



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0016456
(43) 공개일자 2009년02월13일

- (51) Int. Cl.
C07D 309/12 (2006.01) C07D 405/10 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7028695
(22) 출원일자 2008년11월24일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년11월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2007/060653
국제출원일자 2007년05월18일
- (87) 국제공개번호 WO 2007/136116
국제공개일자 2007년11월29일
- (30) 우선권주장
JP-P-2006-139891 2006년05월19일 일본(JP)
JP-P-2006-200033 2006년07월21일 일본(JP)
- (71) 출원인
다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤
일본 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고
- (72) 발명자
가키누마, 히로유키
일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내
고바시, 요헤이
일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이석재, 장수길, 김성완

전체 청구항 수 : 총 19 항

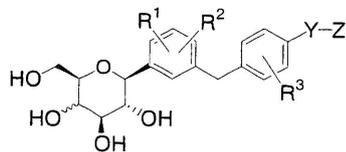
(54) 당뇨병 치료용 C-페닐글리시톨 화합물

(57) 요약

본 발명은 SGLT1 활성 및 SGLT2 활성 둘다를 저해하여 글루코오스 흡수 억제와 뇨 당 배설 작용을 나타냄으로써 당뇨병의 예방 또는 치료제가 될 수 있는 신규한 C-페닐글리시톨 화합물을 제공한다.

구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물에 관한 것이다.

<화학식 I>

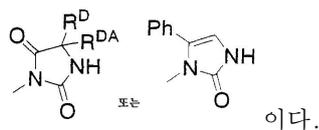


R¹ 및 R²는 동일하거나 또는 상이한 것이고, 수소 원자, 수산기, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 또는 할로젠 원자를 나타내고,

R³은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 또는 할로젠 원자이고,

Y는 C₁₋₆알킬렌기, -O-(CH₂)_n-(n은 1 내지 4의 정수임) 또는 C₂₋₆알케닐렌기이되, 단 Z가 -NHC(=NH)NH₂ 또는 -NHCON(R^B)R^C인 경우, n은 1이 아니고,

Z는 -CONHR^A, -NHC(=NH)NH₂, -NHCON(R^B)R^C,



(72) 발명자

하시모토, 유코

일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방
1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내

오이, 다카히로

일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방
1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내

다카하시, 히토미

일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방
1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내

아마다, 히데아끼

일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방
1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내

이와따, 유키

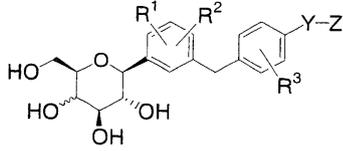
일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방
1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I로 표시되는 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<화학식 I>



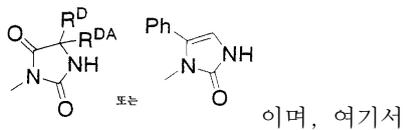
식 중,

R¹ 및 R²는 동일하거나 또는 상이한 것이고, 수소 원자, 수산기, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 또는 할로젠 원자를 나타내고,

R³은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 또는 할로젠 원자이고,

Y는 C₁₋₆알킬렌기, -O-(CH₂)_n-(n은 1 내지 4의 정수임) 또는 C₂₋₆알케닐렌기이되, 단 Z가 -NHC(=NH)NH₂ 또는 -NHCON(R^B)R^C인 경우, n은 1이 아니고,

Z는 -CONHR^A, -NHC(=NH)NH₂, -NHCON(R^B)R^C,



R^A는 수산기, 아미노기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁₋₆알킬기이고,

R^B는

- (1) 수소 원자,
- (2) A군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C₁₋₆알킬기,
- (3) 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C₃₋₁₂시클로알킬기,
- (4) 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 부분적으로 포화될 수 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기[이들 각각은 O, N, S, SO₂, CO 및 NR¹⁰(R¹⁰은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 또는 C₂₋₆알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하고, 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음], 또는
- (5) 부분적으로 포화될 수 있는 C₆₋₁₃아릴기[이것은 수산기와, 각각이 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 및 C₁₋₆알킬술포닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있음]이고,

이 경우, A군은 할로젠 원자, 수산기, C₁₋₆알콕시기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 카르복실기, C₂₋₆알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 아미노기, C₁₋₆알킬아미노기, 디C₁₋₆알킬아미노기, C₂₋₆아실아미노기, C₁₋₆알킬티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 페녹시기, 페닐기{이것은 B군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음[B군은 수산기, 할로젠 원자, C₁₋₆알콕시기, C₁₋₆알킬기(이것은 수

산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), C₁₋₆알킬티오기, 티에닐기, 페닐티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음) 및 피페리디노기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음)로 이루어짐}, C₃₋₁₂시클로알킬기(이것은 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음), 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 부분적으로 포화될 수 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기[이들 각각은 O, N, S, SO₂, CO 및 NR¹⁰(R¹⁰은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 또는 C₂₋₆알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하고, 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음], 및 -CONR^{B1}R^{B2}[이 경우에 R^{B1}과 R^{B2}는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬기를 형성하며, 상기 5 내지 6원 헤테로시클로알킬기는 다른 환 구성 원자로서 산소 원자, 질소 원자 또는 황 원자를 함유할 수 있고, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수도 있음), C₂₋₆알콕시카르보닐기 및 페닐C₁₋₆알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있음]로 이루어지고,

R^C는 수소 원자, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기, 디C₁₋₆알킬아미노기, C₂₋₆알콕시카르보닐기 및 C₁₋₆알콕시기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있음), 또는 C₃₋₁₂시클로알킬기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수도 있음)이고,

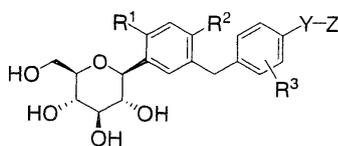
R^B와 R^C는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 부분적으로 포화될 수도 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기[이들 각각은 O, N, NR¹¹, S, SO₂ 및 CO로부터 선택되는 1 또는 2개의 환 구성 원자를 함유할 수 있고, 수산기, C₂₋₆알콕시카르보닐기, 카르바모일기, C₂₋₆아실(C₁₋₆알킬)아미노기, 디C₁₋₆알킬아미노카르보닐기, 피롤리딘기, 모르폴리노기, 피롤리딘-1-일-카르보닐기, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기, 피롤리딘-1-일기, 페닐기 및 C₂₋₆알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음) 및 페닐기(이것은 C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 및 할로겐 원자로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고, 이 경우에 R¹¹은 수소 원자, C₂₋₆아실기, 페닐기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 피리딜기, 푸릴카르보닐기, 옥솔라닐카르보닐기, C₂₋₆알콕시카르보닐기 또는 C₁₋₆알킬기(이것은 수산기, 페닐기, 디C₁₋₆알킬아미노기, 모르폴리노기 및 피롤리딘-1-일-카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있음)임]를 형성할 수 있고,

R^D는 수소 원자 또는 C₁₋₆알킬기[이것은 수산기, C₃₋₁₂시클로알킬기, 페닐기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 피리딜기, C₂₋₆알콕시카르보닐기, 이미다졸릴기 및 1-벤질이미다졸릴기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있음]이고, R^{DA}는 수소 원자 또는 C₁₋₆알킬기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II로 표시되는 C-페닐글리시톨 화합물인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<화학식 II>



식 중, R¹, R², R³, Y 및 Z는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 3

제2항에 있어서, R¹이 수소 원자, 수산기, C₁₋₄알킬기 또는 C₁₋₄알콕시기이고, R²가 C₁₋₄알킬기 또는 할로겐 원자인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, R³이 수소 원자인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, Y가 C₁₋₆알킬렌기 또는 -O-(CH₂)_n-(n은 2 내지 4의 정수임)이고, Z가 -NHCON(R^B)R^C(R^B와 R^C는 제1항에서 정의한 바와 같음)인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 6

제3항 또는 제4항에 있어서, Y가 C₁₋₆알킬렌기 또는 -O-(CH₂)_n-(n은 2 내지 4의 정수임)이고, Z가 -NHCON(R^B)R^C이고,

이 경우에 R^B가

- (1) A군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C₁₋₆알킬기,
- (2) 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C₃₋₁₂시클로알킬기,
- (3) 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 부분적으로 포화될 수 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기[이들 각각은 O, N, S 및 NR¹⁰(R¹⁰은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 또는 C₂₋₆알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하고, 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음], 또는
- (4) 부분적으로 포화될 수 있는 C₆₋₁₃아릴기[이것은 수산기와, 각각이 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 및 C₁₋₆알킬술포닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있음]이고,

이 경우, A군은 할로겐 원자, 수산기, C₁₋₆알콕시기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), C₂₋₆알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 디C₁₋₆알킬아미노기, C₁₋₆알킬티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 페녹시기, 티에닐기, 벤조티에닐기, 푸릴기, 페닐기[이것은 수산기, 할로겐 원자, C₁₋₆알콕시기, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), C₁₋₆알킬티오기, 페닐티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음) 및 피페리디노기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음], C₃₋₁₂시클로알킬기(이것은 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음), 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기[이것은 O, N, S 및 NR¹⁰(R¹⁰은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 또는 C₂₋₆알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하고, 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음], 및 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일카르보닐기로 이루어지고,

R^C는 수소 원자이고,

R^B 와 R^C 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 피페리딘기[이것은 피롤리디닐기 또는 C_{1-6} 알킬기(이것은 $디C_{1-6}$ 알킬아미노기 또는 피롤리딘-1-일기로 치환됨)로 치환될 수 있음], 또는 티오모르폴린기, 또는 데카히드로이소퀴놀린기를 형성할 수 있는 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 7

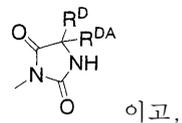
제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C_{1-6} 알킬렌기이고, Z가 $-CONHR^A$ 이고, 이 경우에 R^A 는 수산기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C_{1-6} 알킬기인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 8

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C_{1-6} 알킬렌기이고, 또한 Z가 $-NHC(=NH)NH_2$ 인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 9

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 C_{1-6} 알킬렌기이고, Z가

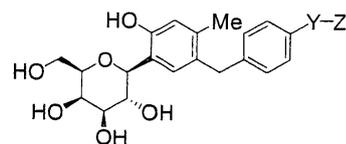


R^D 가 C_{1-6} 알킬기(이것은 C_{3-12} 시클로알킬기 또는 페닐기로 치환됨)이고, R^DA 가 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 화학식 III으로 표시되는 C-페닐갈라시톨 화합물인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<화학식 III>



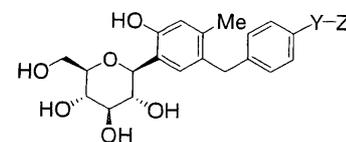
상기 식 중,

Y는 C_{1-6} 알킬렌기이고, Z가 $-CONHR^A$ 이고, 이 경우에 R^A 는 수산기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C_{1-6} 알킬기이다.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기 화학식 IV로 표시되는 C-페닐글리시톨 화합물인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<화학식 IV>

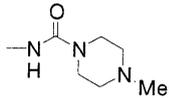


상기 식 중,

Y는 C₁₋₆알킬렌기이고, Z는 -CONHR^{A1}, -NHC(=NH)NH₂ 또는 -NHCOR^{B1}이고, 이 경우에 R^{A1}은 수산기, 아미노기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C₁₋₆알킬기이고, R^{B1}은 1 내지 3개의 수산기 또는 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일-카르보닐기로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬아미노기, 또는 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일기이다.

청구항 12

제11항에 있어서, Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -CONHR^{A1}, -NHC(=NH)NH₂ 또는



[상기 식 중, R^{A1}은 수산기, 아미노기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C₁₋₆알킬기임]인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 13

제11항에 있어서, Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -CONHR^{A1}이고, 이 경우에 R^{A1}은 수산기, 아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C₁₋₆알킬기인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 14

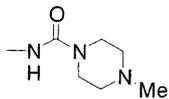
제11항에 있어서, Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -NHC(=NH)NH₂인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 15

제11항에 있어서, Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -NHCOR^{B1}(이 경우에 R^{B1}은 1 내지 3개의 수산기 또는 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일-카르보닐기로 치환되는 C₁₋₆알킬아미노기, 또는 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일기임)인 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 16

제11항에 있어서, Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가



로 표시되는 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로서 포함하는 의약적 제제.

청구항 18

제17항에 있어서, 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1) 활성 및 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2(SGLT2) 활성의 저해제인 의약적 제제.

청구항 19

제17항에 있어서, 당뇨병의 예방 또는 치료제인 의약적 제제.

명세서

기술분야

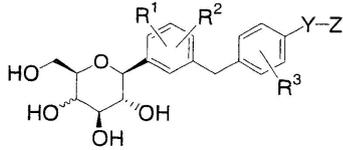
- <1> 본 발명은 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1) 및 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2(SGLT2)의 저해 활성을 갖는 C-페닐글리시톨 화합물에 관한 것이다.

배경기술

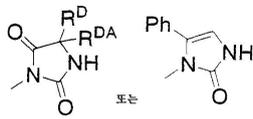
- <2> 당뇨병이 발병하면 공복시의 혈당값은 126 mg/dL 이상을 나타낸다. 또한, 공복시의 혈당값이 정상이라도, 식사 후에 140 내지 200 mg/dL이라는 높은 혈당값을 나타내는 경우에는 내당능 이상(이하, IGT(impaired glucose tolerance)라 함)으로 진단된다. IGT에서 당뇨병의 발증을 지연시키는 것은, 심혈관 장애의 리스크를 감소시키는 것으로 여겨지며, 이를 나타내는 몇가지의 발견이 얻어졌다. 예를 들면, 1997년에 중국에서 행해진 다 쉐잉 IGT 앤드 다이아베츠 스타디(Da Qing IGT and Diabetes Study)에서는, 다이어트나 운동을 행함으로써 IGT에서 2형 당뇨병으로의 이행을 유의하게 억제하였다고 보고되어 있다(Pan XR, et al. Diabetes Care, 제20권, 534면, 1997년 참조). 또한, 약제 치료가 효과적인 예로서, 올리고 당의 가수분해 효소를 저해하여, 소장으로부터의 당의 흡수를 지연시키는 α -글루코시다제 저해제 아카르보스를 투여하면, IGT에서 2형 당뇨병으로의 이행을 억제하고, 또한 고혈압의 발증도 유의하게 억제하는 것이 보고되어 있다(J. -L. Chiasson, et al. Lancet, 제 359권, 2072면, 2002년 참조).
- <3> 이상의 점으로부터, 당뇨병의 발증을 억제하기 위해서는 식사 요법, 운동 및 약물 요법에 의해서 IGT를 조절하는 것이 중요하다.
- <4> 그럼에도 불구하고 당뇨병이 발증한 경우에는, 수시로 혈당 조절이 필요하게 된다. 당뇨병 치료의 기본은 식사 요법과 운동 요법이지만, 이들을 행하더라도 충분한 효과가 얻어지지 않는 경우에는 약물 요법을 채택할 필요가 있다.
- <5> 포유 동물의 소장 상피에는 높은 빈도로 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1)가 발현되고 있다. 이 SGLT1은 소장에서 나트륨에 의존하여 글루코오스 또는 갈락토오스의 능동 수송을 담당하고 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, 식사 유래의 글루코오스 흡수를 억제하여 IGT의 예방 또는 치료를 행한다고 하는 개념에 기초하여, SGLT1 활성을 저해하는 피라졸 유도체가 보고되어 있다(국제 공개 제W02002/098893호 공보, 국제 공개 제W02004/014932호 공보, 국제 공개 제W02004/018491호 공보, 국제 공개 제W02004/019958호 공보, 국제 공개 제W02005/121161호 공보 및 국제 공개 제W02004/050122호 공보 참조).
- <6> 또한, 신장에는 고빈도로 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2(SGLT2)가 발현되고 있고, 사구체에서 일단 여과된 글루코오스는 SGLT2를 통해 재흡수된다(E. M. Wright, Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 제280권, F10면, 2001년 참조). 또한, SGLT2 저해제를 당뇨병 래트에 투여하면, 뇨를 통한 당 배설을 촉진시켜 혈당 저하 작용을 초래하므로, SGLT2 특이적 저해제는 새로운 당뇨병 치료약의 표적 분자로 고려하게 되었다(G. Toggenburger, et al. Biochem. Biophys. Acta., 제688권, 557면, 1982년 참조). 이러한 배경으로부터, SGLT2 저해제가 연구되어 각종 0-아릴 글리코시드 유도체가 제공되어 있다(유럽 특허 출원 공개 제0850948호 명세서, 국제 공개 제W02001/068660호 공보 참조).
- <7> 따라서, SGLT1 및 SGLT2 활성을 동시에 저해할 수 있으면, SGLT1 저해에 기초하는 식후 고혈당 억제 작용과 SGLT2 저해에 기초하는 수시 혈당 저하 작용을 함께 갖는 새로운 타입의 당뇨병 치료약을 제공할 수 있다고 여겨진다.
- <8> 지금까지 SGLT2에 선택적인 저해 활성을 갖는 C-페닐 글리코시드 유도체에 대해서는 보고되어 있지만(국제 공개 제W02001/027128호 공보 참조), SGLT1 및 SGLT2 둘다를 강력하게 저해하는 C-페닐글리코시드 유도체에 대한 보고는 없다.
- <9> <발명의 개시>
- <10> 본 발명은 SGLT1 및 SGLT2 둘다의 활성을 저해하여 소화관으로부터의 글루코오스 흡수 억제와 뇨 당 배설 작용을 함께 갖는 새로운 타입의 당뇨병 치료약으로서 기대되는 C-페닐글리시톨 화합물을 제공하는 것을 과제로 한다.

- <11> 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 연구한 결과, 아글리콘의 말단에 특이한 측쇄를 도입한 C-페닐글리시톨 화합물이, 우수한 SGLT1 및 SGLT2 활성 저해 작용을 갖는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- <12> 이하에, 본 발명의 C-페닐글리시톨 화합물(이하, 「본 발명 화합물」이라 함)의 양태를 서술한다.
- <13> 본 발명에 의해, SGLT1 및 SGLT2 둘다의 활성을 저해하는 신규한 C-페닐글리시톨 화합물을 제공하는 것이 가능해진다.
- <14> 본 발명의 제1 양태(1 양태)는 하기 화학식 1로 표시되는 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물에 관한 것이다:

화학식 1



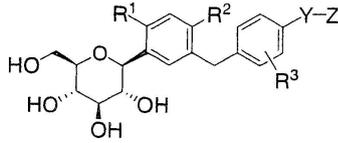
- <15>
- <16> 식 중,
- <17> R¹ 및 R²는 동일하거나 또는 상이한 것이고, 수소 원자, 수산기, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 또는 할로젠 원자를 나타내고,
- <18> R³은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 또는 할로젠 원자이고,
- <19> Y는 C₁₋₆알킬렌기, -O-(CH₂)_n-(n은 1 내지 4의 정수임) 또는 C₂₋₆알케닐렌기이되, 단 Z가 -NHC(=NH)NH₂ 또는 -NHCON(R^B)R^C인 경우, n은 1이 아니고,
- <20> Z는 -CONHR^A, -NHC(=NH)NH₂, -NHCON(R^B)R^C,



- <21> 이며, 여기서
- <22> R^A는 수산기, 아미노기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C₁₋₆알킬기이고,
- <23> R^B는
- <24> (1) 수소 원자,
- <25> (2) A군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C₁₋₆알킬기,
- <26> (3) 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C₃₋₁₂시클로알킬기,
- <27> (4) 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 부분적으로 포화될 수 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기[이들 각각은 O, N, S, SO₂, CO 및 NR¹⁰(R¹⁰은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 또는 C₂₋₆알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하고, 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음], 또는
- <28> (5) 부분적으로 포화될 수 있는 C₆₋₁₃아릴기[이것은 수산기와, 각각이 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 및 C₁₋₆알킬술폰닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있음]이고,

- <29> 이 경우, A군은 할로젠 원자, 수산기, C₁₋₆알콕시기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 카르복실기, C₂₋₆알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 아미노기, C₁₋₆알킬아미노기, 디C₁₋₆알킬아미노기, C₂₋₆아실아미노기, C₁₋₆알킬티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 페녹시기, 페닐기{이것은 B군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음[B군은 수산기, 할로젠 원자, C₁₋₆알콕시기, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), C₁₋₆알킬티오기, 티에닐기, 페닐티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음) 및 피페리디노기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음)로 이루어짐]}, C₃₋₁₂시클로알킬기(이것은 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음), 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 부분적으로 포화될 수 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기[이들 각각은 O, N, S, SO₂, CO 및 NR¹⁰(R¹⁰은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 또는 C₂₋₆알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하고, 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음], 및 -CONR^{B1}R^{B2}[이 경우에 R^{B1}과 R^{B2}는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 5 내지 6원 헤테로시클로알킬기를 형성하며, 상기 5 내지 6원 헤테로시클로알킬기는 다른 환 구성 원자로서 산소 원자, 질소 원자 또는 황 원자를 함유할 수 있고, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수도 있음), C₂₋₆알콕시카르보닐기 및 페닐C₁₋₆알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있음]로 이루어지고,
- <30> R^C는 수소 원자, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기, 디C₁₋₆알킬아미노기, C₂₋₆알콕시카르보닐기 및 C₁₋₆알콕시기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있음), 또는 C₃₋₁₂시클로알킬기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수도 있음)이고,
- <31> R^B와 R^C는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 부분적으로 포화될 수도 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기[이들 각각은 O, N, NR¹¹, S, SO₂ 및 CO로부터 선택되는 1 또는 2개의 환 구성 원자를 함유할 수 있고, 수산기, C₂₋₆알콕시카르보닐기, 카르바모일기, C₂₋₆아실(C₁₋₆알킬)아미노기, 디C₁₋₆알킬아미노카르보닐기, 피롤리딘기, 모르폴리노기, 피롤리딘-1-일-카르보닐기, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기, 피롤리딘-1-일기, 페닐기 및 C₂₋₆알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음) 및 페닐기(이것은 C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 및 할로젠 원자로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고, 이 경우에 R¹¹은 수소 원자, C₂₋₆아실기, 페닐기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 피리딜기, 푸릴카르보닐기, 옥솔라닐카르보닐기, C₂₋₆알콕시카르보닐기 또는 C₁₋₆알킬기(이것은 수산기, 페닐기, 디C₁₋₆알킬아미노기, 모르폴리노기 및 피롤리딘-1-일-카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있음)임]를 형성할 수 있고,
- <32> R^D는 수소 원자 또는 C₁₋₆알킬기[이것은 수산기, C₃₋₁₂시클로알킬기, 페닐기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 피리딜기, C₂₋₆알콕시카르보닐기, 이미다졸릴기 및 1-벤질이미다졸릴기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있음]이고, R^{DA}는 수소 원자 또는 C₁₋₆알킬기이다.
- <33> <발명의 실시하기 위한 최선의 형태>
- <34> 본 발명은 이하의 다른 양태 2 내지 19를 제공한다.
- <35> 2.
- <36> 하기 화학식 II로 표시되는 C-페닐글리시톨 화합물인, C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<37> <화학식 II>



<38>
 <39> 식 중, R¹, R², R³, Y 및 Z는 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

<40> 3.

<41> R¹이 수소 원자, 수산기, C₁₋₄알킬기 또는 C₁₋₄알콕시기이고, R²가 C₁₋₄알킬기 또는 할로젠 원자인, 화학식 II의 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<42> 4.

<43> R³이 수소 원자인, 양태 2 또는 3에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<44> 5.

<45> Y가 C₁₋₆알킬렌기 또는 -O-(CH₂)_n-(n은 2 내지 4의 정수임)이고, Z가 -NHCON(R^B)R^C(R^B와 R^C는 화학식 I에서 정의한 바와 같음)인, 양태 3 또는 4에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<46> 6.

<47> Y가 C₁₋₆알킬렌기 또는 -O-(CH₂)_n-(n은 2 내지 4의 정수임)이고, Z가 -NHCON(R^B)R^C이고,

<48> 이 경우에 R^B가

<49> (1) A군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C₁₋₆알킬기,

<50> (2) 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C₃₋₁₂시클로알킬기,

<51> (3) 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 부분적으로 포화될 수 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기[이들 각각은 O, N, S 및 NR¹⁰(R¹⁰은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 또는 C₂₋₆알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하고, 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수도 있음], 또는

<52> (4) 부분적으로 포화될 수 있는 C₆₋₁₃아릴기[이것은 수산기와, 각각이 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 및 C₁₋₆알킬술폰닐기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수도 있음]이고,

<53> 이 경우, A군은 할로젠 원자, 수산기, C₁₋₆알콕시기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), C₂₋₆알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 디C₁₋₆알킬아미노기, C₁₋₆알킬티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 페녹시기, 티에닐기, 벤조티에닐기, 푸릴기, 페닐기[이것은 수산기, 할로젠 원자, C₁₋₆알콕시기, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), C₁₋₆알킬티오기, 페닐티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음) 및 피페리디노기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음], C₃₋₁₂시클로알킬기(이것은 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음), 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기[이것은 O, N, S 및 NR¹⁰(R¹⁰

은 수소 원자, C₁₋₆알킬기, 페닐C₁₋₆알킬기 또는 C₂₋₆알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하고, 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음], 및 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일카르보닐기로 이루어지고,

<54> R^C는 수소 원자이고,

<55> R^B와 R^C는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 피페리딘기[이것은 피롤리디닐기 또는 C₁₋₆알킬기(이것은 디C₁₋₆알킬 아미노기 또는 피롤리딘-1-일기로 치환됨)로 치환될 수 있음], 또는 티오모르폴린기, 또는 데카히드로이소퀴놀 린기를 형성할 수 있는, 양태 3 또는 4에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<56> 7.

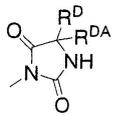
<57> Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -CONHR^A이고, 이 경우에 R^A는 수산기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택 되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C₁₋₆알킬기인 양태 2 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 C-페닐글리시톨 화합 물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<58> 8.

<59> Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, 또한 Z가 -NHC(=NH)NH₂인, 양태 2 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<60> 9.

<61> Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가



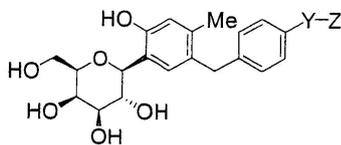
<62> 이고,

<63> R^D가 C₁₋₆알킬기(이것은 C₃₋₁₂시클로알킬기 또는 페닐기로 치환됨)이고, R^{DA}가 수소 원자 또는 C₁₋₆알킬기인, 양태 2 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화 물.

<64> 10.

<65> 하기 화학식 III으로 표시되는 C-페닐갈라시톨 화합물인, 양태 1에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<66> <화학식 III>



<67>

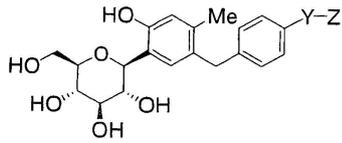
<68> 상기 식 중,

<69> Y는 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -CONHR^A이고, 이 경우에 R^A는 수산기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택 되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C₁₋₆알킬기이다.

<70> 11.

<71> 하기 화학식 IV로 표시되는 C-페닐글리시톨 화합물인, 양태 1에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약 학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<72> <화학식 IV>



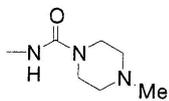
<73>

<74> 상기 식 중,

<75> Y는 C₁₋₆알킬렌기이고, Z는 -CONHR^{A1}, -NHC(=NH)NH₂ 또는 -NHCOR^{B1}이고, 이 경우에 R^{A1}은 수산기, 아미노기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C₁₋₆알킬기이고, R^{B1}은 1 내지 3개의 수산기 또는 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일-카르보닐기로 치환될 수 있는 C₁₋₆알킬아미노기, 또는 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일기이다.

<76> 12.

<77> Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -CONHR^{A1}, -NHC(=NH)NH₂ 또는



<78>

<79> [상기 식 중, R^{A1}은 수산기, 아미노기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C₁₋₆알킬기임]인, 양태 11에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<80> 13.

<81> Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -CONHR^{A1}이고, 이 경우에 R^{A1}은 수산기, 아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환되는 C₁₋₆알킬기인, 양태 11에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<82> 14.

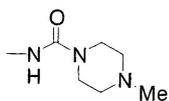
<83> Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -NHC(=NH)NH₂인, 양태 11에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<84> 15.

<85> Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -NHCOR^{B1}(이 경우에 R^{B1}은 1 내지 3개의 수산기 또는 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일-카르보닐기로 치환되는 C₁₋₆알킬아미노기, 또는 4-C₁₋₆알킬피페라진-1-일기임)인, 양태 11에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<86> 16.

<87> Y가 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가



<88>

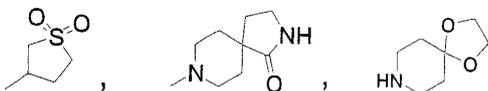
<89> 로 표시되는, 양태 11에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<90> 17.

