(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년02월11일
(11) 등록번호 10-1492277
(24) 등록일자 2015년02월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 211/46 (2006.01) *C07D 309/10* (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01) *A61P 13/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7008685
(22) 출원일자(국제) 2007년09월27일
심사청구일자 2012년09월13일
(85) 번역문제출일자 2009년04월28일
(65) 공개번호 10-2009-0061072
(43) 공개일자 2009년06월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/079654
(87) 국제공개번호 WO 2008/042688
국제공개일자 2008년04월10일
(30) 우선권주장
60/848,156 2006년09월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US20060009400 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
렉시컨 파마슈티컬스 인코퍼레이티드
미국 77381-1160 텍사스주 더 우드랜즈 테크놀로지 포리스트 플레이스 8800
(72) 발명자
굳윈, 니콜, 씨.
미국 08534 뉴저지주 페닝톤 하우 코트 8
해리슨, 브라이스 에이.
미국 08619 뉴저지주 해밀톤 노크로스 서클 102
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 양영환

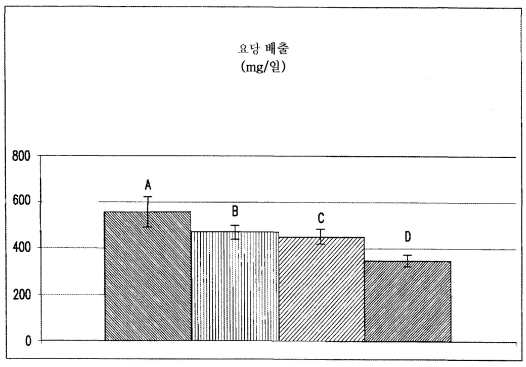
전체 청구항 수 : 총 4 항 심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **나트륨 글루코즈 공-전달체 2의 억제제로서의 플로리진 유사체**

(57) 요 약

당뇨병 및 비만증과 같은 질환 및 장애를 치료하는 데 유용한 화합물 및 그것을 포함하는 제약 조성물이 개시된다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

킴볼, 에스. 데이비드

미국 08520 뉴저지주 이스트 윈저 채어드 오크 레인 13

마본, 로스

미국 08540 뉴저지주 프린스톤 아파트먼트 1 헤리티지 블러바드 104

로린스, 데이비드 비.

미국 19067 펜실베니아주 모리스빌 버논 로드 219

(30) 우선권주장

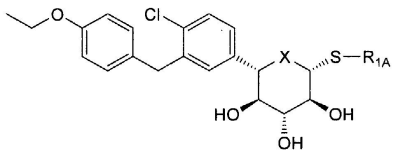
60/905,714 2007년03월08일 미국(US)

60/948,780 2007년07월10일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물.



식 중,

X는 O, S 또는 NR_3이고;

R_{1A}는 수소, 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고;

R_3는 수소, $C(O)R_{3A}$, CO_2R_{3A}, $CON(R_{3B})_2$, 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고;

각 R_{3A}는 독립적으로 알킬 또는 아릴이고;

각 R_{3B}는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴이고;

상기 "알킬"은" 1개 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 선형, 가지형 또는 고리형 탄화수소를 의미하고;

상기 "아릴"은 탄소 및 수소 원자로 구성되는 방향족 고리, 또는 방향족 또는 부분적으로 방향족인 고리계를 의미한다.

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

삭제

청구항 15

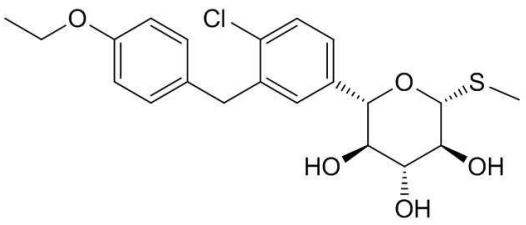
제1항에 있어서, X가 O인 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, R_{1A}가 수소, 메틸 또는 에틸인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메틸설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 화합물.



청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

명 세 서

[0001] 본 출원은, 그 전문이 본원에 참조로 포함된, 미국 임시 출원 번호 60/848,156 (2006년 9월 29일 출원), 60/905,714 (2007년 3월 8일 출원) 및 60/948,780 (2007년 7월 10일 출원)에 대한 우선권을 주장한다.

기 술 분 야

[0002] 본 발명은 당뇨병과 같은 대사 질환 및 장애의 치료 방법 및 이에 유용한 화합물 및 제약 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 나트륨 글루코즈 공-전달체 2 (SGLT2)는 글루코즈를 신장 여과액으로부터 재흡수하고, 소변 내 글루코즈의 손실을 막는 전달체이다. SGLT2의 경쟁적 억제제는 글루코즈의 신장 배출을 야기하기 때문에, 당뇨병과 같은 질환과 관련된 고혈당 수준을 정상화하는데 사용될 것이다. 문헌 [Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents 15(11):1531-1540 (2005)].

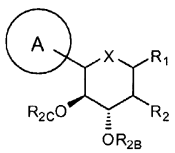
[0004] 다수의 SGLT2 억제제가 개시되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Handlon, 상기 참조]; 미국 특허 번호 6,515,117; 미국 특허 출원 공개 번호 US 2006/0035841 및 US 2004/0138439 참조. 1종 이상의 억제제가 제2형 진성 당뇨병의 치료를 위해 임상 개발 중이다. 예를 들어, 문헌 [Komoroski, B., et al., "Dapagliflozin (BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter 2 (SGLT2), Reduces Fasting Serum Glucose and Glucose Excursion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Over 14 Days" American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions, Abstract 0188-OR (2007)] 참조.

[0005] 제일 먼저 알려진 SGLT2 억제제는 천연 생성물인 플로리진 (phlorizin) (글루코즈, 1-[2-(β-D-글루코피라노실옥시)-4,6-디히드록시페닐]-3-(4-히드록시페닐)-1-프로판온)이고, "그 후의 모든 SGLT2 억제제는 플로리진 구조로부터 유도된 글리코시드이다." (문헌 [Handlon, 상기 참조, 1533]). 플로리진은 하나의 글루코즈 잔기 및 프로판온 스페이서에 의해 연결된 2개의 히드록실화된 방향족 고리로 구성된다. 문헌 [Ehrenkranz, J.R.L., et al., Diabetes Metab. Res. Rev. 21:31-38 (2005)]. 특허 문헌의 검토에서는 글루코시드 잔기 또는 그의 유도체를 포함하지 않는 어떠한 합성 SGLT2 억제제도 나타나지 않는다 (문헌 [Handlon, 상기 참조]). 사실상, "SGLT2 특허 문헌 중 글리코시드의 상대적인 균일성 때문에, 가능한 약물 발명가들이 미개척된 화학적 분야를 찾아내는 것이 더욱 더 어려워지고 있다." 문헌 [Id., 1537]. 그러나, 여전히 시도되고 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 11/168,905 (출원인: Eckhardt et al.; 발명의 명칭: "D-자일로피라노실-치환된 페닐 유도체, 그 화합물을 포함하는 약제, 그의 용도 및 그의 제조 공정"), 11/182,986 (출원인: Eckhardt et al.; 발명의 명칭: "메틸리덴-D-자일로피라노실- 및 옥소-D-자일로피라노실-치환된 페닐 유도체, 그 화합물을 포함하는 약제, 그의 용도 및 그의 제조 공정") 및 11/199,962 (출원인: Eckhardt et al.; 발명의 명칭: "D-자일로피라노실-페닐-치환된 사이클, 그 화합물을 포함하는 약제, 그의 용도 및 그의 제조 공정") 참조.

[0006] <발명의 요약>

[0007] 본 발명은 새로운 SGLT2 억제제를 포함한다. 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다.

화학식 I

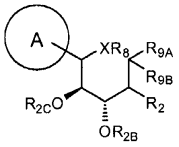
[0008] 

[0009] 식 중, A는 임의로 치환된 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클이고; X는 O, S 또는 NR_3이고; X가 O일 때, R_1은 OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO_2R_{1A} 또는 $N(R_{1A})_2$이고; X가 S일 때, R_1은 수소, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, 또는 SO_2R_{1A}이고; X가

NR_3일 때, R_1은 OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO_2R_{1A}, 또는 R_{1A}이고; 각 R_{1A}는 독립적으로 수소, 또는 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; R_2는 플루오로 또는 OR_{2A}이고; R_{2A}, R_{2B}, 및 R_{2C}는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, C(O)알킬, C(O)아릴 또는 아릴이고; R_3는 수소, $C(O)R_{3A}$, CO_2R_{3A}, $CON(R_{3B})_2$, 또는 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; 각 R_{3A}는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬 또는 아릴이고; 각 R_{3B}는 독립적으로 수소, 또는 임의로 치환된 알킬 또는 아릴이다.

[0010] 또다른 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

화학식 II



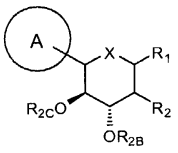
[0011]

[0012] 식 중, A는 임의로 치환된 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클이고; X는 O 또는 NR_3이고; R_2는 플루오로 또는 OR_{2A}이고; R_{2A}, R_{2B}, 및 R_{2C}는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, C(O)알킬, C(O)아릴 또는 아릴이고; R_3는 수소, 또는 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; R_8은 수소 또는 $C(O)R_{8A}$이고; R_{8A}는 수소, 또는 임의로 치환된 알킬, 알콕시 또는 아릴이고; R_{9A} 및 R_{9B}는 각각 독립적으로 OR_{9C} 또는 SR_{9C}이거나, 합해져서 O, S 또는 NR_{9C}를 제공하고; 각 R_{9C}는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이다.

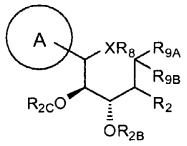
[0013] 본 발명은 본원에 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 본 발명은 또한 SGLT2 활성을 억제하는 방법뿐만 아니라, 다양한 질환 및 장애를 치료, 예방 및 관리하는 방법을 포함한다.

발명의 상세한 설명

[0015] 본 발명은, 부분적으로는, 하기 화학식 I, II의 화합물의 발견에 기초한다.



I



II

[0016]

[0017] 하기 정의된 치환체는 나트륨 글루코즈 공-전달체 2 (SGLT2)를 억제할 수 있다.

[0018] 정의

[0019] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "알케닐"은 2개 내지 20개 (예를 들어, 2개 내지 10개, 또는 2개 내지 6개)의 탄소 원자를 가지고, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 선형, 가지형 및/또는 고리형 탄화수소를 의미한다. 대표적인 알케닐 잔기는 비닐, 알릴, 1-부테닐, 2-부테닐, 이소부틸레닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-메틸-1-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 3-옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 1-데세닐, 2-데세닐 및 3-데세닐을 포함한다.

[0020] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "알콕시"는 -O-알킬 기를 의미한다. 알콕시 기의 예로는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $O(CH_2)_2CH_3$, $O(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_4CH_3$, 및 $-O(CH_2)_5CH_3$를 포함하나, 이에 국한되지는 않는다.

[0021] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "알킬"은 1개 내지 20개 (예를 들어, 1개 내지 10개, 또는 1개 내지 4개)의 탄소 원자를 가지는 선형, 가지형 및/또는 고리형 ("시클로알킬") 탄화수소를 의미한다. 1개 내지 4개의 탄소를 가지는 알킬 잔기는 "저급 알킬"로 언급된다. 알킬 기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실 및 도데실을 포함하나, 이에 국한되지는 않는다. 시클로알킬 잔기는 단일고리 또는 다중고리일 수 있고, 그 예

로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 아다만틸을 포함한다. 알킬 잔기의 추가 예로는 선형, 가지형 및/또는 고리형 부분 (예를 들어, 1-에틸-4-메틸-시클로헥실)을 갖는다. 용어 "알킬"은 포화 탄화수소 뿐만 아니라 알케닐 및 알키닐 잔기도 포함한다.

[0022] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "알킬아릴" 또는 "알킬-아릴"은 아릴 잔기에 결합된 알킬 잔기를 의미한다.

[0023] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "알킬헤테로아릴" 또는 "알킬-헤테로아릴"은 헤테로아릴 잔기에 결합된 알킬 잔기를 의미한다.

[0024] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "알킬헤테로사이클" 또는 "알킬-헤테로사이클"은 헤테로사이클 잔기에 결합된 알킬 잔기를 의미한다.

[0025] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "알키닐"은 2개 내지 20개 (예를 들어, 2개 내지 20개, 또는 2개 내지 6개)의 탄소 원자를 가지고, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 선형, 가지형 또는 고리형 탄화수소를 의미한다. 대표적인 알키닐 잔기는 아세틸레닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-부티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 5-헥시닐, 1-헵티닐, 2-헵티닐, 6-헵티닐, 1-옥티닐, 2-옥티닐, 7-옥티닐, 1-노니닐, 2-노니닐, 8-노니닐, 1-데시닐, 2-데시닐 및 9-데시닐을 포함한다.

[0026] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "아릴"은 탄소 및 수소 원자로 구성되는 방향족 고리계, 또는 방향족 또는 부분적으로 방향족인 고리계를 의미한다. 아릴 잔기는 함께 결합하거나 융합된 다중 고리를 포함한다. 아릴 잔기의 예로는 안트라세닐, 아줄레닐, 바이페닐, 플루오레닐, 인단, 인데닐, 나프틸, 페난트레닐, 페닐, 1,2,3,4-테트라히드로-나프탈렌, 및 톨릴을 포함하나, 이에 국한되지는 않는다.

[0027] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "아릴알킬" 또는 "아릴-알킬"은 알킬 잔기에 결합된 아릴 잔기를 의미한다.

[0028] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "할로겐" 및 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0029] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "헤테로알킬"은 1개 이상의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, N, O 또는 S)로 치환된 알킬 잔기 (예를 들어, 선형, 가지형 또는 고리형)를 의미한다.

[0030] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "헤테로아릴"은 아릴 잔기 1개 이상의 탄소 원자가 헤테로원자 (예를 들어, N, O 또는 S)로 치환된 아릴 잔기를 의미한다. 예로는 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조퓨라닐, 벤조이소티아졸릴, 벤조이속사졸릴, 벤조퀴나졸리닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퓨릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 프탈라지닐, 피라지닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 테트라졸릴, 티아졸릴, 및 트리아지닐을 포함하나 이에 국한되지는 않는다.

[0031] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아릴-알킬"은 알킬 잔기에 결합된 헤테로아릴 잔기를 의미한다.

[0032] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "헤테로사이클"은 탄소, 수소 및 1개 이상의 헤테로원자 (예를 들어, N, O 또는 S)로 구성된, 방향족인, 부분적으로 방향족인, 또는 비-방향족인 단일고리(계) 또는 다중고리(계)를 의미한다. 헤테로사이클은 함께 결합하거나 융합된 다중 (즉, 2개 이상) 고리를 포함한다. 헤테로사이클은 헤테로아릴을 포함한다. 예로는 벤조[1,3]디옥솔릴, 2,3-디히드로-벤조[1,4]디옥시닐, 시놀리닐, 퓨라닐, 히단토이닐, 모르폴리닐, 옥세타닐, 옥시라닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 테트라히드로퓨라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티오페닐, 테트라히드로티오피라닐 및 발레로락타밀을 포함하나 이에 국한되지는 않는다.

[0033] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "헤테로사이클알킬" 또는 "헤테로사이클-알킬"은 알킬 잔기에 결합된 헤테로사이클 잔기를 의미한다.

[0034] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "헤테로시클로알킬"은 비-방향족 헤테로사이클을 의미한다.

[0035] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "헤테로시클로알킬알킬" 또는 "헤테로시클로알킬-알킬"은 알킬 잔기에 결합된 헤테로시클로알킬 잔기를 의미한다.

[0036] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "생체 내 SGLT2를 억제한다"는 하기 실시예에 기술된 생체 내 분석을 이용하여 결정되는 SGLT2의 억제를 의미한다.

[0037] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 특정 질환 또는 장애를 이미 겪은 환자에

서 그 질환 또는 장애의 재발을 예방하고/거나, 질환 또는 장애를 겪은 환자가 관해 상태에 있는 시간을 연장시키는 것을 포함한다. 이 용어는 질환 또는 장애의 역가, 발생 및/또는 지속 기간을 조절하거나, 환자가 질환 또는 장애에 반응하는 방법을 변경하는 것을 포함한다.

[0038] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "제약상 허용가능한 염"은 제약상 허용가능한 비-독성 산 또는 염기 (무기 산 및 염기, 및 유기 산 및 염기 포함)로부터 제조되는 염을 의미한다. 적합한 제약상 허용가능한 염기 부가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연의 금속 염, 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로케인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로케인의 유기 염을 포함하나 이에 국한되지는 않는다. 적합한 비-독성 산은 무기 및 유기 산, 예를 들어 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 포름산, 푸마르산, 퓨로산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루타민산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델린산, 메탄술폰산, 무스산, 질산, 파모인산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 술파닐산, 황산, 타르타르산, 및 p-톨루엔술폰산을 포함하나 이에 국한되지는 않는다. 특정 비-독성 산은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 및 메탄술폰산을 포함한다. 따라서, 특정 염의 예로는 히드로클로라이드 및 메실레이트 염을 포함한다. 기타의 것들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990)] 및 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995)] 참조.

[0039] 별도로 언급하지 않는 한, "효능 있는 SGLT2 억제제"는 약 500 nM 미만의 SGLT2 IC_{50}을 가지는 화합물이다.

[0040] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 환자가 특정 질환 또는 장애를 겪기 전에 발생하는, 질환 또는 장애를 억제하거나, 그 정도를 감소시키는 조치를 계획하는 것이다. 즉, 이 용어는 예방 요법을 포함한다.

