있다는 의미에서 약제학적으로 허용 가능해야 하며, 환자에 유해하지 않아야 한다. 조성물은 알레르기 반응과 같은 부작용을 일으킬 수 있는 물질을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 보조제, 희석제, 부형제 및 담체는 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0267] 상기 언급된 바와 같이, 본원에 개시된 바와 같은 조성물 및 특히 제약 조성물은 본원에 개시된 화합물 이외에 하나 이상의 제약상 허용되는 보조제, 희석제, 부형제 및/또는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 1 내지 99중량%의 상기 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제, 부형제 및/또는 담체 및 본원에 개시된 바와 같은 화합물 1 내지 99중량%를 포함한다. 활성 성분 및 제약상 허용되는 보조제, 희석제, 부형제 및/또는 담체의 배합량은 조성물, 특히 제약 조성물의 100중량%를 초과하지 않을 수 있다.

[0268] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 하나의 화합물만이 상기 논의된 목적으로 사용된다.

[0269] 일부 실시 양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 2종 이상의 화합물이 상기 논의된 목적을 위해 조합하여 사용된다.

[0270] 본 명세서에 제시된 화합물을 포함하는 조성물, 특히 약제학적 조성물은 경구, 정맥 내, 국소, 복강 내, 코, 구강, 설하 또는 피하 투여에 적합하고, 또는 예를 들어 에어로졸 또는 공기 현탁 미세 분말의 형태로 기도를 통해 투여되기에 적합하다. 따라서, 약제학적 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 나노 입자, 결정, 비정질 물질, 용액, 경피 패치 또는 좌제의 형태일 수 있다.

[0271] 공정의 추가 실시 양태는 본원의 실험 섹션에 기재되어 있고, 각각의 개별 공정 및 각각의 출발 물질은 실시 양태의 일부를 형성할 수 있는 실시 양태를 구성한다.

[0272] 상기 실시 양태는 본원에 기재된 측면(예를 들어, "치료 방법", "약제 조성물", "의약으로 사용하기 위한 화합물" 또는 "방법에 사용하기 위한 화합물") 중 어느 하나를 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 실시 예가 본 발명의 특정 양태에 관련되는 것으로 특정되지 않는 한, 본 명세서에 기술된 실시 예 중 임의의 하나를 포함한다.

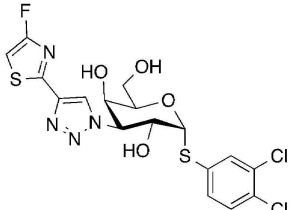
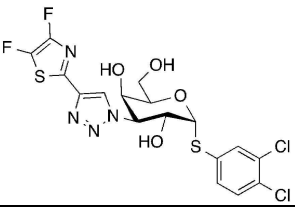
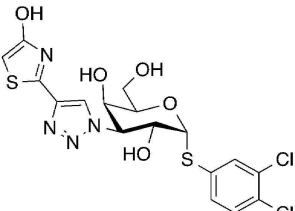
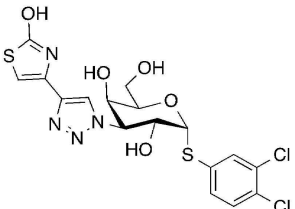
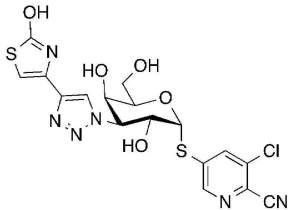
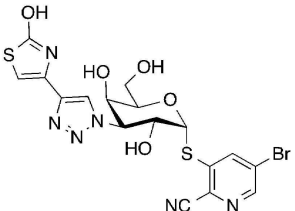
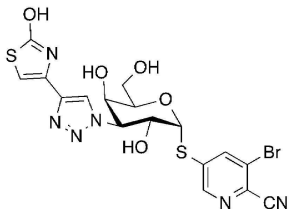
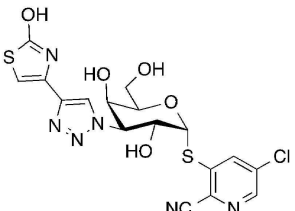
[0273] 본 명세서에 인용된 간행물, 특허 출원 및 특허를 포함한 모든 참고 문헌은 각각의 참고 문헌이 개별적으로 그

리고 구체적으로 참고로 포함되고 본원에 전체적으로 제시된 것과 동일한 정도로 참고로 포함된다.

- [0274] 모든 표제 및 부제목은 편의상 본 명세서에서 사용되며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0275] 모든 가능한 변형에서 상기 설명된 요소들의 임의의 조합은 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 본 발명에 포함된다.
- [0276] 본 발명을 설명하는 문맥에서 사용된 용어 "하나" 및 "한" 및 "그" 및 유사한 지시어는 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0277] 본 명세서에서 값의 범위의 인용은, 달리 다르게 지시되지 않는 한, 상기 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 것을 축약하는 방법으로서 기능하기 위한 것이며, 각각의 개별 값은 마치 본 명세서에서 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 포함된다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에 제공된 모든 정확한 값은 대응하는 대략적인 값을 나타낸다(예를 들어, 특정 인자 또는 측정과 관련하여 제공된 모든 정확한 예시적인 값은, 적절한 경우, 또한 "약"에 의해 수정된 상응하는 대략적인 측정을 제공하는 것으로 간주될 수 있다.).
- [0278] 본 명세서에 기술된 모든 방법은 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다.
- [0279] 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예를 들어")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 지시되지 않는 한 본 발명의 범위에 제한을 두지 않는다. 명세서의 어떤 언어도, 명시적으로 언급되지 않는 한, 어떤 구성 요소가 본 발명의 실시예에 필수적임을 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0280] 본 명세서에서 특허 문헌의 인용 및 통합은 단지 편의를 위해 수행되며 이러한 특허 문헌의 유효성, 특허성 및/또는 집행 가능성에 대한 어떠한 견해도 반영하지 않는다.
- [0281] 요소 또는 요소를 참조하여 "포함하는", "갖는", "포함한" 또는 "함유하는"과 같은 용어를 사용하는 본 발명의 임의의 측면 또는 실시 양태에 대한 본원의 설명은, 문맥상 달리 언급되거나 명확하게 모순되지 않는 한, 특정 요소 또는 요소들을 "구성하는", "본질적으로 구성되는", 또는 "실질적으로 포함하는" 발명인 본 발명의 유사한 측면 또는 실시 양태에 대한 지지를 제공하도록 의도된다(예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 문맥 상 달리 명시되거나 모순되지 않는 한 특정 요소를 포함하고, 또한 그 요소로 구성되는 것으로 이해되어야 한다). 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 최대 범위까지 본 명세서에 제시된 양태 또는 청구 범위에 언급된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다.
- [0282] 본 발명은 하기 실시 예에 의해 추가로 설명되지만, 보호 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 기술한 설명 및 하기 실시 예에 개시된 특징은 개별적으로 및 이들의 임의의 조합으로 본 발명의 다양한 형태를 실현하기 위한 재료일 수 있다.
- [0283] 실험 절차(Kd 값의 평가)
- [0284] 갈렉틴에 대한 실시 예 1-33의 친화도는, 화합물이 갈렉틴과 플루오레세인 태그된 당류 프로브 사이의 상호 작용의 억제제로서 사용되는, 형광 이방성 분석에 의해 측정되었다(Sorme, P., Kahl-Knutsson, B., Huflejt, M., Nilsson, U. J., and Leffler H. (2004) Fluorescence polarization as an analytical tool to evaluate galectin-ligand interactions. *Anal. Biochem.* 334: 36-47, (Sorme et al., 2004) 및 Monovalent interactions of Galectin-1 By Salomonsson, Emma; Larumbe, Amaia; Tejler, Johan; Tullberg, Erik; Rydberg, Hanna; Sundin, Anders; Khabut, Areej; Frejd, Torbjorn; Lobsanov, Yuri D.; Rini, James M.; et al, *From Biochemistry* (2010), 49(44), 9518-9532, (Salomonsson et al., 2010)).

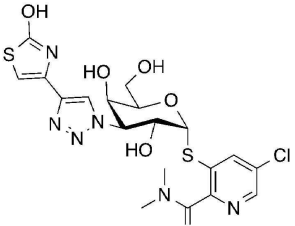
표 1

실시예	이름	구조	갈락틴-1 Kd(μ M)	갈락틴-3 Kd(μ M)
1	5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.11	0.25
2	5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-브로모티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.16	0.58
3	5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.095	0.42
4	5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.085	0.2
5	5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.095	0.22
6	5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.068	0.25
7	3,4-디클로로페닐 3-[4-(2-클로로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.49	1.4
8	3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-플루오로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드			

9	3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드			
10	3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4,5-디플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드			
11	3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-히드록시티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.65	1.7
12	3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.058	8.6
13	5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.038	8
14	5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.033	2.6
15	5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.019	2.8
16	5-클로로-2-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.006	2.2

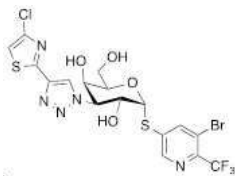
17	5-클로로-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.028	2.8
18	3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.027	9.7
19	3-클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드			
20	3,4,5-트리클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.056	6
21	3,5-디브로모-4-플루오로 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.050	4.6
22	3-브로모-4-시아노 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.063	6
23	5-브로모-6-트리플루오로메틸-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.032	3.1
24	3-클로로-4-트리플루오로메틸 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.071	6.5

25	3-클로로-4-트리플루오로메틸티오 페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드			
26	3-클로로-4-메틸페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.082	6.6
27	5-클로로-피 콜린 아마이드-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드			
28	2-카르복시-5-클로로 피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.046	5.7
29	5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(4,5-디클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.39	0.069
30	5-브로모-2-이소프로필-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드			
31	3,4-디클로로-6-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.013	4.6
32	4-클로로-N,N'-디메틸 벤즈 아마이드-2-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.044	2.1

33	5-클로로-N,N'-디메틸-피 콜린 아미드-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드		0.054	1.7
----	--	---	-------	-----

- [0286] 실시 예 및 중간체의 합성
- [0287] 일반 절차
- [0288] 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼은 400 MHz Bruker에서 기록되었다.
- [0289] 25°C에서, 400 MHz에서 AVANCE III 500 기기 또는 Varian 기기.
- [0290] 잔류 용매를 내부 표준으로 사용하여 화학적 이동을 ppm(d) 단위로 보고한다.
- [0291] 피크 다중도는 다음과 같이 표현된다 : s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; t, triplet; dt, doublet of triplet; q, quartet; m, multiplet; br s, broad singlets.
- [0292] LC-MS는 ES(+) 이온화 모드에서 작동하는 Agilent MSD 질량 분광분석기와 결합된 Agilent 1200 HPLC에서 획득했다. 칼럼 : XBridge C18(4.6 × 50)mm, 3.5 μ m) 또는 SunFire C18(4.6 × 50 mm, 3.5 μ m). 용매 A 물 + 0.1% TFA 및 용매 B 아세토 니트릴 + 0.1% TFA 또는 용매 A 물(10 mM 탄산수소암모늄) 및 용매 B 아세토니트릴. 파장 : 254 nm. 대안적으로 LC-MS는 ES(+) 이온화 모드에서 작동하는 Agilent MSD 질량 분광분석기와 결합된 Agilent 1100 HPLC에서 획득했다. 칼럼 : Waters symmetry 2.1 x 30 mm C18 또는 Chromolith RP-18 2 x 50 mm. 용매 A 물 + 0.1% TFA 및 용매 B 아세토니트릴 + 0.1% TFA. 파장 254 nm.
- [0293] Gilson 215에서 정제용 HPLC를 수행하였다. 유량 : 25ml/분 칼럼: XBrige prep C18 10 μ m OBD(19 × 250 mm) 컬럼. 파장 : 254 nm. 용매 A 물(10mM 탄산수소암모늄) 및 용매 B 아세토니트릴.
- [0294] 대안적으로, 정제용 HPLC를 Gilson 시스템에서 획득하였다. 흐름: 1510124EP00 52ml/분 칼럼 : kromasil 100-5-C18 칼럼. 파장 : 220 nm. 용매 A 물 + 0.1% TFA 및 용매 B 아세토니트릴 + 0.1% TFA.
- [0295] 다음 약어가 사용된다
- [0296] aq : 수성
- [0297] Calcd : 계산
- [0298] CH₃CN : 아세토 니트릴
- [0299] CuI : 요오드화구리
- [0300] DCM : 디클로로 메탄
- [0301] DIPEA : 디이소프로필에틸아민
- [0302] DMF : N,N-디메틸포름아미드
- [0303] ESI-MS : 전기 분무 이온화 질량 분석
- [0304] EtOAc 또는 EA : 에틸 아세테이트
- [0305] GC : 가스 크로마토그래피
- [0306] h : 시간
- [0307] HPLC : 고성능 액체 크로마토그래피
- [0308] LC : 액체 크로마토그래피
- [0309] MeCN : 아세토 니트릴

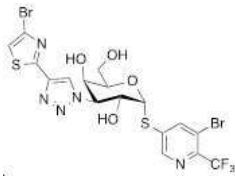
- [0310] ml : 밀리리터
- [0311] MeOH : 메탄올
- [0312] MeOD: 중수소화 메탄올
- [0313] mm : 밀리미터
- [0314] mM : 밀리몰
- [0315] MS : 질량 분석법
- [0316] nm : 나노미터
- [0317] NaI : 요오드화 나트륨
- [0318] NaOMe : 소듐 메톡사이드
- [0319] NMP : N-메틸-2-피롤리돈
- [0320] N₂ : 질소 가스
- [0321] NMR : 핵 자기 공명
- [0322] PE : 석유 에테르
- [0323] pH : 산도
- [0324] PMB : p-메톡시 벤질
- [0325] Prep : 정제용
- [0326] rt : 실온
- [0327] TEA : 트리에틸아민
- [0328] TFA : 트리플루오로아세트산
- [0329] THF : 테트라하이드로푸란
- [0330] TMS : 트리메틸실릴
- [0331] UV : 자외선
- [0332] Å : 앙스트롬
- [0333] 실시 예 1
- [0334] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



- [0335]
- [0336] MeOH/TEA/H₂O(1/0.6/0.2)(1.8ml) 중 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(50.0mg, 0.0699mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(24.0mg, 58%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H-NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.74(d, *J* = 2 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.50(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46(m, 1H), 6.11(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.10-5.07(m, 1H), 4.98-4.93(m, 1H), 4.40-4.39(t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.20(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.70-3.68(m, 2H). [C₁₇H₁₄BrClF₃N₅O₄S₂]⁺[M+H]⁺에 대한 *m/z* 계산치: 588.0; 실측치: 588.0.