- <91> 양태 1 내지 16 중 어느 한 항에 기재된 C-페닐글리시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로서 포함하는 의약적 제제.
- <92> 18.
- <93> 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1) 활성 및 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2(SGLT2) 활성의 저해제인, 양태 17에 기재된 의약적 제제.
- <94> 19.
- <95> 당뇨병의 예방 또는 치료제인, 양태 17에 기재된 의약적 제제.

발명의 상세한 설명

- <96> 본 발명에서 사용하는 용어를 이하에 정의한다.
- <97> 「C₁₋₆알킬기」란, 탄소 원자를 1 내지 6개 갖는 직쇄상 또는 분지상의 알킬기를 의미한다. 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, sec-부틸기, n-펜틸기, tert-펜틸기, n-헥실기, 이소헥실기를 들 수 있다.
- <98> 「C₁₋₆알콕시기」란, 탄소 원자를 1 내지 6개 갖는 직쇄상 또는 분지상의 알콕시기를 의미하고, C₁₋₄알콕시기가 바람직하다. C₁₋₄알콕시기로서는, 예를 들면 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, tert-부톡시기를 들 수 있다.
- <99> 「할로젠 원자」란, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다.
- <100> 「C₁₋₆알킬렌기」란, C₁₋₆알킬기의 탄소 원자로부터 수소를 1개 더 제거한 2가의 기를 의미한다. 예를 들면, 직쇄상의 것으로서는 메틸렌기, 에틸렌기, 트리메틸렌기, 테트라메틸렌기, 펜타메틸렌기, 헥사메틸렌기를 들 수 있다.
- <101> 「C₂₋₆알케닐렌기」란, C₂₋₆알케닐기의 탄소 원자로부터 수소를 1개 더 제거한 2가의 기를 의미한다. 예를 들면, 직쇄상의 것으로서는 비닐렌(에테닐렌)기, 프로페닐렌기, 부테닐렌기, 펜테닐렌기, 헥세닐렌기를 들 수 있다.
- <102> 「수산기, 아미노기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C₁₋₆알킬기」란, C₁₋₆알킬기 상의 수소 원자가, 1 내지 3개의 수산기 아미노기 및 카르바모일기 중 1종 이상에 의해서 치환된 알킬기를 나타낸다. 예를 들면, 히드록시메틸기, 히드록시에틸기, 2-히드록시-1,1-디메틸에틸기, 1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일기, 1,3-디히드록시-2-히드록시메틸프로판-2-일기, 카르바모일메틸기, 2-카르바모일에틸기를 들 수 있다.
- <103> 「C₃₋₁₂시클로알킬기」란, 탄소수 3 내지 12개의 환상 알킬기를 나타내되, 단환, 2환계 및 스피로 탄화수소도 포함된다. 예를 들면, 단환계 탄화수소로서는 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 시클로옥틸기를 들 수 있다. 2환계 탄화수소로서는 아다만틸기, 비시클로[2.2.1]헵틸기, 비시클로[2.2.2]헵틸기 등을 들 수 있다. 또한, 스피로 탄화수소로서는 스피로[3.4]옥틸기, 스피로[4.5]데카닐기를 들 수 있다.
- <104> 「O, N, NR¹⁰, S, SO₂ 및 CO로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하는 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기」라는 용어는, 1 내지 3개의 메틸렌기 또는 메틴기가 O, N, NR¹⁰, S, SO₂ 및 CO로 이루어지는 군으로부터 선택되는 원자(단수 또는 복수)로 치환된, 상기에서 정의된 C₃₋₁₂시클로알킬기를 의미한다. 그 예는 옥사닐기, 2-옥소옥사닐기, 1,3-디옥사닐기, 피롤리디닐기, 피페리디노기, 2-피페리딜기, 4-피페리딜기, 피페라지닐기, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기, 퀴누클리디닐기, 데카히드로이소퀴놀리닐기, 데카히드로퀴놀리닐기,



<105>

- <106> 를 포함할 수 있다.
- <107> 「O, N, NR¹⁰, S, SO₂ 및 CO로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자를 함유하는, 부분적으로 포화될 수 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기」라는 용어는 5 내지 13원의 불포화 단환상, 이환상 또는 삼환상 복소환을 의미하고, 푸틸기, 이미다졸릴기, 티에닐기, 피리딜기, 벤조티에닐기, 2,3-디히드로-벤조푸라닐기, 2,3-디히드로-1H-벤조[데]이소퀴놀리닐기, 2,3-디히드로-1H-인돌릴기, 2,3-디히드로-1H-이소인돌릴기 및 2,3,4,9-테트라히드로-1H-b-카르볼리닐기를 포함할 수 있다.
- <108> 「부분적으로 포화될 수 있는 C₆₋₁₃아릴기」라는 용어는 6 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 불포화 단환상, 이환상 또는 삼환상 탄화수소환을 의미한다. 그 예는 페닐기, 나프틸기, 플루오레닐기, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸기, 인다닐기를 포함할 수 있다.
- <109> 「R^{B1}과 R^{B2}가 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 형성하는 5 내지 6원 헤테로시클로알킬기로서, 다른 환 구성 원자로서 산소 원자, 질소 원자 또는 황 원자를 함유할 수 있는 5 내지 6원 헤테로시클로알킬기」라는 용어는 피페리디노기, 피페라지노기, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기를 포함할 수 있다.
- <110> 「페닐C₁₋₆알킬기」라는 용어는 페닐기로 치환된 직쇄상 또는 분지쇄상의 C₁₋₆알킬기를 의미한다. 그 예는 벤질기 및 페닐에틸기를 포함할 수 있다.
- <111> 「C₂₋₆알콕시카르보닐기」라는 용어는 직쇄상 또는 분지쇄상의 C₁₋₆알콕시기와 카르보닐기로 구성되는 구조를 가지고, 바람직하게는 C₂₋₅알콕시카르보닐기이다. 그 예는 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로폭시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기, n-부톡시카르보닐기 및 t-부톡시카르보닐기를 포함할 수 있다.
- <112> 「C₁₋₆알킬티오기」라는 용어는 직쇄상 또는 분지상의 C₁₋₆알킬기와 1개의 티오기(-S-)로 구성되는 구조를 가지고, 바람직하게는 C₁₋₄알킬티오기이다. C₁₋₆알킬티오기의 예는 메틸티오기, 에틸티오기 및 프로필티오기를 포함한다.
- <113> 「C₁₋₆알킬아미노기」라는 용어는 직쇄상 또는 분지상의 C₁₋₆알킬기와 아미노기로 구성되는 구조를 갖는다. 그 예는 메틸아미노기 및 에틸아미노기를 포함할 수 있다.
- <114> 「디C₁₋₆알킬아미노기」는 2개의 직쇄상 또는 분지상의 C₁₋₆알킬기와 아미노기로 구성되는 구조를 갖는다. 그 예는 디메틸아미노기 및 디에틸아미노기를 포함할 수 있다.
- <115> 「C₂₋₆아실기」라는 용어는 탄소 원자 2 내지 6개를 함유하는, 직쇄상 또는 분지상의 지방족 아실기를 의미한다. 그 예는 아세틸기, 프로피오닐기, 피발로일기, 부티릴기, 이소부티릴기 및 발레릴기를 포함한다.
- <116> 「C₂₋₆아실아미노기」라는 용어는 C₂₋₆아실기와 아미노기로 구성되는 구조를 가지며, 바람직하게는 아세틸아미노기이다.
- <117> 「C₂₋₆아실(C₁₋₆알킬)아미노기」라는 용어는 C₂₋₆아실기, C₁₋₆알킬 및 아미노기로 구성되는 구조를 갖는다.
- <118> 「디C₁₋₆알킬아미노카르보닐기」라는 용어는 디C₁₋₆알킬아미노기와 카르보닐기로 구성되는 구조를 갖는다.
- <119> 「C₁₋₆히드록시알킬기」라는 용어는 1개 이상의 수산기로 치환된 C₁₋₆알킬기를 의미한다. 그 예는 히드록시메틸기, 1-히드록시에틸기, 2-히드록시에틸기, 3-히드록시펜틸기 및 2-히드록시-2-메틸부틸기를 포함한다.
- <120> 「R^B와 R^C가 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 형성하는 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 5 내지 13원 헤테로아릴기로서, 이들 각각이 O, N, NR¹¹, S, SO₂ 및 CO로부터 선택되는 1 또는 2개의 환 구성 원자를 함유할 수 있는 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 5 내지 13원 헤테로아릴기」라는 용어는, 상기에서 정의한 바와 같이 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 5 내지 13원 헤테로아릴기를 의미한다.
- <121> 「제한학적으로 허용되는 염」이라는 용어는 알칼리 금속, 알칼리 토류 금속, 암모늄, 알킬암모늄의 염, 또는 무기산 또는 유기산의 염을 의미한다. 그 예는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 암모늄염, 알루미늄염, 트리에틸암모늄염, 아세트산염, 프로피온산염, 부티르산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 말레산염, 타르타르산염,

시트르산염, 스테아르산염, 숙신산염, 에틸숙신산염, 락토비온산염, 글루콘산염, 글루코헵톤산염, 벤조산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 2-히드록시에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 라우릴황산염, 말산염, 아스파라긴산염, 글루탐산염, 아디프산염, 시스테인과의 염, N-아세틸시스테인과의 염, 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 요오드화수소산염, 니코틴산염, 옥살산염, 피크르산염, 티오시안산염, 운데칸산염, 아크릴레이트중합체와의 염, 및 카르복시비닐 중합체와의 염을 포함할 수 있다.

- <122> 「수화물」이라는 용어는 본 발명 화합물 또는 그의 염의 제약학적으로 허용되는 수화물을 의미한다. 본 발명 화합물 또는 그의 염은, 대기에 노출되거나 또는 재결정되는 경우에 수분을 흡수하여, 그 결과 본 발명 화합물 또는 그의 염은 경우에 따라서는 흡습수(吸濕水)를 갖거나 또는 수화물이 된다. 이러한 수화물은 본 발명의 상기 수화물에 포함될 수 있다.
- <123> 본 발명 화합물 및 그의 중간체의 일부는 키랄 중심을 갖기 때문에, 디아스테레오머 또는 에난티오머로 존재할 수 있다. 또한, 본 발명 화합물 및 그의 중간체의 일부는 케토-엔올 호변 이성질체로서 존재하는 경우가 있다. 또한, 본 발명 화합물 및 그의 중간체의 일부는 기하 이성질체(E, Z체)로서 존재하는 경우가 있다. 따라서, 상기 이성질체 및 이들의 혼합물은 전부 본 발명 화합물 및 그의 중간체에 포함된다.
- <124> 특히, 화학식 I로 표시되는 화합물에 있어서, 글루코오스 부분의 4 위치에서의 수산기의 입체 배치는 R체, S체 중 어느 것이고, 이들은 파선으로 표시된다.
- <125> 본 발명 화합물의 바람직한 예를 이하에 열거한다.
- <126> 화학식 I에 있어서, R¹과 R²의 바람직한 치환 위치는 화학식 II에 나타낸 바와 같은 위치이다.
- <127> R¹은 바람직하게는 수소 원자, 수산기, C₁₋₄알킬기 및 C₁₋₄알콕시기이고, 보다 바람직하게는 수산기 및 C₁₋₄알콕시기이고, 더욱 바람직하게는 수산기 및 메톡시기이다.
- <128> R²는 바람직하게는 수산기, C₁₋₆알킬기 및 할로젠 원자이고, 보다 바람직하게는 C₁₋₄알킬기 및 할로젠 원자이고, 더욱 바람직하게는 메틸기 및 염소 원자이다.
- <129> 화학식 I 또는 II에 있어서, R³은 바람직하게는 수소 원자, C₁₋₄알킬기 및 할로젠 원자이고, 보다 바람직하게는 수소 원자, 메틸기 및 불소 원자이고, 가장 바람직하게는 수소 원자이다. R³이 수소 원자 이외인 경우에, 바람직한 치환 위치는 화학식 I 또는 II에 있어서 벤질 부분에 대하여 오르토 위치이다.
- <130> 화학식 I 또는 II에 있어서, Y는 바람직하게는 C₁₋₄알킬렌기, -O-(CH₂)₂- 또는 C₂₋₄알케닐렌기이고, 보다 바람직하게는 C₁₋₃알킬기 또는 -O-(CH₂)₂-이고, 더욱 바람직하게는 C₁₋₆알킬렌기이다. Z가 -NHCON(R^B)R^C인 경우에, Y는 가장 바람직하게는 -(CH₂)₂-이다.
- <131> 화학식 I 또는 II에 있어서, Z가 -NHCON(R^B)R^C인 경우에, R^B 및 R^C는 바람직하게는 하기 (i) 내지 (v)의 실시 양태이다.
- <132> (i) R^C는 수소 원자이고, R^B는 A군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수도 있는 C₁₋₆알킬기이다.
- <133> 이 경우, A군은 할로젠 원자, 수산기, C₁₋₆알콕시기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), C₂₋₆알콕시카르보닐기, 카르바모일기, 디C₁₋₆알킬아미노기, C₂₋₆아실아미노기, C₁₋₆알킬티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), 페녹시기, 푸릴기, 티에닐기, 벤조티에닐기, 2,3-디히드로-벤조푸라닐기, 페닐기[이것은 B군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있고, B군은 수산기, 할로젠 원자, C₁₋₆알콕시기, C₁₋₆알킬기(이것은 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음), C₁₋₆알킬티오기, 페닐티오기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음) 및 피페리디노기(이것은 수산기(단수 또는 복수) 또는 C₁₋₆히드록시알킬기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음)로 이루어짐], C₃₋₁₂시클로알킬기(이것은 수산기 및 C₁₋₆히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음), 3 내지

12원 헤테로시클로알킬기[이것은 O, N, S 및 NR^{10} (R^{10} 은 수소 원자, C_{1-6} 알킬기, 페닐- C_{1-6} 알킬기 또는 C_{2-6} 알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자(단수 또는 복수)를 함유하고, 수산기 및 C_{1-6} 히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음] 및 4- C_{1-6} 알킬피페라진-1-일카르보닐기로 이루어진다.

<134> A군의 더욱 바람직한 예는 수산기, 메톡시기, 에톡시기, C_{3-6} 시클로알킬기(시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기)(이들은 수산기 및 C_{1-6} 히드록시알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음), 메톡시카르보닐기, 카르바모일기, 디메틸아미노기, 아세틸아미노기, 메틸티오기, 페닐기, 4-히드록시페닐기, 4-메틸티오페닐기, 3-메톡시페닐기, 3,4-디메톡시페닐기, 페녹시기, 2-(히드록시메틸페닐티오)페닐기, 티에닐기, 푸릴기, 벤조티에닐기, 2,3-디히드로-벤조푸라닐기, 4-메틸피페라진-1-일카르보닐기, 1-피롤리디닐기, 1,3-디옥산-2-일기, 2-옥사닐기 및 피페리디노기를 포함한다.

<135> (ii) R^C 는 수소 원자이고, R^B 는 C_{3-12} 시클로알킬기(이것은 수산기 및 C_{1-6} 히드록시알킬기로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환될 수 있음)이다.

<136> 이 경우의 C_{3-12} 시클로알킬기는 바람직하게는 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸, 시클로옥틸기, 아다만틸기, 비시클로[2.2.1]헵틸기, 비시클로[2.2.2]헵틸기이고, 보다 바람직하게는 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 비시클로[2.2.1]헵틸기 또는 아다만틸기이다.

<137> (iii) R^C 는 수소 원자이고, R^B 는 "3 내지 12원 헤테로시클로알킬기 또는 부분적으로 포화될 수 있는 5 내지 13원 헤테로아릴기[이들 각각은 O, N, S 및 NR^{10} (R^{10} 은 수소 원자, C_{1-6} 알킬기, 페닐- C_{1-6} 알킬기 또는 C_{2-6} 알콕시카르보닐기임)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 환 구성 원자(단수 또는 복수)를 함유함]"이고, 바람직하게는 피롤리디닐기, 피페리디닐기 및 퀴누클리디닐기이고, 보다 바람직하게는 피롤리디닐기, 4-피페리디닐기(이 경우, 질소 원자가 페닐- C_{1-6} 알킬기 또는 C_{2-6} 알콕시카르보닐기로 치환됨), 더욱 바람직하게는 3-(1-벤질)피롤리디닐기, 4-(1-벤질)피페리디닐기 또는 4-(1-에톡시카르보닐)피페리디닐기이다.

<138> (iv) R^C 는 수소 원자이고, R^B 는 6 내지 13원 아릴기[이것은 수산기와, 각각이 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수도 있는 C_{1-6} 알킬기, 페닐- C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알킬술폰닐기로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음], 또는 부분적으로 포화되는 6 내지 13원 아릴기(이것은 1 또는 2개의 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수 있음)이다. 이 경우, "6 내지 13원 아릴기"는 페닐기 또는 나프틸기를 포함하고, "부분적으로 포화되는 6 내지 13원 아릴기"는 플루오레닐기, 1,2,3,4-테트라히드로-나프틸기 또는 인다닐기를 포함한다. 이들 중에서 바람직한 R^B 는 페닐- C_{1-6} 알킬기로 치환된 페닐기, 또는 각각이 1 또는 2개의 수산기(단수 또는 복수)로 치환될 수도 있는, 플루오레닐기, 1,2,3,4-테트라히드로-나프틸기 또는 인다닐기이다.

<139> (V) 다른 바람직한 예로서, R^B 와 R^C 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 3 내지 12원 헤테로시클로알킬기[이것은 O, N, S 및 NR^{11} (R^{11} 은 디- C_{1-6} 알킬아미노기로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬기임)로부터 선택되는 1 또는 2개의 환 구성 원자를 함유할 수 있고, 또한 피롤리디닐기 및 C_{1-6} 알킬기(이것은 수산기와 피롤리딘-1-일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있음)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있음]를 형성한다.

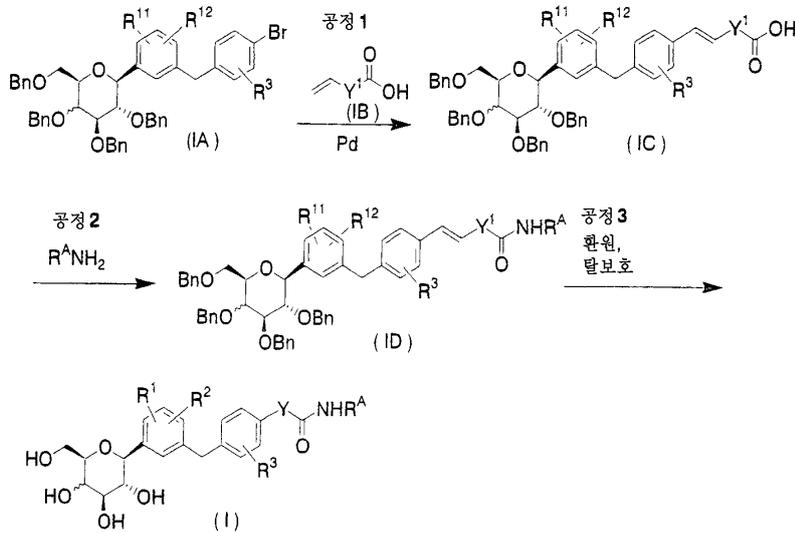
<140> (v)의 실시 양태의 예는 피페리디노기, 4-메틸피페리디노기, 2-데카히드로이소퀴놀리닐기, 티오모르폴리노기, 4-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]피페리디노기, 4-(피롤리딘-1-일)피페리디노기, 3-데카히드로퀴놀리닐기, 4-[2-(N,N-디메틸아미노)에틸]피페라진-1-일기 및 3-히드록시메틸피페리디노기를 포함한다.

<141> 화학식 I 또는 II에 있어서, Z가 $-CONHR^A$ 인 경우에, R^A 는 바람직하게는 수산기 및 카르바모일기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬기이다.

<142> 이하에, 본 발명 화합물(I)의 제조 방법을 설명한다.

<143> 제조법 1

<144> 본 발명 화합물(I)에 있어서, Y가 C₂₋₆알킬렌기 또는 C₂₋₆알케닐렌기이고, Z가 -CONHR^A인 화합물은 이하의 방법으로 합성할 수 있다.



<145>

<146> 단, 식 중, R¹¹, R¹²는 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 벤질옥시기, 메톡시메톡시기, (C₁₋₆알킬)₃SiO-, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 또는 할로젠 원자를 나타내고, Y¹은 단결합 또는 C₁₋₄알킬렌기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다.

<147> (1) 공정 1(헝크(Heck) 반응)

<148> 화합물(IA)와 올레핀아세트산(IB)를 팔라듐 촉매와 포스핀 리간드, 및 적당한 염기의 존재하에 헝크 반응을 행함으로써 화합물(IC)를 합성할 수 있다. 이 때 이용하는 팔라듐 촉매로서는 아세트산팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 디벤질리덴아세톤팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐클로라이드, 팔라듐 활성탄 등을 들 수 있다. 포스핀 리간드로서는 트리페닐포스핀이나 트리스(2-메틸페닐)포스핀 등을 들 수 있다. 또한, 염기에는 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산세슘, 칼륨 t-부톡시드 등이 이용된다. 반응에 이용되는 용매로서는 아세토니트릴, 톨루엔, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다. 반응 온도는 0 °C 내지 환류 온도이지만, 마이크로웨이브를 이용하는 경우도 있다.

<149> (2) 공정 2(아미드기로의 변환)

<150> 화합물(IC)를 아민(R^ANH₂)으로써 탈수 축합하여 화합물(ID)가 얻어진다. 이 반응에 사용하는 용매로서는 클로로포름, 디클로로메탄, N,N'-디메틸포름아미드 등이 바람직하고, 탈수 축합제로서는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염(WSC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), WSC/1-히드록시벤조트리아졸 1수화물 등이 바람직하다. 여기서의 반응 온도는 0 °C 내지 60 °C이다.

<151> (3) 공정 3(환원, 탈보호)

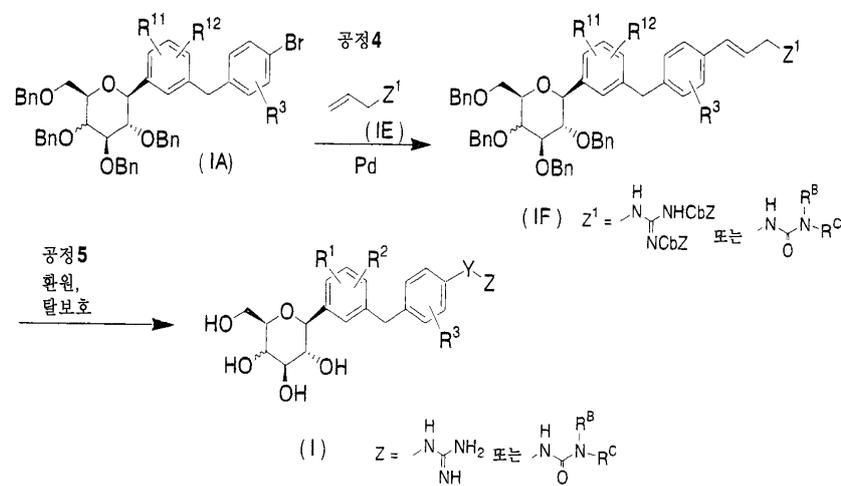
<152> 상기에서 얻어진 화합물(ID)를 팔라듐 활성탄, 수산화팔라듐 또는 백금-팔라듐 활성탄 등의 촉매를 이용하여 수소 분위기하에서 접촉 수소 첨가함으로써, 올레핀의 환원과 탈벤질화를 동시에 행하여 본 발명 화합물(I)을 얻을 수 있다. 그 중에서도 팔라듐 활성탄, 수산화팔라듐이 촉매로서 바람직하다. 이 반응에 사용하는 용매로서는 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세트산에틸, 아세트산 및 이들의 혼합 용매를 들 수 있다. 반응 온도는 실온 내지 환류 온도이지만, 실온이 바람직하다.

<153> 또한, 탈벤질화에 있어서는, BF₃·Et₂O, BCl₃, BCl₃·Me₂S, BBr₃, AlCl₃, CF₃COOH, TfOH 등의 루이스산을 이용할 수도 있다. 이 반응에 사용하는 용매로서는 클로로포름, 디클로로메탄, 아세토니트릴, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디메틸술폰, 아니솔 등을 들 수 있다. 그 중에서도 CF₃COOH, TfOH, 에탄디티올을 디메틸술폰 중

에서 이용하는 방법이 바람직하다. 반응 온도는 -78 °C 내지 40 °C인 것이 바람직하다.

<154> **제조법 2**

<155> 본 발명 화합물(I)에 있어서, Y가 C₂₋₆알킬렌기 또는 C₂₋₆알케닐렌기이고, Z가 -NHC(=NH)NH₂ 또는 -NHCON(R^B)R^C인 화합물은 이하의 방법으로 합성할 수 있다. 단, 식 중, Z¹은 벤질옥시카르보닐기로 보호된 구아니디노기, 또는 -NHCON(R^B)R^C를 나타낸다. 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다.



<156> (4) 공정 4(헵크 반응)

<157> 화합물(IA)와 알릴아민(IE)를 상기 공정 1에 기재한 헵크 반응에 의해서 화합물(IF)로 유도할 수 있다.

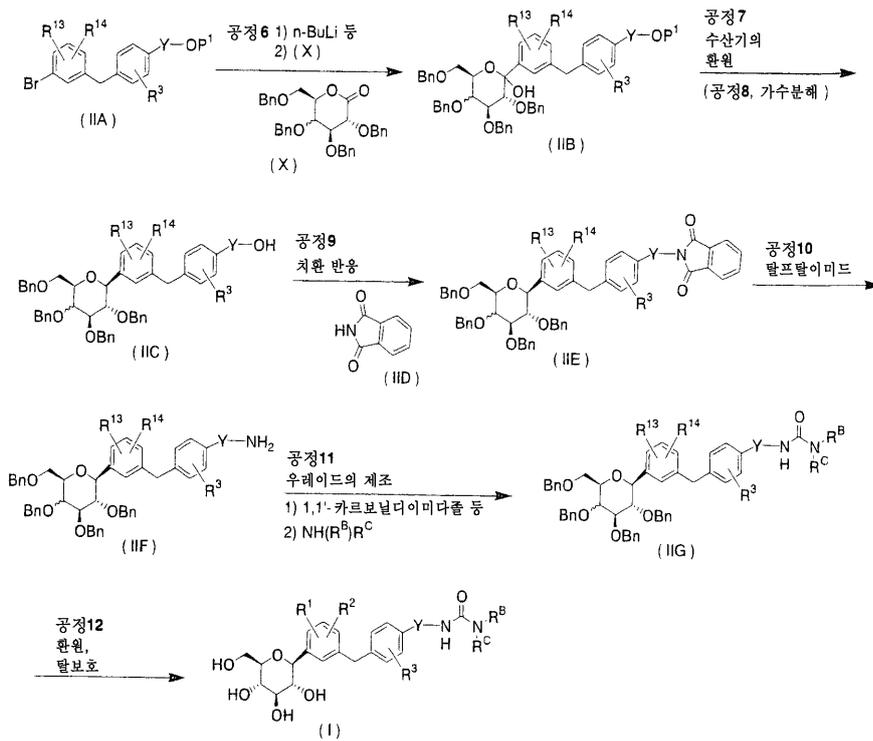
<158> (5) 공정 5(환원, 탈보호)

<159> 상기에서 얻어진 화합물(IF)를 공정 3에 기재한 접촉 수소 첨가 또는 루이스산에 의한 탈보호를 행함으로써, Z가 구아니디노기 또는 우레이도기인 본 발명 화합물(I)을 얻을 수 있다.

<160> **제조법 3**

<161> 본 발명 화합물(I)에 있어서, Y가 단결합 또는 C₁₋₆알킬렌기이고, Z가 -NHCON(R^B)R^C인 화합물은 이하의 방법으로도 합성할 수 있다.

<162> 단 식 중, R¹³, R¹⁴는 동일하거나 또는 상이하고, 수소 원자, 벤질옥시기, C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기 또는 할로겐 원자를 나타내고, P¹은 메톡시메틸기, 테트라히드로피라닐기 또는 (C₁₋₆알킬)₃Si-을 나타낸다. 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다. 중간체(IIB), 또는 Y가 단결합 또는 C₁₋₆알킬렌기인 중간체(IIF)는 하기의 공정 34 내지 36을 이용하여 제조할 수도 있다.



<164>

<165>

(6) 공정 6

<166>

중간체 화합물(IIA)(국제 공개 제W006/073197호 공보에 준하여 제조할 수 있음)를 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등의 유기 금속 시약을 이용하여 아릴리튬 시약을 제조할 수 있다. 이것을 δ-락톤(X)와 축합시킴으로써 화합물(IIB)를 얻을 수 있다. 이 때 반응에 이용되는 용매로서는 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔 등을 들 수 있다. 반응 온도는 -80 °C 내지 실온이고, 바람직하게는 -78 °C 내지 -25 °C이다.

