



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0023570  
(43) 공개일자 2009년03월05일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.<br/>C07D 335/02 (2006.01) A61K 31/382 (2006.01)<br/>A61P 3/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7027879</p> <p>(22) 출원일자 2008년11월14일<br/>심사청구일자 없음<br/>번역문제출일자 2008년11월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2007/063031<br/>국제출원일자 2007년06월28일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2008/001864<br/>국제공개일자 2008년01월03일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>JP-P-2006-179971 2006년06월29일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤<br/>일본 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고</p> <p>(72) 발명자<br/>가끼누마, 히로유키<br/>일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내<br/>오이, 다카히로<br/>일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쵸메 24방 1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>이석재, 장수길, 김성완</p> |
|--|--|

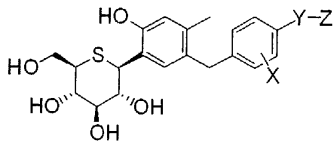
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) C-페닐 1-티오글루시톨 화합물

(57) 요약

하기 화학식 I로 표시되는 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물은, SGLT1 활성을 저해하여 글루코오스 등의 흡수 억제 작용에 의해, 또는 SGLT1 및 SGLT2 둘다의 활성을 저해하여 글루코오스 등의 흡수 억제 뿐만 아니라 뇨 당 배설 작용에 의한 당뇨병의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

<화학식 I>



식 중, X는 수소 원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기이고,

Y는 C<sub>1-6</sub>알킬렌기 또는 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(n은 1 내지 5의 정수를 나타냄)이고,

Z는 -CONHR<sup>A</sup> 또는 -NHCONHR<sup>B</sup>

(단, Z가 -NHCONHR<sup>B</sup>를 나타낼 때에 n은 1이 아님)를 나타낸다.

단,

R<sup>A</sup>는 수산기 및 -CONH<sub>2</sub>로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기이고,

R<sup>B</sup>는 수소 원자, 또는 수산기 및 -CONH<sub>2</sub>로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기를 나타낸다.

(72) 발명자

**고바시, 요헤이**

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

**하시모또, 유꼬**

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

**다카하시, 히토미**

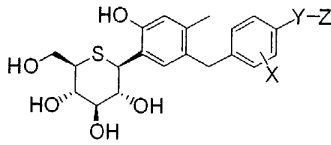
일본 1708633 도쿄도 도시마꾸 다카다 3쥬메 24방  
1고 다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 내

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I로 표시되는 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

<화학식 I>



식 중, X는 수소 원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기이고,

Y는 C<sub>1-6</sub>알킬렌기 또는 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(n은 1 내지 5의 정수를 나타냄)이고,

Z는 -CONHR<sup>A</sup> 또는 -NHCONHR<sup>B</sup>(단, Z가 -NHCONHR<sup>B</sup>를 나타낼 때에 n은 1이 아님)를 나타내고,

단,

R<sup>A</sup>는 수산기 및 -CONH<sub>2</sub>로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기이고,

R<sup>B</sup>는 수소 원자, 또는 수산기 및 -CONH<sub>2</sub>로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기를 나타낸다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, Y가 C<sub>1-6</sub>알킬렌기이고, R<sup>B</sup>가 수소 원자, 또는 수산기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기인 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 기재된 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1) 활성 저해제.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 기재된 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1) 및 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2(SGLT2) 활성 저해제.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 기재된 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 당뇨병의 예방 또는 치료제.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 소장 상피에서의 글루코오스 등의 흡수에 관한 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1) 활성 저해, 또는 그 작용 뿐만 아니라 신장에서의 글루코오스재 흡수에 관한 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2(SGLT2) 활성 저해를 갖는 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물에 관한 것이다.

**배경 기술**

- <2> 당뇨병이 발병하면 공복시의 혈당값은 126 mg/dL 이상을 나타낸다. 또한, 공복시의 혈당값이 정상이라도, 식사 후에 140 내지 200 mg/dL이라는 높은 혈당값을 나타내는 경우에는 내당능 이상(이하, IGT(impaired glucose tolerance)라 함)으로 진단된다. IGT에서 당뇨병의 발증을 지연시키는 것은, 심혈관 장애의 리스크를 감소시키는 것으로 여겨지며, 이를 나타내는 몇가지의 발견이 얻어졌다. 예를 들면, 1997년에 중국에서 행해진 다 령 IGT 앤드 다이아베츠 스터디(Da Qing IGT and Diabetes Study)에서는, 다이어트나 운동을 행함으로써 IGT에서 2형 당뇨병으로의 이행을 유의하게 억제하였다고 보고되어 있다(비특허 문헌 1 참조). 또한, 약제 치료가 효과적인 예로서, 당의 가수분해 효소를 저해하여, 소장으로부터의 당의 흡수를 지연시키는  $\alpha$ -글루코시다제 저해제 아카르보스를 투여하면, IGT에서 2형 당뇨병으로의 이행을 억제하고, 또한 고혈압의 발증도 유의하게 억제하는 것이 보고되어 있다(비특허 문헌 2 참조).
- <3> 이상의 점으로부터, 당뇨병의 발증을 억제하기 위해서는 식사 요법, 운동 및 약물 요법에 의해서 IGT를 컨트롤 하는 것이 중요하다.
- <4> 그럼에도 불구하고 당뇨병이 발증한 경우에는, 수시로 혈당 컨트롤이 필요하게 된다. 당뇨병 치료의 기본은 식사 요법과 운동 요법이지만, 이들을 행하더라도 충분한 효과가 얻어지지 않는 경우에는 약물 요법을 채택할 필요가 있다.
- <5> 포유 동물의 소장 상피에는 높은 빈도로 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1)가 발현되고 있다. 이 SGLT1은 소장에서 나트륨에 의존하여 글루코오스 또는 갈락토오스의 능동 수송을 담당하고 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, 식사 유래의 글루코오스 흡수를 억제하여 IGT의 예방 또는 치료를 행한다고 하는 개념에 기초하여, SGLT1 활성을 저해하는 피라졸 유도체가 보고되어 있다(특허 문헌 1 내지 6 참조).
- <6> 또한, 신장에는 고빈도로 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2(SGLT2)가 발현되고 있고, 사구체에서 일단 여과 된 글루코오스는 SGLT2를 통해 재흡수된다(비특허 문헌 3 참조). 또한, SGLT2 저해제를 당뇨병 래트에 투여하면, 뇨를 통한 당 배설을 촉진시켜 혈당 저하 작용을 초래하므로, SGLT2 특이적 저해제는 새로운 당뇨병 치료약의 표적 분자로 고려하게 되었다(비특허 문헌 4 참조). 이러한 배경으로부터, SGLT2 저해제가 연구되어 각종 0-아릴 글리코시드 유도체가 제공되어 있다(특허 문헌 7 및 8 참조).
- <7> 따라서, SGLT1 및 SGLT2 활성을 동시에 저해할 수 있으면, SGLT1 저해에 기초하는 식후 고혈당 억제 작용과 SGLT2 저해에 기초하는 수시 혈당 저하 작용을 함께 갖는 새로운 타입의 당뇨병 치료약을 제공할 수 있다고 여겨진다.
- <8> 지금까지 SGLT2에 선택적인 저해 활성을 갖는 C-페닐 글루시톨 유도체에 대해서는 보고되어 있지만(특허 문헌 9 참조), SGLT1 및 SGLT2 둘다를 강력하게 저해하는 C-페닐 1-티오글루시톨 유도체에 대한 보고는 없다.
- <9> 특허 문헌 1: 국제 공개 제 W02002/098893호 공보
- <10> 특허 문헌 2: 국제 공개 제 W02004/014932호 공보
- <11> 특허 문헌 3: 국제 공개 제 W02004/018491호 공보
- <12> 특허 문헌 4: 국제 공개 제 W02004/019958호 공보
- <13> 특허 문헌 5: 국제 공개 제 W02005/121161호 공보
- <14> 특허 문헌 6: 국제 공개 제 W02004/050122호 공보
- <15> 특허 문헌 7: 유럽 특허 출원 공개 제0850948호 명세서
- <16> 특허 문헌 8: 국제 공개 제 W02001/068660호 공보
- <17> 특허 문헌 9: 국제 공개 제 W02001/027128호 공보
- <18> 비특허 문헌 1: Pan XR, et al. Diabets Care, 제20권, 534항, 1997년
- <19> 비특허 문헌 2: J. -L. Chiasson, et al. Lancet, 제359권, 2072항, 2002년
- <20> 비특허 문헌 3: E. M. Wright, Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 제280권, F10항, 2001년
- <21> 비특허 문헌 4: G. Toggenburger, et al. Biochem. Biophys. Acta., 제688권, 557항, 1982년

<22> <발명의 개시>

<23> <발명이 해결하고자 하는 과제>

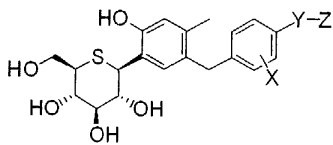
<24> 본 발명은 SGLT1의 활성을 저해하여 글루코오스 등의 흡수를 억제함으로써 당뇨병을 예방하거나, 또는 당뇨병에 있어서의 식후 고혈당을 억제하는 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물을 제공하는 것을 과제로 한다. 또한, 본 발명은 SGLT1 및 SGLT2 둘다의 활성을 저해하여 글루코오스 등의 흡수 억제와 뇨 당 배설 작용을 함께 갖는 당뇨병 예방제, 당뇨병 치료제로서 기대되는 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물을 제공하는 것을 과제로 한다.

<25> <과제를 해결하기 위한 수단>

<26> 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 연구한 결과, 아글리콘의 말단에 특이한 측쇄를 도입한 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물(이하, 「본 발명 화합물」이라 함)이 우수한 SGLT1 활성 저해 작용 또는 그 작용 뿐만 아니라 SGLT2 활성 저해 작용을 갖는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

<27> 즉, 본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물이다.

**화학식 I**



<28>

<29> 식 중, X는 수소 원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기이고,

<30> Y는 C<sub>1-6</sub>알킬렌기 또는 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(n은 1 내지 5의 정수를 나타냄)이고,

<31> Z는 -CONHR<sup>A</sup> 또는 -NHCONHR<sup>B</sup>(단, Z가 -NHCONHR<sup>B</sup>를 나타낼 때에 n은 1이 아님)를 나타내고,

<32> 단,

<33> R<sup>A</sup>는 수산기 및 -CONH<sub>2</sub>로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기이고,

<34> R<sup>B</sup>는 수소 원자, 또는 수산기 및 -CONH<sub>2</sub>로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기를 나타낸다.

<35> 본 발명의 다른 양태는, Y가 C<sub>1-6</sub>알킬렌기이고, R<sup>B</sup>가 수소 원자 또는 수산기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기인 상기 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물이다.

<36> 본 발명의 다른 양태는, 상기 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1) 활성 저해제이다.

<37> 본 발명의 다른 양태는, 상기 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1(SGLT1) 및 나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2(SGLT2) 활성 저해제이다.

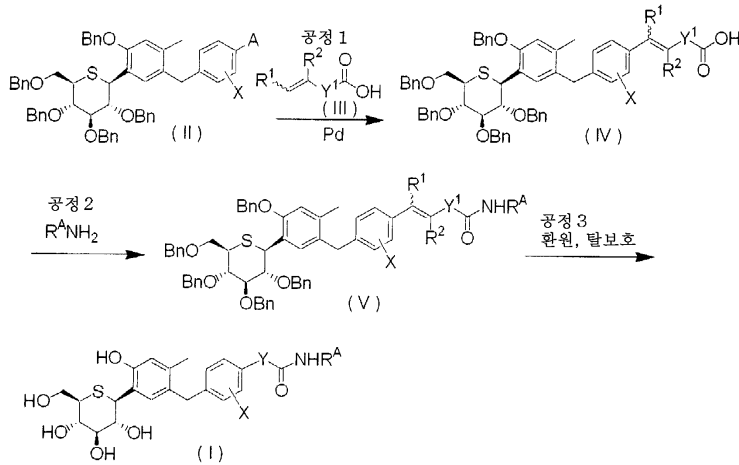
<38> 본 발명의 다른 양태는, 상기 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 수화물을 유효 성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 당뇨병의 예방 또는 치료제이다.

<39> <발명의 효과>

<40> 본 발명에 의해, SGLT1 활성 저해, 또는 그 작용 뿐만 아니라 SGLT2 활성 저해를 갖는 C-페닐 1-티오글루시톨 화합물을 제공하는 것이 가능해진다.

