



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년10월05일
(11) 등록번호 10-0985502
(24) 등록일자 2010년09월29일

(51) Int. Cl.
C07H 17/02 (2006.01) A61K 31/7056 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7002286
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년08월07일
심사청구일자 2008년03월07일
(85) 번역문제출일자 2005년02월07일
(65) 공개번호 10-2005-0059067
(43) 공개일자 2005년06월17일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2003/010048
(87) 국제공개번호 WO 2004/014932
국제공개일자 2004년02월19일
(30) 우선권주장
JP-P-2002-00232074 2002년08월08일 일본(JP)
JP-P-2002-00321729 2002년11월05일 일본(JP)

(73) 특허권자
깃세이 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤
일본 399 나가노켄 마즈모토시 요시노 19반 48고
(72) 발명자
테라니시 히로타카
일본국 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마치 오아
자 가시와바라4365-1 깃세이 야쿠힌 교교 가부시
키키가이샤 주오겐큐쇼 내
후시미 노부히코
일본국 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마치 오아
자 가시와바라4365-1 깃세이 야쿠힌 교교 가부시
키키가이샤 주오겐큐쇼 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박종혁, 정삼영

(56) 선행기술조사문헌
US05274111 A1
WO2001016147 A1

전체 청구항 수 : 총 18 항

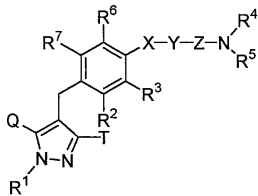
심사관 : 배여울

(54) 피라졸 유도체, 그것을 함유하는 의약 조성물, 그 의약용도 및 그 제조 중간체

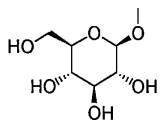
(57) 요약

본 발명은, 우수한 인간 SGLT1 활성 저해작용을 발현하고, 당뇨병, 당뇨병성 합병증, 비만증 등의 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료약으로서 유용한,

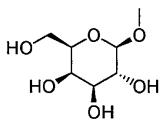
화학식



(식중 R¹은 H, 치환가능한 C₁₋₆ 알킬기 등이고; Q 및 T는 한쪽이 식



또는 식



이고, 다른쪽이 치환가능한 C₁₋₆ 알킬기 등이고; R²는 H, 할로젠 원자, OH, 치환가능한 C₁₋₆ 알킬기 등이고; X는 단결합, O 또는 S이고; Y는 단결합, C₁₋₆ 알킬렌기 등이고; Z는 CO 또는 SO₂이고; R⁴ 및 R⁵는 H, 치환가능한 C₁₋₆

알킬기 등이고; R^3 , R^6 및 R^7 은 H, 할로젠 원자 등임)으로 나타내는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 그것을 함유하는 의약 조성물 및 그 의약 용도, 및 그 제조 중간체를 제공하는 것이다.

(72) 발명자

요네쿠보 시게루

일본국 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마치 오아자 가시와바라4365-1 깃세이 야쿠힌 교교 가부시키 가이샤 슈오겐큐쇼 내

시미즈 가즈오

일본국 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마치 오아자 가시와바라4365-1 깃세이 야쿠힌 교교 가부시키 가이샤 슈오겐큐쇼 내

시바자키 도시히데

일본국 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마치 오아자 가시와바라4365-1 깃세이 야쿠힌 교교 가부시키 가이샤 슈오겐큐쇼 내

이사지 마사유키

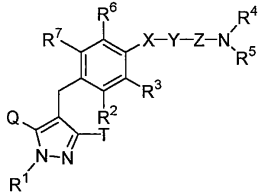
일본국 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마치 오아자 가시와바라4365-1 깃세이 야쿠힌 교교 가부시키 가이샤 슈오겐큐쇼 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염:

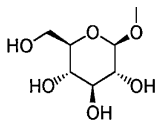
화학식 I



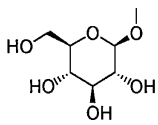
상기 식에서,

R¹은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알켄일기, 히드록시(C₂₋₆ 알킬)기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기, 치환기로서 할로겐 원자, 히드록실기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 또는 환치환기로서 할로겐 원자, 히드록실기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴(C₁₋₆ 알킬)기이고;

Q 및 T는 어느 한쪽이 식



또는 식



으로 나타내는 기이고, 다른 쪽이 C₁₋₆ 알킬기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기 또는 C₃₋₇ 시클로알킬기이고;

R²는 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록실기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알콕시)기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₂₋₆ 알콕시)기, 또는 화학식 -A-R⁸(식중의 A는 단결합, 산소 원자, 메틸렌기, 에틸렌기, -OCH₂- 또는 -CH₂O-이고, R⁸은 C₃₋₇ 시클로알킬기, C₂₋₆ 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로겐 원자, 히드록실기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시, C₂₋₆ 알켄일옥시기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기, 시아노기 및 니트로기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 또는 치환기로서 할로겐 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로아릴기임)으로 나타내는 기이고;

X는 단결합, 산소 원자 또는 황 원자이고;

Y는 단결합, C₁₋₆ 알킬렌기 또는 C₂₋₆ 알켄일렌기이고(단, 단결합의 경우, X는 단결합임);

Z는 카르보닐기 또는 술포닐기이고;

R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 하기의 치환기군 (i)로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기를 형성하고;

R^3 , R^6 및 R^7 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기 또는 C_{1-6} 알콕시기이고; 치환기군 (i)은 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술폰미드기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)술폰미드기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기, 화학식 $-CON(R^9)R^{10}$ (식중의 R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 치환기로서 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{2-6} 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로젠 원자, 히드록실기, 아미노기, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 치환기로서 할로젠 원자 및 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기, 및 치환기로서 C_{1-6} 알킬기를 가질 수도 있는 C_{1-4} 방향족 환상 아미노기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Y가 C_{1-6} 알킬렌기 또는 C_{2-6} 알켄일렌기이고, R^4 및 R^5 는 어느 한쪽이 하기의 치환기군 (i)로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 갖는 C_{1-6} 알킬기이고, 다른쪽이 수소 원자, 또는 하기의 치환기군 (i)로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이고,

치환기군 (i)은 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술폰미드기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)술폰미드기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기, 화학식 $-CON(R^9)R^{10}$ (식중의 R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 치환기로서 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{2-6} 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로젠 원자, 히드록실기, 아미노기, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 치환기로서 할로젠 원자 및 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기, 및 치환기로서 C_{1-6} 알킬기를 가질 수도 있는 C_{1-4} 방향족 환상아미노기인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R^4 및 R^5 는 어느 한쪽이 하기의 치환기군 (iA)로부터 선택되는 기를 1개 갖는 C_{1-6} 알킬기이고,

다른쪽이 수소 원자이고,

치환기군 (iA)는 화학식 $-\text{CON}(\text{R}^{9\text{A}})\text{R}^{10\text{A}}$ (식중의 $\text{R}^{9\text{A}}$ 및 $\text{R}^{10\text{A}}$ 는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 단결합이고, Y가 트리메틸렌기 또는 1-프로펜일렌기인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 5

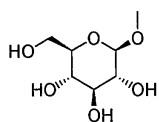
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 산소 원자이고, Y가 에틸렌기 또는 트리메틸렌기인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 6

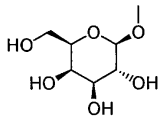
제1항에 있어서, X가 단결합이고, Y가 단결합이고, R^4 및 R^5 는 어느 한쪽이 하기의 치환기군 (iB)로부터 선택되는 동중 또는 이종의 기를 1~3 개 갖는 C_{1-6} 알킬기이고, 다른쪽이 수소 원자, 또는 하기의 치환기군 (iB)로부터 선택되는 동중 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이고, 치환기군 (iB)는 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)술파미드기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기, 화학식 $-\text{CON}(\text{R}^{9\text{B}})\text{R}^{10\text{B}}$ (식중의 $\text{R}^{9\text{B}}$ 및 $\text{R}^{10\text{B}}$ 는, 어느 한쪽이 치환기로서 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동중 또는 이종의 기를 1~3 개 갖는 C_{1-6} 알킬기이고, 다른쪽이 수소 원자, 또는 치환기로서 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동중 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상아미노기를 형성함)으로 나타내는 기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{2-6} 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로겐 원자, 히드록실기, 아미노기, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기로부터 선택되는 동중 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 치환기로서 할로겐 원자 및 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기, 및 치환기로서 C_{1-6} 알킬기를 가질 수도 있는 C_{1-4} 방향족 환상 아미노기인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 수소 원자 또는 히드록시(C_{2-6} 알킬)기이고, T가 식



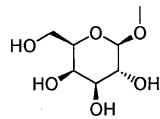
또는 식



으로 나타내는 기이고, Q가 C₁₋₆ 알킬기 또는 할로(C₁₋₆ 알킬)기이고, R³, R⁶ 및 R⁷이 수소 원자인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 8

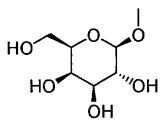
제1항 내지 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Q 또는 T의 어느 한쪽이, 식



으로 나타내는 기이고, 다른쪽이 C₁₋₆ 알킬기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기 또는 C₃₋₇ 시클로알킬기인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제7항에 있어서, T가, 식



으로 나타내는 기인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 10

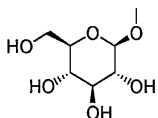
제7항에 있어서, Q가 이소프로필기인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 11

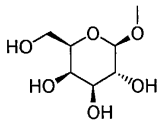
제1항의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 프로드러그에 있어서,

T가, 4위의 히드록실기가 글루코피라노실기 또는 갈락토피라노실기로 치환되어 있거나, 또는 6위의 히드록실기가 글루코피라노실기, 갈락토피라노실기, C₂₋₇ 아실기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기, 아릴(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기 또는 C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기로 치환되어 있는 하기의 기인 것을 특징으로 하는 프로드러그:

식



또는 식



으로 나타내는 기.

청구항 12

제1항에 있어서, 하기의 군으로부터 선택되는 화합물인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체:

4-[(4-{3-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필]-2-메틸페닐}메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[2-(디메틸아미노)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸]-1H-피라졸; 4-[(4-{3-[1-(2-아미노에틸카르바모일)-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸]-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸]-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필]-2-메틸페닐}메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸]-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[4-이소프로필 피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸]-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-3-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로파-1-엔일}페닐}메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(2-{1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐}메틸]-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[2-히드록시-1,1-디(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐}메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시}-2-메틸페닐}메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(2-{1-[피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐}메틸]-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐}메틸]-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐}메틸]-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐}메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-1-(3-히드록시프로필)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;

4-{[2-플루오로-4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸;

4-{[2-클로로-4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸; 및 그것들의 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, 하기의 군으로부터 선택되는 화합물인 것을 특징으로 하는 피라졸 유도체:

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(2-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(2-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;

4-{[2-플루오로-4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸; 및 그것들의 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제3항, 제6항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 제11항의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 식후 고혈당 억제제.

청구항 15

제1항 내지 제3항, 제6항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 제11항의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는, 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증, 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이

상, 아테로마성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제.

청구항 16

제1항 내지 제3항, 제6항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 제11항의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는, 내당능 이상자 또는 공복시 혈당 이상자의 당뇨병으로의 이행 저지제.

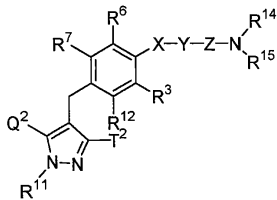
청구항 17

제1항 내지 제3항, 제6항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 제11항의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는, 갈락토스 혈증의 예방 또는 치료제.

청구항 18

하기 화학식 II로 나타내는 피라졸 유도체 또는 그 염.

화학식 II



상기 식에서,

R¹¹은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알켄일기, 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C₂₋₆알킬)기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기, 치환기로서 할로젠 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 또는 환치환기로서 할로젠 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴(C₁₋₆ 알킬)기이고;

Q² 및 T²는 어느 한쪽이 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시기 또는 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시기이고, 다른쪽이 C₁₋₆ 알킬기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기 또는 C₃₋₇ 시클로알킬기이고;

R¹²는 수소 원자, 할로젠 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알콕시)기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₂₋₆ 알콕시)기, 또는 화학식 -A-R¹⁸ (식중의 A는 단결합, 산소 원자, 메틸렌기, 에틸렌기, -OCH₂- 또는 -CH₂O-이고, R¹⁸은 C₃₋₇ 시클로알킬기, C₂₋₆ 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로젠 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₂₋₆ 알켄일옥시기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, 보호기를 가질 수도 있는 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기, 시아노기 및 니트로기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 또는 치환기로서 할로젠 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기임)으로 나타내는 기이고;

X는 단결합, 산소 원자 또는 황 원자이고;

Y는 단결합, C₁₋₆ 알킬렌기 또는 C₂₋₆ 알켄일렌기이고(단, 단결합의 경우, X는 단결합임);

Z는 카르보닐기 또는 술폰닐기이고;

R¹⁴ 및 R¹⁵은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 하기의 치환기군 (ii)로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C₁₋₆ 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기를 형성하고;

R³, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 C₁₋₆ 알콕시기이고;

치환기군 (ii)는, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, 보호기를 가질 수도 있는 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 보호기를 가질 수도 있는 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)술파미드기, C₂₋₇ 아실아미노기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기, 화학식 -CON(R¹⁹)R²⁰(식중의 R¹⁹ 및 R²⁰은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 치환기로서 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, 보호기를 가질 수도 있는 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 보호기를 가질 수도 있는 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, C₂₋₇ 아실아미노기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C₁₋₆ 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₂₋₆ 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로젠 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 치환기로서 할로젠 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기, 및 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기를 가질 수도 있는 C₁₋₄ 방향족 환상 아미노기이다;

단, 수산기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₂₋₆ 알킬)기 및 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기의 수산기의 보호기는 의 보호기는 벤질기, 메톡시메틸기, 아세틸기, 피발로일기, 벤조일기, tert-부틸디메틸실릴기, 트리아이소프로필실릴기 및 알릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고, 아미노기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기 및 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기의 아미노기의 보호기는 벤질옥시 카르보닐기, tert-부톡시 카르보닐기, 벤질기 및 트리플루오로아세틸기로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이고, 카르복시기의 보호기는 벤질기, tert-부틸디메틸실릴기 및 알릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 기이다.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 의약품으로서 유용한 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 그것을 함유하는 의약 조성물, 및 그 의약 용도, 및 그 제조 중간체에 관한 것이다.

[0002] 더욱 상세하게 기술말하면, 본 발명은 당뇨병, 내당능 이상, 공복시 혈당 이상, 당뇨병성 합병증 또는 비만증 등의 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료약으로서 유용한, 인간 SGLT1 활성 저해작용을 갖는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 그것을 함유하는 의약 조성물, 및 그 의약 용도, 및 그 제조 중간체에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 당뇨병은 식생활의 변화나 운동부족을 배경으로 한 생활습관병의 하나이다. 그 때문에, 당뇨병 환자에게는 식사

요법이나 운동요법이 실시되고 있는데, 충분한 컨트롤이나 계속적 실시가 곤란한 경우, 약물요법이 병용되고 있다. 또한, 당뇨병의 치료에 의해 만성합병증의 발증이나 진전을 저지하기 위해서는, 장기에 걸친 엄격한 혈당 컨트롤이 필요한 것이 대규모 임상시험에 의해 확인되고 있다(하기 문헌 1 및 2 참조). 더욱이, 내당능 이상이나 대혈관 장애에 관한 많은 역학연구는, 당뇨병 이외에 경계형인 내당능 이상도 대혈관 장애의 리스크 인자인 것을 나타내고 있어, 식후 고혈당 시정의 필요성이 착안되고 있다(하기 문헌 3 참조).

[0004] 현재, 최근의 당뇨병 환자수의 급증을 배경으로 당뇨병 치료약으로서 여러 약제가 개발되고 있고, 특히, 식후 고혈당 개선을 위해 소장에서의 당질의 소화·흡수를 지연시키는 α-글루코시다제 저해약 등이 사용되고 있다. 또한, 그 하나인 아카르보스는 내당능 이상자에게 적응함으로써 당뇨병의 발병을 예방 또는 지연시키는 효과가 있는 것이 보고되어 있다(하기 문헌 4 참조). 그렇지만, α-글루코시다제 저해약은 단당인 글루코스 섭취에 의한 혈당 상승에는 작용하지 않기 때문에(하기 문헌 5 참조), 최근에서의 식사 중의 당질 구성의 변화에 따라, 더욱 광범위한 당질흡수 저해작용을 나타내는 약제의 개발이 촉망되고 있다.

[0005] 한편, 당질의 흡수를 담당하는 소장에는, SGLT1(나트륨 의존성 글루코스 수송 담체 1)이 존재하는 것이 알려져 있다. 또한, 인간 SGLT1의 선천적 이상에 의한 기능부전의 환자에서는 글루코스 및 갈락토스의 흡수가 불량인 되는 것이 보고되고 있고(하기 문헌 6~8 참조), SGLT1은 글루코스와 갈락토스의 흡수에 관여하는 것이 확인되고 있다(하기 문헌 9 및 10 참조).

[0006] 또한, OLETF 래트나 스트랩토조토신 유발 당뇨병 래트에게서 SGLT1의 mRNA나 단백질이 증가하고, 글루코스 등의 흡수가 항진하고 있는 것이 확인되고 있다(하기 문헌 11 및 12 참조). 또한, 당뇨병 환자는 일반적으로 당질의 소화·흡수가 항진하고 있고, 예를 들면 인간 소장에서, SGLT1의 mRNA나 단백질이 고발현하고 있는 것이 확인되고 있다(하기 문헌 13 참조).

[0007] 그 때문에, 인간 SGLT1을 저해함으로써 소장에서의 글루코스 등의 당질흡수를 저해하여 혈당값의 상승을 억제할 수 있고, 특별하게는, 상기 작용기작에 기초하여 당질흡수를 지연시켜서 식후 고혈당의 시정이 가능하다고 생각된다. 또한, 당뇨병 환자에서의 당질흡수의 항진은, 소장에서의 SGLT1의 증가에 기인하고 있다고 예상되므로, 당뇨병의 예방 치료에는 강력한 인간 SGLT1 활성 저해작용을 갖는 약제의 조기개발이 크게 기대된다.

[0008] 문헌 1: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993년 9월, 제329권, 제14호, p.977-986;

[0009] 문헌 2: UK Prospective Diabetes Study Group, 「란셋(Lancet)」, 1998년 9월, 제352권, 제9131호, p.837-853;

[0010] 문헌 3: 토미나가 마코토, 「내분비·당뇨병과」, 2001년 11월, 제13권, 제5호, p.534-542;

[0011] 문헌 4: Jean-Louis Chiasson, 외 5명, 「란셋(Lancet)」, 2002년 6월, 제359권, 제9323호, p.2072-2077;

[0012] 문헌 5: 코다카 히로유키, 외 3명, 「일본영양·식량학회지」, 1992년, 제45권, 제1호, p.27-31;

[0013] 문헌 6: 바바 타다오, 외 1명, 「별책 일본임상 영역별 신드롬 시리즈」, 1998년, 제19호, p.552-554;

[0014] 문헌 7: 카사하라 미치히로, 외 2명, 「최신의학」, 1996년 1월, 제51권, 제1호, p.84-90;

[0015] 문헌 8: 츠치야 아리후사, 외 1명, 「일본임상」, 1997년 8월, 제55권, 제8호, p.2131-2139;

[0016] 문헌 9: 가나이 요시카즈, 「신장과 투석」, 1998년 12월, 제45권, 임시증간호, p.232-237;

[0017] 문헌 10: E. Turk, 외 4명, 「네이처(Nature)」, 1991년 3월, 제350권, p.354-356;

[0018] 문헌 11: Y. Fujita, 외 5명, 「Diabetologia」, 1998년, 제41권, p.1459-1466;

[0019] 문헌 12: J. Dyer, 외 5명, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997년, 제25권, p.479S;

[0020] 문헌 13: J.Dyer, 외 4명, 「Am. J. Physio.」, 2002년 2월, 제282권, 제2호, p.G241-G248

발명의 상세한 설명

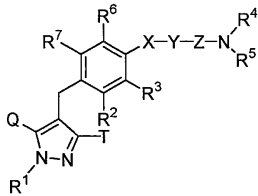
[0021] 본 발명자들은 인간 SGLT1 활성 저해작용을 발현되는 화합물을 찾아내기 위해 예의 검토한 결과, 하기 화학식 I로 나타내는 어떤 종류의 피라졸 유도체가, 하기한 바와 같이 소장에서 인간 SGLT1 저해활성을 나타내고, 우수한 혈당값의 상승억제 작용을 발휘한다는 지견을 얻고, 본 발명을 이루하기에 이르렀다.

[0022] 본 발명은, 인간 SGLT1 활성 저해작용을 발현하고, 소장에서의 글루코스 등의 당질흡수를 저해함으로써, 우수한 혈당값의 상승억제 작용을 발현하는, 신규한 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 제공하는 것이며, 또한, 그것을 함유하는 의약 조성물 및 그 의약 용도, 및 그 제조 중간체를 제공하는 것이다.

[0023] 즉 본 발명은,

[0024] (1) 하기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염:

[0025] **화학식 I**

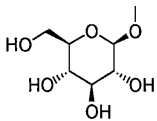


[0026]

[0027] 상기 식에서,

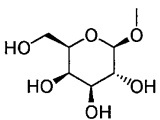
[0028] R¹은 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알켄일기, 히드록시(C₂₋₆ 알킬)기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기, 치환기로서 할로겐 원자, 히드록실기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 또는 환치환기로서 할로겐 원자, 히드록실기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴(C₁₋₆ 알킬)기이고;

[0029] Q 및 T는 어느 한쪽이 식



[0030]

[0031] 또는 식



[0032]

[0033] 으로 나타내는 기이고, 다른 쪽이 C₁₋₆ 알킬기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기 또는 C₃₋₇ 시클로알킬기 이고;

[0034] R²는 수소 원자, 할로겐 원자, 히드록실기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알킬티오기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 할로(C₁₋₆ 알콕시)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알콕시)기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₂₋₆ 알콕시)기, 또는 화학식 -A-R⁸(식중의 A는 단결합, 산소 원자, 메틸렌기, 에틸렌기, -OCH₂- 또는 -CH₂O-이고, R⁸은 C₃₋₇ 시클로알킬기, C₂₋₆ 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로겐 원자, 히드록실기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₂₋₆ 알켄일옥시기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기, 카르복시기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기, 시아노기 및 니트로기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 또는 치환기로서 할로겐 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로아릴기임)으로 나타내는 기이고;

[0035] X는 단결합, 산소 원자 또는 황 원자이고;

[0036] Y는 단결합, C₁₋₆ 알킬렌기 또는 C₂₋₆ 알켄일렌기이고(단, 단결합의 경우, X는 단결합임);

- [0037] Z는 카르보닐기 또는 술폰닐기이고;
- [0038] R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 하기의 치환기군 (i)로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기를 형성하고;
- [0039] R^3 , R^6 및 R^7 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬기 또는 C_{1-6} 알콕시기이고;
- [0040] 치환기군 (i)은 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)술파미드기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기, 화학식 $-\text{CON}(R^9)R^{10}$ (식중의 R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 치환기로서 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{2-6} 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로젠 원자, 히드록실기, 아미노기, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 치환기로서 할로젠 원자 및 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기, 및 치환기로서 C_{1-6} 알킬기를 가질 수도 있는 C_{1-4} 방향족 환상 아미노기이다;
- [0041] (2) Y가 C_{1-6} 알킬렌기 또는 C_{2-6} 알켄일렌기이고, R^4 및 R^5 는 어느 한쪽이 하기의 치환기군 (i)로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 갖는 C_{1-6} 알킬기이고, 다른쪽이 수소 원자, 또는 하기의 치환기군 (i)로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이고,
- [0042] 치환기군 (i)은 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)술파미드기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기, 화학식 $-\text{CON}(R^9)R^{10}$ (식중의 R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 치환기로서 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C_{1-6} 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C_{1-6} 알킬)우레이도기, C_{2-7} 아실아미노기, C_{1-6} 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C_{1-6} 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{2-6} 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로젠 원자, 히드록실기, 아미노기, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 치환기로서 할로젠 원자 및 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기, 치환기로서 C_{1-6} 알킬기 및 히드록시(C_{1-6} 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C_{2-6} 환상 아미노기, 및 치환기로서 C_{1-6} 알킬기를 가질 수도 있는 C_{1-4} 방향족 환상아미노기인, 상기 (1) 기재의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염;
- [0043] (3) R^4 및 R^5 는 어느 한쪽이 하기의 치환기군 (iA)로부터 선택되는 기를 1개 갖는 C_{1-6} 알킬기이고, 다른쪽이 수소 원자이고,
- [0044] 치환기군 (iA)는 화학식 $-\text{CON}(R^{9A})R^{10A}$ (식중의 R^{9A} 및 R^{10A} 는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기

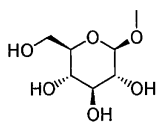
로서 C₁₋₆ 알킬기 및 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기인, 상기 (2) 기재의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0045] (4) X가 단결합이고, Y가 트리메틸렌기 또는 1-프로펜일렌기인, 상기 (1)~(3) 중 어느 하나에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염;

[0046] (5) X가 산소 원자이고, Y가 에틸렌기 또는 트리메틸렌기인, 상기 (1)~(3) 중 어느 하나에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염;

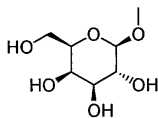
[0047] (6) X가 단결합이고, Y가 단결합이고, R⁴ 및 R⁵는 어느 한쪽이 하기의 치환기군 (iB)로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 갖는 C₁₋₆ 알킬기이고, 다른쪽이 수소 원자, 또는 하기의 치환기군 (iB)로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C₁₋₆ 알킬기이고, 치환기군 (iB)는 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)술파미드기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기, 화학식 -CON(R^{9B})R^{10B} (식중의 R^{9B} 및 R^{10B}는, 어느 한쪽이 치환기로서 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, C₂₋₇ 아실아미노기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 갖는 C₁₋₆ 알킬기이고, 다른쪽이 수소 원자, 또는 치환기로서 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, C₂₋₇ 아실아미노기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C₁₋₆ 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상아미노기를 형성함)으로 나타내는 기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₂₋₆ 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로젠 원자, 히드록실기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 치환기로서 할로젠 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기, 및 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기를 가질 수도 있는 C₁₋₄ 방향족 환상 아미노기인, 상기 (1) 기재의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염;

[0048] (7) R¹이 수소 원자 또는 히드록시(C₂₋₆ 알킬)기이고, T가 식



[0049]

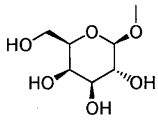
[0050] 또는 식



[0051]

[0052] 으로 나타내는 기이고, Q가 C₁₋₆ 알킬기 또는 할로(C₁₋₆ 알킬)기이고, R³, R⁶ 및 R⁷이 수소 원자인, 상기 (1)~(6) 중 어느 하나에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염;

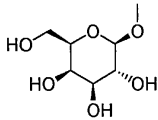
[0053] (8) Q 또는 T의 어느 한쪽이, 식



[0054]

[0055] 으로 나타내는 기이고, 다른쪽이 C₁₋₆ 알킬기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기 또는 C₃₋₇ 시클로알킬기인, 상기 (1)~(6) 중 어느 하나에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염;

[0056] (9) T가, 식



[0057]

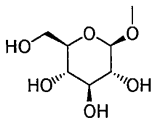
[0058] 로 나타내는 기인, 상기 (7) 또는 (8) 기재의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염;

[0059] (10) Q가 이소프로필기인, 상기 (7) 또는 (9) 기재의 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염;

[0060] (11) 상기 (1)~(10) 중 어느 하나에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 프로드러그;

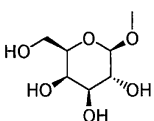
[0061] (12) T가, 4위의 히드록실기가 글루코피라노실기 또는 갈락토피라노실기로 치환되어 있거나, 또는 6위의 히드록실기가 글루코피라노실기, 갈락토피라노실기, C₂₋₇ 아실기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기, 아릴(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기 또는 C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기로 치환되어 있는 하기의 기인, 상기 (11) 기재의 프로드러그:

[0062] 식



[0063]

[0064] 또는 식



[0065]

[0066] 으로 나타내는 기;

[0067] (13) 하기의 군으로부터 선택되는 화합물인, 상기 (1) 기재의 피라졸 유도체:

[0068] 4-[(4-{3-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필]-2-메틸페닐}메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸];

[0069] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일}카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;

[0070] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[2-(디메틸아미노)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-1H-피라졸}; 4-[(4-{3-[1-(2-아미노에틸카르바모일)-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸;

[0071] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-1H-피라졸};

- [0072] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0073] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0074] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-[1-[4-이소프로필 피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0075] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0076] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-3-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로파-1-엔일)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0077] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(2-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0078] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[2-히드록시-1,1-디(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0079] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0080] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(2-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0081] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0082] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0083] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0084] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0085] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-1-(3-히드록시프로필)-5-이소프로필-4-{[4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0086] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0087] 4-{[2-플루오로-4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0088] 4-{[2-클로로-4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸; 및 그것들의 약리학적으로 허용되는 염;
- [0089] (14) 하기의 군으로부터 선택되는 화합물인, 상기 (13) 기재의 피라졸 유도체;
- [0090] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0091] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0092] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0093] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-[1-[4-메틸피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바

모일}프로필]페닐]메틸}-1H-피라졸;