<167>

(7) 공정 7(수산기의 환원)

<168>

화합물(IIB)와 Et₃SiH, i-Pr₃SiH, t-BuMe₂SiH 또는 Ph₂SiHCl을 루이스산의 존재하에서 반응시켜 수산기를 환원할 수 있다. 이 반응에 사용하는 루이스산으로서는 BF₃·Et₂O, CF₃COOH, InCl₃, TiCl₄, TMSOTf, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산 등을 들 수 있고, 용매로서는 클로로포름, 디클로로메탄, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있고, 바람직한 것은 아세토니트릴/클로로포름, 아세토니트릴/디클로로메탄, 아세토니트릴/테트라히드로푸란, 아세토니트릴/톨루엔 등의 아세토니트릴과의 혼합 용매이다. 여기서의 반응 온도는 -60 °C 내지 25 °C, 바람직하게는 -30 °C 내지 25 °C이다.

<169>

또한, 상기 반응에 있어서, 반응 온도에 따라 보호기 P¹이 제거되기 때문에, P¹이 제거된 화합물(IIC)를 얻는 경우도 있다.

<170>

(8) 공정 8(가수분해)

<171>

상기 공정 7에 이어서, 보호기 P¹을 염산, 황산, p-톨루엔술폰산 1수화물, 피리디늄 p-톨루엔술폰산, 불화수소 피리딘, n-Bu₄NF 등을 이용하여 제거할 수 있다. 이 반응에 이용하는 용매로서는 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 클로로포름, 디클로로메탄, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 디이소프로필에테르, 물 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다. P¹이 메톡시메틸기일 때의 바람직한 산은 염산이다. 또한, 바람직한 용매는 메탄올, 디이소프로필에테르, 톨루엔, 테트라히드로푸란이고, 보다 바람직하게는 메탄올/톨루엔, 메탄올/디이소프로필에테르, 메탄올/톨루엔/디이소프로필에테르 등의 메탄올과의 혼합 용매가 바람직하다. 여기서의 반응 온도는 용매나 사용되는 산에 따라 다르지만, 0 °C 내지 100 °C, 바람직하게는 0 °C 내지 80 °C이다.

<172>

(9) 공정 9(치환 반응)

<173>

화합물(IIC)(Y가 C₁₋₆알킬렌기임) 및 시약(IID)를 아조 시약 및 포스핀류를 이용하는 미쯔노부(Mitsunobu) 반응

조건(문헌[Org. Reactions, 제42권, 335면])에 의해 축합하여 화합물(IIE)를 얻을 수 있다.

<174> 미쯔노부 반응에 이용하는 포스핀류로서 트리페닐포스핀, 트리-n-부틸포스핀, 트리-t-부틸포스핀, 트리톨릴포스핀이나 디페닐-2-피리딜포스핀 등을 사용할 수 있다. 그 중에서도 트리페닐포스핀, 디페닐-2-피리딜포스핀이 바람직하고, 트리페닐포스핀이 보다 바람직하다. 아조 시약으로서 디에틸아조디카르복실레이트, 디이소프로필아조디카르복실레이트, 디-tert-부틸아조디카르복실레이트, 1,1'-아조비스(N,N-디메틸포름아미드)나 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 등을 이용할 수 있다. 그 중에서도 디에틸아조디카르복실레이트, 디이소프로필아조디카르복실레이트가 바람직하다. 용매는 테트라히드로푸란, 디옥산, 톨루엔, 염화메틸렌, 클로로포름, 아세트니트릴, 아세트산에틸, 디메틸술폰, N,N-디메틸포름아미드 등이고, 바람직하게는 테트라히드로푸란, 톨루엔이다. 반응 온도는 -20 °C 내지 실온이 바람직하다.

<175> (10) 공정 10(탈프탈아미드)

<176> 화합물(IIE)와 히드라진 수화물이나 메틸히드라진을 적당한 용매 중에서 반응시킴으로써 아민(IIF)을 얻을 수 있다. 여기서 이용하는 바람직한 용매로서는 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 물 및 이들의 혼합 용매를 들 수 있다. 반응 온도는 실온 내지 100 °C이고, 바람직하게는 실온 내지 60 °C이다.

<177> 또한, 얻어진 아민(IIF)를 상기에 기재된 무기산 또는 유기산과 염을 형성시킴으로써 정제할 수도 있다. 여기서 정제에 바람직한 염은 염산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 2-히드록시에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염이고, 보다 바람직하게는 벤젠술폰산염이다.

<178> (11) 공정 11(우레아 형성)

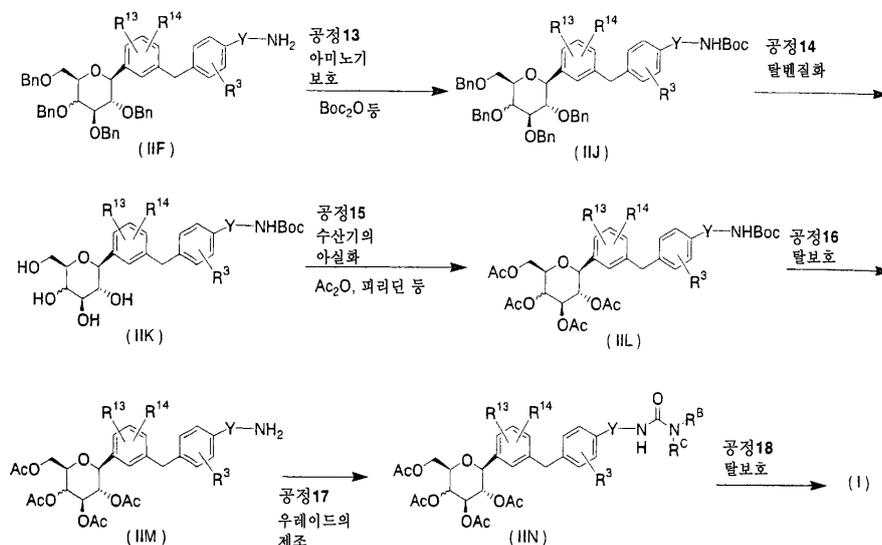
<179> 화합물(IIF)를 카르보닐화 시약과 NH(R^B)R^C를 이용하여 화합물(IIG)을 합성할 수 있다. 여기서 이용하는 카르보닐화 시약으로서 1,1'-카르보닐디이미다졸, p-니트로페닐클로로포름에이트, 트리포스겐 등이다. 이 반응에는 트리에틸아민, 피리딘, N-메틸모르폴린 등의 염기를 이용하는 것이 바람직하다. 여기서 이용하는 용매로서는 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰 등이고, 이들의 혼합 용매를 사용할 수도 있다. 바람직한 혼합 용매는 클로로포름/N,N-디메틸포름아미드, 클로로포름/디메틸술폰, 테트라히드로푸란/N,N-디메틸포름아미드이다. 또한, 반응 온도로서는 실온 내지 80 °C이고, 반응의 진행이 느린 경우, 온도를 높일 수 있다.

<180> (12) 공정 12(탈보호)

<181> 상기에서 얻어진 화합물(IIG)를 공정 3에 기재한 접촉 수소 첨가 또는 루이스산에 의한 탈보호를 행함으로써, Z가 우레이도기인 본 발명 화합물(I)을 얻을 수 있다.

<182> **제조법 4**

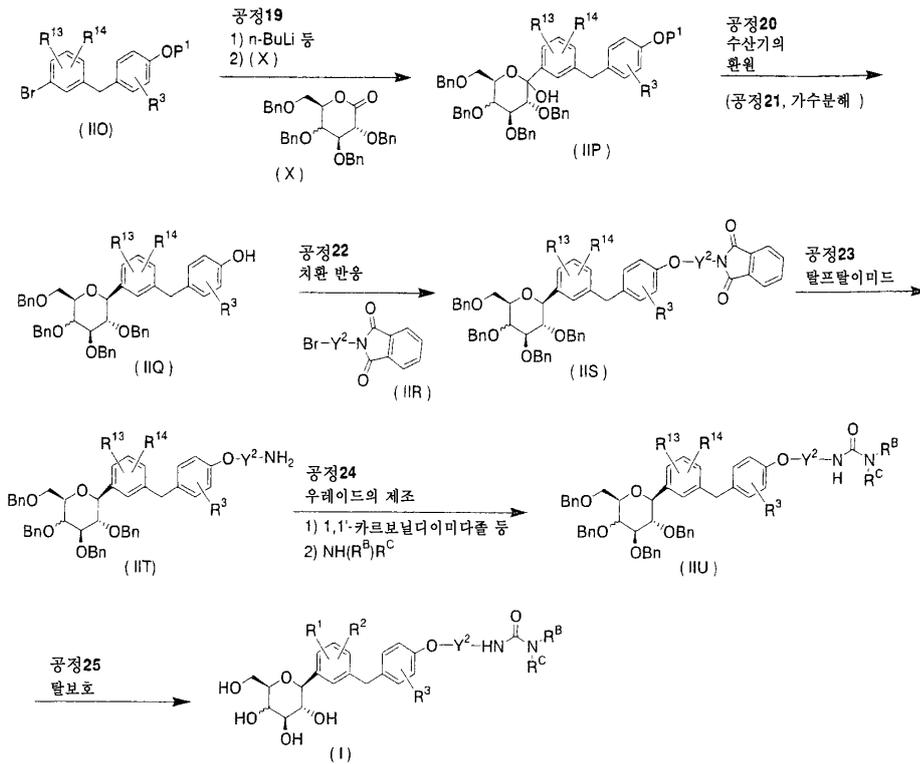
<183> Z가 우레이도기인 본 발명 화합물(I)은 당 부분의 수산기를 아세틸기 등의 아실기로 보호한 다음 합성할 수도 있다.



<184>

- <185> (13) 공정 13(아미노기의 보호)
- <186> 화합물(IIF) 중의 아미노기를 접촉 수소 첨가에 내성인 보호기, 예를 들면 tert-부틸카르보네이트(Boc), 9-플루오렌틸메틸카르보네이트(Fmoc) 등으로 보호한다. 화합물(IIF)와 (Boc)₂O나 Fmoc-Cl을 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 용매 중, 적당한 염기 존재하에서 반응시켜 화합물(IIJ)를 얻을 수 있다. 염기로서는 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 피리딘, 트리에틸아민 등이 바람직하다.
- <187> (14) 공정 14(탈벤질화)
- <188> 상기에서 얻어진 화합물(IIJ)를 공정 3에 기재한 접촉 수소 첨가에 의한 탈보호를 행함으로써 화합물(IIK)을 얻을 수 있다.
- <189> (15) 공정 15(아실화)
- <190> 화합물(IIK) 중의 수산기를 아세틸기 등의 아실기로 보호함으로써 화합물(IIL)을 얻을 수 있다. 화합물(IIK)와, 무수 아세트산, 피발로일클로라이드, 벤조일클로라이드 등을 용매 중, 적당한 염기 존재하에서 반응시켜 화합물(IIL)을 얻을 수 있다. 반응에 이용하는 용매로서는 클로로포름, 디클로로메탄, 디옥산, 아세트산에틸, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 등이다. 염기로서는 트리에틸아민, 콜리딘, 피리딘 등이 바람직하다. 촉매로서 4-디메틸아미노피리딘을 이용할 수도 있다. 또한, 바람직한 반응 온도는 0 ℃ 내지 실온이다.
- <191> (16) 공정 16(탈보호)
- <192> 화합물(IIL) 중, 아미노기의 보호기를 제거하여 화합물(IIM)을 얻을 수 있다. Boc기의 경우에는 화합물(IIL)을 디클로로메탄, 클로로포름, 디옥산 등의 용매 중 또는 무용매에서 염산 또는 트리플루오로아세트산과 반응시킨다. Fmoc기의 경우에는 화합물(IIL)을 N,N-디메틸포름아미드 중, 피페리딘 또는 모르폴린과 반응시키는 것이 바람직하다.
- <193> (17) 공정 17(우레아 형성)
- <194> 상기 공정 11과 완전히 동일한 방법으로 화합물(IIM)으로부터 (IIN)을 합성할 수 있다.
- <195> (18) 공정 18(탈보호)
- <196> 화합물(IIN) 중의 아실기를 염기성 조건하에서 제거함으로써 화합물(I)을 얻을 수 있다. 염기로서는 나트륨메톡사이드, 수산화나트륨, 수산화리튬, 탄산칼륨, 탄산세슘, 트리에틸아민 등을 들 수 있다. 용매로서는 메탄올, 에탄올, 수분 함유 메탄올 등이 바람직하다.
- <197> **제조법 5**
- <198> 본 발명 화합물(I)에 있어서 Y가-O-(CH₂)_n-이고, Z가 -NHCON(R^B)R^C인 화합물은 이하의 방법으로 합성할 수 있다.

<199> 단, 식 중, Y^2 는 C_{2-4} 알킬렌기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다.



<200>

<201> (19) 공정 19

<202> 화합물(IIO)(국제 공개 제W006/073197호 공보에 준하여 제조할 수 있음)와 화합물(X)로부터 제조법 3, 공정 6과 동일한 방법으로 화합물(IIP)를 합성할 수 있다.

<203> (20-21) 공정 20 및 공정 21

<204> 화합물(IIP)의 수산기의 환원과 보호기 P^1 의 제거를 제조법 3, 공정 7 및 공정 8과 동일한 방법으로 행함으로써 화합물(IIQ)를 합성할 수 있다.

<205> (22) 공정 22

<206> 화합물(IIQ)와 시약(IIR)을 염기의 존재하에서 반응시켜 화합물(IIS)를 얻을 수 있다. 이 반응에 사용하는 바람직한 염기의 예로서는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 피리딘, 트리에틸아민 등을 들 수 있다. 용매로서는 디옥산, 아세트니트릴, 톨루엔, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있다. 또한, 반응 온도는 20 내지 100 °C인 것이 바람직하다.

<207> (23) 공정 23

<208> 화합물(IIS)로부터 제조법 3, 공정 10과 동일한 방법으로 프탈이미드기를 제거하여 화합물(IIT)를 합성할 수 있다.

<209> (24) 공정 24

<210> 화합물(IIT)로부터 제조법 3, 공정 11과 동일한 방법으로 화합물(IIU)를 합성할 수 있다.

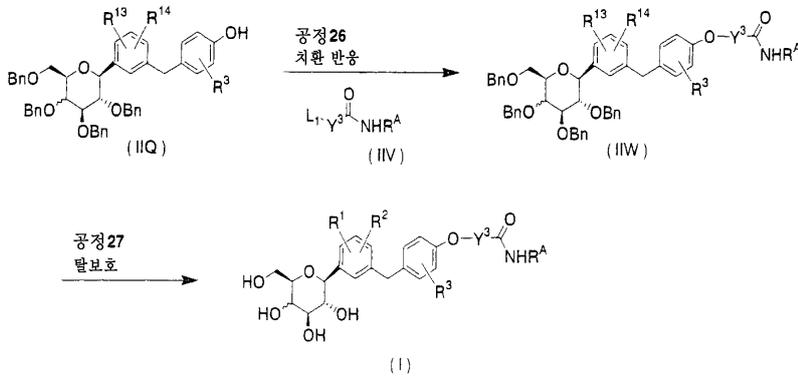
<211> (25) 공정 25

<212> 화합물(IIU)로부터 제조법 3, 공정 12와 동일한 방법으로 탈보호하여 Y가 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 인 본 발명 화합물(I)을 합성할 수 있다.

<213> 제조법 6

<214> 본 발명 화합물(I)에 있어서 Y가 $-O-(CH_2)_n-$ 이고, Z가 $-CONHR^A$ 인 화합물은 이하의 방법으로 합성할 수 있다.

<215> 단, 식 중, Y^3 은 C_{1-4} 알킬렌기를 나타내고, L_1 은 할로젠 원자, $MeSO_2O-$ 등의 이탈기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다.



<216>

<217> (26) 공정 26

<218> 화합물(IIQ)를 적당한 염기의 존재하에서 화합물(IIIV)와 반응시킴으로써 화합물(IIW)를 얻을 수 있다. 여기서 이용되는 바람직한 염기의 예로서는 수소화나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, n-부틸리튬을 들 수 있고, 이 반응에 사용하는 용매의 바람직한 예로서는 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, N,N-디메틸포름아미드, 아세톤, DMSO를 들 수 있다. 여기서 이 반응의 온도는 0 °C 내지 60 °C이다.

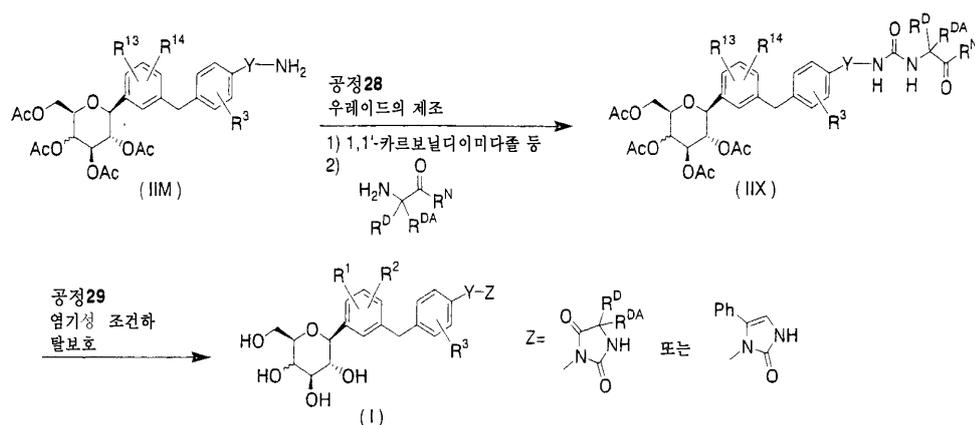
<219> (27) 공정 27

<220> 화합물(IIW)로부터 제조법 3, 공정 12와 동일한 방법으로 탈보호하여 Y가 $-O-(CH_2)_n-$, Z가 $-CONHR^A$ 인 본 발명 화합물(I)을 합성할 수 있다.

<221> **제조법 7**

<222> 본 발명 화합물(I)에 있어서, Z가, 예를 들면 2,4-디옥소이미다졸리디닐기 같은 헤테로시클로알킬기는 이하의 방법에 의해서 제조할 수 있다.

<223> 단, 식 중, R^N 은 수산기, C_{1-4} 알콕시기 또는 페닐기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다.



<224>

<225> (28) 공정 28

<226> 제조법 4의 공정 17에 기재된 방법으로, $R^A R^B NH$ 로서, 예를 들면 2-아미노아세트페논이나 아미노산과 같은 α 위치에 카르보닐기를 갖는 아민을 이용하여 화합물(IIM)과 축합시킴으로써 화합물(IIX)를 합성할 수 있다.

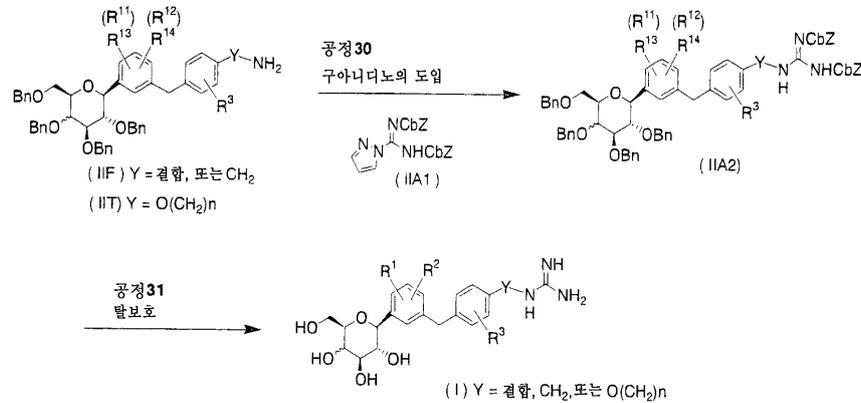
<227> (29) 공정 29(염기성 조건에서의 탈보호)

<228> 화합물(IIX)를, 아세틸기의 탈보호를 행함과 동시에, 화합물(IIX) 중의 축쇄가 분자 내 환화하여, Z가 상기 헤테로시클로알킬기

테로시클로알킬기인 본 발명 화합물(1)을 제조할 수 있다. 이 때에 이용하는 염기로서는 나트륨메톡시드가 바람직하고, 용매는 메탄올 또는 에탄올이 바람직하다.

<229> **제조법 8**

<230> 본 발명 화합물(I)에 있어서, Y가 단결합, 메틸렌기 또는 $-O-(CH_2)_n-$ 이고, Z가 $-NHC(=NH)NH_2$ 인 화합물은 이하의 방법으로 합성할 수 있다.



<231>

<232> (30) 공정 30(구아니디노기의 도입)

<233> 공정 38 또는 공정 23에서 합성된 화합물(IIF) 또는 (IIT)에 대하여 시약(IIA1)을 작용시켜 화합물(IIA2)로 유도할 수 있다. 이 반응에 사용하는 바람직한 용매로서는 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세트산에틸, 톨루엔 등을 들 수 있다. 반응 온도는 실온 내지 환류 온도이다.

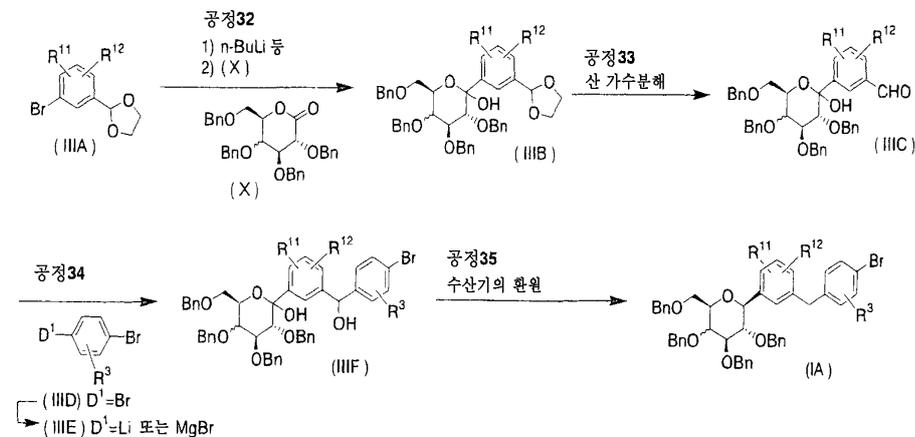
<234> (31) 공정 31

<235> 화합물(IIA2)로부터 제조법 3, 공정 12와 동일한 방법으로 탈보호하고, Y가 단결합, 메틸렌기 또는 $-O-(CH_2)_n-$ 이고, Z가 $-NHC(=NH)NH_2$ 인 본 발명 화합물(I)을 합성할 수 있다.

<236> 이하에 화합물(I)을 제조하기 위한 중간체의 제조 방법을 나타낸다.

<237> 중간체(IA)의 제조법

<238> 본 발명 화합물(I)의 제조에 필요한 중간체(IA)의 제조법을 이하에 나타낸다. 단, D^1 은 Li 또는 MgBr을 나타낸다. 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다.



<239>

<240> (32) 공정 32

<241> 중간체 화합물(IIIA)(국제 공개 제W006/073197호 공보에 준하여 제조할 수 있음)를 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등의 유기 금속 시약을 이용하여 아릴리튬 시약을 제조할 수 있다. 이것을 δ -락톤(X)와 축합시킴으로써 화합물(IIIB)를 얻을 수 있다. 이 때 반응에 이용되는 용매로서는 테트라히드로푸란, 디에틸에테르,

톨루엔 등을 들 수 있다. 반응 온도는 -80 °C 내지 실온이고, 바람직하게는 -78 °C 내지 -25 °C이다.

<242> (33) 공정 33(산 가수분해)

<243> 화합물(IIIB) 중의 아세탈기를, 염산, p-톨루엔술폰산 1수화물 등을 이용하여 가수분해함으로써 화합물(IIIC)를 제조할 수 있다. 이 때 이용되는 용매로서는 테트라히드로푸란, 에탄올, 메탄올, 물 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있다. 반응 온도는 4 °C 내지 실온이고, 실온이 바람직하다. 또한, 반응 시간은 반응 온도에 따라 다르지만, 1 시간 내지 24 시간이다.

<244> (34) 공정 34

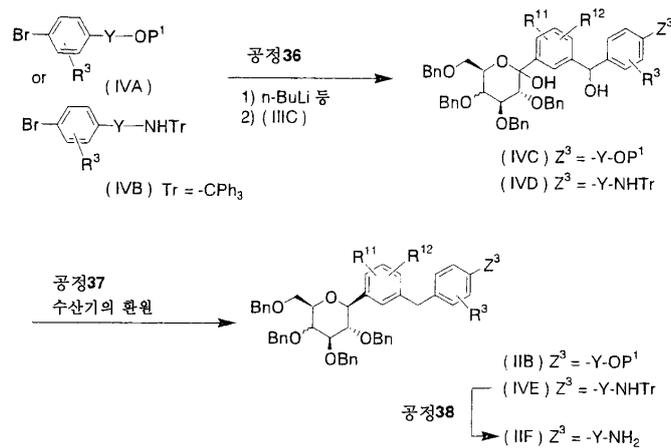
<245> 화합물(IIID)로부터 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등 1 당량을 이용하여 모노리튬 시약 화합물(IIIE)를 제조할 수 있다. 반응에 이용되는 용매로서는 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔 등을 들 수 있다. 반응 온도는 -80 °C 내지 실온이고, 바람직하게는 -78 °C 내지 -25 °C이다. 반응 시간은 5 분 내지 30 분이 바람직하다. 또한, 1 당량의 금속 마그네슘을 이용하여 그리냐르(Grignard) 시약(IIIE)를 제조할 수도 있다. 반응에 이용되는 용매로서는 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 디글라임 등을 들 수 있다. 이어서, 시약(IIIE)를 중간체 화합물(IIIC)에 첨가함으로써 화합물(IIIF)를 제조할 수 있다. 반응 온도는 -80 °C 내지 실온이고, 바람직하게는 -78 °C 내지 -25 °C이다.

<246> (35) 공정 35(수산기의 환원)

<247> 상기 공정 7과 동일한 방법으로 화합물(IIIF)로부터 (IA)를 합성할 수 있다.

<248> 중간체(IIIB) 또는 (IIF)의 제조법

<249> 상기에 기재된 중간체(IIIB) 또는 (IIF)는 이하에 나타내는 다른 경로에 의해서 합성할 수 있다.



<250>

<251> (36) 공정 36

<252> 상기 공정 34와 동일한 방법으로 화합물(IVA) 또는 (IVB)로부터 화합물(IVC) 또는 (IVD)를 합성할 수 있다.

<253> (37) 공정 37(수산기의 환원)

<254> 상기 공정 7과 동일한 방법으로 화합물(IVC)로부터 중간체(IIIB)를 합성할 수 있다. 또한, 화합물(IVD)로부터 중간체(IVE)를 합성할 수 있다.

<255> (38) 공정 38

<256> 화합물(IVE)를 클로로포름 또는 디클로로메탄 중, 염산 또는 트리플루오로아세트산로 처리함으로써 아미노기의 보호기 트리틸(Tr)을 제거하여 중간체(IIF)를 합성할 수 있다. 이 때의 반응 온도는 0 °C 내지 실온인 것이 바람직하다.

<257> 본 발명 화합물은 소화관으로부터의 글루코오스 흡수 억제와 뇨 당 배설 작용에 각각 관여하는 SGLT1 및 SGLT2 둘다의 활성을 저해한다. SGLT1 저해에 의해, 본 발명 화합물은 당뇨병을 치료하여 IGT를 개선함으로써 당뇨병의 진행을 방지할 수 있다. SGLT2 저해에 의해, 본 발명 화합물은 당 재흡수를 억제하여 신체로부터 과잉의 당을 제거하고, 이에 의해 당뇨병을 치료할 수 있다. 따라서, 본 발명 화합물은 글루코오스 독성에 의한 췌장 β

세포의 소모없이 고혈당을 치료하여 인슐린 내성을 개선할 수 있다.