[0041] 별도로 언급하지 않는 한, 화합물의 "예방적 유효량"은 질환 또는 상태, 또는 질환 또는 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하는데 충분한, 또는 질환 또는 상태의 재발을 예방하는데 충분한 양이다. 화합물의 "예방적 유효량"은 단독으로 또는 기타 작용제와 조합하여 질환의 예방에서 예방적 이득을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은 전반적인 예방 요법을 향상시키거나 기타 예방제의 예방적 효율을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0042] 별도로 언급하지 않는 한, "선택적 SGLT2 억제제"는 SGLT2 IC_{50}보다 최소한 10배 이상 큰 SGLT1 IC_{50}을 가지는 화합물이다.

[0043] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "SGLT1 IC_{50}"은 하기 실시예에 기술된 시험관 내 인간 SGLT1 억제 분석을 이용하여 측정된 화합물의 IC_{50}이다.

[0044] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "SGLT2 IC_{50}"은 하기 실시예에 기술된 시험관 내 인간 SGLT2 억제 분석을 이용하여 측정된 화합물의 IC_{50}이다.

[0045] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "입체이성질체 혼합물"은 라세미 화합물의 혼합물뿐만 아니라, 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한다 (예를 들어, R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 및 70/30).

[0046] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "입체이성질체적으로 순수한"은 임의의 화합물의 한 입체이성질체를 포함하고, 그 화합물의 기타 입체이성질체는 실질적으로 없는 조성물을 의미한다. 예를 들어, 하나의 입체 중심을 가지는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 실질적으로 그 화합물의 대응하는 입체이성질체를 가지지 않을 것이다. 2개의 입체 중심을 가지는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물은 실질적으로 그 화합물의 다른 부분입체이성질체를 가지지 않을 것이다. 입체이성질체적으로 순수한 전형적인 화합물은 약 80 중량% 초과의 화합물의 한 입체이성질체 및 약 20 중량% 미만의 화합물의 기타 입체이성질체, 약 90 중량% 초과의 화합물의 한 입체이성질체 및 약 10 중량% 미만의 화합물의 기타 입체이성질체, 약 95 중량% 초과의 화합물의 한 입체이성질체 및 약 5 중량% 미만의 화합물의 기타 입체이성질체, 약 97 중량% 초과의 화합물의 한 입체이성질체 및 약 3 중량% 미만의 화합물의 기타 입체이성질체, 또는 약 99 중량% 초과의 화합물의 한 입체이성질체 및 약 1 중량% 미만의 화합물의 기타 입체이성질체를 포함한다.

[0047] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "치환된"은, 화학 구조 또는 잔기를 기술하기 위하여 사용될 때, 1개 이상의 수소 원자가 화학 잔기 또는 관능기, 예를 들어, 알코올, 알데히드, 알콕시, 알카노일옥시, 알콕시카르보닐, 알케

닐, 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, t-부틸), 알키닐, 알킬카르보닐옥시 (-OC(O)알킬), 아미드 (C(O)NH-알킬- 또는 -알킬NHC(O)알킬), 아미디닐 (C(NH)NH-알킬- 또는 C(NR)NH_2), 아민 (알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노와 같은 일차, 이차 및 삼차 아민), 아로일, 아릴, 아릴옥시, 아조, 카르바모일 (-NHC(O)O-알킬 또는 -OC(O)NH-알킬), 카르바밀 (예를 들어, $CONH_2$ 뿐만 아니라 CONH-알킬, CONH-아릴, 및 CONH-아릴알킬), 카르보닐, 카르복실, 카르복실산, 무수 카르복실산, 카르복실산 클로라이드, 시아노, 에스테르, 에폭사이드, 에테르 (예를 들어, 메톡시, 에톡시), 구아니디노, 할로, 할로알킬 (예를 들어, $-CCl_3$, $-CF_3$, $-C(CF_3)_3$), 헤테로알킬, 헤미아세탈, 이민 (일차 및 이차), 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 케톤, 니트릴, 니트로, 옥소, 포스포디에스테르, 설파이드, 술폰아미도 (예를 들어, SO_2NH_2), 술폰, 술포닐 (알킬술포닐, 아릴술포닐 및 아릴알킬술포닐 포함), 술폭사이드, 티올 (예를 들어, 술프히드릴, 티오에테르) 및 우레아 (-NHCONH-알킬) (이에 국한되지는 않음)로 치환되는 화학 구조 또는 잔기의 유도체를 의미한다.

[0048] 별도로 언급하지 않는 한, 화합물의 "치료적 유효량"은 질환 또는 상태의 치료 또는 관리에 치료적 이득을 제공하거나, 질환 또는 상태와 관련된 1종 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하는데 충분한 양이다. 화합물의 "치료적 유효량"은 단독으로, 또는 기타 요법과 조합하여 질환 또는 상태의 치료 또는 관리에 치료적 이득을 제공하는 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전반적인 치료를 향상시키고, 질환 또는 상태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피하거나, 기타 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0049] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 환자가 특정 질환 또는 장애를 겪는 동안 발생하는, 질환 또는 장애의 정도를 감소시키거나, 질환 또는 장애의 진행을 지연시키거나 늦추는 조치를 계획하는 것이다.

[0050] 별도로 언급하지 않는 한, 용어 "포함한다"는 "포함하나, 이에 국한되지는 않는다"와 같은 의미를 갖는다. 유사하게, 용어 "예를 들어"는 "예를 들어, 그러나 이에 국한되지는 않는"과 같은 의미를 갖는다.

[0051] 별도로 언급하지 않는 한, 1개 이상의 형용사가 일련의 명사 바로 앞에 있는 경우 각 명사에 적용되는 것으로 해석한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴"은 "임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 임의로 치환된 헤테로아릴"과 같은 의미이다.

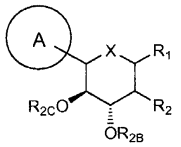
[0052] 더 큰 화합물의 일부를 형성하는 화학 잔기는 그 화학 잔기가 단일 분자로 존재하는 경우 통상적으로 부여되는 이름, 또는 그 라디칼에 통상적으로 부여되는 이름을 사용하여 본원에서 기술될 수 있다는 것을 주목하여야 한다. 예를 들어, 용어 "피리딘" 및 "피리딜"은 기타 화학 잔기에 부착된 잔기를 기술하는데 사용될 때 같은 의미를 갖는다. 따라서, 두 어구 "X가 피리딜일 때, XOH" 및 "X가 피리딘일 때, XOH"는 같은 의미를 가지고, 화합물 피리딘-2-올, 피리딘-3-올 및 피리딘-4-올을 포함한다.

[0053] 화학 구조 또는 일부 화학 구조의 입체화학이 예를 들어, 굵은 선 또는 점선으로 표시되지 않은 경우, 그 화학 구조 또는 일부 화학 구조는 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석된다는 점을 또한 유념해야 한다. 더욱이, 채워지지 않은 원자가를 가진, 구조식에서 제시되는 임의의 원자는 원자가를 채우기에 충분한 수소 원자에 부착된 것으로 생각한다. 또한, 한 점선에 평행한 하나의 실선으로 묘사된 화학 결합은, 원자가가 허락된다면, 단일 및 이중 (예를 들어, 방향족) 결합 모두를 포함한다.

[0054] 화합물

[0055] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다.

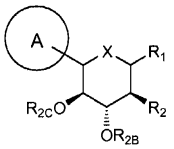
[0056] <화학식 I>

[0057] 

[0058] 식 중, A는 임의로 치환된 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클이고; X는 O, S 또는 NR_3이고; X가 O일 때, R_1은 OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO_2R_{1A} 또는 $N(R_{1A})_2$이고; X가 S일 때, R_1은 수소, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, 또는 SO_2R_{1A}이고; X가 NR_3일 때, R_1은 OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO_2R_{1A}, 또는 R_{1A}이고; 각 R_{1A}는 독립적으로 수소, 또는 임의로 치환된 알킬, 아

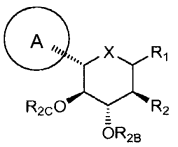
릴 또는 헤테로사이클이고; R_2는 플루오로 또는 OR_{2A}이고; R_{2A}, R_{2B}, 및 R_{2C}는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, C(O)알킬, C(O)아릴 또는 아릴이고; R_3는 수소, $C(O)R_{3A}$, CO_2R_{3A}, $CON(R_{3B})_2$, 또는 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; 각 R_{3A}는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬 또는 아릴이고; 각 R_{3B}는 독립적으로 수소, 또는 임의로 치환된 알킬 또는 아릴이다.

[0059] 특정 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



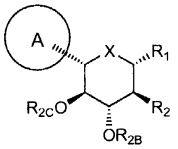
[0060]

[0061] 일부 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



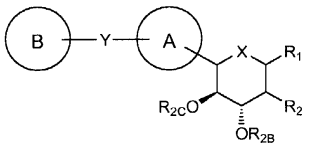
[0062]

[0063] 일부 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



[0064]

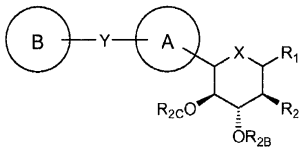
[0065] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다.



[0066]

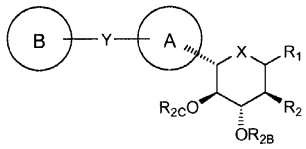
[0067] 식 중, A는 임의로 치환된 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클이고; B는 임의로 치환된 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클이고; X는 O, S 또는 NR_3이고; Y는 O, S, SO, SO_2, NR_4, $(C(R_5)_2)_p$, $(C(R_5)_2)_q$-C(O)-$(C(R_5)_2)_q$, $(C(R_5)_2)_q$-C(O)O-$(C(R_5)_2)_q$, $(C(R_5)_2)_q$-OC(O)-$(C(R_5)_2)_q$, $(C(R_5)_2)_q$-C(O)NR_4-$(C(R_5)_2)_q$, $(C(R_5)_2)_q$-NR_4C(O)-$(C(R_5)_2)_q$, 또는 $(C(R_5)_2)_q$-NR_4C(O)NR_4-$(C(R_5)_2)_q$이고; X가 O일 때, R_1은 OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO_2R_{1A} 또는 $N(R_{1A})_2$이고; X가 S일 때, R_1은 수소, OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, 또는 SO_2R_{1A}이고; X가 NR_3일 때, R_1은 OR_{1A}, SR_{1A}, SOR_{1A}, SO_2R_{1A}, 또는 R_{1A}이고; 각 R_{1A}는 독립적으로 수소, 또는 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; R_2는 플루오로 또는 OR_{2A}이고; R_{2A}, R_{2B}, 및 R_{2C} 각각은 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, C(O)알킬, C(O)아릴, 또는 아릴이고; R_3는 수소, $C(O)R_{3A}$, CO_2R_{3A}, $CON(R_{3B})_2$, 또는 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; 각 R_{3A}는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬 또는 아릴이고; 각 R_{3B}는 독립적으로 수소, 또는 임의로 치환된 알킬 또는 아릴이고; 각 R_4는 독립적으로 수소, 또는 임의로 치환된 알킬이고; 각 R_5는 독립적으로 수소, 히드록실, 할로겐, 아미노, 시아노, OR_{5A}, SR_{5A}, 또는 임의로 치환된 알킬이고; 각 R_{5A}는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬이고; p는 0 내지 3이고; 각 q는 독립적으로 0 내지 2이다.

[0068] 특정 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



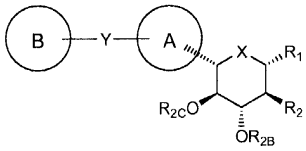
[0069]

[0070] 일부 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



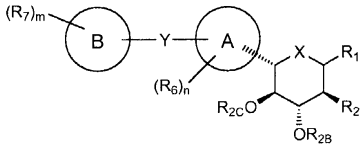
[0071]

[0072] 일부 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



[0073]

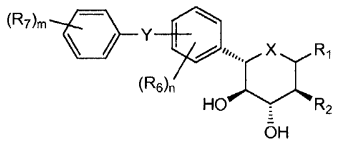
[0074] 일부 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



[0075]

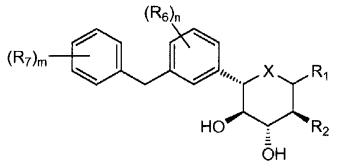
[0076] 식 중, 각 R_6는 독립적으로 수소, 히드록실, 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, $C{\equiv}CR_{6A}$, OR_{6A}, SR_{6A}, SOR_{6A}, SO_2R_{6A}, $C(O)R_{6A}$, CO_2R_{6A}, CO_2H, $CON(R_{6A})(R_{6A})$, $CONH(R_{6A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{6A}$, $NHSO_2R_{6A}$, 또는 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; 각 R_{6A}는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; 각 R_7은 독립적으로 수소, 히드록실, 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, $C{\equiv}CR_{7A}$, OR_{7A}, SR_{7A}, SOR_{7A}, SO_2R_{7A}, $C(O)R_{7A}$, CO_2R_{7A}, CO_2H, $CON(R_{7A})(R_{7A})$, $CONH(R_{7A})$, $CONH_2$, $NHC(O)R_{7A}$, $NHSO_2R_{7A}$, 또는 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; 각 R_{7A}는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; m은 1 내지 3이고; n은 1 내지 3이다.

[0077] 일부 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



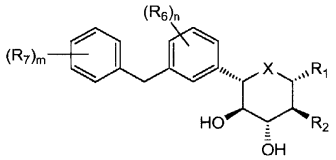
[0078]

[0079] 일부 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



[0080]

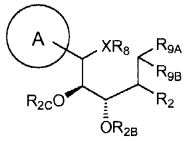
[0081] 일부 화합물은 하기 화학식을 갖는다.



[0082]

[0083] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물, 및 그의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다.

[0084] <화학식 II>



[0085]

[0086] 식 중, A는 임의로 치환된 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로사이클이고; X는 O 또는 NR_3이고; R_2는 플루오로 또는 OR_{2A}이고; R_{2A}, R_{2B}, 및 R_{2C}는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, C(O)알킬, C(O)아릴 또는 아릴이고; R_3는 수소, 또는 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이고; R_8은 수소 또는 $C(O)R_{8A}$이고; R_{8A}는 수소, 또는 임의로 치환된 알킬, 알콕시, 또는 아릴이고, R_{9A} 및 R_{9B}는 각각 독립적으로 OR_{9C} 또는 SR_{9C}이거나, 합해져서 O, S 또는 NR_{9C}를 제공하고; 각 R_{9C}는 독립적으로, 임의로 치환된 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클이다.

[0087] 본원에 개시된 다양한 화학식과 관련하여, 적용 가능하다면, 본 발명의 특정 화합물은 A가 임의로 치환된 6원의 아릴 또는 헤테로사이클인 화합물이다. 다른 화합물에서, A는 임의로 치환된 5원의 헤테로사이클이다. 일부 화합물에서, A는 임의로 치환된, 융합된 바이시클릭 헤테로사이클이다.

[0088] 일부 화합물에서, B는 임의로 치환된 6원의 아릴 또는 헤테로사이클이다. 다른 화합물에서, B는 임의로 치환된 5원의 헤테로사이클이다. 다른 화합물에서, B는 임의로 치환된, 융합된 바이시클릭 헤테로사이클이다.

[0089] 일부 화합물에서, X는 O이다. 다른 화합물에서, X는 S이다. 다른 화합물에서, X는 NR_3이다.

[0090] 일부 화합물에서, Y는 $(C(R_4)_2)_p$이고, 예를 들어, p는 1이다. 일부 화합물에서, Y는 $(C(R_5)_2)_q$-C(O)-$(C(R_5)_2)_q$이고, 예를 들어, 각 q는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0091] 일부 화합물에서, R_1은 OR_{1A}이다. 다른 화합물에서, R_1은 SR_{1A}이다. 다른 화합물에서, R_1은 SOR_{1A}이다. 다른 화합물에서, R_1은 SO_2R_{1A}이다. 다른 화합물에서, R_1은 $N(R_{1A})_2$이다. 다른 화합물에서, R_1은 수소이다. 다른 화합물에서, R_1은 R_{1A}이다.

[0092] 일부 화합물에서, R_{1A}는 수소이다. 다른 화합물에서, R_{1A}는 임의로 치환된 알킬 (예를 들어, 임의로 치환된 저급 알킬)이다.

[0093] 일부 화합물에서, R_2는 플루오로이다. 다른 화합물에서, R_2는 OR_{2A}이다.

[0094] 일부 화합물에서, R_{2A}는 수소이다.

[0095] 일부 화합물에서, R_{2B}는 수소이다.

[0096] 일부 화합물에서, R_{2C}는 수소이다.

[0097] 일부 화합물에서, R_3는 수소이다. 다른 화합물에서, R_3는 임의로 치환된 저급 알킬 (예를 들어, 임의로 치환된 메틸)이다.

[0098] 일부 화합물에서, R_4는 수소, 또는 임의로 치환된 저급 알킬이다.

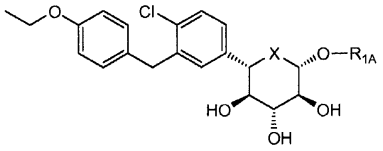
[0099] 일부 화합물에서, 각 R_5는 수소 또는 임의로 치환된 저급 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, CF_3)이다.

[0100] 일부 화합물에서, R_6는 수소, 히드록실, 할로겐, OR_{6A}, 또는 임의로 치환된 저급 알킬 (예를 들어, 임의로 할로겐화된 메틸, 에틸, 또는 이소프로필)이다. 일부 화합물에서, R_6는 수소이다. 일부 화합물에서, R_6는 할로겐 (예를 들어, 클로로)이다. 일부 화합물에서, R_6는 히드록실이다. 일부 화합물에서, R_6가 OR_{6A} (예를 들어, 메톡시, 에톡시)이다. 일부 화합물에서, R_6는 임의로 치환된 메틸 (예를 들어, CF_3)이다.