**발명의 상세한 설명**

- <41> <발명을 실시하기 위한 최선의 형태>
- <42> 본 발명에 있어서 사용하는 용어를 이하에 정의한다.
- <43> 「C<sub>1-6</sub>알킬기」란, 탄소 원자를 1 내지 6개 갖는 직쇄상 또는 분지상의 알킬기를 의미한다. 예를 들면, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, tert-부틸기, sec-부틸기, n-펜틸기, n-헥실기를 들 수 있다.
- <44> 「C<sub>1-6</sub>알킬렌기」란, C<sub>1-6</sub>알킬기의 탄소 원자로부터 또한 수소를 1개 제거한 2가기를 의미한다. 예를 들면, 메틸렌기, 에틸렌기, 트리메틸렌기, 테트라메틸렌기, 펜타메틸렌기, 헥사메틸렌기, 프로판-1,2-디일기, 부탄-1,2-디일기 등을 들 수 있다.
- <45> 「수산기 및 -CONH<sub>2</sub>로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬기」란, C<sub>1-6</sub>알킬기 상의 수소 원자가 1 내지 3개인 수산기, 및 -CONH<sub>2</sub>의 1종 이상에 의해서 치환된 알킬기를 나타낸다. 예를 들면, 히드록시메틸기, 히드록시에틸기, 2-히드록시-1,1-디메틸에틸기, 1,3-디히드록시-2-메틸프로판-2-일기, 1,3-디히드록시-2-히드록시메틸프로판-2-일기, 카르바모일메틸기, 2-카르바모일에틸기를 들 수 있다.
- <46> 또한, 「제약학적으로 허용되는 염」이란, 알칼리 금속류, 알칼리 토류 금속류, 암모늄, 알킬암모늄 등과의 염, 무기산 또는 유기산과의 염이고, 예를 들면, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 암모늄염, 알루미늄염, 트리에틸암모늄염, 아세트산염, 프로피온산염, 부티르산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 말레산염, 타르타르산염, 시트르산염, 스테아르산염, 숙신산염, 에틸숙신산염, 락토비온산염, 글루콘산염, 글루코헵톤산염, 벤조산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 2-히드록시에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 라우릴황산염, 말산염, 아스파라긴산염, 글루탐산염, 아디프산염, 시스테인과의 염, N-아세틸시스테인과의 염, 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 요오드화수소산염, 니코틴산염, 옥살산염, 피크르산염, 티오시안산염, 운데칸산염, 아크릴산 중합체와의 염, 카르복시비닐 중합체와의 염을 들 수 있다.
- <47> 「수화물」이란, 본 발명 화합물 또는 그의 염의 제약학적으로 허용되는 수화물이다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염은, 대기에 노출되거나 또는 재결정되는 것 등에 의해 수분을 흡수하여, 흡착수가 붙는 경우나 수화물이 되는 경우가 있다. 본 발명에 있어서의 수화물에는 그와 같은 수화물도 포함된다.
- <48> 본 발명 화합물 및 중간체의 일부는 키랄 중심을 갖기 때문에, 디아스테레오머 또는 에난티오머로 존재하는 경우가 있다. 또한, 본 발명 화합물 및 중간체의 일부는, 예를 들면 케토-에놀 호변 이성체로서 존재하는 경우가 있다. 또한, 본 발명 화합물 및 중간체의 일부는 기하 이성체(E, Z체)로서 존재하는 경우가 있다. 따라서, 본 발명 화합물 및 중간체는 상기 모든 개개의 이성체 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- <49> 본 발명 화합물의 바람직한 양태를 이하에 들 수 있다.
- <50> X의 바람직한 양태는 수소 원자이다.
- <51> Y의 바람직한 양태는 C<sub>1-6</sub>알킬렌기이고, 보다 바람직하게는 C<sub>2-4</sub>알킬렌기이다.
- <52> Z가 -CONHR<sup>A</sup>일 때, R<sup>A</sup>의 바람직한 양태는 수산기 및 -CONH<sub>2</sub>로 이루어지는 군에서 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬기이다. 또한, Z가 -NHCONR<sup>B</sup>일 때, R<sup>B</sup>의 바람직한 양태는 1 내지 3개의 수산기로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬기이고, 보다 바람직하게는 수산기로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬기이다.
- <53> 이하에, 본 발명 화합물(I)의 제조 방법을 예를 들어 상세히 설명하지만, 예시된 것에 특별히 한정되지 않는다.
- <54> 제조법 1
- <55> 본 발명 화합물(I)에 있어서, X가 수소 원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기이고, Y가 C<sub>2-6</sub>알킬렌기이고, Z가 -CONHR<sup>A</sup>인 화합물은 이하의 방법으로 합성할 수 있다.
- <56> 단, Y<sup>1</sup>은 단결합 또는 C<sub>1-4</sub>알킬렌기를 나타내고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>는 동일하거나 또는 다르고, 수소 원자 또는 C<sub>1-4</sub>알킬기를 나타내고, A는 염소 원자 또는 브롬 원자를 나타내고, 나머지 기호는 상기와 동일한 의미이다.



<57>

<58> (1) 공정 1(헵크(Heck) 반응)

<59> 화합물(II)와 올레핀카르복실산(III)을 팔라듐 촉매와 포스핀 리간드, 및 적당한 염기의 존재하에 헵크 반응을 행함으로써 화합물(IV)를 합성할 수 있다. 이 때 사용되는 팔라듐 촉매로서는, 아세트산팔라듐, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐, 디벤질리덴아세톤팔라듐, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐디클로라이드, 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐디클로라이드, 팔라듐 활성화탄 등을 들 수 있다. 포스핀 리간드로서는 트리페닐포스핀이나 트리스(2-메틸페닐)포스핀 등을 들 수 있다. 또한, 염기에는 트리에틸아민, N-에틸-N,N-디이소프로필아민, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산세슘, 칼륨 t-부톡사이드 등이 이용된다. 반응에 이용되는 용매로서는, 아세트니트릴, 톨루엔, 테트라히드로푸란 등을 들 수 있다. 반응 온도는 0 °C 내지 환류 온도이지만, 마이크로웨이브를 이용하는 경우도 있다.

<60> (2) 공정 2(아미드기로의 변환)

<61> 화합물(IV)를 아민( $R^A NH_2$ )으로 탈수 축합하여 화합물(V)가 얻어진다. 이 반응에 사용되는 용매로서는, 클로로포름, 디클로로메탄, N,N-디메틸포름아미드 등이 바람직하고, 탈수 축합제로서는 N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(DCC), N-에틸-N'-3-디메틸아미노프로필카르보디이미드염산염(WSC), 1,1'-카르보닐디이미다졸(CDI), WSC/1-히드록시벤조트리아졸 1수화물 등이 바람직하다. 여기서의 반응 온도는 0 °C 내지 60 °C이다.

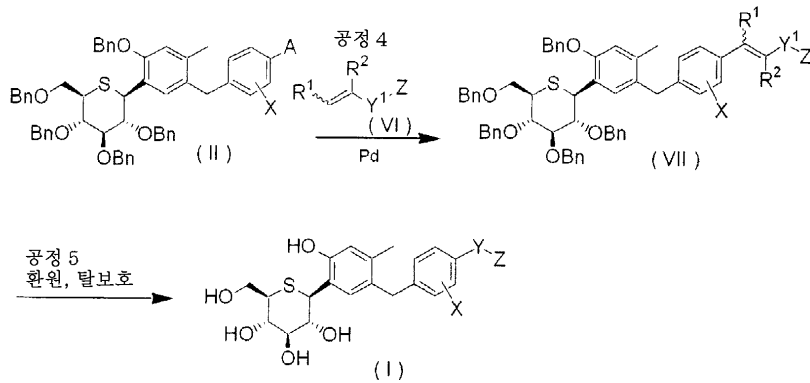
<62> (3) 공정 3(환원, 탈보호)

<63> 상기에서 얻어진 화합물(V)를 팔라듐 활성화탄, 수산화팔라듐 또는 백금-팔라듐 활성화탄 등의 촉매를 이용하여 수소 분위기하에서 접촉 수소 첨가함으로써, 올레핀의 환원과 탈벤질화를 동시에 행하여 발명 화합물(I)을 얻을 수 있다. 그 중에서도 팔라듐 활성화탄, 수산화팔라듐이 촉매로서 바람직하다. 이 반응에 사용되는 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세트산에틸, 아세트산 및 이들의 혼합 용매를 들 수 있다. 반응 온도는 실온 내지 환류 온도이지만, 실온이 바람직하다.

<64> 또한, 탈벤질화에 있어서는,  $BCl_3$ ,  $BCl_3 \cdot Me_2S$ ,  $BBr_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $CF_3COOH$ , TfOH 등의 산을 이용할 수도 있다. 이 반응에 사용되는 용매로서는, 클로로포름, 디클로로메탄, 아세트니트릴, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디메틸술포드, 아니솔 등을 들 수 있다. 그 중에서도  $CF_3COOH$ , TfOH, 에탄디티올을 디메틸술포드 중에서 사용되는 방법이 바람직하다. 반응 온도는 -78 °C 내지 40 °C가 바람직하다.

<65> 제조법 2

<66> 본 발명 화합물(I)에 있어서 X가 수소 원자 또는  $C_{1-6}$ 알킬기이고, Y가  $C_{2-6}$ 알킬렌기이고, Z가  $-NHCONHR^B$ 인 화합물은 이하의 방법으로 합성할 수 있다. 단, 식 중의 기호는 상기와 동일한 의미이다.



<67>

<68> (4) 공정 4(헵크 반응)

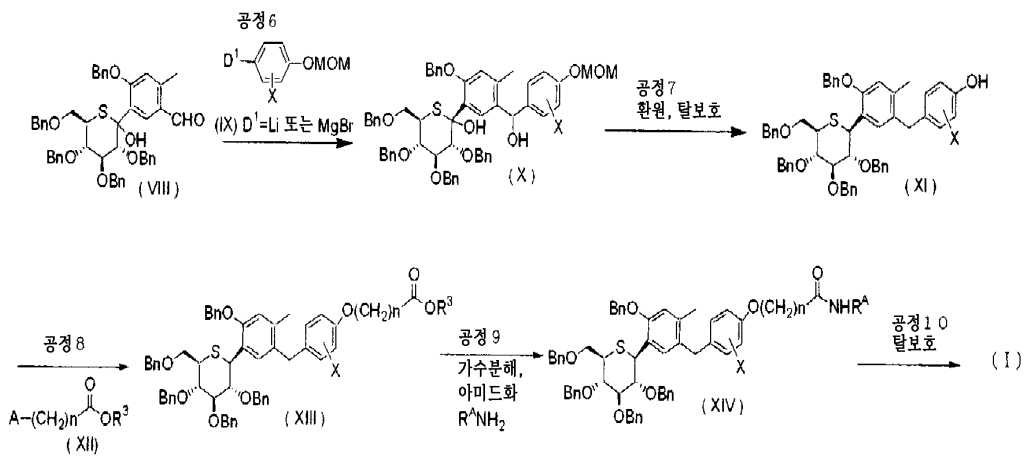
<69> 화합물(II)와 알케닐요소 유도체(VI)을 공정 1에 기재한 헵크 반응에 의해서 화합물(VII)로 유도할 수 있다.

<70> (5) 공정 5(환원, 탈보호)

<71> 상기에서 얻어진 화합물(VII)을 공정 3에 기재한 접촉 수소 첨가 또는 루이스산에 의한 탈보호를 행함으로써 본 발명 화합물(I)을 얻을 수 있다.

<72> 제조법 3

<73> 본 발명 화합물(I)에 있어서 X가 수소 원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기이고, Y가 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고, Z가 -CONHR<sup>A</sup>인 화합물은 이하의 방법으로 합성할 수 있다. 단, R<sup>3</sup>은 C<sub>1-6</sub>알킬기를 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다.



<74>

<75> (6) 공정 6(커플링)

<76> 할로겐화아릴에 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등의 유기 금속 시약을 이용하여 아릴리튬 시약(IX)를 제조할 수 있다. 이것에, 중간체 화합물(VIII)를 첨가함으로써 화합물(X)을 얻을 수 있다. 반응에 이용되는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔 등을 들 수 있다. 반응 온도는 -80 °C 내지 실온이고, 바람직하게는 -78 °C 내지 -25 °C이다. 또한, 1 당량의 금속 마그네슘을 이용하여 그리냐르(Grignard) 시약(IX)를 제조할 수도 있다. 반응에 이용되는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 디글라임 등을 들 수 있다.

<77> (7) 공정 7(환원, 탈보호)

<78> 상기에서 얻어진 화합물(X)과 Et<sub>3</sub>SiH, i-Pr<sub>3</sub>SiH, t-BuMe<sub>2</sub>SiH 또는 Ph<sub>2</sub>SiCl을, 루이스산의 존재하에서 반응시켜 화합물(XI)을 제조할 수 있다. 이 반응에 사용되는 루이스산으로서는, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, CF<sub>3</sub>COOH, InCl<sub>3</sub> 등을 들 수 있고, 용매로서는, 클로로포름, 디클로로메탄, 아세토니트릴 또는 이들의 혼합 용매를 들 수 있고, 바람직한 것은 아세토니트릴-클로로포름, 아세토니트릴-디클로로메탄 등의 아세토니트릴과의 혼합 용매이다. 여기서의 반



응 온도는 -60 °C 내지 25 °C, 바람직하게는 -30 °C 내지 25 °C이다.

<79> (8) 공정 8(알킬화)

<80> 화합물(XI)과 시약(XII)를 염기성 조건하에 반응시켜 화합물(XIII)을 얻을 수 있다. 이 반응에 사용되는 염기로서는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 피리딘, 트리에틸아민 등이 바람직하다. 용매로서는, 디옥산, 아세트니트릴, 톨루엔, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있다. 또한, 반응 온도는 20 내지 100 °C인 것이 바람직하다.

<81> (9) 공정 9(가수분해, 아마이드화)

<82> 화합물(XIII)을 염기성 조건하에서 에스테르를 가수분해하여 대응하는 카르복실산으로 변환시킬 수 있다. 이 반응에 사용되는 염기로서는 탄산칼륨, 수산화리튬, 수산화나트륨, 트리에틸아민 등이 바람직하고, 용매로서는 메탄올, 에탄올, 아세트산에틸, 또는 이들과 물의 혼합 용매를 들 수 있다. 또한, 반응 온도는 20 내지 100 °C인 것이 바람직하다.