[0337] 실시 예 2

[0338] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-[4-(4-브로모티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

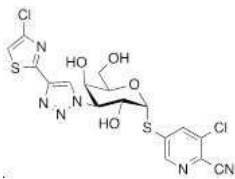


[0339]

[0340] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-브로모티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(22.0mg, 0.0290mmol)를 MeOH(15ml)에 용해시킨 후 TEA(14.6mg, 0.145mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 2 M HCl을 첨가하여 혼합물을 pH = 6으로 산성화시켰다. 혼합물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(3.80mg 20.7%)을 백색 고체로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.74(d, J = 2 Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.50(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 6.12-6.11(d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.98-4.96(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 4.20(d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.69(m, 2H). $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 632.0; 실측치: 632.0.

[0341] 실시 예 3

[0342] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

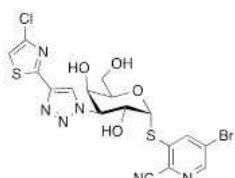


[0343]

[0344] MeOH/TEA/H₂O(0.5/0.3/0.1)(5ml) 중 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(110mg, 0.175mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 50.0mg(56.9% 수율)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.72(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.33(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 6.20(d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.09(dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.97(dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 4.34(t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.19(d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.69(d, J = 6.0 Hz, 2H). $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 501.4 실측치: 502.

[0345] 실시 예 4

[0346] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



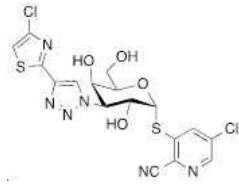
[0347]

[0348] MeOH/TEA/H₂O(0.5/0.3/0.1)(5ml) 중 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(40.0mg, 0.0597mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 20.0mg(62%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.67(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63-8.56(m, 2H), 7.46(s, 1H), 6.21(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.13(dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.99(dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 4.37(t, J =

6.2 Hz, 1H), 4.22(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.72-3.63(m, 2H). $[C_{17}H_{14}BrClN_6O_4S_2]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 544; 실측치: 545.

[0349] 실시 예 5

[0350] 5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

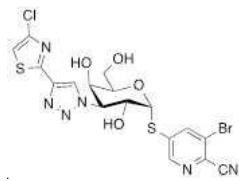


[0351]

[0352] 5ml의 MeOH/TEA/H₂O(5/3/1) 중 5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(46.0mg, 0.0733mmol)의 용액을 실온에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 21.4mg(58.1%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.44(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 6.22(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.13(dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 4.99(dd, $J = 11.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.36(t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.24-4.18(m, 1H), 3.71-3.64(m, 2H). $[C_{17}H_{15}Cl_2N_6O_4S_2]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 501.0; 실측치: 501.1

[0353] 실시 예 6

[0354] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

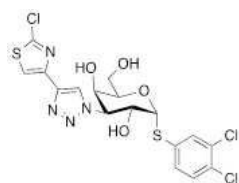


[0355]

[0356] 5ml의 MeOH/TEA/H₂O(5/3/1) 중 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(57.0mg, 0.0908mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 25.9mg(56.9%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.76(d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 8.47(d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 6.18(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.09(dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.97(dd, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.35(t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.23-4.19(m, 1H), 3.75-3.66(m, 2H). $[C_{17}H_{15}BrClN_6O_4S_2]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 544.95; 실측치: 545.0

[0357] 실시 예 7

[0358] 3,4-디클로로페닐 3-[4-(2-클로로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



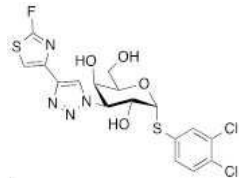
[0359]

[0360] MeOH/TEA/H₂O(0.5/0.3/0.1)(1ml) 중 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸 3-[4-(2-클로로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(10.0mg, 0.0157mmol)의 용액을 실온에서 4 시간

동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 정제용-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(1.91mg, 0.00322mmol, 수율: 20.5%). ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.40(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.80(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58-7.51(m, 1H), 7.48(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.99(dd, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 4.91(dd, J = 11.5, 5.3 Hz, 1H), 4.48(t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.20(d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.76-3.65(m, 2H). $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 509.0; 실측치: 509.0

[0361] 실시 예 8

[0362] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-플루오로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

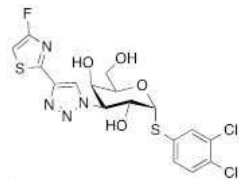


[0363]

[0364] 이 화합물은 상기한 바와 같이 공정 a24 또는 a1을 통해 제조된다.

[0365] 실시 예 9

[0366] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

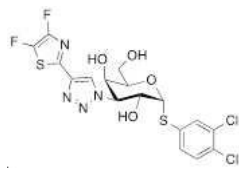


[0367]

[0368] 이 화합물은 상기한 바와 같이 공정 a25 또는 a1을 통해 제조된다.

[0369] 실시 예 10

[0370] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4,5-디플루오로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

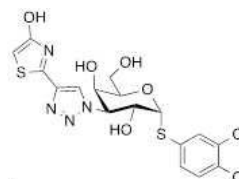


[0371]

[0372] 이 화합물은 상기한 바와 같이 공정 a25 또는 a1을 통해 제조된다.

[0373] 실시 예 11

[0374] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(4-히드록시티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



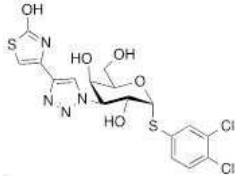
[0375]

[0376] MeOH(2ml) 중 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(4-히드록시티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(60.0mg, 0.0972mmol)의 용액 및 소듐 메톡사이드의 첨가에 의해 pH를 8-9로 조정하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 저온에서 증발 건조시키고 조 생성물을

Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 10.0mg(21%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.66(dd, $J = 94.9, 48.9$ Hz, 1H), 7.79(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56-7.43(m, 2H), 5.83(dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.95-4.86(m, 3H), 4.47(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.23-4.12(m, 1H), 3.70(t, $J = 6.0$ Hz, 2H). $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 617.0; 실측치: 617.0

[0377] 실시 예 12

[0378] 3,4-디클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

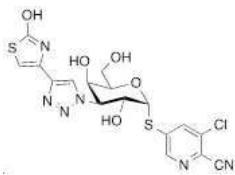


[0379]

[0380] MeOH/TEA/H₂O(0.5/0.3/0.1)(0.9ml) 중 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(23.0mg, 0.0372mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 10.0mg(27%)로서 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.35(s, 1H), 7.79(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53(dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.47(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 5.83(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.98(dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.83(dd, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.47(t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.18(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.76-3.64(m, 2H). $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 491.0; 실측치: 491.2

[0381] 실시 예 13

[0382] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

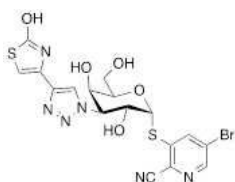


[0383]

[0384] MeOH(5.00ml) 중 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(60.0mg, 0.099mmol)의 용액에 TEA(0.841ml, 6.03mmol) 및 물(280mg, 16mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반 한 후 용매를 제거하였다. 잔사를 C-18 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(16.0mg, 0.053mmol, 수율: 54%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 8.74(d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.41-8.33(m, 2H), 6.72(s, 1H), 6.21(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.07(dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 4.95 dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.35(t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.18(s, 1H), 3.70(d, $J = 6.0$ Hz, 2H). $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 482.9; 실측치: 483.

[0385] 실시 예 14

[0386] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



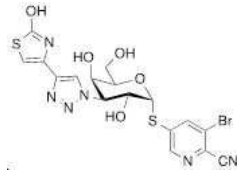
[0387]

[0388] MeOH(5.00ml) 중 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-

일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(25.0mg, 0.0383mmol)의 용액에 TEA(0.841ml, 6.03mmol) 및 물(280mg, 15.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 Prep HPLC로 정제하여 표제 화합물(8.00mg, 0.015mmol, 수율: 40%)을 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.69(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.22(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.08(dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 4.96(dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 4.37(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22(s, 1H), 3.72-3.63(m, 2H). $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{O}_5\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 527; 실측치: 527.

[0389] 실시 예 15

[0390] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

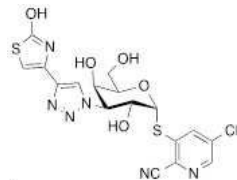


[0391]

[0392] MeOH(5.00ml) 중 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(45.0mg, 0.069mmol) 용액에 TEA(0.841ml, 6.03mmol) 및 물(280mg, 15.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 Prep HPLC로 정제하여 표제 화합물(16.0mg, 0.0303mmol, 수율: 44.1%)을 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.78(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.20(d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.06(dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.93(dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 4.36(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.19(s, 1H), 3.71(d, J = 6.0 Hz, 2H). $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_6\text{O}_5\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 527; 실측치: 527.

[0393] 실시 예 16

[0394] 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

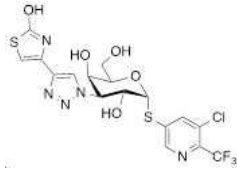


[0395]

[0396] MeOH(5.00ml) 중 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(45.0mg, 0.0739mmol)의 용액에, TEA(0.841ml, 6.03mmol) 및 물(280mg, 15.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물(20.0mg, 0.0414mmol, 수율: 56.1%)을 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.47(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.34(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.12(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.98(dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 4.85(dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 4.25(t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.10(s, 1H), 3.57(d, J = 6.0 Hz, 2H). $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_6\text{O}_5\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 482.9; 실측치: 483.0

[0397] 실시 예 17

[0398] 5-클로로-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

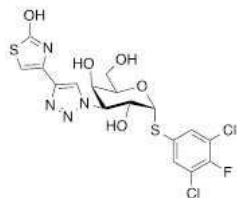


[0399]

[0400] MeOH(5.00ml) 중 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(12.0mg, 0.0184mmol)의 용액에 TEA(0.841 ml, 6.03mmol) 및 물(280mg, 15.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후 C-18 컬럼으로 정제하여 표제 화합물(2.45mg, 0.00466mmol, 수율: 25.3%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.72(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.40-8.32(m, 2H), 6.71(s, 1H), 6.14(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.05(dd, *J* = 11.8, 2.9 Hz, 1H), 4.95(dd, *J* = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 4.41(t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.19(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.71(d, *J* = 6.4 Hz, 2H). [C₁₇H₁₂ClF₃N₅O₅S₂]^{+[M+H]⁺에 대한 *m/z* 계산치: 526.0; 실측치: 526.0.}

[0401] 실시 예 18

[0402] 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

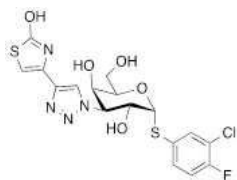


[0403]

[0404] MeOH/TEA/H₂O(5/3/1)(2ml) 중 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 3-2,4,6-트리-O-아세틸-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(70.0mg, 0.110mmol) 용액을 실온에서 4 시간 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 정제용-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(9.00mg, 0.0177mmol, 수율: 16.0%). ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.26(s, 1H), 7.63(d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.60(s, 1H), 5.72(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.88(dd, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.74(dd, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H), 4.38(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.08(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.66-3.56(m, 2H). [C₁₇H₁₂Cl₂FN₄O₅S₂]^{+[M+H]⁺에 대한 *m/z* 계산치: 509.0; 실측치: 509.0.}

[0405] 실시 예 19

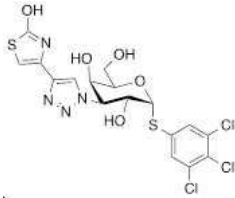
[0406] 3-클로로-4-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



[0407]

[0408] 실시 예 20

[0409] 3,4,5-트리클로로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



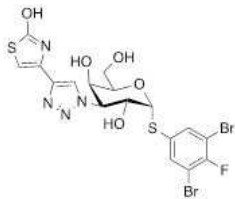
[0410]

[0411] MeOH(2ml) 중 3,4,5-트리클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일) 트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(35.0mg, 0.0537mmol)의 용액에 TEA(1.00ml, 7.17mmol) 및 물(19.3mg, 1.07mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 농축 후, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(MeCN/H₂O = 10/1 ~ 95/5, C-18 컬럼, 10ml/분, UV 254)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(15.0mg, 0.030mmol, 수율: 52%). ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.24(s, 1H), 7.67(s, 2H), 6.59(s, 1H), 5.81(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.88(dd, J = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 4.79(m, 1 H), 4.34(t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.08(s, 1H), 3.67-3.55(m, 2H). [C₁₇H₁₅Cl₃N₄O₅S₂]:[M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 525.0; 실측치: 525.

[0412]

실시 예 21

[0413] 3,5-디브로모-4-플루오로페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



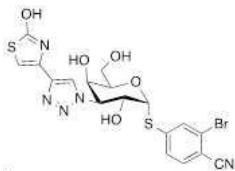
[0414]

[0415] MeOH/Et₃N/H₂O(0.5/0.3/0.1)(0.9ml) 중 3,5-디브로모-4-플루오로 페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(50.0mg, 0.0690mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반 한 후 증발에 의해 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 HPLC(X-Select10 um 19 * 250mm, 20ml/분, MeOH/H₂O(10 mM NH₄HCO₃) = 20% ~ 90%)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다(16.0mg, 0.0267).mmol, 수율: 38.7%). ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.32(s, 1H), 7.88(d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 5.79(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.96(dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 4.84(d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.47(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.16(d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.71(dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H). [C₁₇H₁₂Br₂FN₄O₅S₂]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 597; 실측치: 597.

