



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년11월10일

(11) 등록번호 10-1567969

(24) 등록일자 2015년11월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 35/21 (2006.01) A61K 31/047 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01) C07C 43/23 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7015420

(22) 출원일자(국제) 2008년12월11일

심사청구일자 2013년12월11일

(85) 번역문제출일자 2010년07월12일

(65) 공개번호 10-2010-0098690

(43) 공개일자 2010년09월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/086472

(87) 국제공개번호 WO 2009/076550

국제공개일자 2009년06월18일

(30) 우선권주장

61/013,517 2007년12월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020070038572 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

테라코스, 인코포레이티드

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

(72) 발명자

첸, 위안웨이

미국 06473 코네티컷 노스 헤븐 블루 릿지 레인  
15

펑, 쿤

중국 201204 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 팡후아  
로드 310 빌딩 31 룸 401

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 13 항

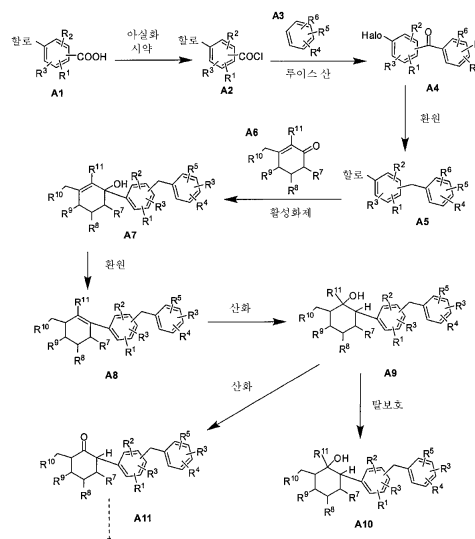
심사관 : 이정진

(54) 발명의 명칭 벤질페닐 시클로헥산 유도체 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 나트륨-의존성 글루코오스 공동수송체 SGLT에 대한 억제 효과를 나타내는 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 약제 조성물, 화합물을 제조하는 방법, 합성 중간체, 및 SGLT 억제에 의해서 영향을 받은 질환 및 질병을 치료하기 위해서 다른 치료제와 함께 또는 독립적으로 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**장, 릴리**

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 룽 산 로  
드 136 빌딩 2 룸 601

**엘브이, 빈후아**

중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 첸후이 로  
드 825 빌딩 42 룸 1303

**쉬, 바이후아**

중국 201200 상하이 푸둥 뉴 에어리어 이스트 후아  
시아 로드 1152 빌딩 9 룸 502

**둥, 지아지아**

중국 200120 상하이 푸둥 디스트릭트 상첵 로드  
1178 룸 301 넘버 15

**두, 지안**

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

**펑, 안**

미국 07657 뉴저지 리지필드 엘리자베스 스트리트  
850 2층

**수, 계**

중국 2012034 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 종지양  
타운 구양란 로드 1155 룸 301

**라자판, 바산타쿠말**

미국 92128 캘리포니아 샌디에고 #106 스톤 피크  
드라이브 11731

**시드, 브라이언**

미국 02114 매사추세츠 보스턴 후르츠 스트리트 55

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

삭제

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

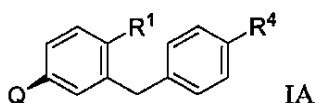
삭제

**청구항 13**

삭제

# 청구항 14

하기 화학식(IA)를 지니는 화합물:

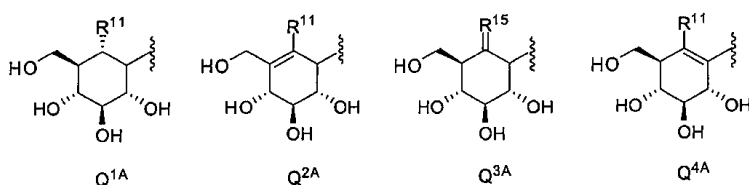


상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수소, 할로 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원이고;

R<sup>4</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬옥시, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬옥시, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 알케닐옥시, 및 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 알키닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원이고;

Q는 화학식 Q<sup>1A</sup> 내지 Q<sup>4A</sup>,



으로부터 선택된 구성원이고;

R<sup>11</sup>은 히드록시이고;

R<sup>15</sup>는 산소 및 CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원이고, 여기서, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 각각 독립적으로 수소 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원이다.

# 청구항 15

제 14항에 있어서, Q가 Q<sup>1A</sup> 및 Q<sup>3A</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원인 화합물.

# 청구항 16

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-시클로프로필벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-프로필벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-시클로헥실벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;

((1S,2R,3R,4S,5R,6R)-3-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-2,4,5,6-테트라히드록시시클로헥실)메틸 아세테이트;

(1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(2-(4-에틸벤질)페녹시)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-5-메틸렌시클로헥산-1,2,3-트리올;

(4S,5S,6R,7R,8R)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-8-(히드록시메틸)스피로[2.5]옥탄-5,6,7-트리올;

1-(4-(2-클로로-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-테트라히드록시-5-(히드록시메틸)시클로헥실)벤질)페닐)에탄논; 및

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-(1-히드록시에틸)벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

제 14항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전 및 죽상경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 SGLT에 의해서 매개된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제 조성물.

#### 청구항 19

치료 유효량의 제 14항의 화합물을 포함하는, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전 및 죽상경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 SGLT에 의해서 매개된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제 조성물.

#### 청구항 20

치료 유효량의 제 14항의 화합물을 포함하는, 당뇨병을 치료하기 위한 약제 조성물.

#### 청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 당뇨병이 1형 당뇨병인 약제 조성물.

#### 청구항 22

제 20항에 있어서, 상기 당뇨병이 2형 당뇨병인 약제 조성물.

#### 청구항 23

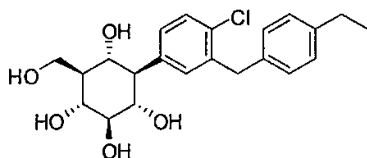
제 20항에 있어서, 상기 화합물이 항당뇨병제, 지질저하/지질조절(lipid-lowering/lipid-modulating) 약물, 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물, 항비만제, 항고혈압제, 항고요산혈증제(antihyperuricemic agent), 및 만성 심부전 또는 죽상경화증을 치료하기 위한 약물로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제와 조합 투여되는 약제 조성물.

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

하기 화학식의 화합물:



#### 청구항 26

치료 유효량의 제 25항의 화합물을 포함하는, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전 및 죽상경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 SGLT에 의해서 매개된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제 조성물.

#### 청구항 27

치료 유효량의 제 25항의 화합물을 포함하는, 당뇨병을 치료하기 위한 약제 조성물.

## 청구항 28

제 25항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨병 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전 및 죽상경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 SGLT에 의해서 매개된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제 조성물.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

### 관련 출원에 대한 참조

[0002]

본 출원은 2007년 12월 13일자 출원된 미국 가특허출원 제61/013,517호의 우선권을 주장하며, 이러한 가출원의 모든 내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0003]

### 연방정부 지원하의 조사 및 개발하에 이루어진 발명의 권리에 대한 진술

[0004]

적용대상 아님

## 배경 기술

[0005]

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

[0006]

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

[0007]

당뇨병 및 관련 장애에서 치료적 개입을 위한 한 가지 유망한 표적은 신장의 글루코오스 수송 시스템이다. 세포에 의한 글루코오스 수송은 촉진성(facilitative) ("수동") 글루코오스 수송체 (GLUT) 또는 나트륨 의존성 ("능동") 글루코오스 공동수송체(cotransporter) (SGLT)에 의해 수행된다. SGLT1은 주로 장 브러시 보더(intestinal brush border)에서 발견되며, SGLT2는 신장 근위세뇨관에 국재화되고 신장의 글루코오스 재흡수의 대부분을 담당하는 것으로 알려져 있다. 최근 연구는 신장 SGLT를 억제하는 것이 소변으로 배출되는 글루코오스의 양을 증가시킴으로써 고혈당증을 치료하기 위한 유용한 방법일 수 있음을 제시한다 (Arakawa K, et al., Br J Pharmacol 132:578-86, 2001; Oku A, et al., Diabetes 48:1794-1800, 1999). 이러한 치료 방법의 잠재성은 정상적인 혈청 글루코오스 수준의 존재 그리고 일반적인 신장 기능부전 또는 다른 질병의 부재하에서의 소변 글루코오스 배출을 특징으로 하는 명백히 양성인 증후군인 가족성 신장성 당뇨(familial renal glucosuria) 환자에서 SGLT2 유전자의 돌연변이가 일어난다는 최근 결과에 의해 추가로 뒷받침된다 (Santer R, et al., J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003). 따라서, SGLT, 특히 SGLT2를 억제하는 화합물은 항당뇨병 약물로서 사용하기에 유망한 후보물질이다. SGLT를 억제하기에 유용한 것으로 기재된 이전의 화합물은 시클로헥산 유도체(예컨대, WO2006011469호에 기재된 것들), C-글리코시드 유도체(예컨대, US6414126호, US20040138439호, US20050209166호, US20050233988호, WO2005085237호, US7094763호, US20060009400호, US20060019948호,

US20060035841호, US20060122126호 및 W02006108842호에 기재된 것들), 0-글리코시드 유도체(예컨대, US6683056호, US20050187168호, US20060166899호, US20060234954호, US20060247179호 및 US20070185197호에 기재된 것들), 스피로케탈-글리코시드 유도체(W02006080421호에 기재된 것들), 및 티오-글루코피라노시드 유도체(예컨대, US20050209309호 및 W02006073197호에 기재된 것들)을 포함한다.

## 발명의 내용

[0008] 발명의 간단한 요약

[0009] 본 발명은 나트륨-의존성 글루코오스 공동수송체 SGLT에 대한 억제 효과를 지니는 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 약제 조성물, 화합물을 제조하는 방법, 합성 중간체, 및 SGLT 억제에 의해서 영향을 받은 질환 및 질병을 치료하기 위해서 다른 치료제와 함께 또는 독립적으로 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

## 도면의 간단한 설명

[0010] 도 1 및 도 2는 본 발명의 화합물에 대한 일반적인 합성 반응식을 제공한다.

도 3 내지 도 8은 하기 실시예중의 화합물에 대한 더욱 특정된 합성 반응식을 제공한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 발명의 상세한 설명

[0012] 정의

[0013] 본원에서 사용된 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드로부터 선택된 일가 할로젠 라디칼 또는 원자를 의미한다. 바람직한 할로 기는 플루오로, 클로로 및 브로모이다.

[0014] 본원에 사용된 용어 "적절한 치환기"는 화학적으로 그리고 약제학적으로 허용되는 기, 즉, 본 발명의 화합물의 제조를 현저하게 간섭하지 않거나 본 발명의 화합물의 효능을 무효화시키지 않는 잔기를 의미한다. 이러한 적절한 치환기는 당업자에 의해 통상적으로 선택될 수 있다. 적절한 치환기는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬)C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클로알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클로알킬)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클로알킬)C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클로알킬)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 히드록시, 카르복시, 옥소, 설파닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬설파닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아르알콕시, 헤테로아르알콕시, 니트로, 시아노, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노, 카르바모일, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)카르보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시)카르보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노카르보닐, 디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)설폰 및 아릴설폰으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 적절한 치환기로서 상기 열거된 기들은 적절한 치환기가 추가로 치환되거나 비치환될 수 있다는 것을 제외하고는 이하 정의한 바와 같다.

[0015] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알킬"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 지시된 탄소 원자수를 지닌 1가의 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 상기 라디칼은 선형 또는 분지형 사슬일 수 있고, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 알킬 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, 이소프로필, 이소부틸, 이소펜틸, 아밀, 2차-부틸, 3차-부틸, 3차-펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-도데실, n-테트라데실, n-헥사데실, n-옥타데실, n-에이코실 등을 포함한다. 바람직한 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

[0016] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 지시된 탄소 원자수 및 하나 이상의 탄소-탄소 2중 결합을 지닌 1가의 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 상기 라디칼은 E 또는 Z 형태로 존재하는 선형 또는 분지형 사슬일 수 있고, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 알케닐 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 비닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부테닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 4-메틸-2-펜테닐, 1,3-펜타디에닐, 2,4-펜타디에닐, 1,3-부타디에닐 등을 포함한다. 바람직한 알케닐 기는 비닐, 1-프로

페닐 및 2-프로페닐을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

[0017] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 지시된 탄소 원자수 및 하나 이상의 탄소-탄소 3중 결합을 지닌 1가의 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 상기 라디칼은 선형 또는 분지형 사슬일 수 있고, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 알킬닐 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부틸닐, 2-부틸닐, 1-펜틸닐, 2-펜틸닐, 3-메틸-1-펜틸닐, 3-펜틸닐, 1-헥실닐, 2-헥실닐, 3-헥실닐 등을 포함한다. 바람직한 알킬닐 기는 에틸닐, 1-프로피닐 및 2-프로피닐을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

[0018] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 카르보시클릭 고리를 형성하는 3개 이상의 탄소를 지닌 1가의 지환족(alicyclic) 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다. 시클로알킬 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐 등을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

[0019] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "시클로알케닐"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 카르보시클릭 고리를 형성하는 3개 이상의 탄소 및 하나 이상의 탄소-탄소 2중 결합을 지닌 1가의 지환족 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다. 시클로알케닐의 예시적인 예들은 비제한적으로 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 등을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 시아노, 니트로 및 아미노를 포함한다.

[0020] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알킬렌", "알케닐렌", "시클로알킬렌" 및 "시클로알케닐렌"은 각각 상기 정의한 바와 같은 용어인 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐 라디칼로부터 수소 원자의 제거에 의해 형성되는 2가의 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0021] 본원에서 사용된 용어 "(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬렌)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌)"은 본원에서 그 용어가 정의된 바와 같은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬렌 라디칼을 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬렌 라디칼과 결합시킴으로써 형성되는 2가 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0022] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "아릴"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 카르보시클릭 고리를 형성하는 6개 내지 10개의 탄소 원자를 지닌 1가의 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다. 아릴 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐 등을 포함한다. 바람직한 아릴 기는 페닐 및 나프틸이며, 이는 할로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된 동일하거나 상이한 적절한 치환기에 의해 단일치환 또는 이중치환되거나 비치환된다.

[0023] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "헤테로시클로알킬"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 고리내의 하나 이상의 탄소가 N, S 및 O로부터 선택된 헤테로원자에 의해 대체된, 상기 정의한 바와 같은 시클로알킬 기를 지칭한다. 헤테로시클로알킬의 예시적인 예들은 비제한적으로 피롤리딘, 테트라히드로푸라닐, 피페라지닐, 테트라히드로피라닐 등을 포함한다.

[0024] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 단독으로 또는 결합된 형태로, 2개 내지 9개의 탄소 및 N, S 및 O로부터 선택된 1개 내지 4개의 헤테로원자를 지니며 5원 내지 10원 모노시클릭 또는 융합된 바이시클릭 고리를 형성하는 1가의 방향족 헤테로시클릭 라디칼을 지칭하며, 명시된 경우, 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다. 헤테로아릴 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 피리딘, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조트리아지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리딘, 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 5원 또는 6원 모노시클릭 헤테로아릴 고리는 피리딘, 피리다지닐, 피라지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아



졸릴, 피롤릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐 등을 포함한다. 1개 내지 4개의 헤테로원자를 지닌 8원 내지 10원 바이시클릭 헤테로아릴 고리는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조트리아지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 이소벤조푸릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 티에노피리디닐, 티에노피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 이미다조피리디닐, 벤조티악솔릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 인다졸릴 등을 포함한다. 바람직한 임의적인 적절한 치환기는 할로, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시로부터 선택된 1개 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기를 포함한다.

[0025] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "알콕시" 및 "알킬옥시"는 단독으로 또는 결합된 형태로, 알킬-O-형태의 지방족 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬은 상기 정의한 바와 같다. 알콕시 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 부톡시, 이소부톡시, 3차 부톡시, 펜톡시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 3차 펜톡시, 헥속시, 이소헥속시, 헵톡시, 옥톡시 등을 포함한다. 바람직한 알콕시 기는 메톡시 및 에톡시를 포함한다.

[0026] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 상기 기재된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭한다. 할로알킬 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 클로로메틸, 디클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리클로로에틸 등을 포함한다.

[0027] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로겐으로 치환된 상기 기재된 바와 같은 알콕시 라디칼을 지칭한다. 할로알콕시 기의 예시적인 예들은 비제한적으로 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시 등을 포함한다.

[0028] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "아르알킬"은 상기 기재된 바와 같은 아릴기로 치환된 상기 기재된 바와 같은 1 내지 6개의 탄소의 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0029] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "헤테로아르알킬"은 상기 기재된 바와 같은 헤테로아릴기로 치환된 상기 기재된 바와 같은 1 내지 6개의 탄소원자의 알킬 라디칼을 지칭한다.

[0030] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "아르알콕시"는 상기 기재된 바와 같은 아릴기로 치환된 상기 기재된 바와 같은 1 내지 6개의 탄소의 알콕시 라디칼을 지칭한다.

[0031] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "헤테로아르알콕시" 상기 기재된 바와 같은 헤테로아릴기로 치환된 상기 기재된 바와 같은 1 내지 6개의 탄소의 알콕시 라디칼을 지칭한다.

[0032] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "카르바모일"은 -C(O)NH(R) 형태의 1가 라디칼을 지칭하며, 여기서 R은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 또는 아릴이고 이들 용어는 상기 정의한 바와 같다.

[0033] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "디-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)아미노" 및 "디-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아미노"는 단독으로 또는 결합된 형태로, 각각 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된 2개의 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다.

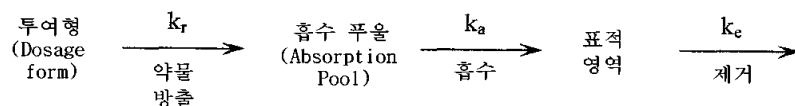
[0034] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 및 "치료"는 이러한 용어가 적용되는 질병 또는 질환 또는 이러한 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키거나, 상기 질병 또는 질환 또는 이의 증상의 진행을 지체 또는 반전시키거나, 상기 질병 또는 질환 또는 이의 증상을 완화 또는 예방시키는 것을 지칭한다.

[0035] 본원에 사용된 용어 "투여하는"이란 피검체로의 경구 투여, 좌제로서 투여, 국소 접촉(topical contact), 정맥내, 복강내, 근내, 병변내, 비내 또는 피하 투여, 또는 서방형(slow-release) 장치, 예를 들어 미니-삼투 펌프(mini-osmotic pump)의 이식을 의미한다. 투여는 비경구 및 경점막(transmucosal) (예를 들어, 경구, 비강, 질, 직장 또는 경피) 경로를 포함하는 임의의 경로에 의해 이루어진다. 비경구 투여는 예를 들어 정맥내, 근내, 세동맥내(intra-arteriole), 피내, 피하, 복강내, 심실내 및 두개내 투여를 포함한다. 다른 전달 방식은 비제한적으로 리포솜 제형, 정맥내 주입, 경피 패치 등을 사용하는 것을 포함한다.

[0036] 본원에 사용된 용어 "전구약물(prodrug)"은 투여 후에 특정한 화학적 또는 생리학적 작용을 통해 생체내에서 생물학적으로 활성인 화합물을 방출하는 전구체 화합물을 지칭한다 (예를 들어, 전구약물은 생리적 pH에 도달시에 또는 효소 작용을 통해 생물학적으로 활성인 화합물로 전환됨). 전구약물 자체는 요망되는 생물학적 활성을 기여하거나 지닐 수 있다.

[0037] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 비제한적으로 시험관내 합성 또는 인시튜(in situ) 또는 생체내 생성을 포함하는 임의의 수단에 의해 생성된 분자를 지칭한다.

[0038] "조절 방출", "지속 방출", "연장 방출" 및 "시한 방출(timed release)"은 상호교환적으로 약물의 방출이 즉시적이지 않은 임의의 약물 함유 제형을 지칭하는 것으로 의도되는데, 즉, "조절 방출" 제형의 경우, 경구 투여는 흡수 풀(pool)내로의 약물의 즉시 방출을 초래하지 않는다. 상기 용어들은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]에 정의된 "비즉시 방출(nonimmediate release)"과 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 논의되는 바와 같이, 즉시 및 비즉시 방출은 하기 도식을 참조로 하여 속도론적으로 정의될 수 있다:



[0039]

[0040] "흡수 풀"이란 특정 흡수 부위에 투여되는 약물의 용액을 나타내고,  $k_r$ ,  $k_a$  및  $k_e$ 는 각각 (1) 제형으로부터의 약물의 방출, (2) 흡수 및 (3) 제거에 대한 1차 속도 상수이다. 즉시 방출 투여형의 경우, 약물 방출에 대한 속도 상수  $k_r$ 은 흡수 속도 상수  $k_a$  보다 훨씬 크다. 조절 방출 제형의 경우, 그 반대가 성립하는데, 즉,  $k_r \ll k_a$ 이며, 그 결과 투여형(dosage form)으로부터의 약물의 방출 속도는 표적 영역으로의 약물의 전달에서 속도 제한 단계가 된다.

[0041] "지속 방출" 및 "연장 방출"이란 용어는 연장된 시간, 예를 들어 12시간 또는 그 보다 긴 시간에 걸쳐 약물의 점진적인 방출을 제공하지만 바람직하게는 반드시 그런 것은 아니지만 연장된 시간에 걸쳐 약물의 실질적으로 일정한 혈중 수준을 초래하는 약물 제형을 지칭하도록 이들 용어의 통상적인 의미로 사용된다

[0042] 본원에 사용된 용어 "지연 방출"은 온전한 상태로 위를 통과하여 소장에서 용해되는 약제 제제를 지칭한다.

#### [0043] 일반적 사항

[0044] 본 발명은 나트륨 의존성 글루코오스 공동수송체인 SGLT, 바람직하게는 SGLT2에 대해 억제 효과를 지닌 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명에 따른 일부 화합물은 나트륨 의존성 글루코오스 공동수송체인 SGLT1에 대해 억제 효과를 지닌다. SGLT를 억제하는 능력으로 인해, 본 발명의 화합물은 SGLT 활성, 특히 SGLT2 활성의 억제에 의해 영향을 받는 임의의 그리고 모든 질환 및 질병의 치료 및/또는 예방을 위해 적합하다. 따라서, 본 발명의 화합물은 비제한적으로 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증(hyperglycemia), 당뇨 합병증 (예를 들어, 망막병증, 신장병증 [예를 들어, 진행성 신장병], 신경병증, 궤양, 미세혈관병증(microangiopathy) 및 거대혈관병증(macroangiopathy), 및 당뇨병 족부 질병), 인슐린 내성, 대사 증후군(metabolic syndrome) (X 증후군), 고인슐린혈증(hyperinsulinemia), 고혈압, 고요산혈증(hyperuricemia), 비만, 부종(edema), 이상지질혈증(dyslipidemia), 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 질병을 포함하는 질병 및 질환, 특히 대사 장애의 예방 및 치료를 위해 적합하다.