- [0094] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(2-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0095] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-(2-{1-[(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸;
- [0096] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(2-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0097] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0098] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0099] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸;
- [0100] 4-{[2-플루오로-4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필]페닐]메틸}-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸; 및 그것들의 약리학적으로 허용되는 염;
- [0101] (15) 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물;
- [0102] (16) 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 인간 SGLT1 활성 저해제;
- [0103] (17) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 식후 고혈당 억제제;
- [0104] (18) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제;
- [0105] (19) 고혈당증에 기인하는 질환이 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이상, 아테로마성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증 및 통풍으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 질환인, 상기 (18) 기재의 예방 또는 치료제;
- [0106] (20) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 내당능 이상자 또는 공복시 혈당 이상자의 당뇨병으로의 이행 저지제;
- [0107] (21) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 혈중 갈락토스값의 상승에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제;
- [0108] (22) 혈중 갈락토스값의 상승에 기인하는 질환이, 갈락토스 혈증인 청구항 21 기재의 예방 또는 치료제;
- [0109] (23) 제형이 서방성 제제인 상기 (15) 기재의 의약 조성물;
- [0110] (24) 제형이 서방성제제인 상기 (16)~(22) 중 어느 하나에 기재된 제제;
- [0111] (25) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효량 투여하는 것으로 이루어지는, 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료 방법;
- [0112] (26) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그를 유효량 투여하는 것으로 이루어지는 내당능 이상자의 당뇨병으로의 이행 저지 방법;
- [0113] (27) 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료용의 의약 조성물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그의 용도;
- [0114] (28) 내당능 이상자의 당뇨병으로의 이행 저지용의 의약 조성물을 제조하기 위한, 제1항 내지 제14항 중 어느

한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그의 용도;

[0115]

(29) (A) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제자극약, 트리키프티딜펩티다제II 저해약, 디키프티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸룩토스-비스포스파타제 저해약, 피루브산 데히드로게나제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화산물 생성 저해약, 프로틴키나제C 저해약, γ -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF-B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디키프타제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소관 유래 성장 인자, 혈소관 유래 성장 인자 유사체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임A 환원 효소 저해약, 피브라이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 브로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜트리글리세리드 트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나제 저해약, 카르니틴팔미토일 트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성 효소 저해약, 저비중 리포 단백질 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 빌산 흡착약, 나트륨 공역 빌산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도키프타제 저해약, 안지오텐신 II 수용체 길항약, 엔도텔린 변환 효소 저해약, 엔도텔린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약 및 요 알칼리화 약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제를 조합하여 이루어지는 의약;

[0116]

(30) (A) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 자극약, 트리키프티딜펩티다제II 저해약, 디키프티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸룩토스비스포스파타제 저해약, 피루브산데히드로게나제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화산물 생성 저해약, 프로틴키나제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF- κ B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디키프타제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소관 유래 성장 인자, 혈소관 유래 성장 인자 유사체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드, Y-128, 자사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴코엔자임A 환원 효소 저해약, 피브라이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜트리글리세리드트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성 효소 저해약, 저비중 리포 단백질 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 빌산 흡착약, 나트륨 공역 빌산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도키프타제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도텔린 변환 효소 저해약, 엔도텔린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약 및 요 알칼리화 약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제를 유효량 투여하는 것으로 이루어지는, 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료 방법;

[0117]

(31) (A) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 자극약, 트리키프티딜펩티다제II 저해약, 디키프티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸룩토스비스포스파타제 저해약, 피루브산데히드로게나제 저해

약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화산물 생성 저해약, 프로틴키나제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF- κ B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유사체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로렉시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임A 환원 효소 저해약, 피브라이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜 트리글리세리드트랜스퍼프로틴 저해약, 리폭시게나제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성 효소 저해약, 저비중 리포 단백질 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 빌산 흡착약, 나트륨 공역 빌산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도텔린 변환 효소 저해약, 엔도텔린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약 및 요 알칼리화 약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제를 유효량 투여하는 것으로 이루어지는, 내당능 이상자의 당뇨병으로의 이행 저지 방법;

[0118]

(32) 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료용의 의약 조성물을 제조하기 위한, (A) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 자극약, 트리펩티딜펩티다제II 저해약, 디펩티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸룩토스비스포스파타제 저해약, 피루브산데히드로게나제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화산물 생성 저해약, 프로틴키나제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF- κ B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유사체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로렉시드, Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임A 환원 효소 저해약, 피브라이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜트리글리세리드트랜스퍼프로틴 저해약, 리폭시게나제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성 효소 저해약, 저비중 리포 단백질 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 빌산 흡착약, 나트륨 공역 빌산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도텔린 변환 효소 저해약, 엔도텔린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약 및 요 알칼리화 약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제의 용도;

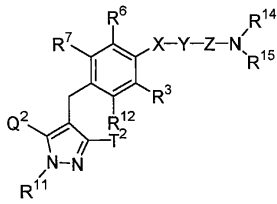
[0119]

(33) 내당능 이상자의 당뇨병으로의 이행 저지용의 의약 조성물을 제조하기 위한, (A) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 기재된 피라졸 유도체 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그, 및 (B) 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 자극약, 트리펩티딜펩티다제II 저해약, 디펩티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸룩토스-비스포스파타제 저해약, 피루브산데히드로게나제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드1-유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화산물 생성 저해약, 프로틴키나제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF- κ B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유사체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로렉시드, Y-128, 지사약,

사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임A 환원 효소 저해약, 피브라이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리파아제 저해약, 마이크로솜트리글리세리드트랜스퍼프로틴 저해약, 리폭시게나제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성 효소 저해약, 저비중 리포 단백질 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 빌산 흡착약, 나트륨 공역 빌산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕 억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도텔린 변환 효소 저해약, 엔도텔린 수용체 안타고니스트, 이뇨약, 칼슘 길항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약 및 요 알칼리화 약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제의 용도;

[0120] (34) 하기 화학식 II로 나타내는 피라졸 유도체 또는 그 염:

[0121] 화학식 II



[0122]

[0123] 상기 식에서,

[0124] R^{11} 은 수소 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알켄일기, 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C_{2-6} 알킬)기, C_{3-7} 시클로알킬기, C_{3-7} 시클로알킬(C_{1-6} 알킬)기, 치환기로서 할로겐 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 또는 환치환기로서 할로겐 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, C_{1-6} 알킬기 및 C_{1-6} 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴(C_{1-6} 알킬)기이고;

[0125] Q^2 및 T^2 는 어느 한쪽이 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시기 또는 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토포라노실옥시기이고, 다른쪽이 C_{1-6} 알킬기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, C_{1-6} 알콕시(C_{1-6} 알킬)기 또는 C_{3-7} 시클로알킬기이고;

[0126] R^{12} 는 수소 원자, 할로겐 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{1-6} 알킬티오기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 할로(C_{1-6} 알콕시)기, C_{1-6} 알콕시(C_{1-6} 알콕시)기, C_{3-7} 시클로알킬(C_{2-6} 알콕시)기, 또는 화학식 $-A-R^{18}$ (식중의 A는 단결합, 산소 원자, 메틸렌기, 에틸렌기, $-OCH_2-$ 또는 $-CH_2O-$ 이고, R^{18} 은 C_{3-7} 시클로알킬기, C_{2-6} 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로겐 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-6} 알켄일옥시기, 할로(C_{1-6} 알킬)기, 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C_{1-6} 알킬)기, 보호기를 가질 수도 있는 카르복시기, C_{2-7} 알콕시 카르보닐기, 시아노기 및 니트로기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 또는 치환기로서 할로겐 원자 및 C_{1-6} 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기임)으로 나타내는 기이고;

[0127] X는 단결합, 산소 원자 또는 황 원자이고;

[0128] Y는 단결합, C_{1-6} 알킬렌기 또는 C_{2-6} 알켄일렌기이고(단, 단결합의 경우, X는 단결합임);

[0129] Z는 카르보닐기 또는 술폰닐기이고;

[0130] R^{14} 및 R^{15} 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 하기의 치환기군 (ii)로부터 선택되는 동종 또

는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C₁₋₆알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기를 형성하고;

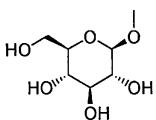
[0131] R³, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기 또는 C₁₋₆ 알콕시기이고;

[0132] 치환기군 (ii)는, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, 보호기를 가질 수도 있는 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 보호기를 가질 수도 있는 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 술파미드기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)술파미드기, C₂₋₇ 아실아미노기, C₁₋₆ 알킬술폴닐아미노기, 화학식 -CON(R¹⁹)R²⁰ (식중의 R¹⁹ 및 R²⁰은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 치환기로서 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, 보호기를 가질 수도 있는 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 보호기를 가질 수도 있는 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, C₂₋₇ 아실아미노기, C₁₋₆ 알킬술폴닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C₁₋₆ 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₂₋₆ 헤테로 시클로알킬기, 치환기로서 할로젠 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴기, 치환기로서 할로젠 원자 및 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 헤테로 아릴기, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기, 및 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기를 가질 수도 있는 C₁₋₄ 방향족 환상 아미노기이다.

[0133] 본 발명에 있어서, C₁₋₆ 알킬기란, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, tert-펜틸기, 헥실기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬기를 말한다. C₁₋₆ 알킬렌기란, 메틸렌기, 에틸렌기, 트리메틸렌기, 테트라 메틸렌기, 프로필렌기, 1,1-디메틸에틸렌기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬렌기를 말한다. 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기란 히드록실기로 치환된 상기 C₁₋₆ 알킬기를 말한다. C₂₋₆ 알킬기란 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, tert-펜틸기, 헥실기 등의 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬기를 말하며, 히드록시(C₂₋₆ 알킬)기란 2-히드록시에틸기, 3-히드록시프로필기 등의 히드록실기로 치환된 상기 C₂₋₆ 알킬기를 말한다. C₁₋₆ 알콕시기란 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, tert-펜틸옥시기, 헥실옥시기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알콕시기를 말한다. C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기란 상기 C₁₋₆ 알콕시기로 치환된 상기 C₁₋₆ 알킬기를 말한다. C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알콕시)기란 메톡시 메톡시기 등의 상기 C₁₋₆ 알콕시기로 치환된 상기 C₁₋₆ 알콕시기를 말한다. C₂₋₆ 알켄일기란 비닐기, 알릴기, 1-프로페닐기, 이소프로페닐기, 1-부테닐기, 2-부테닐기, 2-메틸알릴기 등의 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알켄일기를 말한다. C₂₋₆ 알켄일렌기란 비닐렌기, 프로펜일렌기 등의 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알켄일렌기를 말한다. C₂₋₆ 알켄일옥시기란 알릴옥시기 등의 불포화결합을 갖는 상기 C₁₋₆ 알콕시기(메톡시기를 제외함)를 말한다. C₁₋₆ 알킬티오기란 메틸티오기, 에틸티오기, 프로필티오기, 이소프로필티오기, 부틸티오기, 이소부틸티오기, sec-부틸티오기, tert-부틸티오기, 펜틸티오기, 이소펜틸티오기, 네오펜틸티오기, tert-펜틸티오기, 헥실티오기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬티오기를 말한다. 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기란 상기 C₁₋₆ 알킬기로 모노 치환된 아미노기 또는 이중 또는 동종의 상기 C₁₋₆ 알킬기로 디치환된 아미노기를 말한다. 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기란 상기 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로 모노 치환된 아미노기 또는 이중 또는 동종의 상기 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로 디치환된 아미노기를 말한다. 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기란 상기

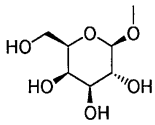
C₁₋₆ 알킬기로 모노 치환된 우레이도기 또는 이중 또는 동종의 상기 C₁₋₆ 알킬기로 디치환된 우레이도기를 말한다. 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)술폰아미드기란 상기 C₁₋₆ 알킬기로 모노 치환된 술폰아미드기 또는 이중 또는 동종의 상기 C₁₋₆ 알킬기로 디치환된 술폰아미드기를 말한다. C₂₋₇ 아실아미노기란 아세틸기, 프로피오닐기, 부틸기, 이소부틸기, 발레릴기, 피발로일기, 헥사노일기 등의 탄소수 2~7의 직쇄상 또는 분기상의 아실기로 치환된 아미노기를 말한다. C₁₋₆ 알킬술폰아미노기란 메탄술폰닐기, 에탄술폰닐기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬술폰아미노기로 치환된 아미노기를 말한다. C₃₋₇ 시클로알킬기란 시클로 프로필기, 시클로 부틸기, 시클로 펜틸기, 시클로 헥실기 또는 시클로 헵틸기를 말한다. C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기란 상기 C₃₋₇ 시클로알킬기로 치환된 상기 C₁₋₆ 알킬기를 말한다. C₃₋₇ 시클로알킬(C₂₋₆ 알콕시)기란 상기 C₃₋₇ 시클로알킬기로 치환된 상기 C₁₋₆ 알콕시기(메톡시기를 제외함)를 말한다. C₂₋₆ 헤테로 시클로알킬기란 모르폴린, 티오모르폴린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 피페리딘, 피페라진, 피라졸리딘 등으로부터 파생되는 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로부터 선택되는 동종 또는 이종의 헤테로 원자를 1~2개 결합부위 이외의 환내에 포함하는 상기 C₃₋₇ 시클로알킬기를 말한다. 할로겐 원자란 불소 원자, 염소 원자, 브롬원자 또는 요오드원자를 말한다. 할로(C₁₋₆ 알킬)기란 트리플루오로메틸기, 펜타플루오로에틸기 등의 이중 또는 동종의 1~5개의 상기 할로겐 원자로 치환된 상기 C₁₋₆ 알킬기를 말한다. 할로(C₁₋₆ 알콕시)기란, 이중 또는 동종의 1~5개의 상기 할로겐 원자로 치환된 상기 C₁₋₆ 알콕시기를 말한다. C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기란 메톡시 카르보닐기, 에톡시 카르보닐기, 프로폭시 카르보닐기, 이소프로폭시 카르보닐기, 부톡시 카르보닐기, 이소부틸옥시 카르보닐기, sec-부톡시 카르보닐기, tert-부톡시 카르보닐기, 펜틸옥시 카르보닐기, 이소펜틸옥시 카르보닐기, 네오펜틸옥시 카르보닐기, tert-펜틸옥시 카르보닐기, 헥실옥시 카르보닐기 등의 탄소수 2~7의 직쇄상 또는 분기상의 알콕시 카르보닐기를 말한다. 아릴기란 페닐기, 나프틸기 등의 1~3환성의 방향족 탄화수소기를 말한다. 아릴(C₁₋₆ 알킬)기란 상기 아릴기로 치환된 상기 C₁₋₆ 알킬기를 말한다. 헤테로 아릴기란 티아졸, 옥사졸, 이소티아졸, 이소옥사졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피라다진, 피롤, 티오펜, 이미다졸, 피라졸, 옥사디아졸, 티오디아졸, 테트라졸, 푸라잔 등으로부터 파생되는 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로부터 선택되는 동종 또는 이종의 헤테로 원자를 1~4개 결합부위 이외의 환내에 포함하는 5 또는 6원환의 헤테로 아릴기를 말한다. C₂₋₆ 환상 아미노기란 모르폴리노기, 티오 모르폴리노기, 1-아지리디닐기, 1-아제티디닐기, 1-피롤리디닐기, 피페리디노기, 1-이미다졸리디닐기, 1-피페라지닐기, 피라졸리디닐기 등의, 결합부위의 질소 원자 이외에 산소 원자, 황 원자 및 질소 원자로부터 선택되는 1개의 헤테로 원자를 환내에 가질 수도 있는, 탄소수 2~6의 5 또는 6원환의 단환성 아미노기를 말한다. C₁₋₄ 방향족 환상 아미노기란 1-이미다졸릴기, 1-피롤릴기, 피라졸릴기, 1-테트라 졸릴기 등의 결합부위의 질소 원자 이외에 질소 원자를 1~3 개 환내에 가질 수도 있는, 탄소수 1~4의 5원환의 방향족 단환성 아미노기를 말한다. 히드록실기의 보호기란 벤질기, 메톡시 메틸기, 아세틸기, 피발로일기, 벤조일기, tert-부틸디메틸실릴기, 트리이소프로필실릴기, 알릴기 등의 일반적으로 유기합성반응에서 사용되는 히드록실기의 보호기를 말한다. 아미노기의 보호기란 벤질옥시 카르보닐기, tert-부톡시 카르보닐기, 벤질기, 트리플루오로아세틸기 등의 일반적으로 유기합성반응에서 사용되는 아미노기의 보호기를 말한다. 카르복시기의 보호기란 벤질기, tert-부틸디메틸실릴기, 알릴기 등의 일반적으로 유기합성반응에서 사용되는 카르복시기의 보호기를 말한다.

[0134] 본 발명에서, 예를 들면 R¹은 수소 원자 또는 히드록시(C₂₋₆ 알킬)기가 바람직하고, 수소 원자가 더욱 바람직하다. T는 식



[0135]

[0136] 또는 식



[0137]

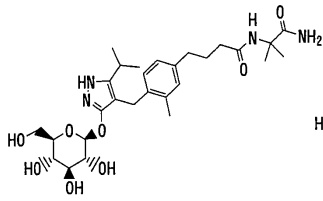
[0138] 으로 나타내는 기가 바람직하다. Q는 C₁₋₆ 알킬기 또는 할로(C₁₋₆ 알킬)기가 바람직하고, C₁₋₆ 알킬기가 더욱 바람직하다. Q에서의 C₁₋₆ 알킬기로는 에틸기 또는 이소프로필기가 바람직하고, 이소프로필기가 더욱 바람직하다.

[0139]

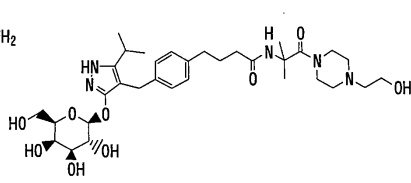
X는 단결합 또는 산소 원자이 바람직하다. 더욱이, X가 단결합인 경우, Y는 C₁₋₆ 알킬렌기 또는 C₂₋₆ 알켄일렌기가 바람직하고, 트리메틸렌기 또는 1-프로펜일렌기가 더욱 바람직하고, 또 X가 산소 원자인 경우, Y는 C₁₋₆ 알킬렌기가 바람직하고, 에틸렌기 또는 트리메틸렌기가 더욱 바람직하다. Z는 카르보닐기가 바람직하다. R²는 수소 원자, 할로젠 원자, C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알콕시)기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₂₋₆ 알콕시)기, 또는 화학식 -A-R⁸ (식중의 A 및 R⁸ 은 상기와 같은 의미임)으로 나타내는 기가 바람직하고, 수소 원자, 염소 원자, 불소 원자 또는 메틸기가 더욱 바람직하다. R⁴ 및 R⁵는 어느 한쪽이 1~3 개의 히드록실기 또는 화학식 -CON(R⁹)R¹⁰ (식중의 R⁹ 및 R¹⁰ 은 동일하거나 상이할 수 있고, 각각, 수소 원자, 또는 치환기로서 히드록실기, 아미노기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)아미노기, 모노 또는 디[히드록시(C₁₋₆ 알킬)]아미노기, 우레이도기, 모노 또는 디(C₁₋₆ 알킬)우레이도기, C₂₋₇ 아실아미노기, C₁₋₆ 알킬술폰닐아미노기 및 카르바모일기로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 C₁₋₆ 알킬기이거나, 또는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기를 갖는 C₁₋₆ 알킬기이고, 다른쪽이 수소 원자인 것이 바람직하고, 어느 한쪽이 화학식 -CON(R^{9A})R^{10A} (식중의 R^{9A} 및 R^{10A} 는 양자가 결합하여 인접하는 질소 원자와 함께, 치환기로서 C₁₋₆ 알킬기 및 히드록시(C₁₋₆ 알킬)기로부터 선택되는 기를 가질 수도 있는 C₂₋₆ 환상 아미노기를 형성함)으로 나타내는 기를 갖는 C₁₋₆ 알킬기이고, 다른쪽이 수소 원자인 것이 더욱 바람직하다. R³, R⁶ 및 R⁷은 수소 원자 또는 할로젠 원자가 바람직하고, 모두 수소 원자가 더욱 바람직하다.

[0140]

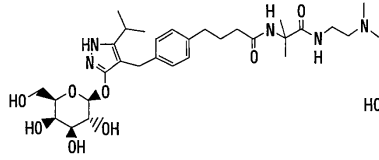
본 발명에서의 구체적인 화합물로서는, 실시예 1~116기재의 화합물 등을 예시할 수 있다. 그중에서도, 하기의 화합물 또는 그것들의 약리적으로 허용되는 염이 바람직하고,



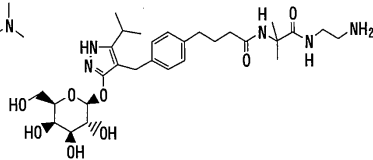
(실시예 4 4)



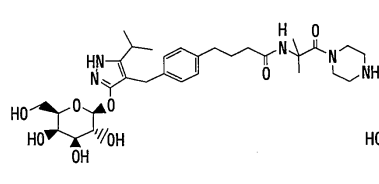
(실시예 4 8)



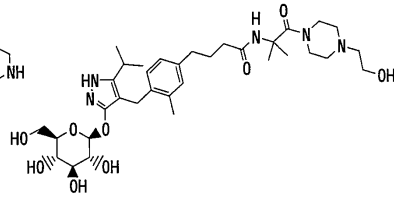
(실시예 5 2)



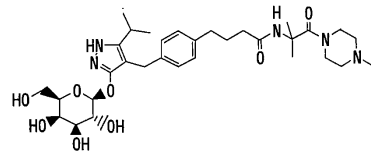
(실시예 5 6)



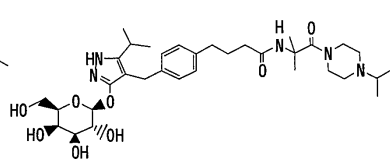
(실시예 5 7)



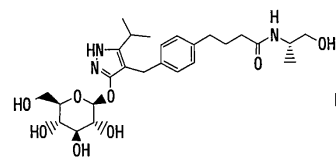
(실시예 5 9)



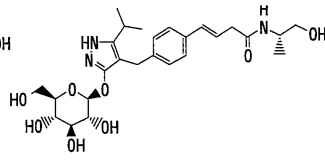
(실시예 6 1)



(실시예 6 2)

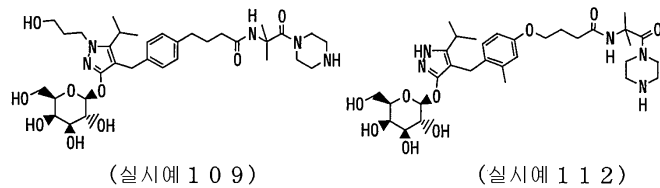
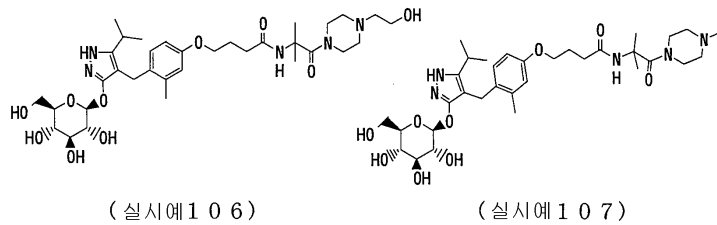
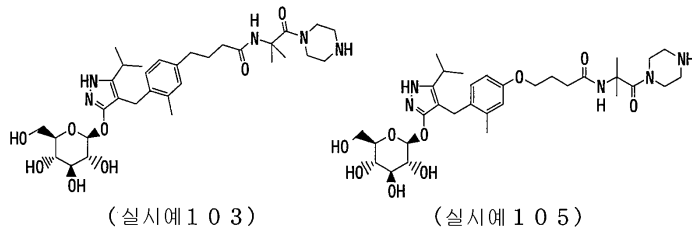
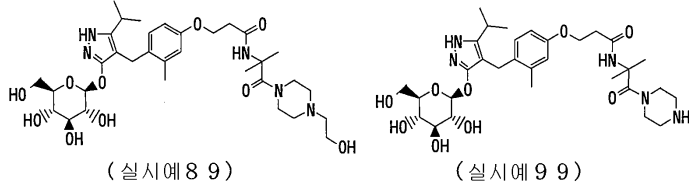
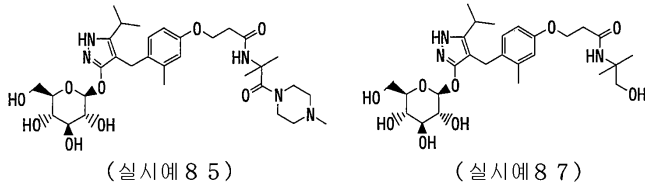


(실시예 6 6)

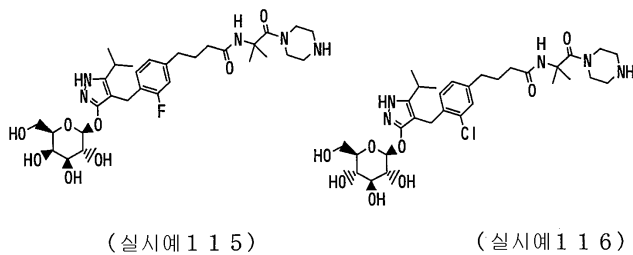


(실시예 7 3)

[0141]



[0142]



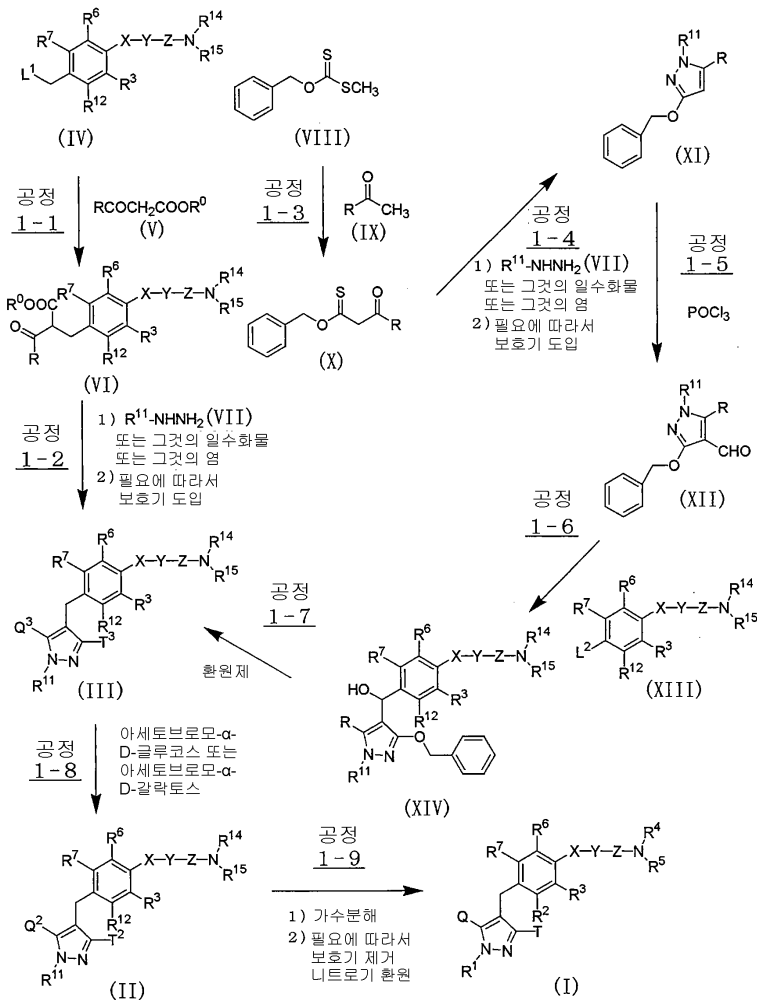
[0143]

[0144]

더욱이, 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{{4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일}카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필]페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸, 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{{4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필]페닐)메틸}-1H-피라졸, 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{{4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일}카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필]-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸, 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{{4-(3-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필]페닐)메틸}-1H-피라졸, 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{{4-(2-[1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시]-2-메틸페닐)메틸}-1H-피라졸, 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-{{4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일}카르보닐}-1-(메틸)에틸카

르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸, 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{{4-(2-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸, 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{{4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸, 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{{4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸, 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{{4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐]메틸}-1H-피라졸, 4-{{2-플루오로-4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸 또는 그것들의 약리학적으로 허용되는 염이 바람직하다.

[0145] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 화합물은, 예를 들면 이하의 방법에 따라 제조할 수 있다.



[0146]

[0147]

(식중의 L¹은 할로젠 원자, 메실 옥시기, 토실 옥시기 등의 탈리기이고, L²는 MgBr, MgCl, MgI, ZnI, ZnBr, ZnCl 또는 리튬 원자이고, R은 C₁₋₆ 알킬기, 할로(C₁₋₆ 알킬)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기 또는 C₃₋₇ 시클로알킬기 이고, R⁰는 C₁₋₆ 알킬기이고, Q³ 및 T³는 어느 한쪽이 히드록실기이고, 다른쪽이 C₁₋₆ 알킬기, 할로(C₁₋₆알킬)기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기 또는 C₃₋₇ 시클로알킬기이고, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁵, Q, Q², T, T², X, Y 및 Z는 상기와 동일한 의미를 가짐)

[0148]

공정 1-1

[0149]

상기 화학식 IV로 나타내는 벤질 화합물을 상기 화학식 V로 나타내는 케토아세트산에스테르와, 불활성 용매 중, 수소화나트륨, 칼륨tert-부톡시드 등의 염기의 존재 하에 축합시킴으로써 상기 화학식 VI으로 나타내는 화합물

을 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 불활성 용매로는, 예를 들면 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응 온도는 통상 실온~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~1 일간이다.

[0150] 공정 1-2

[0151] 상기 화학식 VI으로 나타내는 화합물을 상기 화학식 VII로 나타내는 히드라진 화합물 또는 그 1수화물 또는 그 염과 불활성 용매 중, 염기의 존재 또는 비존재 하에 축합시킨 후, 필요에 따라서 통상법에 따라 히드록실기에 보호기를 도입함으로써 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 축합 반응에 사용되는 불활성 용매로는, 예를 들면 톨루엔, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 메탄올, 에탄올, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 염기로는, 예를 들면 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 실온~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~1 일간이다. 또한, 얻어진 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체는 통상법에 따라 적당하게 그 염으로 변환한 후, 다음 공정에서 사용할 수도 있다.