[0416]

실시 예 22

[0417] 3-브로모-4-시아노페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



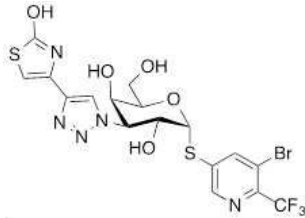
[0418]

[0419] MeOH(5.00ml) 중 3-브로모-4-시아노 페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(30.0mg, 0.0460mmol)의 용액에 TEA(0.841ml, 6.03mmol) 및 물(280mg, 15.6mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(MeCN/H₂O = 1/20 ~ 3/1, C-18 컬럼, 20ml/분, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(95.0%, 20.0mg, 0.0361mmol, 수율: 78.5%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.26(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.64-7.51(m, 2H), 6.60(s, 1H), 5.99(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.90(d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.83-4.78(m, 1H),

4.27(s, 1H), 4.08(s, 1H), 3.65-3.51(m, 2H). $[C_{18}H_{16}BrN_5O_5S_2]:[M+1]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 526; 실측치: 526

[0420] 실시 예 23

[0421] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-3-피리딜 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

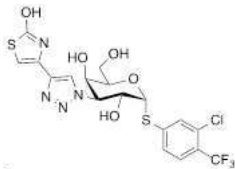


[0422]

[0423] MeOH/Et₃N/H₂O(5/3/1, 8ml) 중 5-브로모-6-트리플루오로메틸-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(65.0mg, 0.0933mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발에 의해 제거하여 조 생성물을 얻고 이를 Prep HPLC(X-Select10um 19 * 250mm, 20ml/분, MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃) = 20% ~ 80%)로 정제하여 표제 화합물을 백색고체로 얻었다(21.0mg, 0.0368mmol, 수율: 39.5%). ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.76(d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.39(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.13(d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.06(dd, J = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 4.93(dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 4.42(t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.21(s, 1H), 3.77-3.66(m, 2H). $[C_{17}H_{15}BrF_3N_5O_5S_2][M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 572; 실측치: 572.

[0424] 실시 예 24

[0425] 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

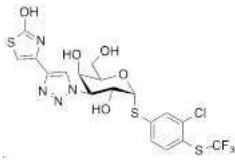


[0426]

[0427] MeOH(5.00ml) 중 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(30.0 mg, 0.0461mmol)의 용액에 TEA(704mg, 6.96mmol) 및 물(323mg, 17.9mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(MeCN/H₂O = 1/20 ~ 1/5, C-18 칼럼, 20ml/분, UV 254)로 정제하여 1-(3-클로로-4-(트리플루오로메틸) 페닐)-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1,3-디데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(9.00mg, 수율: 36.5%)를 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.26(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.58(s, 2H), 6.60(s, 1H), 5.95(s, 1H), 4.89(d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.81(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.60(m, 2H). $[C_{18}H_{16}ClF_3N_4O_5S_2] [M+1]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 525; 실측치: 525.

[0428] 실시 예 25

[0429] 3-클로로-4-트리플루오로메틸티오페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

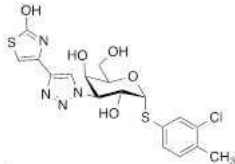


[0430]

[0431] 이 화합물은 상기 기술된 공정 a1 또는 a2를 통해 제조된다.

[0432] 실시 예 26

[0433] 3-클로로-4-메틸페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

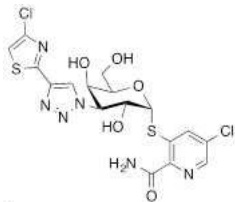


[0434]

[0435] MeOH/Et₃N/H₂O(5/3/1)(8ml) 중 3-클로로-4-메틸페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(50.0mg, 0.0837mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 Prep HPLC(X-Select10um 19 * 250mm, 20ml/min, MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃) = 30% ~ 90%)로 정제하여 표제 화합물(20.6mg, 0.0437mmol, 수율: 52.2%)을 백색 고체로서 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.35(s, 1H), 7.62(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43(dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.25(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 5.73(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.97(dd, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 4.83-4.77(m, 1H), 4.52(t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.18(d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.70(qd, J = 11.4, 6.2 Hz, 2H), 2.35(s, 3H). [C₁₈H₁₉ClN₄O₅S₂][M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 471; 실측치: 471.

[0436] 실시 예 27

[0437] 5-클로로-피콜린아미드-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

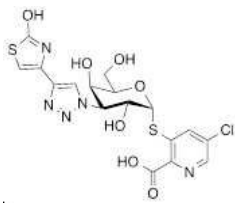


[0438]

[0439] 이 화합물은 상기 기술된 공정 a1 또는 a2를 통해 제조된다.

[0440] 실시 예 28

[0441] 2-카르복시-5-클로로피리딘 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



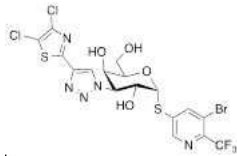
[0442]

[0443] MeOH(5ml) 중 5-클로로-2-(메톡시카르보닐) 피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(200.0mg, 0.311mmol)의 교반된 용액에 TEA(2 ml) 및 H₂O(1ml)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. LiOH·H₂O(65.4mg, 1.56mmol)를 첨

가하고 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액에 산성 수지를 첨가하고 pH 값을 3 ~ 4로 조정하였다. 여과 후, 용매를 제거하고 수득된 잔류물을 정제용 HPLC(X-Select10um 19 * 250mm, 20ml/분, MeCN/H₂O = 0% ~ 10%)로 2회 정제하여 표제 화합물(10mg, 0.02mmol, 수율: 6.4%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, D₂O) δ 8.44(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.27(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.06(d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.20(dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 5.00(dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 4.58(dd, J = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 4.29(d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.78-3.68(m, 2H). [C₁₇H₁₆ClN₅O₇S₂][M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 502, 실측치: 502.

[0444] 실시 예 29

[0445] 5-브로모-6-(트리플루오로메틸)-피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(4,5-디클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

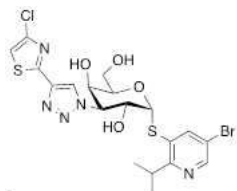


[0446]

[0447] MeOH/TEA/H₂O(5/3/1)(2ml) 중 5-브로모-6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(4,5-디클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(45.0mg, 0.0601mmol)의 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 조 생성물을 정제용 HPLC(X-Select10 μm 19 * 250mm, 20ml/분, MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃) = 20% ~ 80%)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다.(26.0mg, 0.0417mmol, 수율: 69.5%). ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.76(d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.52(s, 1H), 6.13(d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.11(dd, J = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 4.98(dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 1H), 4.42(t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.22(s, 1H), 3.78-3.66(m, 2H). [C₁₇H₁₀BrCl₂F₃N₅O₄S₂]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 622; 실측치: 622.

[0448] 실시 예 30

[0449] 5-브로모-2-이소프로필-피리딘-3-일 3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

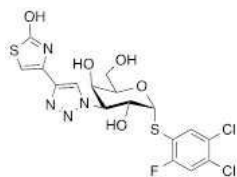


[0450]

[0451] 이 화합물은 상기 기술된 공정 a1 또는 a25를 통해 제조된다.

[0452] 실시 예 31

[0453] 3,4-디클로로-6-플루오로-페닐 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



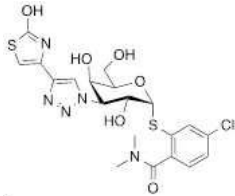
[0454]

[0455] MeOH(3ml) 중, 3,4-디클로로-6-플루오로-페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(53.0mg, 0.0834mmol)의 용액에 TEA(1.50ml, 10.8mmol) 및 물(500mg, 27.8mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(MeCN/H₂O = 1/20 ~ 1/5, C-18 컬럼, 15ml/분, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(97.0%, 15.6mg,

0.0297mmol)을 얻었다. 수율: 35.6%). ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.35(s, 1H), 7.89(d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 5.93(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.05(dd, J = 11.4, 2.8 Hz, 1H), 4.88(m, 1H), 4.39(t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.18(d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.71-3.50(m, 2H). [C₁₇H₁₅Cl₂FN₄O₅S₂][M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 509, 실측치: 509

[0456] 실시 예 32

[0457] 4-클로로-N,N'-디메틸벤즈아미드-2-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

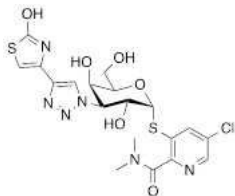


[0458]

[0459] 5-클로로-N,N'-디메틸-벤즈아미드-2-일 3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(53mg, 0.13mmol), 4-(2-트리메틸실릴에티닐)티아졸-2-올(39mg, 0.20mmol) 및 CuI(2.5mg, 0.013mmol)를 MeCN(3ml)에 용해시킨 후, DIPEA(68 μL, 0.40mmol)를 첨가하고 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 HPLC(C18, H₂O/MeCN/0.1% TFA)로 정제하고 동결 건조하여 표제 화합물을 백색 분말(53mg, 76%)로서 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.35(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.42(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.2, 1H), 6.69(s, 1H), 5.91(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.96(dd, J = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 4.87-4.85(m, 1H), 4.47(t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.18(d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.76-3.65(m, 2H), 3.13(s, 3H), 2.89(s, 3H). [C₂₀H₂₂ClN₅O₆S₂]⁺(M+H)⁺에 대한 ESI-MS m/z 계산치: 528.1; 실측치: 528.1.

[0460] 실시 예 33

[0461] 5-클로로-N,N'-디메틸-피롤리나미드-3-일 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



[0462]

[0463] H₂O(0.5ml) 중 CuSO₄ · 5H₂O(5.5mg, 0.022mmol) 및 L-아스코르브산 나트륨 염(8.7mg, 0.044mmol)의 용액을, MeOH(3ml) 및 THF(3ml) 중 5-클로로-2-(디메틸카르바모일)-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(116mg, 0.22mmol), 4-(2-트리메틸실릴에티닐)티아졸-2-올(65mg, 0.33mmol) 및 K₂CO₃(303mg, 2.19mmol)의 용액에 첨가하였다. 50°C에서 20시간 동안 교반한 후 CuI(10mg, 0.053mmol)를 첨가하고, 50°C에서 추가로 20시간 동안 교반한 후 혼합물을 농축시켰다. HPLC(C18, H₂O/MeCN/0.1% TFA)에 의한 정제 및 동결 건조로 표제 화합물을 백색 분말(6mg, 5%)로서 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.50(d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.35(s, 2H), 6.69(s, 1H), 6.02(d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.99(dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 4.89-4.85(m, 1H), 4.43(t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.17(d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.70(d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 2.89(s, 3H). [C₁₉H₂₁ClN₆O₆S₂]⁺(M+H)⁺에 대한 ESI-MS m/z 계산치: 529.1; 실측치: 529.1.

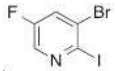
[0464] 실시 예 1-33을 만드는 데 사용된 중간체

[0465] 중간체 1

[0466] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸

-1-일]-3-테옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

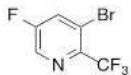
[0467] 3-브로모-5-플루오로-2-요오도-피리딘



[0468]

[0469] MeCN(20ml) 중 2,3-디브로모-5-플루오로-피리딘(5.00g, 19.6mmol)의 용액에 NaI(8.82g, 58.9mmol) 및 트리메틸 실릴 클로라이드(2.12g, 19.6mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N₂하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻고 이를 칼럼 크로마토그래피(PE)로 정제하여 표제 화합물(3.5g, 44.8%)을 얻었다. [C₅H₂BrFIN]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 301.0; 실측치: 301.0.

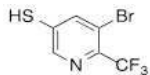
[0470] 3-브로모-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸) 피리딘



[0471]

[0472] KF(423mg, 7.29mmol) 및 요오드화구리(1.26g, 6.63mmol)를 완전히 혼합하고 균질한 녹색을 얻을 때까지 부드럽게 진탕하면서 분젠 버너의 불꽃으로 진공(1 mm Hg)으로 가열하였다. NMP(20ml), (트리플루오로메틸)트리메틸 실란(942mg, 6.63mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 45분 동안 교반한 다음 3-브로모-5-플루오로-2-요오도-피리딘(2g, 6.63mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 반응은 GC-MS에 의해 모니터링되었다. 물(20ml)을 혼합물에 첨가하고 EA(30ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 식염수로 세척하고 증발시켜 조 생성물을 얻고, 이를 Biotage®(EA/PE = 1% ~ 50%, ISCO® 40g, 25ml/분, 정상 상 실리카 겔, UV 254)를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 1.15 g(71.1%)을 백색 고체로서 얻었다. [C₆H₂BrF₄N]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 244.0; 실측치: 244.0.

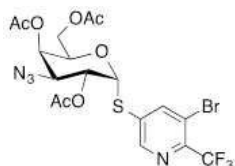
[0473] 3-티올 5-브로모-6-(트리플루오로메틸) 피리딘



[0474]

[0475] DMF(20ml) 중 3-브로모-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)피리딘(1.15g, 4.71mmol)의 용액에 황화 나트륨(1.245g, 5.18mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 10% NaOH(aq)를 첨가하여 pH를 pH ~ 9로 조정하였다. 혼합물을 Et₂O(30ml x 3)로 추출하고 수성 층을 2M NaHSO₄로 pH ~ 3으로 산성화시켰다. 혼합물을 EA(20ml x 3)로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 증발시켜 조 생성물을 얻고, 이를 Biotage®(EA/PE = 1% ~ 50%, ISCO® 20g, 15ml/분, 정상 상 실리카 겔, UV 254)를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 729mg(60%)을 갈색 오일로서 얻었다. [C₆H₃BrF₃NS]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 257.0; 실측치: 257.0.