[0045] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 전구약물을 제공한다.

[0046] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 중에 유효량의 본 발명에 따른 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0047] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 합성 중간체 및 방법을 제공한다.

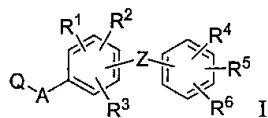
[0048] 또한, 본 발명은 SGLT 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 질병 및 질환을 치료하기 위해 본 발명에 따른 화합물을 독립적으로 사용하거나 다른 치료제와 병용하여 사용하는 방법을 제공한다.

[0049] 또한, 본 발명은 SGLT 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 질병 및 질환을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위해 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

#### [0050] 상세한 구체예

#### [0051] 화합물 및 제조 방법

[0052] 일면으로, 본 발명은 화학식(I)의 화합물을 제공한다:

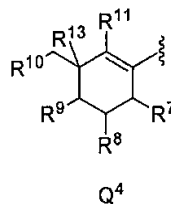
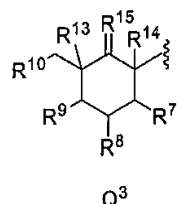
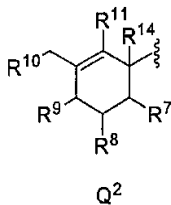
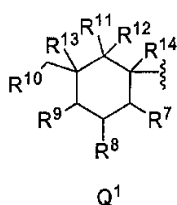


[0053]

[0054] 상기 식에서,

[0055] A는 산소; NH; 메틸렌; 또는 단일 결합을 나타내고;

[0056] Q는 다음 화학식 Q<sup>1</sup> 내지 Q<sup>4</sup>,



[0057]

[0058] 중 하나로부터 선택되고;

[0059] 여기서, 파형 선은 분자의 나머지 부분에 대한 결합 지점을 나타내고;

[0060] Z는 산소; 황; SO; SO<sub>2</sub>; 1,1-시클로프로필렌; 카르보닐; 또는 할로, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬 및 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체로 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌을 나타내고;

[0061] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬옥시, 시아노, 아미노 또는 니트로를 나타내고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않으며 염소, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해서 일치환 또는 이치환될 수 있고, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서, 하나 또는 두 개의 메틸렌기는 NR<sup>a</sup>, O, S, CO, SO 또는 SO<sub>2</sub>에 의해서 서로 독립적으로 대체되거나 대체되지 않고, 하나 또는 두 개의 메틸렌기는 N에 의해서 대체되거나 대체되지 않거나,

[0062] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 페닐 고리의 두 개의 인접한 C 원자에 결합되는 경우에는, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가 함께 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 알킬렌, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 알케닐렌 또는 부타디에닐렌 브릿지를 형성하도록 결합될 수 있고, 그러한 브릿지는 부분적으로 또는 완전히 불소화될 수 있으며 염소, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알콕시 및 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해서 일치환 또는 이치환될 수 있고, 하나 또는 두 개의 메틸렌기는 O, S, CO, SO, SO<sub>2</sub> 또는 NR<sup>a</sup>에 의해서 서로 독립적으로 대체되거나 대체되지 않고, 하나 또는 두 개의 메틸렌기는 N에 의해서 대체되거나 대체되지 않고;

[0063] R<sup>4</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬옥시, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알케닐옥시, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬옥시, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알

키닐) $C_1-C_3$  알킬옥시, (아릴) $C_1-C_3$  알킬옥시, (헤테로아릴) $C_1-C_3$  알킬옥시, ( $C_3-C_{10}$  시클로알킬) $C_1-C_3$  알킬, ( $C_3-C_{10}$  시클로알킬) $C_1-C_3$  알킬옥시, ( $C_5-C_{10}$  시클로알케닐) $C_1-C_3$  알킬, ( $C_5-C_{10}$  시클로알케닐) $C_1-C_3$  알킬옥시, ( $C_1-C_4$  알킬옥시) $C_1-C_3$  알킬, ( $C_3-C_7$  시클로알킬옥시) $C_1-C_3$  알킬, ( $C_3-C_7$  시클로알킬옥시) $C_2-C_4$  알케닐, ( $C_3-C_7$  시클로알킬옥시) $C_2-C_4$  알키닐, ( $C_3-C_7$  시클로알킬옥시) $C_1-C_3$  알킬옥시, ( $C_1-C_4$  알킬아미노) $C_1-C_3$  알킬, 디-( $C_1-C_3$  알킬아미노) $C_1-C_3$  알킬, 트리-( $C_1-C_4$  알킬)실릴- $C_1-C_6$  알킬, 트리-( $C_1-C_4$  알킬)실릴- $C_2-C_6$  알케닐, 트리-( $C_1-C_4$  알킬)실릴- $C_2-C_6$  알키닐, 트리-( $C_1-C_4$  알킬)실릴- $C_1-C_6$  알킬옥시, ( $C_3-C_7$  시클로알킬) $C_2-C_5$  알케닐, ( $C_3-C_7$  시클로알킬) $C_3-C_5$  알케닐옥시, ( $C_3-C_7$  시클로알킬) $C_3-C_5$  알키닐옥시, ( $C_5-C_8$  시클로알케닐) $C_3-C_5$  알케닐옥시, ( $C_5-C_8$  시클로알케닐) $C_3-C_5$  알키닐옥시,  $C_3-C_6$  시클로알킬리텐메틸, ( $C_1-C_4$  알킬)카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로아릴카르보닐, 아미노카르보닐, ( $C_1-C_4$  알킬)아미노카르보닐, 디-( $C_1-C_3$  알킬)아미노카르보닐, 히드록시카르보닐, ( $C_1-C_4$  알킬옥시)카르보닐,  $C_1-C_4$  알킬아미노, 디-( $C_1-C_3$  알킬)아미노, ( $C_1-C_4$  알킬)카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 헤테로아릴카르보닐아미노,  $C_1-C_4$  알킬설포닐아미노, 아릴설포닐아미노,  $C_1-C_4$  알킬설포닐,  $C_1-C_4$  알킬설피닐,  $C_1-C_4$  알킬설포닐,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬설포닐,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬설피닐,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬설포닐,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐설포닐,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐설피닐,  $C_5-C_{10}$  시클로알케닐설포닐, 아릴설포닐, 아릴설피닐 또는 아릴설포닐을 나타내고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않고 염소, 히드록시,  $C_1-C_3$  알콕시 및  $C_1-C_3$  알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해서 일치환 또는 이치환될 수 있고, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서, 하나 또는 두 개의 메틸렌 기는  $NR^a$ , O, S, CO, SO 또는  $SO_2$ 에 의해서 서로 독립적으로 대체되거나 대체되지 않으며, 하나 또는 두 개의 메틸렌 기는 N에 의해서 대체되거나 대체되지 않을 수 있고;

[0064]

$R^5$  및  $R^6$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 니트로, 히드록시,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_1-C_3$  알킬옥시 또는  $C_3-C_{10}$  시클로알킬옥시를 나타내고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않고 염소, 히드록시,  $C_1-C_3$  알콕시 및  $C_1-C_3$  알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해서 일치환 또는 이치환될 수 있고, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서, 하나 또는 두 개의 메틸렌 기는  $NR^a$ , O, S, CO, SO 또는  $SO_2$ 에 의해서 서로 독립적으로 대체되거나 대체되지 않으며, 하나 또는 두 개의 메틸렌 기는 N에 의해서 대체되거나 대체되지 않을 수 있거나,

[0065]

$R^5$  및  $R^6$ 이 페닐 고리의 두 개의 인접 C 원자에 결합되는 경우,  $R^5$  및  $R^6$ 이 함께  $C_3-C_5$  알킬렌,  $C_3-C_5$  알케닐렌 또는 부타디에닐렌 브릿지를 형성하도록 결합될 수 있거나 그렇지 않고, 그러한 브릿지는 부분적으로 또는 완전히 불소화될 수 있으며 염소, 히드록시,  $C_1-C_3$  알콕시 및  $C_1-C_3$  알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해서 일치환 또는 이치환될 수 있고, 하나 또는 두 개의 메틸렌 기는 O, S, CO, SO,  $SO_2$  또는  $NR^a$ 에 의해서 서로 독립적으로 대체되거나 대체되지 않고, 하나 또는 두 개의 메틸렌 기는 N에 의해서 대체될 수 있고;

[0066]

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 히드록시, ( $C_1-C_{18}$  알킬)카르보닐옥시, ( $C_1-C_{18}$  알킬)옥시카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 아릴-( $C_1-C_3$  알킬)카르보닐옥시, ( $C_3-C_{10}$  시클로알킬)카르보닐옥시, 수소, 할로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐, ( $C_3-C_{10}$  시클로알킬) $C_1-C_3$  알킬, ( $C_5-C_7$  시클로알케닐) $C_1-C_3$  알킬, (아릴) $C_1-C_3$  알킬, (헤테로아릴) $C_1-C_3$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬옥시,  $C_2-C_6$  알케닐옥시,  $C_2-C_6$  알키닐옥시,  $C_3-C_7$  시클로알킬옥시,  $C_5-C_7$  시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, ( $C_3-C_7$  시클로알킬) $C_1-C_3$  알킬옥시, ( $C_5-C_7$  시클로알케닐) $C_1-C_3$  알킬옥시, (아릴) $C_1-C_3$  알킬옥시, (헤테로아릴) $C_1-C_3$  알킬옥시, 아미노카르보닐, 히드록시카르보닐, ( $C_1-C_4$  알킬)아미노카르보닐, 디-( $C_1-C_3$  알킬)아미노카르보닐, ( $C_1-C_4$  알킬옥시)카르보닐, (아미노카르보닐) $C_1-C_3$  알킬, ( $C_1-C_4$  알킬)아미노카르보닐-( $C_1-C_3$ )알킬, 디-( $C_1-C_3$  알킬)아미노카르보닐-( $C_1-C_3$ )알킬, (히드록시카르보닐) $C_1-C_3$  알킬, ( $C_1-C_4$  알킬옥시)카르보닐-( $C_1-C_3$ )알킬, ( $C_3-C_7$  시클로알킬옥시) $C_1-C_3$  알킬, ( $C_5-C_7$  시클로알케닐옥시) $C_1-C_3$  알킬, (아릴옥

시) $C_1-C_3$  알킬, (헤테로아릴옥시) $C_1-C_3$  알킬,  $C_1-C_4$  알킬설폰옥시, 아릴설폰옥시, (아릴) $C_1-C_3$  알킬설폰옥시, 트리메틸실릴옥시, t-부틸디메틸실릴옥시, 또는 시아노를 나타내고; 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않고 염소, 히드록시,  $C_1-C_3$  알콕시 및  $C_1-C_3$  알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해서 일치환 또는 이치환될 수 있고, 시클로알킬 및 시클로알케닐 기 또는 부분에서, 하나 또는 두 개의 메틸렌 기는  $NR^a$ , O, S, CO, SO 또는  $SO_2$ 에 의해서 서로 독립적으로 대체되거나 대체되지 않고;

[0067] 임의로,  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 이들이 결합되는 탄소원자와 함께 조합되어 5- 내지 7-원 융합 시클로알칸 또는 시클로알켄 고리를 형성하고, 그러한 고리는 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않고 염소, 히드록시,  $C_1-C_3$  알콕시 및  $C_1-C_3$  알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해서 일치환 또는 이치환될 수 있고, 시클로알킬 및 시클로알케닐 고리에서, 하나 또는 두 개의 메틸렌 기는  $NR^a$ , O, S, CO, SO 또는  $SO_2$ 에 의해서 서로 독립적으로 대체되거나 대체되지 않고;

[0068]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_1-C_6$  알킬옥시,  $C_2-C_6$  알케닐옥시,  $C_2-C_6$  알키닐옥시 또는  $C_3-C_6$  시클로알킬옥시를 나타내고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 시클로알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않거나,

[0069]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 임의로, 이들이 결합되는 탄소원자와 함께, 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않을 수 있으며 염소, 히드록시,  $C_1-C_3$  알콕시 및  $C_1-C_3$  알킬로부터 선택된 동일하거나 상이한 치환체에 의해서 일치환 또는 이치환될 수 있는  $C_3-C_7$  스피로시클로알칸 고리를 형성하도록 함께 결합될 수 있고;

[0070] Q가  $Q^1$ 이고  $R^{11}$  및  $R^{12}$  둘 모두가 수소인 경우,  $R^{10}$  또는  $R^{14}$ 중 하나 이상이 할로이거나  $R^{13}$ 이 수소가 아니거나  $R^{14}$ 가  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬옥시,  $C_5-C_7$  시클로알케닐옥시,  $(C_3-C_{10}$  시클로알킬) $C_1-C_3$  알킬옥시,  $(C_3-C_7$  시클로알킬) $C_3-C_5$  알케닐옥시,  $(C_3-C_7$  시클로알킬) $C_3-C_5$  알키닐옥시,  $(C_5-C_{10}$  시클로알케닐) $C_1-C_3$  알킬옥시,  $(C_5-C_8$  시클로알케닐) $C_3-C_5$  알케닐옥시 또는  $(C_5-C_8$  시클로알케닐) $C_3-C_5$  알키닐옥시이거나,

[0071] Q가  $Q^2$ 이고  $R^{11}$ 이 수소인 경우, 적어도  $R^{10}$ 이 할로이거나  $R^4$ 가  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬옥시,  $C_5-C_7$  시클로알케닐옥시,  $(C_3-C_{10}$  시클로알킬) $C_1-C_3$  알킬옥시,  $(C_3-C_7$  시클로알킬) $C_3-C_5$  알케닐옥시,  $(C_3-C_7$  시클로알킬) $C_3-C_5$  알키닐옥시,  $(C_5-C_{10}$  시클로알케닐) $C_1-C_3$  알킬옥시,  $(C_5-C_8$  시클로알케닐) $C_3-C_5$  알케닐옥시 또는  $(C_5-C_8$  시클로알케닐) $C_3-C_5$  알키닐옥시이거나,

[0072] Q가  $Q^4$ 이고  $R^{11}$ 이 수소인 경우, 적어도  $R^{10}$ 이 할로이거나  $R^{13}$ 이 수소가 아니거나  $R^4$ 가  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬옥시,  $C_5-C_7$  시클로알케닐옥시,  $(C_3-C_{10}$  시클로알킬) $C_1-C_3$  알킬옥시,  $(C_3-C_7$  시클로알킬) $C_3-C_5$  알케닐옥시,  $(C_3-C_7$  시클로알킬) $C_3-C_5$  알키닐옥시,  $(C_5-C_{10}$  시클로알케닐) $C_1-C_3$  알킬옥시,  $(C_5-C_8$  시클로알케닐) $C_3-C_5$  알케닐옥시 또는  $(C_5-C_8$  시클로알케닐) $C_3-C_5$  알키닐옥시이고;

[0073]  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 할로,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬,  $C_1-C_6$  알킬옥시,  $C_2-C_6$  알케닐옥시,  $C_2-C_6$  알키닐옥시 또는  $C_3-C_6$  시클로알킬옥시를 나타내고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 시클로알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않고;

[0074]  $R^{15}$ 는 독립적으로 산소 또는  $CR^bR^c$ 를 나타내고;

[0075]  $R^a$ 는 독립적으로 수소,  $C_1-C_4$  알킬 또는  $(C_1-C_4$  알킬)카르보닐을 나타내고, 여기서, 알킬 기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않을 수 있고;

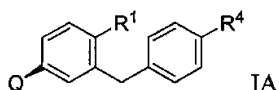


- [0076]  $R^b$  및  $R^c$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로 또는  $C_1$ - $C_4$  알킬을 나타내고, 여기서, 알킬 기는 부분적으로 또는 완전히 불소화되거나 불소화되지 않을 수 있다.
- [0077] 페닐 기상의 치환기의 결합이 페닐 고리의 중심 근처에서 종결되는, 상기에서 그리고 하기에서 사용되는 모양은 달리 언급되지 않는 한 이러한 치환기가 수소 원자를 함유하는 페닐 기의 임의의 자유로운 위치에 결합될 수 있음을 의미한다.
- [0078] 본 발명은 화학식(I)의 화합물의 모든 호변이성질체 및 입체이성질체를 혼합물 형태로 또는 순수하거나 실질적으로 순수한 형태로 포함한다. 본 발명의 화합물은 탄소 원자에서 비대칭 중심을 지닐 수 있고, 이에 따라 화학식(I)의 화합물은 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 형태로 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 모든 형태 이성질체 (예를 들어, 시스 및 트랜스 이성질체)와 모든 광학 이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체), 라세미, 부분입체이성질체 및 이러한 이성질체들의 다른 혼합물 뿐만 아니라 용매화물, 수화물, 동형(isomorph), 다형(polymorph) 및 호변이성질체가 본 발명의 범위에 속한다. 본 발명에 따른 화합물은 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물을 출발 물질로서 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 생성물은 크로마토그래피, 분별 결정 또는 당업자에게 공지된 다른 방법에 의해 분리될 수 있다.
- [0079] 또한, 본 발명은 화학식(I)의 화합물의 전구약물을 제공한다. 본 발명의 화합물의 전구약물은 비제한적으로 카르복실레이트 에스테르, 카르보네이트 에스테르, 헤미-에스테르(hemi-ester), 포스포러스 에스테르(phosphorus ester), 니트로 에스테르, 설페이트 에스테르, 설펝사이드, 아마이드, 카르바메이트, 아조 화합물, 포스포아미드, 글리코사이드, 에테르, 아세탈 및 케탈을 포함한다. 전구약물 에스테르 및 카르보네이트는 예를 들어 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 화학식(I)의 화합물의 하나 이상의 히드록실 기를 알킬, 알콕시 또는 아릴 치환된 아실화 시약과 반응시켜서 메틸 카르보네이트, 아세테이트, 벤조에이트, 피발레이트 등을 생성시킴으로써 형성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 전구약물 에스테르의 예시적인 예들은 비제한적으로 카르복실 잔기를 지닌 화학식(I)의 화합물로서, 자유 수소(free hydrogen)가  $C_1$ - $C_4$  알킬,  $C_1$ - $C_7$  알카노일옥시메틸, 1-(( $C_1$ - $C_5$ )알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1-(( $C_1$ - $C_5$ )알카노일옥시)-에틸,  $C_1$ - $C_5$  알콕시카르보닐옥시메틸, 1-(( $C_1$ - $C_5$ )알콕시카르보닐옥시)에틸, 1-메틸-1-(( $C_1$ - $C_5$ )알콕시카르보닐옥시)에틸, N-(( $C_1$ - $C_5$ )알콕시카르보닐)아미노메틸, 1-(N-(( $C_1$ - $C_5$ )알콕시카르보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N-( $C_1$ - $C_2$ )알킬아미노( $C_2$ - $C_3$ )알킬 (예를 들어, 베타-디메틸아미노에틸), 카르바모일-( $C_1$ - $C_2$ )알킬, N,N-디( $C_1$ - $C_2$ )알킬카르바모일-( $C_1$ - $C_2$ )알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노( $C_2$ - $C_3$ )알킬에 의해 대체된 화학식(I)의 화합물을 포함한다. 올리고펩티드 변형 및 생분해성 중합체 유도체 (예를 들어 문헌 [Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995]에 기재된 것들)이 본 발명의 범위에 속한다. 적절한 전구약물을 선택하고 제조하는 방법은 예를 들어 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975]; 문헌 [H. Bundgaard, "Design of Prodrugs," Elsevier, 1985]; 및 문헌 ["Bioreversible Carriers in Drug Design," ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있다.
- [0080] 또한, 본 발명은 화학식(I)의 화합물 및 이의 전구약물의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 염기성 화합물의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉, 약리학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염 (예를 들어, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 바이타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트 (1,1'-메틸렌-비스-2-히드록시-3-나프토에이트) 염)을 형성하는 것들이다. 본 발명의 산성 화합물의 약제학적으로 허용되는 염기 염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 염기는 비제한적으로 약리학적으로 허용되는 양이온, 예를 들어 알칼리 금속 양이온 (예를 들어, 칼륨, 리튬 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘), 암모늄 또는 수용성 아민 부가염, 예를 들어 N-메틸글루타민 (메글루민 (meglumine)), 및 저급 알카놀암모늄 및 약제학적으로 허용되는 유기 아민 (예를 들어, 메틸아민, 에틸아민, 프로필아민, 디메틸아민, 트리에탄올아민, 디에틸아민, t-부틸아민, t-옥틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸렌디아민, 히드록시에틸아민, 모르폴린, 피페라진, 데히드로아비에틸아민(dehydroabietylamine), 리신 및 구아니딘)의 다른 염기 염으로부터 유래된 것들을 포함하는, 상기 화합물과의 비독성 염기 염을 형성하는 것들이

다.