- <258> 따라서, 본 발명 화합물은 SGLT1 저해제 및 SGLT2 저해제로서 사용할 수 있다. 본 발명은 SGLT1 및 SGLT2 활성의 저해에 의해 완화시킬 수 있는 질환 또는 상태, 예를 들면 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병 합병증을 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제공한다.
- <259> 여기서, 「당뇨병」에는 1형 당뇨병, 2형 당뇨병 외, 특정 원인에 의한 기타 형태의 당뇨병이 포함된다.
- <260> 여기서, 「당뇨병 관련 질환」이란, 비만, 고인슐린혈증, 당대사 이상, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 지질 대사 이상, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고노산혈증, 통풍 등을 들 수 있다.
- <261> 여기서, 「당뇨병 합병증」은 급성 합병증 및 만성 합병증으로 분류된다.
- <262> 「급성 합병증」에는 고혈당(케토산증 등), 감염증(피부, 연부 조직, 담도계, 호흡계, 요로 감염 등) 등을 들 수 있다.
- <263> 「만성 합병증」에는 세소 혈관증(신증, 망막증), 동맥 경화증(아테롬성 동맥 경화증, 심근경색, 뇌경색, 하지동맥 폐색 등), 신경 장애(감각 신경, 운동 신경, 자율 신경 등), 족궤저 등을 들 수 있다.
- <264> 주요 합병증은 당뇨병 망막증, 당뇨병 신증, 당뇨병 신경병증이다.
- <265> 본 발명 화합물은, SGLT1 및 SGLT2 활성 저해약 이외의 다른 작용 메카니즘의 의약, 예를 들면 당뇨병 치료제, 당뇨병성 합병증 치료제, 항고지혈증제, 강압제, 항비만제, 이뇨제, 항혈전제 등의 약제(이하, 병용 약제라 약기함)와 조합하여 사용할 수 있다. 다른 의약과 조합하는 경우, 본 발명 화합물의 작용 증강 또는 상기 화합물의 투여량을 감소시키는 것을 기대할 수 있다. 이 때, 본 발명 화합물과 병용 약제의 투여 시기는 한정되지 않고, 이들을 투여 대상에게 동시에 투여할 수도 있고, 시간차를 두고 투여할 수도 있다. 또한, 본 발명 화합물과 병용 약제란, 각각의 활성 성분을 포함하는 2종의 제제로서 투여될 수도 있고, 두 활성 성분을 모두 포함하는 단일 제제로서 투여될 수도 있다. 병용 약제의 투여량은 임상후 이용되고 있는 용량을 기준으로 적절하게 선택할 수 있다. 또한, 본 발명 화합물과 병용 약제의 배합비는 투여 대상, 투여 경로, 대상 질환, 증상, 조합 등에 의해 적절하게 선택할 수 있다. 예를 들면, 투여 대상이 인간인 경우, 본 발명 화합물 1 질량부에 대하여 병용 약제를 0.01 내지 100 질량부 이용할 수 있다.
- <266> 또한, 당뇨병 치료제로서는, 예를 들면 인슐린 제제(예, 소, 돼지의 췌장으로부터 추출된 동물 인슐린 제제; 대장균 또는 효모를 이용하여 유전자 공학적으로 합성한 인간 인슐린 제제; 인슐린 아연; 프로타민 인슐린 아연; 인슐린의 단편 또는 유도체(예, INS-1 등), 경구 인슐린 제제), 인슐린 저항성 개선제(예, 피오글리타존 또는 그의 염(바람직하게는 염산염), 로시글리타존 또는 그의 염(바람직하게는 말레산염), 리보글리타존(Rivoglitazone)(CS-011)(R-119702), 시포글리타자르(Sipoglitazar)(TAK-654), 메타글리타센(Metaglidasen)(MBX-102), 나베글리타자르(Naveglitazar)(LY-519818), MX-6054, 발라글리타존(Balaglitazone)(NN-2344), T-131(AMG131), PPAR γ 아고니스트, PPAR γ 안타고니스트, PPAR γ/α 듀얼 아고니스트, α -글루코시다제 저해제(예, 보글리보스, 아카르보스, 미글리톨, 에미글리테이트), 비구아나이드제(예, 펜포르민, 메트포르민, 부포르민 또는 이들의 염(예, 염산염, 푸마르산염, 숙신염)), 인슐린 분비 촉진제(솔포닐우레아제(예, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리클로피라미드, 글리메피리드, 글리피자이드, 글리부졸 등), 레파글리니드, 세나글리니드, 나테글리니드, 미티글리니드 또는 그의 칼슘염 수화물), GPR40 아고니스트, GPR40 안타고니스트, GLP-1 수용체 아고니스트(예, GLP-1, GLP-1MR제, 리라글루티드(Liraglutide)(NN-2211), 엑센나티드(Exenatide)(AC-2993)(엑센딘(exendin)-4), 엑센나티드 LAR, BIM51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, AVE0010, GSK-716155), 아밀린 아고니스트(예, 프람린티드), 포스포티로신 포스포타제 저해제(예, 바나딘산나트륨), 디펩티딜 펩티다아제 IV 저해제(예, W002/038541에 기재된 화합물, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, 빌다글립틴(Vildagliptin)(LAF-237), P93/01, 시타글립틴(Sitagliptin)(MK-431), 삭사글립틴(Saxagliptin)(BMS-477118), SYR-322, MP-513, T-6666, GRC-8200 등), β 3 아고니스트(예, AJ-9677, AZ40140 등), 당 신생 저해제(예, 글리코겐 포스포릴라제 저해제, 글루코오스-6-포스포타제 저해제, 글루카곤 길항제, 프럭토오스-1,6-비스포스포타제 저해제), SGLT(나트륨-글루코오스 공수송체(sodium-glucose cotransporter)) 저해제(예, W004/014931, W004/089967, W006/073197에 기재된 화합물, T-1095, 세르글리플로진(Sergliflozin)(GSK-869682), GSK-189075, KGT-1251, KGT-1681, KGA-2727, BMS-512148, AVE2268, SAR7226 등), 11 β -히드록시스테로이드 데히드로게나제 저해약(예, W006/051662)에 기재된 화합물, BVT-3498, INCB13739), GPR119 아고니스트(예, PSN-632408, APD-668), 아디포넥틴 또는 그의 작동약, IKK 저해약(예, AS-2868), AMPK 활성화약, 랩틴 저항성 개선약, 소마토스타틴 수용체 작동약, 글루코키나제

활성화약(예, Ro-28-1675), 핵장 리파제 저해약(예, 올리스타트, ATL-962), DGAT-1 저해약을 들 수 있다.

<267> 당뇨병성 합병증 치료제로서는, 예를 들면 알도스 환원 효소 저해제(예, 툴레스타트, 에팔레스타트, 제나레스타트, 조폴레스타트, 미날레스타트, 피다레스타트, CT-112), 신경 영양 인자 및 그의 증가약(예, NGF, NT-3, BDNF, 뉴로트로핀 생산·분비 촉진제), 신경 재생 촉진약(예, Y-128), PKC 저해제(예, 루복시스타우린 메실레이트(ruboxistaurin mesylate; LY-333531)), AGE 저해제(예, ALT946, 피마게딘, 피라톡사틴, N-페나실티아졸롬브로마이드(ALT766), ALT-711, EXO-226, 피리도린(Pyridorin), 피리독사민), 활성 산소 소거약(예, 티옥트산), 뇌 혈관 확장제(예, 티아프리드, 맥실레틴), 소마토스타틴 수용체 작동약(예, BIM23190), 아포토시스 시그널 레귤레이팅 키나제 1(ASK-1) 저해약을 들 수 있다.

<268> 항고지혈증제로서는, 예를 들면 스타틴계 화합물(예, 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 이타바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴 또는 이들의 염(예, 나트륨염, 칼슘염)), 스쿠알렌 합성 효소 저해제(예, TAK-475), 피브레이트계 화합물(예, 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트, 클리노피브레이트), ACAT 저해제(예, 아바시마이브(Avasimibe), 에플루시마이브(Eflucimibe)), 음이온 교환 수지(예, 콜레스티라민), 프로부콜, 니코틴산계 약제(예, 니코몰(nicomol), 니세리트롤(niceritrol), 이코사펜트산 에틸, 식물 스테롤(예, 소이스테롤(soysterol), 감마-오리자놀(γ -oryzanol)), CETP 저해약(예, 토르세트라피브(Torcetrapib), JTT-705, JTT-302, FM-VP4 등), 콜레스테롤 흡수 억제약(예, 에제티마이브(Ezetimibe) 등)을 들 수 있다.

<269> 강압제로서는, 예를 들면 안지오텐신 변환 효소 저해제(예, 캄토프릴, 에날라프릴, 텔라프릴), 안지오텐신 II 길항제(예, 칸데사르탄, 실렉세틸, 로사르탄, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 타소사르탄, 아질사르탄(TAK-536)), 칼슘 길항제(예, 마니디핀, 니페디핀, 암로디핀, 에포니디핀, 니카르디핀), 칼륨 채널 개구약(예, 레브크로마칼륨, L-27152, AL0671, NIP-121), 클로니딘을 들 수 있다.

<270> 항비만제로서는, 예를 들면 중추성 항비만약(예, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜테르민, 시부트라민, 안페프라몬, 텍산페타민, 마진돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조렉스; MCH 수용체 길항약(예, W006/035967에 기재된 화합물, SB-568849; SNAP-7941, T-226296); 뉴로펩티드 Y 길항약(예, CP-422935); 칸나비노이드 수용체 길항약(예, 리모나반트(Rimonabant)(SR-141716), SR-147778); 그렐린 길항약; 11β -히드록시스테로이드 데히드로게나제 저해약(예, BVT-3498, INCB13739)), 핵장 리파제 저해약(예, 올리스타트, ATL-962), DGAT-1 저해약, β 3 아고니스트(예, AJ-9677, AZ40140), 펩티드성 식욕 억제약(예, 렙틴, CNTF(섬모의 체신경 영양 인자)), 콜레시스토키닌 아고니스트(예, 린티트립트, FPL-15849), 섭식 억제약(예, P-57)을 들 수 있다.

<271> 이뇨제로서는, 예를 들면, 크산틴 유도체(예, 살리실산나트륨테오브로민, 살리실산칼슘테오브로민), 티아지드계 제제(예, 에티아지드, 시클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤틸히드로클로로티아지드, 펜플루티지드, 폴리티아지드, 메티클로티아지드), 항알도스테론 제제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌), 탄산 탈수 효소 저해제(예, 아세타졸라미드), 클로로벤젠술폰아미드계 제제(예, 클로로탈리돈, 메프루시드, 인다파미드), 아조세미드, 이소소르비드, 에타쿠린산, 피레타니드, 부메타니드, 푸로세미드를 들 수 있다.

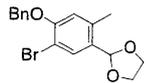
<272> 항혈전제로서는, 예를 들면 헤파린(예, 헤파린나트륨, 헤파린칼슘, 달테파린나트륨(dalteparin sodium), AVE-5026), 와르파린(예, 와르파린칼륨 등), 항트롬빈약(예, 아르기트로반(argatroban), 크시멜라가트란(Ximelagatran), 다비가트란(Dabigatran), 오디파르실(Odiparcil), 레피루딘(Lepirudin), 비발리루딘(bivalirudin), 데시루딘(Desirudin), ART-123, 이드라파리눅스(Idraparinux), SR-123781, AZD-0837, MCC-977, TGN-255, TGN-167, RWJ-58436, LB-30870, MPC-0920, 페그무시루딘(Pegmusirudin), Org-426751 등), 혈전 용해약(예, 우로키나아제(urokinase), 티소키나제(tisokinase), 알테플라제(alteplase), 나테플라제(nateplase), 몬테플라제(montepilase), 파미테플라제(pamiteplase) 등), 혈소판 응집 억제약(예, 염산티클레피딘(ticlopidine hydrochloride), 실로스타졸(cilostazol), 이코사펜트산에틸, 베라프로스트나트륨(beraprost sodium), 염산사르포그렐레이트(sarpogrelate hydrochloride) 등), 항 Xa 저해약(예, 폰다파리눅스(Fondaparinux), BAY-59-7939, DU-176b, YM-150, SR-126517, 아픽사반(Apixaban), 라작사반(Razaxaban), LY-517717, MLN-102, 옥타파린(Octaparine), 오타믹사반(Otamixaban), EMD-503982, TC-10, CS-3030, AVE-3247, GSK-813893, KFA-1982 등), 혈장 중 카르복시펩티다제 B(또는 활성형 트롬빈-활성형 섬유소용해 억제제(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)[TAFIa]로서도 알려져 있음) 저해약(예, AZD-9684, EF-6265, MN-462) 등을 들 수 있다.

<273> 본 발명의 의약은 전신적으로 또는 국소적으로 경구 또는 비경구(예를 들면 직장 내, 피하, 근육 내, 정맥 내,

경피) 경로로 투여할 수 있다.

- <274> 의약으로서의 사용을 위해, 본 발명 화합물을 목적에 따라서 고형 조성물, 액체 조성물 및 그 밖의 조성물로부터 선택되는 원하는 투여 형태로 제제화할 수 있다. 각종 양태의 제제 형태를 적절하게 채택할 수 있다. 본 발명의 제제는 본 발명 화합물을 제약학적으로 허용되는 담체(단수 또는 복수 종류)와 배합함으로써 제조할 수 있다. 보다 구체적으로는 본 발명 화합물을 일반적인 부형제, 증량제, 결합제, 붕괴제, 피복제, 당의제, pH 조절제, 용해제, 또는 수성 또는 비수성 용매 등과 함께, 이어서 표준 기술을 이용하여 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 분말제, 산제, 액제, 유제, 현탁제, 주사제 등으로 제제화할 수 있다.
- <275> 또한, 본 발명 화합물은, 예를 들면 α , β 또는 ν -시클로헥스트린, 또는 메틸화시클로헥스트린과 포접 화합물을 형성시켜, 제제화하는 것도 가능하다.
- <276> 본 발명 화합물의 투여량은 치료되는 질환 또는 증상, 체중, 연령, 성별, 투여 경로 등에 따라 다르지만, 성인에 대하여 1 일당 0.1 내지 1000 mg/kg체중이고, 0.1 내지 200 mg/kg체중이 바람직하고, 0.1 내지 10 mg/kg체중이 보다 바람직하다. 이것을 1 일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

실시예

- <277> 참고예
- <278> 본 발명의 화합물을 제조하기 위해서 필요한 중간체의 제조를 이하의 참고예에 의해 이하에 예시한다.
- <279> 참고예 1
- <280> 2-[4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐]-1,3-디옥솔란의 제조
- <281> 
- <282> (1) 1-[4-(벤질옥시)-2-메틸페닐]에탄논의 제조
- <283> 4'-히드록시-2'-메틸아세트페논(3.06 g, 20 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 용액에 탄산칼륨(3.66 g, 26.4 mmol), 벤질브로마이드(2.7 mL, 22.4 mmol) 및 n-Bu₄NI(0.75 g, 2.03 mmol)을 첨가하여 실온에서 14 시간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 이어서 물 및 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 분리 후, 유기층을 20 % 티오황산나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여, 얻어진 잔액을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=8:1~6:1)로써 정제하고, 무색 분말로서 표제 화합물(5.05 g, 정량)을 얻었다.
- <284> ¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.55 (s, 3H) 2.57 (s, 3H) 5.11 (s, 2H) 6.78-6.86 (m, 2H) 7.30-7.47 (m, 5H) 7.75 (dd, J=7.93, 1.09 Hz, 1H).
- <285> (2) 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤조산의 제조
- <286> 1-[4-(벤질옥시)-2-메틸페닐]에탄논(20.9 g, 87.1 mmol)의 아세톤(300 mL) 용액에 NaBr(9.86 g, 95.9 mmol)의 수용액(100 mL), 물(200 mL) 및 옥손(등록 상표, 옥손-과황산 염화물, 알드리치)(59.0 g, 95.9 mmol)을 첨가하여 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 아황산나트륨(20 g)의 수용액(50 mL)를 첨가하고, 이어서 물 및 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 분리하였다. 그 유기층을 20 % 아황산나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 1-[4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐]에탄논과 1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-2-메틸페닐]에탄논의 혼합물(27.2 g)을 얻었다. 이것에 5 % 차아염소산나트륨 수용액(300 mL, 255 mol)과 수산화칼륨(4.80 g, 85.3 mmol)의 수용액(10 mL)를 첨가하고, 120 °C에서 1 시간 교반한 후, 실온으로 냉각시켜 석출된 불용물을 여별하였다. 이 불용물에 2 M 염산을 첨가하여 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 2 M 염산 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 메탄올로 세정하고, 무색 분말상의 표제 화합물(16.6 g, 59 %, 2 공정)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.45-2.57 (m, 3H) 5.28 (s, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.31-7.54 (m, 5H) 8.03 (s, 1H) 12.83 (brs, 1H).

ESI m/z = 319(M-H), 321(M+2-H).

(3) 2-[4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐]-1,3-디옥솔란의 제조

4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤조산(16.6 g, 51.7 mmol)의 클로로포름(80 mL) 현탁액에 옥살릴클로라이드(5 mL, 56.9 mmol)과 N,N-디메틸포름아미드(6 방울)을 첨가하여 실온에서 1 시간 교반한 후, 반응액을 농축시켜 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤조일클로라이드를 얻었다. 이어서, N,O-디메틸히드록실아민염산염(5.55 g, 56.9 mmol)과 트리에틸아민(15 mL, 103 mmol)의 클로로포름(60 mL) 현탁액에, 빙냉하에 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤조일클로라이드의 클로로포름(60 mL) 용액을 적하하여 실온에서 1 시간 교반하였다. 빙냉하에 물 및 클로로포름을 첨가하여 유기층을 분리 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 4-(벤질옥시)-5-브로모-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드를 얻었다. 4-(벤질옥시)-5-브로모-N-메톡시-N-메틸벤즈아미드의 테트라히드로푸란(150 mL) 용액에 -10 °C에서 수산화리튬알루미늄(1.96 g, 51.7 mmol)을 첨가하여 동온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 1 M 염산을 첨가하고, 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 분리 후, 유기층을 1 M 염산, 포화 탄산수소나트륨 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤즈알데히드를 얻었다. 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤즈알데히드의 톨루엔(120 mL) 용액에 에틸렌글리콜(30 mL, 517 mmol)과 p-톨루엔술폰산일수화물(0.50 g, 2.58 mmol)을 첨가하여 딘-스타르크(Dean-Stark) 장치를 이용하여 1.5 시간 가열 환류시켰다. 반응액에 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 분리 후, 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(핵산:아세트산에틸=5:1)로써 정제하였다. 또한 NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름)으로 정제하여 무색 분말로서 표제 화합물(12.8 g, 71 %, 3 공정)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.34 (s, 3H) 3.92-4.19 (m, 4H) 5.15 (s, 2H) 5.87 (s, 1H) 6.74 (s, 1H) 7.27-7.51 (m, 5H) 7.72 (s, 1H).

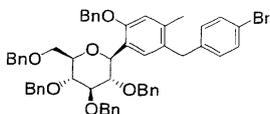
참고예 1-2

2-[4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐]-1,3-디옥솔란의 제조

4-(벤질옥시)-2-메틸벤즈알데히드(0.50 g, 2.21 mmol)의 메탄올(3.75 mL) 현탁액에, 빙냉하 브롬화수소산피리디늄퍼브로마이드(pyridinium hydrobromide perbromide)(1.06 g, 3.32 mmol)을 첨가하여 30 분 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 반응액에 20 % Na₂SO₃ 용액, 물, 아세트산에틸을 첨가하였다. 유기층을 아세트산에틸로 추출하고, 그 유기층에 1 M 염산(20 mL)를 첨가하여 5 분 교반하였다. 이 유기층을 분리하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 1.03 g의 잔사를 얻었다. 잔사의 톨루엔(7.0 mL) 용액에 에틸렌글리콜(1.89 mL, 33.9 mmol)과 피리디늄 p-톨루엔술폰산(43 mg, 0.170 mmol)을 첨가하여 딘-스타르크 장치를 이용하여 14 시간 가열 환류시켰다. 반응액을 냉각 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 핵산/아세트산에틸(10:1)로부터 재결정하여 표제 화합물(748 mg, 63 %)를 얻었다.

참고예 2

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



(1) 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스의 제조

<298> 2-[4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐]-1,3-디옥솔란(5.82 g, 16.6 mmol)의 테트라히드로푸란(36 mL) 용액에 질소 분위기하에 -78 °C에서 2.67 M n-부틸리튬헥산 용액(6.40 mL, 16.6 mmol)을 적하하여 동온에서 30 분간 교반하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코노-1,5-락톤(8.16 g, 15.1 mmol)의 테트라히드로푸란(18 mL) 용액을 적하하여 동온에서 20 분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 염화암모늄 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1~2:1)로써 정제하고, 황색 유상 화합물로서 표제 화합물(10.7 g, 87 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.40 (s, 3H) 3.65-3.86 (m, 3H) 3.89-4.21 (m, 8H) 4.45-4.69 (m, 4H) 4.78-5.03 (m, 5H) 5.91 (s, 1H) 6.71 (s, 1H) 6.97 (dd, J=7.31, 2.18 Hz, 2H) 7.10-7.37 (m, 23H) 7.81 (s, 1H).

<299>

<300> (2) 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-포르밀-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스의 제조

<301> 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스(10.6 g, 13.0 mmol)의 테트라히드로푸란(80 mL) 용액에 빙냉하 6 M 염산(80 mL)를 첨가하여 실온에서 14 시간 교반하였다. 반응액에 빙수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=2:1)로써 정제하고, 황색 유상 화합물로서 표제 화합물(10.2 g, 정량)을 얻었다

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.66 (s, 3H) 3.60-3.72 (m, 2H) 3.74-3.82 (m, 1H) 4.01 (t, J=9.09 Hz, 1H) 4.07-4.20 (m, 3H) 4.40-4.61 (m, 5H) 4.71-5.05 (m, 5H) 6.70 (s, 1H) 6.87 (d, J=6.68 Hz, 2H) 7.06-7.40 (m, 23H) 8.07 (s, 1H) 10.06 (s, 1H).

<302>

<303> (3) 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-[(4-브로모페닐)(히드록시)메틸]-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스의 제조

<304> 1,4-디브로모벤젠(6.20 g, 26.1 mmol)의 테트라히드로푸란(80 mL) 용액에 질소 분위기하에 -78 °C에서 2.67 M n-부틸리튬헥산 용액(10.5 mL, 26.1 mmol)을 적하하여 동온에서 15 분간 교반하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-포르밀-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스(10.0 g, 13.0 mmol)의 테트라히드로푸란(20 mL) 용액을 적하하여 동온에서 30 분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기층을 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=2:1)로써 정제하였다. 또한 NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:1)로써 정제하여 황색 유상의 표제 화합물을 디아스테레오머 혼합물(5.50 g, 46 %)로서 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.21 (s, 3H) 3.54-3.82 (m, 3H) 3.98-4.23 (m, 4H) 4.36-4.64 (m, 4H) 4.75-5.06 (m, 5H) 5.83-5.86 (m, 1H) 6.71 and 6.73 (each s, 1H) 6.89-7.44 (m, 29H) 7.67 and 7.71 (each s, 1H).

<305>

<306> (4) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

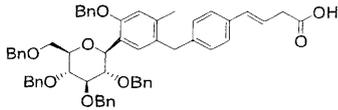
<307> 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-[(4-브로모페닐)(히드록시)메틸]-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스(5.50 g, 5.96 mmol)의 아세토니트릴(60 mL) 용액에, 질소 분위기하에 -10 °C에서 Et₃SiH(2.90 mL, 17.8 mmol)과 BF₃·Et₂O(1.90 mL, 14.9 mmol)을 첨가하여 동온에서 15 분간, 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼

크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=15:1~10:1)로써 정제하고, 담황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(2.70 g, 51 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.17 (s, 3H) 3.53-3.63 (m, 1H) 3.68-3.91 (m, 7H) 4.00 (d, J=11.04 Hz, 1H) 4.39-4.95 (m, 8H) 5.01 (s, 2H) 6.75 (s, 1H) 6.86-6.97 (m, 4H) 7.10-7.35 (m, 24H) 7.36-7.46 (m, 2H).

<309> 참고예 3

<310> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-3-카르복시프로프-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



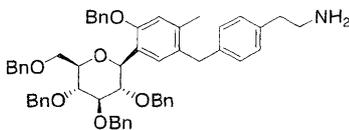
<312> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-D-글루시톨(780 mg, 0.876 mmol)의 아세토니트릴(8.8 mL) 용액에 비닐아세트산(184 mg, 2.14 mmol), 아세트산팔라듐(II)(20 mg, 0.0890 mmol), 트리-O-톨릴포스핀(54 mg, 0.177 mmol), 트리에틸아민(0.64 mL, 4.38 mmol)을 첨가하고, 바이오티지(biotage)사 제조 마이크로웨이브를 이용하여 120 °C, 20 분간 반응을 행하였다. 반응액을 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=5:1, 클로로포름:메탄올=40:1)로써 정제하여 등황색 비정질로서 표제 화합물(681 mg, 87 %)를 얻었다.

¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.17 (s, 3H) 3.25 (d, J=5.50 Hz, 2H) 3.53-3.84 (m, 6H) 3.84-3.95 (m, 2H) 4.00 (d, J=10.55 Hz, 1H) 4.43 (d, J=10.55 Hz, 1H) 4.50 (d, J=11.92 Hz, 1H) 4.57-4.65 (m, 2H) 4.80-4.93 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 6.12-6.22 (m, 1H) 6.42 (d, J=15.59 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.89-7.03 (m, 4H) 7.11-7.47 (m, 26H).

<314> ESI m/z=893(M-H).

<315> 참고예 4

<316> (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨의 제조



<318> (1) 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-[히드록시[4-[2-(트리틸아미노)에틸]페닐]메틸]-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스의 제조

<319> 2-(4-브로모페닐)-N-트리틸에탄아민(0.814 g, 1.84 mmol)의 테트라히드로푸란(3 mL) 용액에 질소 분위기하에 -78 °C에서 2.66 M n-부틸리튬헥산 용액(0.69 mL, 1.84 mmol)을 적하하여 동온에서 30 분간 교반하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-포르밀-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스(0.670 g, 0.876 mmol)의 테트라히드로푸란(3 mL) 용액을 적하하여 동온에서 30 분간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름)로써 정제하고, 황색 유상 화합물로서 표제 화합물(0.634 g, 64 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.12-2.22 (m, 3H)
 2.30-2.43 (m, 2H) 2.65-2.76 (m, 2H) 3.64-3.84 (m, 3H) 3.99-
 4.22 (m, 4H) 4.42-4.65 (m, 5H) 4.75-5.04 (m, 5H) 5.83-5.91
 (m, 1H) 6.67-6.72 (m, 1H) 6.88-7.43 (m, 44H).

<320>

(2)

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-4-메틸-5-[4-[2-(트리틸아미노)에틸]벤질]페닐]-D-글루시톨의 제조

<322>

2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-[히드록시[4-[2-(트리부틸아미노)에틸]페닐]메틸]-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스(0.638 g, 0.565 mmol)의 아세트니트릴(6 mL) 용액에, 질소 분위기하에 0 °C에서 Et₃SiH(0.27 mL, 1.695 mmol)과 BF₃·Et₂O(1.58 mL, 1.24 mmol)을 첨가하여 동온에서 30 분간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=9:1)로써 정제하고, 담황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(0.402 g, 59 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.36 (t, J=6.84 Hz, 2H) 2.68 (t, J=6.84 Hz, 2H) 3.52-3.65 (m, 1H) 3.67-3.92 (m, 7H) 4.00 (d, J=10.88 Hz, 1H) 4.37-4.67 (m, 5H) 4.78-5.06 (m, 5H) 6.73 (s, 1H) 6.83-7.01 (m, 5H) 7.05-7.45 (m, 40H).

<323>

<324>

(3) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<325>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-4-메틸-5-[4-[2-(트리틸아미노)에틸]벤질]페닐]-D-글루시톨(0.402 g, 0.336 mmol)의 클로로포름 용액에 실온에서 트리플루오로아세트산(0.5 mL)를 첨가하여 동온에서 3 시간 교반하였다. 반응액에 에탄올을 첨가한 후에, 용매를 감압 증류 제거하고, 잔사를 NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=4:6, 클로로포름:메탄올=20:1)로 정제하여 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(0.296 g, 정량)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.65 (t, J=6.84 Hz, 2H) 2.89 (t, J=6.84 Hz, 2H) 3.52-3.95 (m, 8H) 4.00 (d, J=10.72 Hz, 1H) 4.38-4.67 (m, 5H) 4.81-5.04 (m, 5H) 6.74 (s, 1H) 6.88-7.45 (m, 30H).

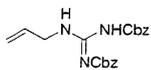
<326>

<327>

참고예 5

<328>

디벤질[(Z)-(알릴아미노)메틸일리덴]비스카르바메이트의 제조



<329>

<330>

알릴아민(250 mg, 4.38 mmol)의 테트라히드로푸란(4.3 mL) 용액에 N,N'-비스-벤질옥시카르보닐-1-구아닐피라졸(1.98 g, 5.25 mmol)을 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=4:1)로써 정제하고, 무색 분말로서 표제 화합물(1.45 g, 90 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 4.03-4.12 (m, 2H) 5.11-5.28 (m, 6H) 5.81-5.96 (m, 1H) 7.23-7.43 (m, 10H) 8.35-8.45 (m, 1H) 11.76 (s, 1H).

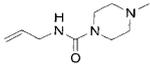
<331>

ESI m/z = 368(M+H).