[0476] 5-브로모-6-(트리플루오로메틸)-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-테옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

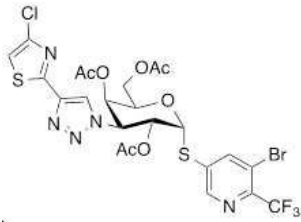


[0477]

[0478] Cs₂CO₃(1.40g, 4.29mmol)을 DMF(20ml) 중 5-브로모-6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-티올(738mg, 2.86mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-테옥시-β-D-갈락토피라노실 클로라이드(1.00g, 2.86mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 물(30ml)을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc(30ml X 3)로 추출하고 합한 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이를 Biotage®(EA/PE = 5% ~ 40%, ISCO® 40g, 30ml/분, 정상 상 실리카 겔, uv 254)상에서 플래시 크로마토그래피에 의해

정제하여 표적 화합물(226mg, 13.8%)을 백색 고체로서 얻었다. $[C_{18}H_{18}BrF_3N_4O_7S]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 571.0; 실측치: 571.0.

[0479] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



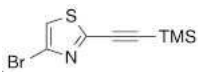
[0480]

[0481] $CH_3CN(2ml)$ 중 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(80.0mg, 0.140mmol) 용액에 TEA(0.0976ml) 0.700mmol), 요오드화 구리(I)(8.00mg, 0.0420mmol), CsF(31.9mg, 0.210mmol), 2-(4-클로로티아졸-2-일)에티닐-트리메틸-실란(45.3mg, 0.210mmol)을 부가하였다. 반응물을 질소 대기하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(5ml) 및 DCM(5ml)을 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM(10ml X 2)으로 추출하고 합한 유기 상을 물(10ml) 및 식염수(10ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고 조 물질을 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 표제 화합물(50.0mg, 50%)을 백색 고체로서 얻었다. $[C_{23}H_{20}BrClF_3N_5O_7S_2]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 714.0; 실측치: 714.0.

[0482] 중간체 2

[0483] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-브로모티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

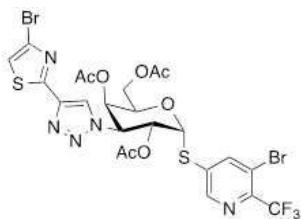
[0484] 4-브로모-2-((트리메틸실릴)에티닐) 티아졸



[0485]

[0486] $CH_3CN(10ml)$ 중 2,4-디브로모티아졸(500mg, 2.07mmol)의 용액에 CuI(20mg, 0.10mmol), TEA(1.4ml), Pd(PPh₃)₂Cl₂(73mg, 0.10mmol), 에티닐(트리메틸)실란(304mg, 3.10mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N₂하에 50°C에서 20시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후, 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 표제 화합물(350mg, 65.3%)을 얻었다. $[C_8H_{10}BrNSSi][M]$ 에 대한 m/z 계산치: 258.9; 실측치: 260.0 [M+H].

[0487] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-브로모티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0488]

[0489] $CH_3CN(5ml)$ 중 5-브로모-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(38.0mg, 0.0665mmol) 용액에 2-(4-브로모티아졸-2-일)에티닐-트리메틸-실란(26.0mg, 0.0998mmol), DIPEA(0.0569ml) 0.333mmol), 요오드화 구리(I)(12.7mg, 0.0665mmol) 및 CsF(10.1mg, 0.0665mmol)를 부가하였다. 혼합물을 N₂ 대기하에 환류에서 밤새 가열하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 22.0mg(43.6%)을 백색 고체로서 얻었다. $[C_{23}H_{20}Br_2F_3N_5O_7S_2]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 758.0; 실측치: 758.0.

[0490] 중간체 3

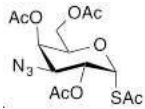
[0491] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0492] 및

[0493] 중간체 4

[0494] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

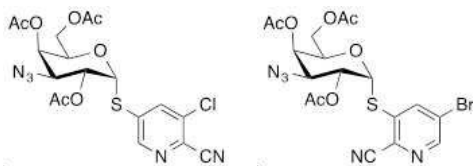
[0495] 아세틸 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0496]

[0497] DMF(40ml) 중 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시- β -D-갈락토피라노실 클로라이드(3.49g, 10.0mmol)의 용액에 포타슘 디오아세테이트(2.28g, 20.0mmol) 및 4Å 분자체(3.5g)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공에서 용매를 제거하였다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(2.2 g 57%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.18(d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.36(d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.33(dd, J = 11.0, 5.3 Hz, 1H), 4.08-4.00(m, 2H), 3.98-3.92(m, 1H), 3.64(dd, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.97(s, 3H). $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 390.1; 실측치: 390.1.

[0498] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 및 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0499]

[0500] DMF(10ml) 중 아세틸 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(900mg, 2.31mmol)의 용액에 2-시아노-3-브로모-5-클로로-피리딘(1379mg, 4.62mmol) 및 디에틸아민(502mg, 2.31mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 N_2 대기하에 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물의 표제 혼합물(450mg)을 얻었다.

[0501] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

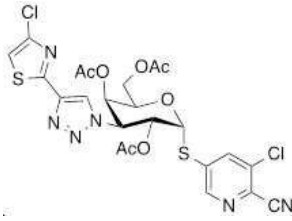
[0502] $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_7\text{S}]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 484.1; 실측치: 484.1.

[0503] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0504] $[\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_5\text{O}_7\text{S}]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치:529.0; 실측치:529.0.

[0505] 중간체 3

[0506] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0507]

[0508]

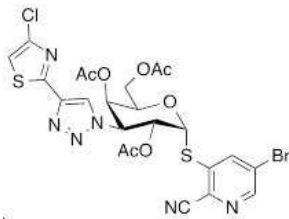
[0509]

[0510]

및

중간체 4

5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0511]

[0512]

아세트 니트릴(5ml) 중 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 및 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(107mg, 0.203mmol)의 혼합물에 2-(4-클로로티아졸-2-일)에티닐-트리메틸-실란(65mg, 0.304mmol)을 첨가하였다. 트리에틸아민(102mg, 1.01mmol), 요오드화 구리(I)(11.6mg, 0.061mmol) 및 CsF(46.3mg, 0.305mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1)로 정제하여 다음을 얻었다

[0513]

중간체 3

[0514]

5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드, 110mg, $[C_{23}H_{20}Cl_2N_6O_7S_2]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 627.5; 실측치: 628.

[0515]

및

[0516]

중간체 4

[0517]

5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드, 40mg, $[C_{23}H_{20}BrClN_6O_7S_2]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 671.9; 실측치: 672.

[0518]

중간체 5

[0519]

5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0520]

및

[0521]

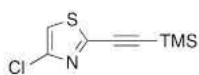
중간체 6

[0522]

5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0523]

4-클로로-2-((트리메틸실릴)에티닐) 티아졸



[0524]

[0525]

THF(10ml) 중 2-브로모-4-클로로티아졸(500mg, 2.52mmol)의 용액에 요오드화 구리(I)(24mg, 0.13mmol),

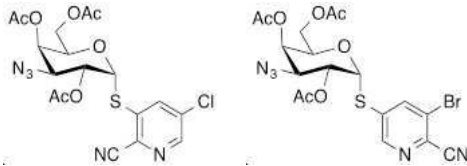
TEA(1.76ml) 12.6mmol), [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂(88.4mg, 0.126 mol), 에틸닐(트리메틸) 실란(0.495g, 5.04mmol)을 부가하였다. 혼합물을 N₂ 대기하에 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻고 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 110mg(20%)의 표제 화합물을 얻었다. [C₈H₁₁CINSSi]^{+[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 216.01; 실측치: 216.0}

[0526] 5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

[0527] 및

[0528] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

[0529]



[0530] 아세틸 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(784mg, 2.01mmol) 및 3-브로모-5-클로로-피리딘-2-카르보니트릴(876mg, 4.03mmol)을 DMF(30ml)에 용해시켰다. 디에틸아민(295mg, 4.03mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(50ml) 및 DCM(50ml)을 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 상을 DCM(50ml x 2)으로 추출하고, 합한 유기 상을 물(100ml) 및 식염수(100ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후, 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1)로 정제하여 표제 화합물 혼합물 265mg(25%)을 얻었다.

[0531] 5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드, [C₁₈H₁₉CIN₅O₇S]^{+[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 484.07; 실측치: 484.1}

[0532] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드, [C₁₈H₁₉BrN₅O₇S]^{+[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 528.02; 실측치: 528.0}

[0533] 중간체 5

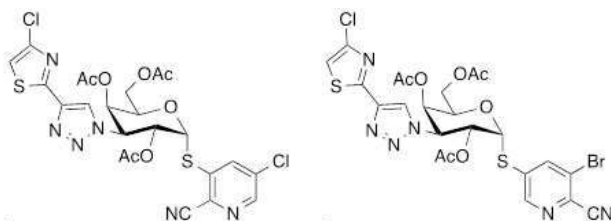
[0534] 5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

[0535] 및

[0536] 중간체 6

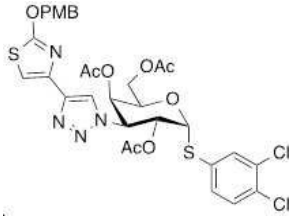
[0537] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-yl]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

[0538]



[0539] DCM(5ml) 중 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드 및 5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드의 혼합물(100mg, 0.189mmol)에, TEA(0.132ml, 0.946mmol), 요오드화 구리(I)(10.8mg, 0.0568mmol), CsF(43.1mg, 0.284mmol), 2-(4-클로로티아졸-2-일)에틸닐-트리메틸-실란(61.3mg, 0.284mmol)을 부가하였다. 반응물을 N₂ 대기하에 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 상을 DCM(10ml x 2)으로 추출하고, 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻고 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 4/1)로 정제하여 다음을 얻었다

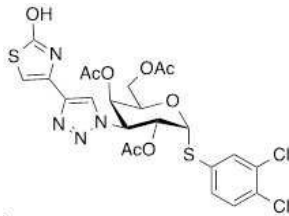
- [0540] 중간체 5
- [0541] 5-클로로-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 46.0mg(38.7%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.00(d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.22(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.98(dd, $J = 11.7, 5.6$ Hz, 1H), 5.58(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.18(dd, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.83-4.67(m, 1H), 4.11(dd, $J = 11.8, 4.9$ Hz, 1H), 4.02(td, $J = 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.02(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.95(s, 3H). $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 627.03; 실측치: 627.0
- [0542] 중간체 6
- [0543] 5-브로모-6-시아노-3-피리딘 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(4-클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 57.0mg(45%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60(d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.12-8.01(m, 2H), 7.08(s, 1H), 6.28(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.97(dd, $J = 11.7, 5.6$ Hz, 1H), 5.56(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.18(dd, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.72-4.57(m, 1H), 4.10(dd, $J = 11.8, 4.7$ Hz, 1H), 4.02(td, $J = 11.6, 7.4$ Hz, 1H), 2.04(s, 3H), 1.93(s, 3H), 1.91(s, 3H). m/z calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrClN}_6\text{O}_7\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$: 670.98; 실측치: 671.0
- [0544] 중간체 7
- [0545] 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드
- [0546] 4-브로모-2-[(4-메톡시페닐)메톡시]티아졸
-
- [0547]
- [0548] THF(5mℓ) 중 (4-메톡시페닐)메탄올(313mg, 2.26mmol)의 용액에 NaH(59.3mg, 2.47mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2,4-디브로모티아졸(500mg, 2.06mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후, 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 500mg(80.9%)의 표제 화합물을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31(d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.85(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 5.30(s, 2H), 3.75(s, 3H). $[\text{C}_3\text{H}_2\text{BrNOS}][\text{M}-\text{PMB}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 180.0; 실측치: 180.1
- [0549] 2-[2-[(4-메톡시페닐)메톡시]티아졸-4-일]에티닐-트리메틸-실란
-
- [0550]
- [0551] DMF(5mℓ) 중 4-브로모-2-[(4-메톡시페닐)메톡시]티아졸(500mg, 1.67mmol)의 용액에 요오드화 구리(I)(15.9mg, 0.0833mmol), TEA(1.16mℓ, 8.33mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(58.5mg, 0.0833mmol), 에티닐(트리메틸)실란(469mg, 4.77mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 20시간 동안 N₂하에 가열하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후, 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 표제 화합물 60.0mg(11.3%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31(dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 2H), 6.88-6.81(m, 3H), 5.33(s, 2H), 3.75(s, 3H), 0.18(s, 9H). $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SSi}]^+[\text{M}-\text{PMB}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 198.0; 실측치: 198.1.
- [0552] 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-((4-메톡시 벤질) 옥시) 티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0553]

[0554] $\text{CH}_3\text{CN}(5\text{ml})$ 중 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 (60.0mg, 0.122mmol)(WO2016/120403에 따라 제조된)의 용액에 TEA(0.0849ml) 0.609mmol, 요오드화 구리(I)(6.96mg, 0.0366mmol), CsF(27.8mg, 0.183mmol), 2-[2-[(4-메톡시페닐)메톡시]티아졸-4-일]에틸닐-트리메틸-실란(58.0mg, 0.183mmol)을 추가하였다. 반응물을 N_2 대기하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 상을 DCM(5ml X 2)으로 추출하고, 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻고 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 생성물 55.0mg(61.2%)을 얻었다. $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 737.1; 실측치: 737.1

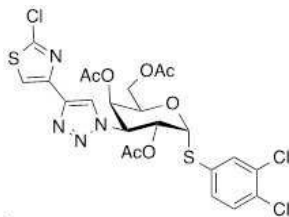
[0555] 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0556]