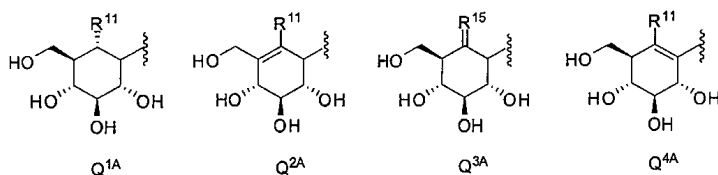
- [0081] 또한, 본 발명은 동위원소로 표지된 화학식(I)의 화합물로서, 하나 이상의 원자가 특정 원자 질량 또는 질량수를 지닌 하나 이상의 원자에 의해 대체된 화학식(I)의 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예들은 비제한적으로 수소, 탄소, 질소, 산소, 플루오르, 황 및 염소의 동위원소 (예를 들어,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$  및  $^{36}\text{Cl}$ )를 포함한다. 동위원소로 표지된 화학식(I)의 화합물 및 이의 전구약물 뿐만 아니라 동위원소로 표지된 화학식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 전구약물이 본 발명의 범위에 속한다. 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물은 이러한 화합물 및 이의 전구약물과 대사물의 조직 분포를 결정하는 데에 유용한데, 이러한 결정을 위해 바람직한 동위원소는  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 를 포함한다. 또한, 특정한 경우, 중수소 ( $^2\text{H}$ )와 같은 보다 무거운 동위원소에 의한 치환은 증가된 대사 안정성을 제공할 수 있으며, 이는 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 조건과 같은 치료적 이점을 제공한다. 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물 및 이의 전구약물은 동위원소로 표지되지 않은 시약 대신 동위원소로 표지된 시약을 사용함으로써 본원에 기재된 방법에 따라 일반적으로 제조될 수 있다.
- [0082] 바람직한 구체예에서, A는 산소 또는 단일 결합을 나타낸다. 특히 바람직한 구체예에서, A는 단일 결합을 나타낸다.
- [0083] 바람직한 구체예에서, Z는 산소, 황, 또는 할로, 히드록시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알콕시,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  시클로알킬 및  $\text{C}_3\text{-C}_6$  시클로알킬옥시로부터 독립적으로 선택된 하나 내지 두 개의 치환체에 의해서 치환되거나 치환되지 않은 메틸렌을 나타낸다. 특히 바람직한 구체예에서, Z는 메틸렌을 나타낸다.
- [0084] 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  시클로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬옥시, 또는 시아노를 나타낸다. 특히 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬을 나타낸다. 더욱 특히 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^1$ 은 수소, 할로 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬을 나타내며,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 둘 모두 수소를 나타낸다.
- [0085] 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^4$ 는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  시클로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬옥시,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  시클로알킬옥시,  $(\text{C}_3\text{-C}_{10}$  시클로알킬) $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬옥시,  $(\text{C}_3\text{-C}_7$  시클로알킬) $\text{C}_3\text{-C}_5$  알케닐옥시, 또는  $(\text{C}_3\text{-C}_7$  시클로알킬) $\text{C}_3\text{-C}_5$  알키닐옥시를 나타낸다.
- [0086] 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  시클로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬옥시, 또는 시아노를 나타낸다. 특히 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 은 각각 독립적으로 수소, 할로 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬을 나타낸다. 더욱 특히 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$  둘 모두는 수소를 나타낸다.
- [0087] 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  및  $\text{R}^{10}$ 은 각각 독립적으로 히드록시, 할로,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬옥시,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 시클로알킬옥시, 아릴옥시 또는  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 시클로알킬- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 알킬옥시를 나타내고, 여기서, 알킬 및 시클로알킬기 또는 부분은 부분적으로 또는 완전히 불소화될 수 있다. 특히 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  및  $\text{R}^{10}$ 은 각각 히드록시를 나타낸다.
- [0088] 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^{11}$ 은 수소 또는 히드록시를 나타낸다.
- [0089] 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$  및  $\text{R}^{14}$ 는 수소를 나타낸다.
- [0090] 바람직한 구체예에서,  $\text{R}^{15}$ 는 산소 또는  $\text{CR}^b\text{R}^c$ 를 나타내고, 여기서,  $\text{R}^b$  및  $\text{R}^c$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로를 나타낸다.

[0091] 상기 주지된 바와 같이, 하기 화학식(IA)가 또한 다른 바람직한 구체예를 나타낸다:



[0092]

[0093] 상기 식에서, R<sup>1</sup>은 수소, 할로 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 나타내고; R<sup>4</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬옥시, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬옥시, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 알케닐옥시, 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 알키닐옥시를 나타내고; Q는 하기 화학식(Q<sup>1A</sup>) 내지 화학식(Q<sup>4A</sup>)로부터 선택된다:

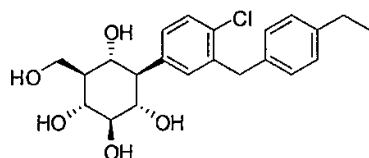


[0094]

[0095] 상기 식에서,

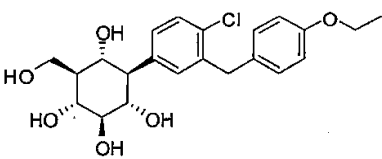
[0096] R<sup>11</sup>은 수소 또는 히드록시를 나타내고, R<sup>15</sup>는 산소 또는 CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>를 나타내고, 여기서, R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 각각 독립적으로 수소 또는 할로를 나타내고; R<sup>11</sup>이 수소인 경우, R<sup>4</sup>는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬옥시, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬옥시, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 알케닐옥시, 또는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 알키닐옥시이다. 일부 구체예에서, Q는 화학식(Q<sup>1A</sup>) 내지 화학식(Q<sup>3A</sup>)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0097] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 하기 화합물로부터 선택된다:



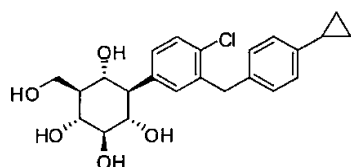
[0098]

[0099] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;



[0100]

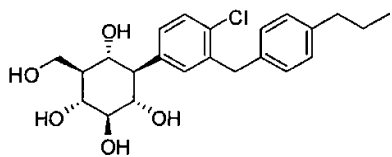
(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;



[0101]

[0102] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-시클로프로필벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;

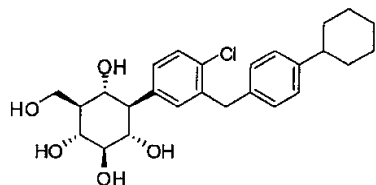




[0103]

[0104]

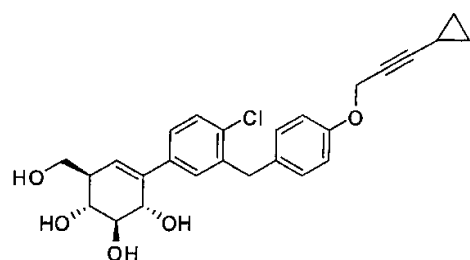
(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-프로필벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;



[0105]

[0106]

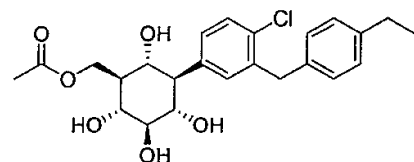
(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-시클로헥실벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;



[0107]

[0108]

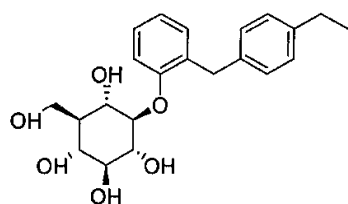
(1R,2S,3S,6R)-4-(4-클로로-3-(4-(3-시클로프로필프로프-2-이닐옥시)벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥스-4-엔-1,2,3-트리올;



[0109]

[0110]

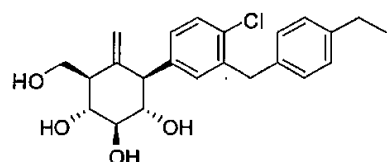
((1S,2R,3R,4S,5R,6R)-3-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-2,4,5,6-테트라히드록시시클로헥실)메틸 아세테이트;



[0111]

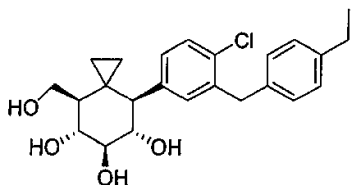
[0112]

(1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(2-(4-에틸벤질)페녹시)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올;



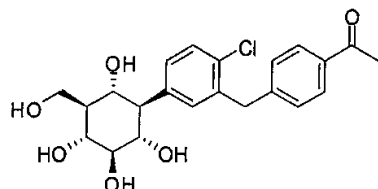
[0113]

[0114] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-5-메틸렌시클로헥산-1,2,3-트리올;



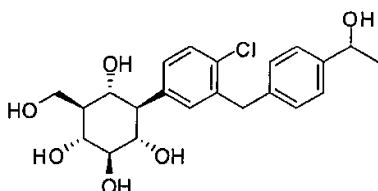
[0115]

[0116] (4S,5S,6R,7R,8R)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-8-(히드록시메틸)스피로[2.5]옥탄-5,6,7-트리올;



[0117]

[0118] 1-(4-(2-클로로-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-테트라히드록시-5-(히드록시메틸)시클로헥실)벤질)페닐)에타논; 및



[0119]

[0120] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-(1-히드록시에틸)벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올.

[0121] 또 다른 일면에서, 본 발명은 화학식(I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염기, 전구약물 및/또는 동위 원소로 표시된 화합물을 포함하며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴 기 또는 부분은 상기 정의한 바와 같은 1개 내지 3개의 적절한 치환기로 치환되거나 비치환된다.

[0122] 다른 일면에서, 본 발명은 중간체를 제공하고, 하기 중간체 뿐만 아니라 화학식(I)의 화합물, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 전구약물을 제조하는 데에 유용한 공정을 제공한다.

[0123] 이러한 공정은 도 1 및 도 2의 반응식에 도시된 하기 일반적인 제조 방법으로 개괄되어 있으며, 더욱 상세한 특정 예가 실시예를 설명하는 하기 실험 섹션에 제공되어 있다(도 3 내지 도 8). 하기 논의된 일반적 제조 방법을 수행하거나 변형 또는 대안적 방법을 이용함으로써, 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 화학 반응 및 절차의 사용에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 달리 특정되지 않는 한, 하기 설명된 일반적 방법에서 기를 나타내는 변수 (예를 들어, R 기)는 앞서 정의한 바와 같은 의미를 지닌다.

[0124] 당업자는 각각의 설명된 작용기를 지닌 본 발명의 화합물이 하기 기재된 일반적 방법을 약간 변화시키는 방법을 이용하여 일반적으로 제조된다는 것을 인식할 것이다. 각각의 방법의 범위내에서, 반응 조건에 적합한 작용기가 사용된다. 특정 반응을 간접할 수 있는 작용기는 필요한 경우 보호된 형태로 제공되고, 이러한 보호기의 제거는 당업자에게 널리 공지된 방법에 의해 적절한 단계에서 완결된다.

[0125] 특정한 경우, 본 발명의 화합물은 존재하는 작용기의 정교화(elaboration), 전환, 교환 등에 의해 본 발명의 다른 화합물로부터 제조될 수 있다. 이러한 정교화는 비제한적으로 가수분해, 환원, 산화, 알킬화, 아실화, 에스테르화, 아미드화 및 탈수를 포함한다. 그러한 전환은 일부 경우 문헌 [T. W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> Edition; Wiley: New York, (2007)] 및 [P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3<sup>rd</sup> Edition; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, (2005)]에 기재되고 본원에 참조로 포함되어 있는 방법에 의해 보호기를 사용하는 것을 필요로 한다. 그러한 방법은 요망되는 화합물을 합성한 후에 개시되거나 당업자에게는 아주 명백한 합성 경로의 또 다른 단계에서 개시될 것이다.

[0126] 또 다른 일면에서, 본 발명은 하기 논의된 일반적 제조 방법 및 당업자에게 공지된 다른 공정에 따라, 화학식 (I)의 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 전구약물을 제조하기 위해 유용한 합성 중간체를 제공한다.

[0127] 하기 약어 및 두문자어가 본원에서 사용되는 경우, 이들은 하기 의미를 지닌다: Ac<sub>2</sub>O, 아세트산 무수물; AcOEt, 에틸 아세테이트; AcOH, 아세트산; AlBr<sub>3</sub>, 알루미늄 브로마이드; AlCl<sub>3</sub>, 염화알루미늄; BBr<sub>3</sub>, 보론 트리브로마이드; BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, 보론 트리플루오라이드 에테레이트; *n*-BuLi, *n*-부틸리튬; *s*-BuLi, *s*-부틸리튬; *t*-BuLi, *t*-부틸리튬; *t*-BuOK, 포타슘 3차-부톡시드; CaCl<sub>2</sub>, 염화칼슘; calc., 계산치; CD<sub>3</sub>OD, 메탄올-*d*<sub>4</sub>; CDCl<sub>3</sub>, 클로로포름-*d*; CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, 트리플루오로메탄설포산; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 메틸렌 클로라이드; CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, 메틸렌 요오다이드; CH<sub>3</sub>CN, 아세토니트릴; (COCl)<sub>2</sub>, 옥살릴 디클로라이드; DAST, (디에틸아미노)설포 트리플루오라이드; DCM, 디클로로메탄; DIAD, 디이소프로필 아조디카복실레이트; DMAP, 4-디메틸아미노피리딘; DMEM, 돌베코의 변형된 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium); DMF, *N,N*-디메틸포름아미드; DMP, 테스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane); DMSO, 디메틸설포스드; EA, 에틸 아세테이트; eq, 당량; ESI, 전기분무 이온화; Et, 에틸; Et<sub>3</sub>SiH, 트리에틸실란; EtOAc, 에틸 아세테이트; EtOH, 에탄올; FBS, 소 태아 혈청; h, 시간(hour); H<sub>2</sub>, 수소 가스; H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 황산; 헤페스(Hepes), 4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄설포산; <sup>1</sup>H NMR, 양성자 핵자기 공명; HPLC, 고성능 액체 크로마토그래피; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 탄산칼륨; K<sub>2</sub>CrO<sub>7</sub>, 크롬산칼륨; KOH, 수산화칼륨; LC-ESI-MS, 액체 크로마토그래피 전기분무 이온화 질량 분석법; LC-MS, 액체 크로마토그래피 질량 분석법; Me, 메틸; MeOH, 메탄올; MeSO<sub>3</sub>H, 메탄설포산; Mg, 마그네슘; MgCl<sub>2</sub>, 염화마그네슘; min, 분(minute); MS, 질량 분석법; MsOH, 메탄설포산; NaH, 수소화나트륨; NaHCO<sub>3</sub>, 중탄산나트륨; NaOAc, 소듐 아세테이트; NaOH, 수산화나트륨; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 황산나트륨; NH<sub>4</sub>Cl, 암모늄 클로라이드; Pd/C, 탄소상 팔라듐; PE, 석유 에테르; Ph, 페닐; POCl<sub>3</sub>, 포스포러스 옥시클로라이드; PPh<sub>3</sub>, 트리페닐포스핀; R<sub>f</sub>, 체류 인자; rt, 실온; SOCl<sub>2</sub>, 티오닐 클로라이드; TBAI, 테트라부틸암모늄 요오다이드; TFA, 트리플루오로아세트산; THF, 테트라히드로푸란; TLC, 박층 크로마토그래피; TMS, 트리메틸실릴; 트리스(Tris), 트리히드록시메틸아미노메탄(또는 2-아미노-2-(히드록시메틸)프로판-1,3-디올).

# [0128] 반응식 I의 일반적 합성 방법

[0129] 반응식 I (도 1)에 도시된 반응 순서에 따라 본 발명의 화학식(I)의 화합물을 편리하게 제조할 수 있다.

[0130] 반응식(I)에 나타난 바와 같이, 시판중이거나 표준 문헌 방법에 따라서 제조된 산 **A1**은 아실화제, 예컨대, 옥살릴 클로라이드, SOCl<sub>2</sub> 또는 POCl<sub>3</sub> 등에 의해서 산 클로라이드 **A2**로 전환된다. 산 클로라이드 **A2**는 루이스 산, 예컨대, AlCl<sub>3</sub> 또는 AlBr<sub>3</sub>의 존재하에 치환된 벤젠 **A3**과 반응하여 케톤 **A4**를 제공한다. 중간체 **A4**의 케톤 기는 루이스 산, 예컨대, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 또는 TFA의 존재하에 환원제, 예컨대, Et<sub>3</sub>SiH에 의해서 메틸렌으로 선택적으로 환원된다. 용매, 예컨대, THF중의 적절한 온도에서의 활성화제, 예컨대, *n*-BuLi, *s*-BuLi 또는 *t*-BuLi, 또는 Mg에 의한 **A5**의 처리 후, 중간체 **A6**의 대한 첨가는 중간체 **A7**을 제공한다. 중간체 **A8**은 **A7**을 루이스 산, 예컨대, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 또는 TFA의 존재하에 환원제, 예컨대, Et<sub>3</sub>SiH로 처리함으로써 얻어진다. 이어서, **A8**은 산화되어 중간체 **A9**를 형성시키고, 이는 탈보호되어 본 발명의 화합물 **A10**을 제공한다. 대안적으로, **A11**이 또한 중간체 **A9**의 산화에 의해서 제조될 수 있다.

# [0131] 반응식(II)의 일반적인 합성 방법

[0132] 본 발명의 화학식(I)의 화합물은 또한 반응식(II)(도 2)에 도시된 반응 순서에 따라서 편리하게 제조될 수 있다.

[0133] 반응식(II)에 나타난 바와 같이, 시판중이거나 표준 문헌 방법에 따라서 제조된 산 **A12**는 아실화제, 예컨대, 옥살릴 클로라이드, SOCl<sub>2</sub> 또는 POCl<sub>3</sub> 등에 의해서 산 클로라이드 **A13**으로 전환된다. 산 클로라이드 **A13**은 루이스 산, 예컨대, AlCl<sub>3</sub> 또는 AlBr<sub>3</sub>의 존재하에 치환된 벤젠 **A3**과 반응하여 케톤 **A14**를 제공한다. 중간체 **A14**의 케톤 기는 루이스 산, 예컨대, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 또는 TFA의 존재하에 환원제, 예컨대, Et<sub>3</sub>SiH에 의해서 메틸렌으로 선택적으로 환원되고, 이어서 탈보호되어 중간체 **A15**를 생성시킨다. **A15**를 **A16**과 커플링시키면 중간체 **A17**이 제공

된다. A17의 산화는 중간체 A18을 생성시키고, 이는 이어서 탈보호되어 본 발명의 화합물 A19를 제공한다.

[0134] **약제 조성물 및 사용 방법**

[0135] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 중에 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이들 화합물의 혼합물, 또는 이러한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0136] 본 발명의 화합물은 치료적 투여를 위해 다양한 제형내로 혼입될 수 있다. 더욱 특히, 본 발명의 화합물은 적절한 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제로 제형화시킴으로써 함께 또는 개별적으로 약제 조성물로 제형화될 수 있고, 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태의 제제, 예를 들어 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 당의정, 겔, 슬러리(slurry), 연고, 용액, 좌제, 주사제, 흡입제 및 에어로졸로 제형화될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 투여는 경구, 협측(buccal), 비경구, 정맥내, 피내 (예를 들어, 피하, 근내), 경피 투여 등을 포함하는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 전신적 방식이 아닌 국소적 방식으로 투여될 수 있는데, 예를 들어 데포(depot) 또는 지속 방출형(sustained release) 제형으로 투여된다.

[0137] 본 발명에 사용되는 적절한 제형은 본원에 참조로 포함되어 있는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]에서 발견된다. 본원에 기재된 약제 조성물은 당업자에게 공지된 방식으로 제조될 수 있는데, 즉, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조(dragee-making), 현탁분리(levigating), 에멀전화, 캡슐화, 엔트랩핑(entrapping) 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 하기 방법 및 부형제는 단지 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0138] 한 가지 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 치료제를 함유하는 고형의 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스 중의 지속 방출형, 조절 방출형, 연장 방출형, 시한 방출형 또는 지연 방출형 제형으로 전달하기 위해 제조된다. 다양한 유형의 지속 방출 물질이 확립되었고, 당업자에게 널리 알려져 있다. 현재의 연장 방출형 제형은 필름 코팅된 정제, 다중미립자(multiparticulate) 또는 펠릿 시스템, 친수성 또는 친지성 물질을 사용하는 매트릭스 기술 및 기공(pore) 형성 부형제가 함유된 왁스 기반 정제를 포함한다 (참조: Huang, *et al. Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:79 (2003); Pearnchob, *et al. Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:925 (2003); Maggi, *et al. Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55:99 (2003); Khanvilkar, *et al. Drug Dev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002); 및 Schmidt, *et al., Int. J. Pharm.* 216:9 (2001)). 지속 방출형 전달 시스템은 이의 설계에 따라 수 시간 또는 수 일에 걸쳐, 예를 들어 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 16시간, 20시간, 24시간 또는 그 보다 긴 시간에 걸쳐 화합물을 방출할 수 있다. 일반적으로, 지속 방출형 제형은 천연 또는 합성 중합체, 예를 들어 고분자 비닐 피롤리돈, 예를 들어 폴리비닐 피롤리돈 (PVP); 카르복시비닐 친수성 중합체; 소수성 및/또는 친수성 히드로콜로이드, 예를 들어 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스; 및 카르복시폴리메틸렌을 사용하여 제조될 수 있다.

[0139] 또한, 지속 방출형 또는 연장 방출형 제형은 천연 성분, 예를 들어 이산화티탄, 이산화규소, 산화아연 및 점토를 포함하는 미네랄을 사용하여 제조될 수 있다 (참조: 본원에 참조로 포함되어 있는 미국 특허 6,638,521). 본 발명의 화합물을 전달하는 데에 사용될 수 있는 예시적인 연장 방출형 제형은 미국 특허 번호 6,635,680; 6,624,200; 6,613,361; 6,613,358, 6,596,308; 6,589,563; 6,562,375; 6,548,084; 6,541,020; 6,537,579; 6,528,080 및 6,524,621에 기재되어 있는 것들을 포함하며, 상기 미국 특허 각각은 본원에 참조로 포함된다. 특히 관심을 끄는 조절 방출형 제형은 미국 특허 번호 6,607,751; 6,599,529; 6,569,463; 6,565,883; 6,482,440; 6,403,597; 6,319,919; 6,150,354; 6,080,736; 5,672,356; 5,472,704; 5,445,829; 5,312,817 및 5,296,483에 기재되어 있는 것들을 포함하며, 상기 미국 특허 각각은 본원에 참조로 포함된다. 당업자는 다른 적용가능한 지속 방출형 제형을 용이하게 인식할 것이다.

[0140] 경구 투여되는 경우, 본 발명의 화합물은 당 분야에 널리 공지된 약제학적으로 허용되는 담체와 배합함으로써 용이하게 제형화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물이 치료하고자 하는 환자에 의해 구강 섭취되도록 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 에멀전, 친지성 및 친수성 현탁액, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화될 수 있게 한다. 경구적 사용을 위한 약제 제제는, 본 발명의 화합물을 고체 부형제와 혼합하고, 임의로, 생성된 혼합물을 분쇄시키고, 요망되는 경우 적절한 보조제를 첨가한 후에, 과립의 혼합물을 처리하여 정제 또는 당의정 코어(core)를 생성시킴으로써 수득될 수 있다. 적절한 부형제는 특히 충전제, 예를 들어 락토오스, 수크로오스, 만니톨 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로오스 제조물, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다. 요망되는 경우, 붕해제가 첨가될 수 있는데, 이의 예로는

가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천(agar), 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들어 알긴산나트륨이 있다.

[0141] 경구적으로 사용될 수 있는 약제 제제는 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가스제로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬-핏 캡슐은 활성 성분을 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 스테아르산마그네슘과 같은 활택제, 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐의 경우, 활성 화합물은 적절한 액체, 예를 들어 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 현탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 모든 경구 투여용 제형은 그러한 투여에 적합한 투여량으로 존재해야 한다.