[0101] 일부 화합물에서, R_7은 수소, $C{\equiv}CR_{7A}$, OR_{7A}, 또는 임의로 치환된 저급 알킬 (예를 들어, 임의로 할로겐화된 메틸, 에틸, 또는 이소프로필)이다. 일부 화합물에서, R_7은 수소이다. 일부 화합물에서, R_7은 $C{\equiv}CR_{7A}$이고, R_{7A}는 예를 들어, 임의로 치환된 (예를 들어, 저급 알킬 또는 할로겐으로 치환된) 모노시클릭 아릴 또는 헤테로사이클이다. 일부 화합물에서, R_7은 OR_{7A} (예를 들어, 메톡시, 에톡시)이다. 일부 화합물에서, R_7은 아세틸레닐, 또는 임의로 치환된 메틸 또는 에틸이다.

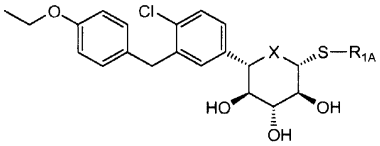
[0102] 본 발명의 특정 화합물은 다음 화학식 Ia를 갖는다.

화학식 Ia

[0103] 

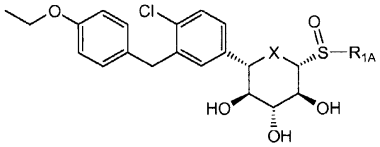
[0104] 다른 화합물은 다음 화학식 Ib를 갖는다.

화학식 Ib

[0105] 

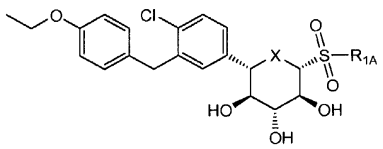
[0106] 다른 화합물은 다음 화학식 Ic를 갖는다.

화학식 Ic

[0107] 

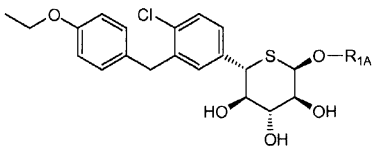
[0108] 다른 화합물은 다음 화학식 Id를 갖는다.

화학식 Id

[0109] 

[0110] 다른 화합물은 다음 화학식 Ie를 갖는다.

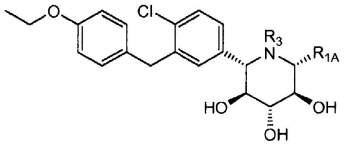
화학식 Ie



[0111]

[0112] 다른 화합물은 다음 화학식 If를 갖는다.

화학식 If



[0113]

[0114] 화학식 Ia 내지 Id의 특정 화합물에서, X는 O이다. 다른 화합물에서, X는 S이다. 다른 화합물에서, X는 NR_3이고, R_3는 예를 들어, 수소이다. 화학식 Ia 내지 If의 특정 화합물에서, R_{1A}는 수소이다. 다른 화합물에서, R_{1A}는 임의로 치환된 메틸 또는 에틸이다.

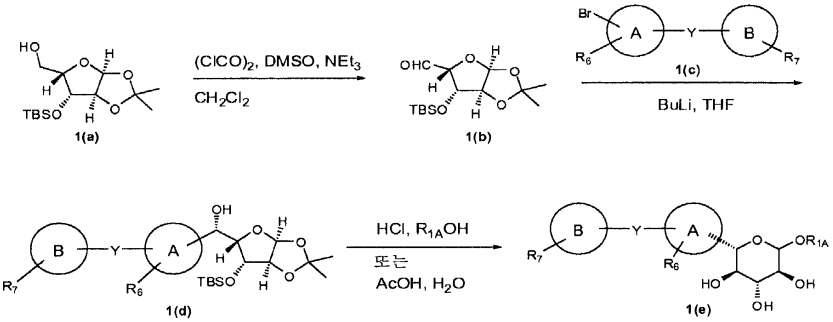
[0115] 바람직한 화합물은 효능 있는 SGLT2 억제제이다. 특정 화합물은 약 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 50 또는 25 nM 미만의 SGLT2 IC_{50}을 갖는다.

[0116] 특정 화합물은 선택적인 SGLT2 억제제이다. 예를 들어, 일부 화합물은 그의 SGLT2 IC_{50}보다 적어도 10, 15, 20, 25, 50, 75 또는 100배 더 큰 SGLT1 IC_{50}을 갖는다.

[0117] 합성 방법

[0118] 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 방법, 및 본원에 기술된 방법에 의해 제조된다. 예를 들어, 화합물은 하기 반응식 1에 제시된 것과 같은 방법에 의해 제조될 수 있다:

반응식 1



[0119]

[0120] 이 방법에서, 공지된 알코올 1a (예를 들어, 문헌 [Nucleosides Nucleotides, 20:649-652 (2001)] 참조)를 적합한 조건 하에 (예를 들어, DMSO 중 옥살릴 클로라이드와 같은 산화제로) 산화시켜 알데히드 1b를 형성한다. 화학식 1c의 브로마이드를 부틸 리튬 또는 마그네슘 브로마이드와 같은 시약으로 처리한 후, 알데히드 1b를 첨가하여 알코올 1d를 생성한다. 이 화합물을 산성 조건 하에 알코올 또는 물로 처리하여 화합물 1e를 생성한다. 원하는 경우, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 화합물 1e를 본 발명에 포함되는 다양한 기타 화합물 (예를 들어, 1개 이상의 R_{2A}, R_{2B} 및 R_{2C}가 수소가 아니고/거나 R_1이 SR_{1A} 또는 NHR_{1A}인 화학식 I의 화합물)로 변형할 수 있다.

[0121] 반응식 1 및 기타 본원에 기술된 합성 접근법과 관련하여, A 및 A-Y-B 잔기를 제조하는 방법이 공지되어 있으며, A 및 A-Y-B 잔기를 SGLT2 억제제를 제조하는데 사용하는 방법도 공지되어 있다. 예를 들어, SGLT2 억

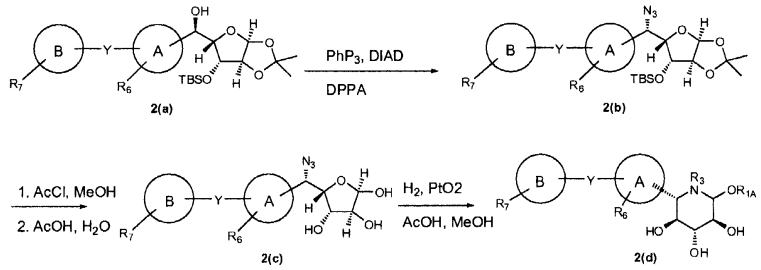
제제 제조에 있어서 연결된 디아릴 유도체의 합성은 미국 특허 번호 7,045,665 및 7,053,060; 미국 특허 출원 번호 10/735,179, 10/745,075, 11/080,150, 및 11/182,986; 및 국제 특허 출원 번호 WO 2006/006496 및 WO 2006/089872에 기술되어 있다.

[0122] 연결된 페닐-카르보사이클 잔기를 포함하는 SGLT2 억제제의 합성은, 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 11/190,315 및 11/199,962에 기술되어 있다.

[0123] 연결된 헤테로사이클의 합성 및 그의 SGLT2 억제제를 제공하는 데 있어서의 용도는, 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 10/540,519, 10/734,573, 11/247,216, 11/247,356; 및 국제 특허 출원 번호 WO 03/020737, WO 2004/058790, WO 2004/080990, WO 2004/089967, WO 2005/011592, WO 2005/012242, WO 2005/012243, WO 2005/012318, WO 2005/021566, 및 WO 2005/085265에 기술되어 있다.

[0124] 피페리딘-기반 화합물은 하기 반응식 2에 제시된 것과 같은 방법에 의해 제조된다:

반응식 2

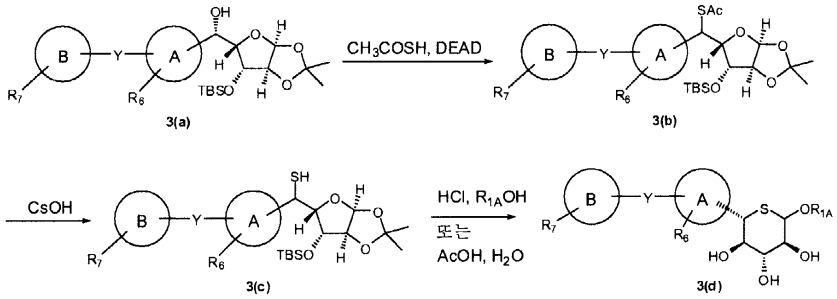


[0125]

[0126] 이 방법에서, 반응식 1에 제시된 대로 제조한 화합물 2a를 아지드 2b를 제공하기에 충분한 조건 하에 아지드 (예를 들어, 디페닐포르포릴 아지드)와 접촉한다. 이후, 아지드를 산성 조건 하에 처리하여 탈보호된 퓨란 2c를 제공하고, 이어서 산성 조건 하에서 환원제 (예를 들어, 백금 산화물 존재 하의 수소)로 처리하여 화합물 2d를 제공한다. 원하는 경우, 당업계에 공지된 방법을 사용하여 화합물 2d를 본 발명에 포함된 기타 다양한 화합물 (예를 들어, 1개 이상의 R_{2A}, R_{2B} 및 R_{2C}가 수소가 아니고/거나 R_1이 SR_{1A} 또는 NHR_{1A}인 화학식 I의 화합물)로 변형할 수 있다.

[0127] 테트라히드로티오피란-기반 화합물은 하기 반응식 3에 제시된 것과 같은 방법에 의해 제조된다:

반응식 3



[0128]

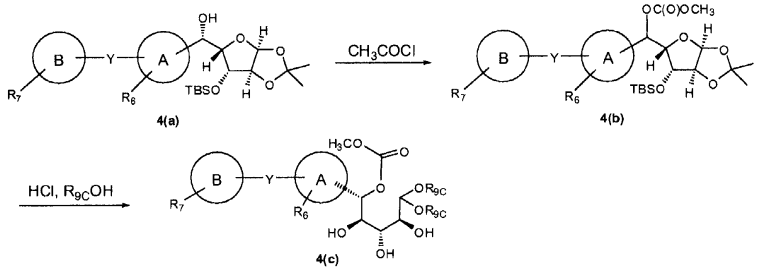
[0129] 이 방법에서, 반응식 1에 제시된 대로 제조한 화합물 3a를 적합한 조건 하에 (예를 들어, 디에틸아조디카르복실레이트 존재 하에), 적합한 황-함유 화합물 (예를 들어, 티오아세테이트)과 접촉시켜 티오아세테이트 3b를 형성한다. 이후, 티오아세테이트를 적합한 염기 (예를 들어, 수산화 세슘)로 처리하여 화학식 3c의 티올을 제공하고, 이어서 산성 조건 하에 알코올 또는 물로 처리하여 화합물 3d를 제공한다. 원하는 경우, 당업계에 공지된 방법을 이용하여 화합물 3d를 본 발명에 포함된 기타 다양한 화합물 (예를 들어, 1개 이상의 R_{2A}, R_{2B} 및 R_{2C}가 수소가 아니고/거나, R_1이 SR_{1A} 또는 NHR_{1A}인 화학식 I의 화합물)로 변형시킬 수 있다.

[0130] 플루오로화된 당 또는 당 유사체를 포함하는 화합물 (R_2가 F인 화학식 I의 화합물)은 당업계에 공지된 방법을 이

용하여 상응하는 치환된 출발 물질로부터 제조한다. 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 10/735,179 참조.

[0131] 열린-형태의 화합물 (예를 들어, 화학식 II의 화합물)은 당업계에 공지된 방법에 의해 쉽게 제조된다. 예를 들어, 이 화합물은 하기 반응식 4에 제시된 것과 같은 접근 방법을 이용하여 제조된다:

반응식 4



[0132]

[0133] 이 방법에서, 반응식 1에 제시된 대로 제조한 화합물 4a를 적합한 조건 하에 반응성 있는 화합물 (예를 들어, 메틸클로로포르메이트)과 접촉시켜 메틸 카보네이트 4b를 형성한다. 이후, 메틸 카보네이트를 산성 조건 하에 알코올로 처리하여 화합물 4c를 제공한다. 원하는 경우, 당업계에 공지된 방법을 이용하여 화합물 4c를 본 발명에 포함된 기타 다양한 화합물 (예를 들어, 1개 이상의 R_{2A}, R_{2B} 및 R_{2C}가 수소가 아닌 화학식 II의 화합물)로 변형시킬 수 있다.

[0134] 당업계에 공지된 방법을 이용하여, 상기 제시된 합성 접근법을 쉽게 변형하여 광범위한 화합물을 수득할 수 있다. 키랄 크로마토그래피 및 기타 공지된 기술을 이용하여 입체화학적으로 순수한 화합물을 수득할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)], [Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977)], [Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962)], 및 [Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)] 참조. 추가하여, 키랄 출발 물질을 이용하여 합성함으로써 입체화학적으로 풍부한, 또는 순수한 생성물을 수득할 수 있다.

[0135] 이용 방법

[0136] 본 발명은 SGLT2를 유효량의 본 발명의 화합물 (즉, 본원에 개시된 신규 화합물)과 접촉시키는 것을 포함하는, SGLT2 활성을 억제하는 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 단백질은 생체 내 단백질이다. 다른 실시양태에서, 단백질은 생체 외 단백질이다.

[0137] 본 발명은 또한 환자에게 본 발명의 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자 (예를 들어, 인간, 개 또는 고양이와 같은 포유 동물)에서 혈당을 감소시키는 방법을 포함한다.

[0138] 본 발명은 또한 환자에게 본 발명의 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자의 소변 내 글루코즈 배출을 증가시키는 방법을 포함한다.

[0139] 본 발명은 또한 환자에게 본 발명의 유효량의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 인슐린 민감도를 회복시키거나 또는 증가시키는 방법을 포함한다.

[0140] 본 발명은 또한, 본 발명의 치료적 또는 예방적 유효량의 화합물을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 질환 또는 장애를 치료하고, 관리하고 또는 예방하는 방법을 포함한다. 질환 및 장애의 예로는 죽상동맥경화증, 심혈관 질환, 당뇨병 (제1형 및 제2형), 고혈당증, 고혈압, 지질 장애, 비만증, 및 X 증후군을 포함한다. 하나의 특정 질환은 제2형 당뇨병이다.

[0141] 화합물의 투여량, 투여 경로 및 복용 계획은 치료하고, 예방하고, 또는 관리하는 특정 징후, 및 환자의 나이, 성별 및 상태와 같은 인자에 좌우될 수 있다. 이러한 인자들의 역할은 당업계에 공지되어 있고, 일상적인 실험으로 조절할 수 있다.

[0142] 제약 제제

[0143] 본 발명은 1개 이상의 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물을 포함한다. 일부 제약 조성물은 환자에게 경구, 점막 (예를 들어, 비강, 설하, 질, 구강, 또는 직장), 비경구 (예를 들어, 피하, 정맥 내, 볼루스 주입, 근

육 내, 또는 동맥 내), 또는 경피 투여에 적합한 단일 단위의 제형이다. 제형의 예로는, 정제; 캐플릿; 연성의 탄성있는 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐제; 카세제; 트로키제; 로젠지제; 분산제; 좌제; 연고; 습포제 (찜질약); 고약; 분말제; 드레싱; 크림; 반창고; 용액; 패치; 에어로졸 (예를 들어, 비강 스프레이, 또는 흡입기); 젤; 현탁액 (예를 들어, 수성 또는 비-수성 액체 현탁액, 물 중 오일 유제, 또는 오일 중 물 액체 유제), 용액, 및 엘릭시르제를 포함하는, 환자에게 구강 또는 점막 투여하기에 적합한 액체 제형; 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액체 제형; 및 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액체 제형을 제공하도록 재구성될 수 있는 무균 고체 (예를 들어, 결정형 또는 무정형의 고체)를 포함하나 이에 국한되지는 않는다.

[0144] 제제는 투여 방법에 적합하여야 한다. 예를 들어, 경구 투여는 본 발명의 화합물이 위장관 내에서 분해하는 것을 방지하기 위한 장용 코팅을 필요로 한다. 유사하게, 임의의 제제는 활성 성분(들)을 작용 지점으로 운반하는 것을 용이하게 하는 성분을 포함한다. 예를 들어, 화합물은 화합물을 분해 효소로부터 보호하고, 순환계 내의 이동을 용이하게 하고, 세포막을 통한 세포 내 지점으로의 이동을 초래하기 위하여 리포좀성 제제 내에 투여되기도 한다.

[0145] 조성물, 형태 및 제형의 종류는 용도에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 질환의 급성 치료에서 사용되는 제형은 동일 질환의 만성 치료에 사용되는 제형보다, 그것이 포함하는 1종 이상의 활성 성분을 더 많은 양으로 포함한다. 유사하게, 비경구 제형은 동일 질환의 치료에 사용되는 경구 제형보다, 그것이 포함하는 1종 이상의 활성 성분을 더 적은 양으로 포함한다. 본 발명에 포함되는 특정 제형이 하나에서 다른 하나로 변화하는 이들 및 기타 방법은 당업자에게 쉽게 명백할 것이다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990)] 참조.

[0146] 본 발명의 제약 조성물은 바람직하게는 경구로 투여된다. 경구 투여에 적합한 분리된 제형은 정제 (예를 들어, 저작정), 캐플릿, 캡슐제, 및 액제 (예를 들어, 감미된 시럽)을 포함한다. 이러한 제형은 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하고, 당업자에게 공지된 조제 방법에 의해 제조된다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990)] 참조.