[0557] DCM(5ml) 중 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-((4-메톡시벤질)옥시)티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(55.0mg, 0.0746mmol)의 용액에, TFA(0.0277ml) 0.373mmol을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 표제 화합물(30.0mg, 0.0356mmol, 수율: 47.8%)을 얻었다. $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 617.0; 실측치: 617.0

[0558] 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸 3-[4-(2-클로로티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



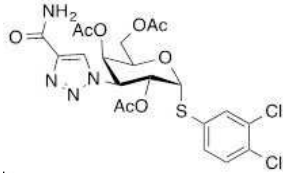
[0559]

[0560] 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(60.0mg, 0.0972mmol)를 $\text{POCl}_3(2\text{ml})$ 에 용해시키고 반응물을 밤새 100°C 로 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 포화 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 에 부었다. 수성 상을 DCM(5ml X 2)으로 추출하고 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후, 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 표제 화합물 10.0mg(16.2%)을 얻었다. $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2]^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 635.0; 실측치: 635.0

[0561] 중간체 11

[0562] 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(4-카르 바 모일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -

D-갈락토피라노시드



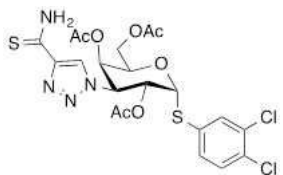
[0563]

[0564]

CH₃CN(20ml) 중 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드 (4.00g, 8.12mmol)(WO2016/120403에 따라 제조됨)의 용액에, TEA(5.66ml) 40.6mmol), 요오드화 구리 (I)(77.4mg, 0.406mmol), 프로프-2-인아미드(842mg, 12.2mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N₂ 대기하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 상을 DCM(5ml * 2)으로 추출하고, 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 1.20 g(26.3%)의 표제 화합물을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.12(s, 1H), 7.61(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.42(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.32(dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.14(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.93(dd, *J* = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 5.65(s, 1H), 5.59(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.26(dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 4.82(t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.19-4.00(m, 1H), 2.07(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.98(s, 3H). [C₂₁H₂₂Cl₂N₄O₈S]⁺[M+H]⁺에 대한 *m/z* 계산치: 561.1; 실측치: 561.2

[0565]

3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(4-카르바모티오일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



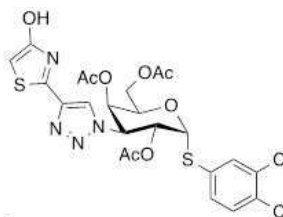
[0566]

[0567]

DCM(20ml) 중 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(4-카르바모티오일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(1.20g, 2.1mmol)의 용액에 로손 시약(1.73g, 4.3mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 표제 화합물(650mg, 1.13mmol, 수율: 52.7%)을 얻었다. [C₂₁H₂₂C₁₂N₄O₇S₂]⁺[M+H]⁺에 대한 *m/z* 계산치: 577.0; 실측치: 577.0

[0568]

3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(4-히드록시티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

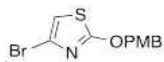


[0569]

[0570]

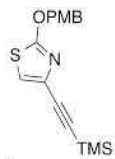
DCM(5ml) 중 3,4-디클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(4-카르바모티오일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(100mg, 0.173mmol)의 용액에, NaHCO₃(145mg, 1.73mmol), 2-클로로로아세틸 클로라이드(156mg, 1.39mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N₂ 대기하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 상을 DCM(5ml * 2)으로 추출하고, 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻고 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 표제 화합물(60.0mg, 0.0972mmol, 수율: 56.1%)을 얻었다. [C₂₃H₂₂C₁₂N₄O₈S₂]⁺[M+H]⁺에 대한 *m/z* 계산치: 617.0; 실측치: 617.0

- [0571] 중간체 12
- [0572] 중간체 7 참조
- [0573] 중간체 13
- [0574] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드
- [0575] 및
- [0576] 중간체 14
- [0577] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2, 3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드
- [0578] 4-브로모-2-[(4-메톡시페닐) 메톡시] 티아졸



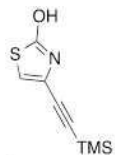
- [0579]
- [0580] THF(100ml) 중 (4-메톡시페닐)메탄올(6.256g, 45.3mmol)의 용액에 NaH(1.087g, 45.3mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2,4-디브로모티아졸(10.0g, 41.2mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻고 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(7.00g, 23.3mmol, 수율: 56.6%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85(d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 5.30(s, 2H), 3.75(s, 3H). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_2\text{S}$ 에 대한 m/z 계산치: 300.1; 실측치: 300.1.

- [0581] 2-[2-[(4-메톡시페닐) 메톡시] 티아졸-4-일]에티닐-트리메틸-실란



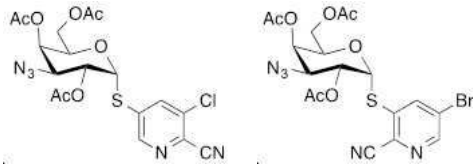
- [0582]
- [0583] DMF(70ml) 중 4-브로모-2-[(4-메톡시페닐)메톡시]티아졸(7.00g, 23.3mmol)의 용액에 요오드화 구리(I)(222mg, 1.17mmol), TEA(16.3ml, 117mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(819mg, 1.17mmol), 에티닐(트리메틸)실란(3.4g, 35.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 분위기하에 50°C에서 20시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻고 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득했다(2.5g, 7.9mmol, 수율: 34%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 - 6.80 (m, 3H), 5.33 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 0.18 (s, 9H). [$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SSi}$]에 대한 m/z 계산치:317; 실측치:317.

- [0584] 4-(2-트리메틸실일에티닐)티아졸-2-올



- [0585]
- [0586] TFA / DCM (20ml, v/v =1/20) 중 2- [2-[(4-메톡시페닐)메톡시]티아졸-4- 일]에티닐-트리메틸-실란(2.50 g, 7.87 mmol)의 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반 하였다. 이어서, NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 pH를 7 내지 8로 조정 하였다. 상을 분리하고 유기층을 건조시키고 농축 건조시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.2 g, 6.08 mmol, 수율 : 77.2 %)을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09(s, 1H), 6.30(s, 1H), 0.17(s, 9H). [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NOSSi}$]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 197.3; 실측치: 197

[0587] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 및 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0588]

[0589] DMF(10ml) 중 아세틸 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(900mg, 2.31mmol)의 용액에 2-시아노-5-브로모-3-클로로-피리딘(1379mg, 4.62mmol) 및 디에틸아민(502mg, 2.31mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 N_2 하에 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물의 표제 혼합물(450mg)을 얻었다.

[0590] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0591] $[C_{18}H_{18}ClN_5O_7S]^+ [M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 484.1; 실측치 : 484.1.

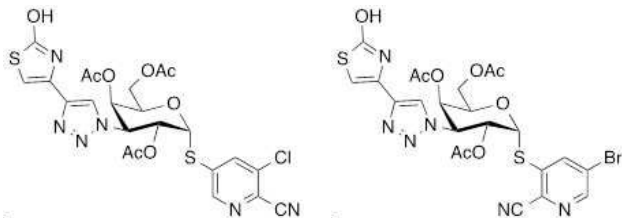
[0592] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0593] $[C_{18}H_{18}BrN_5O_7S]^+ [M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 529.0; 실측치 : 529.0.

[0594] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0595] 및

[0596] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2, 3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0597]

[0598] 아세트 니트릴(5ml) 중의 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 및 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 용액에, 4-(2-트리메틸실릴티닐)티아졸-2-올(112mg, 0.568mmol)을 아세트니트릴(5ml)에 용해시켰다. 트리에틸아민(102mg, 1.01mmol), 요오드화 구리(I)(21.6mg, 0.114mmol) 및 CsF(46.3mg, 0.305mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2 개의 표제 화합물을 얻었다:

[0599] 5-클로로-6-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드, 60.0mg(26.0%). 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.26(s, 1H), 8.57(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97-7.90(m, 2H), 6.66(s, 1H), 6.29(d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.03(dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 5.57(d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.20(dd, J = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 4.69(dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 4.21-3.96(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.93(d, J = 6.3 Hz, 6H). $[C_{23}H_{21}ClN_6O_8S_2]^+ [M+H_2O]^+$ 에 대한 m/z 계산치:609; 실측치:627.

[0600] 5-브로모-2-시아노-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2, 3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드, 25mg(10%) 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48(s, 1H), 8.63(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 6.54(s, 1H), 6.23(d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.05(dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 5.58(s, 1H), 5.16(dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 4.84-4.70(m, 1H), 4.14-4.03(m, 2H),

2.02(s, 3H), 1.96(d, $J = 3.3$ Hz, 6H). $[C_{23}H_{21}BrN_6O_8S_2]^+[M+H_2O]^+$ 에 대한 m/z 계산치:653; 실측치:671.

[0601] 중간체 15

[0602] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0603] 및

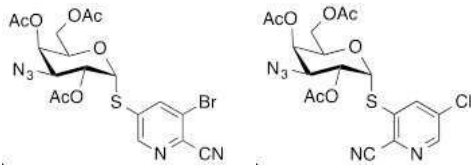
[0604] 중간체 16

[0605] 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0606] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0607] 및

[0608] 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



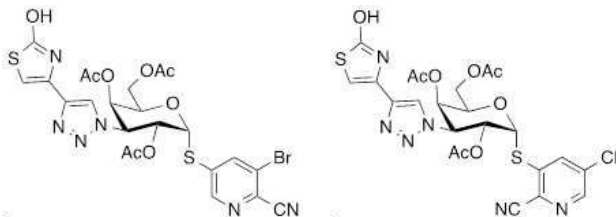
[0609]

[0610] DMF(10ml) 중 아세틸 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(900mg, 2.31mmol)의 용액에 2-시아노-3-브로모-5-클로로-피리딘(1379mg, 4.62mmol) 및 디에틸아민(502mg, 2.31mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 N_2 대기하에 교반하였다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 혼합물(450mg)을 얻었다.

[0611] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드, m/z calcd for $[C_{18}H_{18}BrN_5O_7S]^+[M+H]^+$:529.0; 실측치:529.0.

[0612] 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드, m/z calcd for $[C_{18}H_{18}ClN_5O_7S]^+[M+H]^+$: 484.1; 실측치: 484.1.

[0613] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 및 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0614]

[0615] 아세트 니트릴(5ml) 중 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 및 5-클로로-2-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 혼합물(200mg)의 용액에, 4-(2-트리메틸실릴에틸) 티아졸-2-올(112mg, 0.568mmol)을 아세트 니트릴(5ml)에 용해시킨 후, 트리 에틸 아민(102mg, 1.01mmol), 요오드화 구리(I)(21.6mg, 0.114mmol) 및 CsF(46.3mg, 0.305mmol)를 용해시켰다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 5/1)로 정제하여 2 개의 표제 화합물을 얻었다.

[0616] 5-브로모-6-시아노-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸 3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드. 45mg(17%), 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.74(s, 1H), 8.60(d, $J = 1.9$

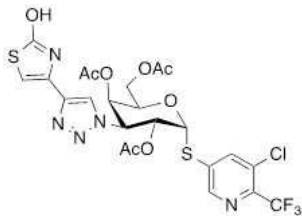
Hz, 1H), 8.08(d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.28(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.03(dd, $J = 11.7, 5.5$ Hz, 1H), 5.56(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.17(dd, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.76-4.62(m, 1H), 4.24-3.97(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.93(d, $J = 8.2$ Hz, 6H). $[C_{23}H_{21}BrN_6O_8S_2]^+[M+H_2O]^+$ 에 대한 m/z 계산치:653; 실측치:671

[0617] 5-클로로-2-시아노-3-피리딘 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드, 45mg(18%), 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.71(s, 1H), 8.53(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.01(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.24(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.05(dd, $J = 11.6, 5.5$ Hz, 1H), 5.59(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.17(dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.86-4.71(m, 1H), 4.25-3.92(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.97(d, $J = 4.0$ Hz, 6H).

[0618] $[C_{23}H_{21}ClN_6O_8S_2]^+[M+H_2O]^+$ 에 대한 m/z 계산치:609; 실측치:627.

[0619] 중간체 17

[0620] 5-클로로-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



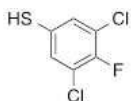
[0621]

[0622] $CH_3CN(2ml)$ 중 5-클로로-6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(15.0mg, 0.0285mmol)(W02016/120403)의 용액에, TEA(0.0198ml, 0.142mmol), 요오드화 구리(I)(1.63mg, 0.00854mmol), $CsF(6.49mg, 0.0427mmol)$, 4-(2-트리메틸실릴에티닐) 티아졸-2-올(8.43mg, 0.0427mmol)을 부가하였다. 반응물을 N_2 대기하에 20시간 동안 교반하면서 실온에서 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하고 상을 분리하였다. 수성 상을 DCM(5ml X 2)으로 추출하고 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후, 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 표제 화합물(12mg, 0.0184mmol, 수율: 64.6%)을 얻었다. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.14(s, 1H), 8.55(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.95(d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.26(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.02(dd, $J = 11.7, 5.5$ Hz, 1H), 5.57(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.21(dd, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.72(dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.14-3.94(m, 2H), 2.05(s, 3H), 1.92(d, $J = 2.6$ Hz, 6H).