[0142] 당의정 코어에는 적절한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있는데, 그러한 당 용액은 검 아라빅(gum arabic), 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유하거나 비함유할 수 있다. 확인을 위해 또는 활성 화합물 투여량의 상이한 배합을 특징화하기 위해 염료 또는 색소가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0143] 본 발명의 화합물은 주사, 예를 들어 볼루스(bolus) 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구적 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사의 경우, 본 발명의 화합물은, 이러한 화합물을, 요망되는 경우 가용화제, 등장화제, 현탁제, 에멀전화제, 안정화제 및 방부제와 함께, 수성 또는 비수성 용매, 예를 들어 식물성 오일 또는 다른 유사한 오일, 합성 지방족 산 글리세리드, 고급 지방족 산의 에스테르 또는 프로필렌 글리콜 중에 용해시키거나, 현탁시키거나 에멀전화시킴으로써 제제로 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 수용액 중에서, 바람직하게는 생리학적으로 적합한 완충액, 예를 들어 헝크스 용액(Hanks's solution), 링거 용액 또는 생리식염수 완충액 중에서 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 방부제가 첨가된 단위 투여형, 예를 들어 앰플(ampule) 또는 다회 투여 용기로 제공될 수 있다. 그러한 조성물은 유성 또는 수성 비히클(vehicle) 중에서 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화용 작용제(formulatory agent)를 함유할 수 있다.

[0144] 비경구 투여용 약제 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액이 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들어 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 적절한 안정화제 또는 작용제를 또한 함유할 수 있다. 또한, 활성 성분은 사용 전에 적절한 비히클, 예를 들어 발열원 비함유 멸균수에 의해 구성되도록 분말 형태로 존재할 수 있다.

[0145] 또한, 전신 투여는 경점막 또는 경피 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투과하려는 장벽에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 국소 투여의 경우, 작용제들이 연고, 크림, 살브(salve), 분말 및 겔로 제형화된다. 한 가지 구체예에서, 경피 전달제는 DMSO일 수 있다. 경피 전달 시스템은 예를 들어 패치를 포함할 수 있다. 경점막 투여의 경우, 투과하려는 장벽에 적절한 침투제가 제형에서 사용된다. 이러한 침투제는 당 분야에 일반적으로 공지되어 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 예시적인 경피 전달 제형은 미국 특허 번호 6,589,549; 6,544,548; 6,517,864; 6,512,010; 6,465,006; 6,379,696; 6,312,717 및 6,310,177에 기재된 것들을 포함하며, 상기 미국 특허 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0146] 협측 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지(lozenge)의 형태를 취할 수 있다.

[0147] 앞서 기재된 제형들에 더하여, 본 발명의 화합물은 테포 제제로서 또한 제형화될 수 있다. 이러한 장기간 작용성 제형은 이식 (예를 들어 피하 또는 근내)에 의해 또는 근내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 적절한 고분자 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환수지, 또는 난용성(sparingly soluble) 유도체, 예를 들어 난용성 염을 사용하여 제형화될 수 있다.

[0148] 본 발명의 약제 조성물은 적절한 고체 또는 겔상(gel phase) 담체 또는 부형제를 또한 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 비제한적으로 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 중합체를 포함한다.

[0149] 본 발명에서 사용하기에 적절한 약제 조성물은 활성 성분이 치료적 유효량으로 함유되어 있는 조성물을 포함한다. 또한, 본 발명은 화학식(I)의 화합물을 병용 파트너(combination partner)로서의 유효량의 다른 치료제와의 혼합물로 포함하는 약제 조성물을 고려하는데, 상기 다른 치료제는 특히 SGLT 억제에 의해 영향을 받을 수 있는 질병 및 질환을 치료하는 데에 사용되는 것들, 예를 들어 항당뇨병제, 지질저하/지질조절(lipid-



lowering/lipid-modulating) 약물, 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물, 항비만제, 항고혈압제, 항고요산혈증제(antihyperuricemic agent), 및 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 장애를 치료하기 위한 약물이다. 유효량의 화합물 및/또는 병용 파트너는 물론 치료하려는 피검체, 고통의 중증도 및 투여 방식에 좌우될 것이다. 유효량을 결정하는 것은 특히 본원에 제공된 상세한 설명에 비추어 볼 때 당업자의 능력에 충분히 속하는 사항이다. 일반적으로, 화합물의 유효량은 낮은 투여량 또는 소량을 먼저 투여한 후 치료되는 피검체에서 독성 부작용을 최소로 나타내거나 나타내지 않으면서 요망되는 치료 효과가 관찰될 때까지 투여량 또는 투여 용량을 점증적으로 증가시킴으로써 결정된다. 본 발명의 투여를 위한 적절한 투여량 및 투여 계획을 결정하는 적용가능한 방법은 예를 들어 문헌 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11<sup>th</sup> Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006)] 및 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003)]에 기재되어 있으며, 이들 문헌은 둘 모두 본원에 참조로 포함된다.

[0150] 또한, 본 발명은 질병의 예방 및 치료를 위해 화학식(I)의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 한 가지 구체예에서, 본 발명은 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증 (예를 들어, 망막병증, 신장병증, 신경병증, 폐양, 미세혈관병증 및 거대혈관병증, 통풍(gout) 및 당뇨병 족부 질병), 인슐린 내성, 대사 증후군 (X 증후군), 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 질병을 치료할 필요가 있는 피검체에게 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 화학식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하여 상기 질병을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 1형 및 2형 당뇨병, 고혈당증, 당뇨 합병증, 인슐린 내성, 대사 증후군, 고인슐린혈증, 고혈압, 고요산혈증, 비만, 부종, 이상지질혈증, 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 질병을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위해 화학식(I)의 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 화학식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0151] 또한, 본 발명은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물을 다른 치료제와 병용하여 사용하는 것을 고려하는데, 상기 다른 치료제는 특히 상기 언급된 질병 및 질환을 치료하기 위해 사용되는 것들, 예를 들어 항당뇨병제, 지질저하/지질조절 약물, 당뇨 합병증을 치료하기 위한 약물, 항비만제, 항고혈압제, 항고요산혈증제, 및 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 장애를 치료하기 위한 약물이다. 당업자는 하기 논의된 다른 치료제가 다수의 치료 용도를 지닐 수 있고, 하나의 특정 범주내의 약물의 목록이 본 발명의 화합물과의 병용 요법에서의 이의 유용성을 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다는 것을 인식할 것이다.

[0152] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 항당뇨병제의 예는 인슐린 및 인슐린 미메틱(mimetic), 설폰닐우레아 (예를 들어, 아세토헥사미드(acetohexamide), 카르부타미드(carbutamide), 클로르프로파미드(chlorpropamide), 글리벤클라미드(glibenclamide), 글리보르누리드(glibornuride), 글리클라지드(gliclazide), 글리메피리드(glimepiride), 글리피지드(glipizide), 글리퀴돈(gliquidone), 글리소세피드(glisoxepide), 글리부리드(glyburide), 글리클로피라미드(glyclopamide), 톨라자미드(tolazamide), 톨시클라미드(tolcyclamide), 톨부타미드(tolbutamide) 등), 인슐린 분비 향상제 (예를 들어, JTT -608, 글리부졸(glybuzole) 등), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민(metformin), 부포르민(buformin), 페포르민(phenformin) 등), 설폰닐우레아/비구아니드 배합물 (예를 들어, 글리부리드/메트포르민 등), 메글리티니드(meglitinide) (예를 들어, 레파글리니드(repaglinide), 나테글리니드(nateglinide), 미티글리니드(mitiglinide) 등), 티아졸리딘디온 (예를 들어, 로지글리타존(rosiglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 이사글리타존(isaglitazone), 네토글리타존(netoglitazone), 리보글리타존(rivoglitazone), 발라글리타존(baloglitazone), 다르글리타존(darglitazone), CLX-0921 등), 티아졸리딘디온/비구아니드 배합물 (예를 들어, 피오글리타존/메트포르민 등), 옥사디아졸리딘디온 (예를 들어, YM440 등), 퍼옥시존 증식인자 활성화 수용체(PPAR)-감마 효능제 (예를 들어, 파르글리타자르(farglitazar), 메타글리다센(metaglidase), MBX-2044, GI 262570, GW1929, GW7845 등), PPAR-알파/감마 2중 효능제 (예를 들어, 무라글리타자르(muraglitazar), 나베글리타자르(naveglitazar), 테사글리타자르(tesaglitazar), 펠리글리타자르(peliglitazar), JTT-501, GW-409544, GW-501516 등), PPAR-알파/감마/렐타 다중 효능제(pan agonist) (예를 들어, PLX204, 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline) 625019, 글락소스미스클라인 677954 등), 레티노이드(retinoid) X 수용체 효능제 (예를 들어, ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, 벅사로텐(bexarotene) 등), 알파-글루코시다아제 억제제 (예를 들어, 아카르보스(acarbose), 미글리톨(miglitol) 등), 인슐린 수용체 티로신 키나아제의 자극제 (예를 들어, TER-17411, L-783281, KRX-613 등), 트리펩티딜 펩티다아제 II 억제제 (예를 들어, UCL-1397 등), 디펩티딜 펩티다아제 IV

억제제 (예를 들어, 시타글립틴(sitagliptin), 빌다글립틴(vildagliptin), 데나글립틴(denagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, 미국 특허 번호 6,869,947; 6,727,261; 6,710,040; 6,432,969; 6,172,081; 6,011,155에 기재된 화합물 등), 단백질 티로신 포스파타아제-1B 억제제 (예를 들어, KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, OC- 86839, PNU-177496, 문헌 [Vats, R.K., et al., *Current Science*, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249]에 기재된 화합물 등), 글리코겐 포스포릴라아제 억제제 (예를 들어, NN-4201, CP-368296 등), 글루코오스-6-포스파타아제 억제제, 프록토오스 1,6-비스포스파타아제 억제제 (예를 들어, CS-917, MB05032 등), 피루베이트 데히드로게나아제 억제제 (예를 들어, AZD-7545 등), 이미다졸린 유도체 (예를 들어, BL11282 등), 간 당신생 억제제(hepatic gluconeogenesis inhibitor) (예를 들어, FR-225659 등), D-키로이노시톨(D-chiroinositol), 글리코겐 합성효소 키나아제-3 억제제 (예를 들어, 문헌 [Vats, R.K., et al., *Current Science*, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249]에 기재된 화합물 등), 인크레틴 미메틱(cretin mimetic) (예를 들어, 엑세나티드(exenatide) 등), 글루카곤 수용체 길항제 (예를 들어, BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 등), 글루카곤-유사(glucagon-like) 펩티드-1 (GLP-1), GLP-1 유사체 (예를 들어, 리라글루티드(liraglutide), CJC-1131, AVE-0100 등), GLP-1 수용체 효능제 (예를 들어, AZM-134, LY-315902, 글락소스미스클라인 716155 등), 아밀린(amylin), 아밀린 유사체 및 효능제 (예를 들어, 프라물린티드(pramlintide) 등), 지방산 결합 단백질 (aP2) 억제제 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,984,645; 6,919,323; 6,670,380; 6,649,622; 6,548,529 등에 기재된 화합물 등), 베타-3 아드레날린 수용체 효능제 (예를 들어, 솔라베그론(solabegron), CL-316243, L-771047, FR-149175 등), 및 다른 인슐린 감수성 향상제 (예를 들어, 레글릭산(reglixane), ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 등)를 포함한다.

[0153]

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

[0154]

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

[0155]

본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 지질저하/지질조절 약물의 예는 히드록시메틸글루타릴 코엔자임 A 환원효소 억제제 (예를 들어, 아시테메이트(acitemate), 아토르바스타틴(atorvastatin), 베르바스타틴(bervastatin), 카르바스타틴(carvastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 콜레스톨론(colestolone), 크릴바스타틴(crilvastatin), 달바스타틴(dalvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 글렌바스타틴(glenvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 메바스타틴(mevastatin), 니스바스타틴(nisvastatin), 피타바스타틴(pitavastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 리토나비르(ritonavir), 로수바스타틴(rosuvastatin), 사퀴나비르(saquinavir), 심바스타틴(simvastatin), 비사스타틴(visastatin), SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMY-21950, 미국 특허 번호 5,753,675; 5,691,322; 5,506,219; 4,686,237; 4,647,576; 4,613,610; 4,499,289에 기재된 화합물 등), 피브린산 유도체 (예를 들어, 겐피프로질(gemfibrozil), 페노피브레이트(fenofibrate), 베자피브레이트(bezafibrate), 베클로브레이트(beclobrate), 비

니피브레이트(binifibrate), 시프로피브레이트(ciprofibrate), 클리노피브레이트(clinofibrate), 클로피브레이트(clofibrate), 에토피브레이트(etofibrate), 니코피브레이트(nicofibrate), 피리피브레이트(pirifibrate), 로니피브레이트(ronifibrate), 심피브레이트(simfibrate), 테오피브레이트(theofibrate), AHL-157 등), PPAR-알파 효능제 (예를 들어, 글락소스미스클라인 590735 등), PPAR-델타 효능제 (예를 들어, 글락소스미스클라인 501516 등), 아실-코엔자임 A:콜레스테롤 아실전달효소 억제제 (예를 들어, 아바시미브(avasimibe), 에플루시미브(eflucimibe), 엘다시미브(eldacimibe), 레시미비드(lecimibide), NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, CI-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 등), 프로부콜(probucol), 갑상선 호르몬 수용체 효능제 (예를 들어, 리오티로닌(liothyronine), 레보티록신(levothyroxine), KB-2611, GC-1 등), 콜레스테롤 흡수 억제제 (예를 들어, 에제티미브(ezetimibe), SCH48461 등), 지질단백질 관련된 포스포리파아제 A2 억제제 (예를 들어, 릴라플라디브(rilapladi), 다라플라디브(darapladi) 등), 마이크로솜 트리글리세리드 전달 단백질 억제제 (예를 들어, CP-346086, BMS-201038, 미국 특허 번호 5,595,872; 5,739,135; 5,712,279; 5,760,246; 5,827,875; 5,885,983; 5,962,440; 6,197,798; 6,617,325; 6,821,967; 6,878,707에 기재된 화합물 등), 저밀도 지질단백질 수용체 활성화제 (예를 들어, LY295427, MD-700 등), 리폭시게나아제 억제제 (예를 들어, WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144에 기재된 화합물 등), 카르니틴 팔미토일-전달효소 억제제 (예를 들어, 에토모시르(etomoxir) 등), 스쿠알렌 합성효소 억제제 (예를 들어, YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, 미국 특허 번호 5,712,396; 4,924,024; 4,871,721에 기재된 화합물 등), 니코틴산 유도체 (예를 들어, 아시피모스(acipimox), 니코틴산, 리코틴아미드(ricotinamide), 니코몰(nicomol), 니세리트로(niceritrol), 니코란딜(nicorandil) 등), 담즙산 격리제(sequestrant) (예를 들어, 콜레스티폴(colestipol), 콜레스티라민(cholestyramine), 콜레스틸란(colestilan), 콜레세벨람(colesevelam), GT-102-279 등), 나트륨/담즙산 공동수송체 억제제 (예를 들어, 264W94, S-8921, SD-5613 등), 및 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 (예를 들어, 토르세트라피브(torcetrapib), JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 등)를 포함한다.

[0156]

본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한 항비만제의 예는 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제 (예를 들어, 시부트라민(sibutramine), 밀나시프란(milnacipran), 미르타자핀(mirtazapine), 벤라팍신(venlafaxine), 돌록세틴(duloxetine), 데스벤라팍신(desvenlafaxine) 등), 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제 (예를 들어, 라다팍신(radafaxine), 부프로피온(bupropion), 아미넵틴(amineptine) 등), 세로토닌-노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제 (예를 들어, 테소펜신(tesofensine) 등), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (예를 들어, 시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람(escitalopram), 플루옥세틴(flouxetine), 플루복사민(flvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 세르트랄린(sertraline) 등), 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제 (예를 들어, 레복세틴(reboxetine), 아토목세틴(atomoxetine) 등), 노르에피네프린 방출 자극제 (예를 들어, 롤리프람(rolipram), YM-992 등), 식욕억제제(anorexiant) (예를 들어, 암페타민(amphetamine), 메탐페타민(methamphetamine), 덱스트로암페타민(dextroamphetamine), 펜테르민(phentermine), 벤즈페타민(benzphetamine), 펜디메트라진(phendimetrazine), 펜메트라진(phenmetrazine), 디에틸프로피온(diethylpropion), 마진돌(mazindol), 펜플루라민(fenfluramine), 텍스펜플루라민(dexfenfluramine), 페닐프로판올라민(phenylpropanolamine) 등), 도파민 효능제 (예를 들어, ER-230, 도프렉신(doprexin), 브로모크립틴 메실레이트(bromocriptine mesylate) 등), H<sub>3</sub>-히스타민 길항제 (예를 들어, 임펜타민(impentamine), 티오페라미드(thiopramide), 시프로시판(ciproxifan), 클로벤프로핏(clobenpropit), GT-2331, GT-2394, A-331440 등), 5-HT<sub>2c</sub> 수용체 효능제 (예를 들어, 1-(m-클로로페닐)피페라진 (m-CPP), 미르타자핀(mirtazapine), APD-356 (로르카세린(lorcaserin)), SCA-136 (바비카세린(vabicaserin)), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 등 (참조: Nilsson BM, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4023-4034)), 베타-3 아드레날린 수용체 효능제 (예를 들어, L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 등), 콜레시스토키닌(cholecystokinin) 효능제 (예를 들어, SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, A-71378, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854 등), 항우울제/아세틸콜린에스테라아제 억제제 배합물 (예를 들어, 벤라팍신/리바스티그민(rivastigmine), 세르트랄린/갈란타민(galanthamine) 등), 리파아제 억제제 (예를 들어, 오를리스타트



(orlistat), ATL-962 등), 항간질제 (예를 들어, 토피라메이트(topiramate), 조니사미드(zonisamide) 등), 랩틴, 랩틴 유사체 및 랩틴 수용체 효능제 (예를 들어, LY-355101 등), 뉴로펩티드(neuropeptide) Y (NPY) 수용체 길항제 및 조절제 (예를 들어, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 등), 섬모 신경영양 인자(ciliary neurotrophic factor) (예를 들어, 악소킨(Axokine) 등), 갑상선 호르몬 수용체-베타 효능제 (예를 들어, KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 등), 칸나비노이드(cannabinoid) CBI 수용체 길항제 (예를 들어, 리모나반트(rimonabant), SR147778, SLV 319 등 (참조: Antel J et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4008-4016)), 멜라닌농축(melanin-concentrating) 호르몬 수용체 길항제 (글락소스미스클라인 803430X, 글락소스미스클라인 856464, SNAP-7941, T-226296 등을 포함함 (참조: Handlon AL and Zhou H, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4017-4022)), 멜라노코르틴(melanocortin)-4 수용체 효능제 (PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 등을 포함함 (참조: Nargund RP et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4035-4043)), 선택적 무스카린 수용체 M<sub>1</sub> 길항제 (예를 들어, 텔렌제핀(telenzepine), 피렌제핀(pirenzepine) 등), 오피오이드 수용체 길항제(예를 들어, 날트렉손(naltrexone), 메틸날트렉손, 날메펜(nalmefene), 날록손(naloxone), 알비모판(alvimopan), 노르바이날토르피민(norbinaltorphimine), 날로르핀(nalorphine) 등) 및 이들의 배합물을 포함한다.

[0157]

본 발명의 화합물과 병용하여 사용하기에 적합한, 항고혈압제 및 만성 심부전, 죽상경화증 또는 관련 질병을 치료하기 위한 약물의 예는 비도클로몰(bimoclolol), 안지오텐신-전환효소(angiotensin-converting enzyme) 억제제 (예를 들어, 캅토프릴(captopril), 에날라프릴(enalapril), 포시노프릴(fosinopril), 리시노프릴(lisinopril), 페린도프릴(perindopril), 퀴나프릴(quinapril), 라미프릴(ramipril) 등), 중성 엔도펩티다아제 억제제 (예를 들어, 티오르판(thiorphan), 오마파트릴라트(omapatrilat), MDL-100240, 파시도트릴(fasidotril), 삼파트릴라트(sampatrilat), GW-660511, 믁산프릴(mixanpril), SA-7060, E-4030, SLV-306, 에카도트릴(ecadotril) 등), 안지오텐신 II 수용체 길항제 (예를 들어, 칸데사르탄 실렉세틸(candesartan cilexetil), 에프로사르탄(eprosartan), 이르베사르탄(irbesartan), 로사르탄(losartan), 올메사르탄 메독소밀(olmesartan medoxomil), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄(valsartan), 타소사르탄(tasosartan), 에놀타소사르탄(enoltasosartan) 등), 엔도텔린-전환효소 억제제 (예를 들어, CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 등), 엔도텔린 수용체 길항제 (예를 들어, 트라클리어(tracleer), 시탁센탄(sitaxsentan), 암브리센탄(ambrisentan), L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, 다루센탄(darusentan), TBC-3711, 보센탄(bosentan), 테조센탄(tezosentan), J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, 엔라센탄(enlasentan), BMS-207940 등), 이뇨제(diuretic agent) (예를 들어, 히드로클로로티아지드(hydrochlorothiazide), 벤드로플루메티아지드(bendroflumethiazide), 트리클로르메티아지드(trichlormethiazide), 인다파미드(indapamide), 메톨라존(metolazone), 푸로세미드(furosemide), 부메타나이드(bumetanide), 토르세미드(torsemide), 클로르탈리돈(chlorthalidone), 메톨라존(metolazone), 시클로펜티아지드(cyclopenthiazide), 히드로플루메티아지드(hydroflumethiazide), 트리파미드(tripamide), 메프루시드(mefruside), 벤질히드로클로로티아지드(benzylhydrochlorothiazide), 펜플루티지드(penflutizide), 메틸클로티아지드(methyclothiazide), 아조세미드(azosemide), 에타크린산(etacrynic acid), 토라세미드(toraseamide), 피레타나이드(piretanide), 메티크란(meticrane), 포타슘 칸레노에이트(potassium canrenoate), 스피로놀락톤(spironolactone), 트리아테렌(triamterene), 아미노필린(aminophylline), 시클레타닌(cicletanine), LLU-알파, PNU-80873A, 이소소르비드(isosorbide), D-만니톨, D-소르비톨, 프록토오스, 글리세린, 아세타졸라미드(acetazolamide), 메타졸라미드(methazolamide), FR-179544, OPC-31260, 리시밟탄(lixivaptan), 코니밟탄(conivaptan) 등), 칼슘 채널 길항제 (예를 들어, 아몰로디핀(amlodipine), 베프리딜(bepridil), 딜티아젠펜(diltiazem), 펠로디핀(felodipine), 이스라디핀(isradipine), 니카르디펜(nicardipen), 니모디핀(nimodipine), 베라파밀(verapamil), S-베라파밀, 아라니디핀(aranidipine), 에포니디핀(efonidipine), 바르니디핀(barnidipine), 베니디핀(benidipine), 마니디핀(manidipine), 실니디핀(cilnidipine), 니솔디핀(nisoldipine), 니트렌디핀(nitrendipine), 니페디핀(nifedipine), 닐바디핀(nilvadipine), 펠로디핀(felodipine), 프라니디핀(pranidipine), 레르카니디핀(lercanidipine), 이스라디핀(isradipine), 엘고디핀(elgodipine), 아젤니디핀(azelnidipine), 락시디핀(lacidipine), 바타니디핀(vatanidipine), 레밀디핀(lemildipine), 딜티아젠펜(diltiazem), 클렌티아젠펜(clentiazem), 파수딜(fasudil), 베프리딜(bepridil), 갈로파밀(gallopamil) 등), 혈관확장성 항고혈압제 (예를 들어, 인다파미드(indapamide), 토드랄라진(todralazine), 히드랄라진(hydralazine), 카드랄라진(cadralazine), 부드랄라진(budralazine) 등), 베타 차단제(beta blocker) (예를 들어, 아세부톨롤(acebutolol), 비소프롤롤(bisoprolol), 에스몰롤(esmolol), 프로파놀롤(propanolol), 아테놀롤(atenolol), 라