[0152] 공정 1-3

[0153] 상기 화학식 VIII로 나타내는 디티오탄산에스테르 화합물을 상기 화학식 IX로 나타내는 케톤 화합물과, 불활성 용매 중에, 나트륨아미드 등의 염기의 존재 하에서 축합시킴으로써 상기 화학식 X으로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 불활성 용매로는, 예를 들면 톨루엔 등을 들 수 있다. 반응 온도는 통상 -20℃~실온이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분간~1 일간이다.

[0154] 공정 1-4

[0155] 상기 화학식 X으로 나타내는 화합물을 상기 화학식 VII로 나타내는 히드라진 화합물 또는 그 1수화물 또는 그 염과, 불활성 용매 중, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기의 존재 하에 축합시킨 후, 필요에 따라서 통상법에 따라 히드록실기에 보호기를 도입함으로써 상기 화학식 XI로 나타내는 벤질옥시피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 축합 반응에 사용되는 불활성 용매로는, 예를 들면 아세트니트릴 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~1 일간이다.

[0156] 공정 1-5

[0157] 상기 화학식 XI로 나타내는 화합물을 옥시염화인 및 N,N-디메틸포름아미드를 사용하여, 각종 용매 중, Vilsmeier 반응을 행함으로써 상기 화학식 XII로 나타내는 피라졸 알데히드 유도체를 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있다. 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분간~1 일간이다.

[0158] 공정 1-6

[0159] 상기 화학식 XII로 나타내는 화합물과 상기 화학식 XIII으로 나타내는 그리나르 시약, Reformatsky 시약 또는 리튬 시약을, 불활성 용매 중에서 축합시킴으로써 상기 화학식 XIV로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 불활성 용매로는, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응 온도는 통상 -78℃~실온이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분간~1 일간이다.

[0160] 공정 1-7

[0161] 상기 화학식 XIV로 나타내는 화합물을, 불활성 용매 중, 염산 등의 산의 존재 또는 비존재 하에, 팔라듐탄소 분말 등의 팔라듐계 촉매를 사용하여 접촉 환원하고, 상기 화학식 XIV로 나타내는 화합물이 황 원자를 포함하는 경우에는, 필요에 따라 트리플루오로아세트산 및 디메틸설파이드의 수용액 중, 통상 0℃~환류 온도에서 30 분간~1 일간 더 산처리함으로써 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 접촉 환원 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 아세트산, 이소프로판올, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 그 반응 온도는 통상 실온~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분간~1 일간이다. 또한, 얻어진 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체는 통상법에 따라 적당하게 그 염으로 변환한 후, 다음 공정에서 사용할 수도 있다.

다.

[0162] 공정 1-8

[0163] (1) 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체에서 Q³ 또는 T³의 어느 하나가 C₁₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기 또는 C₃₋₇ 시클로알킬기일 경우, 상당하는 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체를 아세토브로모- α -D-글루코스 또는 아세토브로모- α -D-갈락토스를 사용하여, 불활성 용매 중에, 탄산은, 수소화나트륨 등의 염기의 존재 하에 배당화시킴으로써 상당하는 본 발명의 상기 화학식 II로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 불활성 용매로는, 예를 들면 테트라히드로푸란, 디메톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응 온도는 통상 실온~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~1 일간이다.

[0164] (2) 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체에서 Q³ 또는 T³의 어느 하나가 할로(C₁₋₆ 알킬)기일 경우, 상당하는 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체를 아세토브로모- α -D-글루코스 또는 아세토브로모- α -D-갈락토스를 사용하여, 불활성 용매 중, 탄산칼륨 등의 염기의 존재 하에 배당화 시킴으로써 상당하는 본 발명의 상기 화학식 II로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 불활성 용매로는, 예를 들면 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응 온도는 통상 실온~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~1 일간이다.

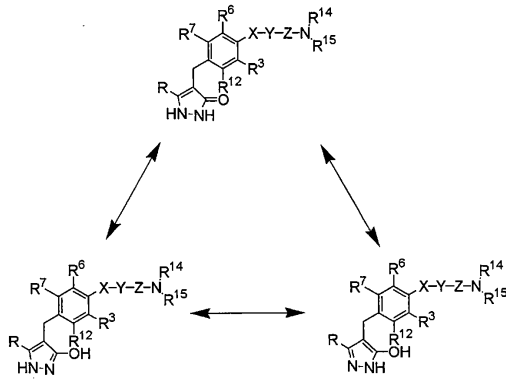
[0165] (3) 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체에 있어서 Q³ 또는 T³의 어느 하나가 C₂₋₆ 알킬기, C₁₋₆ 알콕시(C₁₋₆ 알킬)기 또는 C₃₋₇ 시클로알킬기일 경우, 상당하는 상기 화학식 III으로 나타내는 벤질피라졸 유도체를 아세토브로모- α -D-글루코스 또는 아세토브로모- α -D-갈락토스를 사용하고, 물을 포함하는 불활성 용매 중에, 수산화나트륨, 수산화 칼륨, 탄산 칼륨 등의 염기 및 벤질트리(n-부틸)암모늄 클로라이드, 벤질트리(n-부틸)암모늄 브롬마이드, 테트라(n-부틸)암모늄 황산수소염 등의 상간이동촉매의 존재 하에 배당화 시킴으로써도 상당하는 본 발명의 상기 화학식 II로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 불활성 용매로는, 예를 들면 염화메틸렌, 톨루엔, 벤조트리플루오라이드, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분간~1 일간이다.

[0166] 또한, 얻어진 상기 화학식 II로 나타내는 배당화된 벤질피라졸 유도체는 통상법에 따라 적당하게 그 염으로 변환하여 분리한 후, 다음 공정에서 사용해도 좋다.

[0167] 공정 1-9

[0168] 상기 화학식 II로 나타내는 화합물을 알칼리 가수분해시킨 후, 필요에 따라서 보호기의 제거 또는 니트로기의 환원을 행함으로써 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 가수분해 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 물, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 염기로는, 예를 들면 수산화나트륨, 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분간~1 일간이다. 상기한 바와 같이, 가수분해 후, R¹¹, R¹², R¹⁴ 및/또는 R¹⁵에 보호기를 갖는 화합물의 경우에는, 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거할 수 있다. 또한, R²에 니트로기를 갖는 상기 화학식 I의 화합물의 경우에는, 상기 반응 종료 후, 통상법에 따라, 별도 아세트산에틸 등의 불활성 용매 중에, 산화백금 등의 백금계 촉매를 사용하여 통상 실온~환류 온도에서 통상 30 분간~1 일간 접촉 환원함으로써 상당하는 아미노기를 갖는 화합물로 되게 할 수도 있다.

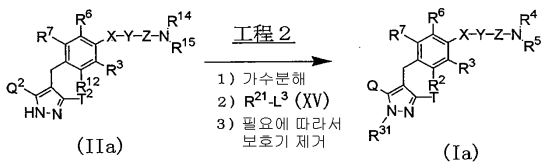
[0169] 또한, 출발 원료인 상기 화학식 III으로 나타내는 화합물 중에, R¹¹이 수소 원자인 화합물에는, 이하에 나타내는 3종류의 호변이성체가 존재하고, 반응조건의 차이에 의해 상태가 변화되지만, 상기 화학식 III으로 나타내는 화합물에는 어느 화합물도 포함된다.



[0170]

[0171] (식중의 R, R³, R⁶, R⁷, R¹², R¹⁴, R¹⁵, X, Y 및 Z는 상기와 동일한 의미를 가짐)

[0172] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 화합물 중에, R¹이 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알켄일기, 히드록시(C₂₋₆ 알킬)기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기 또는 환치환기로서 할로젠 원자, 히드록실기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴(C₁₋₆ 알킬)기인 화합물은, 예를 들면 이하의 방법에 따라 제조할 수도 있다.



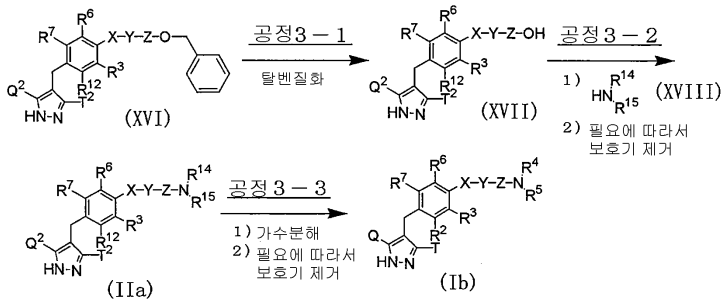
[0173]

[0174] (식중의 L³는 할로젠 원자, 메실 옥시기, 토실 옥시기 등의 탈리기이고, R²¹은 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알켄일기, 보호기를 가질 수도 있는 히드록시(C₂₋₆ 알킬)기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기 또는 환치환기로서 할로젠 원자, 보호기를 가질 수도 있는 히드록실기, 보호기를 가질 수도 있는 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴(C₁₋₆ 알킬)기이고, R³¹은 C₁₋₆ 알킬기, C₂₋₆ 알켄일기, 히드록시(C₂₋₆ 알킬)기, C₃₋₇ 시클로알킬기, C₃₋₇ 시클로알킬(C₁₋₆ 알킬)기 또는 환치환기로서 할로젠 원자, 히드록실기, 아미노기, C₁₋₆ 알킬기 및 C₁₋₆ 알콕시로부터 선택되는 동종 또는 이종의 기를 1~3 개 가질 수도 있는 아릴(C₁₋₆ 알킬)기이고, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹², R¹⁴, R¹⁵, Q, Q², T, T², X, Y 및 Z는 상기와 같은 의미를 가짐)

[0175] 공정 2

[0176] 상기 화학식 IIa로 나타내는 화합물을 상기 공정 1-9와 동일한 방법에 의해 가수분해한 후, 상기 화학식 XV로 나타내는 알킬화제를 사용하고, 불활성 용매 중, 탄산세슘, 탄산칼륨 등의 염기의 존재 하에, 필요에 따라서 촉매량의 요오드화나트륨의 존재 하에 N-알킬화하고, 보호기를 갖는 화합물의 경우에는, 필요에 따라서 통상법에 따라 적당하게 더 처리하여 보호기를 제거함으로써, 본 발명의 상기 화학식 Ia로 나타내는 피라졸 유도체를 제조할 수 있다. N-알킬화반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 아세트니트릴, 에탄올, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭사이드, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 실온~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 10분간~1일간이다.

[0177] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 화합물 중에, R¹이 수소 원자인 화합물은, 예를 들면 이하의 방법에 따라 제조할 수도 있다.



[0178]

[0179] (식중의 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹², R¹⁴, R¹⁵, Q, Q², T, T², X, Y 및 Z는 상기와 같은 의미를 가짐)

[0180] 공정 3-1

[0181] 상기 화학식 XVI으로 나타내는 화합물을 불활성 용매 중에, 팔라듐 탄소 분말 등의 팔라듐계 촉매를 사용해서 접촉 환원 하여 벤질기를 제거함으로써 상기 화학식 XVII로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 접촉 환원 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~2 일간이다.

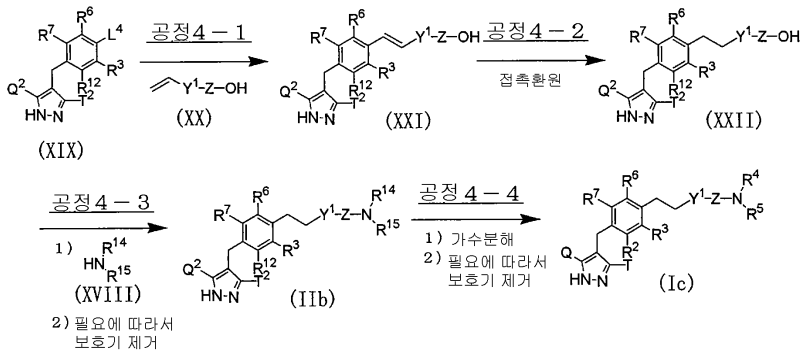
[0182] 공정 3-2

[0183] 상기 화학식 XVII로 나타내는 화합물을 불활성 용매 중에, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염, 디시클로헥실카르보디이미드 등의 축합제의 존재하, 및 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기의 존재 또는 비존재 하에, 필요에 따라 적당하게 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하고, 상기 화학식 XVIII로 나타내는 아민 유도체와 축합시킨 후, 필요에 따라서 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거함으로써, 본 발명의 상기 화학식 IIa로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 축합 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, 염화메틸렌, 테트라히드로푸란, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~2 일간이다.

[0184] 공정 3-3

[0185] 상기 화학식 IIa로 나타내는 화합물을 알칼리 가수분해시킨 후, 필요에 따라서 통상법에 따라 보호기를 제거함으로써, 본 발명의 상기 화학식 Ib로 나타내는 피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 가수분해 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 물, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 염기로는, 예를 들면 수산화나트륨, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30분~1 일간이다. 공정 1-9와 동일하게 가수분해 후, R¹², R¹⁴ 및/또는 R¹⁵에 보호기를 갖는 화합물의 경우에는, 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거할 수 있다.

[0186] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 화합물 중에, R¹이 수소 원자이고, X가 단결합이고, Y가 C₂₋₆ 알킬렌기 또는 C₂₋₆ 알켄일렌기인 화합물은, 예를 들면 이하의 방법에 따라 제조할 수도 있다.



[0187]

[0188] (식중의 L⁴는 염소 원자, 브롬원자, 요오드원자, 트리플루오로메탄술포닐옥시기 등의 탈리기이고, Y¹은 단결합 또는 C₁₋₄ 알킬렌기이고, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹², R¹⁴, R¹⁵, Q, Q², T, T² 및 Z는 상기와 동일한 의미를 가짐)

[0189]

공정 4-1

[0190]

상기 화학식 XIX로 나타내는 피라졸 유도체를 상기 화학식 XX으로 나타내는 올레핀 유도체와, 불활성 용매 중에, 팔라듐탄소 분말, 아세트산 팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐, 디벤질리덴아세톤 팔라듐, 비스트리페닐포스핀 팔라듐디클로라이드 등의 팔라듐계 촉매를 사용하여, 트리스(2-메틸페닐)포스핀, 트리페닐 포스핀 등의 포스핀 배위자의 존재 또는 비존재하, 및 트리에틸아민, 나트륨tert-부톡시드, 칼륨tert-부톡시드, 불화세슘 등의 염기의 존재 하에 Heck 반응을 행함으로써, 상기 화학식 XXI로 나타내는 피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 아세토니트릴, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~2 일간이다.

[0191]

공정 4-2

[0192]

상기 화학식 XXI로 나타내는 화합물을 불활성 용매 중, 팔라듐탄소 분말 등의 팔라듐계 촉매를 사용하여 접촉 환원함으로써 상기 화학식 XXII로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 접촉 환원 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~2 일간이다.

[0193]

공정 4-3

[0194]

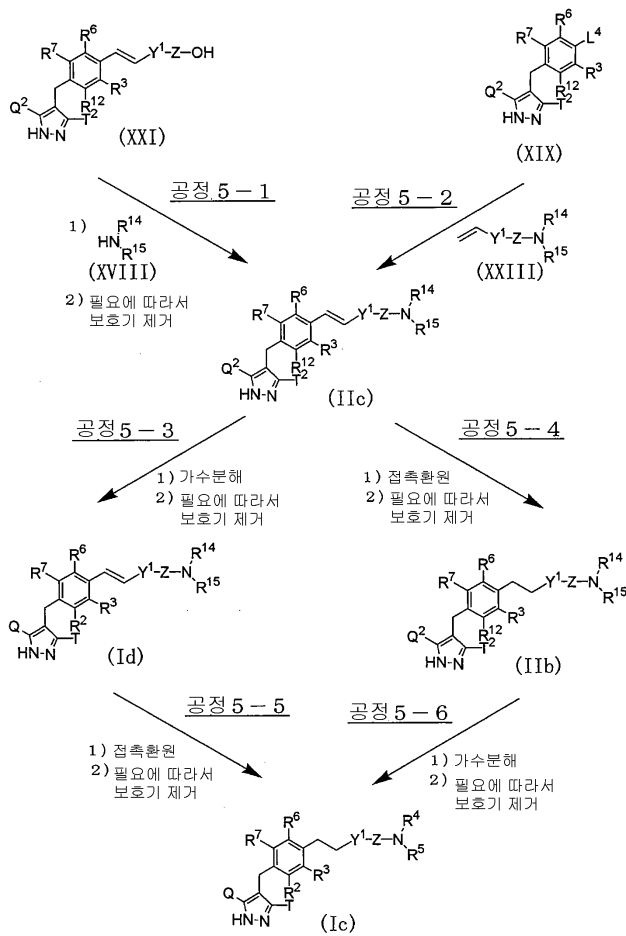
상기 화학식 XXII로 나타내는 화합물을 불활성 용매 중, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염, 디시클로헥실카르보디이미드 등의 축합제 및 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 필요에 따라서 적당하게 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하고, 상기 화학식 XVIII로 나타내는 아민 유도체와 축합시킨 후, 필요에 따라서 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거함으로써 본 발명의 상기 화학식 IIb로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 축합 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, 염화메틸렌, 테트라히드로푸란, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~2 일간이다.

[0195]

공정 4-4

[0196]

상기 화학식 IIb로 나타내는 화합물을 알칼리 가수분해시킨 후, 필요에 따라서 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거함으로써, 본 발명의 상기 화학식 Ic로 나타내는 피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 가수분해 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 물, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 염기로는, 예를 들면 수산화나트륨, 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분간~1 일간이다. 공정 1-9와 동일하게 가수분해 후, R¹², R¹⁴ 및/또는 R¹⁵에 보호기를 갖는 화합물의 경우에는, 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거할 수 있다.



[0197]

[0198] (식중의 L⁴, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹², R¹⁴, R¹⁵, Q, Q², T, T², Y¹ 및 Z는 상기와 동일한 의미를 가짐)

[0199] 공정 5-1

[0200] 상기 화학식 XXI로 나타내는 화합물을 불활성 용매 중에, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산 염, 디시클로헥실카르보디이미드 등의 축합제 및 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기의 존재 하에, 필요에 따라 적당하게 1-히드록시벤조트리아졸을 첨가하고, 상기 화학식 XVIII로 나타내는 아민 유도체와 축합시킨 후, 필요에 따라서 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거함으로써 본 발명의 상기 화학식 IIc로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 축합 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드, 염화메틸렌, 테트라히드로푸란, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~2 일간이다.

[0201] 공정 5-2

[0202] 상기 화학식 XIX으로 나타내는 피라졸 유도체를 상기 화학식 XXIII으로 나타내는 올레핀 유도체와, 불활성 용매 중에, 팔라듐탄소 분말, 아세트산 팔라듐, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐, 디벤질리덴아세톤 팔라듐, 비스트리페닐포스핀 팔라듐디클로라이드 등의 팔라듐계 촉매를 사용하여, 트리스(2-메틸페닐)포스핀, 트리페닐 포스핀 등의 포스핀 배위자의 존재 또는 비존재하, 및 트리에틸아민, 나트륨tert-부톡시드, 칼륨tert-부톡시드, 불화세슘 등의 염기의 존재 하에 Heck 반응을 행함으로써 본 발명의 상기 화학식 IIc로 나타내는 피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 아세트니트릴, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~2 일간이다.

[0203] 공정 5-3

- [0204] 상기 화학식 IIc로 나타내는 화합물을 알칼리 가수분해시킨 후, 필요에 따라서 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거함으로써 본 발명의 상기 화학식 Id로 나타내는 피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 가수분해 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 물, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 염기로는, 예를 들면 수산화나트륨, 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분간~1 일간이다. 공정 1-9와 동일하게 가수분해 후, R¹², R¹⁴ 및/또는 R¹⁵에 보호기를 갖는 화합물의 경우에는, 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거할 수 있다.
- [0205] 공정 5-4
- [0206] 상기 화학식 IIc로 나타내는 화합물을 불활성 용매 중에, 팔라듐탄소 분말 등의 팔라듐계 촉매를 사용하여 접촉 환원함으로써 상기 화학식 IIb로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 접촉 환원 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~2 일간이다.
- [0207] 공정 5-5
- [0208] 상기 화학식 Id로 나타내는 화합물을 불활성 용매 중에, 팔라듐탄소 분말 등의 팔라듐계 촉매를 사용하여 접촉 환원함으로써, 본 발명의 상기 화학식 Ic로 나타내는 화합물을 제조할 수 있다. 접촉 환원 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 아세트산에틸, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 1 시간~2 일간이다.
- [0209] 공정 5-6
- [0210] 상기 화학식 IIb로 나타내는 화합물을 알칼리 가수분해시킨 후, 필요에 따라서 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기의 제거함으로써 본 발명의 상기 화학식 Ic로 나타내는 피라졸 유도체를 제조할 수 있다. 가수분해 반응에 사용되는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 물, 그것들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 염기로는, 예를 들면 수산화나트륨, 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드 등을 들 수 있다. 그 반응 온도는 통상 0℃~환류 온도이며, 반응 시간은 사용하는 원료 물질이나 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 통상 30 분간~1 일간이다. 공정 1-9와 동일하게 가수분해 후, R¹², R¹⁴ 및/또는 R¹⁵에 보호기를 갖는 화합물의 경우에는, 통상법에 따라 적당하게 처리하여 보호기를 제거할 수 있다.
- [0211] 상기 제조 방법에서 얻어지는 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 화합물은, 관용의 분리수단인 분별재결정법, 크로마토그래피를 사용한 정제법, 용매추출법, 고상 추출법 등에 의해 단리 정제할 수 있다.
- [0212] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체는, 통상법에 의해, 그 약리학적으로 허용되는 염으로 할 수 있다. 이러한 염으로서, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 광물산과의 산 부가염, 포름산, 아세트산, 메탄 술폰산, 벤젠 술폰산, p-톨루엔 술폰산, 프로피온산, 시트르산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산, 부티르산, 옥살산, 말론산, 말레산, 락트산, 말산, 탄산, 글루탐산, 아스파르트산 등의 유기산과의 산 부가염, 나트륨염, 칼륨염 등의 무기염기와의 염, N-메틸-D-글루카민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-아미노에탄올, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 아르기닌, 리신 등의 유기염기와의 부가염을 들 수 있다.
- [0213] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 화합물에는, 물이나 에탄올 등의 의약품으로서 허용되는 용매와의 용매화물도 포함된다.
- [0214] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체 및 그 프로드러그중에, 불포화결합을 갖는 화합물에는, 2개의 기하이성체가 존재하지만, 본 발명에서는 시스(Z)체의 화합물 또는 트랜스(E)체의 화합물 중 어느 화합물을 사용해도 좋다.
- [0215] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체 및 그 프로드러그 중에, 글루코피라노실옥시 부분 또는 갈락토피라노실옥시 부분을 제외하고 부제 탄소원자를 갖는 화합물에는, R배치의 화합물과 S배치의 화합물 2종류의 광학이성체가 존재하지만, 본 발명에서는 어느쪽의 광학이성체를 사용해도 좋고, 그것들의 광학이성체의 혼합물이라도 상관없다.
- [0216] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 화합물의 프로드러그는, 상당하는 할로겐화물 등의 프로드러그화 시약을

사용하고, 통상법에 의해, 상기 화학식 I로 나타내는 화합물에서의 히드록실기(글루코피라노실 부분 또는 갈락토피라노실 부분의 히드록실기, 경우에 따라 R¹, R², R⁴나 R⁵에 존재하는 히드록실기), 환상 아미노기(R¹이 수소 원자인 경우) 및 아미노기(R¹, R², R⁴나 R⁵가 아미노기를 갖는 치환기인 경우)로부터 선택되는 1 이상의 임의인기에, 통상법에 따라 적당하게 프로드러그를 구성하는 기를 도입한 후, 원하는대로, 적당하게 통상법에 따라 단리 정제함으로써 제조할 수 있다. 히드록실기나 아미노기에서 사용되는 프로드러그를 구성하는 기로는, 예를 들면 C₂₋₇ 아실기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기, 아릴(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기 등을 들 수 있고, 환상 아미노기에서 사용되는 프로드러그를 구성하는 기로는, 예를 들면 C₂₋₇ 아실기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₂₋₇ 아실)기, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기, (C₂₋₇ 아실옥시)메틸기, 1-(C₂₋₇ 아실옥시)에틸기, (C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)옥시 메틸기, 1-[(C₂₋₇알콕시 카르보닐)옥시]에틸기, (C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐옥시메틸기, 1-[(C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐옥시]에틸기 등을 들 수 있다. C₂₋₇ 아실기란 아세틸기, 프로피오닐기, 부티릴기, 이소 부티릴기, 발레릴기, 피발로일기, 헥사노일기 등의 탄소수 2~7의 직쇄상 또는 분기상의 아실기를 말하고, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 아실)기란 상기 C₁₋₆ 알콕시기로 치환된 상기 C₂₋₇ 아실기를 말하고, C₂₋₇ 알콕시 카르보닐(C₂₋₇ 아실)기란 상기 C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기로 치환된 상기 C₂₋₇ 아실기를 말하고, 아릴(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기란 벤질옥시카르보닐기 등의, 상기 아릴기로 치환된 상기 C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기를 말하고, C₁₋₆ 알콕시(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)기란 상기 C₁₋₆ 알콕시기로 치환된 상기 C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기를 말하고, (C₂₋₇ 아실옥시)메틸기란, 상기 C₂₋₇ 아실기로 0-치환된 히드록시메틸기를 말하고, 1-(C₂₋₇ 아실옥시)에틸기란, 상기 C₂₋₇ 아실기로 0-치환된 1-히드록시에틸기를 말하고, (C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)옥시 메틸기란, 상기 C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기로 0-치환된 히드록시메틸기를 말하고, 1-[(C₂₋₇ 알콕시 카르보닐)옥시]에틸기란, 상기 C₂₋₇ 알콕시 카르보닐기로 0-치환된 1-히드록시에틸기를 말한다. 또한, (C₃₋₇ 시클로알킬)옥시 카르보닐기란 상기 C₃₋₇ 시클로알킬기를 갖는 환상 알콕시 카르보닐기를 말하고, (C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐옥시메틸기란, 상기 (C₃₋₇ 시클로알킬)옥시 카르보닐기로 0-치환된 히드록시메틸기를 말하고, 1-[(C₃₋₇ 시클로알킬)옥시카르보닐옥시]에틸기란, 상기 (C₃₋₇ 시클로알킬)옥시 카르보닐기로 0-치환된 1-히드록시에틸기를 말한다. 또한, 프로드러그를 구성하는 기로서, 글루코피라노실기 또는 갈락토피라노실기를 들 수 있고, 예를 들면 글루코피라노실옥시기 또는 갈락토피라노실옥시기의 4위 또는 6위의 히드록실기에 도입하는 것이 바람직하고, 글루코피라노실옥시기의 4위 또는 6위의 히드록실기에 도입하는 것이 더욱 바람직하다.

[0217] 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체는, 예를 들면 하기 인간 SGLT1 활성 저해작용 확인시험에 있어서, 강력한 인간 SGLT1 활성 저해작용을 나타내고, 또 래트를 사용한 혈당값상승 억제 작용 확인 시험에서 우수한 혈당값의 상승억제 작용을 발휘했다. 이와 같이, 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체는, 소장에서 우수한 SGLT1 활성 저해작용을 발휘하고, 글루코스나 갈락토스의 흡수를 저해 또는 지연시킴으로써, 혈당값의 상승을 현저하게 억제하고, 및/또는 혈중 갈락토스값을 저하시킬 수 있다. 그 때문에, 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체, 그 약리학적으로 허용되는 염 및 그것들의 프로드러그를 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 식후 고혈당억제제, 내당능 이상(IGT)자 또는 공복시 혈당 이상(IFG)자의 당뇨병으로의 이행 저지제, 및 소장에서의 SGLT1 활성에 관련되는, 예를 들면 당뇨병, 내당능 이상, 공복시 혈당 이상, 당뇨병성 합병증(예를 들면, 망막증, 신경장애, 신증, 케양, 대혈관증), 비만증, 고인슐린 혈증, 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이상, 아테로마성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고요산 혈증, 통풍 등의 고혈당증에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제, 더욱이 갈락토스 혈증 등의 혈중 갈락토스값의 상승에 기인하는 질환의 예방 또는 치료제로서 극히 유용하다.

[0218] 또한, 본 발명의 화합물은, SGLT1 활성 저해약 이외의 1종 이상의 약제와 적당하게 조합하여 사용할 수도 있다. 본 발명의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 약제로는, 예를 들면 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 자극약, 트리펩티딜펩티다제II 저해약, 디펩티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸룩토스비스포스파타제 저해약, 피루브산데히드로게나제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨(D-chiroinositol), 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고

니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화산물(advanced glycation endproducts)생성 저해약, 프로틴키나제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전자 인자 NF- κ B 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화- α -링크드-엑시드-디펩티다제(N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase) 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 유사체(예를 들면 PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), 상피 증식 인자(EGF), 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰(bimoclomol), 솔로텍시드(sulodexide), Y-128, 지사약, 사하약, 히드록시메틸글루타릴 코엔자임A 환원 효소 저해약, 피브라이트계 화합물, β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트, 아실 코엔자임A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약, 프로부콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해약, 리피아제 저해약, 마이크로솜트리글리세리드트랜스퍼 프로틴 저해약, 리폭시게나제 저해약, 카르니틴팔미토일트랜스페라제 저해약, 스쿠알렌 합성 효소 저해약, 저비중 리포 단백질 수용체 증강약, 니코틴산 유도체, 빌산 흡착약, 나트륨 공역 빌산 트랜스포터 저해약, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약, 식욕억제약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도텔린 변환 효소 저해약, 엔도텔린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항약, 혈관 확장성 강압약, 교환 신경 차단약, 중추성 강압약, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트, 항혈소판약, 요산 생성 저해약, 요산 배설 촉진약, 요 알칼리화 약 등을 들 수 있다.