[0623] 중간체 18

[0624] 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 3-2,4,6-트리-O-아세틸-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0625] 3,5-디클로로-4-플루오로-벤젠 티올

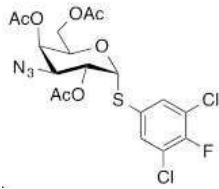


[0626]

[0627] 진한 HCl(20ml) 중의 3,5-디클로로-4-플루오로 아닐린(1g, 5.58mmol)의 용액을 0-5 $^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. 물(1ml) 중 아질산 나트륨(424mg, 6.14mmol)의 용액을 교반하면서 20분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 0-5 $^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 포타슘 에틸 잔토제네이트(1.33g, 8.37mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 70 $^{\circ}C$ 에서 밤새 교반하였다. 생성된 용액을 EtOAc(20ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수(20ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이를 FC로 정제하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 EtOH(20ml)에 용해시킨 후 2M NaOH(5.6ml)를 첨가하였다. 혼합물을 70 $^{\circ}C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을

DCM(30ml)으로 추출하고 물층 pH를 NaHSO₄ 수용액으로 pH5-6으로 조정하였다. 이어서 DCM(30ml)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 농축 건조시켜 표제 화합물 90.2mg을 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. [C₆H₃Cl₂FS]⁺[M-H]⁻에 대한 m/z 계산치:195.0; 실측치:195.0.

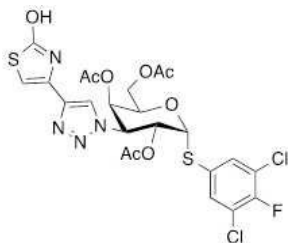
[0628] 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



[0629]

[0630] Cs₂CO₃(149mg, 0.458mmol)를 0℃에서 DMF(5ml) 중 3,5-디클로로-4-플루오로-벤젠 티올(90.2mg, 0.458mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-β-D-갈락토피라노실 클로라이드(80.0mg, 0.229mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(50ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(15ml X 3)로 추출하고, 합한 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이를 Biotage® (EA/PE=5% ~40%, 30ml/min, 정상 상 실리카 겔, uv 254) 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물(80mg, 0.157mmol, 수율: 68.5%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.37(d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.86(d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.41(d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.19(dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 4.53(dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.01(ddd, J = 19.6, 11.7, 6.4 Hz, 2H), 3.84(dd, J = 11.0, 3.2 Hz, 1H). [C₁₈H₁₈Cl₂FN₃O₇S]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 510.0; 실측치: 510.0.

[0631] 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 3-2,4,6-트리-O-아세틸-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



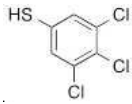
[0632]

[0633] CH₃CN(5ml) 중 3,5-디클로로-4-플루오로-페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(80.0mg, 0.157mmol)의 용액에, TEA(0.109ml, 0.784mmol), 요오드화 구리(I)(1.63mg, 0.00854mmol), CsF(35.7mg, 0.235mmol), 4-(2-트리메틸실릴에틸) 티아졸-2-올(46.4mg, 0.235mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂ 대기하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하고 상을 분리하고, 수성 상을 DCM(5ml X 2)으로 추출하고 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻은 후, 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1)로 정제하여 표제 화합물(70.0mg, 0.110mmol, 수율: 70.3%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 11.00(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.49(d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 6.12(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.02(dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 5.62(d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.21(dd, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H), 4.90-4.78(m, 1H), 4.22-4.02(m, 2H). [C₂₃H₂₁Cl₂FN₄O₈S₂]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 635.0; 실측치: 635.0.

[0634] 중간체 20

[0635] 3,4,5-트리클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일) 트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

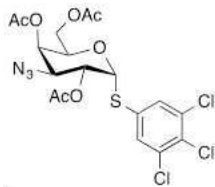
[0636] 3,4,5-트리클로로 벤젠 티올



[0637]

[0638] 수성 HCl(10ml) 중 3,4,5-트리클로로아닐린(1000mg, 5.09mmol)의 용액에 NaNO₂(702mg, 10.2mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 포타슘 에틸 잔토게네이트(1632mg, 10.2mmol)의 수용액(10ml)을 상기 혼합물에 첨가하고 반응물을 55℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(15ml X 2)로 추출하고, 합한 유기 층을 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 EtOH(5ml)에 용해시키고 2M NaOH 수용액(2ml)을 첨가하였다. 질소 분위기 하에서 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하였다. 분리 후, 수성 상을 DCM(5ml X 2)으로 추출한 다음, 포화 NaHSO₄ 수용액으로 pH를 6 = 6-7로 조정하였다. 생성된 용액을 DCM(5ml X 2)으로 추출하고 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 제거하여 표제 화합물(50.0% 순도, 710mg, 1.66mmol, 수율: 32.7%)을 얻었으며, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다

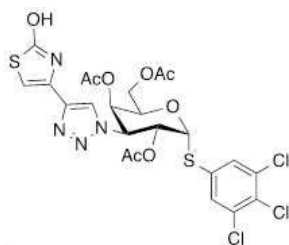
[0639] 3,4,5-트리클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



[0640]

[0641] DMF(10ml) 중 3,4,5-트리클로로 벤젠 티올(300mg, 1.41mmol)의 용액에 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-β-D-갈락토피라노실 클로라이드(442mg, 1.26mmol) 및 Cs₂CO₃(687mg, 2.11mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 20ml의 물에 붓고 EA(10ml X 2)로 추출하였다. 유기 층을 물(5ml X 5)로 세척하였다. 유기층을 농축시켜 갈색 잔류물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 8/1 ~ 2/1, 실리카-CS 12g, 30ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(200mg, 0.380mmol, 수율: 27.0%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.42(s, 2H), 5.94(d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.40(d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.21(dd, J = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 4.51(dd, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 4.04(s, 1H), 3.98-3.88(m, 1H), 3.85(dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 2.11(d, J = 7.5 Hz, 6H), 1.94(s, 3H). [C₁₈H₁₈Cl₃N₃O₇S]:[M+18]⁺에 대한 m/z 계산치: 543; 실측치: 543.

[0642] 3,4,5-트리클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일) 트리아졸-1-일]-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



[0643]

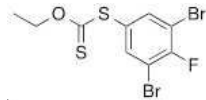
[0644] DMF(10ml) 중 3,4,5-트리클로로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(200mg, 0.380mmol)의 용액에 4-(2-트리메틸실릴에틸) 티아졸-2-올(150mg, 0.759mmol), 요오드화 구리(I)(21.7mg, 0.114mmol), CsF(115mg, 0.759mmol) 및 DIPEA(0.195ml, 1.14mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 20ml의 물에 붓고 EtOAc(10ml X 2)로 추출하였다. 유기 층을 물(5ml X 5)로 세척하였다. 유기층을 농축하여 갈색-검은 잔류물을 얻었으며, 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 ~ 1/1, 실리카-CS 4g, 10ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(35.0mg, 0.0537mmol, 수율: 14.1%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.84(s, 1H), 7.47(s, 2H), 6.49(s, 1H),

6.11(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.97(dd, $J = 11.8, 5.3$ Hz, 1H), 5.53(s, 1H), 5.13(d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.81-4.64(m, 1H), 4.15-4.05(m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.91(s, 3H). $[C_{23}H_{21}Cl_3N_4O_8S_2]$: $[M+1]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 651.0; 실측치: 651.0.

[0645] 중간체 21

[0646] 3,5-디브로모-4-플루오로 페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

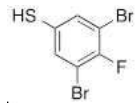
[0647] 0-에틸(3,5-디브로모-4-플루오로-페닐)설파닐메탄티오에이트



[0648]

[0649] 물(1ml) 중 $NaNO_2$ (192mg, 2.79mmol)의 용액을 수성 농축 HCl/H_2O (1/3, 12ml) 중 3,5-디브로모-4-플루오로-아닐린(500mg, 1.86mmol)의 교반된 용액에 20분에 걸쳐 0-5°C에서 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0-5°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 2ml의 물 중의 포타슘 에틸 크산테이트(894mg, 5.58mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 냉각시키고 $EtOAc$ (10ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수(20ml)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 ~ 10/1, 실리카-CS 12g, 20ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(400mg, 1.07mmol, 수율: 57.5%)을 얻었다. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59(d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.56(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.30(t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

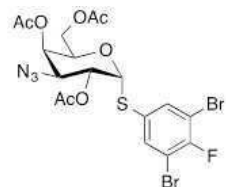
[0650] 3,5-디브로모-4-플루오로-벤젠티올



[0651]

[0652] $EtOH$ (5ml) 중 0-에틸(3,5-디브로모-4-플루오로-페닐)설파닐메탄티오에이트(400mg, 1.07mmol)의 용액에 $NaOH$ (2M 수용액, 2ml)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM (10ml)을 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 상을 DCM (5ml X 2)으로 추출하였다. 포화 $NaHSO_4$ 수용액으로 수용액의 pH를 pH = 6-7로 조정하였다. 생성된 용액을 DCM (15ml X 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 미정제 생성물(250mg, 0.874mmol, 수율: 81.8%)을 얻었으며, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. $[C_6H_3Br_2FS]^- [M-H]^-$ 에 대한 m/z 계산치: 285; 실측치: 285.5.

[0653] 3,5-디브로모-4-플루오로 페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

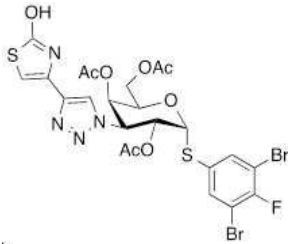


[0654]

[0655] CS_2CO_3 (279mg, 0.858mmol)을 0°C에서 DMF (5ml) 중 3,5-디브로모-4-플루오로-벤젠 티올(245mg, 0.858mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분동안 교반하였다. 이어서, 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시- β -D-갈락토피라노실 클로라이드(200mg, 0.572mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하였다. 이어서 $EtOAc$ (5ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 ~ 4/1, 실리카-CS 12g, 20ml/분, 실리카 겔, UV 254)에 의해 정제하여 표제 화합물(180mg, 0.300mmol, 수율: 52.5%)을 얻었다. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54(d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.87(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.41(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.19(dd, $J = 11.0, 5.5$

Hz, 1H), 4.56-4.49(m, 1H), 4.01(ddd, $J = 19.4, 11.6, 6.2$ Hz, 2H), 3.84(dd, $J = 11.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.11(d, $J = 11.1$ Hz, 6H), 1.98(s, 3H). $[C_{18}H_{18}Br_2FN_3O_7S]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 598; 실측치: 598.

[0656] 3,5-디브로모-4-플루오로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



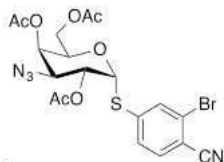
[0657]

[0658] DMF(3ml) 중의 3,5-디브로모-4-플루오로페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(90.0mg, 0.150mmol)의 용액에 TEA(0.105ml, 0.751mmol), 요오드화 구리(I)(8.58mg, 0.0451mmol), CsF(34.2mg, 0.225mmol), 4-(2-트리메틸실릴에틸)티아졸-2-올(44.5mg, 0.225mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하였다. 상을 분리하고 수성 상을 DCM(5ml X 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 ~ 2/1, 실리카-CS 4g, 12ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(50.0mg, 0.0690mmol, 수율: 46.0%)을 얻었다. 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.13(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.59(s, 2H), 6.47(s, 1H), 6.01(d, $J = 27.9$ Hz, 2H), 5.53(s, 1H), 5.13(s, 1H), 4.75(s, 1H), 4.07(d, $J = 19.0$ Hz, 2H), 2.00(d, $J = 14.8$ Hz, 6H), 1.92(s, 3H). $[C_{23}H_{21}Br_2FN_4O_8S_2]^+[M+H]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 723; 실측치: 723.

[0659] 중간체 22

[0660] 3-브로모-4-시아노 페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

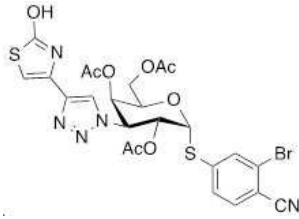
[0661] 3-브로모-4-시아노 페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0662]

[0663] DMF(10ml) 중 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시- β -D-갈락토피라노실 클로라이드(544mg, 1.56mmol) 및 2-브로모-4-설파닐-벤조니트릴(500mg, 2.33mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (3000mg, 9.2mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 20ml의 물에 붓고 EtOAc(15ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 갈색 잔류물을 얻었다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 ~ 3/1, 실리카-CS 12g, 20ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물을 수득했다(0.3g, 수율: 37%). 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69(d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.48(d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38(dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 6.09(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.41(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.24(dd, $J = 11.0, 5.6$ Hz, 1H), 4.50-4.37(m, 1H), 4.07(dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.90(ddd, $J = 14.3, 11.3, 5.5$ Hz, 2H), 2.10(t, $J = 4.3$ Hz, 6H), 1.89(d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $[C_{19}H_{19}BrN_4O_7S]^+[M+18-3Ac]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 418; 실측치: 418

[0664] 3-브로모-4-시아노 페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



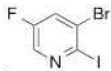
[0665]

[0666] MeCN(2.0ml) 중 3-브로모-4-시아노 페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드 (15.0mg, 0.0284mmol)의 용액에 4-(2-트리메틸실릴에틸)티아졸-2-올(13.9mg, 0.0706mmol), 요오드화 구리(I)(1.63mg, 0.00853mmol), CsF(8.64mg, 0.0569mmol) 및 DIPEA(18.4mg, 0.143mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 8/1 ~ 3/1, 실리카-CS 4g, 10ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(15mg, 80.8% 수율)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.78(s, 1H), 8.66(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.20(d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.97(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.32(d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.09(dd, $J = 11.7, 5.6$ Hz, 1H), 5.63(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.26(dd, $J = 11.7, 3.0$ Hz, 1H), 4.79(dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.13(ddd, $J = 19.5, 11.8, 6.2$ Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 1.99(d, $J = 1.8$ Hz, 6H). $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}_8\text{S}_2]:[\text{M}+1]^+$ 에 대한 m/z 계산치: 652; 실측치: 652

[0667] 중간체 23

[0668] 5-브로모-6-트리플루오로메틸-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

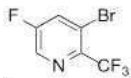
[0669] 3-브로모-5-플루오로-2-요오도-피리딘



[0670]

[0671] MeCN(50ml) 중 2,3-디브로모-5-플루오로-피리딘(5.00g, 19.6mmol), NaI(8.821g, 58.9mmol) 및 클로로(트리메틸)실란(2.131g, 19.6mmol)의 혼합물을 환류에서 45분 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2.0M 수산화 나트륨 수용액(10ml)에 붓고 디에틸에테르(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수로 세척하고 증발시켜 조 생성물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피(EA/PE = 1% ~ 10%, 실리카-CS 40g, 25ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하였다. 표적 화합물을 회색 고체로서 얻었다(2.2g, 37.2% 수율). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.56(dd, $J = 7.5, 2.7$ Hz, 1H). $[\text{C}_5\text{H}_2\text{BrFIN}]$ [M]에 대한 m/z 계산치: 300.8; 실측치: 301.(GCMS)

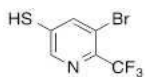
[0672] 3-브로모-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸) 피리딘



[0673]

[0674] DMF(15ml) 중 3-브로모-5-플루오로-2-요오도-피리딘(800mg, 2.65mmol)의 용액에 CuI(3.533g, 18.6mmol), 메틸 플루오로설포닐디플루오로아세테이트(3.564g, 18.6mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(50ml)을 첨가한 후 EtOAc(15ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피(EA/PE = 5% ~ 40%, 실리카-CS 40g, 30ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(400mg, 1.64mmol, 수율: 61.9%)을 얻었다. $[\text{C}_6\text{H}_2\text{BrF}_4\text{N}]$ [M]에 대한 m/z 계산치: 243; 실측치: 243(GCMS).