베타롤(labetalol), 카르베딜롤(carvedilol), 메토프롤롤(metoprolol) 등), 교감신경 차단제(sympathetic blocking agent) (예를 들어, 아모술랄롤(amosulalol), 테라조신(terazosin), 부나조신(bunazosin), 프라조신(prazosin), 독사조신(doxazosin), 프로프라놀롤(propranolol), 아테놀롤(atenolol), 메토프롤롤(metoprolol), 카르베딜롤(carvedilol), 니프라딜롤(nipradilol), 셀리프롤롤(celiprolol), 네비볼롤(nebivolol), 베타솔롤(betaxolol), 핀돌롤(pindolol), 테르타톨롤(tertatolol), 베반톨롤(bevantolol), 티몰롤(timolol), 카르테올롤(carteolol), 비소프로롤롤(bisoprolol), 보핀돌롤(bopindolol), 니프라딜롤(nipradilol), 펜부톨롤(penbutolol), 아세부톨롤(acebutolol), 티리솔롤(tilisolol), 나돌롤(nadolol), 우라피딜(urapidil), 인도라민(indoramin) 등), 알파-2-아드레날린수용체 효능제 (예를 들어, 클로니딘(clonidine), 메틸도파(methyl dopa), CHF-1035, 구아나벤즈 아세테이트(guanabenz acetate), 구안파신(guanfacine), 모소니딘(moxonidine), 로펙시딘(lofexidine), 탈리펙솔(talipexole) 등), 중추작용성(centrally acting) 항고혈압제 (예를 들어, 레세르핀(reserpine) 등), 트롬보사이트(thrombocyte) 응집 억제제 (예를 들어, 와르파린(warfarin), 디쿠마롤(dicumarol), 펜프로코우몬(phenprocoumon), 아세노코우마롤(acenocoumarol), 아니신디온(anisindione), 페닌디온(phenindione), 시멜라가트란(ximelagatran) 등), 및 항혈소판제(antiplatelet agent) (예를 들어, 아스피린, 클로피도그렐(clopidogrel), 티클로피딘(ticlopidine), 디피리다몰(dipyridamole), 실로스타졸(cilostazol), 에틸 이코사펜테이트(ethyl icosapentate), 사르포그렐레이트(sarpogrelate), 딜라젠펜(dilazep), 트라피딜(trapidil), 베라프로스트(beraprost) 등)를 포함한다.

[0158] 또한, 또 다른 일면에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 중에 유효량의 화학식(I)의 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 화학식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물, 및 병용 파트너로서의 상기 열거된 치료제의 군으로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.

[0159] 본 발명의 치료제는 질병 또는 질환 (예를 들어, 고혈당증)의 개시 또는 진행을 억제하거나 지연시키기 위해 예방적으로 투여될 수 있거나, 지속된 시간 동안 요망되는 효과 (예를 들어, 요망되는 수준의 혈청 글루코오스)를 달성하기 위해 치료적으로 투여될 수 있다.

[0160] 본 발명의 화합물은, 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물의 형태로 또는 상기 화합물 및/또는 병용 파트너가 치료적 유효량으로 적절한 담체 또는 부형제(들)과 혼합되어 있는 약제 조성물의 형태로, 피검체, 예를 들어 사람 환자, 가축, 예를 들어 고양이 또는 개에게 독립적으로 또는 병용 파트너와 함께 투여될 수 있다. 결과적으로, 화학식(I)의 화합물 또는 이러한 화합물들의 혼합물, 또는 화학식(I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 또는 전구약물, 및 이와 병용되는 추가의 활성제는 단일 제형, 예를 들어 캡슐 또는 정제에 존재하거나, 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 별개의 제형, 예를 들어 선택된 개수의 각각의 약물의 투여량을 포함하는 키트의 형태로 존재할 수 있다.

[0161] 화합물의 적절한 투여량은 환자 반응과 같은 다른 인자들 중에서도 조성물의 선택된 투여 경로 및 제형에 따라 달라질 것이다. 투여량은 개개의 환자에 의해 요망되는 경우 시간이 지남에 따라 증가하거나 감소할 수 있다. 환자는 최초 낮은 투여량을 제공받을 수 있고, 그 후 투여량은 환자에게 허용될 수 있는 유효 투여량으로 증가한다. 전형적으로, 성인을 위해 유용한 투여량은 경구 경로에 의해 투여되는 경우 1 내지 2000 mg, 바람직하게는 1 내지 200 mg일 수 있고, 정맥내 경로에 의해 투여되는 경우, 0.1 내지 100 mg, 바람직하게는 1 내지 30 mg이며, 각각의 경우 하루에 1회 내지 4회 투여된다. 본 발명의 화합물이 또 다른 치료제와 병용되어 투여되는 경우, 병용 파트너의 유용한 투여량은 통상적으로 권고되는 투여량의 20% 내지 100%일 수 있다.

[0162] 투여량 및 투여 간격은 치료 효과를 유지시키기 위해 충분한 활성 화합물의 혈장 수준을 제공하도록 개별적으로 조정될 수 있다. 바람직하게는, 치료적으로 유효한 혈청 수준은 1회의 1일 투여량을 투여함으로써 달성될 것이지만, 유효한 다회 1일 투여량 계획이 본 발명에 포함된다. 국소 투여 또는 선택적 흡수의 경우, 약물의 유효한 국소 농도는 혈장 농도와 관련되지 않을 수 있다. 당업자는 과도한 실험없이 치료적으로 유효한 국소 투여량을 최적화할 수 있을 것이다.

[0163] 본원 명세서에 인용된 모든 간행물 및 특허 출원은 각각의 개별적 간행물 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 언급되어 있는 것처럼 본원에 참조로 포함된다. 본원에 인용된 어떠한 참조 문헌과 본 명세서의 교시사항 사이의 어떠한 상충 내용은 본 명세서의 교시사항을 따라야 한다. 유사하게, 어떠한 단어 또는 문구에 대한 본 기술분야-인식된 정의와 본 명세서에 제공된 단어 또는 문구의 정의 사이의 어떠한 상충 내용은 본 명세서에 제공된 단어 또는 문구의 정의를 따라야 한다. 본 발명이 명확한 이해를 위해 설명 및 실례에 의해 어느 정도 상세히 설명되었지만, 첨부된 청구의 범위 또는 사상을 벗어남이 없이 특정 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것은 본 발명의 교시사항에 비추어 당업자에게 용이하게 명백할 것이다. 이제 본

발명은 특정한 예에 의해 보다 상세히 설명될 것이다.

#### [0164] 실시예

[0165] 하기 실시예는 예시를 위해 제공되는 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 생성시키도록 변화되거나 변형될 수 있는 다수의 비임계적(noncritical) 파라미터를 용이하게 인식할 것이다.

[0166] 하기 실시예에 기재된 화합물의 명칭은 켐드로우 울트라 버전(ChemDraw Ultra version) 10.0에서 실행되는 켐브릿지소프트 스트럭트=네임(CambridgeSoft Struct=Name) 알고리즘을 사용하여 제시된 구조로부터 유래되었다. 달리 명칭되지 않는 한, 하기 실시예에서 합성된 화합물의 구조는 다음과 같은 절차를 이용하여 확인되었다:

[0167] (1) 전기분무 이온화 가스 크로마토그래피 질량 스펙트럼 (MS ESI)은 HP-5 MS 컬럼 (0.25  $\mu$ m 코팅; 30 m x 0.25 mm)을 지닌 애질런트(Agilent) 6890 가스 크로마토그래프가 구비된 애질런트 5973N 질량 분광계를 사용하여 수행하였다. 이온 공급원을 230°C에서 유지시키고, 스펙트럼을 스캔(scan) 당 3.09 sec로 25-500 amu로부터 스캐닝하였다.

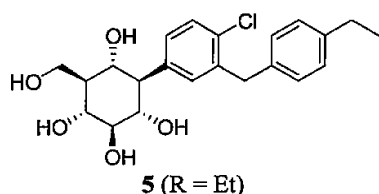
[0168] (2) 고압 액체 크로마토그래피 질량 스펙트럼 (LC-MS)은 쿼터너리 펌프(quaternary pump), 254 nm로 설정된 가변 파장 검출기, XB-C18 컬럼 (4.6 x 50mm, 5  $\mu$ m), 및 전기분무 이온화에 의한 피니간 LCQ(Finnigan LCQ) 이온 포획 질량 분광계가 구비된 피니간 서베이어(Finnigan Surveyor) HPLC를 사용하여 수행하였다. 스펙트럼을 공급원내의 이온의 개수에 따라 가변적 이온 시간을 사용하여 80-2000 amu로부터 스캐닝하였다. 용리액은 B: 아세토니트릴 및 D: 물이었다. 분(min) 당 1.0 mL의 유속에서 8분에 걸쳐 10% B에서 90% B로의 구배 용리를 사용하는데, 최종 홀드(hold)는 90% B에서 7분이다. 전체 실행 시간은 15분이었다.

[0169] (3) 정제적인 1차원 NMR 분광법을 400 MHz 또는 300 MHz 배리안 머큐리-플러스(Varian Mercury-Plus) 분광계로 수행하였다. 샘플을 칭다오 텅롱 웨이보 테크놀로지 코., 엘티디.(Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd.)로부터 입수한 중수소화된 용매에 용해시키고, 5 mm ID NMR 튜브로 옮겼다. 스펙트럼을 293 K에서 획득하였다. 화학적 시프트(shift)를 ppm 규모로 기록하고, 이에 대해 적절한 용매 신호, 예를 들어  $^1\text{H}$  스펙트럼에 대해 DMSO-d<sub>6</sub>의 경우 2.49 ppm, CD<sub>3</sub>CN의 경우 1.93 ppm, CD<sub>3</sub>OD의 경우 3.30 ppm, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>의 경우 5.32 ppm 및 CDCl<sub>3</sub>의 경우 7.26 ppm을 참조하였다.

#### [0170] 실시예 1

[0171] 본 실시예는 도 3에 제공된 방법에 따른 화합물 5(R=Et)의 제법을 예시하고 있다. 화합물 번호는 도면에서 제공된 번호에 대응된다. 일반적인 방법이 본 발명의 다른 화합물에 적용될 수 있다.

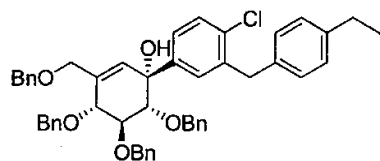
[0172] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올의 제조



#### [0174] (1) 그리냐드 시약(Grignard reagent)의 제조

[0175] 아르곤 하에, Mg 분말(0.216 g, 8.98 mmol, 1.2 eq)을 삼목 플라스크에 충전한 후에, 무수 THF (6 mL)중의 4-브로모-1-클로로-2-(4-에틸벤질)벤젠 **8**(0.769 g, 2.49 mmol)의 용액 일부, 및 1,2-디브로모에탄 (10 mol%)을 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시켰다. 반응이 개시된 후에(발열 및 Mg 소모), 무수 THF (14 mL)중의 2-(4-에틸벤질)-4-브로모-1-클로로벤젠 **8**(1.539 g, 4.99 mmol)의 나머지 용액을 적가하였다. 이어서, 대부분의 Mg가 소비될 때까지 혼합물을 가벼운 환류하에 추가로 1 시간 동안 반응시켰다.

(2) 화합물 2의 제조



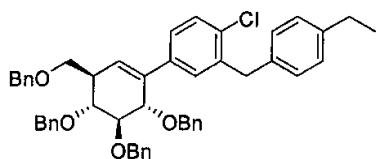
2 (R = Et)

상기 그리냐드 시약을 실온(약 25℃)에서 아르콘 하에 무수 THF (20 mL)중의 (4R,5S,6R)-4,5,6-트리스(벤질옥시)-3-(벤질옥시메틸)시클로헥스-2-엔은 1(2 g, 3.74 mmol, 1 eq)의 용액에 적가하고, 이어서, 3 시간에 걸쳐서 반응시켰다.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (포화수용액)을 혼합물에 첨가하여 반응을 켜쳤다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (용리액, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1)상에서 정제하여 황색 오일의 표제 화합물 2 (2.428 g, 3.17 mmol, 수율 84.8%)를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

7.42 (1H, s), 7.28-7.41 (17H, m), 7.04-7.254 (8H, m), 5.83 (1H, s), 4.74 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 4.39-4.64 (7H, m), 4.33 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 4.23 (1H, s), 4.08 (2H, s), 4.03 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 3.70-3.73 (2H, m), 2.93 (1H, s), 2.58 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.19 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz); **MS** ( $\text{ESI}^+$ ): 765  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 782  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ , 787  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

(3) 화합물 3(R=Et)의 제조



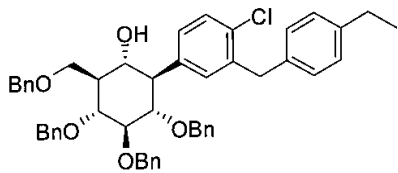
3 (R = Et)

트리에틸실란(1 mL, 7.44 mmol, 3 eq) 및 붕소-트리플루오라이드 에테레이트(0.44 mL, 4.96 mmol, 2 eq)를 이러한 순서로 -20℃에서 아르콘하에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 중의 화합물 2(1.9 g, 2.48 mmol, 1 eq)의 용액에 첨가하고, 이어서, -20℃의 온도를 유지시키면서 4 시간 동안 반응시켰다.  $\text{NaCl}$ (포화수용액)을 첨가하여 반응을 켜쳤다. 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(용리액, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1)상에서 정제하여 황색 오일의 표제 화합물(1.67 g, 2.23 mmol, 89.9 %)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26-7.40

(16H, m), 7.15-7.25 (7H, m), 7.04-7.06 (4H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 5.89 (1H, s), 4.85-4.98 (3H, m), 4.75-4.77 (1H, m), 4.45-4.56 (4H, m), 4.32 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 3.97-4.09 (4H, m), 3.74 (1H, t,  $J = 10.4$  Hz), 3.62-3.65(1H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 2.63-2.71 (1H, m), 2.59 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.21 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz); **MS** ( $\text{ESI}^+$ ) 749  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 766  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ .

(4) 화합물 4(R=Et)의 제조



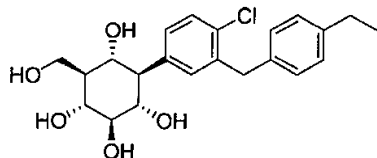
4 (R = Et)

보란-디메틸 설파이드 복합체(THF중의 2M)(1.678 mL, 3.34 mmol, 10 eq)를 0℃에서 아르곤 하에 무수 THF(10mL)중의 화합물 3(250 mg, 0.334 mmol, 1eq)의 용액에 첨가하고, 이어서, 1 시간 동안 가온 환류시켰다. 혼합물을 0℃에서 NaOH (H<sub>2</sub>O중의 3M, 1 mL, 3.34 mmol, 10 eq)로 처리한 후에, 실온(30℃ 초과)에서 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(0.11 mL, 3.34 mmol, 10 eq)으로 처리하고, 실온(약 25℃)에서 밤새 반응시켰다. NH<sub>4</sub>Cl(포화수용액)을 혼합물에 첨가하여 반응을 켜쳤시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 제조 TLC에 의해서 정제하여 백색 고형물의 표제 화합물 4(108.8 mg, 0.142 mmol, 42.5 %)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.40 (15H, m), 7.12-7.24 (7H, m), 7.03-7.07 (4H, m), 6.74 (2H, d, *J*=6.8 Hz), 4.94 (1H, d, *J*=10.8 Hz), 4.91 (2H, s), 4.46-4.58 (4H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 3.83-3.93 (3H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 2.74 (1H, t, *J*=10.8 Hz), 2.59 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 1.89-1.96 (1H, m), 1.19 (3H, t, *J*=7.6 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>) 767 [M+H]<sup>+</sup>, 784 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 789 [M+Na]<sup>+</sup>.

(5) 화합물 5(R=Et)의 제조



5 (R = Et)

THF:CH<sub>3</sub>OH=2:1(9 mL)중의 화합물 4(12 mg, 1.57×10<sup>-2</sup> mmol, 1 eq)의 용액을 1,2-디클로로벤젠(1% mol) 및 Pd/C(10% 퀄리티(quality) 함유, 12mg, 100% 퀄리티 비율)으로 처리하고, 실온(30℃ 초과)에서 H<sub>2</sub> 대기하에 2 시간에 걸쳐서 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해서 모니터링하여 그 완료를 확인하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 제조 HPLC에 의해서 정제하여 표제 화합물 5(2.82 mg, 0.69×10<sup>-2</sup> mmol, 수율 43.9%)을 백색 고형물로서 수득하였다.

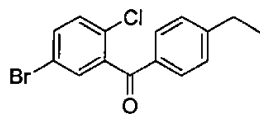
<sup>1</sup>H-NMR

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.33 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.07-7.17 (6H, m), 4.05 (2H, s), 3.91 (2H, d, *J*=3.2 Hz), 3.65 (1H, t, *J*=10.4 Hz), 3.39-3.49 (2H, m), 3.31 (1H, t, *J*=8.8 Hz), 2.51-2.62 (3H, m), 2.53 (1H, m), 1.19 (3H, t, *J*=8.0 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 407 [M+H]<sup>+</sup>, 424 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 448 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, 813 [2M+H]<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>): 405 [M-H]<sup>-</sup>, 451 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

하기 과정은 US 2006/0063722 A1에 개시된 과정으로부터 변형되었다.



## [0193] (6) (5-브로모-2-클로로페닐)(4-에틸페닐)메타논 7의 제조



7 (R = Et)

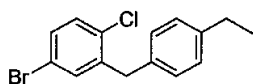
[0194]

[0195]

700 mL의  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중의 시판용 5-브로모-2-클로로벤조산 (410 g, 1.74 mol)의 자기 교반된 현탁액을 함유하는 2 L 둥근 바닥 플라스크에 옥살릴 클로라이드 (235 g, 1.85 mol)를 첨가한 다음, 1.5 mL의 DMF를 첨가하였다. 생성되는 HCl을 포집하기 위해서, 가스가 교반된 KOH 수용액의 표면위로 배출되게 플라스크에 튜브를 장착하였다. 격렬한 가스 발생이 2 시간 후에 중단되는 때에, 회전 증발기를 사용하여 진공하에서 휘발물을 제거하기에 앞서, 균질의 반응물을 밤새 교반하였다. 생성되는 오일은 후속 흡인 동안에 고형화되었다. 미정제 5-브로모-2-클로로벤조일 클로라이드를 530 mL의 에틸벤젠에 용해시킨 후에, 황색 용액을  $-30^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후에,  $\text{AlCl}_3$  (257 g, 1.93 mol)을 약 30g 분획으로 60분에 걸쳐서 첨가하여 온도가  $10^\circ\text{C}$ 를 초과하지 않게 하였다. 60%의  $\text{AlCl}_3$ 이 첨가된 후에 발생되기 시작하는 다량의 HCl 가스를 교반된 진한 NaOH 용액에 통과시킴으로써 포집하였다. 반응물이 더 농축되면, 자기 교반 용액은  $\text{AlCl}_3$ 의 첨가의 완료시에 교반 상태로 유지될 수 없다. 배쓰(bath)를 약  $15^\circ\text{C}$ 로 가온하면서 1 시간 동안 교반한 후에, 배쓰를 제거하였다.  $20^\circ\text{C}$ 에서 4 시간 후에, 걸죽한 시럽을 얼음 (1.5 kg) 위에 부었다. 이어서, 교반된 현탁액이 냉각되면,  $\text{H}_2\text{O}$  (1 L)를 첨가한 후에, 1N HCl로 4회, 1M KOH로 3회, 및 염수로 2회 추출하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 먼저 회전 증발기를 사용하고 이어서  $60^\circ\text{C}$ , 1 토르 (Torr)에서 가열함으로써 휘발물을 제거하였다. 생성되는 다크 오일 (dark oil)의  $^1\text{H}$ -NMR 분석은 잔류물이 오르토/파라 이성질체의 1:14 혼합물인 것으로 나타났다. 핵산중의 용해 및 그에 이어진 실리카겔 패드를 통한 여과는 대부분의 색상을 제거하였다. 용리액의 농축은 560g (99%의 (5-브로모-2-클로로페닐)(4-에틸페닐)메타논 / (5-브로모-2-클로로페닐)(2-에틸페닐)메타논의 14:1 혼합물)을 생성시켰다.

[0196]

## (7) 4-브로모-1-클로로-2-(4-에틸벤질)벤젠 8의 제조



8 (R = Et)

[0197]

[0198]

$30^\circ\text{C}$ 에서 300 mL의 TFA 중의 약 7%의 이성질체 케톤을 함유하는  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (400 g, 3.45 mol) 및 (5-브로모-2-클로로페닐)(4-에틸페닐)메타논 (534 g, 1.65 mol)의 교반 용액에  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (1.5 g, 0.01 mol)를 첨가하였다. 몇 분 이내에 온도를 상승시켜 용액을 격렬하게 환류시켰다. 주의: 이러한 완전한 발열은 외부 빙욕에 의한 냉각을 필요로 한다. 1 시간 후에, HPLC는 반응이 90% 완료된 것으로 나타났다. 추가의  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (20 g)의 첨가 및  $70^\circ\text{C}$ 에서의 밤새 가열 후에, HPLC 분석에 의하면 반응이 >95% 완료되었다. 냉각 후에, 휘발물을 감압하에 벌브 투 벌브 증류(bulb to bulb distillation)에 의해서 제거하였다. 생성되는 약 1 L의 담회색(light gray) 오일을 1 L의  $\text{H}_2\text{O}$ 에 부었다. 혼합물을 핵산으로 3회 추출하고, 합한 유기층을  $\text{H}_2\text{O}$ 로 3회, 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 로 2회 및 염수로 2회 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 회전 증발기를 이용하여 농축시킨 후에, 약 1 L의 투명한 담회색 오일이 유지되었다. 이러한 물질을 추가로 농축시키고, 증류 헤드 온도가  $75^\circ\text{C}$ 에 도달할 때까지 증류시켜  $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$  (450 mL)를 제거하고, 잔류물을 냉각시켰다. 잔류물의  $^1\text{H}$  NMR 분석은 잔류물이 약 8:1의 디아릴메탄 대  $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ 의 혼합물을 함유함을 나타냈다. 이러한 혼합물의 결정화는 생성물을 격렬하게 교반된 85%  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  (1.2 L)의 냉( $10^\circ\text{C}$ ) 혼합물에 부음으로써 달성되었다. 몇 시간 동안 교반시킨 후에, 결정을 여과에 의해서 수거하고, 차가운 1:1  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ 로 세척하고, 진공하에 건조시켰다. 4-브로모-1-클로로-2-(4-에틸벤질)벤젠 (500 g)을 약 1%  $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ 를 함유한 저융점 고형물로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다.