<332>

참고예 6

<333> N-알릴-4-메틸피페라진-1-카르복시아미드의 제조



<334>

<335> 알릴아민(400 mg, 7.00 mmol)의 클로로포름(70 mL) 용액에 트리에틸아민(1.31 mL, 9.45 mmol), 4-니트로페닐클로로포르메이트(1.62 g, 8.06 mmol)을 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응액에 1-메틸피페라진(771 mg, 7.70 mmol)을 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사에 아세트산에틸을 첨가하여 석출된 불용물을 여과하였다. 여과액을 농축하여, 얻어진 잔사를 NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=5:1, 아세트산에틸), 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸, 클로로포름:메탄올=20:1~5:1)로써 정제하여 무색 분말로서 표제 화합물(1.38 g, 정량)을 얻었다.

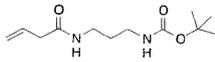
¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.18-2.26 (m, 4H) 3.23-3.31 (m, 4H) 3.59-3.68 (m, 2H) 4.95-5.12 (m, 2H) 5.72-5.87 (m, 1H) 6.63 (t, J=5.44 Hz, 1H).

ESI m/z = 206(M+Na).

<336>

<337> 참고예 7

<338> tert-부틸[3-(부트-3-에노일아미노)프로필]카르바메이트의 제조



<339>

<340> 비닐아세트산(500 mg, 5.81 mmol)의 클로로포름(58 mL) 용액에 N-(3-아미노프로필)카르바미산 tert-부틸에스테르(2.02 g, 11.6 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(0.86 g, 6.39 mmol), WSC(1.56 g, 8.13 mmol)을 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 유기층을 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 포화 염화암모늄 수용액 및 염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:1, 아세트산에틸)로 정제하였다. 무색 분말로서 표제 화합물(1.32 g, 94 %)를 얻었다.

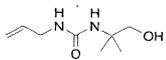
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.44 (s, 9H) 1.52-1.71 (m, 2H) 3.01 (d, J=6.99 Hz, 2H) 3.09-3.23 (m, 2H) 3.30 (q, J=6.37 Hz, 2H) 4.89 (s, 1H) 5.14-5.31 (m, 2H) 5.83-6.06 (m, 1H) 6.21 (s, 1H).

ESI m/z = 265(M+Na).

<341>

<342> 참고예 8

<343> N-알릴-N'-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)우레아의 제조



<344>

<345> 알릴아민(1.5 g, 26.3 mmol)의 클로로포름(60 mL) 용액에 트리에틸아민(4.9 mL, 35.5 mmol)을 첨가하고, 4 °C에서 4-니트로페닐클로로포르메이트(6.09 g, 30.2 mmol)을 첨가하여 1 시간 교반하였다. 이 반응액에 동온에서 2-아미노-2-메틸프로판올(2.58 g, 28.9 mmol)의 클로로포름(3 mL) 용액을 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸)로써 정제하여 황색 유상 화합물로서 표제 화합물(4.0 g, 88 %)를 얻었다.

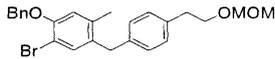
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.26 (s, 6H) 3.55 (s, 2H) 3.71-3.80 (m, 2H) 4.85-5.08 (m, 2H) 5.08-5.24 (m, 2H) 5.77-5.91 (m, 1H).

ESI m/z = 195 (M+Na).

<346>

<347> 참고예 9

<348> 1-벤질옥시-2-브로모-5-메틸-4-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]벤젠의 제조



<349>

<350> 1-브로모-4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤젠(50.2 g, 0.205 mol)의 테트라히드로푸란(1 L) 용액에 질소 분위기하에 -78 °C에서 2.6 M n-부틸리튬헥산 용액(78.8 mL, 0.205 mol)을 적하하여 동온에서 15 분간 교반하였다. 이어서 4-벤질옥시-5-브로모-2-메틸벤즈알데히드(56.9 g, 0.195 mol)의 테트라히드로푸란(150 mL) 용액을 1 시간에 걸쳐 적하하여 동온에서 30 분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기층을 아세트산 에틸로 추출 후, 유기층을 포화 염화암모늄 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 [4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐][4-[2-(메톡시메톡시)에틸]페닐]메탄올을 얻었다.

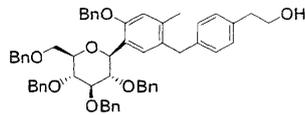
<351> 이어서, [4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐][4-[2-(메톡시메톡시)에틸]페닐]메탄올(102 g)의 클로로포름(1 L) 용액에, Et₃SiH(46.7 mL, 0.293 mol)과 BF₃·Et₂O(29.7 mL, 0.243 mol)을 빙냉하에서 첨가하여 동온에서 15 분간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 실온으로 가온시켰다. 아세트산에틸로 추출 후, 염수로 세정하여 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=19:1~9:1)로써 정제하고, 담황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(60 g, 68 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.87 (t, J=6.99 Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.75 (t, J=6.99 Hz, 2H) 3.85 (s, 2H) 4.61 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.77 (s, 1H) 7.03 (d, J=8.08 Hz, 2H) 7.15 (d, 2H) 7.26 (d, J=3.57 Hz, 1H) 7.30-7.45 (m, 3H) 7.47 (d, 2H).

<352>

<353> 참고예 10

<354> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-(2-히드록시에틸)벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<355>

<356> 1-벤질옥시-2-브로모-5-메틸-5-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]벤젠(13.0 g, 28.5 mmol)의 테트라히드로푸란(150 mL) 용액에 질소 분위기하에 -78 °C에서 2.6 M n-부틸리튬헥산 용액(11.0 mL, 28.5 mmol)을 적하하여 동온에서 15 분간 교반하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코노-1,5-락톤(14.0 g, 26.0 mmol)의 테트라히드로푸란(30 mL) 용액을 적하하여 동온에서 15 분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 유기층을 톨루엔으로 추출 후, 유기층을 포화 염화암모늄 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 26.0 g의 잔사를 얻었다.

<357> 이것을 아세토니트릴(70 mL)와 테트라히드로푸란(70 mL)에 용해시키고, Et₃SiH(2.90 mL, 17.8 mmol)과 BF₃·Et₂O(1.90 mL, 14.9 mmol)을 빙냉하에서 첨가하여 동온에서 1 시간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 실온으로 가온시켰다. 물(70 mL)를 첨가하고, 유기층을 톨루엔으로 추출 후, 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 27.0 g의 잔사를 얻었다.

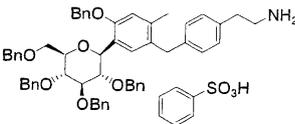
<358> 이것을 이소프로필에테르(140 mL)에 용해시켰다. 이어서, 2-프로판올(140 mL)와 6 M 염산(140 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 2 시간 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물(70 mL)를 첨가하였다. 유기층을 톨루엔으로 추출하고, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=9:1~7:3)로써 정제하고, 담황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(12.0 g, 54 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.78 (t, J=6.53 Hz, 2H) 3.54-3.64 (m, 1H) 3.68-3.88 (m, 8H) 3.93 (br. s., 2H) 4.00 (d, J=10.72 Hz, 1H) 4.42 (d, J=10.72 Hz, 1H) 4.50 (d, 1H) 4.56-4.66 (m, 2H) 4.81-4.95 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.75 (s, 1H) 6.92 (d, J=7.77 Hz, 2H) 7.02 (s, 4H) 7.10-7.35 (m, 22H) 7.36-7.44 (m, 2H).

ESI m/z = 873 (M+NH₄).

<359> 참고예 11

<361> (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨벤젠술폰산의 제조



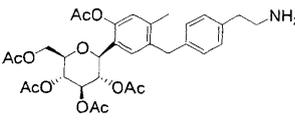
<363> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-(2-히드록시에틸)벤질-4-메틸페닐]-D-글루시톨(12.0 g, 14.0 mmol), 트리페닐포스핀(5.51 g, 21.0 mmol) 및 프탈이미드(2.27 g, 15.4 mmol)의 테트라히드로푸란(140 mL) 용액에 질소 분위기하에 40 % 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(11.1 mL, 21.0 mmol)을 0 °C에서 3 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응액을 실온에서 30 분 교반한 후에 메탄올(70 mL)를 첨가하였다. 이어서, 히드라진 일수화물(6.79 mL, 140 mmol)을 첨가하여 반응 혼합물을 60 °C에서 3 시간 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 2 M 수산화나트륨 수용액(100 mL)를 첨가하고, 유기층을 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 2 M 수산화나트륨 수용액(100 mL), 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류 제거하여 22.7 g의 잔사를 얻었다.

<364> 이것을 메탄올(140 mL)에 용해시키고, 벤젠술폰산 일수화물(2.51 g, 14.0 mmol)의 메탄올(50 mL) 용액을 첨가하여 실온에서 15 분 교반하였다. 혼합물을 감압하에 증류 제거하여 얻어진 비정질상의 화합물에, 2-프로판올(230 mL)와 메탄올(90 mL)를 첨가하고, 가열 환류하여 잔사를 용해시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시켜 15 시간 방치하였다. 얻어진 결정을 여과하여 무색의 표제 화합물(9.89 g, 70 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.12 (s, 3H) 2.72-2.85 (m, 2H) 2.89-3.05 (m, 2H) 3.54-3.63 (m, 1H) 3.68-3.89 (m, 8H) 3.99 (d, J=10.57 Hz, 1H) 4.39-4.53 (m, 2H) 4.56-4.65 (m, 2H) 4.82-4.94 (m, 3H) 4.98 (s, 2H) 6.72 (s, 1H) 6.79-6.85 (m, 2H) 6.87-6.96 (m, 4H) 7.06-7.44 (m, 25H) 7.75-7.90 (m, 4H).

<366> 참고예 12

<367> (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-아세톡시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-D-글루시톨의 제조



<369> (1) (1S)-1-[5-[4-(2-tert-부톡시카르보닐아미노에틸)벤질]-2-아세톡시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-D-글루시톨의 제조

<370> (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨벤젠술폰산(10.7 g, 10.6 mmol)의 클로로포름(100 mL) 용액에 질소 분위기하에 트리에틸아민(2.22 mL, 15.9 mmol)과 디-tert-부틸디카르보네이트(2.78 g, 12.7 mmol)을 빙냉하에서 첨가하여 동온에서 30 분간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 실온으로 가온시킨 후에, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 1 M 염산, 염수로 세

정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 11.8 g의 잔사를 얻었다.

<371> 이것을 아세트산에틸(50 mL)와 메탄올(100 mL)에 용해시키고, 20 % 수산화팔라듐(2.50 g)을 첨가하여 수소 분위하에 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 잔사를 얻었다.

<372> 이것을 피리딘(100 mL)에 용해시키고, 질소 분위하에 무수 아세트산(6.01 mL, 63.6 mmol)과 N,N-디메틸아미노 피리딘을 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 그 후, 추가로 무수 아세트산(4.00 mL, 42.4 mmol)을 첨가하여 동온에서 2 시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 유기층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 3 M 염산, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압 증류 제거하여 잔사를 얻었다. 얻어진 잔사에 아세트산에틸을 첨가하여 용해시키고, 헥산을 첨가하여 얻어진 결정물을 여과하고, 무색 분말의 표제 화합물(5.58 g, 74 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.43 (s, 9H) 1.77 (s, 3H) 2.00 (s, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.75 (t, J=6.92 Hz, 2H) 3.28-3.42 (m, 2H) 3.75-3.83 (m, 1H) 3.92 (s, 2H) 4.08 (dd, J=12.43, 2.18 Hz, 1H) 4.30 (dd, J=12.36, 4.74 Hz, 1H) 4.54 (t, 1H) 5.14-5.23 (m, 1H) 5.25-5.37 (m, 2H) 6.87 (s, 1H) 7.02 (d, 2H) 7.10 (d, 2H) 7.16 (s, 1H).

ESI m/z = 731 (M+NH₄).

<373>

<374> (2) (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-아세톡시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-D-글루시톨의 제조

<375> (1S)-1-[5-[4-(2-tert-부톡시카르보닐아미노에틸)벤질]-2-아세톡시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-D-글루시톨의 클로로포름(80 mL) 용액에 트리플루오로아세테이트(23 mL)를 첨가하고, 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 클로로포름으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 세정하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 건조제를 여별 후, 용매를 감압 증류 제거하여 무색 분말로서 표제 화합물(4.67 g, 정량)을 얻었다.

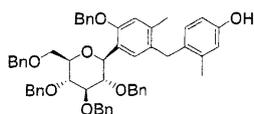
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.77 (s, 3H) 2.00 (s, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.67 (t, 2H) 2.85-3.07 (m, 2H) 3.75-3.84 (m, 1H) 3.92 (s, 2H) 4.08 (dd, J=12.36, 2.10 Hz, 1H) 4.30 (dd, J=12.36, 4.59 Hz, 1H) 4.53 (t, 1H) 5.13-5.23 (m, 1H) 5.24-5.36 (m, 2H) 6.86 (s, 1H) 7.02 (d, 2H) 7.11 (d, 2H) 7.17 (s, 1H).

ESI m/z = 614 (M+H).

<376>

<377> 참고예 13

<378> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-히드록시-2-메틸벤질)-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<379>

<380> 1-브로모-4-메톡시메톡시-2-메틸벤젠(0.80 g, 3.46 mmol)의 테트라히드로푸란(15 mL) 용액에 질소 분위하에 -60 °C에서 2.6 M n-부틸리튬헥산 용액(1.33 mL, 3.46 mmol)을 적하하여 동온에서 15 분간 교반하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-포르밀-4-메틸페닐]-D-글루코피라노스(1.10 g, 1.44 mmol)의 테트라히드로푸란(6 mL) 용액을 적하하여 동온에서 15 분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 실온으로 가온시킨 후에, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로

로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 1.7 g의 유상물을 얻었다.

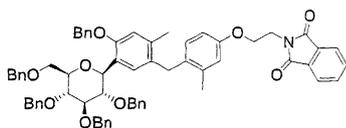
<381> 이어서, 이 유상물을 아세트니트릴(10 mL)와 클로로포름(10 mL)에 용해시키고, 4 °C에서 Et₃SiH(0.92 mL, 5.76 mmol)과 BF₃·Et₂O(0.46 mL, 3.60 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 동온에서 30 분간, 실온에서 30 분 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 휘발물을 감압하에 증류 제거하고, 잔사를 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1)로써 정제하고, 담황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(420 mg, 35 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) 3.49-3.59 (m, 1H) 3.63-3.84 (m, 6H) 3.97 (d, J=11.04 Hz, 1H) 4.31-4.50 (m, 3H) 4.52-4.68 (m, 3H) 4.79-4.92 (m, 4H) 5.02 (s, 2H) 6.37 (dd, J=8.32, 2.41 Hz, 1H) 6.55 (d, J=2.49 Hz, 1H) 6.66 (d, J=8.24 Hz, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.88-6.97 (m, J=5.21, 4.43 Hz, 2H) 7.01 (s, 1H) 7.10-7.50 (m, 23H).

<382> ESI m/z = 858 (M+NH₄), 839 (M-H).

<383> 참고예 14

<384> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에톡시]-2-메틸벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨



<385>

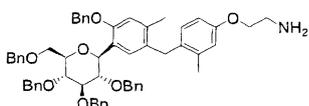
<386> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-히드록시-2-메틸벤질)-4-메틸페닐]-D-글루시톨(340 mg, 0.40 mmol)과 N-(2-브로모에틸)프탈이미드(1.02 g, 4.0 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(5.0 mL) 용액에 탄산칼륨(553 mg, 4.0 mmol)과 n-Bu₄Ni(14 mg, 0.038 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 3.5 시간 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 물을 첨가하고, 유기층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1)로써 정제하고, 담황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(60 mg, 15 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 3.49-3.60 (m, 1H) 3.63-3.85 (m, 6H) 3.89-4.19 (m, 5H) 4.34-4.52 (m, 3H) 4.53-4.65 (m, 3H) 4.75-4.93 (m, 3H) 5.01 (s, 2H) 6.44 (dd, J=8.55, 2.64 Hz, 1H) 6.60-6.71 (m, 2H) 6.77 (s, 1H) 6.88-6.97 (m, 2H) 7.05 (s, 1H) 7.13-7.45 (m, 23H) 7.66-7.72 (m, 2H) 7.80-7.88 (m, 2H).

<387>

<388> 참고예 15

<389> (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에톡시)-2-메틸벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨의 제조



<390>

<391> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일)에톡시]-2-메틸벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨(60 mg, 0.059 mmol)의 테트라히드로푸란(0.8 mL)와 메탄올(0.2 mL) 용액에, 히드라진 일수화물(30 mg, 0.59 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 65 °C에서 1 시간 교반하였

다. 실온으로 냉각시킨 후에, 2 M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류 제거하여 표제 화합물을 정량적으로 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ .ppm 2.21 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) 3.03 (t, J=4.74 Hz, 2H) 3.50-3.62 (m, 1H) 3.65-3.83 (m, 6H) 3.88 (t, J=4.74 Hz, 2H) 3.98 (d, J=10.88 Hz, 1H) 4.34-4.51 (m, 3H) 4.55-4.65 (m, 3H) 4.77-4.93 (m, 3H) 5.02 (s, 2H) 6.43-6.51 (m, 1H) 6.66-6.72 (m, 2H) 6.78 (s, 1H) 6.91-6.98 (m, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.11-7.45 (m, 23H).

<392>

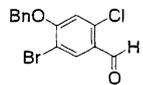
<393> 또한, 출발 물질에 1-브로모-2-메톡시-4-메톡시메톡시벤젠 또는 1-브로모-2-플루오로-4-메톡시메톡시벤젠을 이용하여, 참고예 13 내지 15와 동일한 방법으로, 화합물(I)에 있어서 R³이 메톡시기 또는 불소 원자인 화합물을 합성할 수 있다.

<394>

참고예 16

<395>

4-(벤질옥시)-5-브로모-2-클로로벤즈알데히드의 제조



<396>

<397> 2-클로로-4-히드록시벤조니트릴(14.0 g, 91.2 mmol)의 클로로포름(300 mL) 용액에 질소 분위기하에 -50 °C에서 0.95 M 디이소부틸알루미늄히드ريد헥산 용액(307 mL, 291 mmol)을 적하하여 동온에서 1.5 시간 교반하였다. 실온으로 승온시키고, 또한 3 시간 교반하였다. 계속해서 반응액을 냉각하여 메탄올을 적하하였다. 반응액에 3 M 염산을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 7.25 g의 잔사를 얻었다.

<398>

이것을 메탄올(140 mL)에 용해시키고, 이 용액에, 질소 분위기하에 냉각하에서 브롬화수소산피리딘피브로마이드(16.3 g, 50.9 mmol)을 첨가하여 혼합물을 4 시간 교반하였다. 반응액에 Na₂SO₃의 20 % 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 3 M 염산, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1)로써 정제하여 무색 분말을 6.17 g 얻었다.

<399>

이것을 아세톤(260 mL)에 용해시키고, 이 용액에 질소 분위기하에 벤질브로마이드(3.45 mL, 2.88 mmol)과 탄산 칼륨(4.70 g, 34.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50 °C에서 4.5 시간 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후에 셀라이트 여과하였다. 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=10:1)로써 정제하고, 무색 분말로서 표제 화합물(2.02 g, 6.9 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 5.23 (s, 2H) 6.97 (s, 1H) 7.32-7.50 (m, 5H) 8.15 (s, 1H) 10.27 (s, 1H).

<400>

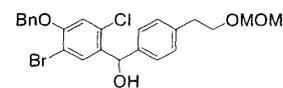
ESI m/z = 325 (M+H).

<401>

참고예 17

<402>

[4-(벤질옥시)-5-브로모-2-클로로페닐][4-[2-(메톡시메톡시)에틸]페닐]메탄올의 제조



<403>

<404> 1-브로모-4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤젠(1.52 g, 6.20 mmol)의 테트라히드로푸란(6 mL) 용액에 질소 분위기하에 -78 °C에서 2.6 M n-부틸리튬의 헥산 용액(2.38 mL, 6.20 mmol)을 적하하고, 혼합물을 동온에서 10 분간 교반하였다. 이어서 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-클로로벤즈알데히드(2.02 g, 6.20 mmol)의 테트라히드로푸란(6 mL) 용액을 10 분간에 걸쳐 적하하고, 혼합물을 동온에서 30 분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 염화암모늄 수용액, 염수로 세정하고, 무수

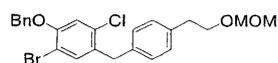
황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=10:1)로써 정제하고, 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(750 mg, 25%)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.24 (d, J=3.57 Hz, 1H) 2.89 (t, J=6.92 Hz, 2H) 3.27 (s, 3H) 3.75 (t, J=6.84 Hz, 2H) 4.60 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.09 (d, J=3.57 Hz, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.15-7.51 (m, 9H) 7.80 (s, 1H).

ESI m/z = 508 (M+NH₄).

<405> 참고예 18

<407> 1-(벤질옥시)-2-브로모-5-클로로-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]벤젠의 제조



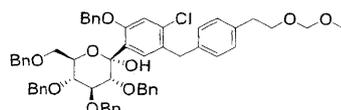
<408> [4-(벤질옥시)-5-브로모-2-클로로페닐][4-[2-(메톡시메톡시)에틸]페닐]메탄올(750 mg, 1.53 mmol)의 클로로포름(8 mL) 용액에, Et₃SiH(367 μL, 2.30 mmol)과 BF₃·Et₂O(232 μL, 1.83 mmol)을 빙냉하에서 첨가하여 동온에서 1 시간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 실온으로 가온시켰다. 유기층을 아세트산에틸로 추출 후, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=4:1)로써 정제하고, 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(290 mg, 40%)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.88 (t, J=7.15 Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.75 (t, J=6.99 Hz, 2H) 3.97 (s, 2H) 4.61 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.96 (s, 1H) 7.10 (d, 2H) 7.17 (d, 2H) 7.28-7.50 (m, 6H).

ESI m/z = 492 (M+NH₄).

<410> 참고예 19

<411> 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-4-클로로-5-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]페닐]-D-글루코피라노스의 제조



<412> 1-(벤질옥시)-2-브로모-5-클로로-4-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]벤젠(290 mg, 0.609 mmol)의 테트라히드로푸란(3 mL) 용액에 질소 분위기하에 -78 °C에서 2.6 M n-부틸리튬헥산 용액(234 μL, 0.609 mmol)을 적하하여 동온에서 5 분간 교반하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코노-1,5-락톤(328 mg, 0.609 mmol)의 테트라히드로푸란(3 mL) 용액을 적하하여 동온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 염화암모늄 수용액, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1)로써 정제하고, 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(124 mg, 22%)를 얻었다.

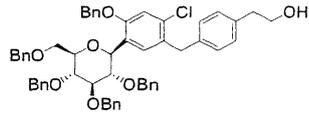
¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.85 (t, J=6.99 Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.60 (s, 5H) 3.94-4.02 (m, 3H) 4.04-4.15 (m, 3H) 4.43-4.61 (m, 6H) 4.71-4.97 (m, 5H) 6.89 (s, 3H) 7.37 (s, 27H) 7.50 (s, 1H).

ESI m/z = 952 (M+NH₄).

<415> 참고예 20

<416> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-4-클로로-5-[4-(2-히드록시에틸)벤질]페닐]-D-글

루시톨의 제조



<418>

<419>

2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-4-클로로-5-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]페닐]-D-글루코피라노스 (124 mg, 0.133 mmol)의 아세트니트릴(0.5 mL)와 테트라히드로푸란(0.5 mL) 용액에, Et₃SiH(63.6 μL, 0.400 mmol)과 BF₃·Et₂O(40.4 μL, 0.320 mmol)을 빙냉하에서 첨가하고, 동온에서 1.5 시간, 실온에서 4.5 시간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 유기층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 119 mg의 잔사를 얻었다.

<420>

이것을 이소프로필에테르(0.7 mL)에 용해시켰다. 이어서, 2-프로판올(0.7 mL)와 6 M 염산(0.7 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80 °C에서 3 시간 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=7:3)로써 정제하고, 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(79.1 mg, 68 %)를 얻었다.

¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.77 (t, J=6.42 Hz, 2H) 3.52-3.60 (m, 1H) 3.64-3.82 (m, 7H) 3.92-3.99 (m, 3H) 4.03 (d, 1H) 4.41-4.51 (m, 2H) 4.54-4.64 (m, 2H) 4.82-4.89 (m, 3H) 4.91-4.97 (m, 2H) 6.86 (d, J=7.34 Hz, 2H) 6.90 (s, 1H) 7.02-7.06 (m, 2H) 7.06-7.10 (m, 2H) 7.13 (t, J=7.34 Hz, 2H) 7.15-7.20 (m, 3H) 7.20-7.33 (m, 17H) 7.36 (d, J=7.79 Hz, 2H).

<421>

ESI m/z = 892 (M+NH₄).

<422>

참고예 21

<423>

(1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-(벤질옥시)-4-클로로페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨의 제조



<424>

<425>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-4-클로로-5-[4-(2-히드록시에틸)벤질]페닐]-D-글루시톨(79.0 mg, 0.090 mmol), 트리페닐포스핀(53.1 mg, 0.203 mmol)과 프탈이미드(23.9 mg, 0.162 mmol)의 테트라히드로푸란(2.0 mL) 용액에 질소 분위기하에 40 % 디이소프로필아조디카르복실레이트의 톨루엔 용액(386 μL, 0.203 mmol)을 빙냉하에서 첨가하였다. 반응액을 실온에서 1.5 시간 교반한 후에 메탄올(1 mL)를 첨가하였다. 이어서, 히드라진 일수화물(43.7 μL, 0.90 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 3 시간 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 2 M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=9:1)로써 정제하고, 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(39.2 mg, 50 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.68 (t, 2H) 2.83-2.96 (m, 2H) 3.52-3.61 (m, 1H) 3.62-3.86 (m, 5H) 3.99 (t, J=10.57 Hz, 3H) 4.41-4.67 (m, 5H) 4.81-4.92 (m, 3H) 4.95 (s, 2H) 6.88 (d, J=5.60 Hz, 3H) 6.97-7.43 (m, 28H).

<426>

ESI m/z = 874 (M+H).

<427> 참고예 22

<428> 5-브로모-2-클로로벤즈알데히드의 제조



<430> 5-브로모-2-클로로벤조산(18.5 g, 78.5 mmol)의 클로로포름(157 mL) 현탁액에 N,N-디메틸포름아미드(0.5 mL)를 첨가하고, 옥살릴클로라이드(8.1 mL, 94.2 mmol)을 실온에서 적하하였다. 30 분간 교반 후, 반응액을 감압 농축시켰다. 이 잔사를 클로로포름(157 mL)에 용해시키고, N,0-디메틸히드록실아민염산염(9.19 g, 94.2 mmol)과 트리에틸아민(26.3 mL, 188 mmol)의 클로로포름 현탁액에 0 °C에서 적하하였다. 동온에서 30 분간 교반 후, 반응액을 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 세정하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 24.0 g의 잔사를 얻었다.

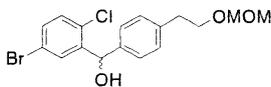
<431> 얻어진 잔사를 테트라히드로푸란(157 mL)에 용해시키고, 0 °C에서 수산화리튬알루미늄(1.19 g, 29.0 mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응액을 0 °C로 냉각 후, 2 M 염산을 서서히 첨가하여 실온에서 30 분간 교반하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 순차로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 아세트산에틸:헥산 혼합액(1:9)를 이용하여 재결정하고, 무색 결정으로서 표제 화합물(11.3 g, 65 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 7.35 (d, J=8.47 Hz, 1H)
7.65 (dd, J=8.47, 2.56 Hz, 1H) 8.04 (d, J=2.56 Hz, 1H)
10.41 (s, 1H).

<432>

<433> 참고예 23

<434> (5-브로모-2-클로로페닐)[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]페닐]메탄올의 제조



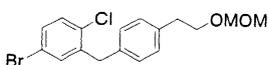
<436> 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-클로로벤즈알데히드 대신에 5-브로모-2-클로로벤즈알데히드를 이용하고, 참고예 17과 동일한 방법으로 무색 유상의 화합물로서 표제 화합물(4.55 g, 63 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.89 (t, J=6.99 Hz, 2H)
3.26 (s, 3H) 3.74 (t, J=6.99 Hz, 2H) 4.59 (s, 2H) 6.11
(s, 1H) 7.13-7.39 (m, 6H) 7.82-7.84 (m, 1H).

<437>

<438> 참고예 24

<439> 5-브로모-2-클로로-4-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]벤젠의 제조



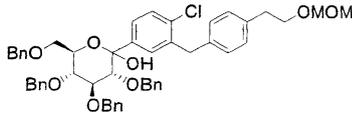
<441> (5-브로모-2-클로로페닐)[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]페닐]메탄올(0.265 g, 0.687 mmol)의 클로로포름(1.4 mL) 용액에 트리에틸아민(105 μL, 0.756 mmol)을 첨가하고, 0 °C에서 메탄술폰닐클로라이드(58.5 μL, 0.756 mmol)을 적하하여 동온에서 2 시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 잔사를 얻었다.