[0675] 5-브로모-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-티올

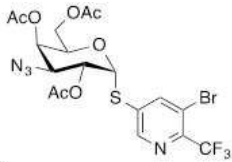


[0676]

[0677] DMF(10ml) 중 3-브로모-5-플루오로-2-(트리플루오로메틸)피리딘(410mg, 1.68mmol)의 용액에 Na_2S (393mg,

5.04mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 10% 수성 NaOH 용액을 혼합물에 첨가하여 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 Et₂O(3 x 30ml)로 추출하고 수성 층을 2M NaHSO₄로 pH = 3으로 산성화시켰다. 혼합물을 EA로 추출하였다(3 X 20ml). 합한 유기 층을 식염수로 세척하고 증발시켜 조 생성물(280mg, 1.09mmol, 수율: 64.6%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.43(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19(d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.65(dd, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H). [C₆H₃BrF₃NS][M-1]⁻에 대한 m/z 계산치: 256; 실측치: 256.

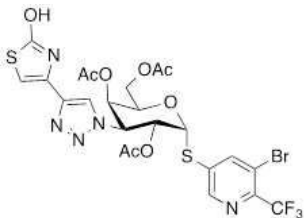
[0678] 5-브로모-6-(트리플루오로메틸)-3-피리디닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



[0679]

[0680] Cs₂CO₃(405mg, 1.24mmol)를 DMF(8ml) 중 5-브로모-6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-티올(300mg, 1.16mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-β-D-갈락토피라노실 클로라이드(290mg, 0.829mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(30ml)을 첨가했다. 이어서 혼합물을 EtOAc(30ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻고, 이를 칼럼 크로마토그래피(EA/PE = 5% ~ 40%, 실리카-CS 40g, 30ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(220mg, 0.385mmol, 수율: 46.4%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.53(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07(d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.06(d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.42(d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.25(dd, J = 10.9, 5.5 Hz, 1H), 4.48(dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 3.97-3.87(m, 2H), 3.65(dd, J = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.12(d, J = 7.3 Hz, 6H), 1.91(s, 3H). [C₁₈H₁₈BrF₃N₄O₇S][M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 571; 실측치: 571.

[0681] 5-브로모-6-(트리플루오로메틸)-3-피리디닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

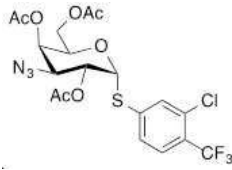


[0682]

[0683] DMF(5ml) 중 5-브로모-6-(트리플루오로메틸)-3-피리디닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(70.0mg, 0.123mmol)에 TEA(0.0854ml, 0.613mmol), 요오드화 구리(I)(7.00mg, 0.0368mmol), CsF(37.2mg, 0.245mmol), 4-(2-트리메틸실릴에틸)티아졸-2-올(48.4mg, 0.245mmol)을 부가했다. 반응물을 질소 대기하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하였다. 수성 상을 분리하고 DCM(5ml X 2)으로 추출하고, 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 2/1, 실리카-CS 12g, 20ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(65.0mg, 0.0933mmol, 수율: 76.2%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.30(s, 1H), 8.58(d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.50(s, 1H), 6.25(d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.03(dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 5.55(d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.17(dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.71(d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.06(ddd, J = 19.7, 11.9, 6.5 Hz, 2H), 2.04(s, 3H), 1.92(d, J = 1.5 Hz, 6H). [C₂₃H₂₁BrF₃N₅O₈S₂]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 698; 실측치: 697.8.

[0684] 중간체 24

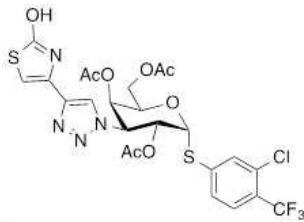
[0685] 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0686]

[0687] DMF(10ml) 중 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시- β -D-갈락토피라노실 클로라이드(500mg, 1.43mmol) 및 3-클로로-4-(트리플루오로메틸) 벤젠 티올(454mg, 2.145mmol)의 용액에 Cs₂CO₃(1.4g, 4.3mmol)을 첨가하고 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 30ml의 물에 붓고 EtOAc(15ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜 조 생성물을 얻었다. 미정제 표적을 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 ~ 3/1, 실리카-CS 12g, 20ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (0.386g, 수율: 51.3%). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.53(d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37-7.29(m, 1H), 6.06(d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.41(d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.27-5.20(m, 1H), 4.49(dd, J = 7.3, 5.3 Hz, 1H), 4.05(d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.97-3.93(m, 1H), 3.88(dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 2.11(d, J = 2.5 Hz, 6H), 1.86(d, J = 3.7 Hz, 3H). [C₁₉H₁₉ClF₃N₃O₇S][M+18]⁺에 대한 m/z 계산치: 543; 실측치: 543

[0688] 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐 2,4,6-트리 O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



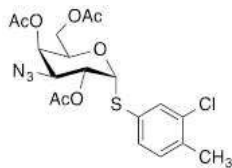
[0689]

[0690] MeCN(2.0ml) 중 3-클로로-4-트리플루오로메틸페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(15.0mg, 0.0260mmol)의 용액에 4-(2-트리메틸실릴에틸)티아졸-2-올(14mg, 0.0708mmol), 요오드화구리(I)(1.63mg, 0.00856mmol), CsF(8.67mg, 0.0570mmol) 및 DIPEA(18.4mg, 0.143mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반 한 후 용매를 증발시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 ~ 1/1, 실리카-CS 4g, 12ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(15mg, 80.8% 수율)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.52(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.39(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.53(s, 1H), 6.25(d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.01(dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 5.55(s, 1H), 5.18(dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.75-4.67(m, 1H), 4.10-4.02(m, 2H), 2.04(s, 3H), 1.93-1.86(m, 6H). [C₂₄H₂₂ClF₃N₄O₈S₂][M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 651; 실측치: 651.

[0691] 중간체 26

[0692] 3-클로로-4-메틸페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0693] 3-클로로-4-메틸페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

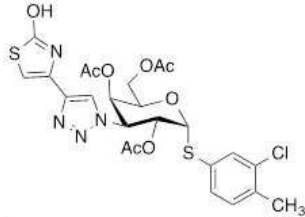


[0694]

[0695] Cs₂CO₃(838mg, 2.57mmol)을 실온에서 DMF(5ml) 중 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시- β -D-갈락토피라노실 클로라이드(300mg, 0.858mmol) 및 3-클로로-4-메틸-벤젠 티올(272mg, 1.72mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물

을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(20ml)로 희석 한 후, 반응 혼합물을 EtOAc(10ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 10/1 ~ 3/1, 실리카-CS 12g, 20ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(270mg, 0.572mmol, 수율: 66.7%)을 담황색 고체로 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.45(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.15(d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.89(t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.46(s, 1H), 5.25(dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 4.65(t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.11(dd, J = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 4.05-3.87(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.16(d, J = 12.3 Hz, 6H), 2.02(d, J = 13.2 Hz, 3H). [C₁₉H₂₂CIN₃O₇S]⁺[M+18]⁺에 대한 m/z 계산치: 489; 실측치: 489.2.

[0696] 3-클로로-4-메틸페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



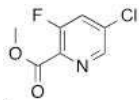
[0697]

[0698] DMF(5ml) 중 3-클로로-4-메틸페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드 (100mg, 0.212mmol)의 용액에 DIPEA(0.181ml, 1.06mmol), 요오드화 구리(I)(12.1mg, 0.0636mmol), CsF(64.4mg, 0.424mmol), 4-(2-트리메틸실릴에틸닐) 티아졸-2-올(83.6mg, 0.424mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 대기하에 밤새 실온에서 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하였다. 분리된 수성 상을 DCM(5ml X 2)으로 추출하고, 합한 유기상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 8/1 ~ 1/1, 실리카-CS 12g, 20ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 담황색 고체로서 표제 화합물(50.0mg, 0.0837mmol, 수율: 39.5%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.79(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.49(d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.19(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 6.09(d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.00(dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 1H), 5.60(s, 1H), 5.25(dd, J = 11.6, 2.9 Hz, 1H), 4.87(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14(dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 4.06(dd, J = 11.6, 7.3 Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.99(d, J = 14.5 Hz, 6H). [C₂₄H₂₅CIN₄O₈S₂]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 597; 실측치: 597.1.

[0699] 중간체 28

[0700] 5-클로로-2-(메톡시 카르 보닐) 피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

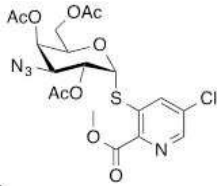
[0701] 5-클로로-3-플루오로-2-(메톡시 카르 보닐) 피리딘



[0702]

[0703] MeOH(20ml) 중 5-클로로-3-플루오로-피리딘-2-카복실산(1000mg, 5.70mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (1355mg, 11.4mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 농축 후, 잔류물을 DCM(20ml)으로 희석하고 K₂CO₃ 수용액으로 pH를 8 ~ 9로 조정했다. 유기층을 진공에서 농축시켜 표제 화합물 (720mg, 3.80mmol, 수율: 66.7%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.52(d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.63(dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1 H), 4.02(s, 3 H). [C₇H₅ClFNO₂]⁺[M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 190, 실측치: 190.

[0704] 5-클로로-2-(메톡시 카르 보닐) 피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



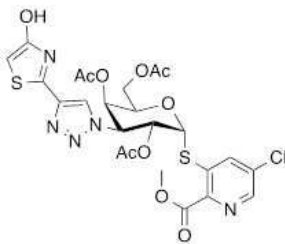
[0705]

[0706]

DMF(20ml) 중 5-클로로-3-플루오로-2-(메톡시카르보닐)피리딘(300mg, 1.58mmol)의 용액에 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-β-D-갈락토피라노실 클로라이드(1232mg, 3.17mmol) 및 디에틸아민(231mg, 3.17mmol)을 부가하였다. 반응물을 질소 대기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 20ml에 붓고 EtOAc(10ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(10ml X 3) 및 식염수(10ml X 3)로 세척하였다. EtOAc 용액을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 ~ 2/1, 실리카-CS 12g, 15ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(240mg, 0.464mmol, 수율: 29.3%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.46(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09(d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.13(d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.47(d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.37(dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 4.57-4.48(m, 1H), 4.11(ddd, J = 13.1, 8.5, 4.3 Hz, 3H), 4.03(d, J = 5.5 Hz, 3H), 2.18(d, J = 2.7 Hz, 6H), 1.92(s, 3H). m/z calcd for [C₁₉H₂₁ClN₄O₉S] [M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 517, 실측치: 517.

[0707]

5-클로로-2-(메톡시 카르 보닐) 피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



[0708]

[0709]

DMF(10ml) 중 5-클로로-2-(메톡시카르보닐)피리딘-3-일 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(240mg, 0.464mmol)의 용액에 4-(2-트리메틸실릴에틸)티아졸-2-올(183mg, 0.929mmol), 요오드화 구리(I)(26.5mg, 0.139mmol), CsF(141mg, 0.929mmol) 및 DIPEA(0.318ml, 1.86mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 대기하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 20ml에 붓고 EtOAc(10ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(10ml X 3) 및 식염수(10ml X 3)로 세척하였다. EtOAc 용액을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔사를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 8/1 ~ 1/2, 실리카-CS 12g, 15ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(150mg, 0.234mmol, 수율: 40.3%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.86(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.93(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.27(d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.10(d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 5.31(d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 4.05(mz, 2H), 3.98(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.90(s, 3H). [C₂₄H₂₄ClN₅O₁₀S₂] [M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 642, 실측치: 642.

[0710]

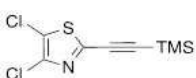
중간체 29

[0711]

5-브로모-6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(4,5-디클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

[0712]

2-(4,5-디클로로티아졸-2-일)에틸-트리메틸-실란



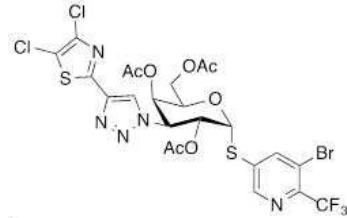
[0713]

[0714]

DMF(5ml) 중 2,4,5-트리클로로티아졸(500mg, 2.39mmol)의 용액에 CuI(15.2mg, 0.0796mmol), TEA(1.11ml, 7.96mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(55.9mg, 0.0796mmol) 및 에틸-트리메틸-실란(313mg, 3.18mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 분위기하에 30°C에서 20시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔사를

칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 50/1 ~ 10/1, 실리카-CS 20g, 20ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(200mg, 0.799mmol, 수율: 50.2%)을 얻었다. [C₈H₉Cl₂NSSi] [M]에 대한 m/z 계산치: 249; 실측치: 249(GCMS).