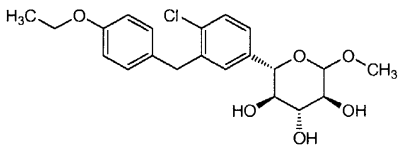
[0147] 전형적인 경구 제형은 통상적인 제약상 조제 기술에 따라 활성 성분(들)을 1종 이상의 부형제와 친밀한 혼합물로 합하여 제조한다. 부형제는 투여를 위해 의도된 제제의 형태에 따라 광범위한 형태를 취할 수 있다.

[0148] 투여의 용이성으로 인하여, 정제 및 캡슐제는 가장 유용한 경구 제형 단위 형태를 대표한다. 원하는 경우, 정제를 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅할 수 있다. 이러한 제형은 통상적인 조제 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물 및 제형은 활성 성분을 액체 담체, 미세하게 분리된 고체 담체, 또는 이 둘 모두와 균일하고 친밀하게 혼합한 후, 필요한 경우, 생성물을 원하는 형태로 만들어 제조한다. 빨리 용해시키기 위하여 붕해제를 고체 제형에 넣을 수 있다. 또한, 제형 (예를 들어, 정제) 제조를 용이하게 하기 위해서 윤활제를 넣을 수 있다.

실 시 예

[0149] 본 발명의 관점은, 본 발명의 범위를 한정하지 않는, 하기 실시예로부터 이해할 수 있다.

[0150] 실시예 1: (2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 합성.



[0151]

[0152] 상기 언급한 화합물은 여러 단계를 거쳐 제조되었다.

[0153] A. [(3aS,5S,6R,6aS)-6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2,2-디메틸-테트라히드로-퓨로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일]-메탄올의 제조.

[0154] 이 화합물을 당업계에 공지된 절차를 이용하여 합성하였다. 예를 들어, 문헌 [Nucleosides Nucleotides, 20:649-652 (2001)] 및 그의 참고 문헌 참조.

[0155] B. (3aS,5R,6R,6aS)-6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2,2-디메틸-테트라히드로-퓨로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-카르브알데히드의 제조.

[0156] N_2 하에 -78 ℃에서 CH_2Cl_2 (55 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.76 mL, 8.7 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (5 mL) 중 DMSO (0.84 mL, 11.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 15분 후, CH_2Cl_2 (20 mL) 중 단계 A로부터의 알코올 (2.40 g, 7.9 mmol)을 적가하였다. 15분 후, NEt_3를 천천히 첨가하였다. 105분간, 반응물을 실온으로 천천히 데운 후, H_2O로 반응을 종결시키고, Et_2O로 희석하고, H_2O, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 합한 유기 상을 Et_2O로 역추출하고, 동일한 순서로 세척하였다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 (3aS,5R,6R,6aS)-6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2,2-디메틸-테트라히드로-퓨로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-카르브알데히드 (2.4 g, NMR에 의해 순도 약 64%)를 수득하였다. 이 생성물을 추가로 정제하지 않고 계속 사용하였다.

[0157] C. 4-브로모-1-클로로-2-(4-에톡시-벤질)-벤젠의 제조.

[0158] 이 화합물을 미국 특허 출원 번호 10/745,075 (출원인: Deshpande et al.; 출원일: 2003년 12월 23일)에 기술된 대로 제조하였다.

[0159] D. (S)-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2,2-디메틸-테트라히드로-퓨로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일]-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-메탄올의 제조.

[0160] N_2 하에 -78 ℃에서 THF (60 mL) 중 단계 C로부터의 4-브로모-1-클로로-2-(4-에톡시-벤질)-벤젠 (3.6 g, 11.1 mmol)의 용액에 BuLi (헥산 중 2.5 M, 4.4 mL, 11.1 mmol)을 적가하였다. 30분 후, THF (20 mL) 중 단계 B로부터의 알데히드 (2.4 g, 순도 64%, 5.1 mmol)를 적가하고, 반응물을 -78 ℃에서 30분간 교반하고, 실온으로 데운 후, 60분간 교반하고, NH_4Cl 포화 수용액으로 반응을 종결시키고, Et_2O로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하였다. 합한 수성 세척액을 Et_2O로 역추출하고, 동일한 절차로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (120 g SiO_2, 0→20% EtOAc:헥산, 75분, 85 mL/분)로 정제하여 순수한 (S)-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2,2-디메틸-테트라히드로-퓨로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일]-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-메탄올 (0.84 g, 1.5 mmol, 30%)과 함께 C5 에피머 (0.83 g) 및 일부 혼합된 분획물 (0.51 g)을 수득하였다.

[0161] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm: 7.37 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.15 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 7.06 - 7.11 (m, 2 H), 6.80 - 6.84 (m, 2 H), 5.99 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 5.21 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H), 5.11 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 4.46 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H), 3.97 - 4.10 (m, 5 H), 3.95 (t, *J*=2.65 Hz, 1 H), 1.38 - 1.44 (m, 6 H), 1.30 (s, 3 H), 0.84 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), -0.08 (s, 3 H).

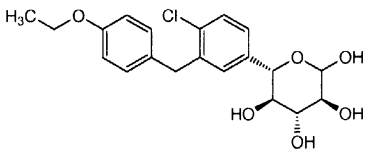
[0162] E. (2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 제조.

[0163] MeOH 중 0.35 M HCl의 용액을 MeOH (10 mL)에 AcCl (0.25 mL, 3.5 mmol)을 첨가하고, 15분간 교반하여 제조하였다. 단계 D로부터의 알코올 (0.84 g, 1.5 mmol)을 실온에서 이 용액으로 16시간 동안, 그리고 80 ℃에서 2시간 동안 밀폐된 바이알에서 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 염기성이 될 때까지 K_2CO_3로 반응을 종결시키고, CH_2Cl_2로 희석하고, 여과하고 진공 하에 농축하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피 (40 g SiO_2, 0→10% MeOH:CH_2Cl_2, 60분, 35 mL/분)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (0.46 g, 1.1 mmol, 75%)을 백색 고체로 수득하였다. NMR로 α 및 β 아노머의 비율을 1.2:1로 확인하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm: 7.38 - 7.42 (m, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.11 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 6.81 - 6.85 (m, 2 H), 4.86 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H α), 4.43 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H α), 4.34 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H β), 4.16 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H β), 3.99 - 4.12 (m, 4 H), 3.80 - 3.86 (m, 1 H α), 3.64 - 3.72 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H β), 3.46 - 3.54 (m, 1.5 H), 3.45 (s, 3 H α), 2.69 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H β), 2.62 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H α), 2.50 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H β), 2.12 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H α), 2.00 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H β), 1.98 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H α), 1.41 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 426.

[0164]

[0165] 실시예 2: (3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-2,3,4,5-테트라올의 합성.



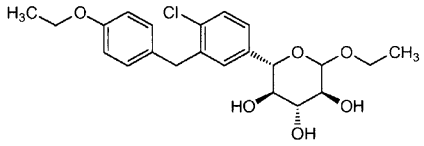
[0166]

[0167] 실시예 1, 단계 D로부터의 알코올 (51 mg, 0.093 mmol)을 80 ℃에서 18시간 동안 밀폐된 바이알에서 1:1 AcOH:H_2O (1 mL)로 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, EtOAc로 희석하여 플라스크로 이동시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, $NaHCO_3$ 및 $MgSO_4$로 30분간 처리하고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피 (4 g SiO_2, 0→12% MeOH: CH_2Cl_2, 30분, 10 mL/분)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-2,3,4,5-테트라올 (31 mg, 0.079 mmol, 85%)을 백색 고체로 수득하였다. NMR로 α 및 β 아노머의 비율을 1:1로 확인하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 7.34 (dd, *J*=8.08, 4.04 Hz, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 7.09 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 6.80 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 5.16 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H α), 4.65 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H α or β), 4.59 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H α or β), 4.14 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H α or β), 3.96 - 4.07 (m, 4 H), 3.76 (t, *J*=9.35 Hz, 1 H α or β), 3.50 (dd, *J*=9.60, 3.79 Hz, 1 H α or β), 3.43 (t, *J*=9.09 Hz, 1 H α or β), 3.23 - 3.29 (m, 1.5 H), 1.36 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 412.

[0168]

[0169] 실시예 3: (2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 합성.



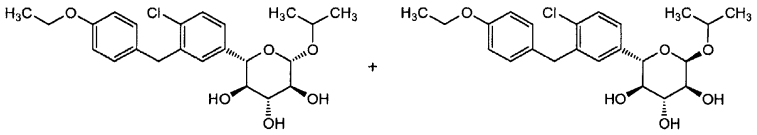
[0170]

[0171] EtOH 중 0.35 M HCl의 용액을 EtOH (1 mL)에 AcCl (0.025 mL, 0.35 mmol)을 첨가하고, 15분간 교반하여 제조하였다. 실시예 1, 단계 D로부터의 알코올 (61 mg, 0.11 mmol)을 80 ℃에서 2시간 동안 밀폐된 바이알에서 이 용액으로 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 염기성이 될 때까지 농축 NH_4OH로 반응을 종결시키고, $NaHCO_3$로 30분간 처리하고, CH_2Cl_2로 희석하고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 생성물을 플래시 크로마토그래피 (4 g SiO_2, 0→10% MeOH:CH_2Cl_2, 40분, 10 mL/분)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (40 mg, 0.095 mmol, 85%)을 백색 고체로 수득하였다. NMR로 α 및 β 아노머의 비율을 1.75:1로 확인하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm: 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.02 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 6.72 - 6.76 (m, 2 H), 4.88 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H α), 4.37 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H α), 4.33 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H β), 4.06 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H β), 3.89 - 4.02 (m, 4 H), 3.36 - 3.87 (m, 5 H), 2.62 (s, 1 H β), 2.54 (s, 1 H α), 2.41 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H β), 2.02 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H α), 1.92 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 1.32 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H), 1.13 - 1.19 (m, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 440.

[0172]

[0173] 실시예 4: (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-이소프로폭시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 및 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-이소프로폭시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 합성.



[0174]

[0175] i-PrOH 중 0.35 M HCl의 용액을 i-PrOH (1 mL)에 AcCl (0.025 mL, 0.35 mmol)을 첨가하고, 15분간 교반하여 제조하였다. 실시예 1, 단계 D로부터의 알코올 (68 mg, 0.12 mmol)을 80 ℃에서 2시간 동안 밀폐된 바이알에서 이 용액으로 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 염기성이 될 때까지 농축 NH_4OH로 반응을 종결시키고, $NaHCO_3$로 30분간 처리하고, CH_2Cl_2로 희석하고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (4 g SiO_2, 0→10% MeOH:CH_2Cl_2, 40분, 10 mL/분)로 정제하여 50 mg의 물질을 수득한 후, 정제용 HPLC (19×50 mm C18 컬럼, 20→70% MeCN:H_2O (10 mM NH_4OAc), 14분, 30 mL/분)로 추가로 정제하여 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-이소프로폭시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (β 아노머, 7 mg, 0.016 mmol) 및 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-이소프로폭시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (α 아노머, 25 mg, 0.057 mmol)을 수득하였다.

[0176] (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-이소프로폭시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올:

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm: 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.12 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.80 - 6.84 (m, 2 H), 4.48 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 4.15 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H), 3.95 - 4.10 (m, 5 H), 3.69 (t, *J*=9.09 Hz, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 2 H), 2.69 (br. s., 1 H), 2.43 (br. s., 1 H), 2.05 (br. s., 1 H), 1.41 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H), 1.22 (t, *J*=6.57 Hz, 6 H).

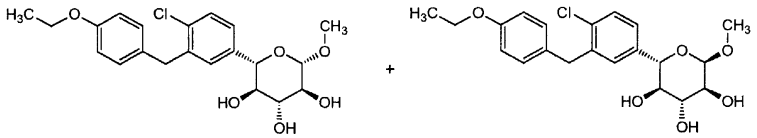
[0177] MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 454.

[0178] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-이소프로폭시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올:

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름 -*d*) δ ppm 7.39 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.11 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.80 - 6.85 (m, 2 H), 5.04 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 4.51 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H), 3.98 - 4.10 (m, 4 H), 3.93 (ddd, *J*=12.25, 6.32, 6.19 Hz, 1 H), 3.82 (t, *J*=9.22 Hz, 1 H), 3.62 (dd, *J*=9.47, 3.66 Hz, 1 H), 3.49 (t, *J*=9.22 Hz, 1 H), 2.03 (br s, 3 H), 1.41 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H), 1.23 (d, *J*=6.32 Hz, 3 H), 1.19 (d, *J*=6.06 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 454.

[0179]

[0180] 실시예 5: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 및 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 합성.



[0181]

[0182] 실시예 1, 단계 E로부터의 화합물의 샘플 (80 mg)을 4 mL의 30% 에탄올/헥산 중에 용해시키고, 키랄팩 (ChiralPak) AD-H 컬럼 (20×250 mm, 5.5 mL/분, 31.55% 에탄올/헥산 (등용매 용리액), 상온, 30분간) 상에 400 μL의 분획으로 주입하여 2종의 이성질체를 서로 분리하였다. 첫번째 이성질체 (실온 23분)를 α 이성질체

(6R, 20 mg)로 확인하고, 두번째 이성질체 (실온 26분)를 β 이성질체 (6S, 21 mg)로 확인하였다.

[0183] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올:

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.39 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 7.22 - 7.25 (m, 2 H), 7.11 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 4.85 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 4.42 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H), 3.99 - 4.11 (m, 4 H), 3.82 (t, *J*=9.22 Hz, 1 H), 3.66 (br. s., 1 H), 3.42 - 3.48 (m, 4 H), 2.79 (br. s., 1 H), 2.23 (d, *J*=1.26 Hz, 1 H), 2.12 (br. s., 1 H), 1.40 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 426.

[0184]

[0185] (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올:

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.39 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.23 - 7.26 (m, 2 H), 7.11 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 6.80 - 6.84 (m, 2 H), 4.33 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 4.07 - 4.17 (m, 2 H), 3.98 - 4.04 (m, 3 H), 3.68 (t, *J*=9.09 Hz, 1 H), 3.46 - 3.55 (m, 5 H), 2.89 (br. s., 1 H), 2.64 (br. s., 1 H), 2.16 (br. s., 1 H), 1.40 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 426.

[0186]

[0187] 또한, (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올을 하기 절차를 이용하여 선택적으로 합성하였다:

[0188] A. 아세트산 (3S,4R,5S,6S)-2,4,5-트리아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-3-일 에스테르의 제조.

[0189] 실시예 1, 단계 D로부터의 알코올 (6.80 g, 12.4 mmol)을 100 ℃에서 22시간 동안 3:2 AcOH/H_2O (62 mL)로 처리하였다. 반응물을 진공 하에 농축하고, 톨루엔으로 3회 회전 증발시키고, 고 진공 하에 두었다. 잔류물을 피리딘 (25 mL) 중 무수 아세트산 (9.4 mL, 99.2 mmol)으로 16시간 동안 처리하였다. 반응을 H_2O로 종결시키고, 1시간 동안 교반하고, Et_2O로 희석하고, 1 M의 $NaHSO_4$ 수용액, H_2O, $NaHCO_3$ 포화 수용액, 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (120 g SiO_2, 0→50% EtOAc/헥산)로 정제하여 아세트산 (3S,4R,5S,6S)-2,4,5-트리아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-3-일 에스테르 (6.10 g, 10.9 mmol, 87%)를 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.36 (dd, *J*=8.08, 2.02 Hz, 1 H), 7.19 (dt, *J*=8.34, 2.02 Hz, 1 H), 7.07 - 7.09 (m, 1 H), 7.06 (dd, *J*=8.72, 1.64 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.44 (d, *J*=3.54 Hz, 0.5 H α), 5.84 (d, *J*=8.08 Hz, 0.5 H β), 5.55 (t, *J*=9.98 Hz, 0.5 H α), 5.33 (t, *J*=9.71 Hz, 0.5 H β), 5.20 - 5.27 (m, 1 H), 5.09 (t, *J*=9.60 Hz, 0.5 H β), 5.03 (t, *J*=9.73 Hz, 0.5 H α), 4.78 (d, *J*=10.11 Hz, 0.5 H α), 4.47 (d, *J*=9.85 Hz, 0.5 H β), 3.94 - 4.09 (m, 4 H), 2.20 (s, 1.5 H α), 2.11 (s, 1.5 H β), 2.06 (s, 1.5 H β), 2.05 (s, 1.5 H α), 2.02 (s, 1.5 H α), 2.01 (s, 1.5 H β), 1.74 (s, 1.5 H α), 1.72 (s, 1.5 H β), 1.41 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 580.

[0190]

[0191] B. 아세트산 (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-2-브로모-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-3-일 에스테르의 제조.

[0192] 단계 A의 테트라아세테이트 (8.08 g, 14.4 mmol)를 AcOH (30 mL) 중 33%의 HBr로 1시간 동안 처리하였다. 반응물을 CH_2Cl_2 (60 mL)로 희석하고, 30분간 교반하고, DCM으로 더 희석하고, 빙냉 H_2O 및 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 세척하고 (3×) (역추출과 함께), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 아세트산 (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-2-브로모-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-3-일 에스테르를 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.37 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.17 (dd, *J*=8.21, 2.15 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.71 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 5.64 (t, *J*=9.73 Hz, 1 H), 5.10 (t, *J*=9.73 Hz, 1 H), 4.92 - 4.98 (m, 2 H), 3.94 - 4.11 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.41 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 602.

[0193]

[0194] C. 아세트산 (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-메톡시-테트라히드로-피란-3-일 에스테르의 제조.