<442> 얻어진 잔사와 Et₃SiH(165 μL, 1.03 mmol)의 클로로포름(3.4 mL) 용액에 0 °C에서 BF₃·Et₂O(104 μL, 0.824 mmol)을 첨가하여 동온에서 1 시간 교반하였다. 반응액을 포화 탄산수소나트륨 수용액(2회), 염수로 순차로 세정하고, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=9:1)로써 정제하여 담황색상의 조생성물(41 mg)을 얻었다.

<443> ESI m/z=386(M+NH₄).

<444> 참고예 25

<445> 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[4-클로로-3-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]페닐]-D-글루코피라노스의 제조



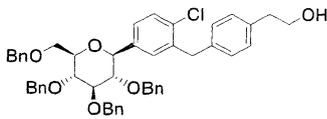
<446>

<447> 1-(벤질옥시)-2-브로모-5-클로로-4-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]벤젠 대신에 5-브로모-2-클로로-4-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]벤젠을 이용하여, 참고예 19와 동일한 방법으로 무색의 유상 물질로서 표제 조화합물 (1.07 g)을 얻었다.

<448> ESI m/z=846(M+NH₄).

<449> 참고예 26

<450> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[4-클로로-3-[4-(2-히드록시에틸)벤질]페닐]-D-글루시톨의 제조



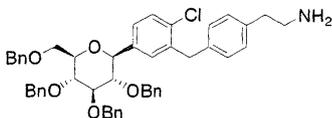
<451>

<452> 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-4-클로로-5-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]페닐]-D-글루코피라노스 대신에 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[4-클로로-3-[4-[2-(메톡시메톡시)에틸]벤질]페닐]-D-글루코피라노스를 이용하여, 참고예 20과 동일한 방법으로 무색의 유상 물질로서 표제 조화합물(0.262 g)을 얻었다.

<453> ESI m/z=786(M+NH₄).

<454> 참고예 27

<455> (1S)-1-[3-[4-(2-아미노에틸)벤질]-4-클로로페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨의 제조

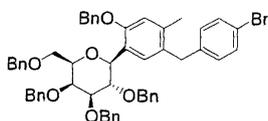


<456>

<457> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-4-클로로-5-[4-(2-히드록시에틸)벤질]페닐]-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[4-클로로-3-[4-(2-히드록시에틸)벤질]페닐]-D-글루시톨을 이용하여, 참고예 21과 동일한 방법으로 담황색의 유상 물질로서 표제 조화합물(0.230 g)을 얻었다.

<458> 참고예 28

<459> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-D-갈락시톨의 제조



<460>

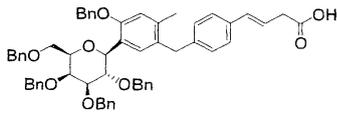
<461> 2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루코노-1,5-락톤 대신에 2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-갈락토노-1,5-락톤을 이용하여 참고예 2와 동일한 방법으로 표제 화합물을 합성하였다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.12 (s, 3H) 3.32-3.81 (m, 4H) 3.86 (s, 2H) 4.07 (t, J=10.72 Hz, 3H) 4.32-4.47 (m, 2H) 4.49-4.80 (m, 5H) 4.93-5.07 (m, 3H) 6.72 (s, 1H) 6.80-7.01 (m, 4H) 7.06-7.46 (m, 26H). ESI m/z = 911 (M+Na).

<462> 913(M+2+Na).

<463> 참고예 29

<464> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-3-카르복시프로프-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-갈락시톨의 제조



<465>

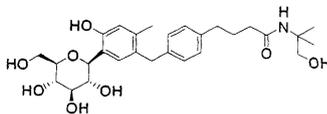
<466> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-D-갈락시톨(918 mg, 1.03 mmol)로부터 참고예 3과 동일한 방법으로, 표제 화합물(377 mg, 41 %)를 담황색의 비정질 화합물로서 얻었다.

<467> 실시예

<468> 본 발명의 화합물을 이하의 실시예 및 시험예에서 더욱 상세하게 설명하지만, 이들은 본 발명의 범위를 한정하는 것을 의도하는 것은 아니다.

<469> 실시예 1

<470> (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-[4-[4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<471>

<472> (1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부트-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<473> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-3-카르복시프로프-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨(200 mg, 0.223 mmol)의 클로로포름(2.2 mL) 용액에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(40 mg, 0.446 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(33 mg, 0.245 mmol), WSC(60 mg, 0.312 mmol)을 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하여 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(핵산:아세트산에틸=5:1~1:2)로 정제하고, 등황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(120 mg, 56 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.26 (s, 6H) 2.19 (s, 3H) 3.11 (d, J=7.46 Hz, 2H) 3.54-3.63 (m, 3H) 3.67-3.85 (m, 5H) 3.89-4.05 (m, 3H) 4.40-4.68 (m, 4H) 4.81-4.95 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.08-6.21 (m, 1H) 6.45 (d, J=15.54 Hz, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.89-6.97 (m, 2H) 7.03 (d, J=7.93 Hz, 2H) 7.11-7.45 (m, 26H).

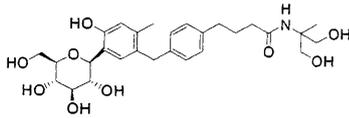
<474> ESI m/z = 988.5(M+Na).

<475> (2) (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-[4-[4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<476> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부트-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨(120 mg, 0.124 mmol)의 메탄올(1.2 mL) 용액에 10 % 팔라듐-활성 탄소(22 mg)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=20:1~5:1)로 정제하고, 무색 분말로서 표제 화합물(58 mg, 90 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<477> 실시예 2

<478> (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-[4-[4-[[2-히드록시-1-(히드록시메틸)-1-메틸에틸]아미노]-4-옥소부틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<479>

<480>

(1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-4-[[2-히드록시-1-(히드록시메틸)-1-메틸에틸]아미노]-4-옥소부트-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<481>

2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올을 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 무색 유상의 화합물로서 표제 화합물(91 mg, 44 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.19 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 3.15 (d, J=6.06 Hz, 2H) 3.49-3.83 (m, 10H) 3.87-4.04 (m, 3H) 4.37-4.67 (m, 4H) 4.80-4.94 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.00-6.23 (m, 2H) 6.40-6.52 (m, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.93 (dd, J=7.38, 1.94 Hz, 2H) 7.03 (d, J=8.24 Hz, 2H) 7.11-7.35 (m, 24H) 7.35-7.46 (m, 2H).

<482>

ESI m/z = 1004.5(M+Na).

<483>

(2) (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-[4-[[2-히드록시-1-(히드록시메틸)-1-메틸에틸]아미노]-4-옥소부틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<484>

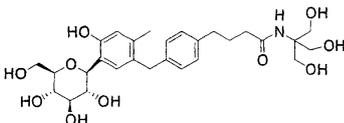
(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-4-[[2-히드록시-1-(히드록시메틸)-1-메틸에틸]아미노]-4-옥소부트-1-엔-1-일]]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨(91 mg, 0.0926 mmol)의 메탄올(1 mL) 용액에 10 % 팔라듐-활성 탄소(16 mg)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 메탄올(1 mL)에 용해시키고, 20 % 수산화팔라듐(91 mg)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 2 일간 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=5:1)로써 정제하고, 무색 분말로서 표제 화합물(32 mg, 65 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<485>

실시예 3

<486>

(1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-[4-[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]-4-옥소부틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<487>

<488>

(1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-4-[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]-4-옥소부트-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<489>

2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 담황색 분말로서 표제 화합물(151 mg, 55 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.22 (s, 3H) 3.18 (dd, J=7.15, 1.09 Hz, 2H) 3.43-3.81 (m, 12H) 3.87-4.02 (m, 3H) 4.36-4.67 (m, 4H) 4.80-4.93 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.10-6.22 (m, 1H) 6.47 (d, J=15.85 Hz, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.93 (d, J=5.91 Hz, 2H) 7.03 (d, J=8.08 Hz, 2H) 7.10-7.35 (m, 24H) 7.36-7.44 (m, 2H).

<490>

ESI m/z = 998.5(M+H).

<491>

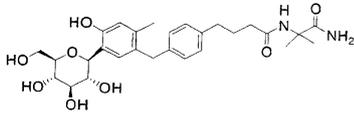
(2) (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-[4-[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]-4-옥소부

틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<492> 실시예 2(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(60 mg, 76 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<493> 실시예 4

<494> (1S)-1-[5-[4-[4-[(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소에틸)아미노]-4-옥소부틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-D-글루시톨의 제조



<495>

<496> (1) (1S)-1-[5-[4-[(1E)-4-[(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소에틸)아미노]-4-옥소부트-1-엔-1-일]벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨의 제조

<497> 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 2-아미노-2-메틸프로피온아미드를 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 담황색 분말로서 표제 화합물(75 mg, 42 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.55 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 3.12 (dd, J=7.38, 1.17 Hz, 2H) 3.53-3.87 (m, 6H) 3.89-4.05 (m, 3H) 4.39-4.54 (m, 2H) 4.57-4.66 (m, 2H) 4.81-4.94 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.08-6.23 (m, 2H) 6.46 (d, J=16.01 Hz, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.93 (dd, J=7.07, 1.79 Hz, 2H) 7.03 (d, J=8.24 Hz, 2H) 7.10-7.35 (m, 24H) 7.36-7.45 (m, 2H).

ESI m/z = 1001.5(M+Na).

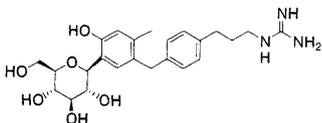
<498>

<499> (2) (1S)-1-[5-[4-[4-[(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소에틸)아미노]-4-옥소부틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-D-글루시톨의 제조

<500> (1S)-1-[5-(4-[(1E)-4-[(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소에틸)아미노]-4-옥소부트-1-엔-1-일]벤질)-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨(75 mg, 0.0765 mmol)의 메탄올(1 mL) 용액에 20 % 수산화팔라듐(15 mg)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=5:1, 아세트산에틸:메탄올:물=20:2:1)로써 정제하고, 무색 분말로서 표제 화합물(32 mg, 79 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<501> 실시예 5

<502> (1S)-1-[5-[4-[3-[[아미노(이미노)메틸]아미노]프로필]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-D-글루시톨의 제조



<503>

<504> (1) (1S)-1-[5-[4-[(1E)-3-[[벤질옥시카르보닐아미노(벤질옥시카르보닐이미노)메틸]아미노]프로프-1-엔-1-일]벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글리시톨의 제조

<505> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-D-글루시톨(271 mg, 0.305 mmol)의 아세트니트릴(3 mL) 용액에 디벤질[(Z)-(알릴아미노)메틸일리덴]비스카르바메이트(335 mg, 0.914 mmol), 아세트산팔라듐(II)(18 mg, 0.0791 mmol), 트리-O-톨릴포스핀(61 mg, 0.201 mmol), 트리에틸아민(154 mg, 1.52 mmol)을 첨가하여 바이오티지사 제조 마이크로웨이브를 이용하여 120 °C, 20 분간 반응을 행하였다. 반응액을 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=5:1)로써

정제하고, 담황색 비정질로서 표제 화합물(163 mg, 46 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.18 (s, 3H) 3.53-3.86 (m, 6H) 3.91 (s, 1H) 4.00 (d, J=11.04 Hz, 1H) 4.19 (t, J=5.75 Hz, 2H) 4.38-4.55 (m, 2H) 4.57-4.67 (m, 2H) 4.80-4.95 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 5.10-5.20 (m, 4H) 6.03-6.16 (m, 1H) 6.41-6.52 (m, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.92 (dd, J=7.31, 1.71 Hz, 2H) 7.01 (d, J=8.08 Hz, 2H) 7.07-7.44 (m, 37H) 8.38-8.45 (m, 1H) 11.77 (s, 1H)

ESI m/z = 1176(M+H).

<506>

<507>

(2) (1S)-1-[5-[4-[3-[[아미노(이미노)메틸]아미노]프로필]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-D-글루시톨의 제조

<508>

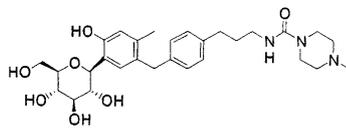
(1S)-1-[5-[4-[(1E)-3-[[벤질옥시카르보닐아미노(벤질옥시카르보닐이미노)메틸]아미노]프로프-1-엔-1-일]벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글리시톨(154 mg, 0.131 mmol)의 메탄올(2.6 mL)-아세트산에틸(1.3 mL) 혼합 용액에 20 % 수산화팔라듐(160 mg)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 메탄올(1.5 mL)에 용해시키고, 20 % 수산화팔라듐(63 mg)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 2 일간 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:에탄올:물=10:2:1~5:2:1~에탄올:물=10:1)로써 정제하고, 무색 분말로서 표제 화합물(38 mg, 63 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<509>

실시예 6

<510>

(1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-4-메틸-5-[4-[3-[[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]아미노]프로필]벤질]페닐]-D-글루시톨의 제조



<511>

<512>

(1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-4-메틸-5-[4-[(1E)-3-[[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]아미노]프로프-1-엔-1-일]벤질]페닐]-D-글리시톨의 제조

<513>

디벤질[(Z)-(알릴아미노)메틸일리덴]비스카르바메이트 대신에 N-알릴-4-메틸피페라진-1-카르복시아미드를 이용하여 실시예 5(1)과 동일한 방법으로 담황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(180 mg, 54 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.18 (s, 3H) 2.23-2.64 (m, 5H) 3.31-3.86 (m, 11H) 3.91 (s, 2H) 3.95-4.07 (m, 2H) 4.36-4.55 (m, 3H) 4.55-4.66 (m, 2H) 4.77-4.95 (m, 4H) 5.00 (s, 2H) 6.05-6.23 (m, 1H) 6.38-6.50 (m, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.92 (dd, J=8.24, 1.24 Hz, 2H) 7.03 (t, J=6.99 Hz, 2H) 7.08-7.36 (m, 25H) 7.37-7.46 (m, 2H).

ESI m/z = 992(M+H).

<514>

<515>

(2) (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-4-메틸-5-[4-[3-[[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]아미노]프로필]벤질]페닐]-D-글루시톨의 제조

<516>

실시예 5(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(51 mg, 53 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

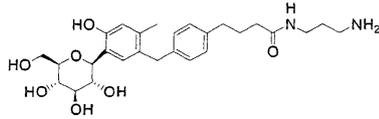
<517>

실시예 7

<518>

(1S)-1-[5-[4-[4-[(3-아미노프로필)아미노]-4-옥소부틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-D-글루시

톨의 제조



<519>

<520>

(1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-4-[[3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필]아미노]-4-옥소부트-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<521>

디벤질[(Z)-(알릴아미노)메틸일리텐]비스카르바메이트 대신에 tert-부틸[3-(부트-3-에노일아미노)프로필]카르바메이트를 이용하여 실시예 5(1)과 동일한 방법으로 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(200 mg, 56 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.40 (s, 9H) 1.49-1.67 (m, 2H) 2.18 (s, 3H) 3.05-3.20 (m, 4H) 3.29 (q, J=6.32 Hz, 2H) 3.50-3.85 (m, 6H) 3.91 (s, 2H) 4.00 (d, J=10.72 Hz, 1H) 4.37-4.56 (m, 2H) 4.56-4.67 (m, 2H) 4.78-4.95 (m, 4H) 5.00 (s, 2H) 6.10-6.37 (m, 2H) 6.46 (d, J=15.70 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.88-6.96 (m, 2H) 7.02 (d, J=8.24 Hz, 2H) 7.10-7.33 (m, 25H) 7.37-7.44 (m, 2H).

<522>

ESI m/z = 1073(M+Na).

<523>

(2) (1S)-1-[5-[4-[(1E)-4-[(3-아미노프로필)아미노]-4-옥소부틸-1-엔-1-일]벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨의 제조

<524>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-4-[[3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필]아미노]-4-옥소부트-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨(200 mg, 0.190 mmol)의 아세트산에틸(2 mL) 용액에 빙냉하에서 4 M 염산/아세트산에틸 용액을 첨가하여 실온에서 2 일간 교반하였다. 반응 용액에 아세트산에틸과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 유기층을 분리하여 유기층을 물, 염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=5:1~아세트산에틸:에탄올:물=5:2:1)로 정제하였다. 담황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(54 mg, 30 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.83-1.98 (m, 2H) 2.17 (s, 3H) 2.87-3.03 (m, 2H) 3.03-3.20 (m, 2H) 3.26-3.40 (m, 2H) 3.51-3.83 (m, 6H) 3.89 (s, 2H) 4.00 (d, J=10.57 Hz, 1H) 4.38-4.54 (m, 2H) 4.54-4.66 (m, 2H) 4.80-4.94 (m, 3H) 4.99 (s, 2H) 6.06-6.22 (m, 1H) 6.37-6.62 (m, 2H) 6.74 (s, 1H) 6.91 (dd, J=6.92, 1.63 Hz, 2H) 7.01 (d, J=8.08 Hz, 2H) 7.07-7.35 (m, 25H) 7.35-7.47 (m, 4H).

<525>

ESI m/z = 951(M+H).

<526>

(3) (1S)-1-[5-[4-[4-[(3-아미노프로필)아미노]-4-옥소부틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-D-글루시톨의 제조

<527>

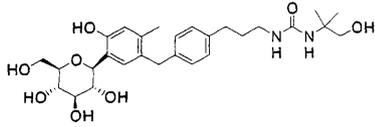
실시예 5(2)와 동일한 방법으로 무색 비정질로서 표제 화합물(1 mg, 3.5 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<528>

실시예 8

<529>

(1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[3-[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노카르보닐]아미노]프로필]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<530>

<531>

(1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[5-[4-[(1E)-3-[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노]카르보닐]아미노]프로프-1-엔-1-일]벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<532>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-D-글루시톨(0.48 g, 0.539 mmol)의 아세트니트릴(5.4 mL) 용액에 N-알릴-N'-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)우레아(223 mg, 1.29 mmol), 아세트산팔라듐(II)(24 mg, 0.108 mmol), 트리-O-톨릴포스핀(66 mg, 0.216 mmol), 트리에틸아민(273 mg, 2.69 mmol)을 첨가하고, 바이오티지사 제조 마이크로웨이브를 이용하여 120 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응 용매를 감압하에 증류 제거하여, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름~클로로포름:메탄올=50:1)로써 정제하고, 담황색 비정질로서 표제 화합물(210 mg, 40 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.26 (s, 6H) 2.19 (s, 3H) 3.45-4.13 (m, 13H) 4.31-4.69 (m, 6H) 4.77-5.06 (m, 5H) 5.98-6.18 (m, 1H) 6.44 (d, J=15.85 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.86-7.48 (m, 31H)

<533>

ESI m/z = 982 (M+H).

<534>

(2) (1S)-1-[2-(아세톡시)-5-[4-[3-[[[2-(아세톡시)-1,1-디메틸에틸]아미노]카르보닐]아미노]프로필]벤질]-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-D-글루시톨의 제조

<535>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[5-[4-[(1E)-3-[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노]카르보닐]아미노]프로프-1-엔-1-일]벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-D-글루시톨(210 mg, 0.214 mmol)의 에탄올(3 mL) 용액에 20 % 수산화팔라듐(210 mg)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=5:1)로써 정제하고, 무색 분말상 물질(83 mg)을 얻었다. 이 물질의 피리딘(1 mL) 용액에 무수 아세트산(0.25 mL)를 첨가하여 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 유기층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여과 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=2:3~1:2)로써 정제하고, 무색 비정질로서 표제 화합물(70 mg)을 얻었다.

<536>

(3) (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[3-[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노]카르보닐]아미노]프로필]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<537>

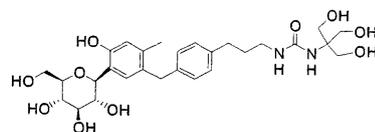
(1S)-1-[2-(아세톡시)-5-[4-[3-[[[2-(아세톡시)-1,1-디메틸에틸]아미노]카르보닐]아미노]프로필]벤질]-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-D-글루시톨(70 mg)의 메탄올 용액(1 mL)에 나트륨메톡시드(1 M 메탄올 용액, 0.5 mL, 0.5 mmol)을 첨가하여 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 드라이아이스를 첨가하고, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=5:1)로써 정제하여 무색 유상의 표제 화합물(35 mg, 31 %, 3 공정)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<538>

실시예 9

<539>

(1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[3-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]프로필]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<540>

<541>

(1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아

미노카르보닐]아미노]프로프-1-엔-1-일]벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<542> N-알릴-N'-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)요소 대신에 N-알릴-N'-[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]요소를 이용하여 실시예 8(1)과 동일한 방법으로 담황색의 비정질로서 표제 화합물(322 mg)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.19 (s, 3H) 3.48-4.06 (m, 17H) 4.34-5.08 (m, 11H) 5.98-6.11 (m, 1H) 6.44 (d, J=16.32 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.84-7.46 (m, 31H).

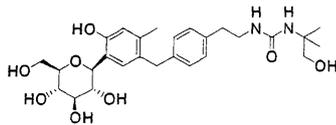
<543> ESI/APCI m/z=1014(M+H).

<544> (2) (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]프로필]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<545> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노카르보닐]아미노]프로프-1-엔-1-일]벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]프로프-1-엔-1-일]벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-D-글루시톨을 이용하여 실시예 8(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(60 mg)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<546> 실시예 10

<547> (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노카르보닐]아미노]에틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<548> (1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-[[[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<550> 클로로포름산 4-니트로페닐(0.177 g, 0.879 mmol)과 피리딘(0.071 mL, 0.88 mmol)의 클로로포름(3 mL) 용액에 빙냉하에서 (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨(0.250 g, 0.293 mmol)의 클로로포름(3 mL) 용액을 적하하고, 실온에서 20 분 교반하였다. 그 후, 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(0.209 g, 2.344 mmol)의 클로로포름(3 mL) 용액, 및 디메틸술폭시드(3 mL)를 첨가하여 동온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 유기층을 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 물, 염수(3회)으로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름)으로 정제하고, 담황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(0.184 g, 65 %)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.18 (s, 6H) 2.21 (s, 3H) 2.68 (t, J=6.68 Hz, 2H) 3.21-3.37 (m, 2H) 3.45-3.94 (m, 10H) 4.00 (d, J=10.88 Hz, 1H) 4.37-4.65 (m, 5H) 4.81-5.03 (m, 5H) 6.75 (s, 1H) 6.87-7.05 (m, 7H) 7.07-7.44 (m, 23H).

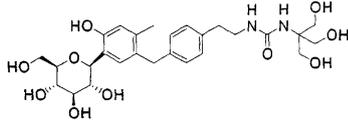
<551> (2) (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노카르보닐]아미노]에틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<553> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-[[[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨(0.184 mg, 0.190 mmol)의 메탄올(4 mL) 용액에 20 % 수산화팔라듐(0.180 g)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=17:3)로써 정제하고, 무색 분말로서 표제 화합물(57 mg, 58 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<554> 실시예 11

<555> (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]에틸]벤질]-

2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<556>

<557>

(1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<558>

2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 이용하여 실시예 10(1)과 동일한 방법으로 담황색의 비정질로서 표제 화합물(251 mg)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 2.22 (s, 3H) 2.68 (t, J=6.61 Hz, 2H) 3.24-3.35 (m, 2H) 3.41-3.99 (m, 14H) 4.00 (d, J=10.88 Hz, 1H) 4.38-4.70 (m, 5H) 4.79-5.03 (m, 5H) 5.27 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.87-7.44 (m, 30H).

<559>

<560>

(2) (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<561>

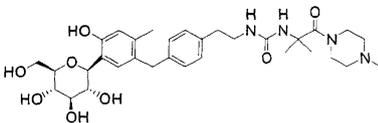
(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨을 이용하여 실시예 10(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(85 mg)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<562>

실시예 12

<563>

(1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[1-[1-(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<564>

<565>

(1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-[[[1-[1-(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<566>

2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 2-메틸-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-아민을 이용하여 실시예 10(1)과 동일한 방법으로 담황색의 비정질로서 표제 화합물(326 mg)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, 클로로포름-D) δ ppm 1.41 (s, 6H) 2.20 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.31-2.37 (m, 4H) 2.70 (t, J=6.84 Hz, 2H) 3.29-3.41 (m, 2H) 3.50-3.94 (m, 12H) 4.00 (d, J=10.88 Hz, 1H) 4.37-4.67 (m, 5H) 4.81-5.02 (m, 5H) 6.75 (s, 1H) 6.88-7.44 (m, 30H).

<567>

<568>

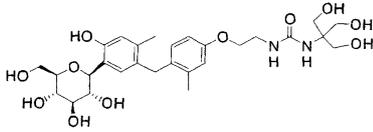
(2) (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[1-[1-(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<569>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[2-[[[1-[1-(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨을 이용하여 실시예 10(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(35 mg)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<570> 실시예 13

<571> (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]에톡시]-2-메틸벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



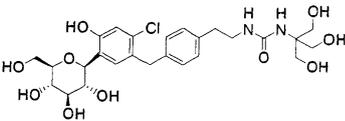
<572>

<573> 1,1'-카르보닐디이미다졸(14 mg, 0.089 mmol)의 클로로포름 용액(0.5 mL)에 (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에톡시)-2-메틸벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨(52 mg, 0.059 mmol)의 클로로포름 용액(1.5 mL)와 N-메틸모르폴린(9 mg)을 첨가하여 실온에서 15 분 교반하였다. 이어서, 반응액에 트리스(히드록시메틸)아미노메탄(21 mg, 0.177 mmol)과 N,N-디메틸포름아미드(2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 1.5 시간 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 이것을 물, 1 M 염산, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 60 mg의 잔사를 얻었다.

<574> 얻어진 잔사를 메탄올(1 mL)에 용해시키고, 20 % 수산화팔라듐(15 mg)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:에탄올:물=10:2:1)로써 정제하여 무색 분말의 표제 화합물(30 mg, 86 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<575> 실시예 14

<576> (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]에틸]벤질]-2-히드록시페닐]-D-글루시톨의 제조



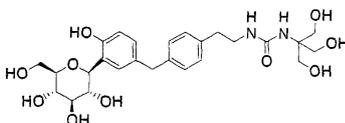
<577>

<578> 1,1'-카르보닐디이미다졸(10.8 mg, 0.0669 mmol)의 클로로포름 용액(1 mL)에 (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-(벤질옥시)-4-클로로페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨(39.0 mg, 0.0446 mmol)의 클로로포름 용액(1 mL)와 N-메틸모르폴린(7.36 μL)을 첨가하고, 실온에서 10 분 교반하였다. 이어서, 반응액에 트리스(히드록시메틸)아미노메탄(16.2 mg, 0.134 mmol)과 N,N-디메틸포름아미드(1 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 2 시간 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 이것을 물, 1 M 염산, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 41.2 mg의 잔사를 얻었다.

<579> 얻어진 잔사(22.3 mg, 0.022 mmol)를 클로로포름(250 μL)과 에탄티올(250 μL)에 용해시키고, 빙냉하에서 BF₃·Et₂O(50 μL)를 첨가하여 동온에서 2 시간 교반하였다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산에틸:에탄올:물=10:2:1~메탄올)로써 정제하여 무색의 비정질로서 표제 화합물(10.8 mg, 86 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<580> 실시예 15

<581> (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]에틸]벤질]-2-히드록시페닐]-D-글루시톨의 제조



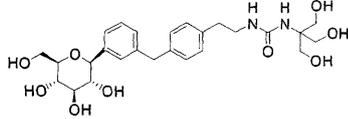
<582>

<583> (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에톡시)-2-메틸벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨 대신에 (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-(벤질옥시)-4-클로로페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨의 제조

라-O-벤질-D-글루시톨을 이용하여 실시예 13과 동일한 방법으로 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(8.5 mg, 93 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<584> 실시예 16

<585> (1S)-1,5-안히드로-1-[3-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]에틸]벤질]페닐]-D-글루시톨의 제조

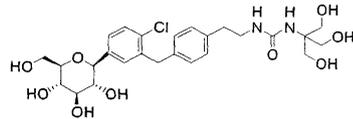


<586>

<587> (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에톡시)-2-메틸벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨 대신에 (1S)-1-[3-[4-(2-아미노에틸)벤질]-4-클로로페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨을 이용하여 실시예 13과 동일한 방법으로 표제 조화합물로 만든 후, HPLC(0.025 % 아세트산 수용액:아세토니트릴=3:1, YMC-Pack ODS-AM 150×10 mm I.D., 5.0 mL/분., λ=210 nm)을 이용하여 정제를 행하여 무색 비정질로서 표제 화합물(13 mg, 15 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<588> 실시예 17

<589> (1S)-1,5-안히드로-1-[4-클로로-3-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]에틸]벤질]페닐]-D-글루시톨의 제조



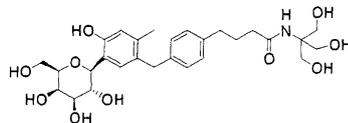
<590>

<591> (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-(벤질옥시)-4-클로로페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨 대신에 (1S)-1-[3-[4-(2-아미노에틸)벤질]-4-클로로페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-D-글루시톨을 이용하여 실시예 14와 동일한 방법으로 표제 조화합물로 만든 후, HPLC(0.025 % 아세트산 수용액:아세토니트릴=7:3, Waters Sunfire Prep C, 150×19 mm I.D., 8.0 mL/분., λ=210 nm)을 이용하여 정제를 행하고, 무색 비정질로서 표제 화합물(12 mg, 17 %)를 얻었다.