[0715] 5-브로모-6-(트리플루오로메틸) 피리딘-3-일 3-데옥시-3-[4-(4,5-디클로로티아졸-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

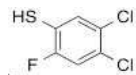


[0716] DMF(3ml) 중 5-브로모-6-(트리플루오로메틸)-3-피리디닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(중간체 23)(50.0mg, 0.0875mmol)의 용액에 TEA(0.0610ml, 0.438mmol), 요오드화 구리(I)(5.00mg, 0.0263mmol), CsF(26.6mg, 0.175mmol) 및 트리메틸-[2-(2-피리딜)에틸닐]실란(140mg, 0.57mmol)을 부가하였다. 반응물을 질소 대기하에 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 및 DCM(10ml)을 첨가하였다. 분리 후, 수성 상을 DCM(5ml X 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물(20ml) 및 식염수(20ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 8/1 ~ 2/1, 실리카-CS 12g, 15ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(45.0mg, 0.0601mmol, 수율: 68.6%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.58(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.17-8.07(m, 1H), 8.03(s, 1H), 6.25(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.97(dd, *J* = 11.7, 5.6 Hz, 1H), 5.55(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.19(dd, *J* = 11.7, 3.1 Hz, 1H), 4.77-4.66(m, 1H), 4.16-3.95(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.92(d, *J* = 2.8 Hz, 6H). [C₂₃H₁₉BrCl₂F₃N₅O₇S₂]⁺[M+H]⁺에 대한 m/z 계산치: 748; 실측치: 748

[0718] 중간체 31

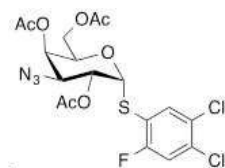
[0719] 3,4-디클로로-6-플루오로-페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

[0720] 4,5-디클로로-2-플루오로-벤젠 티올



[0721] HCl(10ml) 중 4,5-디클로로-2-플루오로-아닐린(500mg, 2.78mmol)의 용액에 NaNO₂(383mg, 5.56mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(10ml) 중 에틸 크산트산 칼륨 염(891mg, 5.56mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 55°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 EtOH(5ml)로 희석한 후 2M NaOH(2ml)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 2시간 동안 70°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물에 물 10ml 및 DCM 10ml를 첨가하였다. 분리 후, 수성 상을 DCM(5ml X 2)으로 추출하고 pH를 포화 NaHSO₄로 pH = 6-7로 조정하였다. 생성된 용액을 DCM(5ml X 3)으로 추출하고 합한 유기 상을 물(10ml) 및 식염수(10ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거하여 조 생성물(60.0% 순도, 547mg, 수율: 50.2%)을 수득하였으며, 이를 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다

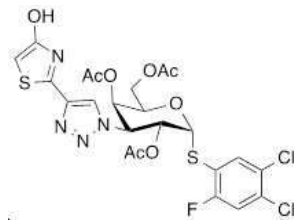
[0723] 4,5-디클로로-2-플루오로-페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0724] DMF(10ml) 중 4,5-디클로로-2-플루오로-벤젠티올(410mg, 2.08mmol)의 용액에 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-

데옥시-β-D-갈락토피라노실 클로라이드(655mg, 1.87mmol) 및 Cs₂CO₃(1017mg, 3.12mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 20ml에 붓고 EtOAc(10ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(10ml X 3) 및 식염수(10ml X 3)로 세척하였다. EtOAc 용액을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 10/1 ~ 3/1, 실리카-CS 20g, 20ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(220mg, 0.431mmol, 수율: 17.2%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.61(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 5.98(d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.48(d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.28(dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 4.65-4.54(m, 1H), 4.08(d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.03-3.91(m, 2H), 2.22-2.12(m, 6H), 1.99(s, 3H). [C₁₈H₁₈Cl₂FN₃O₇S] [M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 510, 실측치: 510

[0726] 3,4-디클로로-6-플루오로-페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-데옥시-3-[4-(2-히드록시티아졸-4-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-1-티오-α-D-갈락토피라노시드



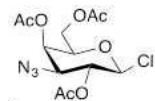
[0727]

[0728] 4,5-디클로로-2-플루오로-페닐 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드(100mg, 0.196mmol)의 DMF(3ml) 용액에 4-(2-트리메틸실릴에틸)티아졸-2-올(77.3mg, 0.392mmol), 요오드화 구리(I)(11.2mg, 0.0588mmol), CsF(59.5mg, 0.392mmol), DIPEA(0.101ml, 0.588mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소 대기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 8ml의 물에 붓고 EtOAc(5ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(5ml X 3) 및 식염수(5ml X 3)로 세척하였다. EtOAc 용액을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과하였다. 여과액을 농축하고 잔사를 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 8/1 ~ 1/1, 실리카-CS 12g, 15ml/분, 실리카 겔, UV 254)로 정제하여 표제 화합물(17.0mg, 0.0268mmol, 수율: 13.7%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.65(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.64(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 6.60(s, 1H), 6.14(d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.02(dd, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 5.60(s, 1H), 5.28(dd, J = 11.7, 2.8 Hz, 1H), 4.85-4.71(m, 1H), 4.05(ddd, J = 18.9, 11.7, 6.3 Hz, 2H), 2.02(dd, J = 27.5, 8.7 Hz, 9H). [C₂₃H₂₁Cl₂FN₄O₈S₂] [M+1]⁺에 대한 m/z 계산치: 635, 실측치: 635

[0729] 중간체 32

[0730] 5-클로로-N,N'-디메틸-벤즈아미드-2-일 3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노시드

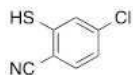
[0731] 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-β-D-갈락토피라노실 클로라이드



[0732]

[0733] 1,2,4,6-테트라-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-β-D-갈락토피라노시드(12.0g, 32.1mmol), PCl₅(7.5g, 36.0mmol) 및 BF₃OEt₂(50 μL, 8.16mmol)을 DCM(150ml)에서 1시간 동안 교반한 다음 NaHCO₃(포화)와 DCM 사이에 분배시켰다. 유기상을 건조, 농축 및 에테르/석유 에테르에서 연마 처리하여 표제 화합물을 결정질 고체로서 얻었다(10.2g, 91%). ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.48(d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.34(t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.24(d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18(dd, J = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 4.10(dd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 3.98(t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.60(dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 2.20(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.07(s, 3H).

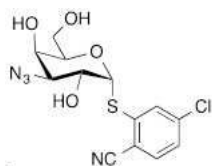
[0734] 4-클로로-2-설파닐벤조니트릴



[0735]

[0736] 4-클로로-2-플루오로-벤조니트릴(8.0g, 50.4mmol), NaHS·H₂O(50.4mmol, 4.006 g) 및 DMF(30ml)를 얼음 조에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디에틸에테르와 HCl(0.5 M) 사이에 분배시키고, 유기 상을 NaOH(2 M, 50ml)로 추출하고 수성 상을 약간 농축한 다음, HCl로 산성화하여 침전물을 얻고 건조시켜 표제 화합물(5.1g, 59%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.53(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.22(dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.15(s, 1H).

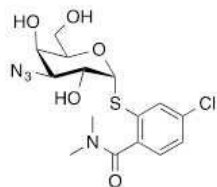
[0737] 4-클로로-벤조니트릴-2-일 2,4,6-트리-*O*-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



[0738]

[0739] 2,4,6-트리-*O*-아세틸-3-아지도-3-데옥시- β -D-갈락토피라노실 클로라이드 (9.6g, 27.3mmol), 4-클로로-2-설파닐벤조니트릴(5.1g, 30.06mmol), Cs₂CO₃(17.8g, 54.7mmol) 및 DMF(40ml)를 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, 디에틸에테르/EtOAc/aq. 사이에 분배시켰다. HCl/물, 유기상을 분리하고 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/EtOAc)에 적용하여 표제 화합물(5.63g, 42%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.69(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.39(dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 6.07(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.51(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.31(dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 4.68-4.60(m, 1H), 4.14(dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 4.05(dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 3.99(dd, *J* = 11.0, 3.2 Hz, 1H), 2.23(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.02(s, 3H).

[0740] 5-클로로-N,N'-디메틸-벤즈아미드-2-일 3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드



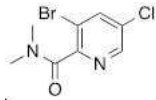
[0741]

[0742] EtOH(12ml) 중 4-클로로-벤조니트릴-2-일 2,4,6-트리-*O*-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드(200mg, 0.41mmol)의 용액 및 NaOH(수성 2M, 6ml)를 80°C에서 8시간 동안 교반하였다. 용액을 HCl(12M)로, pH 2-3으로 산성화하고 농축하고 MeOH를 첨가하였다. 형성된 현탁액을 여과하고 증발시켜 암갈색 잔류물을 얻었고, 이를 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 건조시키고, 증발시키고, 얻어진 카르복실산을 1-히드록시벤조 트리아졸 수화물(63mg, 0.41mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(79mg, 0.41mmol)와 함께 DMF(2ml)에 용해시켰다. 디메틸아민(0.41ml, THF 중 2M, 0.83mmol)을 혼합물에 첨가하고, 이를 40°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 HPLC(C₁₈, H₂O/MeCN/0.1% TFA)로 정제하고 동결 건조하여 표제 화합물을 백색 분말(53mg, 32%)로서 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.81(s, 1H), 7.38(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 8.2, 1H), 5.74(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.37(dd, *J* = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 4.24(t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.03(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.70(dd, *J* = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 3.65(dd, *J* = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 3.47(dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.12(s, 3H), 2.88(s, 3H). [C₁₅H₁₉C₁N₄O₅S]⁺(M+H)⁺에 대한 ESI-MS *m/z* 계산치: 403.1; 실측치: 403.1.

[0743] 중간체 33

[0744] 5-클로로-2-(디메틸 카르 바 모일)-3-피리딜 2,4,6-트리-*O*-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오- α -D-갈락토피라노시드

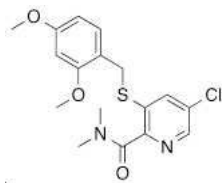
[0745] 3-브로모-5-클로로-N,N'-디메틸-피리딘-2-카르복스 아미드



[0746]

[0747] 디메틸아민(1.16ml, THF 중 2M, 2.31mmol)을 DMF(6ml) 및 Et3N(0.32ml, 2.31mmol) 중의 3-브로모-5-클로로-피리딘-2-카복실산(455mg, 1.92mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물(354mg, 2.31mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(443mg, 2.31mmol)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 22시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 증발시키고, 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/석유 에터)로 정제하여 표제 화합물(346mg, 68%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54-8.52(m, 1H), 7.97-7.95(m, 1H), 3.17(s, 3H), 2.87(s, 3H). [C₈H₈BrClN₂O]⁺(M+H)⁺에 대한 ESI-MS m/z 계산치: 263.0; 실측치: 262.9.

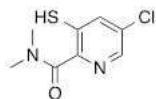
[0748] 5-클로로-3-[(2,4-디메톡시페닐)메틸술폰닐]-N,N'-디메틸-피리딘-2-카르복스아미드



[0749]

[0750] 1,4-디옥산(2ml) 중의 3-브로모-5-클로로-N,N'-디메틸-피리딘-2-카르복스아미드(346mg, 1.31mmol), Pd(dba)₂(45mg, 0.079mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(38mg, 0.066mmol)의 질소 퍼지 용액에, (2,4-디메톡시페닐)메탄 티올(266mg, 1.44mmol)의 1,4-디옥산(3ml) 용액 및 DIPEA(0.45ml, 2.63mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(332mg, 69%)을 얻었다. [C₁₇H₁₉ClN₂O₂]⁺(M+H)⁺에 대한 ESI-MS m/z 계산치: 367.1; 실측치: 367.1.

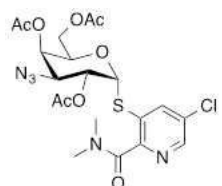
[0751] 5-클로로-N,N'-디메틸-3-술폰파닐-피리딘-2-카르복스 아미드



[0752]

[0753] TFA(1.5ml)를 5-클로로-3-[(2,4-디메톡시페닐)메틸술폰닐]-N,N'-디메틸-피리딘-2-카르복스아미드(332mg, 0.91mmol)의 DCM(3ml) 및 Et₃SiH(1.5ml) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(159mg, 81%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.31(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69(d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.34(s, 1H), 3.15(s, 3H), 2.93(s, 3H). [C₈H₉ClN₂OS]⁺(M+H)⁺에 대한 ESI-MS m/z 계산치: 217.0; 실측치: 217.0.

[0754] 5-클로로-2-(디메틸 카르 바 모일)-3-피리딜 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-1-티오-α-D-갈락토피라노 시드



[0755]

[0756] NaH(84mg, 오일 중 60%, 2.20mmol)를 5-클로로-N,N'-디메틸-3-술폰 파닐-피리딘-2-카르복스아미드(159mg, 0.73mmol) 및 2,4,6-트리-O-아세틸-3-아지도-3-데옥시-β-D-갈락토피라노실 클로라이드(385mg, 1.10mmol)의 DMF(5ml) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 2회 및

식염수로 1회 세척하고, 유기 상을 건조시키고 증발시키고 크로마토그래피(SiO₂, EtOAc/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물(202mg, 52%)을 얻었다. ¹H NMR(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.45(d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98(d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.05(d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.48(d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.28(dd, J = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 4.63(dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.13-4.09(m, 1H), 4.05(dd, J = 11.6, 7.7 Hz, 1H), 3.97(dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.16(s, 3H), 2.88(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.03(s, 3H). [C₂₀H₂₄ClN₅O₃S]⁺(M+H)⁺에 대한 ESI-MS m/z 계산치: 530.1; 실측치: 530.2.