[0195] 단계 B로부터의 조 브로마이드 (8.4 g, 14.4 mmol) 및 ZnO (1.2 g, 14.4 mmol)를 MeOH (144 mL) 중에 용해시키고, 70 ℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, EtOAc와 셀라이트로 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 2개의 배치에서 MeOH로부터 재결정화하여 아세트산 (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-메톡시-테트라히드로-피란-3-일 에스테르 (5.98 g, 11.2 mmol, 78%)를 순수한 β-아노머로 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.37 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J*=8.21, 2.15 Hz, 1 H), 7.05 - 7.10 (m, 3 H), 6.80 - 6.85 (m, 2 H), 5.29 (t, *J*=9.47 Hz, 1 H), 5.11 (dd, *J*=9.73, 7.96 Hz, 1 H), 5.02 (t, *J*=9.73 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 4.33 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H), 3.96 - 4.09 (m, 4 H), 3.49 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.41 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 552.

[0196]

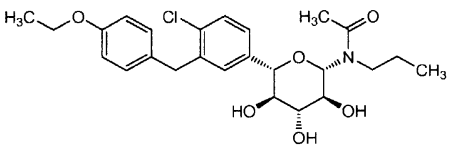
[0197] D. (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 제조.

[0198] 단계 C로부터 재결정화된 트리아세테이트 (5.98 g, 11.2 mmol)를 1시간 동안 격렬하게 교반하면서 MeOH (112 mL) 중 K_2CO_3 (7.7 g, 56 mmol)로 처리하였다. 반응물을 셀라이트로 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, H_2O 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 5%의 MeOH:CH_2Cl_2와 함께 실리카겔 플러그에 통과시키고, 진공 하에 농축하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (4.37 g, 10.7 mmol, 96%)을 백색 고체로 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.39 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 2 H), 7.11 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.82 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 4.33 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 4.15 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H), 3.98 - 4.12 (m, 4 H), 3.68 (t, *J*=9.09 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.46 - 3.53 (m, 2 H), 2.80 (br. s., 1 H), 2.58 (br. s., 1 H), 2.09 (br. s., 1 H), 1.40 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 426.

[0199]

[0200] 실시예 6: N-{(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일}-N-프로필-아세트아미드의 합성.



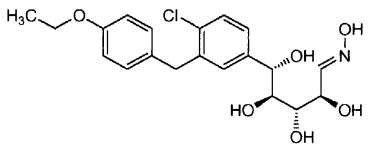
[0201]

[0202] 실시예 5, 단계 B로부터의 브로마이드 (58 mg, 0.1 mmol)를 40 ℃에서 1.5시간 동안 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 중 프로필아민 (0.1 mL)으로 처리하였다. 반응물을 N_2로, 그리고 이어서 CH_2Cl_2로부터 2회 배출하였다. 잔류물을 피리딘 (1 mL) 중 무수 아세트산 (78 μL, 0.82 mmol)으로 밤새 처리하였다. 반응을 MeOH로 종결시키고, 30분간 교반하고, Et_2O로 희석하고, 1 M $NaHSO_4$ 수용액, H_2O, $NaHCO_3$ 포화 수용액, 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 중간체를 MeOH (1 mL) 중 K_2CO_3 (14 mg, 0.10 mmol)로 1.5시간 동안 처리하였다. 반응물을 여과하고, 진공 하에 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 0→10% MeOH:CH_2Cl_2)로 정제하여 순도 90%의 물질을 수득하였다. 생성물을 HPLC (19×50 mm C18 컬럼, 20→70% MeCN:H_2O (10 mM NH_4OAc), 14분, 30 mL/분)로 추가로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 N-

{(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일}-N-프로필-아세트아미드 (3 mg, 0.0063 mmol, 15%)를 2:1 비율의 회전 이성질체로 수득하였다.

[0203] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.29 - 7.40 (m, 1 H), 7.16 - 7.26 (m, 2 H), 7.08 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 5.59 (d, *J*=8.6 Hz, 0.33 H), 4.98 (d, *J*=11.9 Hz, 0.67 H), 4.25 (d, *J*=9.3 Hz, 0.67 H), 4.17 (d, *J*=9.9 Hz, 0.33 H), 3.92 - 4.06 (m, 4 H), 3.46 - 3.64 (m, 3 H), 3.06 - 3.28 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.49 - 1.68 (m, 2 H), 1.36 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0.93 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 0.87 (t, *J*=7.5 Hz, 2 H). MS (ES+) [M+H]+ = 478.

[0204] 실시예 7: (2R,3S,4S,5S)-5-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2,3,4,5-테트라히드록시-펜탄알 옥심의 합성.

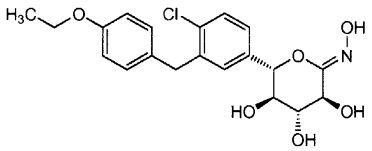


[0205]

[0206] 실시예 2로부터의 화합물 (50 mg, 0.13 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (26 mg, 0.38 mmol)를 피리딘 (0.65 mL) 중에 용해시키고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 1 M $NaHSO_4$ 수용액, H_2O, $NaHCO_3$ 포화 수용액, 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (2R,3S,4S,5S)-5-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2,3,4,5-테트라히드록시-펜탄알 옥심 (46 mg, 0.11 mmol, 88%)을 옥심 이성질체의 5:1 혼합물로 수득하였다.

[0207] 주요 이성질체 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.10 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.80 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 4.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 4.28 (t, *J*=6.8 Hz, 1 H), 3.96 - 4.03 (m, 4 H), 3.90 - 3.94 (m, 1 H), 3.59 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 1.36 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ = 410.

[0208] 실시예 8: (3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-온 옥심의 합성.



[0209]

[0210] A. 아세트산 (3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-히드록시-테트라히드로-피란-3-일 에스테르의 제조.

[0211] 실시예 5, 단계 A로부터의 테트라아세테이트 (200 mg, 0.36 mmol)를 DMF (1.8 mL) 중 벤질아민 (39 μL, 0.36 mmol)으로 2시간 동안 처리하였다. 반응물을 Et_2O로 희석하고, 1 M $NaHSO_4$ 수용액, H_2O, $NaHCO_3$ 포화 수용액, 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 0→50% EtOAc:헥산)로 정제하여 아세트산 (3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-히드록시-테트라히드로-피란-3-일 에스테르 (142 mg, 0.27 mmol, 77%)를 3:1 비율의 아노머로 수득하였다.

[0212] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 1 H), 7.09 - 7.14 (m, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.82 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 5.59 - 5.66 (m, 0.75 H), 5.56 (t, *J*=3.7 Hz, 0.75 H), 5.34 (t, *J*=9.6 Hz, 0.25 H), 4.90 - 5.11 (m, 2.75 H), 4.86 (t, *J*=8.2 Hz, 0.25 H), 4.39 (d, *J*=9.9 Hz, 0.25 H), 3.93 - 4.10 (m, 4 H), 3.36 (d, *J*=8.6 Hz, 0.25 H), 2.81 (dd, *J*=3.8, 1.3 Hz, 0.75 H), 2.12 (s, 0.75 H), 2.12 (s, 2.25 H), 2.02 (s, 0.75 H), 2.01 (s, 2.25 H), 1.73 (s, 2.25 H), 1.72 (s, 0.75 H), 1.41 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 538.

[0213] B. 아세트산 (3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-[(Z)-히드록시이미노]-테트라히드로-피란-3-일 에스테르의 제조.

[0214] 단계 A로부터의 화합물 (142 mg, 0.27 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (57 mg, 0.82 mmol)를 피리딘 (1.4 mL) 중에 용해시켰다. 반응물을 6시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고, 1 M $NaHSO_4$ 수용액, H_2O, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 중에 용해시키고, -78 ℃로 냉각하고, DBU (49 μL, 0.33 mmol), 그리고 이어서 N-클로로석신이미드 (44 mg, 0.33 mmol)로 처리하였다. 반응물을 -78 ℃에서 20분간 교반한 후, 15분에 걸쳐 실온으로 데웠다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 0→50% EtOAc:헥산)로 정제하여 아세트산 (3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-[(Z)-히드록시이미노]-테트라히드로-피란-3-일 에스테르 (97 mg, 0.18 mmol, 67%)를 수득하였다.

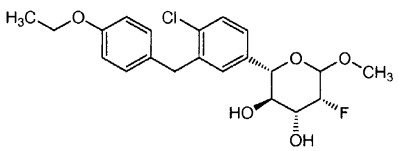
[0215] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.42 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 5.53 (d, *J*=4.5 Hz, 1 H), 5.28 (dd, *J*=5.8, 4.5 Hz, 1 H), 5.16 - 5.22 (m, 1 H), 5.10 - 5.15 (m, 1 H), 3.98 - 4.10 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H), 1.41 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ = 534.

[0216] C. (3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-온 옥심의 제조.

[0217] 단계 B로부터의 화합물 (97 mg, 0.18 mmol)을 MeOH (1.8 mL) 중 7.0 M NH_3로 1시간 동안 처리하였다. 반응물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 0→12% MeOH:CH_2Cl_2)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-온 옥심 (57 mg, 0.14 mmol, 77%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0218] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.12 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.80 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 4.91 - 4.95 (m, 1 H), 4.14 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 4.03 - 4.10 (m, 2 H), 3.99 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.73 - 3.78 (m, 1 H), 3.55 (dd, *J*=9.9, 6.6 Hz, 1 H), 1.36 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ = 408.

[0219] 실시예 9: (2S,3R,4R,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-5-플루오로-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4-디올의 합성.

[0220] 

[0221] A. (2S,3R,4S)-2-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)-3,4-디히드로-2H-피란-3,4-디일 디아세테이트의 제조.

[0222] 실시예 5, 단계 A로부터의 테트라아세테이트 (0.5 mmol, 282 mg)로 충전한 플라스크에, HBr (HOAc 중 33%) 1.25 mL를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 디클로로메탄 50 mL로 희석하고, 얼음물에 부어서 반응을 종결시켰다. 유기 층을 분리하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 염수로 세척하였다. 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 진공에서 농축하였다. 조질의 잔류물을 디클로로메탄 0.5 mL 중에 모으고, 아세트산/물 (부피비 3:2) 2.5 mL 중 황산구리(II) (20 mg, 0.125 mmol), Zn 분말 (82 mg, 1.25 mmol), 및 아세트산 나트륨 (984 mg, 12 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 황산구리(II) 20 mg 및 Zn 분말 82 mg로 재충전하고, 추가로 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공에서 제거하였다. 플래시 크로마토그래피로 (2S,3R,4S)-2-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)-3,4-디히드로-2H-피란-3,4-디일 디아세테이트 (32 mg, 수율 16%)를 수득하였다.

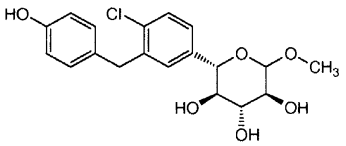
[0223] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.36 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J*=8.08, 2.27 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.82 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.57 (dd, *J*=6.06, 1.52 Hz, 1 H), 5.54 (ddd, *J*=7.07, 2.53, 1.52 Hz, 1 H), 5.32 (dd, *J*=9.60, 7.07 Hz, 1 H), 4.83 - 4.88 (m, 1 H), 4.01 (q, *J*=6.82 Hz, 2 H), 3.96 - 4.10 (m, 2 H), 1.96 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.40 (t, *J*=6.82 Hz, 3 H). MS (ES+) [M + NH4]+ = 462.

[0224] B. (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐)-5-플루오로-6-메톡시-테트라히드로-2H-피란-3,4-디올의 제조.

[0225] 셀렉트플루오르™ (Selectfluor™) (45 mg, 0.128 mmol)를 아세토니트릴:메탄올 (부피비 1:1) 0.4 mL 중 단계 A로부터의 화합물 (38 mg, 0.0853 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 상온에서 교반하고, LCMS로 반응의 완결 정도를 모니터하였다. 반응을 NH_4Cl 포화 수용액 2 mL로 종결시키고, 디에틸 에테르 (2×5 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (5→10% 에틸 아세테이트/헥산)로 불소화된 생성물을 수득하였다. 이후, 탄산 칼륨 (5 mg)을 메탄올 0.5 mL 중 단리된 상기 생성물의 용액에 첨가하였다. 반응물을 상온에서 2시간 동안 교반한 후, 물 2 mL로 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트 (2×4 mL)로 추출하였다. 유기 층을 실리카 패드로 여과하고, 농축하여 (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐)-5-플루오로-6-메톡시-테트라히드로-2H-피란-3,4-디올 (6.3 mg)을 투명한 오일로 수득하였다.

[0226] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*, 3:2 α:β 아노머비, 2:1 축방향 : 적도 방향 불소비, 소수의 적도 방향 불소 구조로 인한 이성질체는 이탤릭체로 표시함) δ ppm 7.41 (dd, *J*=8.34, 2.78 Hz, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 7.11 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 4.92 - 5.02 (m, 1 H), 4.30 - 4.52 (m, 1 H), 3.96 - 4.27 (m, 6 H), 3.74 (t, *J*=9.09 Hz, 0.66 Hα), *3.57*/3.56 (s, 3 H), 3.49 (t, *J*=9.09 Hz, 0.33 Hβ), *3.42*/3.41 (s, 3 H). MS (ES+) $[M + NH_4]^+$ = 428.

[0227] 실시예 10: (2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-히드록시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 합성.

[0228] 

[0229] A. [4-(5-브로모-2-클로로-벤질)-페녹시]-tert-부틸-디메틸-실란의 제조.

[0230] 이 화합물은 미국 특허 출원 공개 번호 2006/0251728 (출원인: Himmelsbach et al.; 공개일: 2006년 11월 9일)에 기술된 대로 제조하였다.

[0231] B. (S)-{3-[4-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-벤질]-4-클로로-페닐}-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2,2-디메틸-테트라히드로-퓨로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일]-메탄올의 제조.

[0232] 디에틸 에테르 (4.14 mL) 중 단계 A로부터의 화합물 (0.85 g, 2.07 mmol)의 용액을 불활성 대기 하에 -78 ℃로 냉각하였다. 여기에, tert-부틸리튬 (헥산 중 1.55 M, 4.14 mmol) 2.66 mL를 주사기로 5분간 첨가하였다. 반응물을 -78 ℃에서 30분간 교반하였다. 디에틸 에테르 1.65 mL 중 실시예 1, 단계 B로부터의 화합물 (0.5 g, 1.65 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 -78 ℃에서 30분간 교반한 후, 0 ℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 과량의 디에틸 에테르와 실리카겔 패드로 여과하고, 이어서 진공에서 제거하였다. 수득한 생성물은 새롭게 형성된 2차 알코올에서 약 1.2:1 비율의 부분입체이성질체이다. 부분입체이성질체를 실리카겔상 크로마토그래피 (4→8% 에틸 아세테이트/헥산 구배)로 쉽게 분리하였다. 수율: 40% (목적한 부분입체이성질체), 58% (원하지 않은 부분입체이성질체).

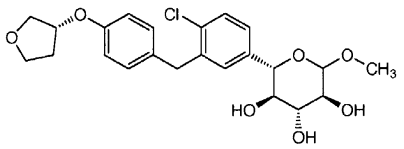
[0233] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.17 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.07 - 7.11 (m, 1 H), 7.03 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.56 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 5.80 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 4.70 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H), 4.20 (d, *J*=3.79 Hz, 1 H), 4.07 (dd, *J*=4.80, 3.03 Hz, 1 H), 3.97 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J*=3.03 Hz, 2 H), 3.16 (br. s., 1 H), 1.27 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 0.80 (s, 9 H), 0.73 (s, 9 H), 0.00 (s, 6 H), -0.06 (s, 3 H), -0.18 (s, 3 H).

[0234] C. (2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-히드록시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 제조.

[0235] 아세틸 클로라이드 (0.17 mL)를 메탄올 7 mL에 첨가하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 이 용액을 단계 B로부터의 화합물 (0.446 g)로 충전한 바이알에 옮기고, 밀봉한 후 1시간 동안 80 ℃로 가열하였다. 반응물을 상온으로 냉각하고, 중탄산나트륨 포화 수용액 50 mL로 반응을 종결시켰다. 이 수성 층을 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (0→20% 메탄올/디클로로메탄 구배)로 정제하여 α:β 아노머를 약 1:1의 혼합물로 수득하였다 (수율: 65%).

[0236] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세톤) δ ppm 8.12 (br. s., 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 2 H), 7.29 (dd, *J*=8.08, 1.77 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.34 Hz, 3 H), 6.75 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 4.73 (d, *J*=3.54 Hz, 0.5 Hα), 4.41 (d, *J*=9.60 Hz, 0.5 Hα), 4.33 (d, *J*=7.58 Hz, 0.5 Hβ), 4.19 (d, *J*=9.35 Hz, 0.5 Hβ), 4.01 (t, *J*=3.28 Hz, 2 H), 3.72 (t, *J*=9.09 Hz, 0.5 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 3.41 (s, 1.5 Hβ), 3.35 (s, 1.5 Hα), 3.27 - 3.37 (m, 1.5 H). MS (ES+) $[M + NH_4]^+$ = 398.

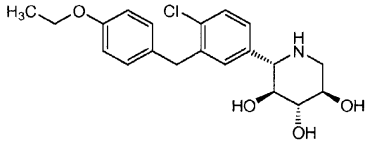
[0237] 실시예 11: (2S,3R,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 합성.

[0238] 

[0239] 톨루엔-4-술폰산 (S)-(테트라히드로-퓨란-3-일) 에스테르 (31 mg, 0.126 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드 0.22 mL 중 실시예 10, 단계 C으로부터의 화합물 (16 mg, 0.042 mmol) 및 탄산 세슘 (46 mg, 0.126 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 80 ℃로 15시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각하자마자, 조 반응 혼합물을 염수 2 mL로 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트 (3×2 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 실리카겔상 크로마토그래피 (0→10% 메탄올/디클로로메탄 구배)로 (2S,3R,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올을 투명한 점액질의 오일로 얻고, 디클로로메탄 중에 농축하자마자 백색 고체 (10 mg, 수율 55%)로 수득하였다.