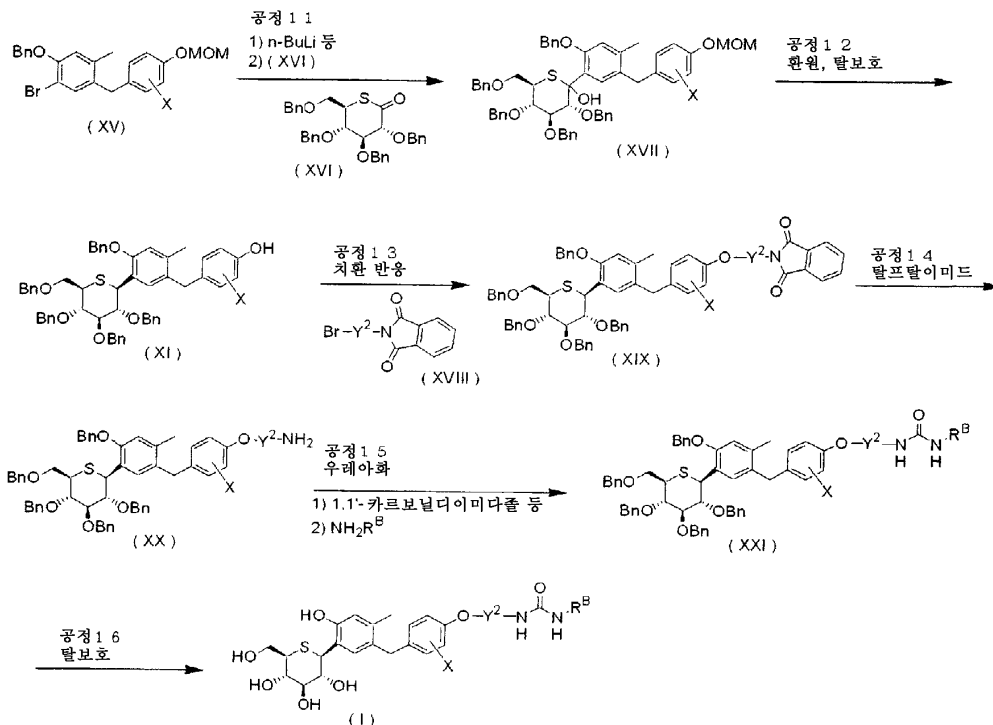
<83> 여기서 얻어진 카르복실산과 R<sup>A</sup>NH<sub>2</sub>를 상기 공정 2에 기재한 방법에 의해 축합하여 화합물(XIV)로 유도할 수 있다.

<84> (10) 공정 10(탈보호)

<85> 화합물(XIV)를 공정 3에 기재한 방법에 의해 표제 화합물(I)로 유도할 수 있다.

<86> 제조법 4

<87> 본 발명 화합물(I)에 있어서 X가 수소 원자 또는 C<sub>1-6</sub>알킬기이고, Y가 -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이고, Z가 -NHCONHR<sup>B</sup>인 화합물은 이하의 방법으로 합성할 수 있다. 단, 식 중, Y<sup>2</sup>는 C<sub>2-5</sub>알킬렌기를 나타내고, 나머지 기호는 상기와 동일한 의미이다.



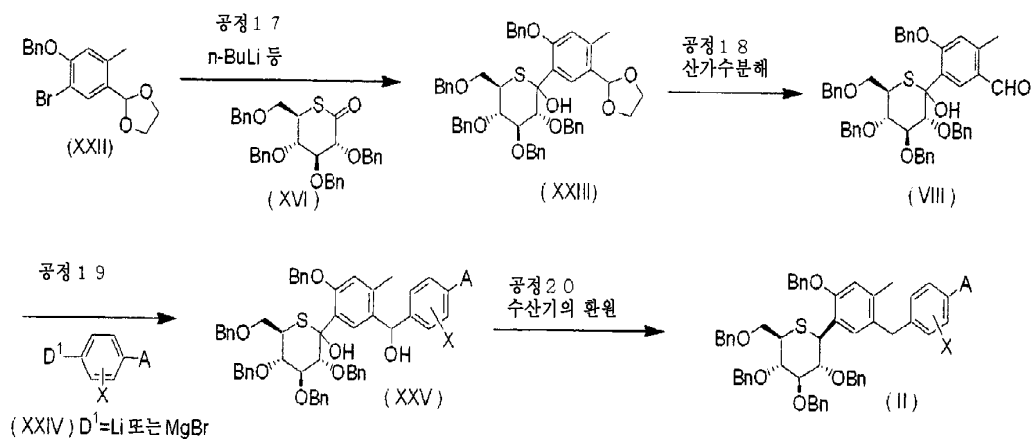
<88>

<89> (11) 공정 11(커플링)

<90> 화합물(XV)(국제 공개 제W006/073197호 공보에 준하여 제조할 수 있음)와 (XVI)으로부터 공정 6과 동일한 방법으로 화합물(XVII)을 합성할 수 있다.

<91> (12) 공정 12(환원, 탈보호)

- <92> 화합물(XVII)의 수산기의 환원과 보호기의 제거를 공정 7과 동일한 방법으로 행함으로써 화합물(XI)을 합성할 수 있다. 화합물(XI)은 상기 공정 7에서도 합성할 수 있다.
- <93> (13) 공정 13(치환 반응)
- <94> 화합물(XI)과 시약(XVIII)을 염기성 조건하에 반응시켜 화합물(XIX)을 얻을 수 있다. 이 반응에 사용되는 염기로서는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 피리딘, 트리에틸아민 등이 바람직하다. 용매로서는, 디옥산, 아세토니트릴, 톨루엔, 디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있다. 또한, 반응 온도는 20 내지 100 °C인 것이 바람직하다.
- <95> (14) 공정 14(탈프탈이미드)
- <96> 화합물(XIX)와 히드라진 수화물이나 메틸히드라진을 적당한 용매 중에서 반응시킴으로써 아민(XX)을 얻을 수 있다. 여기서 사용되는 용매로서는, 메탄올, 에탄올, 테트라히드로푸란, 물 및 이들의 혼합 용매가 바람직하다. 반응 온도는 실온 내지 100 °C이고, 바람직하게는 실온 내지 60 °C이다.
- <97> (15) 공정 15(우레아화)
- <98> 화합물(XX)을 카르보닐화 시약과  $\text{NH}_2\text{R}^B$ 를 이용하여 화합물(XXI)을 합성할 수 있다. 여기서 사용되는 카르보닐화 시약으로서는, 1,1'-카르보닐디아미다졸, p-니트로페닐클로로포름에이트, 트리포스겐 등이다. 이 반응에는, 트리에틸아민, 피리딘, N-메틸모르폴린 등의 염기를 이용할 수 있다. 여기서 사용되는 용매로서는, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰 등이고, 이들의 혼합 용매를 사용할 수도 있다. 바람직한 혼합 용매는 클로로포름/N,N-디메틸포름아미드, 클로로포름/디메틸술폰, 테트라히드로푸란/N,N-디메틸포름아미드이다. 또한, 반응 온도로서는 실온 내지 80 °C이고, 반응의 진행이 느린 경우, 온도를 올릴 수 있다.
- <99> (16) 공정 16(탈보호)
- <100> 화합물(XXI)로부터 공정 3과 동일한 방법으로 탈보호하여 표제 화합물(I)을 합성할 수 있다.
- <101> 제조법 5
- <102> 중간체(II)의 제조법
- <103> 본 발명 화합물(I)의 제조에 필요한 중간체(II) 및 (VIII)의 제조법을 이하에 나타낸다. 단,  $\text{D}^1$ 은 Li 또는 MgBr을 나타내고, 그 밖의 기호는 상기와 동일한 의미이다.

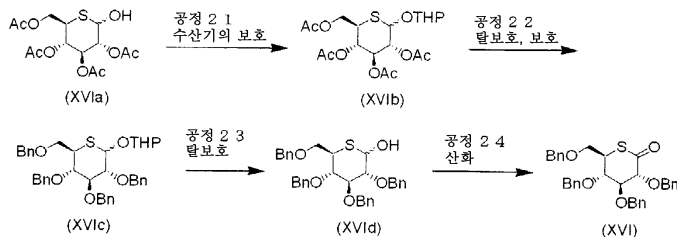


- <104>
- <105> (17) 공정 17(커플링)
- <106> 중간체 화합물(XXII)에 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등의 유기 금속 시약을 이용하여 아릴리튬 시약을 제조할 수 있다. 이것에, 티오라톤(XVI)을 첨가함으로써 화합물(XXIII)을 얻을 수 있다. 이 때 반응에 이용되는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔 등을 들 수 있다. 반응 온도는 -80 °C 내지 실온이고, 바람직하게는 -78 °C 내지 -25 °C이다.

<107> (18) 공정 18(산 가수분해)  
 <108> 화합물(XXIII) 중의 아세틸기를, 염산, p-톨루엔술폰산 1수화물 등을 이용하여 가수분해함으로써 화합물(VIII)을 제조할 수 있다. 이 때 이용되는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 에탄올, 메탄올, 물 또는 이들의 혼합 용매가 바람직하다. 반응 온도는 4 °C 내지 실온이고, 실온이 바람직하다. 또한, 반응 시간은 반응 온도에 의해 다르지만, 1 시간 내지 24 시간이다.

<109> (19) 공정 19(커플링)  
 <110> 4-할로브로모벤젠 유도체에 대하여 n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등을 1 당량 이용하여 모노리튬 화합물(XXIV)를 제조할 수 있다. 반응에 이용되는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 톨루엔 등을 들 수 있다. 반응 온도는 -80 °C 내지 실온이고, 바람직하게는 -78 °C 내지 -25 °C이다. 반응 시간은 5 분 내지 30 분이 바람직하다. 또한, 1 당량의 금속 마그네슘을 이용하여 그리냐르 시약(XXIV)를 제조할 수도 있다. 반응에 이용되는 용매로서는, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 디글라임 등을 들 수 있다. 이어서, 화합물(XXIV)에 중간체 화합물(VIII)을 첨가함으로써 화합물(XXV)를 제조할 수 있다. 반응 온도는 -80 °C 내지 실온이고, 바람직하게는 -78 °C 내지 -25 °C이다.

<111> (20) 공정 20(수산기의 환원)  
 <112> 상기에서 얻어진 화합물(XXV)를 공정 7의 조건에서 반응시킴으로써 표제 화합물(II)를 제조할 수 있다.  
 <113> 제조법 6  
 <114> 티오락톤(XVI)의 제조법  
 <115> 화합물(XVI)은 문헌[Yuasa, H., et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2763항, 1990년]에 기재된 방법으로 합성할 수 있다. 또는, 이하의 반응식에 따라서 제조할 수도 있다.



<116>  
 <117> (21) 공정 21(수산기의 보호)  
 <118> 화합물(XVIa)(국제 공개 제W004/106352호 공보에 준하여 제조할 수 있음)의 1 위치 수산기를 염기성 조건에 내성이며 중성 또는 산성 조건에서 탈보호 가능한 보호기로 보호한다. 예를 들면, 3,4-디히드로-2H-피란(3,4-DHP)와 p-톨루엔술폰산 1수화물, 피리디늄-톨루엔술폰산(PPTS)을 이용하여 테트라히드로피라닐기로 보호하여 화합물(XVIb)를 합성한다. 이 반응에서 사용되는 용매로서는, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄, 클로로포름, 디클로로메탄, 톨루엔 등을 들 수 있다.

<119> (22) 공정 22(탈보호, 보호)  
 <120> 이어서, 아세틸기를 제거한다. 아세틸기의 제거는 나트륨메톡시드, 수산화나트륨, 수산화리튬, 탄산칼륨, 탄산세슘, 트리에틸아민 등의 염기를 이용하여 행할 수 있고, 용매에는 메탄올, 에탄올, 수분 함유 메탄올 등을 사용할 수 있다. 다음에 브롬화벤질 또는 염화벤질을 적당한 염기를 이용하여 작용시켜 화합물(XVIc)를 얻을 수 있다. 염기로서는, 트리에틸아민, N-에틸-N,N-디이소프로필아민, 피리딘, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산세슘, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 나트륨메톡시드, t-BuOK 등을 들 수 있고, 바람직하게는 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산세슘, 수소화나트륨이다. 이 반응에서 사용되는 용매로서는, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 등을 들 수 있고, 반응 온도는 -20 °C 내지 25 °C이다.

<121> (23) 공정 23(탈보호)  
 <122> 이어서, 1 위치의 보호기를 탈보호하여 화합물(XVIc)를 얻는다. 예를 들면, 화합물(XVIc)를 메탄올 또는 에탄올 중 p-톨루엔술폰산 1수화물 또는 PPTS로 처리함으로써 THP기를 제거할 수 있다.