<592> NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<593> 실시예 18

<594> (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-[4-[4-[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]-4-옥소부틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-갈락시톨의 제조



<595>

<596> 실시예 3과 동일한 방법으로 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-[(1E)-3-카르복시프로프-1-엔-1-일]벤질]-4-메틸페닐]-D-갈락시톨(199 mg, 0.222 mmol)로부터 무색 분말의 표제 화합물(37 mg, 47 %)를 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1에 나타냈다.

<597> 또한, 화합물 19 내지 36도 상당하는 원료로부터 참고예 및 실시예에 준하여 합성하였다.

표 1a

화합물 번호	구조	NMR (용매, 메탄올-d ₄), MS
1		1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 1.81 - 1.89 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.12 - 2.18 (m, 2 H) 2.54 - 2.59 (m, 2 H) 3.38 - 3.50 (m, 3 H) 3.53 - 3.57 (m, 3 H) 3.70 (dd, J=12.15, 5.27 Hz, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 3 H) 4.51 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 4 H) 7.12 (s, 1 H). ESI m/z = 518(M+H).

표 1b

2		1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.22 (s, 3 H) 1.80 - 1.91 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.15 - 2.23 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 3.37 - 3.50 (m, 3 H) 3.51 - 3.73 (m, 6 H) 3.83 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 4 H) 7.12 (s, 1 H). ESI m/z = 556(M+Na).
3		1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.84 - 1.93 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.21 - 2.27 (m, 2 H) 2.59 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.48 (t, J=8.48 Hz, 1 H) 3.53 - 3.59 (m, 1 H) 3.70 (s, 7 H) 3.83 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.10 (m, 4 H) 7.11 (s, 1 H). ESI m/z = 572(M+Na).
4		1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.44 (s, 6 H) 1.82 - 1.90 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.19 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 2.57 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 3.37 - 3.52 (m, 2 H) 3.56 (t, J=9.17 Hz, 2 H) 3.70 (dd, J=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.82 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 4 H) 7.11 (s, 1 H). ESI m/z = 553(M+Na).
5		1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.82 - 1.91 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.61 - 2.67 (m, 2 H) 3.15 (t, J=7.11 Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.48 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 3.55 (t, J=9.17 Hz, 1 H) 3.70 (dd, J=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.83 - 3.91 (m, 3 H) 4.51 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.01 - 7.13 (m, 5 H). ESI m/z = 460(M+H).
6		1H NMR (600 MHz) δ ppm 1.74 - 1.82 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.37 - 2.42 (m, 4 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 3.15 (t, J=7.11 Hz, 2 H) 3.33 - 3.44 (m, 6 H) 3.48 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.70 (dd, J=12.15, 5.27 Hz, 1 H) 3.83 - 3.89 (m, 3 H) 4.51 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 4 H) 7.12 (s, 1 H). ESI m/z = 544(M+H).

<598>

<599>

표 1c

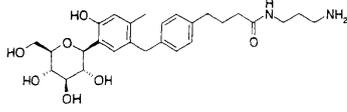
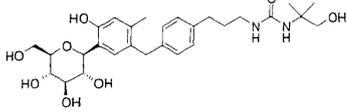
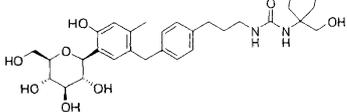
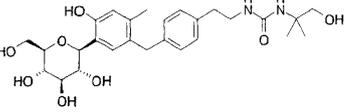
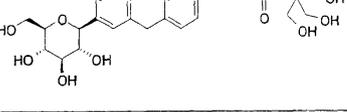
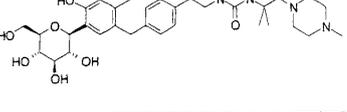
<p>7</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.77 - 1.84 (m, 2 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.58 (t, <i>J</i>=7.57 Hz, 2 H) 2.87 - 2.91 (m, 2 H) 3.24 (t, <i>J</i>=6.65 Hz, 2 H) 3.37 - 3.51 (m, 3 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.70 (dd, <i>J</i>=12.15, 5.27 Hz, 1 H) 3.84 - 3.88 (m, 3 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 4 H) 7.11 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 503(M+H).</p>
<p>8</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.23 (s, 6 H) 1.68 - 1.76 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 3.05 (t, <i>J</i>=6.88 Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.45 - 3.58 (m, 4 H) 3.70 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.83 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 2 H) 7.03 - 7.08 (m, 2 H) 7.12 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 533 (M+H), 531 (M-H).</p>
<p>9</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.70 - 1.77 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.54 - 2.62 (m, 2 H) 3.07 (t, <i>J</i>=6.88 Hz, 2 H) 3.36 - 3.60 (m, 5 H) 3.61 - 3.73 (m, 6 H) 3.82 - 3.91 (m, 3 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 4 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H). ESI <i>m/z</i>=587(M+Na).</p>
<p>10</p>		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 2.13 (s, 3 H) 2.72 (t, <i>J</i>=7.07 Hz, 2 H) 3.25 - 3.37 (m, 3 H) 3.38 - 3.80 (m, 6 H) 3.86 - 3.96 (m, 3 H) 4.56 (d, <i>J</i>=9.33 Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.03 - 7.19 (m, 5 H). ESI <i>m/z</i> = 519 (M+H), 541 (M+Na)</p>
<p>11</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.68 (t, <i>J</i>=7.34 Hz, 2 H) 3.24 - 3.32 (m, 3 H) 3.36 - 3.66 (m, 9 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 3 H) 4.52 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 7.00 - 7.14 (m, 5 H). ESI <i>m/z</i> = 552 (M+H), 574 (M+Na)</p>
<p>12</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.39 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.70 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.26 - 3.91 (m, 18 H) 4.52 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.02 - 7.14 (m, 5 H). ESI <i>m/z</i> = 616 (M+H), 637 (M+Na).</p>

표 1d

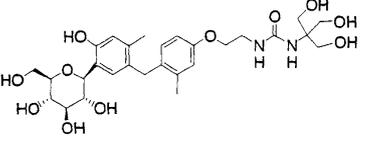
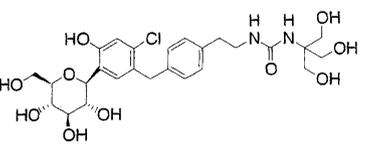
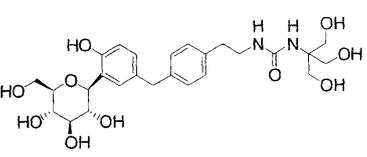
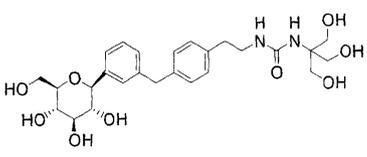
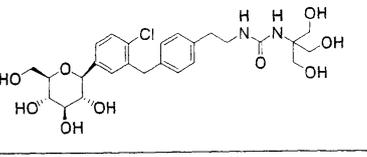
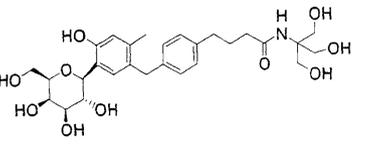
<p>13</p>		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.34 - 3.57 (m, 6 H) 3.66 (s, 6 H) 3.67 - 3.71 (m, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 3.96 (t, <i>J</i>=5.28 Hz, 2 H) 4.45 (d, <i>J</i>=9.48 Hz, 1 H) 6.58 - 6.65 (m, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.69 - 6.81 (m, 2 H) 6.90 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 581 (M+H), 603 (M+Na).</p>
<p>14</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.69 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 3.42 - 3.50 (m, 2 H) 3.60 (s, 6 H) 3.67 (dd, <i>J</i>=12.15, 5.27 Hz, 1 H) 3.83 (dd, <i>J</i>=11.92, 1.83 Hz, 1 H) 3.89 - 4.01 (m, 2 H) 4.51 (d, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.08 (s, 4 H) 7.24 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 571 (M+H), 593 (M+Na).</p>
<p>15</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.69 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 3.34 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.48 Hz, 1 H) 3.52 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 3.60 (s, 6 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.77 - 3.89 (m, 3 H) 4.52 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.70 (d, <i>J</i>=8.25 Hz, 1 H) 6.92 (dd, <i>J</i>=8.25, 1.83 Hz, 1 H) 7.09 (s, 4 H) 7.18 (d, <i>J</i>=2.29 Hz, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 537 (M+H), 559 (M+Na).</p>
<p>16</p>		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.71 (t, <i>J</i>=7.07 Hz, 2 H) 3.25 - 3.49 (m, 6 H) 3.62 (s, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.84 - 3.95 (m, 3 H) 4.09 (d, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 5 H) 7.21 - 7.31 (m, 3 H). ESI <i>m/z</i> = 521 (M+NH₄).</p>
<p>17</p>		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.71 (t, <i>J</i>=7.07 Hz, 2 H) 3.21 - 3.48 (m, 6 H) 3.61 (s, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, <i>J</i>=11.97, 5.13 Hz, 1 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 3 H) 7.12 (s, 4 H) 7.24 - 7.38 (m, 3 H). ESI <i>m/z</i> = 555 (M+H), 577 (M+Na).</p>
<p>18</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.38 (t, <i>J</i>=7.34 Hz, 2 H) 2.60 (t, <i>J</i>=7.34 Hz, 2 H) 3.56 - 3.61 (m, 6 H) 3.61 - 3.68 (m, 1 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.74 - 3.80 (m, 1 H) 3.85 - 3.91 (m, 2 H) 3.96 (d, <i>J</i>=3.21 Hz, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 4.42 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.00 - 7.09 (m, 4 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 550 (M+H), 548 (M-H).</p>

표 1e

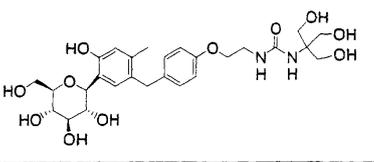
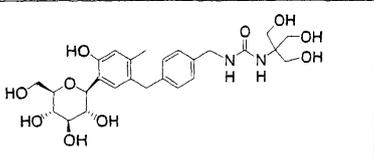
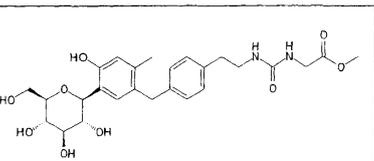
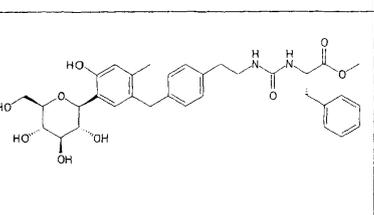
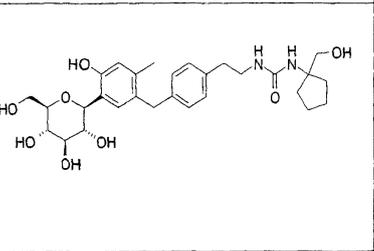
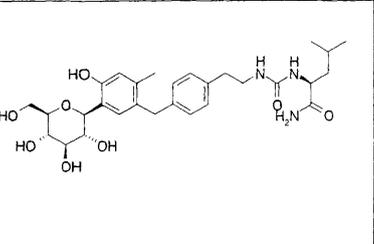
19		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 3.37 - 3.51 (m, 6 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.65 (s, 6 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 3 H) 3.95 (t, J=5.13 Hz, 2 H) 4.51 (d, J=9.33 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.80 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.01 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.10 (s, 1 H)</p>
20		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 3.38 - 3.61 (m, 4 H) 3.65 (s, 6 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 3 H) 4.22 (s, 2 H) 4.51 (d, J=9.48 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 3 H). ESI m/z = 537 (M+H).</p>
21		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.10 (s, 3 H) 2.72 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 3.29 - 3.37 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 3 H) 3.49 (t, 1 H) 3.56 (t, J=8.32 Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.81 - 3.91 (m, 5 H) 4.51 (d, J=9.64 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.00 - 7.15 (m, 5 H). ESI m/z = 541 (M+Na).</p>
22		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.66 (t, J=7.31 Hz, 2 H) 2.93 (dd, 1 H) 3.06 (dd, 1 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 3.39 - 3.45 (m, 2 H) 3.47 (t, 1 H) 3.57 (t, J=8.86 Hz, 1 H) 3.62 - 3.75 (m, 4 H) 3.87 (t, J=5.44 Hz, 3 H) 4.47 - 4.59 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 4 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H) 7.18 - 7.30 (m, 3 H). ESI m/z = 631 (M+Na).</p>
23		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.54 - 1.77 (m, 8 H) 2.07 (s, 3 H) 2.67 (t, J=7.11 Hz, 2 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 3.53 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 3.56 (s, 2 H) 3.68 (dd, J=11.92, 5.50 Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI m/z = 567 (M+Na). 543 (M-H).</p>
24		<p>¹H NMR (600 MHz, 메탄올-d₃) δ ppm 0.87 - 0.96 (m, 6 H) 1.40 - 1.55 (m, 2 H) 1.61 - 1.70 (m, 1 H) 2.08 (s, 3 H) 2.69 (t, J=7.11 Hz, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.25 Hz, 1 H) 3.54 (t, J=9.17 Hz, 1 H) 3.68 (dd, J=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.18 (dd, J=10.32, 4.81 Hz, 1 H) 4.50 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.97 - 7.11 (m, 5 H). ESI m/z = 582 (M+Na). 558 (M-H).</p>

표 1f

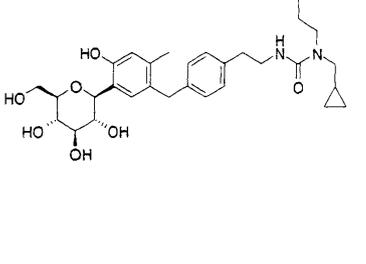
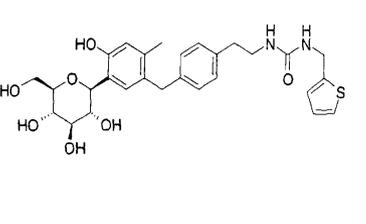
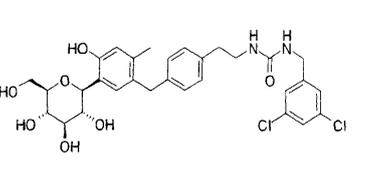
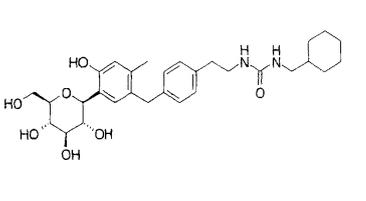
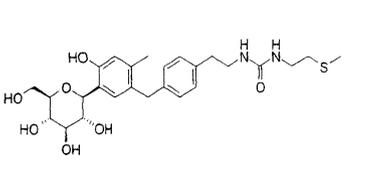
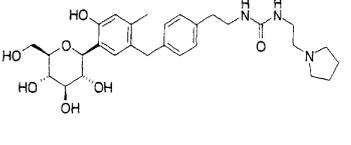
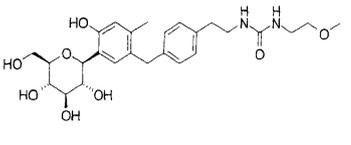
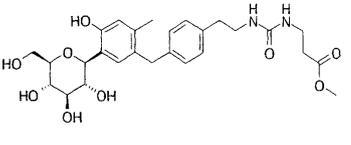
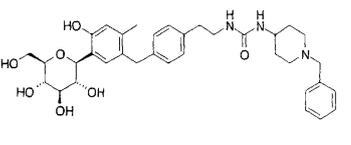
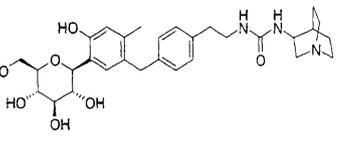
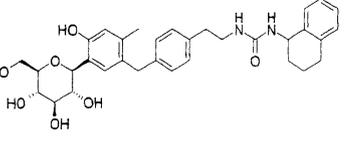
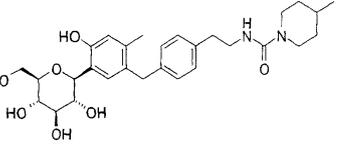
25		<p>¹H NMR (600 MHz, 메탄올 -d₃) δ ppm 0.16 (q, 2 H) 0.44 (q, J=5.96 Hz, 2 H) 0.83 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 0.86 - 0.96 (m, 1 H) 1.45 - 1.54 (m, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 2.72 (t, J=7.34 Hz, 2 H) 3.08 (d, J=6.42 Hz, 2 H) 3.17 (t, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, 1 H) 3.69 (dd, J=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.01 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.11 (s, 1 H). ESI m/z = 565 (M+Na). 541 (M-H).</p>
26		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.69 (t, J=7.11 Hz, 2 H) 3.29 - 3.33 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, J=9.40 Hz, 1 H) 3.68 (dd, J=11.92, 5.50 Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 4.49 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.87 - 6.91 (m, 2 H) 7.01 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.22 (dd, J=4.36, 2.06 Hz, 1 H). ESI m/z = 565 (M+Na). 541 (M-H).</p>
27		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.70 (t, J=6.88 Hz, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 3.53 (t, 1 H) 3.68 (dd, J=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.81 - 3.88 (m, 3 H) 4.23 (s, 2 H) 4.49 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.21 (d, 2 H) 7.27 (d, 1 H). ESI m/z = 605 (M+H). 603 (M-H).</p>
28		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 0.82 - 0.96 (m, 2 H) 1.13 - 1.30 (m, 3 H) 1.31 - 1.42 (m, 1 H) 1.60 - 1.77 (m, 5 H) 2.07 (s, 3 H) 2.68 (t, J=7.11 Hz, 2 H) 2.89 (d, J=6.88 Hz, 2 H) 3.23 - 3.32 (m, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.46 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, J=9.17 Hz, 1 H) 3.68 (dd, J=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI m/z = 543 (M+H). 541 (M-H).</p>
29		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.03 - 2.11 (m, 6 H) 2.52 (t, J=6.88 Hz, 2 H) 2.69 (t, J=7.11 Hz, 2 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.47 (t, 1 H) 3.53 (t, 1 H) 3.68 (dd, J=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI m/z = 543 (M+Na). 519 (M-H).</p>

표 1g

<p>30</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.77 (ddd, <i>J</i>=6.76, 3.32, 3.21 Hz, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 - 2.57 (m, 6 H) 2.69 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.22 (t, <i>J</i>=6.65 Hz, 2 H) 3.29 - 3.33 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.53 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=12.15, 5.27 Hz, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.09 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 544 (M+H). 542 (M-H).</p>
<p>31</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.68 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.23 (t, <i>J</i>=5.50 Hz, 2 H) 3.24 - 3.33 (m, 5 H) 3.35 - 3.43 (m, 4 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 3.68 (dd, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 527 (M+Na). 503 (M-H).</p>
<p>32</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.45 (t, <i>J</i>=6.42 Hz, 2 H) 2.67 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.21 (t, <i>J</i>=6.88 Hz, 2 H) 3.30 - 3.35 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, 1 H) 3.54 (dd, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.80 - 3.90 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 555 (M+Na). 531 (M-H).</p>
<p>33</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.37 - 1.50 (m, 2 H) 1.80 - 1.89 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.31 (br. s., 2 H) 2.67 (t, <i>J</i>=6.88 Hz, 2 H) 2.88 (br. s., 2 H) 3.25 - 3.34 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 2 H) 3.54 (t, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 3 H) 3.79 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 5 H). ESI <i>m/z</i> = 620 (M+H). 618 (M-H).</p>
<p>34</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.40 - 1.80 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.35 - 2.42 (m, 1 H) 2.66 - 2.82 (m, 5 H) 3.14 - 3.21 (m, 1 H) 3.29 - 3.35 (m, 4 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.94 Hz, 1 H) 3.53 (t, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 2 H) 3.81 - 3.88 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.11 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 556 (M+H). 554 (M-H).</p>

<604>

표 1h

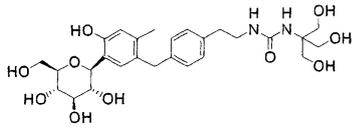
<p>35</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.72 (m, 1 H) 1.73 - 1.80 (m, 1 H) 1.80 - 1.88 (m, 1 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.07 (s, 3 H) 2.65 - 2.81 (m, 4 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.31 - 3.42 (m, 3 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.02 (d, <i>J</i>=8.25 Hz, 3 H) 7.05 - 7.12 (m, 6 H). ESI <i>m/z</i> = 599 (M+Na). 575 (M-H).</p>
<p>36</p>		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 0.91 (d, <i>J</i>=6.42 Hz, 3 H) 0.96 - 1.05 (m, 2 H) 1.47 - 1.56 (m, 1 H) 1.58 (d, <i>J</i>=15.13 Hz, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 2.65 - 2.73 (m, 4 H) 3.27 - 3.31 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, <i>J</i>=9.40 Hz, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.50 Hz, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 3 H) 3.89 (d, <i>J</i>=12.84 Hz, 2 H) 4.50 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.00 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 551 (M+Na). 527 (M-H).</p>

<605>

<606>

실시예 11-1(실시예 11의 화합물의 다른 제조법)

<607> (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]에틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<608>
<609> (1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-[2-아세톡시-5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<610> 1,1'-카르보닐디이미다졸(7.30 mg, 0.045 mmol)의 클로로포름 용액(300 μL)에 (1S)-1-[5-[4-(2-아미노에틸)벤질]-2-아세톡시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-D-글루시톨(18.4 mg, 0.030 mmol)의 클로로포름 용액(150 μL)과 N-메틸모르폴린(4.95 μL, 0.045 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30 분 교반하였다. 이어서, 반응액에 트리스(히드록시메틸)아미노메탄(10.9 mg, 0.09 mmol)과 N,N-디메틸포름아미드(150 μL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 아세트산에틸을 첨가하고, 이것을 물, 1 M 염산, 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=95:5)로써 정제하고, 무색의 비정질로서 표제 화합물(7.9 mg, 35 %)를 얻었다.

<611> (2) (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노카르보닐]아미노]에틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조

<612> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-[2-아세톡시-5-[4-[2-[[[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노]카르보닐]아미노]에틸]벤질]-4-메틸페닐]-D-글루시톨(7.9 mg, 0.0104 mmol)의 메탄올(600 μL) 용액에, 2.5 wt.% 나트륨메톡시드메탄올 용액(34 μL, 0.015 mmol)을 첨가하여 실온에서 1 시간 교반하였다. 용매를 감압하에 증류 제거하여, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올)로써 정제하고, 무색의 비정질로서 표제 화합물(3.0 mg, 52 %)를 얻었다.

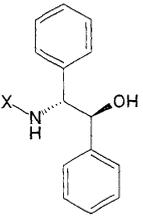
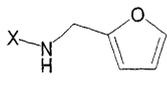
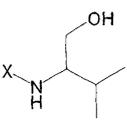
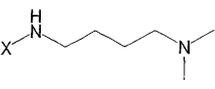
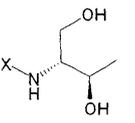
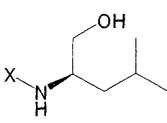
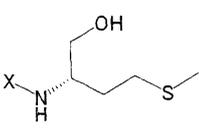
<613> 상당하는 아민을 이용함으로써 실시예 11-1과 동일한 방법으로 화합물 37 내지 188을 합성하였다.

표 2a

화합물 번호		분자식	이론치 MS	MS (M+H) 또는 (M+Na)	MS (M-H)	이온화
37	X-NH ₂	C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₇	446.21	484	460	ESI
38		C ₂₈ H ₄₀ N ₂ O ₉	548.27	571	547	ESI
39		C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O ₇	502.27	525	501	ESI
40		C ₃₂ H ₃₉ N ₃ O ₈	593.27	616	592	ESI

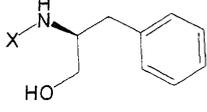
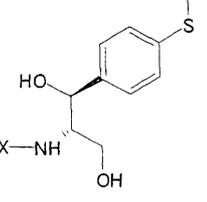
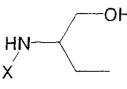
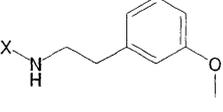
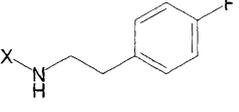
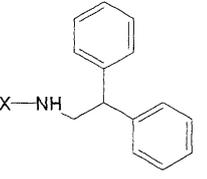
<614>

표 2b

41		C37H42N2O8	642.29	665	641	ESI
42		C28H34N2O8	526.23	527	525	ESI
43		C28H40N2O8	532.28	555	531	ESI
44		C29H43N3O7	545.31	546	544	ESI
45		C27H38N2O9	534.26	557	533	ESI
46		C29H42N2O8	546.29	569	545	ESI
47		C28H40N2O8S	564.25	587	563	ESI

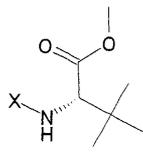
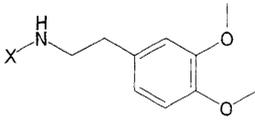
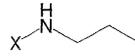
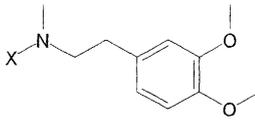
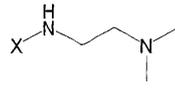
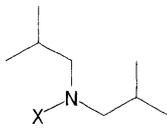
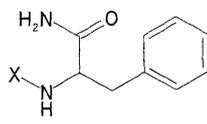
<615>

표 2c

48		C32H40N2O8	580.28	603	579	ESI
49		C33H42N2O9S	642.26	665	641	ESI
50		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
51		C32H40N2O8	580.28	603	579	ESI
52		C31H37FN2O7	568.26	591	567	ESI
53		C37H42N2O7	626.3	649	625	ESI

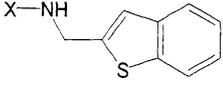
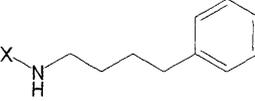
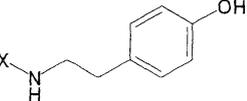
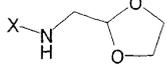
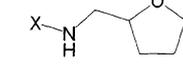
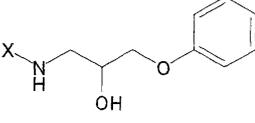
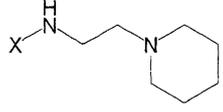
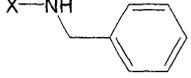
<616>

표 2d

54		C30H42N2O9	574.29	597	573	ESI
55		C33H42N2O9	610.29	633	609	ESI
56		C26H36N2O7	488.25	511	487	ESI
57		C34H44N2O9	624.3	625	623	ESI
58		C27H39N3O7	517.28	518	516	ESI
59		C31H46N2O7	558.33	581	557	ESI
60		C32H39N3O8	593.27	616	ND	ESI

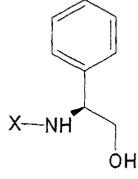
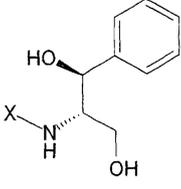
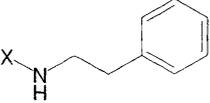
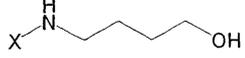
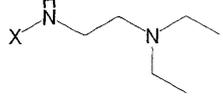
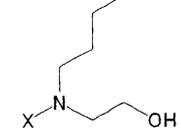
<617>

표 2e

61		C32H36N2O7S	592.22	615	591	ESI
62		C33H42N2O7	578.3	601	577	ESI
63		C31H38N2O8	566.26	589	565	ESI
64		C27H36N2O9	532.24	555	531	ESI
65		C28H38N2O8	530.26	553	529	ESI
66		C32H40N2O9	596.27	619	595	ESI
67		C30H43N3O7	557.31	558	556	ESI
68		C30H36N2O7	536.25	559	535	ESI

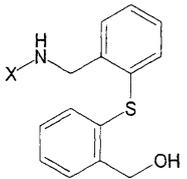
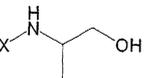
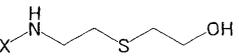
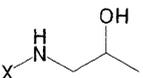
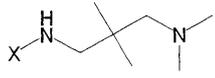
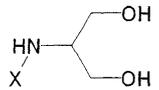
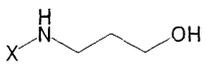
<618>

표 2f

69		C31H38N2O8	566.26	589	565	ESI
70		C32H40N2O9	596.27	619	595	ESI
71		C31H38N2O7	550.27	551	549	ESI
72		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
73		C29H43N3O7	545.31	546	544	ESI
74		C29H42N2O8	546.29	569	545	ESI