[0240] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세톤) δ ppm 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.30 (dd, *J*=8.34, 2.02 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=7.58 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 4.93 - 5.01 (m, 1 H), 4.74 (d, *J*=3.79 Hz, 0.5 Hα), 4.42 (d, *J*=9.60 Hz, 0.5 Hα), 4.33 (d, *J*=7.58 Hz, 0.5 Hβ), 4.20 (d, *J*=9.60 Hz, 0.5 Hβ), 4.05 (t, *J*=2.53 Hz, 2 H), 4.05 (d, *J*=5.31 Hz, 2 H), 3.93 (dd, *J*=10.11, 4.80 Hz, 1 H), 3.75 - 3.89 (m, 2 H), 3.72 (t, *J*=9.09 Hz, 1 H), 3.50 (t, *J*=9.09 Hz, 1 H), 3.41 (s, 1.5 Hβ), 3.35 (s, 1.5 Hα), 3.29 - 3.34 (m, 3 H), 2.16 - 2.27 (m, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H). MS (ES+) [M + NH4]+ = 468.

[0241] 실시예 12: (2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-히드록시-벤질)-페닐]-피페리딘-3,4,5-트리올의 합성.

[0242] 

[0243] A. ((3aS,5S,6R,6aS)-5-{아지도-[(S)-4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-메틸}-2,2-디메틸-테트라히드로-퓨로[2,3-d][1,3]디옥솔-6-일옥시)-tert-부틸-디메틸-실란의 제조.

[0244] THF (6.2 mL) 중 실시예 1, 단계 D로부터의 알코올의 C5 에피머 (682 mg, 1.24 mmol) 및 PPh_3 (489 mg, 1.87 mmol)의 용액에 DIAD (366 μL, 1.87 mmol)를 첨가하고, 이어서 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA, 323 μL, 1.49 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1.5시간 동안 교반하고, NH_4Cl 포화 수용액으로 반응을 종결시키고, Et_2O로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (40 g SiO_2, 0→8% EtOAc:헥산)로 정제하여 ((3aS,5S,6R,6aS)-5-{아지도-[(S)-4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-메틸}-2,2-디메틸-테트라히드로-퓨로[2,3-d][1,3]디옥솔-6-일옥시)-tert-부틸-디메틸-실란 (636 mg, 1.11 mmol, 89%)을 황색 오일로 수득하였다.

[0245] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.40 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.16 - 7.20 (m, 1 H), 7.15 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.80 - 6.85 (m, 2 H), 5.79 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H), 4.58 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H), 4.36 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H), 4.30 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 4.14 (dd, *J*=9.98, 2.65 Hz, 1 H), 3.98 - 4.10 (m, 4 H), 1.38 - 1.43 (m, 6 H), 1.29 (s, 3 H), 0.96 (s, 9 H), 0.20 (s, 6 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 591.

[0246] B. (2R,3S,4S,5S)-5-{아지도-[(S)-4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-메틸}-테트라히드로-퓨란-2,3,4-트리올의 제조.

[0247] 아세틸 클로라이드 (0.175 mL, 2.45 mmol)를 MeOH (7 mL)에 첨가하였다. 용액을 15분간 교반한 후, 단계 A로부터의 아지드 (392 mg, 0.68 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하고, MeOH로 2회 회전 증발시키고, 고 진공에 두어 백색 고체를 수득하였다. 고체를 100 ℃에서 2.5시간 동안 1:1 AcOH:H_2O (7 mL)로 처리하였다. 반응물을 진공 하에 농축하고, 톨루엔으로 2회 회전 증발시키고, 고 진공에 두었다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (40 g SiO_2, 0→6% MeOH:CH_2Cl_2)로 정제하여 (2R,3S,4S,5S)-5-{아지도-[(S)-4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-메틸}-테트라히드로-퓨란-2,3,4-트리올 (223 mg, 0.53 mmol, 78%)을 아노머의 혼합물로 수득하였다.

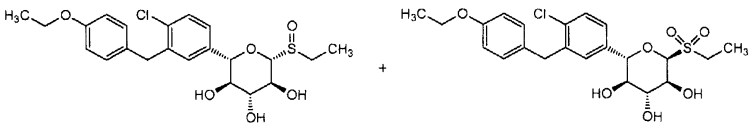
[0248] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.39 (dd, *J*=8.46, 3.41 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 7.09 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 6.81 (dd, *J*=8.59, 1.77 Hz, 2 H), 5.33 (d, *J*=3.54 Hz, 0.5 H), 4.98 (s, 0.5 H), 4.84 (d, *J*=10.17 Hz, 0.5 H), 4.66 (d, *J*=9.09 Hz, 0.5 H), 4.10 - 4.23 (m, 2 H), 3.97 - 4.05 (m, 4.5 H), 3.89 (dd, *J*=3.66, 1.89 Hz, 0.5 H), 1.36 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 437.

[0249] C. (2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-피페리딘-3,4,5-트리올의 제조.

[0250] 단계 B로부터의 화합물 (216 mg, 0.52 mmol)을 AcOH (0.25 mL)와 MeOH (5 mL) 중 PtO_2 (6 mg, 0.026 mmol) 상에서 대기압 H_2 하에 6시간 동안 수소화하였다. 반응물을 여과하고, 진공 하에 농축하고, EtOAc로 희석하고, 10%의 K_2CO_3 수용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 이 물질의 일부분 (약 55 mg)을 정제용 HPLC (썬파이어 (Sunfire) C18 30×100 mm 컬럼, 20→70% MeCN:H_2O (10 mM NH_4OAc), 15분, 45 mL/분)로 정제하고, 동결건조하여 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-피페리딘-3,4,5-트리올 (27 mg, 0.071 mmol)을 백색 고체로 수득하였다.

[0251] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.35 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 7.21 - 7.25 (m, 1 H), 7.10 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 6.79 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 3.99 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 3.57 (ddd, *J*=10.55, 8.65, 5.05 Hz, 1 H), 3.33 - 3.40 (m, 2 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.12 (dd, *J*=12.00, 5.18 Hz, 1 H), 2.56 (dd, *J*=11.87, 10.86 Hz, 1 H), 1.35 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ = 378.

[0252] 실시예 13: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에탄설피닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 및 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에탄술포닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 합성.



[0253]

[0254] A. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에틸설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 제조.

[0255] 0 ℃에서 EtOH (5 mL) 중 실시예 5, 단계 B로부터의 브로마이드 (291 mg, 0.50 mmol)의 용액에 NaSEt (84 mg, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30분간 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 묽은 NaOH 수용액 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (40 g SiO_2, 0→7% MeOH:CH_2Cl_2)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에틸설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (126 mg, 0.29 mmol, 58%)을 백색 분말로 수득하였다.

[0256] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.39 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.18 - 7.26 (m, 2 H), 7.10 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.80 - 6.85 (m, 2 H), 4.46 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H), 4.17 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H), 3.98 - 4.11 (m, 4 H), 3.67 - 3.73 (m, 1 H), 3.49 - 3.57 (m, 2 H), 2.79 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 2.67 - 2.77 (m, 2 H), 2.53 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 2.04 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H), 1.41 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H), 1.29 (t, *J*=7.45 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 456.

[0257] B. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에탄설피닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 및 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에탄술포닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 제조.

[0258] AcOH (0.5 mL) 중 단계 A로부터의 화합물 (10 mg, 0.023 mmol)의 용액에 H_2O_2 (H_2O 중 35 중량% 용액, 3 mg, 0.092 mmol, 9 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하였다. 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피 (5% MeOH/CH_2Cl_2)로 정제하여 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에탄설피닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (황에서의 부분입체이성질체의 혼합물로) (2 mg, 19%) 및 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에탄술포닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (5 mg, 46%) 모두를 백색 고체로 수득하였다.

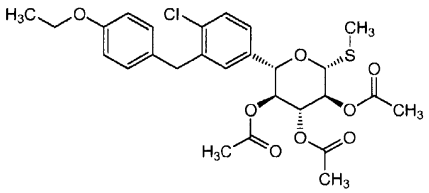
[0259] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에탄설피닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올:

[0260] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올) δ ppm 7.37 (m, 3 H), 7.31 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.10 (m, 4 H) 6.81 (m, 4 H), 4.46 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 4.28 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 4.03(m, 4 H), 4.00 (m, 4 H), 3.85 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 3.76 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 3.57(m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.09 (m, 1 H), 2.99 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 1.31 (m, 12 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ = 455.

[0261] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에탄술포닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올:

[0262] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올) δ ppm 7.28 (m, 1 H), 7.16 (m, 2 H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 4.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.19 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 3.90 (m, 4 H), 3.81 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 3.46 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 3.24 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 2.98 (m, 2 H), 1.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 1.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 488.

[0263] 실시예 14: 아세트산 (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-메틸설파닐-테트라히드로-피란-3-일 에스테르의 합성.



[0264]

[0265] A. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메틸설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 제조.

[0266] 0 ℃에서 EtOH (6 mL) 중 실시예 5, 단계 B로부터의 브로마이드 (347 mg, 0.60 mmol)의 용액에 NaSMe (70 mg, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 30분간 교반한 후, EtOAc로 희석하고, 묽은 NaOH 수용액 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (40 g SiO_2, 0→7% MeOH:CH_2Cl_2)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메틸설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (212 mg, 0.43 mmol, 72%)을 백색 분말로 수득하였다.

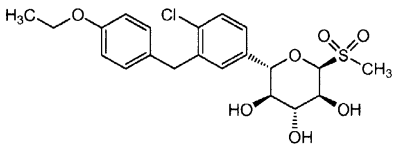
[0267] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.39 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.22 (dd, *J*=8.08, 2.27 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.83 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 4.38 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H), 4.19 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H), 3.98 - 4.11 (m, 4 H), 3.67 - 3.73 (m, 1 H), 3.48 - 3.59 (m, 2 H), 2.80 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 2.53 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.04 (d, *J*=2.78 Hz, 1 H), 1.41 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 442.

[0268] B. 아세트산 (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-메틸설파닐-테트라히드로-피란-3-일 에스테르의 제조.

[0269] 단계 A로부터의 트리올 (45 mg, 0.11 mmol)을 피리딘 (0.5 mL) 중 무수 아세트산 (60 μL, 0.64 mmol)으로 16시간 동안 처리하였다. 반응물을 Et_2O로 희석하고, 1 M $NaHSO_4$ 수용액, H_2O, $NaHCO_3$ 포화 수용액, 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (4 g SiO_2, 0→25% EtOAc/헥산)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 아세트산 (2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-메틸설파닐-테트라히드로-피란-3-일 에스테르 (46 mg, 0.087 mmol, 79%)를 백색 고체로 수득하였다.

[0270] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.36 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J*=8.21, 2.15 Hz, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 3 H), 6.83 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 5.27 - 5.34 (m, 1 H), 5.19 (t, *J*=9.60 Hz, 1 H), 5.04 (t, *J*=9.60 Hz, 1 H), 4.50 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H), 4.37 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H), 3.95 - 4.08 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.41 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 568.

[0271] 실시예 15: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메탄술포닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올의 합성.



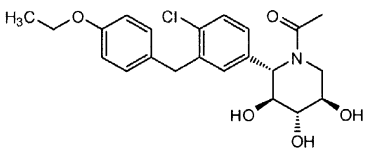
[0272]

[0273] AcOH (0.5 mL) 중 실시예 14, 단계 A로부터의 화합물 (41 mg, 0.097 mmol)의 용액에 H_2O_2 (H_2O 중 35 중량% 용액, 20 mg, 0.58 mmol, 57 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하였다. 혼합물을 실리카겔 크로마토그래피 (5% MeOH/CH_2Cl_2)로 정제하여 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메탄술포닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올 (20 mg, 45%)을 백색 고체로 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올) δ ppm 7.28 (m, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 4.53 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.30 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 4.00 (m, 4 H), 3.88 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 3.55 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 3.35 (t, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 2.92 (s, 3 H), 1.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M + NH_4]^+$ = 474.

[0274]

[0275] 실시예 16: 1-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-일}-에탄온의 합성.



[0276]

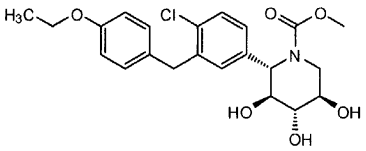
[0277] 1-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-일}-에탄온의 제조.

[0278] MeOH (1 mL) 중 실시예 12, 단계 C로부터의 조 화합물 (38 mg, 0.1 mmol)의 용액에 무수 아세트산 (19 μL, 0.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 교반한 후, 추가로 무수 아세트산 (10 μL, 0.1 mmol)을 첨가하고, 밤새 교반을 계속하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 0→8% MeOH:CH_2Cl_2)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 1-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-일}-에탄온 (14 mg, 0.033 mmol, 2단계에 대해 33%)을 백색 고체로 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.33 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.18 (dd, *J*=8.46, 2.15 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 7.07 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 3.96 - 4.03 (m, 4 H), 3.83 - 3.89 (m, 1 H), 3.73 - 3.77 (m, 1 H), 3.55 - 3.59 (m, 1 H), 2.09 (br. s., 3 H), 1.36 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ = 420.

[0279]

[0280] 실시예 17: (2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르의 합성.



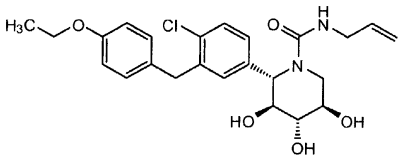
[0281]

[0282] 0 ℃에서 1:1:1의 EtOAc:EtOH:H_2O (1.5 mL) 중 실시예 12, 단계 C로부터의 조 화합물 (38 mg, 0.1 mmol) 및 $NaHCO_3$ (42 mg, 0.5 mmol)의 용액에 메틸 클로로포르메이트 (23 μL, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (4 g SiO_2, 0→10% MeOH:CH_2Cl_2)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-카르복실산 메틸 에스테르 (12 mg, 0.026 mmol, 2단계에 대해 26%)를 백색 고체로 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.32 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=8.34, 2.02 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 2 H), 6.81 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 4.80 (d, *J*=6.06 Hz, 1 H), 4.00 (q, *J*=7.07 Hz, 5 H), 3.81 - 3.86 (m, 1 H), 3.70 - 3.73 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.54 - 3.59 (m, 1 H), 3.46 (dd, *J*=14.40, 3.28 Hz, 1 H), 1.36 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ = 436.

[0283]

[0284] 실시예 18: (2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-카르복실산 알릴 아미드의 합성.

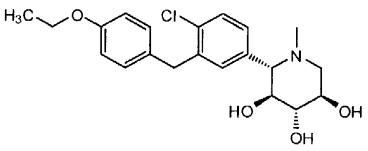


[0285]

[0286] 1:1의 EtOH:EtOAc (1 mL) 중 실시예 12, 단계 C로부터의 조 화합물 (38 mg, 0.1 mmol)의 용액에 알릴 이소시아네이트 (18 μL, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (4 g SiO_2, 0→10% MeOH:CH_2Cl_2)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-카르복실산 알릴 아미드 (14 mg, 0.030 mmol, 2단계에 대해 30%)를 백색 고체로 수득하였다.

[0287] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.32 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.16 - 7.20 (m, 2 H), 7.07 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.80 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 5.68 - 5.79 (m, *J*=17.2, 10.2, 5.3, 5.2 Hz, 1 H), 4.92 - 5.00 (m, 2 H), 4.77 (d, *J*=6.3 Hz, 1 H), 3.94 - 4.05 (m, 4 H), 3.86 (dd, *J*=14.0, 3.4 Hz, 1 H), 3.69 - 3.81 (m, 3 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.56 (dd, *J*=7.3, 5.1 Hz, 1 H), 3.47 (dd, *J*=13.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.36 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ = 461.

[0288] 실시예 19: (2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-1-메틸-피페리딘-3,4,5-트리올의 합성.

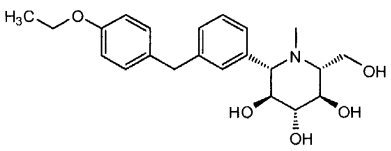


[0289]

[0290] DMF (0.65 mL) 중 실시예 12, 단계 C로부터의 화합물 (50 mg, 0.13 mmol) 및 K_2CO_3 (55 mg, 0.40 mmol)의 용액에 요오드화 메틸 (10 μL, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반한 후, EtOAc로 희석하고, H_2O 및 염수로 세척하고 (역추출과 함께), Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (12 g SiO_2, 2→12% MeOH:CH_2Cl_2)로 정제하고, H_2O 중에 현탁시키고, 동결건조하여 (2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-1-메틸-피페리딘-3,4,5-트리올 (16 mg, 0.040 mmol, 31 %)을 백색 고체로 수득하였다.

[0291] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.35 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.17 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1 H), 7.09 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.80 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.99 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 3.64 (ddd, *J*=10.5, 9.2, 4.8 Hz, 1 H), 3.33 - 3.37 (m, 1 H), 3.21 (t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 3.03 (dd, *J*=11.1, 4.8 Hz, 1 H), 2.74 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H), 2.15 (t, *J*=10.9 Hz, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.36 (t, *J*=6.9 Hz, 3 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ = 392.

[0292] 실시예 20: (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-1-메틸-피페리딘-3,4,5-트리올의 합성.



[0293]

[0294] A. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸) 테트라히드로-2H-피론-2-온의 제조.

[0295] 테트라-O-벤질-D-글루코피라노즈 (2.07 g, 3.8 mmol)를 DMSO (10.1 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에 무수 아세트산 (7.0 mL)을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르 (3×20 mL)로 추출하였다. 추출물을 물 (2×10 mL), 중탄산나트륨 수용액 (2×10 mL), 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (황산 나트륨), 진공 하에 농축하였다. 플래시 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0→25% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸) 테

트라히드로-2H-피론-2-온 (1.712 g, 83%)을 수득하였다.

[0296] B. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-2-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)테트라히드로-2H-피란-2-올의 제조.