- <123> (24) 공정 24(산화)
- <124> 마지막으로, 화합물(XVII)를 적당한 산화제로 처리하여 티오락톤(XVI)을 제조할 수 있다. 이 반응에 사용되는 산화제로서는, 디메틸술폭시드-무수 아세트산, 데스-마틴 페리도디난(Dess-Martin periodinane), IBX 등이 바람직하고, 반응 온도는 0 °C 내지 40 °C이다.
- <125> 본 발명 화합물은 SGLT1 활성을 저해하여 소화관으로부터의 글루코오스 흡수를 억제한다. 또는 SGLT1 및 SGLT2 둘다의 활성을 저해하고, 글루코오스 흡수 억제 뿐만 아니라 뇨 당 배설 작용에 의해 IGT를 개선하여 당뇨병의 예방 또는 치료를 행할 수 있다.
- <126> 따라서, 본 발명의 화합물은 SGLT1 또는 SGLT2 저해제, 또는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병 합병증의 예방 또는 치료제의 유효 성분으로서 사용할 수 있다.
- <127> 여기서, 「당뇨병」에는 1형 당뇨병, 2형 당뇨병 외에 특정 원인에 의한 기타 형태의 당뇨병이 포함된다.
- <128> 여기서, 「당뇨병 관련 질환」이란, 비만, 고인슐린혈증, 당대사 이상, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 지질 대사 이상, 고혈압, 울혈성 심부전, 부종, 고노산혈증, 통풍 등을 들 수 있다.
- <129> 여기서, 「당뇨병 합병증」은 급성 합병증 및 만성 합병증으로 분류된다.
- <130> 「급성 합병증」에는 고혈당(케토산증 등), 감염증(피부, 연부 조직, 담도계, 호흡계, 요로 감염 등) 등을 들 수 있다.
- <131> 「만성 합병증」에는 세소 혈관증(신증, 망막증), 동맥 경화증(아테롬성 동맥 경화증, 심근경색, 뇌경색, 하지 동맥 폐색 등), 신경 장애(감각 신경, 운동 신경, 자율 신경 등), 족궤저 등을 들 수 있다.
- <132> 주요 합병증은 당뇨병 망막증, 당뇨병 신증, 당뇨병 신경 장애이다.
- <133> 본 발명 화합물은, 상기 화합물 작용의 증강 또는 상기 화합물의 투여량 감소 등을 목적으로 하여, SGLT1 및 SGLT2 활성 저해약 이외의 다른 작용 기서(作用機序) 당뇨병 치료제, 당뇨병성 합병증 치료제, 항고지혈증제, 강압제, 항비만제, 이노제, 항혈전제 등의 약제(이하, 병용 약제라 약기함)와 조합하여 사용할 수 있다. 이 때, 본 발명 화합물과 병용 약제의 투여 시기는 한정되지 않고, 이들을 투여 대상에 대하여 동시에 투여할 수도 있고, 시간차를 두고 투여할 수도 있다. 또한, 본 발명 화합물과 병용 약제란, 각각의 활성 성분을 포함하는 2종의 제제로서 투여될 수도 있고, 두 활성 성분을 모두 포함하는 단일 제제로서 투여될 수도 있다. 병용 약제의 투여량은 임상 후 이용되고 있는 용량을 기준으로 적절하게 선택할 수 있다. 또한, 본 발명 화합물과 병용 약제의 배합비는 투여 대상, 투여 루트, 대상 질환, 증상, 조합 등에 의해 적절하게 선택할 수 있다. 예를 들면, 투여 대상이 인간인 경우, 본 발명 화합물 1 질량부에 대하여 병용 약제를 0.01 내지 100 질량부 이용할 수 있다.
- <134> 또한, 당뇨병 치료제로서는, 예를 들면 인슐린 제제(예, 소, 돼지의 췌장으로부터 추출된 동물 인슐린 제제; 대장균 또는 이스트를 이용하여 유전자 공학적으로 합성한 인간 인슐린 제제; 인슐린 아연; 프로타민 인슐린 아연; 인슐린의 프래그먼트 또는 유도체(예, INS-1 등), 경구 인슐린 제제), 인슐린 저항성 개선제(예, 피오글리타존 또는 그의 염(바람직하게는 염산염)), 로시글리타존 또는 그의 염(바람직하게는 말레산염), 리보글리타존(Rivoglitazone)(CS-011)(R-119702), 시포글리타자르(Sipoglitazar)(TAK-654), 메타글리타센(Metaglitasen)(MBX-102), 나베글리타자르(Naveglitazar)(LY-519818), MX-6054, 발라글리타존(Balaglitazone)(NN-2344), T-131(AMG131), PPAR $\gamma$  아고니스트, PPAR $\gamma$  아고니스트, PPAR $\gamma$ / $\alpha$  듀얼 아고니스트,  $\alpha$ -글루코시다제 저해제(예, 보글리보스, 아카르보스, 미글리톨, 에미글리테이트), 비구아나이드제(예, 펜포르민, 메트포르민, 부포르민 또는 이들의 염(예, 염산염, 푸마르산염, 숙신염)), 인슐린 분비 촉진제(술포닐우레아제(예, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리클로피라미드, 글리메피리드, 글리피자이드, 글리부졸 등), 레파글리니드, 세나글리니드, 나테글리니드, 미티글리니드 또는 그의 칼슘염 수화물), GPR40 아고니스트, GPR40 아고니스트, GLP-1 수용체 아고니스트(예, GLP-1, GLP-1MR제, 리라글루티드(Liraglutide)(NN-2211), 엑세나티드(Exenatide)(AC-2993)(엑세딘-4(exendin-4)), 엑세나티드 LAR, BIM51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>, CJC-1131, AVE0010, GSK-716155), 아밀린 아고니스트(예, 프람린티드), 포스포티로신 포스포타제 저해제(예, 바나딘산나트륨), 디펩티딜 펩티다아제 IV 저해제(예, W002/038541에 기재된 화합물, NVP-DPP-278, PT-100, P32/98, 빌다글립틴(Vildagliptin)(LAF-237), P93/01, 시타글립틴(Sitagliptin)(MK-431), 삭사글립틴(Saxagliptin)(BMS-477118), SYR-322, MP-513, T-6666, GRC-8200 등),  $\beta$ 3 아고니스트(예, AJ-9677, AZ40140 등), 당 신생 저해제(예, 글리코젠 포스포릴라제 저해제, 글루코오

스-6-포스파타제 저해제, 글루카곤 길항제, 프럭토오스-1,6-비스포스파타제 저해제), SGLT(나트륨-글루코오스 공수송체(sodium-glucose cotransporter)) 저해제(예, W004/014931, W004/089967, W006/073197에 기재된 화합물, T-1095, 세르글리플로진(Sergliflozin)(GSK-869682), GSK-189075, KGT-1251, KGT-1681, KGA-2727, BMS-512148, AVE2268, SAR7226 등), 11 $\beta$ -히드록시스테로이드 데히드로게나제 저해약(예, W006/051662)에 기재된 화합물, BVT-3498, INCB13739), GPR119 아고니스트(예, PSN-632408, APD-668), 아디포넥틴 또는 그의 작용약, IKK 저해약(예, AS-2868), AMPK 활성화약, 랩틴 저항성 개선약, 소마토스타틴 수용체 작용약, 글루코키나제 활성화약(예, Ro-28-1675), 췌장 리파제 저해약(예, 올리스타트, ATL-962), DGAT-1 저해약을 들 수 있다.

<135> 당뇨병성 합병증 치료제로서는, 예를 들면 알도스 환원 효소 저해제(예, 툴레스타트, 에팔레스타트, 체나레스타트, 조폴레스타트, 미날레스타트, 피다레스타트, CT-112), 신경 영양 인자 및 그의 증가약(예, NGF, NT-3, BDNF, 뉴로트로핀 생산·분비 촉진제), 신경 재생 촉진약(예, Y-128), PKC 저해제(예, 루복시스타우린 메실레이트(ruboxistaurin mesylate; LY-333531)), AGE 저해제(예, ALT946, 피마게딘, 피라독사틴, N-페나실티아졸롬브로마이드(ALT766), ALT-711, EXO-226, 피리도린(Pyridorin), 피리독사틴), 활성 산소 소거약(예, 티옥트산), 뇌 혈관 확장제(예, 티아프리드, 맥실레틴), 소마토스타틴 수용체 작용약(예, BIM23190), 아포토시스 시그널 레귤레이팅 키나제 1(ASK-1) 저해약을 들 수 있다.

<136> 항고지혈증제로서는, 예를 들면 스타틴계 화합물(예, 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 이타바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴 또는 이들의 염(예, 나트륨염, 칼슘염)), 스쿠알렌 합성 효소 저해제(예, TAK-475), 피브레이트계 화합물(예, 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트, 클리노피브레이트), ACAT 저해제(예, 아바시마이브(Avasimibe), 에플루시마이브(Eflucimibe)), 음이온 교환 수지(예, 콜레스티라민), 프로부콜, 니코틴산계 약제(예, 니코몰(nicomol), 니세리트롤(niceritrol), 이코사펜트산 에틸, 식물 스테롤(예, 소이스테롤(soysterol), 감마-오리자놀( $\gamma$ -oryzanol)), CETP 저해약(예, 토르세트라피브(Torcetrapib), JTT-705, JTT-302, FM-VP4 등), 콜레스테롤 흡수 억제약(예, 에제티마이브(Ezetimibe) 등)을 들 수 있다.

<137> 강압제로서는, 예를 들면 안지오텐신 변환 효소 저해제(예, 캅토프릴, 에날라프릴, 텔라프릴), 안지오텐신 II 길항제(예, 칸데사르탄 실렉세틸, 로사르탄, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 타소사르탄, 아질자르탄(TAK-536)), 칼슘 길항제(예, 마니디핀, 니페디핀, 암로디핀, 에포니디핀, 니카르디핀), 칼륨 채널 개구약(예, 레브크로마칼륨, L-27152, AL0671, NIP-121), 클로니딘을 들 수 있다.

<138> 항비만제로서는, 예를 들면 중추성 항비만약(예, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜테루민, 시부트라민, 안페프라몬, 텍산페타민, 마진돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조렉스; MCH 수용체 길항약(예, W006/035967에 기재된 화합물, SB-568849; SNAP-7941, T-226296); 뉴로펩티드 Y 길항약(예, CP-422935); 칸나비노이드 수용체 길항약(예, 리모나반트(Rimonabant)(SR-141716), SR-147778); 글레린 길항약; 11 $\beta$ -히드록시스테로이드 데히드로게나제 저해약(예, BVT-3498, INCB13739)), 췌장 리파제 저해약(예, 올리스타트, ATL-962), DGAT-1 저해약,  $\beta$ 3 아고니스트(예, AJ-9677, AZ40140), 펩티드성 식욕 억제약(예, 랩틴, CNTF(섬모의 체신경 영양 인자)), 콜레시스토키닌 아고니스트(예, 런티트립트, FPL-15849), 섭식 억제약(예, P-57)을 들 수 있다.

<139> 이뇨제로서는, 예를 들면, 크산틴 유도체(예, 살리실산나트륨테오브로민, 살리실산칼슘테오브로민), 티아지드계 제제(예, 에티아지드, 시클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤틸히드로클로로티아지드, 펜플루티지드, 폴리티아지드, 메티클로티아지드), 항알도스테론 제제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌), 탄산 탈수 효소 저해제(예, 아세타졸라미드), 클로로벤젠술폰아미드계 제제(예, 클로로탈리돈, 메프루시드, 인다파미드), 아조세미드, 이소소르비드, 에타쿠린산, 피레타니드, 부메타니드, 푸로세미드를 들 수 있다.

<140> 항혈전제로서는, 예를 들면 헤파린(예, 헤파린나트륨, 헤파린칼슘, 달테파린나트륨(dalteparin sodium), AVE-5026), 와르파린(예, 와르파린칼슘 등), 항트롬빈약(예, 아르가트로반(argatroban), 크시멜라가트란(Ximelagatran), 다비가트란(Dabigatran), 오디파르실(Odiparcil), 레피루딘(Lepirudin), 비발리루딘(bivalirudin), 데시루딘(Desirudin), ART-123, 이드라파리누스(Idraparinux), SR-123781, AZD-0837, MCC-977, TGN-255, TGN-167, RWJ-58436, LB-30870, MPC-0920, 페그무시루딘(Pegmusirudin), Org-426751 등), 혈전 용해약(예, 우로키나아제(urokinase), 티소키나제(tisokinase), 알테플라제(alteplase), 나테플라제(nateplase), 몬테플라제(montepilase), 파미테플라제(pamiteplase) 등), 혈소판 응집 억제약(예, 염산티클레피딘(ticlopidine hydrochloride), 실로스타졸(cilostazol), 이코사펜트산에틸, 베라프로스트나트륨(beraprost sodium), 염산사르포그렐레이트(sarpogrelate hydrochloride) 등), 항 Xa 저해약(예, 폰다파리누스

(Fondaparinux), BAY-59-7939, DU-176b, YM-150, SR-126517, 아픽사반(Apixaban), 라작사반(Razaxaban), LY-517717, MLN-102, 옥타파린(Octaparine), 오타믹사반(Otamixaban), EMD-503982, TC-10, CS-3030, AVE-3247, GSK-813893, KFA-1982 등), 혈장 중 카르복시펩티다제 B(또는 활성형 트롬빈-활성형 섬유소용해 억제제 (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)[TAFIa]로서도 알려져 있음) 저해약(예, AZD-9684, EF-6265, MN-462) 등을 들 수 있다.

<141> 본 발명 화합물을 의약으로서 제공하는 경우, 고형제, 액제 등의 각종 양태의 제제 형태를 적절하게 채택할 수 있다. 그 때, 제약학적으로 허용되는 담체를 배합하는 것도 가능하다. 그와 같은 담체의 예로서는, 일반적인 부형제, 증량제, 결합제, 붕괴제, 피복제, 당의제, pH 조절제, 용해제, 또는 수성 또는 비수성 용매 등을 들 수 있다. 본 발명의 화합물과 이들 담체로부터 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 분말제, 산제, 액제, 유제, 현탁제, 주사제 등을 제조할 수 있다.

<142> 또한, 본 발명 화합물은  $\alpha$ ,  $\beta$  또는  $\gamma$ -시클로렉스트린, 또는 메틸화시클로렉스트린 등에 포접시켜 그의 용해성을 개선하는 것도 가능하다.