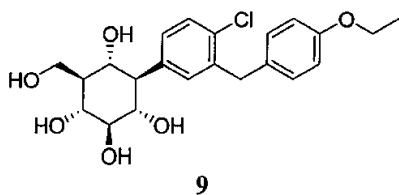
[0199]

## 실시예 2

[0200]

본 실시예는 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테

트라올 (9)의 제법을 예시하고 있다:

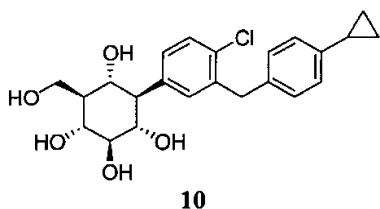


화합물 9를 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.32 (1H, d, *J*= 8.0), 7.11-7.16 (4H, m), 6.79 (2H, d, *J*= 6.8 Hz), 3.96-4.02 (4H, m), 3.91 (1H, d, *J*= 3.2 Hz), 3.63 (1H, t, *J*= 10.4 Hz), 3.39-3.47 (2H, m), 3.32 (1H, t, *J*= 8.8 Hz), 2.54 (1H, t, *J*= 10.4 Hz), 1.53 (1H, tt, *J*= 3.2, 10.4 Hz), 1.36 (3H, t, *J*= 7.2 Hz); **MS (ESI<sup>+</sup>)**: 423 [M+H]<sup>+</sup>, 440 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 845 [2M+H]<sup>+</sup>, 862 [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, **(ESI<sup>-</sup>)**: 467 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### 실시예 3

본 실시예는 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-시클로프로필벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올 (10)의 제법을 예시하고 있다:

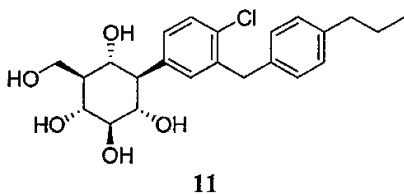


화합물 10을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.16-7.12 (2H, m), 7.09 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 6.96 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 4.04 (2H, s), 3.91 (2H, d, *J*= 3.2 Hz), 3.65 (1H, t, *J*= 10.6 Hz), 3.48 (1H, t, *J*= 10.0 Hz), 3.42 (1H, t, *J*= 10.0 Hz), 3.32 (1H, t, *J*= 9.0 Hz), 2.54 (1H, t, *J*= 10.8 Hz), 1.87-1.82 (1H, m), 1.57-1.51 (1H, m), 0.94-0.89 (2H, m), 0.64-0.60 (2H, m); **MS (ESI<sup>+</sup>)**: 419 [M+H]<sup>+</sup>, 436 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

#### 실시예 4

본 실시예는 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-프로필벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올(11)의 제법을 예시하고 있다:



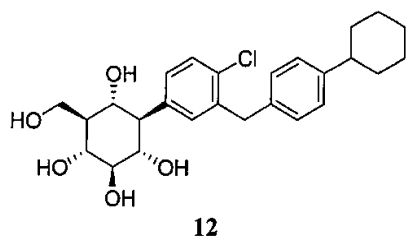
[0212] 화합물 11을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.16-7.13 (3H, m), 7.08 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.07 (2H, s), 3.93 (2H, d,  $J = 3.2$  Hz), 3.67 (1H, t,  $J = 10.4$  Hz), 3.49 (1H, t,  $J = 10.4$  Hz), 3.43 (1H, t,  $J = 10.4$  Hz), 3.33 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 2.58-2.53 (3H, m), 1.67-1.58 (2H, m), 1.58-1.52 (1H, m), 0.94 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz); **MS** ( $\text{ESI}^+$ ): 438  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

[0213]

[0214] **실시예 5**

[0215] 본 실시예는 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-시클로헥실벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올(12)의 제법을 예시하고 있다:



[0216]

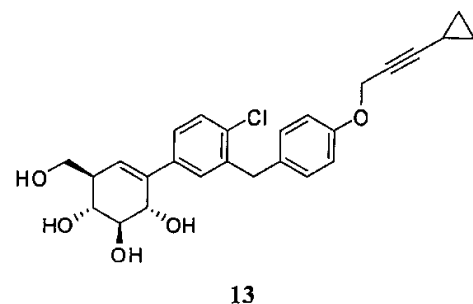
[0217] 화합물 12을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.15-7.12 (3H, m), 7.09 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.05 (2H, s), 3.92 (2H, d,  $J = 3.2$  Hz), 3.66 (1H, t,  $J = 10.6$  Hz), 3.48 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz), 3.43 (1H, t,  $J = 10.2$  Hz), 3.32 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 2.55 (1H, t,  $J = 10.6$  Hz), 2.48-2.42 (1H, m), 1.84-1.81 (4H, m), 1.76-1.73 (1H, m), 1.57-1.50 (1H, m), 1.47-1.36 (4H, m), 1.34-1.22 (1H, m); **MS** ( $\text{ESI}^+$ ): 478  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

[0218]

[0219] **실시예 6**

[0220] 본 실시예는 (1R,2S,3S,6R)-4-(4-클로로-3-(4-(3-시클로프로필프로프-2-이닐옥시)벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥스-4-엔-1,2,3-트리올(13)의 제법을 예시하고 있다.



[0221]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.27-7.31 (2H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.09 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.82-6.84 (2H, m), 5.83-5.84 (1H, m), 4.02 (2H, dd,  $J = 14.8$  Hz), 3.83-3.86 (1H, m), 3.48-3.65 (3H, m), 2.36 (1H, b), 0.72-0.77 (2H, m), 0.57-0.60 (2H, m); **MS** ( $\text{ESI}^+$ ): 472  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 479  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ( $\text{ESI}^-$ ): 499  $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ .

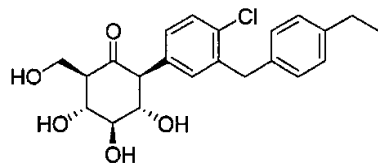
[0222]

[0223]

[0224] **실시예 7**

[0225] 본 실시예는 도 4에 개괄된 합성 방법을 이용하여 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)시클로헥산 (15)을 제조함을 예시하고 있다.





15

테스-마틴 시약(MW 424.5, 백색 분말, 1.5 eq)을 0℃에서 무수  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mL)중의 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥사놀 (**4**, R = Et) (1.0 g, 1.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1N NaOH로 켄칭시키고, 분리하고, 수성층을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 유기층을 합하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 증발시켜 건조시키고, 잔류물을 제조 TLC에 의해서 정제하여 화합물 **14**(0.92 g, 백색 고형물, 순도 95%, 수율 92.3%)를 얻었다.

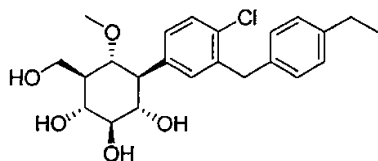
**$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.29-7.37 (14H, m), 7.13-7.23 (5H, m), 7.03-7.08 (4H, dd,  $J = 8.4$  Hz), 6.97-6.99 (2H, m), 6.76 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 4.91-4.95 (3H, m), 4.64 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 4.50-4.57 (3H, m), 3.91-4.14 (6H, m), 3.74-3.76 (3H, m), 2.80 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 2.58 (2H, dd,  $J = 7.6$  Hz), 1.20 (3H, t,  $J = 7.6$ );  
**MS (ESI<sup>+</sup>):** 765 [M+H]<sup>+</sup>, 782 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 787 [M+Na]<sup>+</sup>.

THF: $\text{CH}_3\text{OH}$ (2:1)(12 mL)중의 화합물 **14**(0.92 g, 순도 95%, 1.20mmol, 1eq)의 용액을 1,2-디클로로벤젠 (0.354g, 0.3mL, 2.41 mmol, 2 eq) 및 Pd/C (10%, 74 mg, 8 중량%)로 처리하고, 실온(약 25℃)에서  $\text{H}_2$  대기하에 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료될 때까지 반응을 LC-MS에 의해서 모니터링하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물(황색 오일)을 제조 HPLC에 의해서 정제하여 화합물 **15**(450 mg, 백색 고형물, 순도 98%, 수율 92.6%)를 수득하였다.

**$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):**  $\delta$  7.34 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.99-7.12 (6H, m), 4.05 (2H, s), 3.98 (1H, dd,  $J = 2.8, 10.8$  Hz), 3.88 (1H, dd,  $J = 5.6, 11$  Hz), 3.77-3.81 (2H, m), 3.57-3.67 (2H, m), 2.65-2.79 (1H, m), 2.59 (2H, d,  $J = 7.6, 15.2$  Hz), 1.20 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz);  
**MS (ESI<sup>+</sup>):** 405 [M+H]<sup>+</sup>, 422 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>): 403 [M-H]<sup>-</sup>, 449 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### 실시예 8

(1R,2R,3S,4S,5R,6R)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-5-메톡시시클로헥산-1,2,3-트리올 (**16**)의 제조



16

(1) 4-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4-트리스(벤질옥시)-5-(벤질옥시메틸)-6-메톡시시클로헥실)-2-(4-에틸벤질)-1-클로로벤젠의 제조:

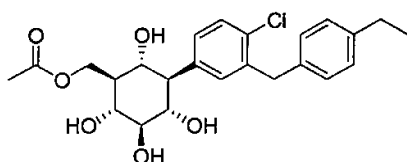
NaH(157 g, 1.5 eq, 오일중에 60% 함유)를 0℃에서 무수 THF(10mL)중의 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥사놀(**4**, R=Et, 2 g, 2.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 동일한 온도에서 1 시간 동안 교반한 후에, TBAI (0.1 eq) 및  $\text{CH}_3\text{I}$  (760 mg, 2 eq)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화수용액을 첨가하여 반응을 켄칭시키고, 생성되는 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 증발시켜 건조시켰다.

다. 잔류물(황색 오일, 2.05 g)을 THF:CH<sub>3</sub>OH=2:1에 용해시키고, 1,2-디클로로벤젠 (1% mol 비율) 및 Pd/C (10%, 1/1 중량 비율)로 처리하고, 실온에서 H<sub>2</sub> 대기하에 2 시간에 걸쳐서 교반하였다. 반응이 완료될 때까지 반응을 LC-MS에 의해서 모니터링하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 건조시키고, 제조 HPLC에 의해서 정제하여 표제 화합물 **16**(987 mg, 백색 고형물, 수율 90.0%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 7.32-7.34 (2H, m), 7.22 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz), 7.12 (4H, dd, *J* = 8.4 Hz), 4.15 (2H, s), 3.93-3.98 (1H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 3.65-3.67 (1H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 3.37 (1H, t, *J* = 10.4 Hz), 3.30 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 2.84 (3H, s), 2.52-2.65 (3H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 1.17 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 421 [M+H]<sup>+</sup>, 438 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 841 [2M+H]<sup>+</sup>, 858 [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>): 465 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### 실시예 9

((1S,2R,3R,4S,5R,6R)-3-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-2,4,5,6-테트라히드록시시클로헥실)메틸 아세테이트 (**17**)의 제조



**17**

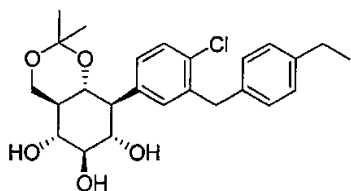
Ac<sub>2</sub>O(377 mg, 1.5 eq)를 0℃에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)중의 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올 (**5**, R = Et, 1 g, 2.46 mmol) 및 DMAP (cat.)의 용액에 적가한 다음, 피리딘 (292 mg, 1.5 eq)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 3N HCl로 세척하고, 유기층을 합하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 여액을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 제조 HPLC에 의해서 정제하여 표제 화합물(566 mg, 백색 고형물, 수율 50.4%)을 수득하였다.

#### <sup>1</sup>H-NMR

(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.32 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.06-7.14 (6H, m), 4.37 (2H, ddd, *J* = 2.0, 10.8, 16.8 Hz), 4.04 (2H, s), 3.57 (1H, t, *J* = 10.8 Hz), 3.40-3.47 (1H, m), 2.49-2.60 (3H, m), 2.04 (3H, s), 1.60-1.66 (1H, m), 1.18 (3H, t, *J* = 8.0 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 449 [M+H]<sup>+</sup>, 466 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 897 [2M+H]<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>): 492 [M+HCOO]<sup>-</sup>, 941 [2M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### 실시예 10

(4aR,5R,6R,7S,8S,8aR)-8-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-2,2-디메틸헥사히드로-4H-벤조[d][1,3]디옥신-5,6,7-트리올 (**18**)의 제조.



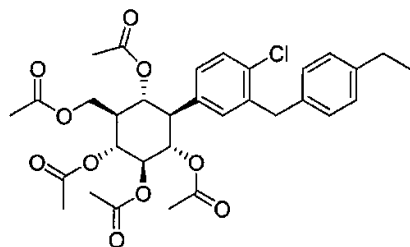
**18**

1N HCl(5 mL)를 MeOH (80 mL) 및 아세톤(20 mL)중의 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올(**5**, R=Et, 1g, 2.46mmol)의 용액에 적가하고, 밤새 교반하고, 이어서, 혼합물을 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 제조 HPLC에 의해서 정제하여 표제 화합물(864 mg, 백색 고형물, 수율 75.3%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 7.26-7.29 (2H, m), 7.10-7.16 (5H, m), 3.74-4.21 (6H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.35-3.37 (1H, m), 2.56-2.66 (3H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.18 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.13 (3H, s); **MS** (**ESI**<sup>+</sup>): 447 [M+H]<sup>+</sup>, 488 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, 910 [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 491 [M+HCOO]<sup>-</sup>, 937 [2M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### 실시예 11

(1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥산-1,2,3,5-테트라일 테트라아세테이트 (19)의 제조.



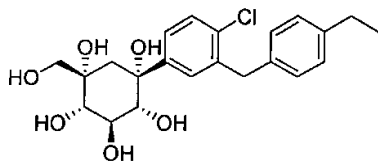
19

화합물 19를 실시예 20에 기재된 바와 같은 화합물 5(R=Et)로부터 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.30-7.12 (6H, m), 5.27-5.38 (3H, m), 5.20 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 4.03-4.06 (3H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 2.98 (1H, t, *J* = 11.6), 2.61 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.14-2.20 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.66 (6H, s), 1.21 (3H, t, *J* = 7.6 Hz); **MS** (**ESI**<sup>+</sup>): 617 (M+H)<sup>+</sup>, 934 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, (**ESI**<sup>-</sup>): 661 [M+HCOO]<sup>-</sup>.

#### 실시예 12

본 실시예는 도 5에 개괄된 합성 방법을 이용하여 (1R, 2R, 3R, 4S, 5S)-1-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-5-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,4,5-펜타놀(22, R=Et)을 제조한다.



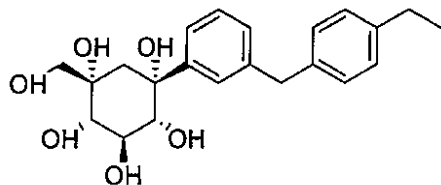
22 (R = Et)

화합물 22를 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.45 (1H, s), 7.32-7.33 (2H, m), 7.05-7.10 (4H, m), 4.05 (2H, s), 3.86 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 3.67 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 3.54-3.57 (2H, m), 3.31-3.35 (2H, m), 2.57 (2H, q, *J* = 8.0 Hz), 2.00 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 1.81 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 1.18 (3H, t, *J* = 8.0 Hz).

#### 실시예 13

[0258] (1R,2R,3R,4S,5S)-1-(3-(4-에틸벤질)페닐)-5-(히드록시메틸)시클로hexan-1,2,3,4,5-펜타놀 (23)의 제조.



23

[0259]

[0260] 화합물 23을 실시예 12에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.39 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.03-7.11 (5H, m), 3.92 (2H, s), 3.88 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 3.72 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 3.56 (1H, d, *J* = 10.4 Hz), 3.32-3.35 (1H, m), 2.58 (2H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.02 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 1.82 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 1.18 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).

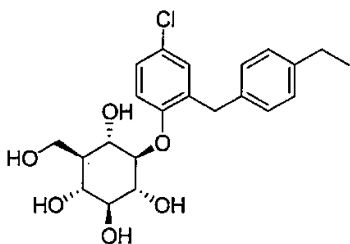
[0261]

[0262]

#### 실시예 14

[0263]

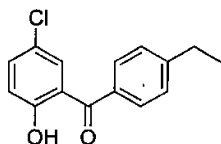
본 실시예는 도 6에 개괄된 바와 같은 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(4-클로로-2-(4-에틸벤질)페녹시)-6-(히드록시메틸)시클로hexan-1,2,3,5-테트라올(29)의 제법을 예시하고 있다.



29

[0264]

[0265] (5-클로로-2-히드록시페닐)(4-에틸페닐)메탄은

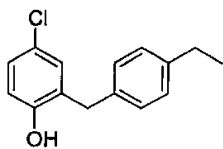


24

[0266]

[0267] 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)중의 2-메톡시-5-클로로벤조산(2.0 g, 10.5 mmol)의 용액을 아르곤하에 실온에서 교반하였다. 옥살릴 클로라이드(2.0 g, 15.8 mmol)를 반응 혼합물에 적가한 다음, DMF (0.04 mL)를 적가하였다. 밤새 교반한 후에, 휘발물을 회전 증발기를 사용하여 증발시키고, 잔류물을 아르곤 하에 실온에서 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)에 용해시켰다. -5℃로 냉각시킨 후에, 반응 온도를 -5℃ 내지 0℃로 유지시키면서 에틸벤젠 (2.57 mL, 21 mmol)을 첨가한 다음, AlCl<sub>3</sub>(2.80 g, 21 mmol)을 분획으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 이어서, 빙수에 붓고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL x 2)로 추출하였다. 이어서, 유기층을 1N HCl(50 mL), 1N NaOH (50 mL), 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 여액을 농축시키고, 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 10:1)에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.944 g)을 수득하였다.

[0268] 4-클로로-2-(4-에틸벤질)페놀



25

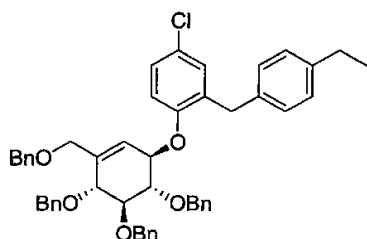
[0269]

[0270]

10 mL의 TFA중의  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2.26 mL, 14.2 mmol) 및 (5-클로로-2-히드록시페닐)(4-에틸페닐)메탄(1.944 g, 7.08 mmol)의 교반된 0°C 용액에, 온도가 약 0°C로 유지되게 하는 속도로,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (30  $\mu\text{L}$ )를 첨가하였다. 완전히 첨가한 후에, 혼합물을 실온으로 가온하고 실온에서 밤새 교반하였다. 감압하에 휘발물이 증발된 후에, 잔유물을 에틸 아세테이트와 물에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, 물, 수성  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 10:1)에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.659 g)을 수득하였다.

[0271]

((1S,2S,3R,6R)-4-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-(4-에틸벤질)페녹시)시클로헥스-4-엔-1,2,3-트리일)트리스(옥시)트리스(메틸렌)트리벤젠(27)



27

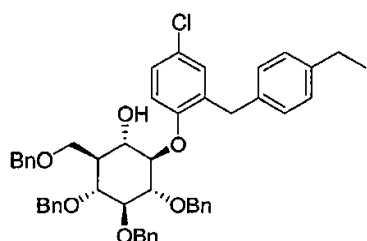
[0272]

[0273]

아르곤 스트림중에서, (1S,4R,5S,6S)-4,5,6-트리스(벤질옥시)-3-(벤질옥시메틸)시클로헥스-2-엔올(0.5 g, 0.933 mmol) 및 트리페닐포스핀(367 mg, 1.400 mmol)을 실온에서 4-클로로-2-(4-에틸벤질)페놀(345 mg, 1.400 mmol)의 THF (6 mL) 용액에 첨가하였다. 그에 DIAD(0.276 mL, 1.400 mmol)를 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 얻은 잔류물을 제조된 LC-MS에 의해서 정제하여 157 mg의 ((1S,2S,3R,6R)-4-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-(4-에틸벤질)페녹시)시클로헥스-4-엔-1,2,3-트리일)트리스(옥시)트리스(메틸렌)트리벤젠(27)을 수득하였다.

[0274]

((1S,2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-(4-에틸벤질)페녹시)시클로헥사놀(28)



28

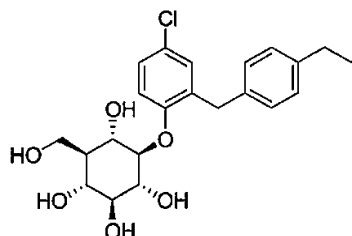
[0275]

[0276]

((1S,2S,3R,6R)-4-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-(4-에틸벤질)페녹시)시클로헥스-4-엔-1,2,3-트리일)트리스(옥시)트리스(메틸렌)트리벤젠(27, 150 mg, 0.196 mmol)의 교반된 0°C THF 용액에  $\text{BH}_3\text{OEt}_2$  (2M, 0.98 mL, 1.962 mmol)를 적하였다. 0°C에서 2 시간 동안 교반시킨 후에, 혼합물을 25°C로 가온하고, 밤새 교반하였다.  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%, 4.2 mL)를 첨가한 다음, NaOH 수용액(1M, 3.93 mL, 3.93 mmol)을 0°C에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 완전히 첨가한 후에, 반응 혼합물을 25°C로 가온하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응을 묽은 HCl(1N, 10mL)를

첨가함으로써 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 잔류물을 제조 TLC (EA:PE = 1:8 v/v)로 정제하여 59 mg의 (1S,2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-(4-에틸벤질)페녹시)시클로헥사놀(**28**)을 수득하였다.