[0219] 본 발명의 화합물과 상기의 약제를 1종류 또는 그 이상 조합하여 사용하는 경우, 본 발명은, 단일 제제로서의 동시투여, 별개 제제로서의 동일 또는 다른 투여경로에 의한 동시투여, 및 개별 제제로서의 동일 또는 다른 투여경로에 의한 간격을 이동한 투여중 어느쪽의 투여 형태를 포함하고, 본 발명의 화합물과 상기의 약제를 조합하여 이루어지는 의약이란, 상기한 바와 같이 단일제제로서의 투여 형태나 개별 제제를 조합한 투여 형태를 포함한다.

[0220] 본 발명의 화합물은, 1종류 또는 그 이상의 상기 약제와 적당하게 조합하여 사용함으로써, 상기 질환의 예방 또는 치료상 상가효과 이상의 유리한 효과를 얻을 수 있다. 또는, 동일하게, 단독으로 사용하는 경우에 비해 그 사용량을 감소시키거나, 또는 병용하는 SGLT1 활성 저해약 이외의 약제의 부작용을 회피 또는 경감시킬 수 있다.

[0221] 조합하여 사용되는 약제의 구체적인 화합물이나 처치해야 할 적합한 질환에 대해 하기와 같이 예시하지만, 본 발명의 내용은 이것들에 한정되는 것은 아니고, 구체적인 화합물에서는 그 프리체, 및 그 또는 다른 약리학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0222] 인슐린 감수성 증강약으로서는, 트로글리타존, 염산피오글리타존, 말레산로시글리타존, 달글리타존나트륨, GI-262570, 이사글리타존(isaglitazone), LG-100641, NC-2100, T-174, DRF-2189, CLX-0921, CS-011, GW-1929, 시글리타존, 엔글리타존나트륨, NIP-221 등의 피옥시수증식약 활성화 수용체 γ 아고니스트, GW-9578, BM-170744 등의 피옥시수증식약 활성화 수용체 α 아고니스트, GW-409544, KRP-297, NN-622, CLX-0940, LR-90, SB-219994, DRF-4158, DRF-MDX8 등의 피옥시수증식약 활성화 수용체 α/γ 아고니스트, ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, 백사로텐(bexarotene) 등의 레티노이드X 수용체 아고니스트, 및 레글릭산, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 등의 그 밖의 인슐린 감수성 증강약을 들 수 있다. 인슐린 감수성 증강약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증, 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이상, 아테로마성 동맥경화증의 처치에 바람직하고, 또 말초에서의 인슐린 자극 전달기구의 이상을 개선함으로써, 혈중 글루코스의 조직에의 집어넣기를 향진하여 혈당값을 저하시키므로, 당뇨병, 내당능 이상, 고인슐린 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.

[0223] 당흡수 저해약으로서는, 아카르보스, 보글리보스, 미글리톨, CKD-711, 에미글리테이트, MDL-25,637, 카미글리보스, MDL-73,945 등의 α -글루코시다제 저해약, AZM-127 등의 α -아밀라제 저해약 등의 SGLT1 활성 저해약 이외의 화합물을 들 수 있다. 당흡수 저해제는, 특별하게는 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증의 처치에 바람직하고, 또 음식물중에 포함되는 탄수화물의 소화관에서의 효소 소화를 저해하여, 체내로의 글루코스의 흡수를 지연 또는 저해함으로써, 내당능 이상의 처치에 더욱 바람직하다.

[0224] 비구아나이드약으로서는, 펜포르민, 염산부포르민, 염산메토포민 등을 들 수 있다. 비구아나이드제는, 특별하게는 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 고인슐린 혈증의 처치에 바람직하고, 또 간장에서의 당신생 억제 작용이나 조직에서의 혐기적 해당 촉진작용 또는 말초에서의 인슐린 저항성 개선 작용 등에 의해, 혈당값을 저하

시킴으로, 당뇨병, 내당능 이상, 고인슐린 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.

- [0225] 인슐린 분비 촉진약으로서는, 톨부타미드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세트헥사미드, 글리클로피라미드, 글리브리드(글리벤클라미드), 글리클라지드, 1-부틸-3-메타니틸우레아, 칼부타미드, 글리볼놀리드, 글리피디드, 글리키돈, 글리속세피드, 글리부티아졸, 글리부졸, 글리헥사미드, 글리미딘나트륨, 글리피나미드, 펜부타미드, 톨시클라미드, 글리메미리드, 나테글리니드, 미티글리니드 칼슘 수화물, 레파글리니드 등을 들 수 있고, 또 RO-28-1675 등의 글루코키나제 활성화약도 포함된다. 인슐린 분비 촉진약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하고, 또 취장 β 세포에 작용하여 인슐린 분비를 증가시킴으로써 혈당값을 저하시킴으로, 당뇨병, 내당능 이상의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0226] SGLT2 활성 저해약으로서는, T-1095를 비롯하여, 일본 특개평 10-237089호 공보, 일본 특개 2001-288178호 공보, W001/16147 공보, W001/27128 공보, W001/68660 공보, W001/74834 공보, W001/74835 공보, W002/28872 공보, W002/36602 공보, W002/44192 공보, W002/53573 공보 등 기재의 화합물 등을 들 수 있다. SGLT2 활성 저해약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고인슐린 혈증의 처치에 바람직하고, 또 신장의 요세관에서 글루코스의 재흡수를 억제함으로써 혈당값을 저하시킴으로, 당뇨병, 내당능 이상, 비만증, 고인슐린 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0227] 인슐린 또는 인슐린 유사체로서는, 인간 인슐린, 동물유래의 인슐린, 인간 또는 동물유래의 인슐린 유사체를 들 수 있다. 이들 약제는, 특별하게는 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하고, 당뇨병, 내당능 이상의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0228] 글루카곤 수용체 안타고니스트로서는, BAY-27-9955, NNC-92-1687 등을 들 수 있고, 인슐린 수용체 키나제 자극약으로서는, TER-17411, L-783281, KRX-613 등을 들 수 있고, 트리펩티달펩티다제II 저해약으로서는, UCL-1397 등을 들 수 있고, 디펩티달펩티다제IV 저해약으로서는, NVP-DPP728A, TSL-225, P-32/98 등을 들 수 있고, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약으로서는, PTP-112, OC-86839, PNU-177496 등을 들 수 있고, 글리코겐포스포릴라제 저해약으로서는, NN-4201, CP-368296 등을 들 수 있고, 푸룩토스-비스포스파타제 저해약으로서는, R-132917 등을 들 수 있고, 피루브산테히드로게나제 저해약으로서는, AZD-7 545 등을 들 수 있고, 간당신생 저해약으로서는, FR-225659 등을 들 수 있고, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체로서는, 엑센딘-4(exendin-4), CJC-1131 등을 들 수 있고, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트로서는, AZM-134, LY-315902를 들 수 있고, 아밀린, 아밀린 유사체 또는 아밀린 아고니스트로서는, 아세트산 플람린티드 등을 들 수 있다. 이들 약제, 글루코스-6-포스파타제 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약 및 글루카곤 유사 펩티드-1은, 특별하게는 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 고인슐린 혈증의 처치에 바람직하고, 당뇨병, 내당능 이상의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0229] 알도스 환원 효소 저해약으로서는, 가모렌산아스코르빌, 톨레스타트, 에팔레스타트, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, 피달레스타트, 소르비닐, 폰알레스타트(ponalrestat), 리사레스타트(risarestat), 제나레스타트(zenarestat), 미날레스타트(minalrestat), 메토소르비닐, AL-1567, 이미레스타트(imirestat), M-16209, TAT, AD-5467, 조폴레스타트, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, 린돌레스타트(lindolrestat)를 들 수 있다. 알도스 환원 효소 저해약은, 당뇨병성 합병증 조직에서 확인되는 지속적 고혈당 상태에서의 폴리올 대사경로의 항진에 의해 과잉으로 축적되는 세포내 소르비톨을 알도스 환원 효소를 저해함으로써 저하시킴으로, 특별하게는 당뇨병성 합병증의 처리에 바람직하다.
- [0230] 종말 당화산물 생성 저해약으로서는, 피리독사민, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, 염산피마게딘 등을 들 수 있다.
- [0231] 종말 당화산물 생성 저해약은, 당뇨병 상태에서의 지속적 고혈당에 의해 항진되는 종말 당화산물 생성을 저해함으로써 세포장해를 경감시키기 때문에, 특별하게는 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하다.
- [0232] 프로틴키나제C 저해약으로서는, LY-333531, 미도스타우린 등을 들 수 있다. 프로틴키나제C 저해약은, 당뇨병 상태에서의 지속적 고혈당에 의해 확인되는 프로틴키나제C 활성의 항진을 억제하기 때문에, 특별하게는 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하다.
- [0233] γ-아미노부티르산 수용체 안타고니스트로서는, 토피라메이트 등을 들 수 있고, 나트륨 채널 안타고니스트로서는, 염산멕실레틴, 옥스카르바제핀 등을 들 수 있고, 전사 인자 NF-κB 저해약으로서는, 텍스리포탐(dexlipotam) 등을 들 수 있고, 지질 과산화 효소 저해약으로서는, 메실산틸리라자드 등을 들 수 있고, N-아세틸화-α-링크드-엑시드-디펩티다제 저해약으로서는, GPI-5693 등을 들 수 있고, 카르니틴 유도체로서는, 카르니틴, 염산레바세카르닌, 염화레보카르니틴, 레보카르니틴, ST-261 등을 들 수 있다. 이들 약제, 인슐린 유사 성

장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유사체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로몰, 솔로텍시드 및 Y-128은, 특별하게는 당뇨병성 합병증의 처치에 바람직하다.

[0234] 지사약 또는 사하약으로서, 폴리카르보필칼슘, 탄닌산 알루미늄, 차질산 비스머스 등을 들 수 있다. 이들 약제는, 특별하게는 당뇨병 등에 수반되는 설사, 변비 등의 처치에 바람직하다.

[0235] 히드록시메틸글루타릴 코엔자임A 환원 효소 저해약으로서, 세리바스타틴나트륨, 프라바스타틴 나트륨, 로바스타틴(lovastatin), 신파스타틴, 플루바스타틴나트륨, 아토바스타틴칼슘 수화물, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BAY-x-2678, BAY-10-2987, 피타바스타틴칼슘, 로스바스타틴칼슘, 콜레스톨론(colestolone), 달바스타틴(dalvastatin), 아시테메이트, 메바스타틴, 크릴파스타틴(crilvastatin), BMS-180431, BMY-21950, 글렌바스타틴, 칼바스타틴, BMY-22089, 베르바스타틴(bervastatin) 등을 들 수 있다. 히드록시메틸글루타릴 코엔자임A 환원 효소 저해약은, 특별하게는 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이상, 아테로마성 동맥경화증의 처치에 바람직하고, 또 히드록시메틸글루타릴 코엔자임A 환원 효소를 저해함으로써 혈중 콜레스테롤을 저하시키므로, 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 아테로마성 동맥경화증의 처치에 더욱 바람직하다.

[0236] 피브라이트계 화합물로서는, 베자피브라이트, 베크로브라이트, 비니피브라이트, 시프로피브라이트, 클리노피브라이트, 클로피브라이트, 클로피브라이트 알루미늄, 클로피브르산, 에토피브라이트, 페노피브라이트, 켐피브로질, 니코피브라이트, 피리피브라이트, 로니피브라이트, 심피브라이트, 테오피브라이트, AHL-157 등을 들 수 있다. 피브라이트계 화합물은, 특별하게는 고인슐린 혈증, 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이상, 아테로마성 동맥경화증의 처치에 바람직하고, 또 간장에서의 리포 단백질 리파아제의 활성화나 지방산 산화항진에 의해 혈중 트리글리세리드를 저하시키므로, 고지질 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 아테로마성 동맥경화증의 처치에 더욱 바람직하다.

[0237] β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트로서는, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696, YM178 등을 들 수 있다. β_3 -아드레날린 수용체 아고니스트는, 특별하게는 비만증, 고인슐린 혈증, 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이상의 처치에 바람직하고, 또 지방에 있어서의 β_3 -아드레날린 수용체를 자극하여 지방산 산화의 항진에 의해 에너지를 소비시키므로, 비만증, 고인슐린 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.

[0238] 아실 코엔자임A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약으로서, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, DUP-129, U-73482, U-76807, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-28654, YIC-C8-434, 아바시미브(avasimibe), CI-976, RP-64477, F-1394, 엘다시미브(eldacimibe), CS-505, CL-283546, YM-17E, 레시미비데(1Ecimibide), 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004, 에플루시미브(eflucimibe) 등을 들 수 있다. 아실 코엔자임A: 콜레스테롤 아실기 전이효소 저해약은, 특별하게는 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이상의 처치에 바람직하고, 또 아실 코엔자임A: 콜레스테롤아실기 전이효소를 저해함으로써 혈중 콜레스테롤을 저하시키므로, 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증의 처치에 더욱 바람직하다.

[0239] 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트로서는, 리오티로닌나트륨, 레보티록신 나트륨, KB-2611 등을 들 수 있고, 콜레스테롤 흡수 저해약으로서, 에제티미브, SCH-48461 등을 들 수 있고, 리파아제 저해약으로서, 울리스트아트, ATL-962, AZM-131, RED-103004 등을 들 수 있고, 카르니틴팔미토일 트랜스페라제 저해약으로서, 에토크실 등을 들 수 있고, 스쿠알렌 합성 효소 저해약으로서, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856 등을 들 수 있고, 니코틴산 유도체로서는, 니코틴산, 니코틴산 아미드, 니코몰, 니세리트롤, 아시피록스, 니코란딜 등을 들 수 있고, 빌산 흡착약으로서, 콜레스티라민, 콜레스티란, 염산콜레스베람, GT-102-279 등을 들 수 있고, 나트륨 공역 빌산 운반체 저해약으로서, 264W94, S-8921, SD-5613 등을 들 수 있고, 콜레스테롤에스테르 전송 단백질 저해약으로서, PNU-107368E, SC-795, JTT-705, CP-529414 등을 들 수 있다. 이들 약제, 프로부콜, 마이크로솅트리글리세리드트랜스퍼프로틴 저해약, 리폭시게나제 저해약 및 저비중 리포 단백질 수용체 증강약은, 특별하게는 고지질 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이상의 처치에 바람직하다.

- [0240] 식욕억제약으로서는, 모노아민 재흡수 저해약, 세로토닌 재흡수 저해약, 세로토닌 방출자극약, 세로토닌 아고니스트(특히 5HT_{2c}-아고니스트), 노르아드레날린 재흡수 저해약, 노르아드레날린 방출자극약, α₁-아드레날린 수용체 아고니스트, β₂-아드레날린 수용체 아고니스트, 도파민 아고니스트, 칸나비노이드 수용체 안타고니스트, γ-아미노부티르산 수용체 안타고니스트, H₃-히스타민 안타고니스트, L-히스티딘, 랩틴, 랩틴 유사체, 랩틴 수용체 아고니스트, 멜라노코르틴 수용체 아고니스트(특히 MC3-R 아고니스트, MC4-R 아고니스트), α-멜라닌세포 자극 호르몬, 코카인-안도안페타민-레귤레이티드 트랜스크립트, 마호가니 단백질, 엔테로스타틴 아고니스트, 카르시트닌, 카르시트닌 유전자관련 펩티드, 본베신, 콜레시스트키닌 아고니스트(특히 CCK-A 아고니스트), 코르티코트로핀 방출 호르몬, 코르치코트로핀 방출 호르몬 유사체, 코르치코트로핀 방출 호르몬 아고니스트, 우로코르틴, 소마트스타틴, 소마트스타틴 유사체, 소마트스타틴 수용체 아고니스트, 하수체 아데닐레이트 시클라제 활성화 펩티드, 뇌유래 신경 성장 인자, 시리얼리 뉴트로픽 팩터, 사일로트로핀 방출 호르몬, 뉴로텐신, 소마진, 뉴로 펩티드 Y 안타고니스트, 오피오이드 펩티드 안타고니스트, 가라닌 안타고니스트, 멜라닌-콘센트레이팅 호르몬 수용체 안타고니스트, 아구티 관련 단백질 저해약, 오렉신 수용체 안타고니스트 등을 들 수 있다. 구체적으로는, 모노아민 재흡수 저해약으로서는, 마진돌 등을 들 수 있고, 세로토닌 재흡수 저해약으로서는, 염산텍스펜플루라민, 펜플루라민, 염산시부트라민, 말레산 플루복사민, 염산셀트라린 등을 들 수 있고, 세로토닌 아고니스트로서는, 이노트리부탄, (+)노르펜플루라민 등을 들 수 있고, 노르아드레날린 재흡수 저해약으로서는, 부프로피온, GW-320659 등을 들 수 있고, 노르아드레날린 방출자극약으로서는, 몰리프람, YM-992 등을 들 수 있고, β₂-아드레날린 수용체 아고니스트로서는, 암페타민, 텍스트로 암페타민, 펜텔민, 벤즈페타민, 메타 암페타민, 펜지메트라진, 펜메트라진, 디에틸 프로피온, 페닐프로판올아민, 클로벤졸렉스 등을 들 수 있고, 도파민 아고니스트로서는, ER-230, 도푸렉신, 메실산 브로모크립틴을 들 수 있고, 칸나비노이드 수용체 안타고니스트로서는, 리모나반트 등을 들 수 있고, γ-아미노부티르산 수용체 안타고니스트로서는, 토피라메이트 등을 들 수 있어, H₃-히스타민 안타고니스트로서는 GT-2394 등을 들 수 있고, 랩틴, 랩틴 유사체 또는 랩틴 수용체 아고니스트로서는, LY-355101 등을 들 수 있고, 콜레시스트키닌 아고니스트(특히 CCK-A 아고니스트)로서는, SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, A-71378 등을 들 수 있고, 뉴로펩티드Y 안타고니스트로서는, SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 등을 들 수 있다. 식욕억제약은, 특별하게는 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 비만증, 고지혈증, 고콜레스테롤 혈증, 고트리글리세리드 혈증, 지방질 대사 이상, 아테로마성 동맥경화증, 고혈압, 울혈성심부전, 부종, 고요산혈증, 통풍의 처치에 바람직하고, 또 중추의 식욕조절계에서의 뇌내 모노아민이나 생리활성 펩티드의 작용을 촉진 또는 저해함으로써 식욕을 억제하고, 섭취 에너지를 감소시키므로, 비만증의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0241] 안지오텐신 변환 효소 저해약으로서는, 캅토프릴, 말레산에날레프릴, 아라세프릴, 염산데라프릴, 라미프릴, 리시노프릴, 염산 이미다프릴, 염산베나제프릴, 세로나프릴1수화물, 실라자프릴, 포시노프릴나트륨, 페린도프릴엘부민, 모벨티프릴칼슘, 염산키나프릴, 염산스피라프릴, 염산테모카프릴, 트란돌라프릴, 조페노프릴칼슘, 염산모엑시프릴(moexipril), 렌치아프릴 등을 들 수 있다. 안지오텐신 변환 효소 저해약은, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하다.
- [0242] 중성 엔도펩티다제 저해약으로서는, 오마파트릴레이트, MDL-100240, 파시도트릴(fasidotril), 삼파트릴레이트, GW-660511X, 믹산프릴(mixanpril), SA-7 060, E-4030, SLV-306, 에카도톨릴 등을 들 수 있다. 중성 엔도펩티다제 저해약은, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하다.
- [0243] 안지오텐신II 수용체 길항약으로서는, 칸데살탄실렉세틸, 칸데살탄실렉세틸/히드로클로로티아지드, 로살탄칼륨, 메실산에프로살탄, 발살탄, 텔미살탄, 이르베살탄, EXP-3174, L-158809, EXP-3312, 올메살탄, 타소살탄, KT-3-671, GA-0113, RU-64276, EMD-90423, BR-9701 등을 들 수 있다. 안지오텐신II 수용체 길항약은, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하다.
- [0244] 엔도텔린 변환 효소 저해약으로서는, CGS-31447, CGS-35066, SM-19712 등을 들 수 있고, 엔도텔린 수용체 안타고니스트로서는, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, 시탁스센탄나트륨(sitaxsentan), BMS-193884, 다루센탄(darusentan), TBC-3711, 보센탄, 테조센탄나트륨(tezosentan), J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, 엔라센탄, BMS-207940 등을 들 수 있다. 이것들의 약제는, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압의 처치에 바람직하고, 고혈압의 처치에 더욱 바람직하다.

- [0245] 이노약으로서, 클로르탈리돈, 메토라존, 시클로펜티아지드, 트리클로르메티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤틸히드로클로로아지드, 펜플루티지드, 메티클로티아지드, 인다파미드, 트리파미드, 메플루시드, 아조세미드, 에타크린산, 토라세미드, 피레타니드, 프로세미드, 부메타니드, 메티크란, 칸레노산 칼륨, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아미노피린, 염산시클레타닌, LLU- α , PNU-80873A, 이소소르비드, D-만니톨, D-소르비톨, 푸록토스, 글리세린, 아세트졸리미드, 메타졸라미드, FR-179544, OPC-31260, 리시밧탄(lixivaptan), 염산코니밧탄을 들 수 있다. 이노약은, 특별하게는 당뇨병성 합병증, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종의 처치에 바람직하고, 또 요배설량을 증가 시킴으로써 혈압을 저하시키거나, 부종을 개선하기 때문에, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종의 처치에 더욱 바람직하다.
- [0246] 칼슘 길항약으로서, 아라니디핀, 염산에포니디핀, 염산니카르디핀, 염산바르니디핀, 염산베니디핀, 염산마니디핀, 시르니디핀, 니소르디핀, 니트렌디핀, 니페디핀, 니르바디핀, 페로디핀, 베실산암로디핀, 프라니디핀, 염산레카니디핀, 이스라디핀, 에르고디핀, 아젤니디핀, 라시디핀, 염산바타니디핀, 레밀디핀, 염산딜티아젠펜, 말레산쿠렌티아젠펜, 염산베라파밀, S-베라파밀, 염산파스딜, 염산베프리딜, 염산가로파밀 등을 들 수 있고, 혈관 확장성 강압약으로서, 인다파미드, 염산토드라라진, 염산히드라라진, 카도라라진, 부도라라진 등을 들 수 있고, 교환 신경 차단약으로서, 염산아모술라를, 염산테라조신, 염산부나조신, 염산푸라조신, 메실산독사조신, 염산프로프라놀롤, 아테놀롤, 타르타르산메토프로롤, 카르베딜롤, 니프라딜롤, 염산셀리프로롤, 네비보롤, 염산베타소롤, 핀도롤, 염산타타트를, 염산베반트롤, 말레산티모롤, 카르테오롤, 푸마르산비스프로롤, 말론산보핀드롤, 니프라디롤, 황산펜부토롤, 염산아세부토롤, 염산티리소롤, 나도롤, 우라피딜, 인도라민 등을 들 수 있고, 중추성 강압약으로서, 레세르핀 등을 들 수 있고, α_2 -아드레날린 수용체 아고니스트로서는, 염산클로니딘, 메틸도파, CHF-1035, 아세트산구아나벤즈, 염산구안과신, 목소니딘(moxonidine), 로펙시딘(lofexidine), 염산타리펙솔 등을 들 수 있다. 이들의 약제는, 특별하게는 고혈압의 처치에 바람직하다.
- [0247] 항혈소판약으로서, 염산티클로피딘, 디피리다몰, 시로스타졸, 이코사펜토산 에틸, 염산사르포그렐레이트, 염산딜라제프, 트라피딜, 베라프로스트나트륨, 아스피린 등을 들 수 있다. 항혈소판약은, 특별하게는 아테로마성 동맥경화증, 울혈성 심부전의 처치에 바람직하다.
- [0248] 요산 생성 저해약으로서, 아로프리놀, 옥시프리놀 등을 들 수 있고, 요산 배설 촉진약으로서, 벤즈브로마론, 프로페네시드 등을 들 수 있고, 요 알칼리화 약으로서, 탄산수소나트륨, 시트르산 칼륨, 시트르산 나트륨 등을 들 수 있다. 이들 약제는, 특별하게는 고요산 혈증, 통풍의 처치에 바람직하다.
- [0249] 예를 들면 SGLT1 활성 저해약 이외의 약제와 조합하여 사용하는 경우, 당뇨병의 처치에 있어서는, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 자극약, 트리펩티딜펩티다제II 저해약, 디펩티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸록토스비스포스파타제 저해약, 피루브산데히드로게나제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트 및 식욕억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제와 조합하는 것이 바람직하고, 인슐린 감수성 증강약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 자극약, 트리펩티딜펩티다제II 저해약, 디펩티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸록토스비스포스파타제 저해약, 피루브산데히드로게나제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체 및 아밀린 아고니스트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제와 조합하는 것이 더욱 바람직하고, 인슐린 감수성 증강약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2 활성 저해약 및 인슐린 또는 인슐린 유사체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제와 조합하는 것이 가장 바람직하다. 동일하게, 당뇨병성 합병증의 처치에 있어서는, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 자극약, 트리펩티딜펩티다제II 저해약, 디펩티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸록토스-비스포스파타제 저해약, 피루브산데히드로게나제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, 알도스 환원 효소 저해약, 종말 당화산물 생성 저해약, 프로틴키나제C 저해약, γ -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널

안타고니스트, 전사 인자 NF-κB 저해약, 지질 과산화 효소 저해약, N-아세틸화-α-링크드-엑시드-디펩티다제 저해약, 인슐린 유사 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 유사체, 상피 증식 인자, 신경 성장 인자, 카르티닌 유도체, 우리딘, 5-히드록시-1-메틸 히단토인, EGB-761, 비모클로롤, 솔로렉시드, Y-128, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다제 저해약, 안지오텐신II 수용체 길항약, 엔도텔린 변환 효소 저해약, 엔도텔린 수용체 안타고니스트 및 이노약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제와 조합하는 것이 바람직하고, 알도스 환원 효소 저해약, 안지오텐신 변환 효소 저해약, 중성 엔도펩티다제 저해약 및 안지오텐신II 수용체 길항약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제와 조합하는 것이 더욱 바람직하다. 또한, 비만증의 치료에 있어서는, 인슐린 감수성 증강약, 당흡수 저해약, 비구아나이드약, 인슐린 분비 촉진약, SGLT2 활성 저해약, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 자극약, 트리펩티딜펩티다제II 저해약, 디펩티딜펩티다제IV 저해약, 프로틴티로신포스파타제-1B 저해약, 글리코겐포스포릴라제 저해약, 글루코스-6-포스파타제 저해약, 푸룩토스비스포스파타제 저해약, 피루브산데히드로게나제 저해약, 간당신생 저해약, D-카이로이노시톨, 글루코겐 합성 효소 키나제-3 저해약, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체, 글루카곤 유사 펩티드-1 아고니스트, 아밀린, 아밀린 유사체, 아밀린 아고니스트, β₃-아드레날린 수용체 아고니스트 및 식욕억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제와 조합하는 것이 바람직하고, SGLT2 활성 저해약, β₃-아드레날린 수용체 아고니스트 및 식욕억제약으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제와 조합하는 것이 더욱 바람직하다.

[0250] 본 발명의 의약 조성물을 실제의 치료에 사용하는 경우, 용법에 따라 여러 제형의 것이 사용된다. 이러한 제형으로는, 예를 들면 산제, 과립제, 세립제, 드라이시립제, 정제, 캡슐제, 주사제, 액제, 연고제, 좌제, 침부제 등을 들 수 있고, 경구 또는 비경구적으로 투여된다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에는, 소화관점막부착성 제제 등을 포함하는 서방성 제제(예를 들면 국제공개 제W099/10010호 팸플릿, 국제공개 제 W099/26606호 팸플릿, 일본 특개 2001-2567호 공보)도 포함된다.

[0251] 이들 의약 조성물은, 그 제형에 따라 조제학상 사용되는 수법에 따라 적당한 부형제, 붕괴제, 결합제, 활택제, 희석제, 완충제, 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 용해보조제 등의 의약품 첨가물과 적당하게 혼합 또는 희석·용해시키고, 통상법에 따라 조제함으로써 제조할 수 있다. 또한, SGLT1 활성 저해약 이외의 약제와 조합하여 사용하는 경우에는, 각각의 활성성분을 동시에 또는 별개로 상기와 동일하게 제제화함으로써 제조할 수 있다.

[0252] 본 발명의 의약 조성물을 실제의 치료에 사용하는 경우, 그 유효 성분인 상기 화학식 I로 나타내는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 또는 그것들의 프로드러그의 투여량은 환자의 연령, 성별, 체중, 질환 및 치료의 정도 등에 따라 적당하게 결정되는데, 경구투여의 경우 성인 1일당 대략 0.1~1000 mg의 범위에서, 비경구투여의 경우에는, 성인 1일당 대략 0.01~300 mg의 범위에서, 일회 또는 수회로 나누어서 적당하게 투여할 수 있다. 또한, SGLT1 활성 저해약 이외의 약제와 조합하여 사용하는 경우, 본 발명의 화합물의 투여량은 SGLT1 활성 저해약 이외의 약제의 투여량에 따라 감량할 수 있다.

실시예

[0253] 본 발명의 내용을 이하의 참고예, 실시예 및 시험예에서 더욱 상세하게 설명하는데, 본 발명은 그 내용에 한정되는 것은 아니다.