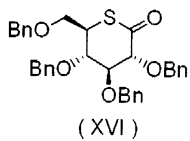
<143> 본 발명 화합물의 투여량은 질환, 증상, 체중, 연령, 성별, 투여 경로 등에 따라 다르지만, 성인에 대하여 1 일당 0.1 내지 1000 mg/kg체중이고, 0.1 내지 200 mg/kg체중이 바람직하고, 0.1 내지 10 mg/kg체중이 보다 바람직하다. 이것을 1 일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다.

**실시예**

<144> 이하에 참고예, 실시예 및 시험예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

<145> 참고예 1

<146> 2,3,4,6-테트라-O-벤질-5-티오-D-글루코노-1,5-락톤(화합물(XVI))의 제조



<147> (1) 테트라히드로-2H-피란-2-일 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-5-티오-D-글루코피라노스의 제조

<149> 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-5-티오-D-글루코피라노스(2.0 g, 5.49 mmol)의 클로로포름(40 ml) 용액에 3,4-디히드로-2H-피란(1.5 mL, 16.5 mmol)과 p-톨루엔술폰산 1수화물(104 mg, 0.549 mmol)을 첨가하여 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:1)로써 정제하고, 담황색 비정질의 표제 화합물(2.56 g)을 얻었다.

<150> (2) 테트라히드로-2H-피란-2-일 2,3,4,6-테트라-O-벤질-5-티오-D-글루코피라노스의 제조

<151> 이어서, 테트라히드로-2H-피란-2-일 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-5-티오-D-글루코피라노스(2.5 g)의 메탄올(40 mL) 용액에 25 wt% 나트륨메톡시드의 메탄올 용액(0.11 mL, 0.55 mmol)을 첨가하여 3 시간 교반하였다. 소량의 드라이아이스를 첨가하여 반응액을 중화시킨 후에 반응액을 농축시켰다. 얻어진 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(20 mL)에 용해시켰다. 이 용액을, 수소화나트륨(1.3 g, 32.9 mmol; 60 % 오일)과 N,N-디메틸포름아미드(4 mL)의 현탁액에 빙냉하에 적하하였다. 반응액을 실온에서 20 분 교반한 후에 4 ℃로 냉각시키고, 브롬화벤질(5.6 g, 32.9 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 12 시간 교반하고, 메탄올(5 mL)을 첨가하여 30 분 교반하였다. 반응액에 빙수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=6:1)로써 정제하고, 표제 화합물(3.36 g, 96 %; 2 공정)을 얻었다.

<152> (3) 2,3,4,6-테트라-O-벤질-5-티오-D-글루코피라노스의 제조

<153> 테트라히드로-2H-피란-2-일 2,3,4,6-테트라-O-벤질-5-티오-D-글루코피라노스(3.30 g, 5.15 mmol), 피리디늄 p-톨루엔술폰산(518 mg, 2.06 mmol) 및 에탄올(58 mL)의 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 교반하였다. 반응액을 실온까지 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 얻어진 잔사를 아세트산에틸에 용해시켰다. 이 용액을 포화 탄산수소나

트륨 수용액, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1)로써 정제하여 무색 결정의 표제 화합물(2.89 g, 정량)을 얻었다.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, 클로로포름-d) δ 41.3, 67.8, 71.6, 73.0, 73.2, 75.6, 76.2, 81.9, 82.9, 84.4, 127.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 137.8, 138.3, 138.8.

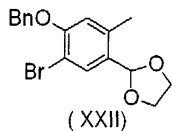
(4) 2,3,4,6-테트라-O-벤질-5-티오-D-글루코노-1,5-락톤의 제조

2,3,4,6-테트라-O-벤질-5-티오-D-글루코피라노스(2.82 g, 5.07 mmol), 디메틸술폭시드(47 mL) 및 무수 아세트산(39 mL)의 혼합물을 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응액에 빙수를 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=6:1)로써 정제하고, 무색 유상(油狀)의 표제 화합물(2.3 g, 82 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 3.70 (d, J=4.8 Hz, 2 H) 3.86 - 4.02 (m, 2 H) 4.09 - 4.22 (m, 2 H) 4.40 - 4.68 (m, 7 H) 4.83 (d, J=11.4 Hz, 1 H) 7.12 - 7.41 (m, 20 H).

참고예 2

2-[4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐]-1,3-디옥솔란(화합물(XXII))의 제조



(1) 1-[4-(벤질옥시)-2-메틸페닐]에타논의 제조

4'-히드록시-2'-메틸아세트페논(3.06 g, 20 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 용액에 탄산칼륨(3.66 g, 26.4 mmol), 벤질브로마이드(2.7 mL, 22.4 mmol) 및 n-Bu<sub>4</sub>NI(0.75 g, 2.03 mmol)를 첨가하여 실온에서 14 시간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 이어서 물 및 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 분리 후, 유기층을 20 wt.% 티오황산나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=8:1→6:1)로써 정제하고, 무색 분말로서 표제 화합물(5.05 g, 정량)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.55 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H) 5.11 (s, 2 H) 6.78 - 6.86 (m, 2 H) 7.30 - 7.47 (m, 5 H) 7.75 (dd, J=7.93, 1.09 Hz, 1 H).

(2) 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤조산의 제조

1-[4-(벤질옥시)-2-메틸페닐]에타논(20.9 g, 87.1 mmol)의 아세톤(300 mL) 용액에 NaBr(9.86 g, 95.9 mmol)의 수용액(100 mL), 물(20 mL) 및 옥손(등록 상표, 옥손과 황산염화물, 알드리치)(59.0 g, 95.9 mmol)를 첨가하여 실온에서 2.5 시간 교반하였다. 빙냉하에서 반응액에 아황산나트륨(20 g)의 수용액(50 mL)을 첨가하고, 이어서 물 및 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 분리하였다. 그 유기층을 20 wt.% 아황산나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 1-[4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐]에타논과 1-[4-(벤질옥시)-3-브로모-2-메틸페닐]에타논의 혼합물(27.2 g)을 얻었다. 이것에 5 % 차아염소산나트륨 용액(300 mL, 255 mmol)과 수산화칼륨(4.80 g, 85.3 mmol)의 수용액(10 mL)을 첨가하여 120 °C에서 1 시간 교반한 후, 실온까지 냉각시키고, 석출된 불용물을 여별하였다. 이 불용물에 2 N 염산을 첨가하여 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 2 N 염산, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 얻어진 잔사를 메탄올로 세정하고, 무색 분말상의 표제 화합물(16.6 g, 59 %, 2 공정)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.45 - 2.57 (m, 3 H) 5.28 (s, 2 H) 7.18 (s, 1 H) 7.31 - 7.54 (m, 5 H) 8.03 (s, 1 H) 12.83 (brs, 1 H).

<166>

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

<167>

<168>

4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤조산(16.6 g, 51.7 mmol)의 클로로포름(80 mL) 현탁액에 옥살릴클로라이드(5 mL, 56.9 mmol)와 N,N-디메틸포름아미드(6 방울)를 첨가하여 실온에서 1 시간 교반한 후, 반응액을 농축시켜 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤조일클로라이드를 얻었다. 이어서 N,O-디메틸히드록실아민염산염(5.55 g, 56.9 mmol)과 트리에틸아민(15 mL, 103 mmol)의 클로로포름(60 mL) 현탁액에, 빙냉하 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤조일클로라이드의 클로로포름(60 mL) 용액을 적하하여 실온에서 1 시간 교반하였다. 빙냉하에 물 및 클로로포름을 첨가하여 유기층을 분리 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 4-(벤질옥시)-5-브로모-N-메톡시-N-디메틸벤즈아미드를 얻었다. 이의 THF(150 mL) 용액에 -10 °C에서 수소화리튬알루미늄(1.96 g, 51.7 mmol)을 첨가하여 동온에서 1 시간 교반하였다. 반응액에 1 N 염산을 첨가하고, 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 분리 후, 유기층을 1 N 염산, 포화 탄산수소나트륨, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하여 4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸벤즈알데히드를 얻었다. 이의 톨루엔(120 mL) 용액에 에틸렌글리콜(30 mL, 517 mmol)과 p-톨루엔술폰산 1수화물(0.50 g, 258 mmol)을 첨가하여 딘-스타르크(Dean-Stark) 장치를 이용하여 1.5 시간 가열 환류시켰다. 반응액에 아세트산에틸을 첨가하여 유기층을 분리 후, 유기층을 물, 포화 탄산수소나트륨, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=5:1)로써 정제하였다. 또한, NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름)으로써 정제하여 무색 분말로서 표제 화합물(12.8 g, 71 %, 3 공정)을 얻었다.

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

ESI m/z = 348, 350 (M+2).

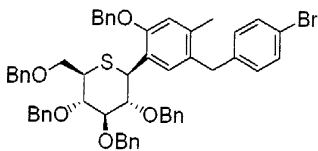
<169>

참고예 3

<170>

<171>

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



<172>

<173>

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

<174>

2-[4-(벤질옥시)-5-브로모-2-메틸페닐]-1,3-디옥솔란(12.9 g, 36.9 mmol)의 THF(100 mL) 용액에 질소 분위기에 -78 °C에서 2.67 M n-부틸리튬헥산 용액(14.5 mL, 36.9 mmol)을 적하하고, 동온에서 30 분간 교반하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-5-티오-D-글루코노-1,5-락톤(9.77 g, 17.6 mmol)의 테트라히드로푸란(40 mL) 용액을 적하하여 동온에서 15 분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 염화암모늄 수용액, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1→2:1)로써 정제하여 무색 투명한 비정질로서 표제 화합물(10.6 g, 73 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.39 (s, 3 H) 3.46 - 3.72 (m, 2 H) 3.86 - 4.22 (m, 8 H) 4.43 - 5.00 (m, 8 H) 5.10 (s, 2 H) 5.92 (s, 1 H) 6.66 - 6.90 (m, 3 H) 7.00 - 7.38 (m, 23 H) 7.57 (brs, 1 H).

ESI m/z = 847 (M+Na).

<175>



<176> (2) 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-포르밀-4-메틸페닐]-5-티오-D-글루코피라노스의 제조

<177> 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-4-메틸페닐]-5-티오-D-글루코피라노스(11.1 g, 13.5 mmol)의 테트라히드로푸란(100 mL) 용액에, 빙냉하에 6 N 염산(100 mL)을 첨가하여 실온에서 12 시간 교반하였다. 빙냉하에 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=2:1)로써 정제하여 담황색 유상 화합물로서 표제 화합물(10.1 g, 정량)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 3.51 - 3.70 (m, 2 H)  
3.84 - 4.29 (m, 4 H) 4.46 - 4.97 (m, 8 H) 5.04 - 5.24 (m, 2 H) 6.62 - 6.82 (m, 3 H)  
6.99 - 7.38 (m, 23 H) 7.60 (brs, 1 H) 10.05 (s, 1 H).

ESI m/z = 803 (M+Na).

<178>  
<179> (3) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조

<180> 1,4-디브로모벤젠(6.08 g, 25.8 mmol)의 테트라히드로푸란(50 ml) 용액에 질소 분위기하에 -78 °C에서 2.67 M n-부틸리튬헥산 용액(10.0 mL, 25.8 mmol)을 적하하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-포르밀-4-메틸페닐]-5-티오-D-글루코피라노스(10.0 g, 13.0 mmol)의 테트라히드로푸란(30 ml) 용액을 적하하여 동온에서 15 분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 염화암모늄 수용액, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1→2:1)로써 정제하여 황색 비정질을 조화합물(8.89 g)로서 얻었다.

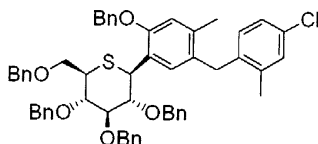
<181> 이 조화합물(8.89 g)의 아세트니트릴(60 mL) 용액에, 질소 분위기하에 -10 °C에서 Et<sub>3</sub>SiH(4.6 mL, 28.4 mmol)와 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(2.88 mL, 22.7 mmol)를 첨가하여 동온에서 20 분간 교반하였다. 반응 용액을 실온까지 승온하고, 클로로포름(30 mL)을 첨가하여 3 시간 교반하였다. 빙냉하에 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=15:1→10:1)로써 정제하여 무색 투명한 비정질로서 표제 화합물(2.34 g, 20 %; 2 공정)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.14 (s, 3 H) 3.05 - 3.18 (m, 1 H)  
3.55 (t, J=8.63 Hz, 1 H) 3.64 - 4.10 (m, 7 H) 4.48 - 4.69 (m, 5 H) 4.81 - 5.13 (m, 5 H) 6.71 - 6.95 (m, 4 H) 7.03 - 7.52 (m, 27 H).

ESI m/z = 922 (M+NH<sub>4</sub>), 924 (M+2+NH<sub>4</sub>).

<182>  
<183> 참고예 4

<184> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-클로로-2-메틸벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조



<185>  
<186> 2-브로모-5-클로로톨루엔(2.59 g, 12.6 mmol)의 테트라히드로푸란(20 mL) 용액에 아르곤 분위기하에 -78 °C에서 2.64 M n-부틸리튬헥산 용액(4.6 mL, 12.2 mmol)을 적하하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-포르밀-4-메틸페닐]-5-티오-D-글루코피라노스(3.19 g, 4.08 mmol)의 테트라히드로푸란(20 mL) 용액을 적하하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로

포름)으로써 정제하여 황색 비정질을 조화합물(3.44 g)로서 얻었다.