[0297] n-부틸 리튬 (헥산 중 2.5 N) (1.263 mL, 3.16 mmol)을 무수 THF (15 mL) 중 실시예 1, 단계 C로부터의 화합물 (1.028 g, 3.16 mmol)의 용액에 -78 ℃에서 적가하였다. -78 ℃에서 30분간 교반한 후, 무수 THF (10 mL) 중 단계 A로부터의 화합물 (1.7 g, 3.16 mmol)의 용액을 적가하고, 1시간 동안 교반하면서 실온으로 데웠다. 염화암모늄 수용액 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, THF를 진공 하에 제거하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (황산 나트륨), 진공 하에 농축하였다. 조 혼합물을 플래시 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (0→20% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-2-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)테트라히드로-2H-피란-2-올 (712 mg, 29%)을 수득하였다. M+H_2O = 802.1

[0298] C. (2R,3R,4S)-2,3,4,6-테트라키스(벤질옥시)-1-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)헥산-1,5-디온의 제조.

[0299] CH_2Cl_2 (10 mL) 중 데스-마틴 (Dess-Martin) 시약 (500 mg, 과량)의 교반 용액에 무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 단계 B로부터의 화합물 (500 mg, 0.6 mmol)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 수산화 나트륨 (3 mL)으로 반응을 종결시키고, 디클로로메탄 (2×10 mL)으로 추출하고, 합한 유기 분획물을 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조 생성물 (487 mg)을 수득하였다. (M+H_2O = 800.1)

[0300] D. (3R,4R,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)피페리딘의 제조.

[0301] 단계 C로부터의 화합물 (400 mg, 0.5 mmol), MeOH (1.0 mL) 중 7 N 암모니아 및 디클로로메탄 (20 mL) 중 새롭게 활성화된 4 Å 분자체 (250 mg)의 용액을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (160 mg, 2.55 mmol)를 첨가하고, 추가로 2시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (황산 나트륨), 감압 하에 농축하였다. 실리카겔상 크로마토그래피 (50→100% 0.1%의 암모늄 아세테이트를 포함하는 아세토니트릴/물 구배)로 (3R,4R,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)피페리딘 (136 mg, 34%)을 수득하였다.

[0302] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.41 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.98 (ddd, *J*=9.40, 8.50, 2.53 Hz, 1 H) 3.40 (t, *J*=9.22 Hz, 1 H) 3.41 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H) 3.43 (t, *J*=9.09 Hz, 1 H) 3.56 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 3.68 (t, *J*=8.84 Hz, 1 H) 3.79 (dd, *J*=8.97, 2.65 Hz, 1 H) 3.84 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H) 3.97 (d, *J*=13.60 Hz, 1 H) 3.99 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H) 4.10 (d, *J*=15.30 Hz, 1 H) 4.43 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H) 4.48 (d, *J*=2.53 Hz, 2 H) 4.56 (d, *J*=10.86 Hz, 1 H) 4.88 (d, *J*=10.86 Hz, 1 H) 4.89 (d, *J*=11.12 Hz, 1 H) 4.93 (d, *J*=10.86 Hz, 1 H) 6.77 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 6.88 (dd, *J*=7.71, 1.64 Hz, 2 H) 7.07 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.16 - 7.38 (m, 21 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ =768.2.

[0303] E. (3R,4R,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)-1-메틸피페리딘의 제조.

[0304] 단계 D로부터의 화합물 (50 mg, 0.065 mmol)을 아세토니트릴 (1 mL) 중에 용해시키고, 탄산 칼륨 (18 mg, 0.13 mmol)으로 30분간 처리하였다. 이 혼합물에, 요오도메탄 (20 uL, 0.32 mmol)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (황산 나트륨), 진공 하에 농축하였다. 실리카겔상 크로마토그래피 (50→100% 0.1% 암모늄 아세테이트를 포함하는 아세토니트릴/물 구배)로 (3R,4R,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)-1-메틸피페리딘 (29 mg, 56%)을 수득하였다. MH+ 782.1.

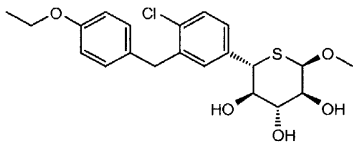
[0305] F. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-1-메틸-피페리딘-3,4,5-트리올의 제조.

[0306] 메탄올 및 아세트산 (25 uL) 중 단계 E로부터의 화합물 (50 mg)을 5%의 습식 Pd-C (10 mg)로 H_2 분위기 하에 4시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 농축하였다. 실리카겔상 크로마토그래피 (10→100% 0.1% 암모늄 아세테이트를 포함하는 아세토니트릴/물 구배)로 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-1-메틸-피페리딘-3,4,5-트리올 (6 mg, 70%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.40 (t, *J*=6.95 Hz, 3 H) 2.02 (s, 3 H) 2.05 (br. s., 3 H) 2.15 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 3.01 (d, *J*=4.55 Hz, 2 H) 3.50 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H) 3.77 (br. s., 2 H) 3.85 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 3.91 (br. s., 2 H) 3.99 (q, *J*=7.24 Hz, 2 H) 6.81 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.06 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.09 (br. s., 1 H) 7.18 (br. s., 2 H) 7.24 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H); MS (ES+) $[M+H]^+$ =387.0.

[0307]

[0308] 실시예 21: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)-6-메톡시테트라히드로-2H-티오피란-3,4,5-트리올의 합성.



[0309]

[0310] A. (S-(1S)-((3aS,6S,6aS)-6-(tert-부틸디메틸실릴옥시)-2,2-디메틸테트라히드로퓨로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐) 메틸 벤조티오에이트의 제조.

[0311] 디에틸아조디카르복실레이트 (150 μL, 0.914 mmol)를 실온에서 THF (1.0 mL) 중 트리페닐포스핀 (240 mg, 0.914 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 후, 실시예 1, 단계 D로부터의 C5 에피머 (167 mg, 0.305 mmol)를 0.5 mL의 THF 중에 주사기로 첨가한 후, 티오벤조산 (110 μL, 0.914 mmol)을 주사기로 첨가하였다. 이 오렌지색 용액을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 진공에서 용매를 제거한 후, 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (0→10% 에틸 아세테이트/헥산 구배)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일 (104 mg, 수율 50%)로 수득하였다. MS(ES+) $[M+NH_4]^+$ = 566.

[0312] B. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐)-6-메톡시테트라히드로-2H-티오피란-3,4,5-트리올의 제조.

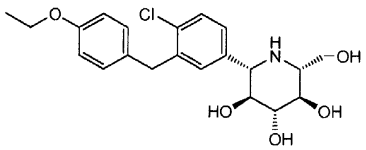
[0313] 나트륨 메톡사이드 (메탄올 중 4.3 M 용액 0.3 mL)를 메탄올 (6 mL) 중 단계 A로부터의 화합물 (104 mg, 0.152 mmol)의 용액에 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하고, 물 및 염수 (각 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (5% 에틸 아세테이트/헥산)로 재빨리 정제하고, 디설파이드 형성을 막기 위해 바로 생성물을 사용하였다.

[0314] 아세틸 클로라이드 1 방울을 메탄올 (1 mL)에 첨가하고, 실온에서 15분간 교반하였다. 이 산성 용액을 상기 유리 티올에 첨가하고, 42시간 동안 80 ℃에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 조질의 잔류물을 정제용 HPLC (30×250mm C18 컬럼, 5→75% 아세토니트릴:물 (10 mM 암모늄 아세테이트), 15분, 45 mL/분)로 정제하여 표제 화합물 (α 아노머, t=13.82분, 8.7 mg, 2단계에 대해 수율 13%)을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, 아세톤-d_6) δ ppm 7.33 (m, 2 H), 7.25 (dd, *J*=2.27, 8.34 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.82 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 4.48 (d, *J*=3.03 Hz, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.99 (q, *J*=7.07 Hz, 2 H), 3.91 (d, *J*=10.36 Hz, 1 H), 3.80-3.85 (m, 2 H), 3.68 (dd, *J*=8.37, 9.35 Hz, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 1.33 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H). MS (ES+) $[M + NH_4]^+$ = 424.

[0315]

[0316] 실시예 22: (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-피페리딘-3,4,5-트리올의 합성.



[0317]

[0318] A. (2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-트리스-알릴옥시-2-알릴옥시메틸-6-메톡시-테트라히드로-피란의 제조.

[0319] DMF (50 mL) 중 α-D-메틸글루코시드 (3 g, 15.45 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%의 분산, 3.34 g,

0.14 mol)를 첨가하였다. 첨가하는 동안, 농후한 현탁액이 형성되고, 추가량의 DMF (15 mL)를 첨가하여 용액 상태로 돌려두었다. 실온에서 30분간 교반한 후, 혼합물을 0 ℃로 냉각하고, 알릴 브로마이드 (17 g, 0.14 mol, 12 mL)를 천천히 첨가하였다. 이후, 혼합물을 실온으로 데우고, 18시간 동안 교반하였다. MeOH을 조심스럽게 연갈색 혼합물에 첨가하여 과량의 NaH를 억제한 후, 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2로 희석하고, H_2O로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)로 정제하여 (2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-트리스-알릴옥시-2-알릴옥시메틸-6-메톡시-테트라히드로-피란 (4.06 g, 11.47 mmol, 74%)을 무색 오일로 수득하였다. TLC: R_f = 0.20, 20% EtOAc/헥산.

[0320] B. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스-알릴옥시-6-알릴옥시메틸-테트라히드로-피란-2-올의 제조.

[0321] AcOH (400 mL) 중 단계 A로부터의 화합물 (10 g, 0.028 mol)의 용액을 90 ℃로 데웠다. TfOH (H_2O 중 2 N 용액, 16.69 g, 0.112 mol, 56 mL)을 첨가하고, 혼합물을 90 ℃에서 75분간 교반하였다. 용액을 냉각하고, CH_2Cl_2로 희석하고, H_2O (×3), 및 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 농축하여 황색 고체를 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (20→40% EtOAc/헥산)로 정제하여 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스-알릴옥시-6-알릴옥시메틸-테트라히드로-피란-2-올을 아노머 혼합물 (5.85 g, 17.2 mmol, 61%, 백색 고체)로 수득하였다. TLC: R_f = 0.40, 40% EtOAc/헥산.

[0322] C. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스-알릴옥시-6-알릴옥시메틸-테트라히드로-피란-2-온의 제조.

[0323] 옥살릴 클로라이드 (2.75 g, 21.7 mmol, 1.89 mL)를 CH_2Cl_2 (90 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 -78 ℃로 냉각하였다. DMSO (3.39 g, 43.4 mmol, 3.08 mL)를 CH_2Cl_2 (60 mL) 중의 용액으로 첨가하였다. 혼합물을 -78 ℃에서 15분간 교반한 후, 단계 B로부터의 화합물 (6.70 g, 19.7 mmol)을 CH_2Cl_2 (150 mL) 중의 용액으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 15분간 더 교반하고, Et_3N (9.97 g, 98.5 mmol, 13.7 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 -78 ℃에서 5분간 더 교반한 후, 30분간 실온으로 데웠다. 반응을 H_2O로 종결시키고, 유기 층을 분리하고, H_2O로 2회 세척하고, 건조시키고, 농축하여 연황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (15% EtOAc/헥산)로 정제하여 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스-알릴옥시-6-알릴옥시메틸-테트라히드로-피란-2-온 (2.49 g, 7.37 mmol, 37%)을 무색 오일로 수득하였다. TLC: R_f = 0.40, 20% EtOAc/헥산.

[0324] D. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스-알릴옥시-6-알릴옥시메틸-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-2-올의 제조.

[0325] 실시예 1, 단계 C로부터의 화합물 (2.37 g, 7.31 mmol)을 THF (25 mL) 중에 용해시키고, -78 ℃로 냉각하였다. n-BuLi (헥산 중 2.5 N 용액, 0.47 g, 7.31 mmol, 2.92 mL)을 적가하고, 용액을 15분간 교반하였다. 단계 C로부터의 화합물 (2.47 g, 7.31 mmol)을 THF (25 mL) 중의 용액으로 첨가하고, 반응 혼합물을 -78 ℃에서 15분간 더 교반한 후, 30분간 실온으로 데웠다. 포화 NH_4Cl로 반응을 종결시키고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 Et_2O로 역추출하고, 합한 유기물을 건조시키고, 농축하여 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (10→20% EtOAc/헥산)로 정제하여 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스-알릴옥시-6-알릴옥시메틸-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-2-올 (0.95 g, 1.63 mmol, 22%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ES+) $[M+NH_4]^+$ = 602.

[0326] E. (2R,3R,4S)-2,3,4,6-테트라키스-알릴옥시-1-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-헥산-1,5-디온의 제조.

[0327] CH_2Cl_2 (25 mL) 중 단계 D로부터의 화합물 (0.93 g, 1.59 mmol)의 용액에 데스-마틴 퍼요오디난 (0.68 g, 1.59 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 두번째 분량의 데스-마틴 퍼요오디난 (1 당량)을 첨가하였다. 추가로 1시간 동안 교반을 계속한 후, 1 N NaOH (약 4 mL)로 반응을 종결시켰다. H_2O를 첨가하고, 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 역추출하고, 건조시키고, 농축하여 왁스 형태의 황색 고체를 수득하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (15→20% EtOAc/헥산)로 정제하여 (2R,3R,4S)-2,3,4,6-테트라키스-알릴옥시-1-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-헥산-1,5-디온 (0.60 g, 1.03 mmol, 65%)을 백색 고체로 수득하였다. MS (ES+) $[M+NH_4]^+$ = 600.

[0328] F. (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스-알릴옥시-2-알릴옥시메틸-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-피페리딘의 제조.

[0329] MeOH (12 mL) 중 단계 E로부터의 화합물 (0.60 g, 1.03 mmol)의 용액에 4 Å의 MS를 첨가한 후, 암모늄 포르메이트 (0.13 g, 2.06 mmol)를 첨가하였다. 이후, $NaBH_3CN$ (0.14 g, 2.3 mmol)을 한번에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (10→20% EtOAc/헥산)로 정제하여 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스-알릴옥시-2-알릴옥시메틸-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-피페리딘 (155 mg, 0.27 mmol, 27%)을 수득하였다. MS (ES+) $[M+H]^+$ = 568.

[0330] G. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리스-[((E)-프로페닐)옥시]-6-[((E)-프로페닐)옥시메틸]-피페리딘의 제조.

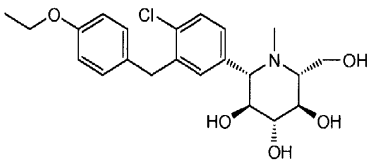
[0331] THF (0.3 mL) 중 $Ir(COD)[PCH_3Ph_2]PF_6$ (8 mg, 30 mol%)를 H_2 분위기 하에 색깔이 적색에서 연황색으로 변화할 때까지 (약 5분) 교반하였다. THF (0.5 mL) 중 단계 F로부터의 화합물 (19 mg, 0.033 mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 45분간 교반한 후, 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)로 정제하여 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리스-[((E)-프로페닐)옥시]-6-[((E)-프로페닐)옥시메틸]-피페리딘 (15 mg, 0.026 mmol, 80%)을 무색 오일로 수득하였다. MS (ES+) $[M+H]^+$ = 568.

[0332] H. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-피페리딘-3,4,5-트리올의 제조.

[0333] 단계 G로부터의 화합물 (15 mg, 0.026 mmol)을 THF/AcOH/1 N HCl (0.2 mL:0.3 mL:0.15 mL)의 용액에 용해시키고, 30분간 70 ℃로 가열하였다. 혼합물을 농축하여 연황색 오일을 수득하였다. 정제용 HPLC (썬파이어 C18, 30×100 mm, 5 μm, 15분간 10→100% B)로 정제하여 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-피페리딘-3,4,5-트리올 (5 mg, 0.012 mmol, 46%)을 백색 고체로 수득하였다. MS (ES+) $[M+H]^+$ = 408.

[0334] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.6Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.00 (q, J = 6.8Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 3.0Hz and 10.8Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 7.6Hz and 11.1Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.26-3.36 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 1.37 (t, J = 7.1Hz, 3H).

[0335] 실시예 23: (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-1-메틸-피페리딘-3,4,5-트리올의 합성.

[0336] 

[0337] A. (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스-알릴옥시-2-알릴옥시메틸-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-1-메틸-피페리딘의 제조.

[0338] MeCN 중 실시예 22, 단계 F로부터의 화합물 (135 mg, 0.24 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (164 mg, 1.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후, MeI (676 mg, 4.76 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 8시간 동안 교반을 계속한 후, 혼합물을 여과하고, 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (10% EtOAc/헥산)로 정제하여 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리스-알릴옥시-2-알릴옥시메틸-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-1-메틸-피페리딘 (90 mg, 0.15 mmol, 65%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ES+) $[M+H]^+$ = 582.

[0339] B. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-1-메틸-3,4,5-트리스-[((E)-프로페닐)옥시]-6-[((E)-프로페닐)옥시메틸]-피페리딘의 제조.

[0340] THF (1 mL) 중 $Ir(COD)[PCH_3Ph_2]PF_6$ (27 mg, 30 mol%)를 H_2 분위기 하에 색깔이 적색에서 연황색으로 변화할 때까지 (약 5분) 교반하였다. 이후, THF (1.5 mL) 중 단계 A로부터의 화합물 (62 mg, 0.11 mol)을 첨가하고, 혼

합물을 실온에서 45분간 교반한 후, 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)로 정제하여 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-1-메틸-3,4,5-트리스-[((E)-프로페닐)옥시]-6-[((E)-프로페닐)옥시메틸]-피페리딘 (62 mg, 0.11 mmol, 100%)을 무색 오일로 수득하였다. MS(ES+) $[M+H]^+$ = 582.