[0277] (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(4-클로로-2-(4-에틸벤질)페녹시)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올(**29**)



**29**

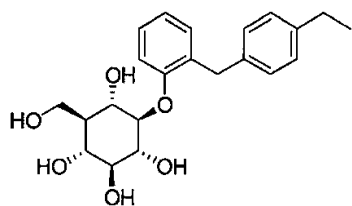
[0278] 14mL의 THF 및 메탄올(1:1)을 (1S,2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-2-(4-에틸벤질)페녹시)시클로헥사놀(**28**, 55 mg, 0.070 mmol)을 함유하는 플라스크에 첨가하였다. 55 mg의 Pd/C(10%)를 반응 혼합물에 한번에 첨가하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>에 의해서 5회 탈기시키고, 생성되는 현탁액을 주위 온도에서 3 시간 동안 H<sub>2</sub> 대기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 제조 LC-MS에 의해서 정제하여 25mg의 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(4-클로로-2-(4-에틸벤질)페녹시)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올(**29**)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):

δ 7.22~7.2 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.17~7.11 (4H, q), 7.08~7.06 (1H, dd), 6.92~6.91 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 4.11~4.08 (1H, t *J* = 9.2 Hz), 4.01 (2H, s), 3.92~3.91 (2H, m), 3.69~3.665 (1H, dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz), 3.46~3.39 (2H, m), 3.35~3.30 (1H, m), 2.66~2.58 (2H, q), 1.52~1.46 (1H, tt), 1.24~1.19 (3H, t).

#### 실시예 15

[0280] (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(2-(4-에틸벤질)페녹시)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올(**30**)의 제조.



**30**

[0281] 화합물 **30**을 실시예 14에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해서 제조하였다.

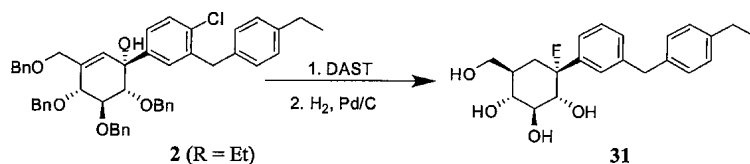
<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 7.24~7.22 (1H, d, *J* = 8 Hz), 7.17~7.08 (5H, m), 7.02~6.99

(1H, d, *J* = 7.2 Hz), 6.83~6.79 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.14~4.09 (1H, t, *J* = 9.2 Hz), 4.03 (2H, s), 3.94~3.87 (2H, m), 3.68~3.63 (1H, dd, *J* = 10.8, 9.2 Hz), 3.46~3.38 (2H, m), 3.34~3.30 (1H, m), 2.62~2.56 (2H, q), 1.53~1.46 (1H, tt), 1.22~1.18 (3H, t).

#### 실시예 16

[0287]

(1R,2S,3R,4R,6R)-4-(3-(4-에틸벤질)페닐)-4-플루오로-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3-트리올(**31**)의 제조



[0288]

[0289]

DAST(7  $\mu$ L)를 Ar 대기하에  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 mL)중의 화합물 **2**(30mg)의 용액에 첨가하였다. 2 시간 후에, MeOH(0.5 mL)를 혼합물에 첨가하고, 이어서, 실온으로 가온하였다. NaCl(5 mL) 포화수용액을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 증발시키고, 잔류물을 MeOH/THF(1:1, 5 mL)에 용해시키고,  $\text{H}_2$  대기하에 Pd/C 10% (10 mg)로 처리하였다. 4 시간 후에, 화합물 **31**(1.4 mg)을 제조 HPLC에 의해서 분리하였다.

[0290]

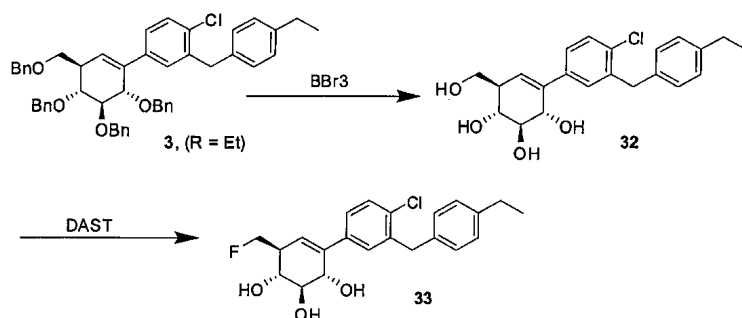
[0291]

[0292]

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta$  7.18-7.01 (8H, m), 3.90-3.86 (3H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.61-3.31 (3H, m), 2.62-2.54 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 2.45-2.60 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.20-1.17 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz); **MS** ( $\text{ESI}^+$ ): 375  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 392  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ , 416  $[\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}]^+$ .

#### 실시예 17

(1R,2S,3S,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(플루오로메틸)시클로헥스-4-엔-1,2,3-트리올(**33**)의 제조



[0293]

[0294]

$-78^{\circ}\text{C}$ 에서, Ar 하에,  $\text{BBr}_3$ (0.33 mL)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)중의 화합물 **3**(R = Et) (122 mg)의 용액에 첨가하였다. 2 시간 동안 교반시킨 후에,  $\text{NaHCO}_3$ (1 mL) 포화수용액을 혼합물에 첨가하고, 이어서, 이를 실온으로 가온하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 농축시키고, 제조 HPLC에 의해서 정제하여 18 mg의 화합물 **32**를 수득하였다.

[0295]

[0296]

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta$  7.33-7.30 (2H, m), 7.25-7.23 (1H, m), 7.10 (4H, s), 5.85 (1H, d), 4.58 (2H, s), 4.51-4.49 (1H, m), 4.12-4.01 (2H, q,  $J = 15.2$  Hz), 3.89-3.85 (1H, dd,  $J = 4, 10.4$  Hz), 3.68-3.53 (3H, m), 2.63-2.57 (2H, q,  $J = 7.6$  Hz), 1.23-1.19 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz); **MS** ( $\text{ESI}^+$ ): 406  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ .

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL)중의 화합물 **32**(11mg)의 용액을 Ar 하에  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 DAST(3 eq, 0.02 mL)로 처리하였다. 2 시간 후에, MeOH (0.5 mL)를 혼합물에 첨가하고, 이어서, 이를 실온으로 가온하였다. NaCl 포화수용액 (5 mL)을 잔류물에 첨가하고, 수성 부분을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 증발시키고, 잔류물을 제조 HPLC에 의해서 정제하여 1.8 mg의 화합물 **33**를 수득하였다.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz)  $\delta$  7.30-7.08(7H, m), 5.85 (1H, m), 4.59-4.57 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.13-4.03 (2H, q,  $J$  = 15.2 Hz), 3.90-3.86 (1H, dd,  $J$  = 4, 10.4 Hz), 3.70-3.58 (3H, m), 2.60-2.55 (2H, q,  $J$  = 7.6 Hz), 1.22-1.18 (3H, t,  $J$  = 7.6 Hz); **MS (ESI<sup>+</sup>)**: 391 [M+H]<sup>+</sup>; 408 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

#### 실시예 18

본 실시예는 도 7에 개괄된 바와 같은 (1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-5-메틸렌시클로헥산-1,2,3-트리올(**35**)의 제법을 예시하고 있다.

실시예 18 및 실시예 19에서, 합성된 화합물의 구조는 다음 과정을 이용하여 확인하였다: <sup>1</sup>H-NMR 데이터는 내부 TMS를 참조로 한 화학적 이동(chemical shift)으로 300MHz에서 배리안 머큐리 300 분광계(Varian Mercury 300 spectrometer)상에서 얻었다. 액체 크로마토그래피 전기분무 이온화 질량 분광계(LC-ESI-MS) 분석은 시매드주 LC-10AD vp 시리즈 HPLC 펌프(Shimadzu LC-10AD vp series HPLC pumps) 및 듀얼 파장 UV 검출기, 길슨 215 오토샘플러(Gilson 215 autosampler), 세텍스 75c 증발성 광 산란(ELS) 검출기(Sedex 75c evaporative light scattering (ELS) detector), 및 PE/Sciex API 150EX 질량 분광계로 구성된 장비 상에서 수행하였다. ELS 검출기는 40℃의 온도, 7의 게인 세팅(gain setting), 및 3.3기압의 N<sub>2</sub> 압력으로 설정되었다. 터보 이온스프레이 소스(Turbo IonSpray source)를 5kV의 이온 스프레이 전압, 300℃의 온도, 및 각각 5V 및 175V의 오리피스 및 링 전압을 지닌 API 150에 대해 사용하였다. 160 내지 650 m/z의 Q1에서 양이온이 스캐닝되었다. 5.0 $\mu$ L 주입이 각각의 샘플에 대해서 페노메넥스 게미니 5 $\mu$ m C18 컬럼(Phenomenex Gemini 5  $\mu$ m C18 column)상에 수행되었다. 이동상은 2mL/분의 유속으로 하기 구배를 이용한 HPLC 등급의 물(A) 및 HPLC 등급의 아세트니트릴(B) 둘 모두중의 0.05% 포름산으로 이루어졌다: 0.00 분, 95% A, 5% B; 4.00 분, 0% A, 100% B; 5.80 분, 0% A, 100% B; 6.00 분, 95% A, 5% B; 7.00 분, 95% A, 5% B.

**(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥사논(14)의 제조:**

디클로로메탄(4mL)중의 3차-부탄올(28.2  $\mu$ L, 296  $\mu$ Mol)의 용액에 데스-마틴 페리오디난 [1,1,1-트리스(아세틸옥시)-1,1-디하이드로-1,2-벤지오독솔-3-(1H)-온] (116 mg, 274  $\mu$ Mol)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 디클로로메탄(2 mL)중의 알코올 **4**(R=Et, 이성질체의 혼합물)의 용액을 혼합물에 첨가하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 4 mL 에틸 아세테이트로 희석시키고, 수성 1.5:1:1 포화된 아황산나트륨(sodium sulfite):포화된 중탄산나트륨:염수(3.5 mL)와 함께 1 시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 상을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트 (3 mL)로 재추출하였다. 합한 유기물을 염수(2 mL)로 세척하고, 건조(무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 증발시켰다. 전개 용매로서 디클로로메탄을 사용하는 제조 TLC에 의해서 91 mg (52%)의 화합물 **14**를 백색 고형물로서 수득하였다.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-

6.90 (m, 25H), 6.80 (m, 2H), 4.96 (m, 3H), 4.55 (m, 4H), 4.11 (m, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 3.47 (s, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.62 (q,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 1.16 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H). **LC-ESI-MS** m/z 766 (M+H), 788 (M+Na).

**((1S,2R,3R,4R,6S)-4-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-5-메틸렌시클로헥산-1,2,3-트리일)트리스(옥시)트리스(메틸렌)트리벤젠(34):**

질소 블랭킷(nitrogen blanket)하의 바이알중 0.5ml 무수 THF에 시클로-디브로모디- $\mu$ -메틸렌[ $\mu$ -(테트라히드로푸란)]트리징크 [Nysted reagent] (179 mg, 151  $\mu$ L, 78  $\mu$ mol, THF중의 20중량% 현탁액)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이러한 혼합물에 0.5 mL 무수 THF중의 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥사논(**14**, 40 mg, 52  $\mu$ mol)을 첨가한 다음, TiCl<sub>4</sub>(78  $\mu$ L, 78  $\mu$ mol, DCM중의 1 M)를 적가 방식으로 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하고, 이어서, 냉각 배스를 제거하고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화수용액(2 mL)을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 4mL)로 추출하고, 유기층을 염수(2 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 제조 TLC (8:1 H/EtOAc)에 의해서 25



mg(63%)의 화합물 **34**를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-6.99 (m, 25H), 6.63 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.53 (m, 5H), 4.2(m, 3H), 3.78 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.56 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC-ESI-MS m/z 764 (M+H), 786 (M+Na).

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)-5-메틸렌시클로hexan-1,2,3-트리올(**35**):

질소 블랭킷 하의 -78℃의 바이알내의 무수 DCM(0.8mL)중 ((1S,2R,3R,4R,6S)-4-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-5-메틸렌시클로hexan-1,2,3-트리일)트리스(옥시)트리스(메틸렌)트리벤젠(**34**, 24 mg, 31.4 mmol)의 용액에 BCl<sub>3</sub> (DCM중 1 M, 0.25 mL)를 15분에 걸쳐서 적가하였다. 생성되는 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, -20℃로 점진적으로 가온하였다. 생성되는 혼합물을 -20℃에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 이때, LC-MS에서는 반응이 완료됨을 나타냈다. 용액을 -78℃로 냉각시키고, 메탄올(1 mL)을 서서히 첨가하였다. 생성되는 용액을 실온으로 가온하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 0.5 mL의 1:1 DCM:MeOH에 용해시키고, 제조 TLC 플레이트 상에 부하시키고 15:1(DCM:MeOH)로 전개시켜서 9 mg (71%)의 화합물 **35**를 백색 고형물로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-6.89 (m, 7H), 4.80 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.51(m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC-ESI-MS m/z 425 (M+Na).

#### 실시예 19

본 실시예는 도 8에 개괄된 바와 같은 (4S,5S,6R,7R,8R)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-8-(히드록시메틸)스피로[2.5]옥탄-5,6,7-트리올(**37**)의 제법을 예시하고 있다.

(4R,5R,6R,7S,8S)-5,6,7-트리스(벤질옥시)-4-(벤질옥시메틸)-8-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)스피로[2.5]옥탄(**36**):

-10℃에서 질소하에 무수 톨루엔 (2mL)중의 ((1S,2R,3R,4R,6S)-4-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-5-메틸렌시클로hexan-1,2,3-트리일)트리스(옥시)트리스(메틸렌)-트리벤젠 (**34**, 25 mg, 32.7 μmol)의 격렬하게 교반된 용액에 디메틸 징크(146 μL, 291 μmol)의 2M 용액을 적가하고, 15분 동안 교반하였다. 디요오도메탄(47 μL, 583 μmol)을 적가하고, 생성되는 혼합물을 밤새 교반하였다. 40% 생성물 형성이 관찰되었다. 추가의 디메틸 징크(48 시간에 걸쳐서 두 배치에 추가 18 당량) 및 디요오도메탄(48 시간에 걸쳐서 두 배치에 35 당량)을 첨가하였고, 96 시간 반응 후에 반응은 80% 완료되었다. NH<sub>4</sub>Cl (1 mL)의 포화용액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(1mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 1mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10% 황산(1.5mL), 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(1.5 mL) 및 염수(1.5 mL)로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 증발시켰다. 제조 TLC(9:1 헥산:에틸 아세테이트)에 의해서 85% 화합물 **36**을 수득하고, 다음 반응에서 직접사용하였다.

(4S,5S,6R,7R,8R)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-8-(히드록시메틸)스피로[2.5]옥탄-5,6,7-트리올(**37**):

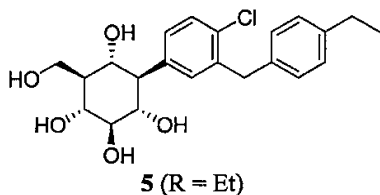
THF (0.2 mL) 및 메탄올 (0.8 mL)의 혼합물중의 (4R,5R,6R,7S,8S)-5,6,7-트리스(벤질옥시)-4-(벤질옥시메틸)-8-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)스피로[2.5]옥탄(**36**, 20 mg, 25.7 μmol)의 용액에 1,2-디클로로벤젠(58 μL, 515 μmol)을 첨가한 다음, 14mg의 탄소상 팔라듐(10%)을 첨가하였다. 혼합물을 1 기압의 수소하에 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 6mL 주사기내의 작은 셀라이트 패드를 통해서 여과하고, 셀라이트 패드를 메탄올(1mL)로 세척하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 제조 TLC 플레이트(8:1 DCM:EtOH)상에서 정제하여 4mg(37%)의 화합물 **37**을 백색 고형물로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-6.85 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.63 (m, H), 3.35 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.40 (m, 1H), 0.29 (m, 1H), 0.076 (m, 1H), -0.326 (m, 1H). LC-ESI-MS m/z 418 (M+H), 440 (M+Na).

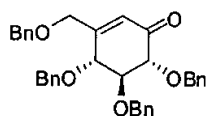
**실시예 20**

본 실시예는 화합물 5(R=Et)의 대규모 제법을 예시하고 있다.

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올의 제조



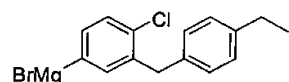
(1) (4R,5S,6R)-4,5,6-트리스(벤질옥시)-3-(벤질옥시메틸)시클로헥스-2-엔논의 제조



무수 메틸렌 클로라이드(3.6 L)중의 (3S,4S,5S,2R)-5-히드록시-5-[(페닐메톡시)메틸]-2,3,4-트리스(페닐메톡시)시클로헥산-1-온(580.0g, 1.051 mol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물(331.1 g, 222 mL, 1.577 mol)을 첨가하고, 아르곤하에 실온에서 피리딘(149.7 g, 153 mL, 1.892 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하고, 빙수(1.0 L)를 첨가하여 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고, 수성층을 메틸렌 클로라이드(3 x 2L)로 추출하였다. 합한 유기층을 중탄산나트륨 (sat. aq. 3 x 0.5 L), 염수 (sat. aq. 3 x 1.0 L)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일(476.7 g, 순도 90%, 수율 85%)을 수득하였다.

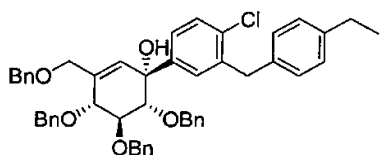
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.26-7.48 (m, 20H), 6.26 (s, 1H), 5.15 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 4.77-4.81 (m, 2H), 4.72 (d,  $J$  = 11.2 Hz), 4.55 (s, 2H), 4.40-4.42 (m, 1H), 4.31 (d,  $J$  = 16 Hz, 1H), 4.03-4.13 (m, 3H).

(2) (4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)마그네슘 브로마이드의 제조



마그네슘 분말(34.7 g, 1.446 mol)을 아르곤하에 3목 플라스크에 충전한 다음, 무수 테트라히드로푸란 (0.4 L) 및 1,2-디브로모에탄 (2.89 g, 1.34 mL, 0.015 mol)중의 2-(4-에틸벤질)-4-브로모-1-클로로벤젠 (122.5 g, 0.398 mol)의 용액의 일부를 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시키고, 반응시 개시된 후에(발열 및 마그네슘 소모), 무수 테트라히드로푸란(0.81 L)중의 2-(4-에틸벤질)-4-브로모-1-클로로벤젠 (245.0 g, 0.796 mol)의 용액의 나머지를 적가하였다. 이어서, 대부분의 마그네슘이 소모될 때까지, 혼합물을 약한 환류하에 추가로 1 시간 동안 반응시켰다.

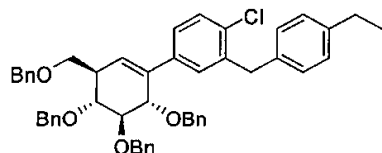
(3) (1R,4R,5S,6R)-4,5,6-트리스(벤질옥시)-3-(벤질옥시메틸)-1-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥스-2-엔올의 제조



앞선 단계에서의 그리냐드 시약을 아르곤하에 실온(약 25℃)에서 무수 테트라히드로푸란(1.0 L)중의 (4R,5S,6R)-4,5,6-트리스(벤질옥시)-3-(벤질옥시메틸)시클로헥스-2-엔(476.7 g, 순도 90%, 0.893 mol)의 용액에 적가하고, 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드(aq. sat, 100 mL)를 첨가하고, 혼합물을

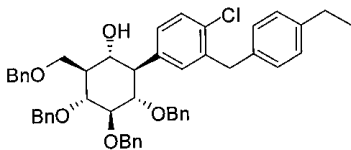
에틸 아세테이트(3 x 1L)로 추출하였다. 유기층을 염수(3 x 0.5 L)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 황색 오일(614 g, 수율 90%)을 수득하였다. 미정제 (1R,4R,5S,6R)-4,5,6-트리스(벤질옥시)-3-(벤질옥시메틸)-1-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥스-2-엔올을 다음 단계에서 직접 사용하였다. MS (ESI<sup>+</sup>) (m/z): 782 (M+18)<sup>+</sup>, 787 (M+23)<sup>+</sup>.

(4) ((1R,2S,3S,6R)-6-벤질옥시메틸)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥스-4-엔-1,2,3-트리일)트리스(옥시)트리스(메틸렌)트리벤젠의 제조



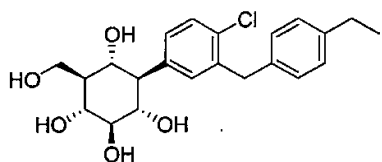
트리에틸실란(167.9 g, 229.7 mL, 1.446 mol, 2 eq) 및 보론-트리플루오라이드 에테레이트(205.2 g, 204.1 mL, 1.446 mol, 2 eq)를 아르곤하에 -20℃에서 메틸렌 클로라이드(2.6 L)중의 (1R,4R,5S,6R)-4,5,6-트리스(벤질옥시)-3-(벤질옥시메틸)-1-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥스-2-엔올 (614.0 g, 미정제, 약 0.723 mol, 1eq)의 용액내로 연속적으로 첨가하고, 혼합물을 -20℃에서 1 시간에 걸쳐서 교반하였다. 암모늄 클로라이드(aq. sat., 100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드(3 x 1 L)로 추출하고, 유기층을 염수(3 x 0.5 L)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 환류 무수 에탄올 / 이소프로필 에테르중의 재결정에 의해서 정제하여 백색 고형물(513 g, 순도 95%, 수율 95%)을 수득하였다.

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



보란-테트라히드로푸란 복합체(테트라히드로푸란중 1M) (1.31 L, 1.302 mol, 2 eq.)를, 아르곤 하에 0℃에서 무수 테트라히드로푸란(5 L)중의 ((1R,2S,3S,6R)-6-벤질옥시메틸)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥스-4-엔-1,2,3-트리일)트리스(옥시)트리스(메틸렌)트리벤젠(513 g, 순도 95%, 0.651 mol, 1eq) 및 리튬 보로하이드라이드(7.1 g, 테트라히드로푸란중 2M, 0.326 mol, 0.5 eq)의 용액에, 고압 반응 스테인리스강 용기내로 첨가하고, 혼합물을 약 70 내지 80℃로 가열하였고, 이때, 반응기의 압력은 약 2 내지 2.5 기압에 도달하였다. 혼합물을 이러한 온도에서 40분 동안 교반하였다. 반응 용기를 실온으로 냉각시키고, 함유물을 삼목 플라스크에 옮기고, -20℃로 냉각시켰다. 차가운(0℃) 수산화나트륨(78.1 g, 물중의 3 M, 1.953 mol, 3 eq)의 용액을 첨가한 다음, 30% 과산화수소(442.8 g, 438.4 mL, 1.953 mol, 20 eq)를 첨가하고, 혼합물을 실온으로 밤새 가온하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산으로 pH 6으로 산성화시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 물(5L)을 잔류물에 첨가하고, 에틸 아세테이트(3 x 2L)로 추출하였다. 유기층을 염수(3 x 1L)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 에틸 에테르/n-헥산(v/v = 1:10, 10 mL/g (미정제))중의 재결정에 의해서 정제하여 백색 고형물(314.7 g, 순도 95%, 수율 60%)을 수득하였다.