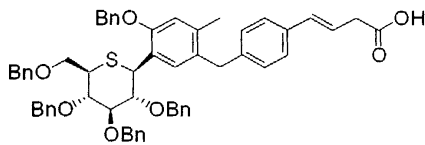
<187> 이 조화합물(3.44 g)의 아세토니트릴-클로로포름(1:1, 76 mL) 용액에, 질소 분위기하에 0 °C에서 Et<sub>3</sub>SiH(1.8 mL, 11.4 mmol)와 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(0.53 mL, 4.16 mmol)를 첨가하여 실온에서 2 시간 교반하였다. 빙냉하에 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=10:1)로써 정제하여 무색 투명한 비정질로서 표제 화합물(1.39 g, 39 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H) 3.48 - 3.61 (m, 1 H) 3.62 - 3.92 (m, 6 H) 3.95 - 4.07 (m, 1 H) 4.45 - 4.64 (m, 5 H) 4.73 - 4.94 (m, 3 H) 5.00 - 5.14 (m, 2 H) 6.52 - 6.65 (m, 1 H) 6.75 - 6.89 (m, 3 H) 6.95 - 7.50 (m, 26 H).

<188>

<189> 참고예 5

<190> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-((1E)-3-카르복시프로파-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조



<191>

<192> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 (1.0 g, 1.10 mmol)의 아세토니트릴(11 mL) 용액에 비닐아세트산(227 mg, 2.64 mmol), 아세트산팔라듐(II)(49 mg, 0.218 mmol), 트리-O-톨릴포스핀(135 mg, 0.218 mmol), 트리에틸아민(558 mg, 5.51 mmol)을 첨가하여 바이오티지(biotage)사 제조 마이크로웨이브를 이용하여 120 °C, 20 분간 반응을 행하였다. 반응액을 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=5:1→1:1→1:2)로써 정제하여 등황색 비정질로서 표제 화합물(598 mg, 60 %)을 얻었다.

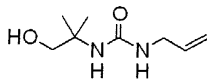
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 3.00 - 3.34 (m, 3 H) 3.35 - 4.18 (m, 8 H) 4.45 - 4.68 (m, 5 H) 4.82 - 4.95 (m, 3 H) 4.97 - 5.16 (m, 2 H) 6.00 - 6.26 (m, 1 H) 6.33 - 6.50 (m, 1 H) 6.68 - 7.51 (m, 31 H).

<193>

ESI m/z = 909 (M-H).

<194> 참고예 6

<195> N-알릴-N'-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)우레아의 제조



<196>

<197> 알릴아민(1.5 g, 26.3 mmol)의 클로로포름(60 mL) 용액에 트리에틸아민(4.9 mL, 35.5 mmol)을 첨가하고, 4 °C에서 4-니트로페닐클로로포르메이트(6.09 g, 30.2 mmol)를 첨가하여 1 시간 교반하였다. 이 반응액에 동온에서 2-아미노-2-메틸프로판올(2.58 g, 28.9 mmol)의 클로로포름(3 ml) 용액을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:1→클로로포름:메탄올=10:1)로써 정제하여 황색 유상 화합물로서 표제 화합물(1.09 g, 24 %)을 얻었다.

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

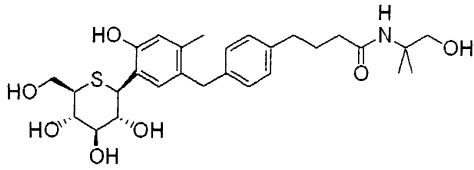
<198>

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

<199> 실시예 1

<200> (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-{4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부틸}벤질)-4-메틸페닐]

-1-티오-D-글루시톨의 제조



<201>

<202>

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

<203>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-((1E)-3-카르복시프로파-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨(410 mg, 0.449 mmol)의 클로로포름(4.5 mL) 용액에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(100 mg, 1.12 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 1수화물(114 mg, 0.846 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염(162 mg, 0.846 mmol)을 첨가하여 하룻밤 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:1 → 1:2)로 정제하여 등황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(200 mg, 45 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 (s, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 3.05 - 3.16 (m, 3 H) 3.49 - 3.61 (m, 3 H) 3.64 - 3.98 (m, 6 H) 4.00 - 4.13 (m, 1 H) 4.49 - 4.65 (m, 5 H) 4.81 - 4.94 (m, 3 H) 4.99 - 5.11 (m, 2 H) 5.55 - 5.62 (m, 1 H) 6.04 - 6.20 (m, 1 H) 6.39 - 6.49 (m, 1 H) 6.71 - 6.83 (m, 3 H) 6.92 - 7.46 (m, 28 H).

ESI m/z = 1005 (M+Na).

<204>

<205>

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

<206>

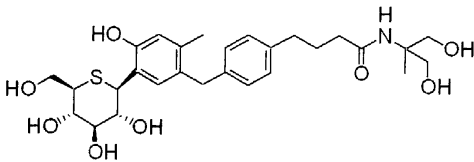
(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-((1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일)벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨(190 mg, 0.193 mmol)의 에탄올(6 mL) 용액에 수산화팔라듐(200 mg)을 첨가하여 수소 분위기하에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응액을 셀라이트 여과 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=5:1)로 정제하여 무색 분말로서 표제 화합물(86 mg, 83 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1a에 나타낸다.

<207>

실시예 2

<208>

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



<209>

<210>

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

<211>

2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올을 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 담황색의 비정질로서 표제 화합물(310 mg)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.18 (s, 3 H) 2.17 (s, 3 H) 3.06 - 3.19 (m, 3 H) 3.48 - 4.12 (m, 12 H) 4.49 - 4.64 (m, 5 H) 4.81 - 5.11 (m, 5 H) 5.99 - 6.22 (m, 2 H) 6.42 - 6.52 (m, 1 H) 6.72 - 6.85 (m, 3 H) 6.93 - 7.03 (m, 2 H) 7.06 - 7.44 (m, 26 H).

ESI m/z = 1021 (M+Na).

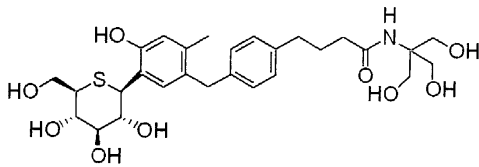
(2)

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

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-4-[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노}-4-옥소부타-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-((1E)-4-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)-1-메틸에틸]아미노}-4-옥소부타-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(62 mg, 36 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1a에 나타낸다.

실시예 3

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



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

2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 담황색 분말로서 표제 화합물(290 mg, 70 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.19 (s, 3 H) 3.06 - 3.23 (m, 3 H) 3.47 - 4.05 (m, 15 H) 4.45 - 4.69 (m, 5 H) 4.79 - 4.94 (m, 3 H) 4.97 - 5.11 (m, 2 H) 6.09 - 6.23 (m, 1 H) 6.48 (d, J=17.88 Hz, 1 H) 6.64 - 6.84 (m, 4 H) 6.92 - 7.02 (m, 2 H) 7.09 - 7.44 (m, 25 H).

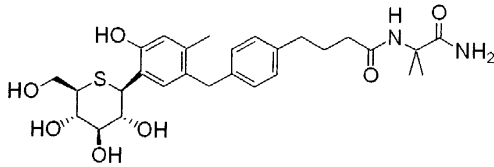
ESI m/z = 1036 (M+Na).

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

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-4-[2-히드록시-1,1-디메틸에틸]아미노}-4-옥소부타-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-((1E)-4-[2-히드록시-1,1-비스(히드록시메틸)에틸]아미노}-4-옥소부타-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(45 mg, 28 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1a에 나타낸다.

실시예 4

(1S)-1-[5-(4-{4-[2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소에틸]아미노}-4-옥소부틸)벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-1-티오-D-글루시톨의 제조



<225>

<226>

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

<227>

2-아미노-2-메틸-1-프로판올 대신에 2-아미노-2-메틸프로피온아미드를 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 무색 유상 화합물로서 표제 화합물(183 mg, 45 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.57 (s, 6 H) 2.15 (s, 3 H) 3.12 (d, J=7.34 Hz, 3 H) 3.46 - 4.02 (m, 8 H) 4.06 (d, J=11.46 Hz, 1 H) 4.46 - 4.73 (m, 5 H) 4.78 - 4.96 (m, 3 H) 4.96 - 5.13 (m, 2 H) 6.04 - 6.26 (m, 2 H) 6.39 - 6.56 (m, 2 H) 6.67 - 6.85 (m, 3 H) 6.90 - 7.03 (m, 2 H) 7.08 - 7.43 (m, 26 H).

ESI m/z = 1017 (M+Na).

<228>

<229>

(2) (1S)-1-[5-(4-((1E)-4-[(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소에틸)아미노]-4-옥소부틸}벤질)-2-히드록시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-1-티오-D-글루시톨의 제조

<230>

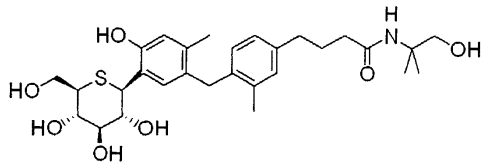
(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-((1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1-[5-(4-((1E)-4-[(2-아미노-1,1-디메틸-2-옥소에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}벤질)-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(59 mg, 59 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1a에 나타낸다.

<231>

실시예 5

<232>

(1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-((1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부틸)-2-메틸벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조



<233>

<234>

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

<235>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-클로로-2-메틸벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨(661 mg, 0.755 mmol)의 1,4-디옥산(10 mL) 용액에 비닐아세트산(0.15 mL, 1.81 mmol), 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐디클로라이드(172 mg, 0.233 mmol), 탄산세슘(836 mg, 2.57 mmol)을 첨가하여 바이오티지사 제조 마이크로웨이브를 이용하여 160 °C에서 2 시간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제 및 팔라듐 촉매를 셀라이트 여과 후, 용매를 감압하에 증류 제거하였다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=4:1)로써 정제하여 담황색 비정질로서 조화합물(577 mg)을 얻었다.

<236>

또한, (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-[4-((1E)-3-카르복시프로파-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 대신에 얻어진 조화합물(324 mg)을 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 표제 화합물(43 mg, 10 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.26 (s, 6 H) 2.17 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.03 - 3.19 (m, 3 H) 3.46 - 3.65 (m, 3 H) 3.63 - 3.94 (m, 6 H) 3.97 - 4.10 (m, 1 H) 4.43 - 4.71 (m, 5 H) 4.74 - 4.95 (m, 3 H) 4.98 - 5.17 (m, 2 H) 5.64 - 5.73 (m, 1 H) 6.04 - 6.24 (m, 1 H) 6.43 (d, J=14.77 Hz, 1 H) 6.55 - 7.54 (m, 30 H).

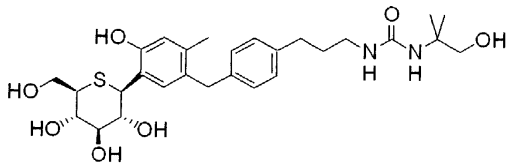
<237>

<238> (2) (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-{4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부틸}-2-메틸벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조

<239> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}-2-메틸벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨(43 mg)을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 표제 화합물(22 mg, 93 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1a에 나타낸다.

<240> 실시예 6

<241> (1S)-1-{5-[4-(3-{[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노카르보닐]아미노}프로필)벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐}-1,5-안히드로-1-티오-D-글루시톨의 제조



<242>

<243> (1) (1S)-1-{5-[4-((1E)-3-{[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노카르보닐]아미노}프로파-1-엔-1-일)벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐}-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-티오-D-글루시톨의 제조

<244> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-브로모벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 (318 mg, 0.351 mmol)의 아세트니트릴(3.5 ml) 용액에 N-알릴-N'-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)우레아(181 mg, 1.05 mmol), 아세트산팔라듐(II)(20 mg, 0.0912 mmol), 트리-O-톨릴포스핀(70 mg, 0.231 mmol), 트리에틸아민(0.24 mL, 1.75 mmol)을 첨가하여 바이오티지사 제조 마이크로웨이브를 이용하여 120 °C에서 20 분간 교반하였다. 반응 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름→클로로포름:메탄올=50:1)로써 정제하였다. 또한, NH형 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(클로로포름→클로로포름:메탄올=50:1)로써 정제하여 담황색 비정질로서 표제 화합물(137 mg, 40 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.21 (s, 6 H) 2.14 (s, 3 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H) 3.45 - 3.62 (m, 2 H) 3.62 - 3.99 (m, 8 H) 4.01 - 4.13 (m, 1 H) 4.32 - 4.70 (m, 5 H) 4.79 - 5.17 (m, 6 H) 5.52 - 5.65 (m, 1 H) 5.96 - 6.12 (m, 1 H) 6.31 - 6.43 (m, 1 H) 6.70 - 6.84 (m, 3 H) 6.89 - 7.46 (m, 28 H).

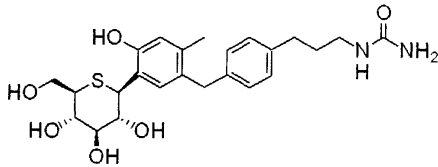
<245> ESI m/z = 997 (M+H).

<246> (2) (1S)-1-{5-[4-(3-{[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노카르보닐]아미노}프로필)벤질]-2-히드록시-4-메틸페닐}-1,5-안히드로-1-티오-D-글루시톨의 제조

<247> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1-{5-[4-((1E)-3-{[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노카르보닐]아미노}프로파-1-엔-1-일)벤질]-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐}-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(20 mg, 30 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1a에 나타낸다.