[0254] 참고예 1

[0255] 2-아미노-2-메틸프로피온아미드

[0256] 2-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸프로피온산(1 g)의 N,N-디메틸포름아미드(10 ml) 용액에 1-히드록시벤조트리아졸(0.63 g), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(1.21 g), 트리에틸아민(1.76 ml) 및 28% 암모니아 수용액(2 ml)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 0.5 mol/L 염산, 물, 1 mol/L 수산화나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 차례로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 하에 증류 제거하여 2-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸프로피온아미드(0.26 g)를 얻었다. 이것을 메탄올(5 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(30 mg)을 가하고 수소 분위기 하에서 3 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 감압 하에 농축하여 표기 화합물(0.11 g)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.15 (6H, s), 1.9 (2H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.26 (1H, brs)

[0257]

참고예 2

[0258]

4-[(4-브로모페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온

[0259]

수소화나트륨(60%, 3.85 g)의 테트라히드로푸란(250 ml) 현탁액에 4-메틸-3-옥소 발레르산 에틸(15.2 g)을 가하고, 0℃에서 10 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 4-브로모벤질브로마이드(20 g)의 테트라히드로푸란(100 ml) 용액을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조 후, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물의 톨루엔(10 ml) 용액에 히드라진1수화물(8.01 g)을 가하고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각한 후, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물에 아세트산에틸(20 ml)을 가하고, 실온에서 2 시간 교반하였다. 석출한 결정을 여과하여 취하였다. 여과하여 취한 결정을 물, n-헥산으로 차례로 세정하였다. 감압 하에 40℃에서 건조하여 표기 화합물(11.5 g)을 얻었다.

[0260]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.07 (6H, d, J=7.1Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.55 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m),
7.35-7.45 (2H, m)

[0261]

참고예 3

[0262]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0263]

4-[(4-브로모페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온(5.0 g)의 염화메틸렌(50 ml) 현탁액에, 아세트브로모-α-D-글루코스(7.0 g), 벤질 트리(n-부틸)암모늄클로라이드(5.3 g), 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(8.5 ml)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 유기층을 분취하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 1/1)로 정제하여 표기 화합물(4.12 g)을 얻었다.

[0264]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.25 (6H, m), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s),
2.85-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=16.2Hz), 3.64 (1H, d, J=16.2Hz), 3.8-3.95
(1H, m), 4.15 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 4.32 (1H, dd, J=12.4Hz, 3.9Hz),
5.15-5.35 (3H, m), 5.53 (1H, d, J=7.5Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (2H,
m)

[0265]

참고예 4

[0266]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0267]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(3.0 g), 3-부탄산(1.0 g)의 아세토니트릴(15 ml) 용액에, 트리에틸아민(2.4 g), 아세트산 팔라듐(II)(0.11 g) 및 트리스(2-메틸페닐)포스핀(0.29 g)을 가하고, 차광 하에서 하룻밤 환류하였다. 용매를 감압 하에 증류 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 아세트산에틸~염화메틸렌/메탄올 = 10/1)로 정제하여 표기 화합물(1.74 g)을 얻었다.

[0268]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s),
2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.59 (1H, d, J=16.0Hz), 3.66 (1H, d,
J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=12.3Hz, 1.8Hz), 4.33 (1H, dd,
J=12.3Hz, 3.8Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 6.2-6.3 (1H, m),
6.4-6.5 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

[0269]

- [0270] 참고예 5
- [0271] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-2-카르복시비닐]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0272] 3-부텐산 대신에 아크릴산을 사용하여 참고예 4와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :
- 1.19 (6H, d, J=7.3Hz), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=16.2Hz), 3.73 (1H, d, J=16.2Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.2 (1H, dd, J=12.6Hz, 2.2Hz), 4.34 (1H, dd, J=12.6Hz, 4.1Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.5 (1H, d, J=7.7Hz), 6.4 (1H, d, J=15.7Hz), 7.15-7.2 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=15.7Hz)
- [0273]
- [0274] 실시예 1
- [0275] 4-({4-[3-(카르바모일메틸카르바모일)프로필]페닐}메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0276] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(0.34 g)의 N,N-디메틸포름아미드(1 ml) 용액에 글리신아미드 염산염(0.12 g), 1-히드록시벤조트리아졸(0.09 g), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.15 g) 및 트리에틸아민(0.27 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액에 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.5 ml)를 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 역상 분취 컬럼 크로마토그래피(시세이도사제 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20×50 mm, 유속 30 ml/분 선형 구배, 물/아세토니트릴 = 90/10~10/90)로 정제하여 4-({4-[(1E)-3-(카르바모일메틸카르바모일)프로파-1-엔일]페닐}메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸(0.03 g)을 얻었다. 이것을 메탄올(1 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(0.01 g)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 3 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하여 표기 화합물(0.02 g)을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
- 1.1-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.25 (2H, t, J=7.6Hz), 2.6 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0277]
- [0278] 실시예 2
- [0279] 4-{{4-[3-(2-카르바모일프로필)페닐]메틸}-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0280] 글리신아미드 염산염 대신에 염화암모늄을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
- 1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0281]
- [0282] 실시예 3
- [0283] 4-({4-[3-(2-카르바모일메틸카르바모일)프로필]페닐}메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0284] 글리신아미드 염산염 대신에 3-아미노프로피온아미드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15 (2H, t, J=7.3Hz), 2.4 (2H, t, J=6.7Hz), 2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0285]

실시예 4

[0286]

4-({4-[3-(2-아미노에틸카르바모일)프로필]페닐}메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0287]

글리신아미드 염산염 대신에 N-벤질옥시카르보닐-1,2-디아미노에탄 염산염을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0288]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8 (2H, t, J=6.1Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0289]

실시예 5

[0290]

4-({4-[3-(3-아미노프로필카르바모일)프로필]페닐}메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0291]

글리신아미드 염산염 대신에 N-벤질옥시카르보닐-1,3-디아미노프로판 염산염을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0292]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.6-1.7 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.68 (2H, t, J=7.1Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.22 (2H, t, J=6.7Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0293]

실시예 6

[0294]

4-({4-[3-(4-아미노부틸카르바모일)프로필]페닐}메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0295]

글리신아미드 염산염 대신에 N-벤질옥시카르보닐-1,4-디아미노부탄 염산염을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0296]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.7Hz), 2.83 (2H, t, J=7.0Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.17 (2H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0297]

실시예 7

[0298]

4-[(4-{3-[(S)-1-카르바모일-2-(4-히드록시 페닐)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0299]

[0300]

글리신아미드 염산염 대신에 L-티로신아미드 염산염을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.5Hz),
2.76 (1H, dd, J=13.9Hz, 9.3Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=13.9Hz,
5.5Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.57 (1H, dd, J=9.3Hz, 5.5Hz),
5.0-5.1 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.15 (6H, m)

[0301]

실시예 8

[0302]

4-([4-(3-벤질카르바모일프로필)페닐]메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0303]

글리신아미드 염산염 대신에 벤질 아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0304]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t,
J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.33 (2H,
s), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.15-7.45 (5H, m)

[0305]

실시예 9

[0306]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-([4-(3-페네틸카르바모일프로필)페닐]메틸)-1H-피라졸

[0307]

글리신아미드 염산염 대신에 페네틸 아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0308]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.12 (2H, t, J=7.5Hz), 2.51 (2H, t,
J=7.7Hz), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m),
3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.3 (7H, m)

[0309]

실시예 10

[0310]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-([4-[3-(3-피리딜메틸카르바모일)프로필]페닐]메틸)-1H-피라졸

[0311]

글리신아미드 염산염 대신에 3-피콜릴 아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0312]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t, J=7.6Hz), 2.56 (2H, t,
J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.37 (2H,
s), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m),
8.4-8.45 (1H, m), 8.45-8.5 (1H, m)

[0313]

실시예 11

[0314]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-([4-(3-[2-(2-피리딜)에틸카르바모일]프로필)페닐]메틸)-1H-피라졸

[0315]

글리신아미드 염산염 대신에 2-(2-아미노에틸)피리딘을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0316]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.11 (2H, t, J=7.5Hz), 2.51 (2H, t,
J=7.6Hz), 2.85-3.0 (3H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.52 (2H, t, J=6.9Hz),
3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.2-7.35 (2H, m),
7.7-7.8 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

[0317]

실시예 12

[0318]

- [0319] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[(4-{3-[2-(디메틸아미노)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸
- [0320] 글리신아미드 염산염 대신에 N,N-디메틸에틸렌디아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.25 (6H, s),
2.42 (2H, t, J=6.9Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.4
(6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0321]
- [0322] 실시예 13
- [0323] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[(4-{3-[2-(모르폴린-4-일)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸
- [0324] 글리신아미드 염산염 대신에 4-(2-아미노에틸)모르폴린을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.4-2.55 (6H,
m), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9
(8H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0325]
- [0326] 실시예 14
- [0327] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(3-{2-[비스(2-히드록시에틸)아미노]에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0328] 글리신아미드 염산염 대신에 N,N-비스(2-히드록시에틸)에틸렌디아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
1.1-1.15 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz), 2.5-2.7 (8H,
m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25 (2H, t, J=6.4Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.5-3.9 (8H,
m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0329]
- [0330] 실시예 15
- [0331] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(3-{3-[비스(2-히드록시에틸)아미노]프로필 카르바모일}프로필)페닐]메틸]-1H-피라졸
- [0332] 글리신아미드 염산염 대신에 N,N-비스(2-히드록시에틸)-1,3-디아미노프로판을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
1.05-1.2 (6H, m), 1.6-1.75 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.5Hz),
2.5-2.75 (8H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.21 (2H, t, J=6.7Hz), 3.25-3.45 (4H,
m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)
- [0333]
- [0334] 실시예 16
- [0335] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[(4-{3-[3-(디메틸아미노)프로필 카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸
- [0336] 글리신아미드 염산염 대신에 N,N-디메틸-1,3-디아미노프로판을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.6-1.75 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.5Hz),
2.22 (6H, s), 2.3-2.35 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m),
3.17 (2H, t, J=6.9Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H,
m), 7.0-7.15 (4H, m)

실시예 17

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[2-(이미다졸-1-일)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

글리신아미드 염산염 대신에 1-(2-아미노에틸)이미다졸을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, t, J=7.7Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.14 (2H, t, J=6.8Hz), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.03 (2H, t, J=7.0Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.15 (5H, m), 7.6-7.7 (1H, m)

실시예 18

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-(2-히드록시에틸)카르바모일 프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

글리신아미드 염산염 대신에 2-아미노에탄올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz), 2.57 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.27 (2H, t, J=5.8Hz), 3.3-3.5 (4H, m), 3.57 (2H, t, J=5.9Hz), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

실시예 19

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸]카르바모일 프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

글리신아미드 염산염 대신에 2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.21 (2H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.45 (4H, m), 3.55-3.95 (9H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

실시예 20

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[2-히드록시-1-히드록시메틸-1-(메틸)에틸]카르바모일 프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

글리신아미드 염산염 대신에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.22 (3H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.7Hz),
2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.9 (8H,
m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0354]

실시예 21

[0355]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0356]

글리신아미드 염산염 대신에 트리스(히드록시메틸)아미노 메탄을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0357]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.23 (2H, t, J=7.5Hz), 2.59 (2H, t,
J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (10H, m), 5.0-5.1
(1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0358]

실시예 22

[0359]

4-[(4-{3-[(S)-1-(카르바모일)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0360]

글리신아미드 염산염 대신에 L-알라닌아미드 염산염을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0361]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.32 (3H, d, J=7.2Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15-2.25 (2H,
m), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9
(4H, m), 4.32 (1H, q, J=7.2Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0362]

실시예 23

[0363]

4-[(4-{3-[(S)-1-카르바모일-2-히드록시에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0364]

글리신아미드 염산염 대신에 L-세린아미드 염산염을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0365]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.2-2.3 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=7.4Hz),
2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 4.4 (1H, t, J=5.2Hz),
5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)

[0366]

실시예 24

[0367]

4-[(4-{3-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0368]

글리신아미드 염산염 대신에 2-아미노-2-메틸프로피온아미드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0369]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz),
2.58 (2H, t, J=7.4Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H,
m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0370]

실시예 25

[0371]

4-[(4-{3-[2-(아세틸아미노)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0372]

글리신아미드 염산염 대신에 N-아세틸 에틸렌디아민을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (5H, m), 2.16 (2H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, t,
J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (8H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15
(1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0374]

실시예 26

[0375]

4-((4-[(1E)-3-카르바모일프로파-1-엔일]페닐)메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0376]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-((4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐)메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(32 mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1 ml) 용액에 염화암모늄(8 mg), 1-히드록시벤조트리아졸(9 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 염산염(15 mg) 및 트리에틸아민(21 mg)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액에 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.5 ml)을 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 역상 분취 컬럼 크로마토그래피(시세이도사제 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μ m, 120Å, 20×50 mm, 유속 30 ml/분 선형 구배, 물/아세트니트릴 = 90/10~10/90)로 정제하여 표기 화합물(7 mg)을 얻었다.

[0377]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m),
3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.15-6.35 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=15.6Hz),
7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

[0378]

[0379]

실시예 27

[0380]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-((1E)-2-[2-히드록시-1-히드록시메틸-1-(메틸)에틸카르바모일]비닐)페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0381]

염화암모늄 대신에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올, 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-((4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐)메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-((4-[(1E)-2-카르복시비닐]페닐)메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 실시예 26과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0382]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.3 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9
(8H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=15.9Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.5
(3H, m)

[0383]

실시예 28

[0384]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-((1E)-2-[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸카르바모일]비닐)페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0385]

[0386] 염화암모늄 대신에 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-2-카르복시비닐]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 실시예 26 과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.3Hz), 3.7-3.9 (9H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=15.7Hz), 7.24 (2H, d, J=8.3Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3Hz), 7.48 (1H, d, J=15.7Hz)

[0387]

[0388] 실시예 29

[0389] 4-[(4-[(1E)-2-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일]비닐]페닐}메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0390] 염화암모늄 대신에 2-아미노-2-메틸프로피온아미드, 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-2-카르복시비닐]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 실시예 26 과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.52 (6H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.1Hz), 3.7-3.9 (3H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.6 (1H, d, J=15.8Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz), 7.4-7.5 (3H, m)

[0391]

[0392] 실시예 30

[0393] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-(2-히드록시에틸카르바모일)-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0394] 2-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸프로피온산(0.5 g)의 염화메틸렌(5 ml) 용액에, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.61 g), 1-히드록시벤조트리아졸(0.43 g), 2-아미노에탄올(1.16 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액에 물을 가한 후, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 차례로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압 하에 증류 제거하여 얻어진 잔류물을 메탄올(5 ml)에 용해한 후, 10% 팔라듐탄소 분말(0.10 g)을 가하고, 수소 분위기 하에, 실온에서 4 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하고, 2-(2-아미노-2-메틸프로피오닐아미노)에탄올(0.11 g)을 얻었다. 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(70 mg)의 N,N-디메틸폼아미드(0.5 ml) 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(32 mg), 1-히드록시벤조트리아졸(23 mg), 2-(2-아미노-2-메틸프로피오닐아미노)에탄올(0.11 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액에 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.25 ml)을 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(0.09 ml)을 가한 후, 물(1 ml)로 희석하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 역상 분취 컬럼 크로마토그래피(시세이도사제 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20×50 mm, 유속 30 ml/선형 구배, 물/메탄올 = 90/10~10/90)로 정제하고, 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-[1-(2-히드록시에틸카르바모일)-1-메틸에틸카르바모일]프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(14 mg)을 얻었다. 이것을 메탄올(0.5 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(7 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에, 실온에서 2 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하여 표기 화합물(11 mg)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.56 (2H, t,

[0395]

J=5.8Hz), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0396]

- [0397] 실시예 31
- [0398] 4-[(4-{3-[1-카르바모일메틸카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0399] 2-아미노에탄올 대신에 글리신아미드 염산염 및 트리에틸아민을 사용하여 실시예 30과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
- 1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t, J=7.5Hz),
2.58 (2H, t, J=7.7Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0400]
- [0401] 참고예 6
- [0402] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0403] 아세트브로모-α-D-글루코스 대신에 아세트브로모-α-D-갈락토스를 사용하여 참고예 3과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :
- 1.17 (6H, d, J=7.3Hz), 1.88 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.59 (1H, d, J=16.0Hz), 3.66 (1H, d, J=16.0Hz),
4.05-4.25 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.57 (1H, d, J=8.2Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m)
- [0404]
- [0405] 참고예 7
- [0406] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0407] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 4와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :
- 1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.17 (3H, s),
2.8-2.95 (1H, m), 3.26 (2H, d, J=6.9Hz), 3.6 (1H, d, J=16.2Hz), 3.69 (1H, d, J=16.2Hz), 4.05-4.3 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J=10.1Hz, 3.5Hz), 5.3-5.5 (3H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=15.9Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 10.0-12.0 (1H, br)
- [0408]
- [0409] 실시예 32
- [0410] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[2-히드록시-1-히드록시메틸-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0411] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 글리신아미드 염산염 대신에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.22 (3H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.4Hz),
2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.6Hz),
3.55-3.8 (10H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.05-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0412]

실시예 33

[0413]

4-[(4-{3-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0414]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 글리신아미드 염산염 대신에 2-아미노-2-메틸프로피온아미드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0415]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz),
2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.4Hz),
3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m),
7.0-7.15 (4H, m)

[0416]

실시예 34

[0417]

4-({4-[3-(2-아미노에틸술폰아모일)프로필}페닐)메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0418]

알릴술폰산나트륨(2.0 g)의 염화티오닐(10.4 ml) 현탁액을 70°C로 가열하고, 1.5일간 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 무수 테트라히드로푸란(10 ml)에 용해한 후, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔류물을 다시 무수 테트라히드로푸란(10 ml)에 용해한 후, 용매를 감압 하에 증류 제거하여 알릴술폰닐클로라이드(1.26 g)을 얻었다. N-벤질옥시카르보닐-1,2-디아미노에탄 염산염(0.82 g), 트리에틸아민(0.63 g)의 염화메틸렌(5 ml) 현탁액에, 알릴술폰닐클로라이드(0.25 g)를 실온에서 가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응액에 물을 급냉한 후, 유기층을 분취하였다. 유기층을 1 mol/L 염산, 포화 중조물 및 포화 식염수로 차례로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압 하에 증류 제거하고, N-(2-벤질옥시카르보닐아미노에틸)알릴술폰아미드(82 mg)를 얻었다. 이것을 아세트니트릴(0.25 ml)에 용해시키고, 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(70 mg), 트리에틸아민(57 mg), 아세트산 팔라듐(II)(3 mg) 및 트리스(2-메틸페닐)포스핀(7 mg)을 가하고, 차광 하에, 하룻밤 환류하였다. 용매를 감압 하에 증류 제거한 후, 잔류물을 메탄올(0.5 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.25 ml)을 가하고 실온에서 1 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 역상 분취 컬럼 크로마토그래피(시세이도사제 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20×50 mm, 유속 30 ml/선형 구배, 물/메탄올 = 90/10~10/90)로 정제하여 4-({4-[(1E)-3-(2-벤질옥시카르보닐아미노에틸술폰아모일)프로파-1-엔일]페닐}메틸)-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸(14 mg)을 얻었다. 이것을 메탄올(0.5 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(5 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에, 실온에서 3 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하여 표기 화합물(10 mg)을 얻었다.

[0419]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.65-2.75 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m),
2.95-3.05 (4H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m),
7.05-7.2 (4H, m)

[0420]

실시예 35

[0421]

4-[(4-{3-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸술폰아모일]프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0422]

[0423] 2-아미노-2-메틸프로피온산벤질에스테르-p-톨루엔술폰산염(Tetrahedron, 1991, Vol 47, No.2, pp.259-270; 3.9 g), 트리에틸아민(2.7 g)의 염화메틸렌(15 ml) 현탁액에, 알릴술폰닐클로라이드(0.75 g)을 실온에서 가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응액에 물을 가하고 급냉한 후, 유기층을 분취하였다. 유기층을 1 mol/L 염산, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 차례로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압 하에 증류 제거하여, N-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸]알릴술폰아미드(0.48 g)를 얻었다. 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.40 g), N-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸]알릴술폰아미드(0.48 g)의 아세트니트릴(1 ml) 용액에, 트리에틸아민(0.32 g), 아세트산팔라듐(II)(14 mg), 트리스(2-메틸페닐)포스핀(39 mg)을 가하고, 차광 하에, 하룻밤 환류하였다. 용매를 감압 하에 증류 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 1/1~아세트산에틸)로 정제하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-3-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸술폰과모일]프로파-1-엔일}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.11 g)을 얻었다. 이것을 메탄올(1 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(50 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에, 실온에서 2 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하고, 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸술폰과모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(95 mg)을 얻었다. 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸술폰과모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(50 mg)의 N,N-디메틸포름아미드(0.5 ml) 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(19 mg), 1-히드록시벤조트리아졸(13 mg)을 가하고, 암모니아를 약 2 분간 통액하였다. 실온에서 하룻밤 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액에 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.25 ml)을 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(0.09 ml)을 가한 후, 물(1 ml)로 희석하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 역상 분취 컬럼 크로마토그래피(시세이도사제 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20×50 mm, 유속 30 ml/선형 구매, 물/메탄올 = 90/10~10/90)로 정제하여 표기 화합물(14 mg)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 2.0-2.15 (2H, m), 2.7 (2H, t, J=7.4Hz),
2.8-2.95 (1H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m),
5.0-5.15 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m)

[0424]

[0425] 참고예 8

[0426] 히드록시피발산벤질

[0427] 히드록시피발산(3 g) 및 탄산칼륨(3.9 g)의 N,N-디메틸포름아미드(25 ml) 현탁액에 벤질브로마이드(2.9 ml)을 가하고, 실온에서 5 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물로 2회 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 하에 용매를 증류 제거하여 표기 화합물(4.7 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.22 (6H, s), 2.33 (1H, t, J=6.7Hz), 3.58 (2H, d, J=6.7Hz), 5.15 (2H, s),
7.3-7.4 (5H, m)

[0428]

[0429] 참고예 9

[0430] 4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)벤즈알데히드

[0431] 4-히드록시벤즈알데히드(2.7 g), 히드록시피발산 벤질(4.7 g) 및 트리페닐 포스핀(6.4 g)의 테트라히드로푸란(22 ml) 용액에 아조디카르복실산 디에틸(40%톨루엔 용액, 11 ml)을 가하고 실온에서 2 일간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 하에 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 6/1~4/1)로 정제하여 표기 화합물(0.97 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.36 (6H, s), 4.07 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 9.89 (1H, s)

[0432]

- [0433] 참고예 10
- [0434] 4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메탄올
- [0435] 4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)벤즈알데히드(0.97 g)의 테트라히드로푸란(20 ml) 용액에 수소화붕소나트륨(59 mg)을 가하고, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 0.5 mol/L 염산 중에 따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압 하에 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 6/1~3/2)로 정제하여 표기 화합물(0.95 g)을 얻었다.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :
 1.34 (6H, s), 1.51 (1H, t, J=5.9Hz), 3.99 (2H, s), 4.62 (2H, d, J=5.9Hz),
 5.15 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.25-7.35 (7H, m)
- [0436]
- [0437] 참고예 11
- [0438] 4-([4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온
- [0439] [4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메탄올(0.95 g)의 테트라히드로푸란(8 ml) 용액에 빙냉 하에 트리에틸아민(0.48 ml) 및 메탄술포닐클로라이드(0.26 ml)를 가하고 1 시간 교반 후, 불용물을 여과 제거하였다. 얻어진 메실산[4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸의 테트라히드로푸란 용액을, 수소화나트륨(60%, 139 mg) 및 4-메틸-3-옥소 발레르산 에틸(0.52 g)의 테트라히드로푸란(15 ml) 현탁액에 가하고, 15 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물에 1 mol/L 염산을 가하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 수세하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물의 에탄올(10 ml) 용액에 히드라진1수화물(0.16 ml)을 가하고, 실온에서 2 일간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 30/1~20/1)로 정제하여 표기 화합물(0.25 g)을 얻었다.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :
 1.15 (6H, d, J=6.9Hz), 1.32 (6H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.94 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m)
- [0440]
- [0441] 참고예 12
- [0442] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0443] 4-([4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온(0.25 g), 아세트브로모-α-D-글루코스(0.48 g) 및 벤질트리(n-부틸) 암모늄클로라이드(0.18 g)의 염화메틸렌(5 ml) 용액에 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.35 ml)을 가하고, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 아미노프로필 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 1/1~1/3)로 정제하여 표기 화합물(0.28 g)을 얻었다.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :
 1.16 (6H, d, J=7.1Hz), 1.32 (6H, s), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=16.0Hz), 3.62 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=8.7Hz), 3.94 (1H, d, J=8.7Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.2Hz), 5.13 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.75 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m)
- [0444]
- [0445] 참고예 13
- [0446] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-카르복시-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0447] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(0.28 g)을 메탄올(6 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(54 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거함으로써 표기 화합물(0.25 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.16 (6H, d, J=6.7Hz), 1.33 (6H, s), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=15.8Hz), 3.6 (1H, d, J=15.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.91 (1H, d, J=8.8Hz), 3.93 (1H, d, J=8.8Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.0Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

[0448]

[0449] 실시예 36

[0450] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-[(S)-1-(카르바모일)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0451] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-카르복시-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(0.13 g)의 N,N-디메틸포름아미드(2 ml) 용액에 L-알라닌아미드 염산염(46 mg), 트리에틸아민(0.08 ml), 1-히드록시벤조트리아졸(38 mg) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.11 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 하에 용매를 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 20/1~10/1)로 정제하여 표기 화합물(0.14 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.29 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, d, J=7.5Hz), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d, J=16.0Hz), 3.62 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=9.1Hz), 4.14 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.1Hz), 4.4-4.55 (1H, m), 5.15-5.4 (4H, m), 5.58 (1H, d, J=8.0Hz), 6.2-6.35 (1H, br), 6.67 (1H, d, J=7.3Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

[0452]

[0453] 실시예 37

[0454] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-[2-히드록시-1,1-디(메틸)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0455] L-알라닌아미드 염산염 대신에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올을 사용하여 실시예 36과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.27 (6H, s), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.5 (2H, s), 3.6 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.2Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.0Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=7.9Hz), 6.75-6.9 (3H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

[0456]

[0457] 실시예 38

[0458] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0459] L-알라닌아미드 염산염 대신에 2-아미노-2-메틸프로피온아미드를 사용하여 실시예 36과 동일한 방법으로 표기

화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s),
2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.6 (2H, s), 3.9-4.0 (3H,
m), 4.11 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.4Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.0Hz), 5.05-5.15
(2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=8.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m),
7.0-7.1 (2H, m)

[0460]

실시예 39

[0461]

[0462]

4-[(4-{2-[(S)-1-(카르바모일)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0463]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[(S)-1-(카르바모일)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.14 g)의 메탄올(4 ml) 용액에 나트륨 메톡시드(28% 메탄올 용액, 0.04 ml)를 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 ODS 고상 추출법(세정 용매:중류수, 용출 용매:메탄올)으로 정제함으로써 표기 화합물(94 mg)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.29 (3H, s), 1.3 (3H, s), 1.35 (3H, d, J=7.5Hz), 2.8-2.95
(1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.94 (2H,
s), 4.3-4.45 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H,
m)

[0464]

실시예 40

[0465]

[0466]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[2-히드록시-1,1-디(메틸)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0467]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[(S)-1-(카르바모일)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[2-히드록시-1,1-디(메틸)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 실시예 39와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45
(4H, m), 3.5 (2H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 3.74 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.95
(3H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.9 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

[0468]

실시예 41

[0469]

[0470]

4-[(4-{2-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0471]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[(S)-1-(카르바모일)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일]-2-메틸프로폭시}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 실시예 39와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45
(4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.93 (2H, s), 5.0-5.1 (1H, m),
6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

[0472]

- [0473] 실시예 42
- [0474] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(3-{1-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0475] 2-아미노에탄올 대신에 2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하여 실시예 30과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
- 1.05-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.95 (9H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)
- [0476]
- [0477] 실시예 43
- [0478] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(3-{1-[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0479] 2-아미노에탄올 대신에 트리스(히드록시메틸)아미노에탄올을 사용하여 실시예 30과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
- 1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (10H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)
- [0480]
- [0481] 참고예 14
- [0482] 4-브로모-2-메틸벤질알콜
- [0483] 4-브로모-2-메틸벤조산(10 g)의 테트라히드로푸란(60 ml) 용액에 빙냉 하에 보란·디메틸설파이드 착체(7.07 g)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분간 교반한 후, 75°C에서 2 일간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각후, 포화 탄산칼륨 수용액을 가하고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거함으로써 표기 화합물(9.0 g)을 얻었다.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :
- 1.55-1.65 (1H, m), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d, J=5.4Hz), 7.2-7.25 (1H, m), 7.3-7.35 (2H, m)
- [0484]
- [0485] 참고예 15
- [0486] 4-[(4-브로모-2-메틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온
- [0487] 4-브로모-2-메틸벤질알콜(9.0 g)의 염화메틸렌(50 ml) 용액에 염화티오닐(3.8 ml)을 빙냉 하에 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축함으로써 4-브로모-2-메틸벤질클로라이드(9.8 g)를 얻었다. 수소화나트륨(60%, 2.1 g)의 테트라히드로푸란(90 ml) 현탁액에 4-메틸-3-옥소 발레르산 에틸(7.5 g)을 빙냉 하에 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 교반하였다. 4-브로모-2-메틸벤질클로라이드(9.8 g)를 반응 혼합물에 가하고, 70°C에서 3 일간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 중에 따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물의 톨루엔(20 ml) 용액에 히드라진 1수화물(5.4 ml)을 가하고, 90°C에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축 후, 잔류물을 n-헥산-디에틸에테르(10/1)로 처리하여 결정화하였다. 결정을 여과하여 취하고, n-헥산, 물 및 n-헥산으로 차례로 세정 후, 감압 하에 건조함으로써 표기 화합물(12.4 g)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.05 (6H, d, J=6.8Hz), 2.28 (3H, s), 2.65-2.8 (1H, m), 3.45 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.2Hz), 7.24 (1H, dd, J=8.2Hz, 1.8Hz), 7.33 (1H, d, J=1.8Hz), 8.5-12.0 (2H, br)