[0341] C. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-1-메틸-피페리딘-3,4,5-트리올의 제조.

[0342] 단계 B로부터의 화합물 (54 mg, 0.093 mmol)을 THF/AcOH/1 N HCl (0.5 mL:0.6 mL:0.30 mL)의 용액에 용해시키고, 30분간 70 ℃로 가열하였다. 혼합물을 농축하여 연황색 오일을 수득하였다. 정제용 HPLC (썬파이어 C18, 30×100 mm, 5 μm, 15분간 10→100% B)로 정제하여 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-1-메틸-피페리딘-3,4,5-트리올 (22 mg, 0.052 mmol, 56%)을 백색 고체로 수득하였다. MS(ES+) $[M+H]^+$ = 422.

[0343] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.96 (q, *J* = 7.1Hz, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 9.4Hz and 9.4Hz, 1H), 3.23-3.32 (m, 3H), 2.88(d, *J* = 8.8Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.1Hz, 3H).

[0344] 추가 화합물

[0345] 본원에 기술된 절차 및 당업계에 공지된 방법에 따라, 하기 표 1에 열거된 추가 화합물들을 제조하였다. 효능있는 SGLT2 억제제는 별표로 표시하였다.

표 1

[0346]

화합물	분자식	MS $(M+H)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{21}H_{26}O_6$	374
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(2-히드록시-에톡시)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{27}ClO_7$	438.1
(3S,4R,5R,6S)-2-벤질옥시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{27}H_{29}ClO_6$	484.1
(2S,3R,4R,5S)-2-(4'-에톡시-바이페닐-3-일)-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{20}H_{24}O_6$	378 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(2,2,2-트리플루오로-에톡시)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{24}ClF_3O_6$	476.1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(2-메톡시-에톡시)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{23}H_{29}ClO_7$	452.1

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(2-디메틸아미노-에톡시)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{24}H_{32}ClNO_6$	466.1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-프로필설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{23}H_{29}ClO_5S$	452
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-이미다졸-1-일-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{23}H_{25}ClN_2O_5$	445.1
{(3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일옥시}-아세트산 메틸 에스테르*	$C_{23}H_{27}ClO_8$	466.1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(4-메틸-피페리딘-1-일)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{26}H_{34}ClNO_5$	475.1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(5-메틸-티아졸-2-일아미노)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{24}H_{27}ClN_2O_5S$	491
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-페녹시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{26}H_{27}ClO_6$	470.1
N-{(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일}-N-메틸-아세트아미드	$C_{23}H_{28}ClNO_6$	450
아세트산 (2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-디아세톡시-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-2-메톡시-테트라히드로-피란-3-일 에스테르	$C_{27}H_{31}ClO_9$	552 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-페녹시)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{20}H_{23}ClO_7$	428 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-메톡시-페닐설파닐)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{19}H_{21}ClO_6S$	430 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-메톡시-벤젠설피닐)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{19}H_{21}ClO_7S$	429
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(3-히드록시-프로폭시)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{23}H_{29}ClO_7$	452.2
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(2-히드록시-에틸설파닐)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	472 $(M+NH_3)^+$

[0347]

[0348]

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(2-메르캅토-에톡시)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	456.3
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(2,3-디히드록시-프로폭시)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{23}H_{29}ClO_8$	468.2
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-(2-메톡시-에톡시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{27}ClO_7$	456 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에틸설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{27}ClO_5S$	456 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메틸설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{21}H_{25}ClO_5S$	442 $(M+NH_3)^+$
[2-클로로-5-((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리히드록시-6-메톡시-테트라히드로-피란-2-일)-페닐]-(4-에톡시-페닐)-메탄온*	$C_{21}H_{23}ClO_7$	423
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-클로로-3-[(4-에톡시-페닐)-히드록시-메틸]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{21}H_{25}ClO_7$	407
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-에톡시-벤질)-4-메틸-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{28}O_6$	406 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-(2-메틸설파닐-에톡시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	472 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-(피리딘-4-일옥시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{24}H_{24}ClNO_6$	458
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-클로로-3-{(4-에톡시-페닐)-[(Z)-프로펠이미노]-메틸}-페닐)-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{24}H_{30}ClNO_6$	464
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-(티아졸-2-일옥시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{22}ClNO_6S$	464
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-(피리미딘-5-일옥시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{23}H_{23}ClN_2O_6$	459
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-(2,6-디메톡시-피리미딘-4-일옥시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{25}H_{27}ClN_2O_8$	519

2-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일설파닐}-아세트아미드*	$C_{22}H_{26}ClNO_6S$	468.1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(퓨란-2-일메틸설파닐)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{25}H_{27}ClO_6S$	490.1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-클로로-3-[(4-에톡시-페닐)-이미노-메틸]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{21}H_{24}ClNO_6$	422
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[(4-에톡시-페닐)-히드록시-메틸]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{21}H_{26}O_7$	390
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르	$C_{28}H_{30}ClNO_6$	511
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-카르복실산 알릴아미드*	$C_{24}H_{29}ClN_2O_5$	461
N-(2-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일설파닐}-에틸)-아세트아미드*	$C_{24}H_{30}ClNO_6S$	496.1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(2,2,2-트리플루오로-에틸설파닐)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{24}ClF_3O_5S$	492.1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-클로로-3-[1-(4-에톡시-페닐)-1-히드록시-에틸]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{22}H_{27}ClO_7$	438
디메틸-티오카르바민산O-{4-[2-클로로-5-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-트리히드록시-6-메톡시-테트라히드로-피란-2-일)-벤질]-페닐} 에스테르*	$C_{22}H_{26}ClNO_6S$	468
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[1-(4-에톡시-페닐)-에틸]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{22}H_{28}O_6$	406 $(M+NH_3)^+$
디에틸-디티오카르바민산 (2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일 에스테르	$C_{25}H_{32}ClNO_5S_2$	526.2
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-클로로-3-{4-[(R)-(테트라히드로-퓨란-3-일)옥시]-벤질}-페닐)-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{23}H_{27}ClO_7$	468 $(M+NH_3)^+$

[0349]

[0350]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-에탄설피닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	455
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-((S)-1-메틸-피롤리딘-3-일옥시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{24}H_{30}ClNO_6$	522 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-(테트라히드로-피란-4-일옥시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{24}H_{29}ClO_7$	523 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-(4-클로로-3-{4-히드록시-3-[1-(2-메틸아미노-에틸)-알릴]-벤질}-페닐)-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{25}H_{32}ClNO_6$	478
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-(1-메틸-피페리딘-4-일옥시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{25}H_{32}ClNO_6$	478
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메탄설피닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{21}H_{25}ClO_6S$	441
(2S,3S,4S,5R)-1-벤질-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-피페리딘-3,4,5-트리올*	$C_{27}H_{30}ClNO_4$	468
(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-벤질옥시-에톡시)-벤질]-4-클로로-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{28}H_{31}ClO_7$	532 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-히드록시-에톡시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{21}H_{26}O_7$	408 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-클로로-3-[4-(2-히드록시-에톡시)-벤질]-페닐}-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{21}H_{25}ClO_7$	442 $(M+NH_3)^+$
2-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-일}-아세트아미드*	$C_{22}H_{27}ClN_2O_5$	435
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-1-이소부틸-피페리딘-3,4,5-트리올*	$C_{24}H_{32}ClNO_4$	492 (M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(2-메틸-테트라히드로-퓨란-3-일설파닐)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{25}H_{31}ClO_6S$	512 $(M+NH_3)^+$
(R)-2-아미노-3-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-피란-2-일설파닐}-프로피온산*	$C_{23}H_{28}ClNO_7S$	498

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-시클로펜틸설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{25}H_{31}ClO_5S$	496 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-시클로헥실설파닐-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올	$C_{26}H_{33}ClO_5S$	510 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-(3-메틸-부틸설파닐)-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{25}H_{33}ClO_5S$	498 $(M+NH_3)^+$
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-메톡시-테트라히드로-피란-3,4,5-트리올*	$C_{27}H_{31}ClO_9$	552 $(M+NH_3)^+$
1-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-일}-에탄온*	$C_{22}H_{26}ClNO_5$	420
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-카르복실산 벤질 에스테르	$C_{28}H_{30}ClNO_6$	529 $[M+NH_4]+$
(2S,3S,4S,5R)-1-벤질-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-피페리딘-3,4,5-트리올*	$C_{27}H_{30}ClNO_4$	468
2-{(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-3,4,5-트리히드록시-피페리딘-1-일}-아세트아미드*	$C_{22}H_{27}ClN_2O_5$	435
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-1-이소부틸-피페리딘-3,4,5-트리올*	$C_{24}H_{32}ClNO_4$	492 $[M+Ac]^-$
(3S,4R,5R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시-벤질)-페닐]-6-히드록시메틸-피페리딘-3,4,5-트리올*	$C_{21}H_{26}ClNO_5$	408

[0351]

[0352] 시험관 내 인간 SGLT2 억제 분석

[0353] 인간 나트륨/글루코즈 공-전달체 유형 2 (SGLT2; 등록 번호 P31639; GI:400337)를 포유동물 발현 (작제물: HA-SGLT2-pIRESpuro2)을 위하여 pIRESpuro2 벡터로 클로닝하였다.

[0354] HEK293 세포를 인간 HA-SGLT2-pIRESpuro2 벡터로 형질감염시키고, 대량의 안정한 세포주를 0.5 μg/mL의 퓨로마이신 존재 하에 선택하였다. 인간 HA-SGLT2 세포를 10%의 FBS, 1%의 GPS 및 0.5 μg/mL의 퓨로마이신을 포함하는 DMEM 배지 중에 유지하였다.

[0355] 인간 HA-SGLT2를 발현시키는 HEK293 세포를 10%의 FBS, 1%의 GPS 및 0.5 μg/mL의 퓨로마이신을 포함하는 DMEM 배지 중의 384개 웰 플레이트 (30,000 세포/웰)에 시딩한 후, 37 ℃에서 밤새 5%의 CO_2 하에 인큐베이션하였다. 이후, 세포를 흡착 버퍼 (140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM HEPES, 5 mM Tris, 1 mg/mL 우혈청 알부민 (BSA), pH 7.3)로 세척하였다. 시험 화합물과 함께, 또는 시험 화합물 없이 20 마이크로리터의 흡착 버퍼를 세포에 첨가하였다. 이후, ^{14}C-AMG (100 nCi)를 포함하는 20 마이크로리터의 흡착 버퍼를 세포에 첨가하였다. 세포 플레이트를 37 ℃에서 1 내지 2시간 동안 5%의 CO_2 하에 인큐베이션하였다. 세포를 흡착 버퍼로 세척한 후, 섬광용액 (40 마이크로리터/웰)을 첨가하고, 섬광계수기 (톱카운터 (TopCounter) NXT; 패커드 인스트루먼츠 (Packard Instruments))를 이용하여 방사능을 측정하여 ^{14}C-AMG 흡착을 평가하였다.

[0356] 시험관 내 인간 SGLT1 억제 분석

[0357] 인간 나트륨/글루코즈 공-전달체 유형 1 (SGLT1; 등록 번호 NP_000334; GI: 4507031)을 포유동물 발현 (작제물: HA-SGLT1-pIRESpuro2)을 위하여 pIRESpuro2 벡터로 클로닝하였다

[0358] HEK293 세포를 인간 HA-SGLT1-pIRESpuro2 벡터로 형질감염시키고, 대량의 안정한 세포주를 0.5 μg/mL의 퓨로마이신 존재 하에 선택하였다. 인간 HA-SGLT1 세포를 10%의 FBS, 1%의 GPS 및 0.5 μg/mL의 퓨로마이신을 포함하는 DMEM 배지 중에 유지하였다.

[0359] 인간 HA-SGLT1를 발현시키는 HEK293 세포를 10%의 FBS, 1%의 GPS 및 0.5 μg/mL의 퓨로마이신을 포함하는 DMEM 배지 중의 384개 웰 플레이트 (30,000 세포/웰)에 시딩한 후, 37 ℃에서 밤새 5%의 CO_2 하에 인큐베이션하였다. 이후, 세포를 흡착 버퍼 (140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 10 mM HEPES, 5 mM Tris, 1 mg/mL 우혈청 알부민 (BSA), pH 7.3)로 세척하였다. 시험 화합물과 함께, 또는 시험 화합물 없이 20 마이크로리터의

흡착 버퍼를 세포에 첨가하였다. 이후, ^{14}C-AMG (100 nCi)를 포함하는 20 마이크로리터의 흡착 버퍼를 세포에 첨가하였다. 세포 플레이트를 37 ℃에서 1 내지 2시간 동안 5%의 CO_2 하에 인큐베이션하였다. 세포를 흡착 버퍼로 세척한 후, 섬광용액 (40 마이크로리터/웰)을 첨가하고, 섬광계수기 (톱카운터 NXT; 패커드 인스트루먼츠)를 이용하여 방사능을 측정하여 ^{14}C-AMG 흡착을 평가하였다.

[0360] IC_{50} 값의 계산

[0361] 주어진 표적에 대한 화합물의 IC_{50}은 레벤버그-마퀴르트 (Levenburg Marquardt) 알고리즘을 이용하여 상응하는 데이터를 하기 방정식에 적용시켜 결정한다:

[0362] y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))

[0363] 여기서, A는 최소의 y 값이고; B는 최대의 y 값이고; C는 IC_{50}이고; D는 기울기이다. IC_{50}의 계산은 마이크로소프트 엑셀 (상기 방정식은 이 소프트웨어의 205 모델임)에 대한 XLFit4 소프트웨어 (아이디 비지니스 솔루션즈 인크. (ID Business Solutions Inc.), 미국 뉴저지주 브리지워터 08807 소재)를 이용하여 실시한다.

[0364] 화합물의 생체 내 효과

[0365] 본 발명의 화합물의 약리학상 효과는 날진 (Nalgene) 대사 케이지에 별도로-수용한, 45%의 고 지방식을 뗀, 6종 약물-처리하고, 6종 비히클-처리한 c57 알비노 수컷 마우스를 이용하여 결정된다. 마우스에 음용수 및 고-지방식 반죽 (사료 2에 물 1의 비율)을 임의로 제공하였다.

[0366] 화합물을 2가지 방법으로 전달하였다. 첫 번째로는, 마우스를 1일째에 5 mL/kg의 복용 체적으로 약 또는 비히클로 위관 영양하였다. 전체 소변 부피를 다음 24시간 동안 대사 케이지의 플라스틱 소변 수집기에 모았다. 마우스의 체중, 물 소비, 사료 소비 (반죽 내 물의 증발을 포함), 및 소변 부피를 매일 측정하였다. 소변을 매일 수집하고, 원심분리하고, 코바스 (Cobas) 자동분석기를 이용하여 클루코즈 농도를 평가하였다. 배출되는 클루코즈 (mg/일)의 최종 결과를 총 소변 부피 및 요당 농도로부터 계산하였다.

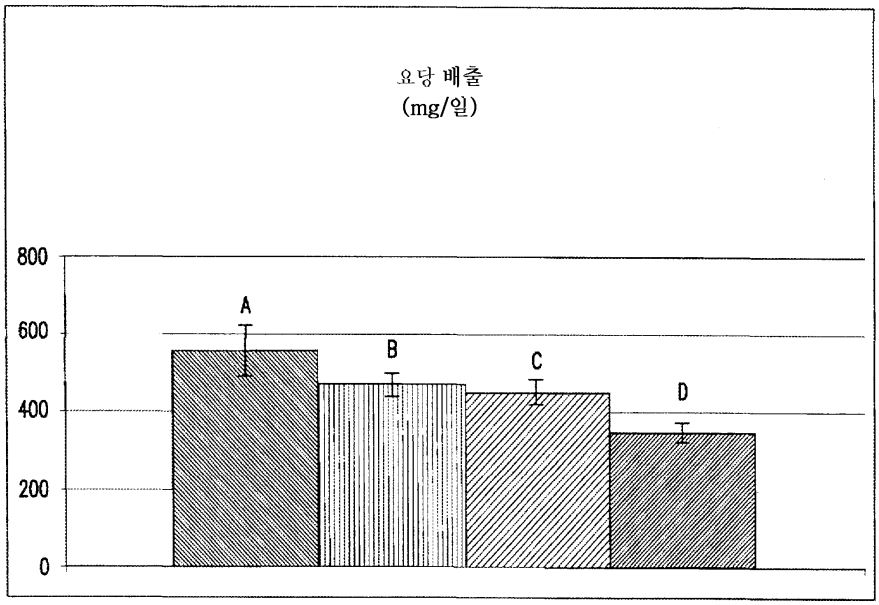
[0367] 두 번째 방법에서, 화합물은 사료 중에 전달되었다. 이는 기저 체중 및 기저 사료 소비량을 고려하여, 고-지방식 반죽 내에 시험 화합물을 적절한 농도로 혼합하여 실시하였다. 또한, 약을 포함하는 반죽을 매일 과량으로 공급하였다. 매일 전달되는 화합물의 양은 동물의 체중 및 사료 소비량을 계산하여 확인하였다.

[0368] 도 1은 30 mg/kg로 1회 경구 투여하였을 때, 투여 후 24시간 동안 배출되는 글루코즈의 양에 대한 본 발명의 4종의 화합물 (A, B, C 및 D)의 영향을 보여준다. 이와 비교하여, 대조군 동물들은 24시간 동안 약 1 mg의 글루코즈를 배출하였다.

[0369] 상기 언급된 모든 출판물 (예를 들어, 특허 및 특허 출원)은 그 전체가 본원에 참조로 포함되었다.

도면의 간단한 설명

[0014] 본 발명의 특정 측면은 마우스의 요당 배출에 대한 본 발명의 다양한 화합물의 효과를 보여주는 도 1과 관련하여 이해할 수 있다. 화합물을 30 mg/kg로 경구 투여하였다.

도면

도면1