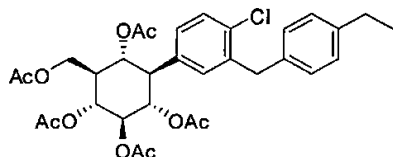
(6) 미정제 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올의 제조



테트라히드로푸란:메탄올 (v/v = 2:1) (600 mL)중의 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥사놀(60 g, 순도 98%, 0.077 mol, 1eq)의 용액에 1,2-디클로로벤젠 (21.5 g, 16.54 mL, 0.82 mol, 2 eq), 탄소상 팔라듐(10%, 4.8 g)을 첨가하고, 수소 대기압하에 실온(약

25℃)에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜서 건조시켜 황색 오일(80% 순도)을 수득하였다.

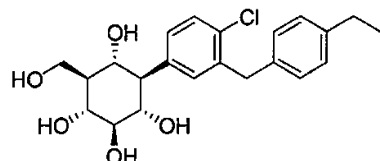
[0340] (7) (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥산-1,2,3,5-테트라일 테트라아세테이트(19)의 제조



[0341]

[0342] 아세트산 무수물(78.8 g, 72.9 mL, 0.77 mol, 10 eq), N,N-디이소프로필에틸아민(99.5 g, 134.1 mL, 0.77 mol, 10 eq), 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP, 0.47 g, 3.85 mmol, 0.05 eq)을 0℃에서 메틸렌 클로라이드(300mL)중의 상기 미정제 오일 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(3-(4-에틸벤질)-4-클로로페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올 (0.077 mol, 순도 80%)의 용액에 서서히 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1N 염산으로 pH 6으로 산성화시키고, 유기층을 1N 염산(3 x 200 mL)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 비등하는 에탄올/에틸 아세테이트 (v/v = 3:1, 15 mL/g (미정제))에서 재결정하였다. 첫 번째 고형물이 약 58℃에서 나타났고, 혼합물을 58℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2 시간에 걸쳐서 실온으로 냉각시켜서 백색 고형물(42.2 g, 순도 99.4%, 두 단계에서 수율 88.7%)을 수득하였다.

[0343] (8) (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올의 제조



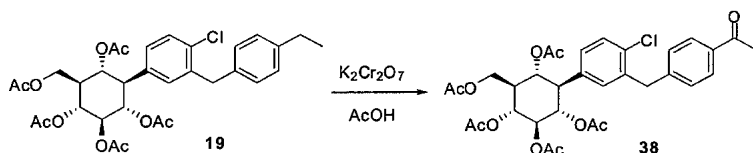
[0344]

[0345] 메탄올 (1 L)중의 (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥산-1,2,3,5-테트라일 테트라아세테이트(98 g, >99%, 0.158 mol, 1 eq)의 교반 용액에 수산화나트륨(분말, 12.6 g, 0.315 mol, 2 eq)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 혼합물을 1N 염산으로 pH 6으로 산성화시키고, 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(3 L)에 용해시키고, 물(1 L)로 세척한 다음, 염수(1 L)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 포말을 수득하였다. 그러한 포말을 환류 에탄올/물 (v/v=1:3, 20 mL/g (미정제))에서 2회 재결정하여 백색 고형물(58 g, 순도 99.3%, 수율 90%)을 수득하였다.

[0346] **실시예 21**

[0347] 본 실시예는 1-(4-(2-클로로-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-테트라히드록시-5-(히드록시메틸)시클로헥실)벤질)페닐)에타논(39)의 제법을 예시하고 있다.

[0348] (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(아세톡시메틸)-6-(3-(4-아세틸벤질)-4-클로로페닐)시클로헥산-1,2,3,5-테트라일 테트라아세테이트(38)의 제조

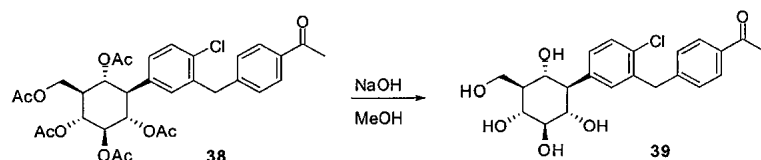


[0349]

[0350] 아세트산(5mL)중의 (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(아세톡시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에틸벤질)페닐)시클로헥산-1,2,3,5-테트라일 테트라아세테이트(19)(300 mg, 48.7 μmol)의 격렬하게 교반된 용액에 K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>(172 mg, 0.58 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 125℃에서 22 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(20mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL)로 세척

하고, 이어서, 염수(20mL)로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 여과하고, 농축시켰다. 제조 TLC(2:1 헥산:에틸 아세테이트)에 의해서 100mg의 요구되는 화합물을 수득하였다. MS ( $\text{ESI}^+$ ): 631  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 648  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ .

**1-(4-(2-클로로-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-테트라히드록시-5-(히드록시메틸)시클로헥실)벤질)페닐)에타논(39)의 제조**

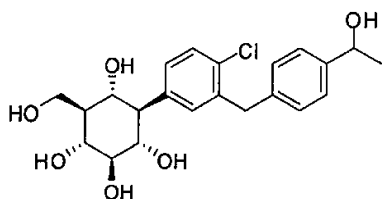


MeOH (5 mL)중의 (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(아세톡시메틸)-6-(3-(4-아세틸벤질)-4-클로로페닐)시클로헥산-1,2,3,5-테트라일 테트라아세테이트 (38) (300 mg, 47.6  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 수산화나트륨(29 mg, 72  $\mu\text{mol}$ )을 첨가하고, 환류하에 1.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N 염산으로 pH 6으로 산성화시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 제조 HPLC에 의해서 정제하여 30 mg의 요구되는 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.90 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.35 (3H, m), 7.22 (H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 4.17 (2H, s), 3.91 (2H, d,  $J = 3.2$  Hz), 3.66 (1H, t,  $J = 10.4$  Hz), 3.49-3.40 (2H, m), 3.30 (1H, m), 2.57-2.52 (4H, m), 1.55-1.50 (1H, m); MS ( $\text{ESI}^+$ ): 421  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 443  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ( $\text{ESI}^-$ ): 465  $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ .

#### 실시예 22

**(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-클로로-3-(4-(1-히드록시에틸)벤질)페닐)-6-(히드록시메틸)시클로헥산-1,2,3,5-테트라올(40)의 제조**



화합물 40은 과량의 소듐 보로하이드라이드에 의해서 (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(아세톡시메틸)-6-(3-(4-아세틸벤질)-4-클로로페닐)시클로헥산-1,2,3,5-테트라일 테트라아세테이트(38)을 환원시키고 제조 HPLC에 의해서 정제하여 0.6mg의 투명한 필름을 얻음으로써 제조하였다. MS ( $\text{ESI}^+$ ): 445  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ( $\text{ESI}^-$ ): 467  $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ .

#### 실시예 23

본 발명의 화합물의 SGLT 억제 효과를 하기 과정에 의해서 입증하였다.

#### 사람 SGLT2 발현 벡터의 제조

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

#### 사람 SGLT2를 안정하게 발현하는 세포주의 제조

사람 SGLT2를 함유한 플라스미드를 *Nsi I*로 선형화시키고, 아가로오스 겔 전기영동에 의해서 정제하였다. 리포펙타민 2000 트랜스펙션 시약(Lipofectamine 2000 Transfection Reagent)(Invitrogen Corporation)을 사용하여, DNA를 HEK293.ETN 세포내로 트랜스펙션시키고, 10% 소 태아 혈청(FBS)을 함유한 돌베코의 변형된 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM))에서 37°C에서 5%  $\text{CO}_2$ 하에 24 시간 동안 배양하였다. 트랜스펙턴트(Transfectant)를 푸로마이신(Invitrogen Corporation)으로 보충된 동일한 성장 배지에서 2주 동안 선택하였다. 푸로마이신-내성 세포를 회수하고, 새로운 96-웰 플레이트(웰당 단일 세포)상에 시딩하고, 세포가 컨플루언트(confluent)가 될 때까지 푸로마이신의 존재하에 배양하였다. 푸로마이신 내성 클론을 이하 기재된

메틸- $\alpha$ -D-[U-<sup>14</sup>C]글루코피라노시드 흡수 검정에서 SGLT2 활성에 대해서 평가하였다. 가장 높은 신호-대-배경 비를 나타낸 클론을 메틸- $\alpha$ -D-[U-<sup>14</sup>C]글루코피라노시드 흡수 검정을 위해서 사용하였다.

#### [0365] 사람 SGLT1 발현 세포의 제조

pDream2.1 발현 벡터상의 전장 사람 SGLT1 cDNA를 진스크립트 코퍼레이션(GenScript Corporation)으로부터 얻고, 암피실린(ampicillin)을 함유한 루리아-베르타니(Luria-Bertani (LB)) 배지를 사용하여 대장균(*Escherichia coli*) 균주 DH5  $\alpha$ 에서 증식시켰다. 플라스미드 DNA를 QIAGEN Plasmid Midi Kit (QIAGEN Inc.)를 사용하여 분리하였다. 사람 SGLT1 발현 플라스미드 DNA를 제조업자에 의해 권고된 프로토콜에 따라 리포펙타민 2000 트랜스펙션 시약을 사용하여 COS-7 세포(American Type Culture Collection)내로 트랜스펙션시켰다. 트랜스펙션된 세포를 -80℃에서 10% 디메틸 설펝사이드(DMSO)를 함유한 DMEM 중에서 저장하였다.

#### [0367] 메틸- $\alpha$ -D-[U-<sup>14</sup>C]글루코피라노시드 흡수 검정

SGLT1 또는 SGLT2를 발현하는 세포를 검정 전에 48 시간 동안 5% CO<sub>2</sub>하에 37℃에서 인큐베이션된 10% FBS 함유 DMEM중의 96-웰 신틸플레이트 신틸레이팅 플레이트(96-well ScintiPlate scintillating plates (PerkinElmer, Inc.))에 시딩하였다(100 $\mu$ l 배지중에 웰당 1 x 10<sup>5</sup> 세포). 세포를 150 $\mu$ l의 나트륨 완충액(137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄/N-2-히드록시에틸피페라진-N'-에탄설펝산[트리스/헤페스(Hepes)], pH 7.2) 또는 무-나트륨 완충액((137 mM N-메틸-글루카민, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM 트리스/헤페스, pH 7.2)로 2회 세척하였다. 25% 사람 혈청과, 40  $\mu$ Ci/mL 메틸- $\alpha$ -D-[U-<sup>14</sup>C]글루코피라노시드(Amersham Biosciences/GE Healthcare)를 함유한 나트륨 또는 무-나트륨 완충액 각각 50 $\mu$ l중의 시험 화합물을 96-웰 플레이트의 웰당 첨가하고, 2 시간(SGLT1 검정) 또는 1.5 시간(SGLT2 검정) 동안 진탕시키면서 37℃에서 인큐베이션하였다. 세포를 150 $\mu$ l의 세척 완충액(137 mM N-메틸글루카민, 10 mM 트리스/헤페스, pH 7.2)으로 2회 세척하고, 메틸- $\alpha$ -D-[U-<sup>14</sup>C]글루코피라노시드 흡수를 탑카운트 신틸레이션 계수기(TopCount scintillation counter (PerkinElmer, Inc.))를 사용하여 정량하였다. 나트륨-의존성 글루코피라노시드 흡수가 나트륨 완충액을 사용하여 얻은 값으로부터 나트륨 비함유 완충액에 의해서 얻은 값을 감함으로써 측정되었다(3회 측정의 평균).

표 1

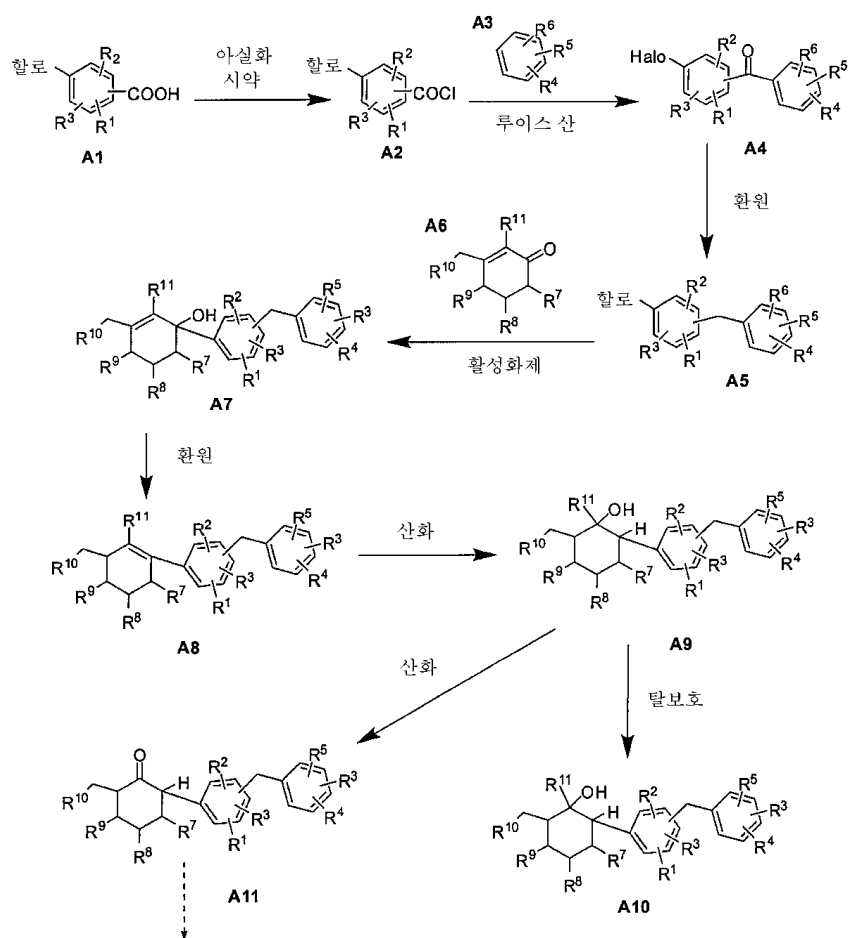
화합물	IC <sub>50</sub> *	
	SGLT2	SGLT1
<b>5 (R = Et)</b>	+	+
<b>9</b>	+	++
<b>10</b>	+	+
<b>11</b>	+	++
<b>12</b>	+	+++
<b>13</b>	+	+++
<b>17</b>	+	++
<b>30</b>	+	+++
<b>35</b>	+	++
<b>37</b>	+	++
<b>39</b>	+	++
<b>40</b>	+	++

\*기호:  
 + <1  $\mu$ M  
 ++ 1  $\mu$ M to 10  $\mu$ M  
 +++ >10  $\mu$ M

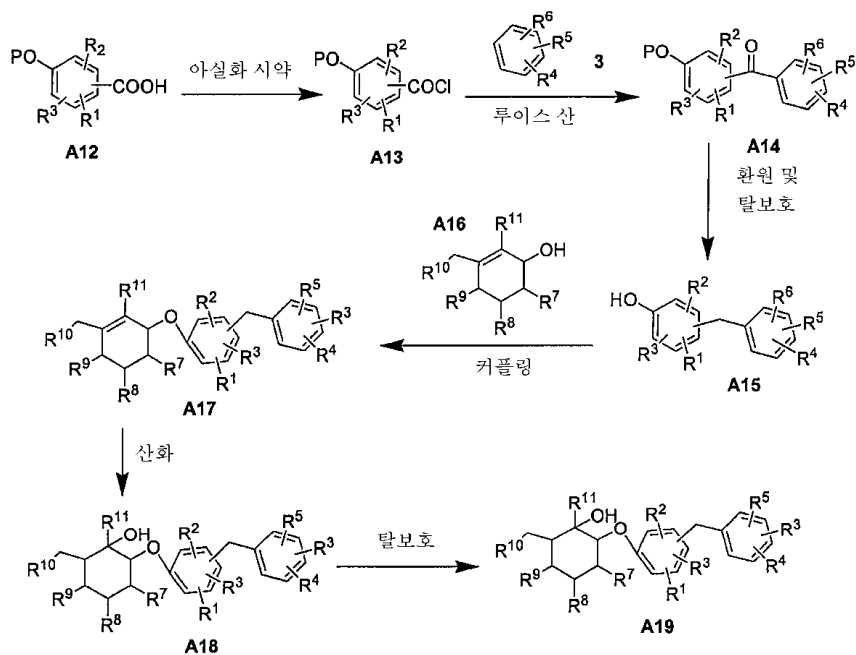


도면

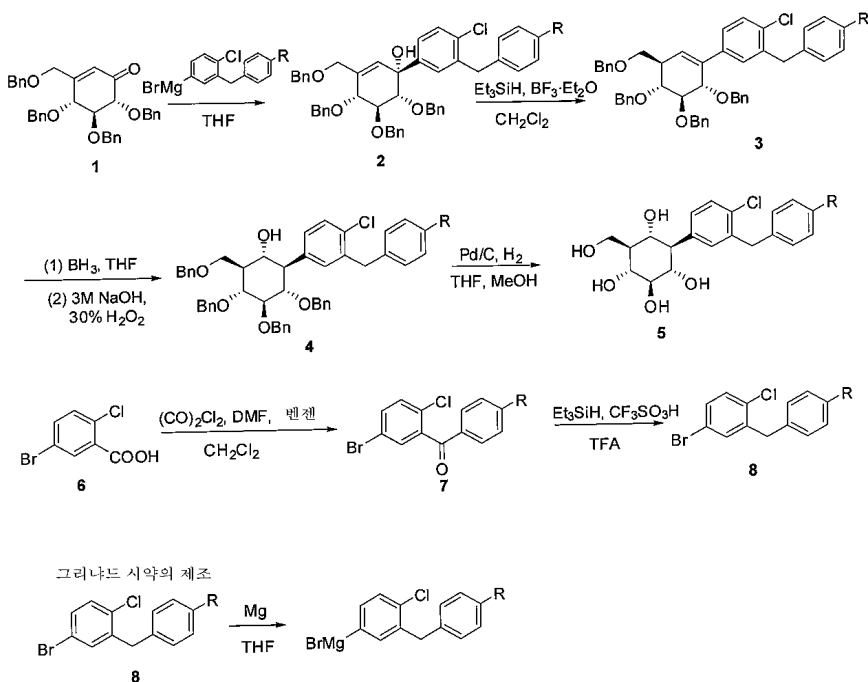
도면1



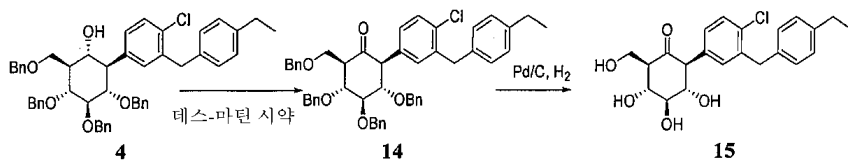
도면2



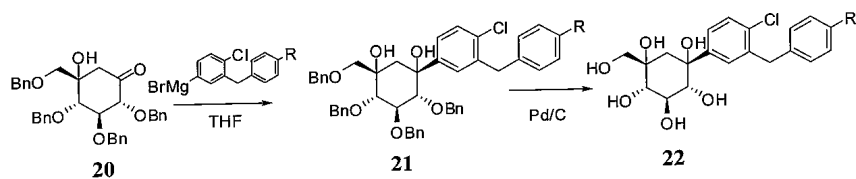
도면3



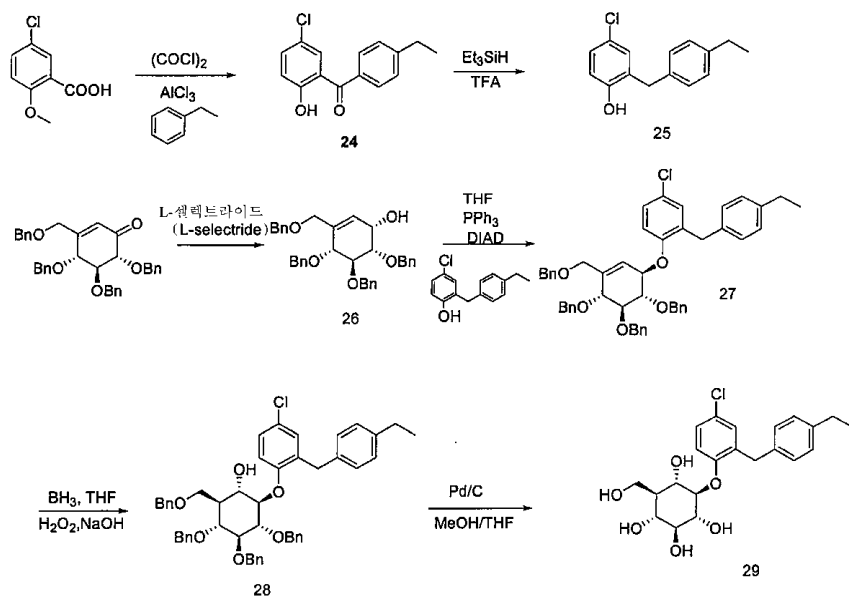
도면4



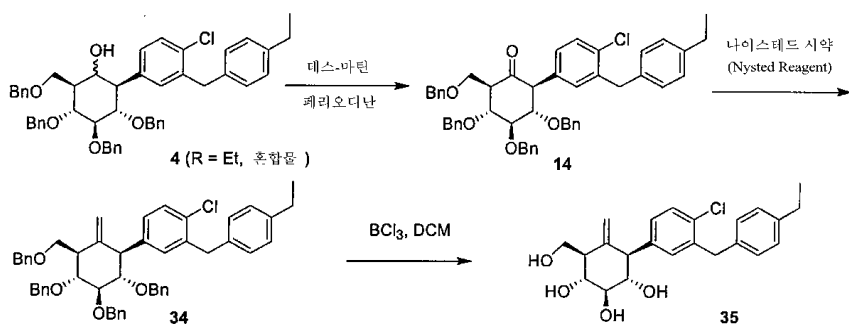
도면5



도면6



도면7



도면8