[0488]

참고예 16

[0489]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0490]

4-[(4-브로모페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 4-[(4-브로모-2-메틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하여 참고예 3과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0491]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=16.7Hz), 3.59 (1H, d, J=16.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.3 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.76 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.3 (1H, m)

[0492]

참고예 17

[0493]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-[(1E)-3-카르복시프로판-1-엔일]-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0494]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 4와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0495]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.78 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.13 (2H, d, J=7.3Hz), 3.54 (1H, d, J=16.8Hz), 3.64 (1H, d, J=16.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.1-5.3 (3H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=16.1Hz), 6.85 (1H, d, J=7.9Hz), 7.05 (1H, d, J=7.9Hz), 7.15 (1H, s)

[0496]

참고예 18

[0497]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-[(1E)-2-카르복시비닐]-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0498]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 3-부텐산의 대신에 아크릴산을 사용하여 참고예 4와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0499]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.73 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.8-2.9 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=17.2Hz), 3.69 (1H, d, J=17.2Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 4.35 (1H, dd, J=12.4Hz, 3.9Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.45 (1H, d, J=7.8Hz), 6.4 (1H, d, J=15.8Hz), 6.93 (1H, d, J=7.8Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.69

[0500]

(1H, d, J=15.8Hz)

[0501]

- [0502] 실시예 44
- [0503] 4-[(4-{3-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}-2-메틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0504] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 글리신아미드 염산염 대신에 2-아미노-2-메틸프로피온아미드를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.1-1.2 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.2 (2H, t, J=7.6Hz), 2.3 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.6Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.95-5.1 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m)
- [0505]
- [0506] 실시예 45
- [0507] 4-[(4-{(1E)-2-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일]비닐}-2-메틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0508] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-2-카르복시비닐]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 염화암모늄 대신에 2-아미노-2-메틸프로피온아미드를 사용하여 실시예 26과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.05-1.15 (6H, m), 1.52 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.6-3.85 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=15.8Hz), 7.0 (1H, d, J=7.9Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=15.8Hz)
- [0509]
- [0510] 실시예 46
- [0511] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-2-[2-히드록시-1-히드록시메틸-1-(메틸)에틸카르바모일]비닐}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0512] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-2-카르복시비닐]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 염화암모늄 대신에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올을 사용하여 실시예 26과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.05 -1.15 (6H, m), 1.3 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.85 (8H, m), 5.04 (1H, d, J=6.1Hz), 6.62 (1H, d, J=15.5Hz), 6.99 (1H, d, J=7.6Hz), 7.26 (1H, d, J=7.6Hz), 7.32 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=15.5Hz)
- [0513]
- [0514] 실시예 47
- [0515] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[(4-{(1E)-2-[2-(술폰모일 아미노)에틸카르바모일]비닐}-2-메틸페닐)메틸]-1H-피라졸
- [0516] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-2-카르복시비닐]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소

프로필-1H-피라졸을 사용하고, 염화암모늄 대신에 N-술포모일 에틸렌디아민을 사용하여 실시예 26과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.19 (2H, t, J=6.3Hz),
3.25-3.4 (4H, m), 3.47 (2H, t, J=6.3Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.9 (3H, m),
5.04 (1H, d, J=7.3Hz), 6.54 (1H, d, J=15.7Hz), 7.0 (1H, d, J=7.9Hz), 7.27
(1H, d, J=7.9Hz), 7.33 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=15.7Hz)

[0517]

참고예 19

[0518]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0519]

[0520]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.4 g)의 N,N-디메틸포름아미드(2 ml) 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.18 g), 1-히드록시벤조트리아졸(0.13 g), 2-아미노-2-메틸프로피온산 벤질에스테르p-톨루엔술포산염(1.16 g) 및 트리에틸아민(0.64 g)을 실온에서 가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압 하에 증류 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 1/1~아세트산에틸)로 정제하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-3-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]프로파-1-엔일}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.18 g)을 얻었다. 이것을 메탄올(2 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(50 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에, 실온에서 4 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하여 표기 화합물(0.15 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.1-2.2 (5H, m), 2.6 (2H, t, J=7.4Hz),
2.8-2.95 (1H, m), 3.59 (1H, d, J=16.1Hz), 3.68 (1H, d, J=16.1Hz), 4.0-4.1
(1H, m), 4.14 (1H, dd, J=11.0Hz, 8.2Hz), 4.27 (1H, dd, J=11.0Hz, 5.6Hz),
5.08 (1H, dd, J=10.3Hz, 3.5Hz), 5.37 (1H, d, J=8.1Hz), 5.4-5.5 (2H, m),
6.19 (1H, s), 6.95-7.1 (4H, m)

[0521]

참고예 20

[0522]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0523]

[0524]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 19와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.0 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (2H, t, J=7.6Hz), 2.6 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=15.7Hz), 3.66 (1H, d, J=15.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.2Hz), 4.34 (1H, dd, J=11.9Hz, 3.4Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 6.18 (1H, s),
6.95-7.1 (4H, m)

[0526]

참고예 21

[0527]

[0528] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0529] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토포라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 19와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.1-2.2 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.7-2.85 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=16.8Hz), 3.61 (1H, d, J=16.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J=12.2Hz, 3.4Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.38 (1H, d, J=8.1Hz), 6.23 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=7.8Hz), 6.85 (1H, d, J=7.8Hz), 6.93 (1H, s)

[0530]

[0531] 실시예 48

[0532] 3-(β-D-갈락토포라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{{4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일}카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0533] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토포라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(30 mg)의 N,N-디메틸포름아미드(0.5 ml) 용액에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(12 mg), 1-히드록시벤조트리아졸(9 mg) 및 1-(2-히드록시에틸)피페라진(54 mg)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.25 ml)을 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(0.1 ml)을 가한 후, 물(1 ml)에서 희석하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 역상 분취 컬럼 크로마토그래피(시세이도사제 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20×50 mm, 유속 30 ml/분 선형 구배, 물/아세토니트릴 = 90/10~10/60)로 정제하고, 표기 화합물(4 mg)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz), 2.35-2.55 (6H, m), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.4Hz), 3.55-3.8 (12H, m), 3.87 (1H, d, J=3.4Hz), 5.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

[0534]

[0535] 실시예 49

[0536] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(3-{1-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0537] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토포라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.95 (9H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

[0538]

[0539] 실시예 50

[0540] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(3-{1-[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0541] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz),
2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (10H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

[0542]

[0543] 실시예 51

[0544] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-(2-히드록시에틸카르바모일)-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0545] 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 2-아미노메탄올을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz),
2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.28 (2H, t, J=5.8Hz), 3.45-3.65 (4H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.86 (1H, d, J=2.7Hz), 5.08 (1H, d, J=7.9Hz),
7.0-7.15 (4H, m)

[0546]

[0547] 실시예 52

[0548] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(3-{1-[2-(디메틸아미노)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-1H-피라졸

[0549] 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 N,N-디메틸에틸렌디아민을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.7Hz),
2.24 (6H, s), 2.42 (2H, t, J=6.8Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m),
3.28 (2H, t, J=6.8Hz), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.3Hz), 3.55-3.65 (1H, m),
3.65-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.4Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

[0550]

[0551] 실시예 53

[0552] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(3-{1-[2-(디메틸아미노)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-1H-피라졸

[0553] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 N,N-디메틸에틸렌디아민을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz),
2.23 (6H, s), 2.41 (2H, t, J=6.8Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m),
3.2-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0554]

- [0555] 실시예 54
- [0556] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[3-(디메틸아미노)프로필카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸
- [0557] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토포라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 N,N-디메틸-1,3-프로판디아민을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.1-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.6-1.7 (2H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.7Hz), 2.22 (6H, s), 2.35 (2H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz),
- [0558] 2.85-2.95 (1H, m), 3.18 (2H, t, J=6.6Hz), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H,
- [0559] m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0560] 실시예 55
- [0561] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0562] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토포라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.5Hz),
- 2.35-2.55 (6H, m), 2.58 (2H, t, J=7.3Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H,
- [0563] m), 3.55-3.9 (10H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0564] 실시예 56
- [0565] 4-[(4-{3-[1-(2-아미노에틸카르바모일)-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-갈락토포라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0566] 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 에틸렌디아민을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.1-1.2 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58
- (2H, t, J=7.6Hz), 2.7 (2H, t, J=5.9Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.24 (2H, t,
- J=5.9Hz), 3.51 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.2Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H,
- [0567] m), 3.86 (1H, d, J=3.2Hz), 5.07 (1H, d, J=7.9Hz), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0568] 실시예 57
- [0569] 3-(β-D-갈락토포라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐]메틸}-1H-피라졸

[0570] 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 피페라진을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.4Hz), 2.65-2.8 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.45-3.8 (11H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

[0571]

[0572] 실시예 58

[0573] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸

[0574] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 피페라진을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.5-2.85 (6H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0575]

[0576] 실시예 59

[0577] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일}카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0578] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.35-2.6 (8H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.45-3.75 (9H, m), 3.8 (1H, d, J=11.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.8-7.0 (3H, m)

[0579]

[0580] 실시예 60

[0581] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-{[4-(3-{1-[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸

[0582] 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 트리스(히드록시메틸)아미노 메탄을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.4Hz), 3.55-3.9 (13H, m), 5.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

[0583]

[0584] 실시예 61

[0585] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸}-1H-피라졸

[0586] 1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻

었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.3-2.45 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=7.4Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.6Hz, 3.2Hz), 3.55-3.8 (10H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.4Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

[0587]

실시예 62

[0588]

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-([4-(3-{1-[(4-이소프로필 피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸 카르바모일}프로필)페닐]메틸)-1H-피라졸

[0589]

1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 1-이소프로필 피페라진을 사용하여 실시예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0590]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.03 (6H, d, J=6.6Hz), 1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.35-2.7 (7H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.4Hz), 3.55-3.8 (10H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.8Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

[0591]

실시예 63

[0592]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-({4-[(1E)-2-{1-[2-(디메틸아미노)에틸카르바모일]-1-(메틸)에틸 카르바모일}비닐]페닐]메틸)-1H-피라졸

[0593]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-2-카르복시비닐]페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(1.2 g)의 N,N-디메틸포름아미드(15 ml) 및 염화메틸렌(10 ml) 용액에 트리에틸아민(15 ml)을 가하였다. 혼합물에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.56 g), 1-히드록시벤조트리아졸(0.4 g) 및 2-아미노-2-메틸프로피온산(2.0 g)의 수(15 ml)용액을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 2 mol/L 아세트산 수용액을 가하여 중화한 후, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 차례로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용매를 감압 하에 증류 제거한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 아세트산에틸~염화메틸렌/메탄올 = 7/1~3/1)로 정제하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-((1E)-2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]비닐]페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(0.44 g)을 얻었다. 이것을 N,N-디메틸포름아미드(0.3 ml)에 용해시키고, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.18 g), 1-히드록시벤조트리아졸(0.13 g) 및 N,N-디메틸에틸렌디아민(0.55 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액에 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(1.5 ml)을 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(1 ml)을 가한 후, 물(3 ml)로 희석하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 역상 분취 컬럼 크로마토그래피(시세이도사제 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20×50 mm, 유속 30 ml/분 선형 구배, 물/아세토니트릴 = 90/10~10/60)로 정제하여 표기 화합물(71 mg)을 얻었다.

[0594]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.49 (6H, s), 2.27 (6H, s), 2.46 (2H, t, J=6.7Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=15.7Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.5 (3H, m)

[0595]

실시예 64

[0596]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-({4-[(1E)-2-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}비닐]페닐]메틸)-1H-피라졸

[0597]

- [0598] N,N-디메틸에틸렌디아민 대신에 피페라진을 사용하여 실시예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
 1.05-1.15 (6H, m), 1.51 (6H, s), 2.65-2.8 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m),
 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.55 (1H, d,
 J=15.8Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.55 (3H, m)
- [0599]
- [0600] 실시예 65
- [0601] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-2-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일}비닐}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0602] N,N-디메틸에틸렌디아민 대신에 1-(2-히드록시에틸)피페라진을 사용하여 실시예 63과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
 1.1-1.2 (6H, m), 1.51 (6H, s), 2.35-2.65 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m),
 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.9 (10H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.55 (1H, d,
 J=15.8Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m)
- [0603]
- [0604] 실시예 66
- [0605] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0606] 글리신아미드 염산염 대신에 (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
 1.05-1.2 (9H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz), 2.57 (2H, t,
 J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.5 (6H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.83 (1H,
 d, J=11.9Hz), 3.85-4.0 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0607]
- [0608]
- [0609] 실시예 67
- [0610] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0611] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 글리신아미드 염산염 대신에 (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
 1.05-1.2 (9H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, t,
 J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-4.0
 (7H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)
- [0612]
- [0613] 실시예 68
- [0614] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[2-히드록시-1,1-디(메틸)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0615] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 글리신아미드 염산염 대신에 2-아미노-2-메틸-1-프

로판올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.15 (2H, t, J=7.6Hz),
2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.65-3.8 (5H,
m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0616]

실시예 69

[0617]

4-[(4-{3-[(S)-5-아미노-5-(카르바모일)페닐카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0618]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 글리신아미드 염산염 대신에 (S)-2-벤질옥시카르보닐아미노-6-아미노헥산산아미드 염산염을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0619]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.3-1.6 (5H, m), 1.6-1.75 (1H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.15 (2H, t, J=7.7Hz), 2.56 (2H, t, J=7.3Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.15 (2H, t, J=7.0Hz), 3.28 (1H, t, J=6.4Hz), 3.52 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.1Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.9Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

[0620]

실시예 70

[0621]

4-[(4-{3-[(S)-2-아미노-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0622]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(1.6 g)의 메탄올(20 ml) 용액에 10% 팔라듐탄소 분말을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 3 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-{{4-[(3-카르복시프로필}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸(1.5 g)을 얻었다. 이것을 N,N-디메틸포름아미드(15 ml)에 용해시키고, (S)-2-아미노-1-프로판올(0.89 g), 1-히드록시벤조트리아졸(0.48 g), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.68 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 염화메틸렌으로 2회 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(1.64 g)을 얻었다. 얻어진 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.19 g)을 염화메틸렌(2 ml)에 용해시키고, 트리에틸아민(0.058 ml) 및 메탄술폰닐클로라이드(0.032 ml)를 빙냉 하에 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 염화메틸렌으로 2회 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드(1 ml)에 용해시키고, 아지화나트륨(0.18 g)을 가하고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(1.5 ml)을 가하고, 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(1 ml) 및 물(2 ml)을 가하고, 불용물을 여과 제거하였다. 여과액을 역상 분취 컬럼 크로마토그래피(시세이도사제 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5μm, 120Å, 20×50 mm, 유속 30 ml/분 선형 구배, 물/아세트니트릴 = 90/10~10/90)로 정제하고, 4-[(4-{3-[(1S)-2-아지드-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸(18 mg)을 얻었다. 이것을 메탄올(1 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(0.01 g)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 4 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액을 감압 하에 여과 제거하여 표기 화합물(12 mg)을 얻었다.

[0623]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (9H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.25 (2H, m), 2.5-2.65 (4H, m),
2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (5H, m), 5.0-5.1 (1H, m),
7.0-7.15 (4H, m)

[0624]

실시예 71

[0625]

[0626]

4-[(4-{3-[2-아미노-1,1-디(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0627]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 글리신아미드 염산염 대신에 2-아미노-1-벤질옥시카르보닐아미노-2-(메틸)프로판올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.7Hz),
2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (3H, m), 3.51 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.7Hz),
3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.7Hz),
7.0-7.15 (4H, m)

[0628]

[0629]

실시예 72

[0630]

[0631]

4-[(4-{3-[(R)-5-아미노-1-(히드록시메틸)헨틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0632]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 글리신아미드 염산염 대신에 (R)-2-아미노-6-벤질옥시시카르보닐아미노-1-헥산올을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.2-1.7 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.2 (2H, t, J=7.5Hz),
2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.65 (2H, t, J=7.3z), 2.8-3.0 (1H, m), 3.4-3.65 (4H,
m), 3.65-3.95 (7H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0633]

[0634]

실시예 73

[0635]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-3-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로파-1-엔일}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0636]

염화암모늄 대신에 (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하여 실시예 26과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (9H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.09 (2H, d, J=7.4Hz), 3.25-3.55 (6H,
m), 3.6-3.9 (4H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.2-6.3 (1H, m),

[0637]

6.47 (1H, d, J=15.9Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

[0638]

[0639]

실시예 74

[0640]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-1-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸카르바모일}에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0641]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일}페닐}메틸)-5-이

소프로필-1H-피라졸(7.13 g)의 N,N-디메틸포름아미드(30 ml) 용액에 1-히드록시벤조트리아졸(2.31 g), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 염산염(3.25 g), (S)-2-아미노프로피온산 벤질에스테르(8.34 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 1/2)로 정제하고, 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{(1E)-3-[(S)-1-(벤질옥시카르보닐)에틸카르바몰]프로파-1-엔일}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(3.25 g)을 얻었다. 이것을 메탄올(40 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(1.0 g)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액을 감압 하에 농축하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-1-(카르복시)에틸카르바몰]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(2.25 g)을 얻었다. 얻어진 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-1-(카르복시)에틸카르바몰]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.09 g)의 N,N-디메틸포름아미드(0.5 ml) 용액에 1-히드록시벤조트리아졸(0.026 g), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 염산염(0.037 g), 2-아미노-1,3-프로판디올(0.12 g)을 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.5 ml)을 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(0.3 ml), 물(1 ml)를 가하고, 불용물을 여과 제거하였다. 여과액을 역상 분취 컬럼 크로마토그래피(시세이도 사제 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μL, 120 Å, 20×50 mm, 유속 30 ml/분 선형 구배, 물/아세토니트릴 = 90/10~10/90)로 정제하여 표기 화합물(0.017 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.32 (3H, d, J=6.8Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15-2.3 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.95 (9H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0642]

실시예 75

[0643]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-1-(2-히드록시에틸카르바모일)에틸카르바모일]프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0644]

2-아미노-1,3-프로판디올 대신에 2-아미노에탄올을 사용하여 실시예 74와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0645]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.31 (3H, d, J=7.0Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.58 (2H, t, J=5.7Hz), 3.6-3.8 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=11.9Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0646]

실시예 76

[0647]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[(4-{3-[(S)-1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-1H-피라졸

[0648]

2-아미노-1,3-프로판디올 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 74와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0649]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.26 (3H, d, J=7.0Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.2 (2H, t, J=7.4Hz), 2.25-2.55 (7H, m), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.45-3.75 (6H, m), 3.77 (1H, d, J=16.0Hz), 3.83 (1H, d, J=11.7Hz), 4.75-4.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0650]

실시예 77

[0651]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[(S)-1-[(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)카르보닐]에틸카르바모

[0652]

일]프로필}페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0653] 2-아미노-1,3-프로판디올 대신에 1-(2-히드록시에틸)피페라진을 사용하여 실시예 74와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.15 (6H, m), 1.26 (3H, d, J=6.9Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.2 (2H, t, J=7.4Hz), 2.4-2.65 (8H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (4H, m), 3.45-3.75 (8H, m), 3.77 (1H, d, J=16.4Hz), 3.83 (1H, d, J=11.9Hz), 4.75-4.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

[0654]

참고예 22

[0655]

(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메탄올

[0656]

[0657] 4-브로모-3-메틸페놀(10 g)의 N,N-디메틸포름아미드(50 ml) 용액에 탄산칼륨(8.87 g) 및 벤질브로마이드(6.36 ml)를 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 수세 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하여 4-벤질옥시-1-브로모-2-메틸벤젠(14.6 g)을 얻었다. 이것을 테트라히드로푸란(200 ml)에 용해시키고, -78℃ 아르곤 분위기 하에 n-부틸리튬(2.66 mol/L n-헥산 용액, 21.7 ml)을 가해 10 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드(10.1 ml)를 가하고, 0℃로 승온하고 30 분간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 수세 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하여 4-벤질옥시-2-메틸벤즈알데히드를 얻었다. 이것을 에탄올(100 ml)에 용해시키고, 수소화붕소나트륨(1.99 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올을 가하고 감압 하에 농축하고, 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 6/1~3/1~1/1)로 정제하여 표기 화합물(10.5 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ p p m :

1.37 (1H, t, J=5.8Hz), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d, J=5.8Hz), 5.06 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.84 (1H, d, J=2.4Hz), 7.23 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45 (5H, m)

[0658]

참고예 23

[0659]

4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온

[0660]

[0661] (4-벤질옥시-2-메틸페닐)메탄올(10.5 g)의 테트라히드로푸란(80 ml) 용액에 빙냉하 트리에틸아민(7.36 ml) 및 메탄숯닐클로라이드(3.91 ml)를 가하고, 1 시간 교반 후, 불용물을 여과 제거하였다. 얻어진 메실산(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸의 테트라히드로푸란 용액을, 수소화나트륨(60%, 2.11 g) 및 4-메틸-3-옥소 발레르산에틸(7.99 g)의 테트라히드로푸란(160 ml) 현탁액에 가하고, 15 시간 환류하였다. 반응 혼합물에 1 mol/L 염산을 가하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 수세하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 톨루엔(30 ml)에 용해한 후, 히드라진1수화물(6.68 ml)을 가하고, 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 n-헥산으로 처리하고 석출한 결정을 여과하여 취하고, 감압 하에 건조하여 표기 화합물(12.3 g)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ p p m :

1.04 (6H, d, J=6.8Hz), 2.24 (3H, s), 2.65-2.8 (1H, m), 3.44 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

[0662]

참고예 24

[0663]

4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-

[0664]

피라졸

[0665] 4-[[4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 4-[[4-(2-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하고, 아세토브로모- α -D-글루코스 대신에 2,3,4,6-테트라-O-피발로일- α -D-글루코피라노실브로마이드(Kunz, H.; Harreus, A. Liebigs Ann.Chem. 1982, 41-48 Velarde, S.; Urbina, J.; Pena, M. R. J. Org. Chem. 1996, 61, 9541-9545)를 사용하여 참고예 12와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.04 (9H, s), 1.05-1.2 (33H, m), 2.27 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.45-3.6 (2H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.6Hz, 4.8Hz), 4.17 (1H, dd, J=12.6Hz, 1.8Hz), 5.0 (2H, s), 5.15-5.3 (2H, m), 5.37 (1H, t, J=9.5Hz),

[0666] 5.65 (1H, d, J=7.8Hz), 6.64 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 6.77 (1H, d, J=2.8Hz),

[0667] 6.83 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45 (5H, m)

[0668] 참고예 25

[0669] 4-[(4-히드록시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0670] 4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸(5 g)을 테트라히드로푸란(18 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(500 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 3 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하여 표기 화합물(4.45 g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 2.24 (3H, s), 2.7-2.85 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.7Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.9Hz), 4.6 (1H, s), 5.15-5.25 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.2Hz), 5.65 (1H, d, J=8.0Hz), 6.5 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz), 6.61 (1H, d, J=2.9Hz), 6.78 (1H, d, J=8.3Hz)

[0671] 참고예 26

[0673] 4-브로모부티르산 벤질에스테르

[0674] 4-브로모부티르산(1 g), 벤질알콜(0.65 g) 및 트리페닐포스핀(1.57 g)의 테트라히드로푸란(12 ml) 혼합물에 아조디카르복실산디에틸(40% 톨루엔 용액, 2.88 ml)을 가하고 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 20/1)로 정제하여 표기 화합물(0.69 g)을 얻었다.

[0675] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

2.15-2.25 (2H, m), 2.56 (2H, t, J=7.1Hz), 3.46 (2H, t, J=6.5Hz), 5.13 (2H, s), 7.25-7.4 (5H, m)

[0676] 참고예 27

[0678] 4-[(4-[3-(벤질옥시카르보닐)프로폭시]-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0679] 4-[(4-히드록시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸(0.2 g)의 N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 용액에, 4-브로모부티르산 벤질에스테르(0.1 g), 탄산세슘(0.18 g) 및 촉매량의 요오드화나트륨을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 3/1~2/1)로

정제하여 표기 화합물(0.16 g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.04 (9H, s), 1.05-1.2 (33H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.7-2.85 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 3.94 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.1 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 4.1Hz), 4.16 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 5.13 (2H, s), 5.15-5.25 (2H, m), 5.36 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 5.65 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.54 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.64 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25-7.4 (5H, m)

[0680]

참고예 28

[0681]

1,2-디히드로-4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온

[0682]

(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메탄을 대신에 4-요오도벤질알콜을 사용하여 참고예 23과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0683]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.12 (6H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 2.8-2.95 (1H, m), 3.63 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m)

[0685]

참고예 29

[0686]

3-(2.3.4.6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0687]

4-[[4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 1,2-디히드로-4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하고, 아세트브로모- α -D-글루코스 대신에 아세트브로모- α -D-갈락토스를 사용하여 참고예 12와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0688]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.15-1.2 (6H, m), 1.88 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.65 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 4.0-4.1 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 5.09 (1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.56 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m)

[0689]

참고예 30

[0690]

{4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]페닐}메탄올

[0691]

3-[4-(히드록시메틸)페녹시]프로피온산(0.98 g) 및 탄산칼륨(0.9 g)의 N,N-디메틸포름아미드(5 ml) 혼합물에, 벤질브로마이드(0.65 ml)을 가하고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 2/1~1/1)로 정제함으로써 표기 화합물(1.1 g)을 얻었다.

[0692]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.5-1.55 (1H, m), 2.85 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.62 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 6.85-6.9 (2H, m), 7.25-7.4 (7H, m)

[0693]

[0694]

참고예 31

[0695]

4-히드록시-2-메틸벤즈알데히드

[0696]

4-브로모-3-메틸페놀(14 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(39.1 ml)의 염화메틸렌(150 ml) 용액에 빙냉 하에 클로로메틸메틸에테르(11.4 ml)를 가하고, 실온에서 5일간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 수용액 중에

[0697]

따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 추출물을 물, 1 mol/L 수산화나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거함으로써 4-브로모-3-메틸-1-(메톡시메톡시)벤젠(16.7 g)을 얻었다. 이것을 테트라히드로푸란(250 ml)에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 -78℃에서 n-부틸리튬(2.64 mol/L n-헥산 용액, 32.7 ml)을 가하고, 동온도에서 15 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 N,N-디메틸포름아미드(16.6 ml)를 가하고, 빙냉 하에 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액 중에 따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 추출물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거함으로써 2-메틸-4-(메톡시 메톡시)벤즈알데히드(12.9 g)를 얻었다. 이것을 테트라히드로푸란(70 ml)-메탄올(10 ml)에 용해시키고, 농염산(6 ml)를 가하고 50℃에서 1.5 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(30 ml)에 60℃ 가열하에 용해시키고, n-헥산(100 ml)을 차분하게 가하고, 동온도에서 10 분간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 되돌리고, n-헥산(170 ml)을 가하고, 하룻밤 교반하였다. 석출한 결정을 여과하여 취하고, n-헥산으로 세정 후, 감압 하에 건조함으로써 표기 화합물(5.6 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

2.63 (3H, s), 5.47 (1H, s), 6.7 (1H, d, J=2.3Hz), 6.79 (1H, dd, J=8.4Hz,

[0698]

2.3Hz), 7.73 (1H, d, J=8.4Hz), 10.11 (1H, s)

[0699]

참고예 32

[0700]

4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸벤즈알데히드

[0701]

4-히드록시-2-메틸벤즈알데히드(5 g) 및 칼륨tert-부톡시드(4.12 g)의 테트라히드로푸란(60 ml) 혼합물에 β-프로피오락톤(4.6 ml)을 가하고, 실온에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 1 mol/L 염산 중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 아세트산에틸(20 ml)-n-헥산(100 ml)에 현탁하고, 여과하여 취하고, n-헥산으로 세정 후, 감압 하에 건조함으로써 표기 화합물(7.2 g)을 얻었다.

[0702]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

2.65 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=6.4Hz), 4.32 (2H, t, J=6.4Hz), 6.76 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.76 (1H, d, J=8.7Hz), 10.12 (1H, s)

[0703]

참고예 33

[0704]

4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]-2-메틸벤즈알데히드

[0705]

4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸벤즈알데히드(7.2 g) 및 탄산칼륨(14.3 g)의 N,N-디메틸포름아미드(70 ml) 현탁액에, 실온하 벤질브로마이드(8.2 ml)를 가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 4/1~3/1)로 정제하여 표기 화합물(6.47 g)을 얻었다.