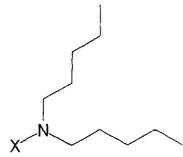
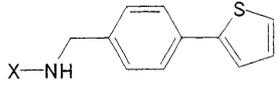
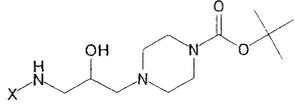
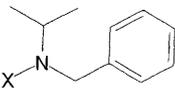
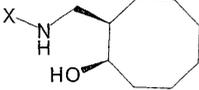
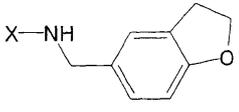
<619>

표 2g

75		C37H42N2O8S	674.27	676	673	APCI
76		C26H36N2O8	504.25	527	503	ESI
77		C28H40N2O8	532.28	555	531	ESI
78		C27H38N2O8S	550.23	573	549	ESI
79		C26H36N2O8	504.25	527	503	ESI
80		C30H45N3O7	559.33	560	558	ESI
81		C26H36N2O9	520.24	543	519	ESI
82		C26H36N2O8	504.25	527	503	ESI

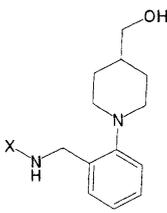
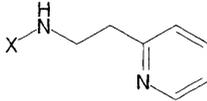
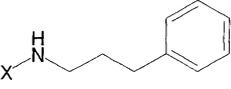
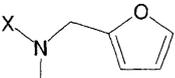
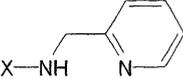
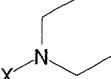
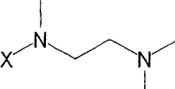
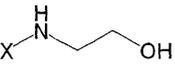
<620>

표 2h

83		C33H50N2O7	586.36	609	585	ESI
84		C34H38N2O7S	618.24	641	617	ESI
85		C35H52N4O10	688.37	689	687	ESI
86		C33H42N2O7	578.3	601	577	ESI
87		C32H46N2O8	586.33	587	585	ESI
88		C32H38N2O8	578.26	579	577	ESI

<621>

표 2i

89		C36H47N3O8	649.34	672	648	ESI
90		C30H37N3O7	551.26	574	550	ESI
91		C32H40N2O7	564.28	565	563	ESI
92		C29H36N2O8	540.25	563	539	ESI
93		C29H35N3O7	537.25	560	536	ESI
94		C27H38N2O7	502.27	503	501	ESI
95		C28H41N3O7	531.29	532	530	ESI
96		C25H34N2O8	490.23	513	489	ESI

<622>

표 2j

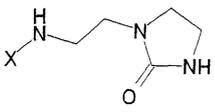
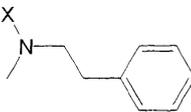
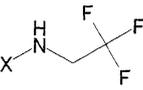
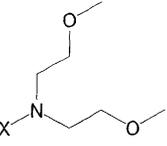
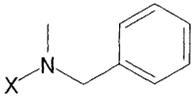
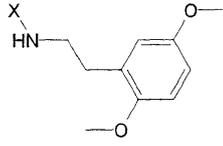
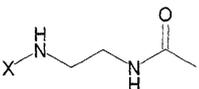
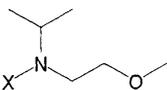
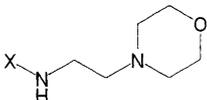
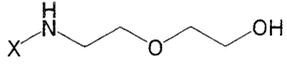
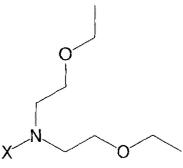
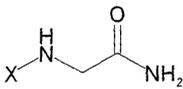
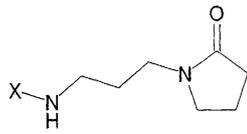
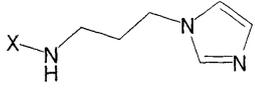
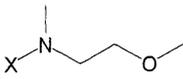
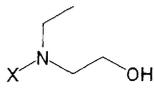
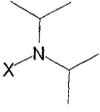
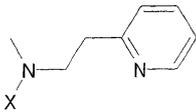
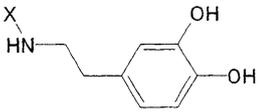
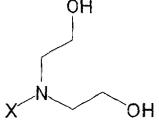
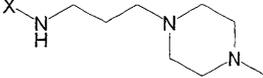
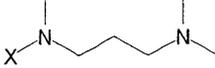
97		C28H38N4O8	558.27	559	557	ESI
98		C32H40N2O7	564.28	587	563	ESI
99		C25H31F3N2O7	528.21	551	527	ESI
100		C29H42N2O9	562.29	563	561	ESI
101		C31H38N2O7	550.27	551	549	ESI
102		C33H42N2O9	610.29	633	609	ESI
103		C27H37N3O8	531.26	554	530	ESI

표 2k

104		C29H42N2O8	546.29	569	545	ESI
105		C29H41N3O8	559.29	582	558	ESI
106		C27H38N2O9	534.26	557	533	ESI
107		C31H46N2O9	590.32	613	589	ESI
108		C25H33N3O8	503.23	504	502	ESI
109		C30H41N3O8	571.29	594	570	ESI
110		C29H38N4O7	554.27	577	553	ESI
111		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI

<624>

표 21

112		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
113		C27H38N2O7	502.27	525	501	ESI
114		C29H42N2O7	530.3	531	529	ESI
115		C31H39N3O7	565.28	588	564	ESI
116		C31H38N2O9	582.26	ND	581	ESI
117		C27H38N2O9	534.26	557	533	ESI
118		C31H46N4O7	586.34	587	ND	ESI
119		C29H43N3O7	545.31	547	544	ESI

<625>

표 2m

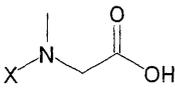
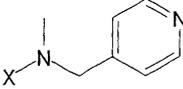
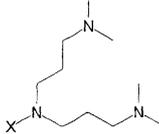
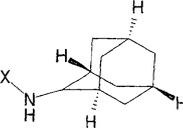
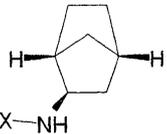
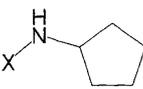
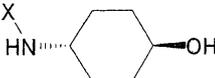
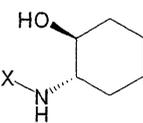
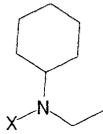
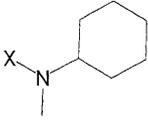
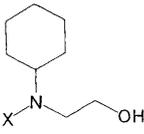
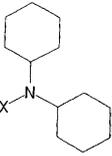
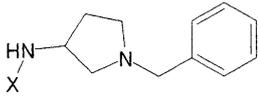
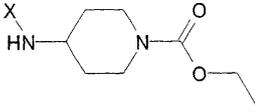
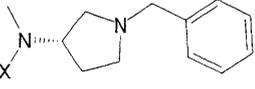
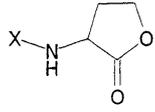
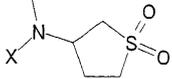
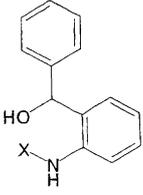
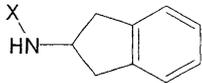
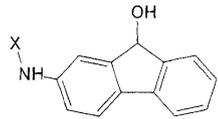
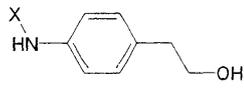
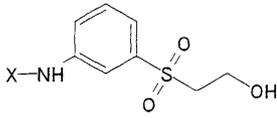
120		C26H34N2O9	518.23	ND	517	ESI
121		C30H37N3O7	551.26	574	550	ESI
122		C33H52N4O7	616.38	617	615	ESI
123		C33H44N2O7	580.31	581	579	ESI
124		C30H40N2O7	540.28	563	539	ESI
125		C28H38N2O7	514.27	537	513	ESI
126		C29H40N2O8	544.28	567	543	ESI
127		C29H40N2O8	544.28	567	543	ESI

표 2n

128		C31H44N2O7	556.31	579	555	ESI
129		C30H42N2O7	542.3	565	541	ESI
130		C31H44N2O8	572.31	595	571	ESI
131		C35H50N2O7	610.36	633	609	ESI
132		C34H43N3O7	605.31	606	604	ESI
133		C31H43N3O9	601.3	624	600	ESI
134		C35H45N3O7	619.33	620	618	ESI

<627>

표 20

135		C27H34N2O9	530.23	553	529	ESI
136		C28H38N2O9S	578.23	601	577	ESI
137		C36H40N2O8	628.28	651	627	ESI
138		C32H38N2O7	562.27	563	561	ESI
139		C36H38N2O8	626.26	649	625	ESI
140		C31H38N2O8	566.26	589	565	ESI
141		C31H38N2O10S	630.22	653	629	ESI

<628>

표 2p

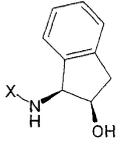
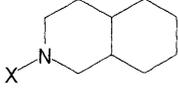
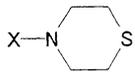
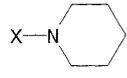
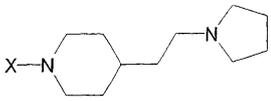
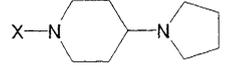
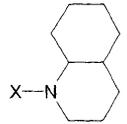
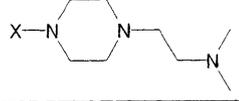
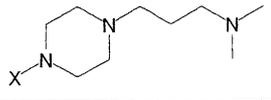
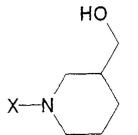
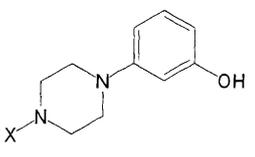
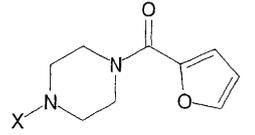
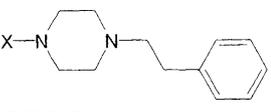
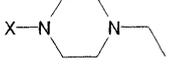
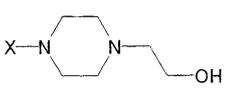
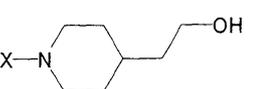
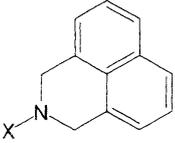
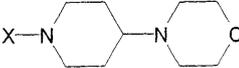
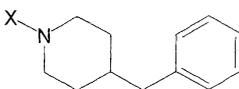
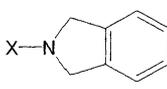
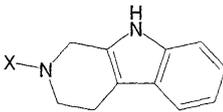
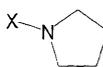
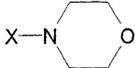
142		C32H38N2O8	578.26	601	577	ESI
143		C32H44N2O7	568.31	591	567	ESI
144		C27H36N2O7S	532.22	555	531	ESI
145		C28H38N2O7	514.27	537	513	ESI
146		C34H49N3O7	611.36	613	610	ESI
147		C32H45N3O7	583.33	585	582	ESI
148		C32H44N2O7	568.31	591	567	ESI
149		C31H46N4O7	586.34	587	585	ESI
150		C32H48N4O7	600.35	601	599	ESI

표 2q

151		C29H40N2O8	544.28	567	543	ESI
152		C33H41N3O8	607.29	630	606	ESI
153		C32H39N3O9	609.27	632	608	ESI
154		C35H45N3O7	619.33	642	618	ESI
155		C29H41N3O7	543.29	566	542	ESI
156		C29H41N3O8	559.29	560	558	ESI
157		C28H38N2O8	530.26	553	529	ESI
158		C30H42N2O8	558.29	581	557	ESI

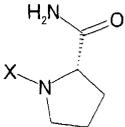
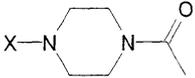
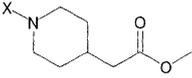
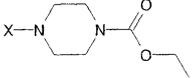
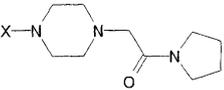
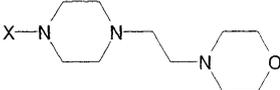
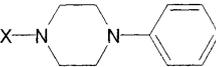
<630>

표 2r

159		C35H38N2O7	598.27	621	597	ESI
160		C32H45N3O8	599.32	622	598	ESI
161		C28H39N3O7	529.28	552	528	ESI
162		C35H44N2O7	604.31	627	603	ESI
163		C31H36N2O7	548.25	571	547	ESI
164		C34H39N3O7	601.28	624	600	ESI
165		C27H36N2O7	500.25	523	499	ESI
166		C27H36N2O8	516.25	539	515	ESI

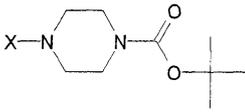
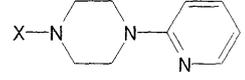
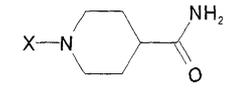
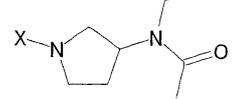
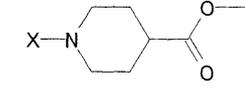
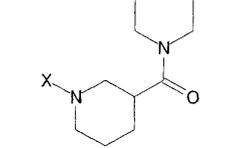
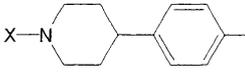
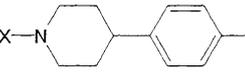
<631>

표 2s

167		C28H37N3O8	543.26	566	542	ESI
168		C29H39N3O8	557.27	580	556	ESI
169		C31H42N2O9	586.29	609	585	ESI
170		C30H41N3O9	587.28	610	586	ESI
171		C33H46N4O8	626.33	649	625	ESI
172		C33H48N4O8	628.35	651	627	ESI
173		C33H41N3O7	591.29	614	590	ESI
174		C30H40N2O9	572.27	595	571	ESI

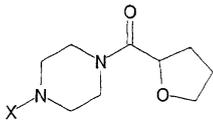
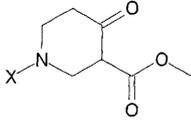
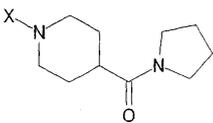
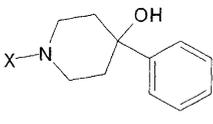
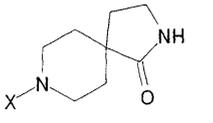
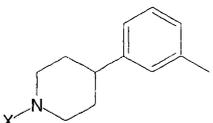
<632>

표 2t

175		C32H45N3O9	615.32	638	614	ESI
176		C32H40N4O7	592.29	593	591	ESI
177		C29H39N3O8	557.27	580	556	ESI
178		C31H43N3O8	585.3	608	584	ESI
179		C30H40N2O9	572.27	595	571	ESI
180		C33H47N3O8	613.34	636	612	ESI
181		C34H41FN2O7	608.29	631	607	ESI
182		C35H44N2O8	620.31	643	619	ESI

<633>

표 2u

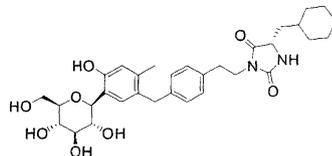
183		C32H43N3O9	613.3	636	612	ESI
184		C30H38N2O10	586.25	ND	585	ESI
185		C33H45N3O8	611.32	634	610	ESI
186		C34H42N2O8	606.29	629	605	ESI
187		C31H41N3O8	583.29	606	582	ESI
188		C35H44N2O7	604.31	627	603	ESI

<634>

<635> 또한, 에틸렌디아민 또는 N-메틸-1,3-프로판디아민을 이용하여 실시예 11-1과 동일한 방법에 의해, 화합물(II I)에 있어서 R^B가 아미노기로 치환된 알킬기인 화합물을 합성할 수 있다.

<636> 실시예 19

<637> (1S)-1,5-안히드로-1-[5-[4-[2-[(4 S)-4-(시클로헥실메틸)-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일]에틸]벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-D-글루시톨의 제조



<638>

<639> 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 대신에 3-시클로헥실-1-알라닌메틸에스테르염산염을 이용하여 실시예 11-1과 동일한 방법으로 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(5 mg, 29 %)를 얻었다.

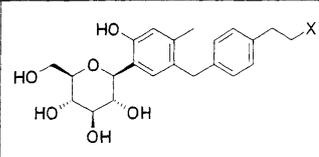
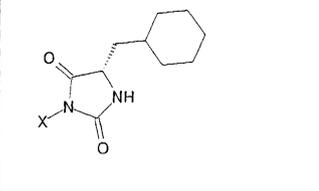
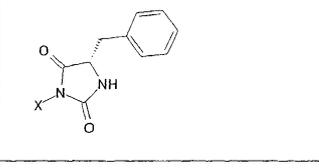
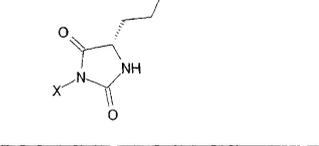
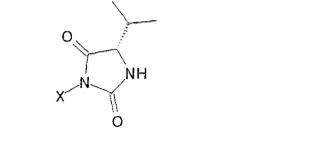
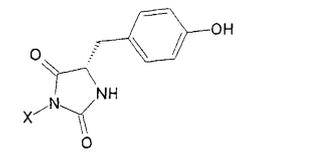
¹H NMR (600 MHz, 메탄올-D₄) δ ppm 0.81-1.00 (m, 2H) 1.31 (br. s., 3H) 1.38-1.47 (m, 1H) 1.48-1.55 (m, 1H) 1.56-1.78 (m, 4H) 2.05 (s, 3H) 2.83 (t, J=7.34 Hz, 2H) 3.28-3.33 (m, 2H) 3.35-3.43 (m, 2H) 3.46 (t, J=8.71 Hz, 1H) 3.54 (t, J=9.17 Hz, 1H) 3.57-3.71 (m, 3H) 3.81-3.88 (m, 3H) 3.96 (dd, J=9.40, 4.36 Hz, 1H) 4.50 (d, J=10.09 Hz, 1H) 6.60 (s, 1H) 7.00 (d, 2H) 7.04 (d, 2H) 7.08 (d, J=5.96 Hz, 1H).

ESI m/z=605(M+Na). 581(M-H).

<640>

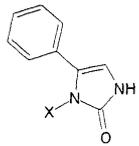
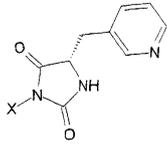
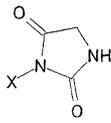
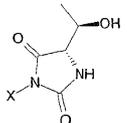
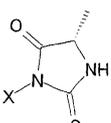
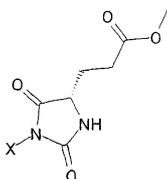
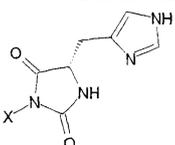
<641> 상당하는 아미노산을 이용함으로써 실시예 19와 동일한 방법으로 화합물 190 내지 202를 합성하였다.

표 3a

화합물 번호		분자식	이론치 MS	MS (M+H) 또는 (M+Na)	MS (M-H)	이온화
189		C ₃₂ H ₄₂ N ₂ O ₈	582.29	605	581	ESI
190		C ₃₂ H ₃₆ N ₂ O ₈	576.25	599	575	ESI
191		C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₈	528.25	551	527	ESI
192		C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₈	528.25	551	527	ESI
193		C ₃₂ H ₃₆ N ₂ O ₉	592.24	615	591	ESI

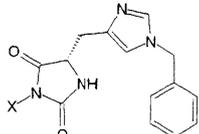
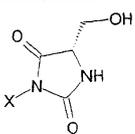
<642>

표 3b

194		C31H34N2O7	546.24	569	545	ESI
195		C31H35N3O8	577.24	600	576	ESI
196		C25H30N2O8	486.2	509	485	ESI
197		C27H34N2O9	530.23	553	529	ESI
198		C26H32N2O8	500.22	523	499	ESI
199		C29H36N2O10	572.24	595	571	ESI
200		C29H34N4O8	566.24	589	565	ESI

<643>

표 3c

201		C36H40N4O8	656.28	679	655	ESI
202		C26H32N2O9	516.21	539	515	ESI

<644>

<645>

제제 실시예

표 4

약물 함량 100 mg 정제의 처방:	
1정 중 함량:	
약물	108.35 mg
젓당-1수화물	38.65 mg
결정 셀룰로오스	22.00 mg
카르복시메틸셀룰로오스칼슘	20.00 mg
히드록시프로필셀룰로오스	10.00 mg
스테아르산마그네슘	1.00 mg
	200.00 mg

<646>

<647> 제조 방법

<648> 약물(본 발명의 화합물)을 젓당 일수화물, 결정 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 및 히드록시프로필셀룰로오스를 혼합하고, 이 혼합물을 분쇄기로 분쇄한다. 분쇄된 혼합물을 교반 조립기로 1 분간 혼합하고, 그 후 물로 4 내지 8 분간 조립한다. 얻어진 조립물을 70 °C, 40 분간 건조시킨다. 조립 건조 분말을 500 μm의 체로 체질한다. 체질 후의 조립 건조 분말과 스테아르산마그네슘을, V형 혼합기를 이용하여 30 rpm에서 3 분간 혼합한다. 로터리식 타정기를 이용하여, 얻어진 타정용 과립을 압축 성형하여 제정(製錠)한다.

표 5

정제 중량:	200 mg
정제 직경:	8 mm, 원형

<649>

<650> 시험예 1

<651> (1) 인간 SGLT1과 인간 SGLT2의 클로닝과 발현 벡터에의 도입

<652> 인간 소장 유래 mRNA로부터 인간 SGLT1 서열(NM_000343)을 역전사 후 증폭시키고, pCMV-tag5A(스트라타진사)에 도입하였다. 또한, 인간 SGLT2 서열(NM_003041)은 인간 신장 유래 mRNA로부터 동일한 방법으로 제조하고, pcDNA3.1+hygro(인비트로젠사)에 도입하였다. 각각의 클론 서열이 보고되어 있는 서열과 일치하는 것을 확인하였다.

<653> (2) 인간 SCLT1 및 인간 SCLT2를 안정적으로 발현하는 CHO-k1 세포의 제조

<654> 인간 SGLT1 및 인간 SGLT2 발현 벡터를, 리포팩토아민 2000(인비트로젠사)을 이용하여 CHO-K1 세포에 트랜스펙션하였다. SGLT 발현 세포는 500 μg/mL 농도의 제네티신(Geneticin)(SGLT1) 또는 하이그로마이신(Hygromycin) B(SGLT2)의 존재하에서 배양하여 내성주를 선택하고, 하기에 나타내는 계에 의해 당 취입 비활성을 지표로 취득하였다.

<655> (3) 세포에 있어서의 나트륨 의존적 당 취입 저해 시험

<656> 인간 SGLT1 또는 인간 SGLT2를 안정적으로 발현하는 세포를 나트륨 의존적 글루코오스 취입 활성 저해 시험에 이용하였다.

<657> 세포를 전처리용 완충액 A(SGLT1 저해에서는 200 μL, 및 SGLT2 저해에서는 2 mL) 중에서 20 분간 인큐베이션하였다. 전처리용 완충액을 제거하고, 시험 화합물을 포함하는 취입용 완충액 B(SGLT1 저해에서는 75 μL 및 SGLT2 저해에서는 200 μL)를 첨가하여 37 °C에서 30 분(SGLT1) 또는 1 시간(SGLT2) 취입 반응을 행하였다. 반응 후 세포를 세정용 완충액 C(SGLT1 저해에서는 200 μL, 및 SGLT2 저해에서는 2 mL)로 2회 세정하고, 0.2 M NaOH 용액(SGLT1 저해에서는 75 μL 및 SGLT2 저해에서는 400 μL)에 용해시켰다. 액체 신틸레이터를 첨가하여 잘 혼합한 후, microBETA(SGLT1) 또는 액체 신틸레이터(백크만 콜터사)(SGLT2)로 방사 활성을 측정하였다. 대조군으로서 시험 화합물을 포함하지 않는 취입용 완충액을 제조하였다. 또한 기초 취입용으로서 NaCl로 바꾸어 염화콜린을 포함하는 취입용 완충액 B를 제조하였다.

<658> · 전처리용 완충액 A: 140 mM 염화콜린, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES/5 mM 트리스, pH 7.4

<659> · 취입용 완충액 B: [¹⁴C]메틸 α-D-글루코피라노시드를 포함하는 1 mM의 메틸 α-D-글루코피라노시드, 140 mM

NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES/5 mM 트리스, pH 7.4

<660> · 세정용 완충액 C: 10 mM 메틸 α-D-글루코피라노시드, 140 mM 염화콜린, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES/5 mM 트리스, pH 7.4

<661> IC₅₀값을 구하는 데 있어서, 적당한 6가지 농도의 시험 화합물을 이용하고, 대조군의 당 취입량(100 %)에 대하여 당 취입량이 50 % 저해되는 시험 화합물 농도(IC₅₀값)를 산출하였다. 시험 결과를 표 6에 나타냈다.

표 6

화합물 번호	SGLT1 (nM)	SGLT2 (nM)
1	11	17
2	32	18
3	35	65
4	51	31
8	65	29
9	175	29
10	51	23
11	59	34
12	113	48
14	49	21
17	79	25
19	302	101
20	382	164
21	75	34
22	37	12
23	19	19
24	37	25
25	64	20
26	52	15
27	54	15
28	64	18
29	75	17
30	111	13
31	148	39
32	245	44
33	12	11
34	49	10
35	83	34
36	94	34

<662>

<663> 또한, 시험 화합물 농도가 100 nM에 있어서의, 대조군에 대한 당 취입 저해율을 표 7에 나타냈다.

표 7

화합물 번호	SGLT1 100 nM에서의 저해%	SGLT2 100 nM에서의 저해%
38	89	83
39	80	83
40	79	89
41	78	86
42	78	87
43	77	86
45	75	80
46	74	91
47	73	89
48	73	87
49	73	81
50	71	77
51	71	84
52	71	84
53	70	74
54	79	73
55	69	69
56	68	77
57	68	51
59	67	86
60	66	91
61	65	95
62	65	79
63	63	81
64	62	76
65	62	76
66	62	83
67	61	82
68	60	83
69	60	83
70	59	83
71	59	86
123	78	87
124	71	79
125	68	90
132	90	90
137	71	79
138	65	84
143	66	80

<664>

시험예 2

<665>

스트렙토조톡신 당뇨병 모델 래트에 있어서의 혈당값 이상 억제 작용 확인 시험

<666>

(1) 당뇨병 모델 래트의 제조

<667>

7 주령의 SD/IGS 래트(닛본 찰스 리버 가부시끼가이샤, 수컷)에 대하여 약 16 시간의 절식 후, 에테르 마취하에서 스트렙토조톡신(STZ) 50 mg/kg을 꼬리 정맥 내 투여하여 당뇨병 모델 래트를 제조하였다. 동일하게 에테르 마취하에 1.25 mmol/L 시트르산 생리 식염액 1 mL/kg을 꼬리 정맥 내 투여하여 정상 대조 래트를 제조하였다. STZ 또는 1.25 mmol/L 시트르산 생리 식염액 투여 1 주후(8 주령), 경구 글루코오스 부하 시험에 사용하였다.

<669>

(2) 경구 글루코오스 부하 시험

<670>

래트를 약 16 시간의 절식 후, 약물 투여군에는 0.5 % 카르복시메틸셀룰로오스(CMC) 수용액에 현탁시킨 약물(1 mg/kg)을, 대조군에는 0.5 % CMC 수용액만 경구 투여하였다. 투여 5 분 후에, 글루코오스 용액(2 g/kg)을 경구 투여하고, 약물 투여 전(0 시간) 및 경구 투여 0.25, 0.5, 1, 2 시간 후의 총 5 시점에서 채혈하였다.

<671>

채혈은 에테르 마취하에서 래트 안와(眼窩) 정맥동으로부터 헤파린 코팅 채혈관을 이용하여 행하고, 원심 분리 후, 혈장을 분취하였다. 혈장 중 글루코오스 농도의 정량은 글루코오스 CII 테스트 와꼬(와꼬 준야꾸 가부시끼가이샤)를 이용하여 측정하였다. 혈당값의 상승에 대한 억제 작용의 강도에 대하여, 혈당값 곡선하 면적(AUC)을, 0 시간 내지 1 시간의 억제 치료한 그룹의 혈당값에 기초하여 사다리꼴 법칙에 의해서 계산하였다. 또한, 기저값을 AUC로 공제하고, 혈당값하 면적의 증가분(Δ AUC)으로서 상기 강도를 나타내고, 대조군의 Δ AUC에서의 저하율로서 상기 강도를 나타냈다.

<672> 결과를 표 8에 나타냈다.

표 8

화합물 번호	STZ 래트 -OGTT (2g/kg)
	%저해 Δ AUC0-1h (mgh/dL) @1mg/kg
1	41.7
2	51.6
3	63.9
4	51.0
8	45.1
11	69.3
9	50.1
10	67.8
12	48.8

<673>

산업상 이용 가능성

<674>

본 발명에 의해, 소장 상피에 발현되는 SGLT1(나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1) 및 신장에 발현되는 SGLT2(나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2)를 저해하고, 소화관으로부터의 글루코오스 흡수 억제와 뇨 당 배설 작용을 함께 갖는 C-페닐글리시톨 화합물을 유효 성분으로서 포함하는 당뇨병의 예방 또는 치료제를 제공하는 것이 기대된다.