<248> 실시예 7

<249> (1S)-1-[5-(4-(3-{(아미노카르보닐)아미노}프로필)벤질)-2-히드록시-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-1-티오-D-글루시톨의 제조



<250>

<251> (1) (1S)-1-[5-(4-{3-[(아미노카르보닐)아미노]프로필}벤질)-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-티오-D-글루시톨의 제조

<252> N-알릴-N'-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)우레아 대신에 알릴우레아를 이용하여 실시예 6(1)과 동일한 방법으로 황색의 유상 화합물로서 표제 화합물(200 mg, 53 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H)  
3.42 - 4.13 (m, 10 H) 4.32 - 4.75 (m, 5 H) 4.78 - 5.22 (m, 5 H) 5.94 - 6.12 (m, 1 H) 6.39 (d, J=16.16 H, 1 H) 6.67 - 6.84 (m, 3 H) 6.86 - 7.46 (m, 28 H).

<253>

ESI m/z = 947 (M+Na).

<254>

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

<255>

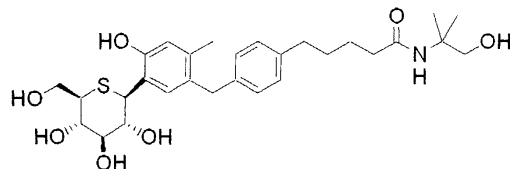
(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1-[5-(4-{3-[(아미노카르보닐)아미노]프로필}벤질)-2-(벤질옥시)-4-메틸페닐]-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(51 mg, 52 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1b에 나타낸다.

<256>

실시예 8

<257>

(1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-{5-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-5-옥소펜틸}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조



<258>

<259> (1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-((1E)-4-카르복시부타-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨의 제조

<260> 비닐아세트산 대신에 4-펜텐노산을 이용하여 참고예 5와 동일한 방법으로 갈색 유상 물질로서 표제 화합물(470 mg, 92 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 2.33 - 2.55 (m, 4 H)  
3.02 - 5.13 (m, 19 H) 5.45 - 5.93 (m, 2 H) 6.70 - 7.46 (m, 31 H).

<261>

ESI m/z = 923 (M-H).

<262>

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

<263>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-((1E)-3-카르복시프로파-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-((1E)-4-카르복시부타-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 담갈색 유상 물질로서 표제 화합물(410 mg, 81 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.28 (s, 6 H) 2.12 - 2.54 (m, 7 H)  
2.85 - 5.15 (m, 21 H) 5.39 - 5.90 (m, 2 H) 6.71 - 7.47 (m, 31 H).

ESI m/z = 1018 (M+Na).

<264>

<265>

(3) (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-{5-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-5-옥소펜틸}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조

<266>

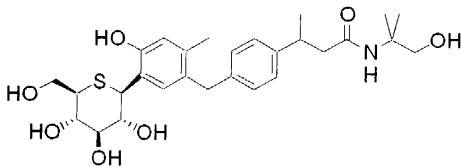
(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-5-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-5-옥소펜타-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(92 mg, 41 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1b에 나타낸다.

<267>

실시예 9

<268>

(1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-{3-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-1-메틸-3-옥소프로필}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조



<269>

<270>

(1) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-(E)-2-카르복시-1-메틸에테닐}벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨의 제조

<271>

비닐아세트산 대신에 크로톤산을 이용하여 참고예 5와 동일한 방법으로 표제 화합물을 포함하는 조혼합물(280 mg)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 2.47 - 2.54 (m, 3 H)  
3.06 - 4.11 (m, 11 H) 4.44 - 5.12 (m, 10 H) 6.05 - 6.09 (m, 1 H) 6.71 - 7.46 (m, 31 H).

ESI m/z = 933 (M+Na).

<272>

<273>

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

<274>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-(E)-2-카르복시-1-메틸에테닐}벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-(E)-2-카르복시-1-메틸에테닐}벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 무색 유상 물질로서 표제 화합물(120 mg, 15 % (2 공정))을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.33 (s, 6 H) 2.19 (s, 3 H) 2.40 - 2.52 (m, 3 H) 3.07 - 3.17 (m, 1 H) 3.48 - 4.07 (m, 10 H) 4.44 - 4.63 (m, 5 H) 4.83 - 5.10 (m, 5 H) 5.48 (brs, 1 H) 5.81 - 5.86 (m, 1 H) 6.73 - 6.81 (m, 3 H) 6.97 - 7.46 (m, 28 H).

ESI m/z = 1004 (M+Na).

<275>

<276>

(3) (1S)-1,5-안히드로-1-(2-히드록시-5-(4-(3-((2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노)-1-메틸-3-옥소프로필}벤질)-4-메틸페닐)-1-티오-D-글루시톨의 제조

<277>

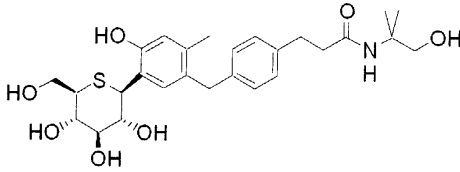
(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-3-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-1-메틸-3-옥소프로파-1-엔-1-일}벤



질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(31 mg, 48 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1b에 나타낸다.

<278> 실시예 10

<279> (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-{3-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-3-옥소프로필}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조



<280> (1)

<281> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-((E)-2-카르복시에테닐)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨의 제조

<282> 비닐아세트산 대신에 아크릴산을 이용하여 참고예 5와 동일한 방법으로 담황색 분말로서 표제 화합물(365 mg, 74 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 3.05 - 3.19 (m, 1 H)  
3.47 - 4.12 (m, 7 H) 4.52 (s, 6 H) 4.80 - 5.12 (m, 5 H) 6.25 - 6.38 (m, 1 H) 6.73 -  
<283> 6.82 (m, 3 H) 6.95 - 7.47 (m, 28 H) 7.60 - 7.73 (m, 1 H).

<284> (2) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-((1E)-3-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-3-옥소프로파-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조

<285> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-((1E)-3-카르복시프로파-1-엔-1-일)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-((E)-2-카르복시에테닐)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(1)과 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(342 mg, 88 %)을 얻었다.

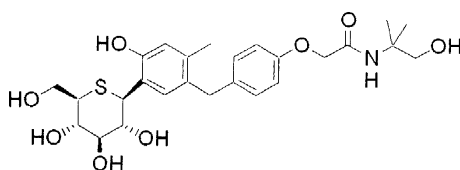
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.36 (s, 6 H) 2.16 (s, 3 H) 3.05 - 3.  
<286> .19 (m, 1 H) 3.48 - 4.09 (m, 10 H) 4.34 - 5.12 (m, 10 H) 6.23 (d, J=16.32 Hz, 1 H)  
6.75 (s, 3 H) 6.95 - 7.59 (m, 29 H).

<287> (3) (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-{3-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-3-옥소프로필}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조

<288> (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-((1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-((1E)-3-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-3-옥소프로파-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(84 mg, 46 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1b에 나타낸다.

<289> 실시예 11

<290> (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-{2-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-2-옥소에톡시}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조



<291> (1) 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-{히드록시[4-(메톡시메톡시)페닐]메틸]-4-메틸페닐]-5-티오-α

-D-글루코피라노스의 제조

<293> 1-브로모-4-(메톡시메톡시)벤젠(1.55 g, 7.13 mmol)의 테트라히드로푸란(7.5 mL) 용액에 질소 분위기하에 -60 °C에서 2.67 M n-부틸리튬헥산 용액(2.58 mL, 6.9 mmol)을 적하하였다. 이어서 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-포르밀-4-메틸페닐]-5-티오-D-글루코피라노스(1.80 g, 2.30 mmol)의 테트라히드로푸란(10 mL) 용액을 적하하여 -78 °C에서 10 분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=3:1→1:1)로써 정제하여 황색 비정질로서 표제 화합물(1.2 g, 57 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.19 (br. s., 3 H) 3.46 (s, 7 H) 3.89 - 4.03 (m, 2 H) 4.47 - 4.56 (m, 2 H) 4.64 (d, J=11.35 Hz, 1 H) 4.73 - 4.97 (m, 4 H) 4.99 - 5.22 (m, 5 H) 5.79 - 5.95 (m, 1 H) 6.66 - 7.39 (m, 31 H).

<294> ESI m/z = 942 (M+Na).

<295> (2) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-히드록시벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조

<296> 상기에서 얻어진 2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-C-[2-(벤질옥시)-5-(히드록시[4-(메톡시메톡시)페닐]메틸)-4-메틸페닐]-5-티오-α-D-글루코피라노스(410 mg)의 아세트니트릴 용액에 -15 °C에서 Et<sub>3</sub>SiH(0.214 mL, 1.34 mmol)와 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(0.062 mL, 0.491 mmol)를 첨가하여 동온에서 10 분간 교반하였다. 반응액에 클로로포름을 첨가하고, 0 °C로 승온 후, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O(0.062 mL, 0.491 mmol)를 첨가하여 30 분간 교반하였다. 빙냉하에 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=4:1)로써 정제하여 무색 유상 물질로서 표제 화합물(0.420 g, 40 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.17 (s, 3 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H) 3.75 - 3.98 (m, 4 H) 4.09 - 4.15 (m, 1 H) 4.43 - 4.66 (m, 5 H) 4.68 - 4.74 (m, 1 H) 4.80 - 4.95 (m, 3 H) 4.98 - 5.11 (m, 2 H) 6.52 - 7.47 (m, 31 H).

<297> <298> (3) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨의 제조

<299> 상기에서 얻어진 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-히드록시벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨(256 mg, 0.304 mmol), 탄산칼륨(147 mg, 1.06 mmol)의 DMF(2.5 mL) 현탁액에 브로모아세트산메틸(139 mg, 0.912 mmol), 테트라부틸암모늄요오디드(5 mg)를 첨가하고, 실온에서 7 시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출 후, 유기층을 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=4:1)로써 정제하여 무색 유상 물질로서 표제 화합물(0.230 g, 83 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 2.16 (s, 3 H) 3.06 - 3.17 (m, 1 H) 3.45 - 4.13 (m, 10 H) 4.34 - 4.72 (m, 7 H) 4.79 - 4.96 (m, 3 H) 4.96 - 5.11 (m, 2 H) 5.19 - 5.24 (m, 1 H) 6.55 - 7.49 (m, 31 H).

ESI m/z = 933 (M+NH<sub>4</sub>).

<301> (4) (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{2-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-2-옥소에톡시}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조

<302> 상기에서 합성한  
(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-{2-(벤질옥시)-5-[4-(2-메톡시-2-옥소에톡시)벤질]-4-메틸페닐}-1-티오-D-글루시톨(210 mg, 0.229 mmol)의 THF(1 mL) 용액에 2 M NaOH를 첨가하고, 50 °C에서 3 시간 교반하였다. 4 °C로 냉각 후, 반응액을 1 N HCl로 중화시키고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 건조제를 여별, 용매를 감압하에 증류 제거하여 무색 액체의 잔사

(230 mg)를 얻었다.

<303>

(5) 얻어진 잔사의 클로로포름(2.0 mL) 용액에 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(31 mg, 0.344 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 1수화물(53 mg, 0.344 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드염산염(66 mg, 0.344 mmol)을 순차로 첨가하여 2 시간 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여별 후, 용매를 감압하에 증류 제거하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:1)로 정제하여 무색의 유상 화합물로서 표제 화합물(150 mg, 67 %)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 1.31 (s, 6 H) 2.17 (s, 3 H) 3.07 - 3.16 (m, 1 H) 3.49 - 3.63 (m, 3 H) 3.64 - 4.09 (m, 7 H) 4.25 - 4.69 (m, 7 H) 4.84 (s, 2 H) 4.91 (d, J=10.72 Hz, 1 H) 5.01 - 5.11 (m, 2 H) 6.51 - 6.82 (m, 5 H) 6.90 - 7.46 (m, 26 H).

<304>

ESI m/z = 945 (M+Na).

<305>

(6) (1S)-1,5-안히드로-1-[2-히드록시-5-(4-{2-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-2-옥소에톡시]벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨의 제조

<306>

(1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{(1E)-4-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-4-옥소부타-1-엔-1-일}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨 대신에 (1S)-1,5-안히드로-2,3,4,6-테트라-O-벤질-1-[2-(벤질옥시)-5-(4-{2-[(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)아미노]-2-옥소에톡시}벤질)-4-메틸페닐]-1-티오-D-글루시톨을 이용하여 실시예 1(2)와 동일한 방법으로 무색 분말로서 표제 화합물(40 mg, 50 %)을 얻었다. NMR 데이터 및 MS 데이터를 표 1b에 나타낸다.