[0706]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

2.64 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=6.3Hz), 4.34 (2H, t, J=6.3Hz), 5.19 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=2.4Hz), 6.83 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 7.3-7.4 (5H, m), 7.75

[0707]

(1H, d, J=8.5Hz), 10.12 (1H, s)

[0708]

참고예 34

[0709]

{4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]-2-메틸페닐}메탄올

[0710]

4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)벤즈알데히드 대신에 4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]-2-메틸벤즈알데히드를 사용하여 참고예 10과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0711]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.38 (1H, t, J=5.7Hz), 2.35 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=6.4Hz), 4.26 (2H, t, J=6.4Hz), 4.63 (2H, d, J=5.7Hz), 5.18 (2H, s), 6.7-6.75 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8.2Hz), 7.3-7.4 (5H, m)

[0712]

참고예 35

[0713]

4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]페닐}메틸)-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온

[0714]

[4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메탄올 대신에 {4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]페닐}메탄올을 사용하여 참고예 11과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0715]

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.05-1.1 (6H, m), 2.75-2.85 (3H, m), 3.5 (2H, s), 4.16 (2H, t, J=5.9Hz), 5.14 (2H, s), 6.75-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (5H, m)

[0716]

참고예 36

[0717]

4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온

[0718]

[4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메탄올 대신에 {4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]-2-메틸페닐}메탄올을 사용하여 참고예 11과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0719]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.12 (6H, d, J=6.8Hz), 2.3 (3H, s), 2.75-2.9 (3H, m), 3.6 (2H, s), 4.23 (2H, t, J=6.2Hz), 5.17 (2H, s), 6.62 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.7Hz), 6.7 (1H, d, J=2.7Hz), 6.94 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0721]

참고예 37

[0722]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0723]

4-{{4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐}메틸}-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]페닐}메틸)-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하여 참고예 12와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0724]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.87 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.82 (2H, t, J=6.4Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.57 (1H, d, J=15.9Hz), 3.63 (1H, d, J=15.9Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.15 (1H, m), 4.22 (2H, t, J=6.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.16 (2H, s), 5.2-5.3 (3H, m), 5.58 (1H, d, J=7.6Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (5H, m)

[0725]

참고예 38

[0726]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0727]

4-{{4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐}메틸}-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]페닐}메틸)-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하고, 아세트브로모-α-D-글루코스 대신에 아세트브로모-α-D-갈락토스를 사용하여 참고예 12와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0728]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.88 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.17 (3H, s),
2.8-2.9 (3H, m), 3.58 (1H, d, J=16.1Hz), 3.65 (1H, d, J=16.1Hz), 4.0-4.25
(5H, m), 5.09 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.17 (2H, s), 5.4-5.45 (2H, m),
5.55 (1H, d, J=8.2Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.25-7.35 (5H,
m)

[0729]

참고예 39

[0730]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0731]

4-{{4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐}메틸}-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하여 참고예 12와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0732]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.8 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s),
2.25 (3H, s), 2.7-2.85 (3H, m), 3.49 (1H, d, J=16.2Hz), 3.59 (1H, d,
J=16.2Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.3Hz), 4.21 (2H, t,
J=6.6Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.15-5.3 (5H, m), 5.56 (1H, d,
J=8.0Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.4Hz), 6.67 (1H, d, J=2.4Hz), 6.8 (1H,
d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0733]

참고예 40

[0734]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-카르복시에톡시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0735]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-{{4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐}메틸}-5-이소프로필-H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 13과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0736]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s),
2.71 (2H, t, J=6.2Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.6 (2H, s), 3.9-3.95 (1H, m),
4.1-4.15 (1H, m), 4.18 (2H, t, J=6.2Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz),
5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=8.0Hz), 6.75-6.8 (2H,
m), 7.0-7.05 (2H, m)

[0737]

참고예 41

[0738]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-([4-(2-카르복시에톡시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0739]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-{{4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐}메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 13과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0740]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.9 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.16 (3H, s),
2.71 (2H, t, J=6.1Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.61 (2H, s), 4.05-4.2 (5H, m),
5.19 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 5.46
(1H, d, J=8.1Hz), 6.75-6.8 (2H, m), 7.0-7.05 (2H, m)

[0741]

[0742] 참고예 42

[0743] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0744] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-([4-[2-(벤질옥시카르보닐)에톡시]-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 13과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.15 (6H, m), 1.82 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s),
2.26 (3H, s), 2.7 (2H, t, J=6.2Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.53 (1H, d, J=16.4Hz),
3.58 (1H, d, J=16.4Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz),
4.17 (2H, t, J=6.2Hz), 4.28 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.1Hz), 5.0-5.15 (2H, m),
5.27 (1H, t, J=9.6Hz), 5.43 (1H, d, J=7.9Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz),
6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.77 (1H, d, J=8.5Hz)

[0745]

[0746] 참고예 43

[0747] 4-([4-(3-카르복시프로폭시)-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0748] 4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸 대신에 4-([4-[3-(벤질옥시카르보닐)프로폭시]-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸을 사용하여 참고예 25와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ p p m :

1.04 (9H, s), 1.05-1.2 (33H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.5-2.6
(2H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 3.95-4.0 (2H, m),
4.05-4.15 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.9Hz), 5.15-5.3 (2H, m), 5.36
(1H, t, J=9.4Hz), 5.53 (1H, d, J=8.3Hz), 6.57 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.7Hz),
6.67 (1H, d, J=2.7Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz)

[0749]

[0750] 참고예 44

[0751] 2-아미노-2-메틸프로피온산 벤질에스테르 염산염

[0752] 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로피온산(4.06 g)의 N,N-디메틸포름아미드(40 ml) 용액에, 탄산칼륨(4.15 g) 및 벤질브로마이드(2.85 ml)를 가하고, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물(고체)을 n-헥산으로 처리하고 여과하여 취하고, 결정을 감압 하에 건조함으로써 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로피온산 벤질에스테르(4.44 g)을 얻었다. 얻어진 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로피온산 벤질에스테르(4.44 g)에 염산(4 mol/L 1,4-디옥산 용액, 15 ml)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸에테르로 희석하고, 1 시간 교반하였다. 불용물을 여과하여 취하고, 디에틸에테르로 세정 후, 감압 하에 건조함으로써 표기 화합물(3.4 g)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.49 (6H, s), 5.25 (2H, s), 7.3-7.45 (5H, m), 8.54 (3H, brs)

[0753]

참고예 45

[0754]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-(2-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0755]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.14 g)의 N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 용액에 2-아미노-2-메틸프로피온산 벤질에스테르 염산염(57 mg), 1-히드록시벤조트리아졸(31 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(60 mg) 및 트리에틸아민(0.087 ml)을 가하고, 실온에서 4 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 40/1~20/1)로 정제하여 표기 화합물(0.15 g)을 얻었다.

[0756]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.56 (6H, s), 1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.6 (2H, t, J=6.1Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d, J=16.7Hz), 3.59 (1H, d, J=16.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 4.29 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.0Hz), 5.1-5.3 (5H, m), 5.56 (1H, d, J=8.1Hz), 6.53 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.67 (1H, d, J=2.5Hz), 6.8 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0757]

참고예 46

[0758]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-(2-[(S)-1-(벤질옥시카르보닐)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0759]

2-아미노-2-메틸프로피온산 벤질에스테르 염산염 대신에 (S)-2-아미노프로피온산 벤질에스테르-p-토실산염을 사용하여 참고예 45와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0760]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.38 (3H, d, J=7.3Hz), 1.82 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.6-2.7 (2H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=16.5Hz), 3.58 (1H, d, J=16.5Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.5Hz), 4.1-4.2 (2H, m), 4.27 (1H, dd, J=12.2Hz, 4.2Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 5.0-5.2 (4H, m), 5.28 (1H, t, J=9.5Hz), 5.43 (1H, d, J=7.9Hz), 6.58 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 6.69 (1H, d, J=2.2Hz), 6.76 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0761]

참고예 47

[0762]

4-[(4-(3-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0763]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 4-[(4-(3-카르복시프로폭시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸을 사용하여 참고예 45와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0764]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.52 (6H, s), 1.95-2.1 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.3Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.8-3.95 (3H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 5.1-5.25 (4H, m), 5.36 (1H, t, J=9.1Hz), 5.65 (1H, d, J=8.3Hz), 6.05 (1H, brs), 6.53 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.5Hz), 6.65 (1H, d, J=2.5Hz), 6.81 (1H, d, J=8.2Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0765]

참고예 48

[0766]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0767]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.15 g)을 메탄올(5 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(50 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거함으로써 표기 화합물(0.13 g)을 얻었다.

[0768]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.47 (6H, s), 1.82 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.6 (2H, t, J=6.3Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=16.4Hz), 3.58 (1H, d, J=16.4Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 4.16 (2H, t, J=6.3Hz), 4.27 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 5.0-5.15 (2H, m), 5.28 (1H, t, J=9.5Hz), 5.43 (1H, d, J=8.2Hz), 6.61 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 6.77 (1H, d, J=8.5Hz)

[0769]

참고예 49

[0770]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[(S)-1-(카르복시)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0771]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[(S)-1-(벤질옥시카르보닐)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0772]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.39 (3H, d, J=7.3Hz), 1.82 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.6-2.7 (2H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=16.6Hz), 3.58 (1H, d, J=16.6Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.5Hz), 4.1-4.25 (2H, m), 4.27 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.0Hz), 4.4 (1H, q, J=7.3Hz), 5.0-5.15 (2H, m), 5.28 (1H, t, J=9.4Hz), 5.43 (1H, d, J=8.0Hz), 6.62 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.7Hz), 6.72 (1H, d, J=2.7Hz), 6.77 (1H, d, J=8.3Hz)

[0773]

참고예 50

[0774]

4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0775]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 4-[(4-{3-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸을 사용하여 참고예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0776]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (42H, m), 1.44 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.35 (2H, t, J=7.4Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.9-4.0 (3H, m), 4.09 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.8Hz), 4.17 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.2Hz), 5.05-5.2 (2H, m), 5.39 (1H, t, J=9.5Hz), 5.58 (1H, d, J=7.9Hz), 6.58 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.6Hz),

6.7 (1H, d, J=2.6Hz), 6.8 (1H, d, J=8.4Hz)

참고예 51

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{4-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]부틸}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.43 g), 4-벤틴산(94 mg), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(37 mg), 요오드화 제1구리(12 mg) 및 트리에틸아민(0.45 ml)의 테트라히드로푸란(5 ml) 혼합물을 아르곤 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 0.5 mol/L 염산중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 1/2~아세트산에틸)로 정제하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{4-카르복시부타-1-이닐}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.37 g)을 얻었다. 이것을 N,N-디메틸포름아미드(6 ml)에 용해시키고, 2-아미노-2-메틸프로피온산 벤질에스테르 염산염(0.15 g), 1-히드록시벤조트리아졸(86 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.22 g) 및 트리에틸아민(0.32 ml)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 0.5 mol/L 염산중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 20/1)로 정제하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{4-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]부타-1-이닐}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.36 g)을 얻었다. 이것을 메탄올(5 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(50 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 2 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거함으로써 표기 화합물(0.31 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.55-1.65 (4H, m), 1.88 (3H, s), 1.95 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.1-2.2 (5H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.55-3.7 (2H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 5.19 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 5.46 (1H, d, J=8.1Hz), 7.0-7.1 (4H, m)

실시예 78

4-[(4-{2-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.2 g)의 N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 용액에 2-아미노-2-메틸프로피온아미드(47 mg), 1-히드록시벤조트리아졸(50 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(118 mg) 및 트리에틸아민(0.13 ml)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 20/1~10/1)로 정제하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.12 g)을 얻었다. 이것을 메탄올(3 ml)에 용해시키고, 나트륨 메톡시드(28% 메탄올 용액, 0.06 ml)를 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(0.1 ml)를 가하고, 감압 하에 농축하고, 잔류물을 ODS 고상 추출법(세정 용매: 증류수, 용출 용매: 메탄올)로 정제함으로써 표기 화합물(80 mg)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.47 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6.1Hz),
2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, d,
J=11.9Hz), 4.18 (2H, t, J=6.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz,
2.4Hz), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

[0786]

실시예 79

[0787]

4-[(4-{2-[1-카르바모일-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0788]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-{[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-{[4-(2-카르복시에톡시)페닐]메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0789]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.5-1.15 (6H, m), 1.47 (6H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2Hz), 2.85-2.95 (1H, m),
3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (3H, m), 3.8-3.85 (1H, m), 4.19 (2H, t, J=6.2Hz),
5.05-5.1 (1H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m)

[0790]

실시예 80

[0791]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[2-히드록시-1,1-디(메틸)에틸카르바모일]에톡시}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0792]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-{[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-{[4-(2-카르복시에톡시)페닐]메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0793]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 2.59 (2H, t, J=6.2Hz), 2.85-2.95 (1H, m),
3.3-3.4 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.6-3.85 (4H, m), 4.16 (2H, t, J=6.2Hz),
5.05-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

[0794]

참고예 52

[0795]

1-(2-아미노-2-메틸프로피오닐)-4-메틸피페라진

[0796]

2-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸프로피온산(2.37 g)의 테트라히드로푸란(20 ml) 용액에 1,1'-카르보닐 비스-1H-이미다졸(1.78 g)을 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 1-메틸피페라진(2.0 ml)을 가하고, 40℃에서 3.5일간 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올을 가하고, 감압 하에 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 20/1)로 정제하여, 1-(2-벤질옥시카르보닐아미노-2-메틸프로피오닐)-4-메틸피페라진(1.99 g)을 얻었다. 이것을 메탄올(10 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(0.4 g)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 3 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거함으로써 표기 화합물(1.14 g)을 얻었다.

[0797]

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.39 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.44 (4H, t, J=5.1Hz), 3.77 (4H, brs)

[0798]

참고예 53

[0799]

2-(2-아미노-2-메틸프로피오닐아미노)에탄올

[0800]

- [0801] 1-메틸피페라진 대신에 2-아미노에탄올을 사용하여 참고예 52와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
 1.31 (6H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.6 (2H, t, J=5.8Hz)
- [0802]
- [0803] 실시예 81
- [0804] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(2-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)페닐]메틸]-1H-피라졸
- [0805] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 1-(2-아미노-2-메틸프로피오닐)-4-메틸피페라진을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
 1.05-1.2 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.2 (3H, s), 2.3-2.5 (4H, m), 2.6 (2H, t, J=5.7Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.9 (8H, m), 4.18 (2H, t, J=5.7Hz), 5.05-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m)
- [0806]
- [0807] 실시예 82
- [0808] 3-(β-D-갈락토포라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(2-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)페닐]메틸]-1H-피라졸
- [0809] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토포라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 1-(2-아미노-2-메틸프로피오닐)-4-메틸피페라진을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
 1.05-1.2 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.35 (4H, brs), 2.6 (2H, t, J=5.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.2Hz), 3.55-3.9 (11H, m), 4.18 (2H, t, J=5.6Hz), 5.08 (1H, d, J=7.6Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.2 (2H, m)
- [0810]
- [0811] 실시예 83
- [0812] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-[1-(2-히드록시에틸카르바모일)-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0813] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 2-(2-아미노-2-메틸프로피오닐아미노)에탄올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
 1.1-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.24 (2H, t, J=5.9Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.51 (2H, t, J=5.9Hz), 3.6-3.85 (4H, m), 4.19 (2H, t, J=6.2Hz), 5.05-5.1 (1H, m), 6.8-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m)
- [0814]
- [0815] 실시예 84
- [0816] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-[(S)-2-히드록시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

- [0817] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 (S)-2-아미노-1-프로판올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.1-1.15 (9H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.44 (1H, dd, J=10.9Hz, 5.7Hz), 3.49 (1H, dd, J=10.9Hz, 5.6Hz), 3.6-3.75 (3H, m), 3.8-3.85 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)
- [0818]
- [0819] 실시예 85
- [0820] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(2-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐]메틸]-1H-피라졸
- [0821] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.1-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.36 (4H, brs), 2.6 (2H, t, J=5.7Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (7H, m), 3.82 (1H, d, J=11.8Hz), 4.17 (2H, t, J=5.7Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.87 (1H, d, J=8.4Hz)
- [0822]
- [0823] 실시예 86
- [0824] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0825] 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 트리스(히드록시메틸)아미노 메탄 을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=6.1Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.75 (9H, m), 3.81 (1H, d, J=12.0Hz), 4.18 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.74 (1H, d, J=2.3Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)
- [0826]
- [0827] 실시예 87
- [0828] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-[2-히드록시-1,1-디(메틸)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0829] 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.05-1.2 (6H, m), 1.27 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=6.2Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.6-3.75 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=11.9Hz), 4.16 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.0Hz), 6.72 (1H, d, J=2.0Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)
- [0830]

- [0831] 실시예 88
- [0832] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[2-히드록시-1-히드록시메틸-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0833] 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.1-1.15 (6H, m), 1.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2Hz),
2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (7H, m), 3.81 (1H, d, J=11.8Hz),
4.17 (2H, t, J=6.2Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz),
6.73 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)
- [0834] 실시예 89
- [0836] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-{[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0837] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 1-(2-히드록시에틸)피페라진을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.05-1.2 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.35-2.55 (6H, m), 2.6 (2H, t, J=5.7Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.57 (2H, t, J=5.8Hz),
3.6-3.8 (7H, m), 3.82 (1H, d, J=11.9Hz), 4.17 (2H, t, J=5.7Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.87 (1H, d, J=8.4Hz)
- [0838] 실시예 90
- [0841] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-(2-히드록시에틸카르바모일)-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0842] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 2-아미노에탄올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :
- 1.05-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.2Hz),
2.75-2.85 (1H, m), 3.24 (2H, t, J=5.9Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.51 (2H, t, J=5.9Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=12.0Hz), 4.18 (2H, t, J=6.2Hz),
5.0-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4Hz),
6.86 (1H, d, J=8.4Hz)
- [0843] 실시예 91
- [0844] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-(3-히드록시프로필 카르바모일)-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0845] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)

에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 3-아미노-1-프로판올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6.1Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2 (2H, t, J=6.6Hz), 3.25-3.4 (4H, m), 3.51 (2H, t, J=6.2Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=12.0Hz), 4.18 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.15 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.73 (1H, d, J=2.3Hz), 6.87 (1H, d, J=8.4Hz)

[0847]

실시예 92

[0848]

4-[(4-{2-[(S)-1-(카르바모일)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0849]

2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 L-알라닌아미드 염산염을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0850]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.15 (6H, m), 1.36 (3H, d, J=7.2Hz), 2.29 (3H, s), 2.6-2.85 (3H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.81 (1H, d, J=12.1Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.36 (1H, q, J=7.2Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

[0851]

실시예 93

[0852]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[4-{2-[(S)-1-(2-히드록시에틸카르바모일)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0853]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[(S)-1-(카르복시)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 2-아미노에탄올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0854]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.34 (3H, d, J=7.2Hz), 2.29 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=6.1Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.55 (2H, t, J=5.8Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=12.0Hz), 4.19 (2H, t, J=6.1Hz), 4.35 (1H, q, J=7.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.73 (1H, d, J=2.3Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

[0855]

실시예 94

[0856]

4-[(4-{2-[(S)-1-카르바모일-2-히드록시에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0857]

2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 L-세린아미드 염산염을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0858]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-2.9 (3H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.9 (6H, m), 4.21 (2H, t, J=6.0Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.2Hz), 6.73 (1H, d, J=2.2Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz)

[0859]

실시예 95

[0860]

- [0861] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0862] 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 2-아미노-1,3-프로판디올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
- 1.05-1.15 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=6.2Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.55-3.7 (7H, m), 3.86 (1H, d, J=11.6Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 4.19 (2H, t, J=6.2Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)
- [0863]
- [0864] 실시예 96
- [0865] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[(S)-1-(3-히드록시프로필 카르바모일)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0866] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[(S)-1-(카르복시)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 3-아미노-1-프로판올을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
- 1.05-1.15 (6H, m), 1.34 (3H, d, J=7.2Hz), 1.6-1.7 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=6.2Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.54 (2H, t, J=6.2Hz), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=11.6Hz), 4.19 (2H, t, J=6.2Hz), 4.32 (1H, q, J=7.2Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)
- [0867]
- [0868] 실시예 97
- [0869] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{4-[1-[[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]부틸}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸
- [0870] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{4-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]부틸}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 1-(2-히드록시에틸)피페라진을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.
- ¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :
- 1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.55-1.65 (4H, m), 2.18 (2H, t, J=6.8Hz), 2.4-2.65 (8H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.8 (13H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.8Hz), 7.04 (2H, d, J=8.0Hz), 7.1 (2H, d, J=8.0Hz)
- [0871]
- [0872] 실시예 98
- [0873] 3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(4-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]부틸}페닐)메틸]-1H-피라졸
- [0874] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{4-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]부틸}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.55-1.65 (4H, m), 2.18 (2H, t, J=6.9Hz),
2.24 (3H, s), 2.35 (4H, brs), 2.57 (2H, t, J=6.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m),

3.45-3.8 (11H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.7Hz), 7.04 (2H, d,
J=7.9Hz), 7.1 (2H, d, J=7.9Hz)

[0875]

[0876]

[0877]

[0878]

[0879]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(2-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-1H-피라졸

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(40 mg)의 N,N-디메틸포름아미드(1 ml) 용액에 1-벤질피페라진(12 mg), 1-히드록시벤조토리아졸(8 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(16 mg) 및 트리에틸아민(0.023 ml)를 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 30/1~15/1)로 정제하여 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-{1-[(4-벤질피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(31 mg)을 얻었다. 이것을 메탄올(3 ml)에 용해시키고, 나트륨 메톡시드(28% 메탄올 용액, 0.02 ml)를 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(0.04 ml)을 가하고, 감압 하에 농축하고, 잔류물을 ODS 고상 추출법(세정 용매: 증류수, 용출 용매: 메탄올)으로 정제함으로써 4-[[4-(2-{1-[(4-벤질피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸(24 mg)을 얻었다. 이것을 메탄올(3 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(10 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거함으로써 표기 화합물(20 mg)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.45 (6H, s), 2.3 (3H, s), 2.5-2.9 (7H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.45-3.75 (7H, m), 3.81 (1H, d, J=11.5Hz), 4.17 (2H, t, J=5.7Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

[0880]

[0881]

[0882]

[0883]

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(4-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}부틸)페닐]메틸]-1H-피라졸

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[[4-(4'-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]부틸)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 실시예 99와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.5-1.65 (4H, m), 2.17 (2H, t, J=7.1Hz), 2.58 (2H, t, J=6.8Hz), 2.72 (4H, brs), 2.85-2.95 (1H, m), 3.45-3.8 (11H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=7.7Hz), 7.04 (2H, d, J=8.0Hz), 7.1 (2H, d, J=8.0Hz)

[0884]

[0885]

[0886]

실시예 101

4-[[4-(2-{(S)-5-아미노-1-(카르바모일)펜틸카르바모일}에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)

-5-이소프로필-1H-피라졸

[0887] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-벤질 피페라진 대신에 (S)-2-아미노-6-(벤질옥시카르보닐아미노)헥산산아미드 염산염을 사용하여 실시예 99와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.3-1.95 (6H, m), 2.3 (3H, s), 2.6-2.9 (5H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.82 (1H, d, J=11.8Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J=9.3Hz, 4.8Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.72 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

[0888]

실시예 102

[0889]

[0890] 4-[(4-{2-[(S)-5-아미노-5-(카르바모일)펜틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0891] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-벤질 피페라진 대신에 (S)-6-아미노-2-(벤질옥시카르보닐아미노)헥산산아미드 염산염을 사용하여 실시예 99와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.3-1.8 (6H, m), 2.29 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=6.1Hz), 2.75-2.85 (1H, m), 3.21 (2H, t, J=6.9Hz), 3.3-3.4 (5H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.81 (1H, d, J=11.5Hz), 4.18 (2H, t, J=6.1Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4Hz), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz)

[0892]

실시예 103

[0893]

[0894] 3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸]-1H-피라졸

[0895] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(3-{1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-벤질피페라진 대신에 1-(벤질옥시카르보닐)피페라진을 사용하여 실시예 99와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.2Hz), 2.3 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.5Hz), 2.65-2.9 (5H, m), 3.2-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 4.95-5.05 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m)

[0896]

실시예 104

[0897]

[0898] 4-[[4-(3-{1-[(S)-5-아미노-5-(카르바모일)펜틸카르바모일]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0899] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[[4-(3-{1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-벤질피

페라진 대신에 (S)-6-아미노-2-(벤질옥시카르보닐아미노)헥산산아미드 염산염을 사용하여 실시예 99와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.2-1.6 (11H, m), 1.6-1.75 (1H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.8Hz), 2.58 (2H, t, J=7.7Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.4Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.86 (1H, d, J=3.1Hz), 5.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

[0900]

실시예 105

[0901]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-

[0902]

0-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸(0.12 g)의 N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 용액에 1-(벤질옥시카르보닐)피페라진(43 mg), 1-히드록시벤조트리아졸(19 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(50 mg) 및 트리에틸아민(0.027 ml)를 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 석출한 결정을 여과하여 취하고, 물로 세정 후, 감압 하에 건조함으로써 4-[[4-(3-{1-[[4-(벤질옥시카르보닐)피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-0-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸(0.14 g)을 얻었다. 이것을 에탄올(4 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(30 mg)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 1.5 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 10/1~5/1)로 정제하여 5-이소프로필-4-[[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸]-3-(2,3,4,6-테트라-0-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸(89 mg)을 얻었다. 이것을 메탄올(6 ml)에 용해시키고, 나트륨 메톡시드(28% 메탄올 용액, 0.087 ml)를 가하고, 50℃에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 ODS 고상 추출법(세정 용매: 증류수, 용출 용매: 메탄올)으로 정제함으로써 표기 화합물(54 mg)을 얻었다.

[0903]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=7.3Hz), 2.55-2.9 (5H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.5-3.7 (7H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95 (2H, t, J=6.0Hz), 5.0-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.3Hz), 6.71 (1H, d, J=2.3Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz)

[0904]

실시예 106

[0905]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-4-[[4-(3-{1-[[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0906]

4-[[4-(3-{1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-0-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸(40 mg)의 N,N-디메틸포름아미드(2 ml) 용액에 1-(2-히드록시에틸)피페라진(7 mg), 1-히드록시벤조트리아졸(7 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(13 mg) 및 트리에틸아민(0.018 ml)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 15/1)로 정제하여 4-[[4-(3-{1-[[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-0-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸(27 mg)을 얻었다. 이것을 메탄올(2 ml)에 용해시키고, 나트륨 메톡시드(28% 메탄올 용액, 0.015 ml)를 가하고, 50℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 ODS 고상 추출법(세정 용매: 증류수, 용출 용매: 메탄올)으로 정제함으로써 표기 화합물(12 mg)을 얻었다.

[0907]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.35-2.5 (8H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (9H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.0-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

[0908]

실시예 107

[0909]

3-(β -D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-[(4-(3-{1-[(4-메틸피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐)메틸]-1H-피라졸

[0910]

1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 1-메틸피페라진을 사용하여 실시예 106과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0911]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.25-2.45 (9H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.55-3.75 (7H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.95 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.6Hz), 6.7 (1H, d, $J=2.6\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$)

[0912]

실시예 108

[0913]

3-(β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-(2-히드록시에틸카르바모일)-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0914]

1-(2-히드록시에틸)피페라진 대신에 2-아미노에탄올을 사용하여 실시예 106과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0915]

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.39 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.75-2.85 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.56 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.6-3.7 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.94 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.95-5.05 (1H, m), 6.61 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.3Hz), 6.71 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)

[0916]

참고예 54

[0917]

1-(3-벤조일옥시프로필)-1,2-디히드로-4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온

[0918]

1,2-디히드로-4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온(5 g) 및 이미다졸(1.19 g)의 N,N-디메틸포름아미드(20 ml) 용액에, 실온하에 트리이소프로필실릴클로라이드(3.1 g)을 가하고, 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하여 4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-3-트리이소프로필실릴옥시-1H-피라졸(7.27 g)을 얻었다. 얻어진 4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-3-트리이소프로필실릴옥시-1H-피라졸(3 g)의 N,N-디메틸포름아미드(10 ml) 용액에, 빙냉 하 수소화나트륨(55%, 0.33 g)을 가하고, 20 분간 교반하였다. 반응 혼합물에 동온에서 1-벤조일옥시-3-클로로프로판(3.0 g)의 N,N-디메틸포름아미드(10 ml) 용액 및 옥화 칼륨(0.25 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 20/1~10/1)로 정제하고, 1-(3-벤조일옥시프로필)-4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-3-트리이소프로필실릴옥시-1H-피라졸(2.55 g)을 얻었다. 이것을 테트라히드로푸란(3 ml)에 용해시키고, 4 mol/L 염산(1,4-디옥산 용액, 10 ml)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 수중에 따르고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물에 n-

[0919]

헥산/아세트산에틸(20/1) 혼합 용매(10 ml)를 가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 석출한 결정을 여과하여 취하고, n-헥산/아세트산에틸(20/1) 혼합 용매로 세정 후, 감압 하에 건조하여 표기 화합물(0.85 g)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

1.06 (6H, d, J=7.3Hz), 2.1-2.2 (2H, m), 2.95-3.1 (1H, m), 3.6 (2H, s), 4.02 (2H, t, J=6.9Hz), 4.27 (2H, t, J=6.1Hz), 6.94 (2H, d, J=8.3Hz), 7.5-7.7 (5H, m), 7.9-8.0 (2H, m), 9.51 (1H, s)

[0920]

참고예 55

[0921]

2-아미노-2-메틸프로피온산 벤질에스테르

[0922]

2-아미노-2-메틸프로피온산 벤질에스테르 염산염(1.48 g)을 아세트산에틸(60 ml) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 ml)에 용해시키고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하여 표기 화합물(1.2 g)을 얻었다.

[0923]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.37 (6H, s), 5.14 (2H, s), 7.3-7.45 (5H, m)

[0924]

참고예 56

[0925]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-1-(3-벤조일옥시프로필)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0926]

1-(3-벤조일옥시프로필)-1,2-디히드로-4-[(4-요오드페닐)메틸]-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온(0.85 g), 아세트브로모-α-D-갈락토스(0.91 g) 및 벤질트리(n-부틸)암모늄클로라이드(0.53 g)의 염화메틸렌(2.55 ml) 혼합물에, 5 mol/L 수산화나트륨 수용액(0.85 ml)을 가하고, 실온에서 6 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 염화메틸렌으로 희석하고, 수중에 따르고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물의 아세트니트릴(2.5 ml) 용액에, 3-부텐산(0.36 g), 트리에틸아민(1.71 g), 아세트산 팔라듐(II)(38 mg) 및 트리스(2-메틸페닐)포스핀(0.1 g)을 가하고, 3 시간 환류하였다. 용매를 감압 하에 증류 제거한 후, 잔류물을 아세트산에틸에 용해시키고, 물로 세정하였다. 수층을 아세트산에틸로 추출하고, 합친 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 테트라히드로푸란(5 ml)에 용해시키고, 2-아미노-2-메틸프로피온산 벤질에스테르(1.63 g), 1-히드록시벤조트리아졸(0.46 g) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(0.65 g)을 가하고, 실온에서 2 일간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 1/1)로 정제하고, 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-1-(3-벤조일옥시프로필)-4-[(4-{(1E)-3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로파-1-엔일)페닐]메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(0.55 g)을 얻었다. 이것을 메탄올(5 ml)에 용해시키고, 10% 팔라듐탄소 분말(0.15 g)을 가하고, 수소 분위기 하에 실온에서 3 시간 교반하였다. 불용물을 여과 제거하고, 여과액의 용매를 감압 하에 증류 제거하여 표기 화합물(0.48 g)을 얻었다.

[0927]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.85-2.2 (16H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.1Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 3.67 (1H, d, J=16.7Hz), 3.71 (1H, d, J=16.7Hz), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.2 (4H, m), 4.36 (2H, t, J=5.7Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 5.3-5.45 (2H, m), 5.51 (1H, d, J=8.2Hz), 6.19 (1H, s), 6.95-7.05 (4H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 8.0-8.1 (2H, m)

[0928]

실시예 109

[0929]

3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-1-(3-히드록시프로필)-5-이소프로필-4-[[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-1H-피라졸

[0930]

[0931] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-1-(3-벤조일옥시프로필)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-벤질피페라진 대신에 1-(벤질옥시카르보닐)피페라진을 사용하여 실시예 99와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-2.0 (4H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz), 2.58 (2H, t, J=7.4Hz), 2.65-2.8 (4H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.45-3.9 (14H, m), 4.08 (2H, t, J=7.0Hz), 5.11 (1H, d, J=7.8Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

[0932]

[0933] 실시예 110

[0934] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{4-(벤질옥시카르보닐)피페라진-1-일}카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0935] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(37 g)을 N,N-디메틸포름아미드(180 ml)에 용해시키고, 1-(벤질옥시카르보닐)피페라진(28.4 g), 1-히드록시벤조트리아졸(10.5 g) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(14.8 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 1/2~아세트산에틸)로 정제하여 표기 화합물(40.5 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.56 (6H, s), 1.85-1.95 (5H, m), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.12 (2H, t, J=7.5Hz), 2.16 (3H, s), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.4-3.55 (4H, m), 3.55-3.75 (6H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.09 (1H, dd, J=10.6Hz, 3.3Hz), 5.14 (2H, s), 5.35-5.45 (2H, m), 5.56 (1H, d, J=7.8Hz), 6.39 (1H, s), 6.95-7.1 (4H, m), 7.3-7.4 (5H, m)

[0936]

[0937] 실시예 111

[0938] 4-[(4-{3-[1-{4-(벤질옥시카르보닐)피페라진-1-일}카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[0939] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{3-[1-{4-(벤질옥시카르보닐)피페라진-1-일}카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필}페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸(39.5 g)의 메탄올(160 ml) 용액에, 나트륨 메톡시드(28% 메탄올 용액, 8.24 ml)를 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 아세트산(2.7 ml)을 가하고, 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 10/1)로 정제하여 표기 화합물(21.3 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.16 (2H, t, J=7.8Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.35-3.8 (15H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.07 (1H, d, J=7.9Hz), 5.12 (2H, s), 7.04 (2H, d, J=8.2Hz), 7.11 (2H, d, J=8.2Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0940]

[0941] 참고예 57

[0942] [4-벤질옥시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메탄올

[0943] 테트라히드로-4H-피란-4-올(3.62 g) 및 트리에틸아민(5.6 ml)의 테트라히드로푸란(35 ml) 용액에 빙냉 하에 메탄술폰닐클로라이드(2.93 ml)를 가하고, 실온에서 1 시간 교반 후, 불용물을 여과 제거하였다. 여과액에 N,N-디

메틸포름아미드(70mL), 4-벤질옥시-2-히드록시벤즈알데히드(5.39 g) 및 탄산세슘(23 g)을 가하고, 80℃에서 12 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 디에틸에테르로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 4/1~2/1)로 정제하여, 4-벤질옥시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)벤즈알데히드(4.58 g)를 얻었다. 이것을 에탄올(70 ml)에 용해시키고, 수소화붕소 나트륨(0.28 g)을 빙냉 하에 가하고, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물에 메탄올을 가하고 감압 하에 농축했다. 잔류물에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 추출물을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 차례로 세정 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산에틸 = 3/1~1/1)로 정제하여 표기 화합물(4.45 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.75-1.85 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.11 (1H, t, J=6.3Hz), 3.5-3.65 (2H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 4.63 (2H, d, J=6.3Hz), 5.05 (2H, s), 6.5-6.6 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=7.7Hz), 7.3-7.45 (5H, m)

[0944]

참고예 58

[0945]

4-{[4-벤질옥시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸}-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온

[0946]

[4-벤질옥시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메탄올(4.45 g)의 테트라히드로푸란(28 ml) 용액에 빙냉하 트리에틸아민(2.27 ml) 및 메탄술폰닐클로라이드(1.21 ml)를 가하고, 1시간 교반 후, 불용물을 여과 제거하였다. 얻어진 메실산[4-벤질옥시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸의 테트라히드로푸란 용액을, 수소화나트륨(55%, 710 mg) 및 4-메틸-3-옥소발레르산 메틸(2.25 g)의 테트라히드로푸란(56 ml) 현탁액에 가하고, 8 시간 가열 환류하였다. 반응 혼합물에 1 mol/L 염산을 가하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 유기층을 수세하고, 무수 황산마그네슘으로 건조 후, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물의 톨루엔(8 ml) 용액에 히드라진1 수화물(3.43 ml)을 가하고, 100℃에서 8 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 염화메틸렌/메탄올 = 20/1~10/1)로 정제하여 표기 화합물(1.69 g)을 얻었다.

[0947]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.16 (6H, d, J=7.1Hz), 1.75-1.9 (2H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.9-3.05 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.9-4.05 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.0 (2H, s), 6.45-6.55 (2H, m), 7.0 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.45 (5H, m)

[0948]

참고예 59

[0949]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0950]

4-{[4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸}-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하고, 아세트브로모-α-D-글루코스 대신에 아세트브로모-α-D-갈락토스를 사용하여 참고예 12와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0951]

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.78 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=16.4Hz), 3.62 (1H, d, J=16.4Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.07 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.51 (1H, d, J=7.9Hz), 6.66 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.8Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.2-7.45 (5H, m)

[0952]

참고예 60

[0953]

4-{[4-벤질옥시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸}-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-

[0954]

D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0955] 4-([4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸)-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 4-([4-벤질옥시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸)-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하고, 아세토브로모- α -D-글루코스 대신에 2,3,4,6-테트라-O-피발로일- α -D-글루코피라노실브로마이드를 사용하여 참고예 12와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

1.0-1.2 (42H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.12 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.1Hz), 4.19 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.8Hz), 4.4-4.5 (1H, m), 4.99 (2H, s), 5.15-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.4Hz), 5.66 (1H, d, J=8.0Hz), 6.42 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.3Hz), 6.47 (1H, d, J=2.3Hz), 6.86 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.45 (5H, m)

[0956]

참고예 61

[0957]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-히드록시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0958]

[0959] 4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 25와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0959]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.5 (1H, d, J=16.6Hz), 3.6 (1H, d, J=16.6Hz), 4.0-4.05 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.78 (1H, brs), 5.06 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.5 (1H, d, J=8.2Hz), 6.52 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.6Hz), 6.62 (1H, d, J=2.6Hz), 6.76 (1H, d, J=8.1Hz)

[0960]

[0961]

참고예 62

[0962]

4-([4-히드록시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸)-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0963]

[0964] 4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸 대신에 4-([4-벤질옥시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸)-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸을 사용하여 참고예 25와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[0964]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ p p m :

1.0-1.2 (42H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 1.95-2.1 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, d, J=16.5Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (2H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.14 (1H, brs), 5.15-5.3 (2H, m), 5.3-5.4 (1H, m), 5.65 (1H, d, J=8.1Hz), 6.22 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.3Hz), 6.37 (1H, d, J=2.3Hz), 6.78 (1H, d, J=8.2Hz)

[0965]

참고예 63

[0966]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-([3-(벤질옥시카르보닐)프로폭시]-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0967]

[0968] 4-[(4-히드록시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-

[0968]

피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-히드록시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 27과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=7.1Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d, J=16.5Hz), 3.6 (1H, d, J=16.5Hz), 3.9-4.0 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.07 (1H, dd, J=10.6Hz, 3.6Hz), 5.13 (2H, s), 5.35-5.45 (2H, m), 5.52 (1H, d, J=8.2Hz), 6.55 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 6.66 (1H, d, J=2.5Hz), 6.79 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0969]

[0970]

참고예 64

[0971]

4-({4-[3-(벤질옥시카르보닐)프로폭시]-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐}메틸)-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0972]

4-[(4-히드록시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸 대신에 4-{{4-히드록시-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐}메틸}-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸을 사용하여 참고예 27과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.95-2.15 (4H, m), 2.56 (2H, t, J=7.3Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (4H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.15-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.5Hz), 5.66 (1H, d, J=8.1Hz), 6.3 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.5Hz), 6.38 (1H, d, J=2.5Hz), 6.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0973]

[0974]

참고예 65

[0975]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-{{4-(3-카르복시프로폭시)-2-메틸페닐}메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸

[0976]

4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[3-(벤질옥시카르보닐)프로폭시]-2-메틸페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 25와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.78 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=16.8Hz), 3.6 (1H, d, J=16.8Hz), 3.98 (2H, t, J=6.3Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.25 (2H, m), 5.06 (1H, dd, J=10.3Hz, 3.4Hz), 5.3-5.45 (3H, m), 6.58 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6.68 (1H, d, J=2.4Hz), 6.78 (1H, d, J=8.6Hz)

[0977]

[0978]

참고예 66

[0979]

4-{{4-(3-카르복시프로폭시)-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐}메틸}-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0980]

4-[(4-벤질옥시-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸 대신에 4-({4-[3-(벤질옥시카르보닐)프로폭시]-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐}메틸)-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸을 사용하여 참고예 25와 동일한 방법

으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 1.95-2.15 (4H, m), 2.5-2.6 (2H, m),
2.8-2.95 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.9-4.05 (4H, m),
4.1-4.25 (2H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 5.36 (1H, t, J=9.2Hz),
5.52 (1H, d, J=7.7Hz), 6.33 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 6.41 (1H, d, J=2.1Hz),
6.84 (1H, d, J=8.1Hz)

[0981]

참고예 67

[0982]

[0983]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-(3-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0984]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-{[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-{[4-(3-카르복시프로폭시)-2-메틸페닐]메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 45와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.53 (6H, s), 1.83 (3H, s), 1.95-2.1 (8H, m), 2.15 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz), 2.7-2.85 (1H, m), 3.5 (1H, d, J=16.6Hz), 3.6 (1H, d, J=16.6Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 5.07 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.5Hz), 5.15 (2H, s), 5.35-5.45 (2H, m), 5.52 (1H, d, J=8.1Hz), 6.06 (1H, s), 6.55 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.6Hz), 6.66 (1H, d, J=2.6Hz), 6.79 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0985]

참고예 68

[0986]

[0987]

4-[[4-(3-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시)-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0988]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-{[4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸}-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 4-{[4-(3-카르복시프로폭시)-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸}-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸을 사용하여 참고예 45와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.54 (6H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.0-2.1 (4H, m), 2.34 (2H, t, J=7.2Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 3.8-4.05 (5H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.4-4.5 (1H, m), 5.1-5.3 (4H, m), 5.36 (1H, t, J=9.5Hz), 5.65 (1H, d, J=7.5Hz), 6.09 (1H, brs), 6.29 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.2Hz), 6.4 (1H, d, J=2.2Hz), 6.83 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.4 (5H, m)

[0989]

참고예 69

[0990]

[0991]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-(3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[0992]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-(2-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-(3-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시)-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.05-1.15 (6H, m), 1.55 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.98 (3H, s),
2.0-2.2 (8H, m), 2.26 (3H, s), 2.4 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.7-2.85 (1H, m), 3.49
(1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=16.6\text{Hz}$), 3.98 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 4.0-4.2
(2H, m), 4.22 (1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 5.7Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 5.3-5.45 (3H,
m), 6.24 (1H, s), 6.59 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.69 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$),
6.75 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

[0993]

참고예 70

[0994]

[0995]

4-([4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸)-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸

[0996]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-([4-{2-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 4-([4-{3-[1-벤질옥시카르보닐-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸)-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일- β -D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸을 사용하여 참고예 48과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.0-1.2 (42H, m), 1.54 (6H, s), 1.7-1.9 (2H, m), 1.95-2.15 (4H, m),
2.35-2.45 (2H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.8-3.9 (1H, m),
3.9-4.05 (4H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 4.4-4.55 (1H, m), 5.15-5.3 (2H, m),
5.36 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 5.56 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.17 (1H, brs), 6.32 (1H,
d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.41 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

[0997]

실시예 112

[0998]

[0999]

3-(β -D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-([4-(3-{1-[피페라진-1-일]카르보닐}-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸)-1H-피라졸

[1000]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-([4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-([4-(3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-벤질피페라진 대신에 1-(벤질옥시카르보닐)피페라진을 사용하여 실시예 99와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm :

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.39 (2H,
t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.55-2.9 (5H, m), 3.45-3.8 (11H, m), 3.85 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$),
3.95 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 5.04 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.4Hz),
6.71 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

[1001]

실시예 113

[1002]

[1003]

3-(β -D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-4-([4-(3-[1-([4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]카르보닐)-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸)-1H-피라졸

[1004]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-([4-(2-카르복시에톡시)-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-갈락토피라노실옥시)-4-([4-(3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]프로폭시}-2-메틸페닐]메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 2-아미노-2-메틸프로피온아미드 대신에 1-(2-히드록시에틸)피페라진을 사용하여 실시예 78과 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.3-2.55 (8H, m), 2.7-2.85 (1H, m), 3.45-3.8 (13H, m), 3.85 (1H, d, J=2.9Hz), 3.94 (2H, t, J=6.0Hz), 5.04 (1H, d, J=7.6Hz), 6.6 (1H, d, J=8.5Hz), 6.7 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.5Hz)

[1005]

실시예 114

[1006]

3-(β-D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-4-{[4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸}-1H-피라졸

[1007]

4-[(4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시)-2-메틸페닐]메틸]-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸 대신에 4-{[4-{3-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일}프로폭시]-2-(테트라히드로-4H-피란-4-일옥시)페닐]메틸}-5-이소프로필-3-(2,3,4,6-테트라-O-피발로일-β-D-글루코피라노실옥시)-1H-피라졸을 사용하여 실시예 105와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[1008]

¹H-NMR (CD₃OD) δ p p m :

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.7-1.85 (2H, m), 1.95-2.1 (4H, m), 2.38 (2H, t, J=7.4Hz), 2.6-2.8 (4H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.75 (9H, m), 3.83 (1H, d, J=12.1Hz), 3.9-4.0 (4H, m), 4.5-4.65 (1H, m), 5.07 (1H, d, J=7.1Hz), 6.4 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.5Hz), 6.54 (1H, d, J=2.5Hz), 6.89 (1H, d, J=8.3Hz)

[1009]

참고예 71

[1010]

4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온

[1011]

4-브로모벤질브로마이드 대신에 4-브로모-2-플루오로벤질브로마이드를 사용하여 참고예 2와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[1012]

¹H-NMR (CDCl₃) δ p p m :

1.17 (6H, d, J=7.1Hz), 2.85-3.05 (1H, m), 3.67 (2H, s), 7.0-7.3 (3H, m)

[1013]

참고예 72

[1014]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[1015]

4-[(4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐]메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하고, 아세트브로모-α-D-글루코스 대신에 아세트브로모-α-D-갈락토스를 사용하여 참고예 12와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[1016]

¹H-NMR (CDCl₃) δ p p m :

1.15-1.25 (6H, m), 1.92 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.9-3.0 (1H, m), 3.59 (1H, d, J=16.1Hz), 3.67 (1H, d, J=16.1Hz), 4.05-4.25 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J=10.4Hz, 3.4Hz), 5.35-5.45 (2H, m), 5.58 (1H, d, J=8.1Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m)

[1017]

참고예 73

[1018]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로피-1-엔일]-2-플루오로페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[1019]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에

[1020]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-브로모-2-플루오로페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 4와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.89 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.17 (3H, s),
2.85-3.0 (1H, m), 3.27 (2H, d, J=6.9Hz), 3.59 (1H, d, J=16.2Hz), 3.7 (1H,
d, J=16.2Hz), 4.05-4.3 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J=10.2Hz, 3.5Hz), 5.3-5.5 (3H,
m), 6.2-6.35 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=16.2Hz), 6.9-7.15 (3H, m)

[1021]

참고예 74

[1022]

1-(2-아미노-2-메틸프로피오닐)-4-(벤질옥시카르보닐)피페라진

[1023]

2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로피온산(10 g)의 테트라히드로푸란(20 ml) 용액에, 1-(벤질옥시카르보닐)피페라진(16.3 g), 1-히드록시벤조트리아졸(8.02 g) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염(11.4 g)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 수중에 따르고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하였다. 잔류물을 n-헥산/아세트산에틸(1/1) 혼합 용매(40 ml)에 60℃에서 가열하여 용해시키고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물에 동일 용매(30 ml)를 가하고, 하룻밤 더 교반하였다. 석출한 결정을 여과하여 취하고, 동일 용매로 세정 후, 감압 하에 건조하여 4-벤질옥시카르보닐-1-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로피오닐]피페라진(13.5 g)을 얻었다. 얻어진 4-벤질옥시카르보닐-1-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메틸프로피오닐]피페라진(5 g)의 테트라히드로푸란(30 ml) 용액에, 염산(4 mol/L 1,4-디옥산 용액, 40 ml)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반 후, 석출한 결정을 여과하여 취하였다. 얻어진 결정에, 아세트산에틸 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하여 용해시키고, 유기층을 분리하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 무수 황산나트륨으로 건조하고, 용매를 감압 하에 증류 제거하여 표기 화합물(3.65 g)을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.41 (6H, s), 3.45-3.55 (4H, m), 3.7-3.95 (4H, br), 5.15 (2H, s), 7.25-7.4
(5H, m)

[1025]

실시예 115

[1026]

4-[[2-플루오로-4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐]메틸]-3-(β-D-갈락토피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[1027]

3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸-β-D-갈락토피라노실옥시)-4-[(4-{1-(1E)-3-카르복시프로피-1-엔일]-2-플루오로페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-벤질피페라진 대신에 1-(2-아미노-2-메틸프로피오닐)-4-(벤질옥시카르보닐)피페라진을 사용하여 실시예 99와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.6Hz),
2.6 (2H, t, J=7.6Hz), 2.7-2.85 (4H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.45-3.85 (11H,
m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=7.8Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.15 (1H,
m)

[1029]

참고예 75

[1030]

4-브로모-2-클로로벤질알콜

[1031]

4-브로모-2-메틸 벤조산 대신에 4-브로모-2-클로로 벤조산을 사용하여 참고예 14와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

[1032]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.9-2.0 (1H, m), 4.73 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45-7.55 (1H, m)

[1033]

[1034] 참고예 76

[1035] 4-[(4-브로모-2-클로로페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온

[1036] 4-브로모-2-메틸벤질알콜의 대신에 4-브로모-2-클로로벤질알콜을 사용하여 참고예 15와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm :

1.07 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.7-2.85 (1H, m), 3.61 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.66 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)

[1037]

[1038] 참고예 77

[1039] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모-2-클로로페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸

[1040] 4-{{4-(2-벤질옥시카르보닐-2-메틸프로폭시)페닐}메틸}-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온 대신에 4-[(4-브로모-2-클로로페닐)메틸]-1,2-디히드로-5-이소프로필-3H-피라졸-3-온을 사용하여 참고예 12와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.17 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.9 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.65 (1H, d, $J=16.7\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=16.7\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 4.3Hz), 5.1-5.35 (3H, m), 5.6 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.49 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

[1041]

[1042] 참고예 78

[1043] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-({4-[(1E)-3-카르복시프로판-1-엔일]-2-클로로페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸

[1044] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-브로모-2-클로로페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하여 참고예 4와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.85 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.27 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=16.7\text{Hz}$), 3.78 (1H, d, $J=16.7\text{Hz}$), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.32 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 3.8Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.43 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.2-6.35 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.36 (1H, d, $J=1.6\text{Hz}$)

[1045]

[1046] 실시예 116

[1047] 4-{{2-클로로-4-(3-{1-[(피페라진-1-일)카르보닐]-1-(메틸)에틸카르바모일}프로필)페닐}메틸}-3-(β -D-글루코피라노실옥시)-5-이소프로필-1H-피라졸

[1048] 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-[(4-{2-[1-카르복시-1-(메틸)에틸카르바모일]에톡시}-2-메틸페닐)메틸]-5-이소프로필-1H-피라졸 대신에 3-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실옥시)-4-

({4-[(1E)-3-카르복시프로파-1-엔일]-2-클로로페닐}메틸)-5-이소프로필-1H-피라졸을 사용하고, 1-벤질피페라진 대신에 1-(2-아미노-2-메틸프로피오닐)-4-(벤질옥시카르보닐)피페라진을 사용하여 실시예 99와 동일한 방법으로 표기 화합물을 얻었다.

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm :

1.1-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz),
2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.65-2.95 (5H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H,
m), 5.09 (1H, d, J=7.1Hz), 6.95-7.1 (2H, m), 7.2 (1H, d, J=1.3Hz)

[1049]

시험예 1

[1050]

인간 SGLT1 활성 저해작용 확인시험

[1051]

1) 인간 SGLT1의 클로닝 및 발현 벡터에의 제조합

[1052]

인간 소장 유래의 총RNA(Origene)를, 올리고 dT를 프라이머로하여 역전사하고, PCR증폭용 cDNA 라이브러리를 작성하였다. 이 cDNA 라이브러리를 주형으로 하여, Hediger 등에 의해 보고된 인간 SGLT1(ACCESSION: M24847)의 1번부터 2005번까지의 염기배열을 PCR법에 의해 증폭하고, pcDNA 3.1(-)(Invitrogen)의 멀티 클로닝 부위에 삽입하였다. 삽입한 DNA의 염기배열은 보고되고 있던 염기배열과 완전하게 일치하였다.

[1054]

2) 인간 SGLT1 안정발현주의 수립

[1055]

인간 SGLT1 발현 벡터를 ScaI으로 소화하고 직쇄상 DNA로 한 후, CHO-K1 세포에 리포펙션법(Effectene Transfection Reagent: QIAGEN)으로 세포내 이입하였다. 1 mg/ml G418(LIFE TECHNOLOGIES)로 네오마이신 내성 세포주를 얻고, 후술하는 방법으로 메틸-α-D-글루코피라노시드의 세포내 이입 활성을 측정하였다. 가장 강한 세포내 이입 활성을 나타낸 주를 선택하여 CS1-5-11D로 하고, 이후, 200 μg/mL의 G418 존재 하에서 배양하였다.

[1056]

3) 메틸-α-D-글루코피라노시드(α-MG) 세포내 이입 저해활성의 측정

[1057]

96웰 플레이트에 CS1-5-11D를 3×10⁴개/웰에서 파종하고, 2 일간 배양한 후에 세포내 이입 실험에 제공하였다. 세포내 이입용 완충액(140 mM 염화나트륨, 2 mM 염화칼륨, 1 mM 염화칼슘, 1 mM 염화마그네슘, 10 mM 2-[4-(2-히드록시에틸)-1-피페라지닐]에탄 술폰산, 5 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 포함하는 완충액 pH7.4)에는, 비방사 표식체(Sigma)와 ¹⁴C 표식체(Amersham Pharmacia Biotech)의 α-MG 혼합물을 최종 농도가 1 mM이 되도록 혼합하여 첨가하였다. 시험 화합물은 디메틸설폭시드에 용해한 후, 증류수로 적당하게 희석하고 1 mM α-MG를 포함하는 혼합용 완충액에 첨가하고, 측정용 완충액으로 하였다. 대조군용에는 시험화합물을 포함하지 않는 측정용 완충액을, 기초 세포내 이입 측정용에는 염화나트륨으로 바꾸어서 140 mM의 염화칼륨을 포함하는 기초 세포내 이입 측정용 완충액을 조제하였다. 배양한 CS1-5-11D의 배지를 제거하고, 전처치용 완충액(α-MG를 포함하지 않는 기초 세포내 이입용 완충액)을 1 웰당 180 μl 가하고, 37°C에서 10 분간 정치하였다. 동일 조작을 다시 한번 반복한 후, 전처치용 완충액을 제거하고, 측정용 완충액 및 기초 세포내 이입용 완충액을 1 웰당 75 μl씩 가하고 37°C에서 정치하였다. 1 시간 후에 측정용 완충액을 제거하고, 1 구멍당 180 μl의 세정용 완충액(10 mM 비표식체 α-MG를 포함하는 기초 세포내 이입용 완충액)으로 2회 세정하였다. 1 웰당 75 μl의 0.2 mol/L 수산화나트륨으로 세포를 용해시키고, 그 액을 피코 플레이트(Packard)에 옮겼다. 150 μl의 마이크로신티 40(Packard)를 가하여 혼화하고, 마이크로신티레이션 튕카운트(Packard)로 방사활성을 계측하였다. 대조군의 세포내 이입으로부터 기초 세포내 이입량을 뺀 값을 100%로 하여, 시험화합물의 각 농도에서의 메틸-α-D-글루코피라노시드의 세포내 이입량을 산출하였다. 시험화합물이 메틸-α-D-글루코피라노시드의 세포내 이입을 50%저해하는 농도(IC₅₀값)을, 로짓플롯에 의해 산출하였다. 그 결과는 표 1과 같다.

표 1

[1058]

시험 화합물	IC ₅₀ 값(nM)
실시예 15	113
실시예 18	181
실시예 21	12
실시예 24	24
실시예 27	237

실시예 28	267
실시예 29	431
실시예 30	52
실시예 31	96
실시예 32	220
실시예 33	174
실시예 34	245
실시예 35	115
실시예 48	31
실시예 57	39
실시예 61	18

[1059] 시험예 2

[1060] 랫트에서의 혈당값 상승 억제 작용 확인 시험

[1061] 1) 당뇨병 모델 랫트의 제작

[1062] 웅성 8 주령의 Wistar계 랫트(일본 찰스 리버)에 니코틴아미드(230 mg/kg)를 복강내 투여하고, 15 분 후에 에테르 마취 하에서 스트렙토조토신(85 mg/kg)을 꼬리정맥 주사하였다. 투여 1 주 후에 랫트를 철야 절식하고, 글루코스 부하(2 g/kg)시험을 행하였다. 1 시간 후의 혈장 중 글루코스 농도가 300 mg/dL 이상을 나타낸 동물을 선택하고, 액체 사료 부하 시험에 사용하였다.

[1063] 2) 액체 사료 부하 시험

[1064] 당뇨병 모델 랫트를 철야 절식 후, 약물 투여군에서는 증류수에 용해한 약물(1 mg/kg)을, 대조군에는 증류수만을 경구투여하였다. 약물 투여 직후에, 17.25 kcal/kg의 액체 사료(오리엔탈코보고교: No. 038 대조구 텍스트린·말토오스 배합)를 경구투여하였다. 채혈은 약물 투여 직전 및 약물 투여 후 경시적으로 꼬리동맥으로부터 행하고, 즉시 헤파린 처리하였다. 혈액은 원심분리 후, 혈장을 분취하여 글루코스 농도를 글루코스옥시다제법으로 정량하였다. 약물 투여 직전(0 시간) 및 약물 투여 후 0.5 시간, 1 시간에서의 혈장 중 글루코스 농도는, 표 2 와 같다. 또한, 표중의 수치는 평균값 ± 표준 오차로 나타낸다.

표 2

[1065]

시험 화합물	혈장 중 글루코스 농도(mg/dL)		
	0 시간	0.5 시간	1 시간
대조군	117 ± 8	326 ± 46	297 ± 35
실시예 21	118 ± 9	156 ± 15	178 ± 19
대조군	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
실시예 30	121 ± 6	163 ± 8	187 ± 9
대조군	140 ± 11	280 ± 22	287 ± 23
실시예 32	125 ± 8	223 ± 20	278 ± 32
실시예 33	127 ± 11	207 ± 8	251 ± 21
대조군	116 ± 11	241 ± 15	237 ± 10
실시예 48	112 ± 5	139 ± 4	132 ± 4
대조군	133 ± 9	236 ± 9	210 ± 11
실시예 57	126 ± 6	149 ± 7	158 ± 10
대조군	122 ± 6	277 ± 16	272 ± 21
실시예 61	116 ± 6	136 ± 6	172 ± 37

[1066] 시험예 3

[1067] 급성 독성 시험

[1068] 웅성 6 주령 ICR계 마우스(일본 쿠레아, 32~37 g, 5예)에 4 시간 절식 후, 시험 화합물의 증류수 용액을 1

g/kg의 용량으로 경구투여 하고, 24 시간 관찰하였다. 그 결과는 이하의 표 3과 같다.

표 3

[1069]

시험 화합물	사망예
실시예 57	0/5

산업상 이용 가능성

[1070]

본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체, 그 약리학적으로 허용되는 염 및 그것들의 프로드러그는, 인간 SGLT1 활성 저해작용을 발현하고, 소장에서의 글루코스 등의 당질흡수를 저해하여 혈당값의 상승을 억제할 수 있고, 특히, 이 작용기작에 기초하여 당질흡수를 지연시킴으로써 식후 고혈당을 시정할 수 있다. 그 때문에, 본 발명에 의해, 우수한 당뇨병, 내당능 이상, 당뇨병성 합병증, 비만증 등의 고혈당증이 기인하는 질환의 예방 또는 치료제를 제공할 수 있다. 또한 본 발명의 상기 화학식 II로 나타내는 피라졸 유도체 및 그 염은, 상기 화학식 I로 나타내는 피라졸 유도체를 제조할 때의 중간체로서 중요하여, 당해 화합물을 경유함으로써 본 발명의 상기 화학식 I로 나타내는 화합물을 용이하게 제조할 수 있다.