표 1a

실시예	구조식	NMR, MS
1		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 1.82 - 1.89 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.13 - 2.17 (m, 2 H) 2.57 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 2.96 - 3.02 (m, 1 H) 3.26 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 3.54 - 3.62 (m, 3 H) 3.73 (dd, J=11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 3 H) 3.94 (dd, J=11.46, 3.67 Hz, 1 H) 4.30 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 2 H) 7.04 - 7.08 (m, 3 H). ESI m/z = 556 (M+Na).
2		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.22 (s, 3 H) 1.83 - 1.90 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.17 - 2.21 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.79 Hz, 2 H) 2.96 - 3.01 (m, 1 H) 3.26 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 3.56 - 3.67 (m, 5 H) 3.73 (dd, J=11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.81 - 3.85 (m, 3 H) 3.94 (dd, J=11.46, 3.67 Hz, 1 H) 4.29 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 2 H) 7.03 - 7.10 (m, 3 H). ESI m/z = 548 (M-H).
3		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.84 - 1.93 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.21 - 2.27 (m, 2 H) 2.60 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 2.95 - 3.01 (m, 1 H) 3.26 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 3.55 - 3.61 (m, 2 H) 3.69 - 3.76 (m, 6 H) 3.79 - 3.87 (m, 3 H) 3.94 (dd, J=11.46, 3.67 Hz, 1 H) 4.29 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.99 - 7.10 (m, 5 H). ESI m/z = 588 (M+Na).
4		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.44 (s, 6 H) 1.82 - 1.92 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.15 - 2.22 (m, 2 H) 2.58 (t, J=7.79 Hz, 2 H) 2.95 - 3.02 (m, 1 H) 3.26 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 3.56 - 3.60 (m, 1 H) 3.74 (dd, J=11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 3 H) 3.94 (dd, J=11.46, 3.67 Hz, 1 H) 4.29 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.99 - 7.09 (m, 5 H). ESI m/z = 569 (M+Na).
5		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.26 (s, 6 H) 1.80 - 1.94 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.12 - 2.20 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.50 - 2.60 (m, 2 H) 2.91 - 3.01 (m, 1 H) 3.23 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 3.48 - 3.60 (m, 3 H) 3.62 - 3.81 (m, 4 H) 3.92 (dd, J=11.35, 3.73 Hz, 1 H) 4.26 (d, J=10.41 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.73 (d, J=7.77 Hz, 1 H) 6.83 - 6.91 (m, 2 H) 6.98 (s, 1 H). ESI m/z = 570 (M+Na).
6		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.23 (s, 6 H) 1.65 - 1.77 (m, 2 H) 2.07 (s, 3 H) 2.57 (t, J=7.79 Hz, 2 H) 2.95 - 3.02 (m, 1 H) 3.05 (t, J=7.11 Hz, 2 H) 3.25-3.28 (m, 1 H) 3.51 (s, 2 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 3.74 (dd, J=11.69, 6.42 Hz, 1 H) 3.79 - 3.88 (m, 3 H) 3.94 (dd, J=11.69, 3.90 Hz, 1 H) 4.30 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.96 - 7.12 (m, 5 H). ESI m/z = 549 (M+H).

<307>

표 1b

실시예	구조식	NMR, MS
7		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.72 - 1.79 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.58 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 2.99 - 3.12 (m, 3 H) 3.29 - 3.33 (m, 1 H) 3.62 - 3.68 (m, 1 H) 3.74 - 3.95 (m, 5 H) 4.33 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.97 - 7.09 (m, 5 H). ESI m/z = 499 (M+Na).
8		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.24 (s, 6 H) 1.55 - 1.62 (m, 4 H) 2.07 (s, 3 H) 2.13 - 2.19 (m, 2 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 2.95 - 3.02 (m, 1 H) 3.26 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 3.53 - 3.61 (m, 3 H) 3.73 (dd, J=11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 3.94 (dd, J=11.46, 3.67 Hz, 1 H) 4.29 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.97 - 7.02 (m, 2 H) 7.03 - 7.07 (m, 3 H). ESI m/z = 570 (M+Na).
9		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.09, 1.10, 1.13, 1.14 (each s, 6 H) 1.24 (d, J=6.88 Hz, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.31 - 2.40 (m, 2 H) 2.96 - 3.01 (m, 1 H) 3.09 - 3.17 (m, 1 H) 3.27 (t, J=8.71 Hz, 1 H) 3.38 - 3.48 (m, 2 H) 3.58 (t, J=9.63 Hz, 1 H) 3.73 (dd, J=11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.81 - 3.89 (m, 3 H) 3.95 (dd, J=11.46, 3.67 Hz, 1 H) 4.29 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.00 - 7.05 (m, 2 H) 7.07 - 7.12 (m, 3 H). ESI m/z = 556 (M+Na).
10		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.16 (s, 6 H) 2.05 (s, 3 H) 2.39 (d, J=7.57 Hz, 2 H) 2.80 (t, J=7.57 Hz, 2 H) 2.93 - 3.00 (m, 1 H) 3.24 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 3.48 (s, 2 H) 3.56 (dd, J=10.55, 8.94 Hz, 1 H) 3.72 (dd, J=11.46, 6.88 Hz, 1 H) 3.79 - 3.87 (m, 3 H) 3.93 (dd, J=11.46, 3.67 Hz, 1 H) 4.27 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 6.97 - 7.01 (m, 2 H) 7.03 - 7.09 (m, 3 H). ESI m/z = 542 (M+Na), 520 (M+H).
11		<sup>1</sup> H NMR (600 MHz, 메탄올-d <sub>4</sub> ) δ ppm 1.26 (s, 6 H) 2.01 (s, 3 H) 2.90 - 2.95 (m, 1 H) 3.21 (t, J=8.94 Hz, 1 H) 3.50 (s, 2 H) 3.52 (dd, J=10.55, 8.94 Hz, 1 H) 3.67 (dd, J=11.46, 6.42 Hz, 1 H) 3.74 - 3.80 (m, 3 H) 3.88 (dd, J=11.46, 3.67 Hz, 1 H) 4.24 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 4.33 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 6.79 (d, J=8.71 Hz, 2 H) 6.96 - 7.01 (m, 3 H). ESI m/z = 544 (M+Na), 522 (M+H).

<308>

<309>

<310>

<311>

제제 실시예

제조 방법

약물(본 발명 화합물)을 젓당 1수화물, 결정 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘 및 히드록시프로필셀룰로오스와 혼합하고, 이 혼합물을 분쇄기로 분쇄한다. 분쇄된 혼합물을 교반 조립기로 1 분간 혼합하고, 그 후, 물로 4 내지 8 분간 조립한다. 얻어진 조립물을 70 °C, 40 분간 건조시킨다. 조립 건조 분말을 500 μm의 체로 체질한다. 체질 후 조립 건조 분말과 스테아르산마그네슘을, V형 혼합기를 이용하여 30 rpm으로 3 분간 혼합한다. 로터리식 타정기를 이용하여 얻어진 타정용 과립을 압축 성형하여 제정(製錠)하고, 정제 중량이 200 mg이며, 정제 직경이 8 mm(원형)인 정제를 얻는다. 각각의 사용량은 표 2와 같다.

표 2

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

<312>

<313>

<314>

시험예 1

(1) 인간 SGLT1과 인간 SGLT2의 클로닝과 발현 벡터에의 도입

- <315> 인간 소장 유래 mRNA로부터 인간 SGLT1 서열(NM\_000343)을 역전사 후 증폭시키고, pCMV-tag5A(스트라타진사)에 도입하였다. 또한, 인간 SGLT2 서열(NM\_003041)은 인간 신장 유래 mRNA로부터 동일한 방법으로 제조하고, pcDNA3.1+hygro(인비트로젠사)에 도입하였다. 각각의 클론 서열이 보고되어 있는 서열과 일치하는 것을 확인하였다.
- <316> (2) 인간 SCLT1 및 인간 SCLT2를 안정적으로 발현하는 CHO-k1 세포의 제조
- <317> 인간 SGLT1 및 인간 SGLT2 발현 벡터를, 리포펙토아민 2000(인비트로젠사)을 이용하여 CHO-K1 세포에 트랜스펙션하였다. SGLT 발현 세포는 500 µg/mL 농도의 제네티신(SGLT1) 또는 하이그로마이신 B(SGLT2)의 존재하에서 배양하여 내성주를 선택하고, 하기에 나타내는 계에 의해 당 취입 비활성을 지표로 취득하였다.
- <318> (3) 세포에 있어서의 나트륨 의존적 당 취입 저해 시험
- <319> 인간 SGLT1 또는 인간 SGLT2를 안정적으로 발현하는 세포를 나트륨 의존적 글루코오스 취입 활성 저해 시험에 이용하였다.
- <320> 전처리용 완충액(140 mM 염화콜린, 2 mM KCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES/5 mM 트리스, pH 7.4) 200 µL를 인간 SGLT1 발현 세포에 또는 2 mL를 인간 SGLT2 발현 세포에 첨가하여 20 분간 인큐베이션하였다. 전처리용 완충액을 제거하고, 시험 화합물을 포함하는 취입용 완충액(<sup>14</sup>C)메틸 α-D-글루코피라노시드를 포함하는 메틸 α-D-글루코피라노시드(1 mM), 145 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES/5 mM 트리스, pH 7.4)를 75 µL(SGLT1의 경우) 또는 200 µL(SGLT2의 경우) 첨가하여 37 °C에서 30 분(SGLT1의 경우) 또는 1 시간(SGLT2의 경우) 취입 반응을 행하였다. 반응 후 세포를 세정용 완충액(10 mM 메틸 α-D-글루코피라노시드, 140 mM 염화콜린 2 mM KCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES/5 mM 트리스, pH 7.4) 200 µL(SGLT1의 경우) 또는 2 mL(SGLT2의 경우)로 2회 세정하고, 0.2 M NaOH 용액 75 µL(SGLT1의 경우) 또는 400 µL(SGLT2의 경우)에 용해시켰다. 액체 신틸레이터(퍼킨 엘머사)를 가하여 잘 혼합한 후, microBETA(SGLT1의 경우) 또는 액체 신틸레이터(SGLT2의 경우)(백크만 콜터사)로 방사 활성을 측정하였다. 대조군으로서 시험 화합물을 포함하지 않는 취입용 완충액을 제조하였다. 또한, 기초 취입용으로서 NaCl 대신에 염화콜린을 포함하는 취입용 완충액을 제조하였다.
- <321> IC<sub>50</sub>값을 구하는 데 있어서, 적당한 6 농도의 시험 화합물을 이용하고, 대조군의 당 취입량(100 %)에 대하여 당 취입량이 50 % 저해되는 시험 화합물 농도(IC<sub>50</sub>값)를 산출하였다. 시험 결과를 표 3에 나타낸다.

**표 3**

시험예	인간SGLT1(nM)	인간SGLT2(nM)
1	11	17
2	22	21
3	35	31
4	47	49
5	20	99
6	22	32
8	79	38

- <322>
- <323> 시험예 2
- <324> 스트렙토조톡신 당뇨병 모델 래트에 있어서의 혈당값 이상 억제 작용 확인 시험
- <325> (1) 당뇨병 모델 래트의 제조
- <326> 7 주령의 SD/IGS 래트(닛본 찰스 리버 가부시끼가이샤, 수컷)에 대하여 약 16 시간의 절식 후, 에테르 마취하에서 스트렙토조톡신(STZ) 50 mg/kg을 꼬리 정맥 내 투여하여 당뇨병 모델 래트를 제조하였다. 동일하게 에테르 마취하에 1.25 mmol/L 시트르산 생리 식염액 1 mL/kg을 꼬리 정맥 내 투여하여 정상 대조 래트를 제조하였다. STZ 또는 1.25 mmol/L 시트르산 생리 식염액 투여 1 주후(8 주령), 경구 글루코오스 부하 시험에 사용하였다.
- <327> (2) 경구 글루코오스 부하 시험

<328> 래트를 약 16 시간의 절식 후, 약물 투여군에는 0.5 % 카르복시메틸셀룰로오스(CMC) 수용액에 현탁시킨 약물(1 mg/kg)을, 대조군에는 0.5 % CMC 수용액만 경구 투여하였다. 약물 투여 5 분 후에, 글루코오스 용액(2 g/kg)을 경구 투여하고, 약물 투여 전(0 시간) 및 경구 투여 0.25, 0.5, 1, 2 시간 후의 총 5 시점에서 채혈하였다.

<329> 채혈은 에테르 마취하에서 래트 안와(眼窩) 정맥동으로부터 헤파린 코팅 채혈관을 이용하여 행하고, 원심 분리 후, 혈장을 분취하였다. 혈장 중 글루코오스 농도의 정량은 글루코오스 CII 테스트 와꼬(와꼬 준야꾸 가부시키 가이샤)를 이용하여 측정하였다. 혈당값 상승 억제 작용 강도는 각 약물 투여군의 0에서 1 시간까지의 혈당값 으로부터 사다리꼴법을 이용하여 혈당값-시간 곡선하 면적(AUC)을 산출하고, 기저값(basal)을 뺀 혈당 증가 면적( $\Delta$ AUC)으로서 표기하고, 대조군이 그에 대한 강하의 비율로 표기하였다. 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4

실시예	STZ 래트 -OGTT(2g/Kg)
	%저해 $\Delta$ AUC0-1h(mgh/dL) @1mg/Kg
1	70.4
2	65.4
3	60.8
4	66.5
6	69.2

<330>

**산업상 이용 가능성**

<331> 본 발명에 의해, 소장 상피에 발현하는 SGLT1(나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 1)의 활성을 저해함으로써 글루코오스 등의 흡수 억제 작용을 갖는, C-페닐 1-티오글루시톨 화합물을 유효 성분으로서 함유하는 당뇨병의 예방 또는 치료제를 제공하는 것이 기대된다. 또한, 본 발명에 의해, SGLT1 활성 저해 뿐만 아니라 신장에 발현하는 SGLT2(나트륨 의존성 글루코오스 공수송체 2)의 활성을 저해함으로써, SGLT1 활성 저해에 기초하는 작용 뿐만 아니라, SGLT2 활성 저해에 기초하는 뇨 당 배설 작용을 함께 갖는, C-페닐 1-티오글루시톨 화합물을 유효 성분으로서 함유하는 당뇨병의 예방 또는 치료제를 제공하는 것이 기대된다.