

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷ (11) 공개번호 10-2005-0090437
C07H 1/00 (43) 공개일자 2005년09월13일

(21) 출원번호 10-2005-7012462
(22) 출원일자 2005년06월30일
 번역문 제출일자 2005년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/041373 (87) 국제공개번호 WO 2004/063209
 국제출원일자 2003년12월23일 국제공개일자 2004년07월29일

(30) 우선권주장 60/437,847 2003년01월03일 미국(US)

(71) 출원인 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니
 미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드

(72) 발명자 데쉬판드, 프라샨트, 피.
 미국 08540 뉴저지주 프린스턴 해로게이트 씨클 5
 엘스워스, 브루스, 에이.
 미국 08540 뉴저지주 프린스턴 글렌뷰 드라이브 7
 싱, 자나크
 미국 08648 뉴저지주 로렌스빌 셔레이 레인 에프13
 라이, 치아젠
 미국 08824 뉴저지주 켄달 파크 래브라도 드라이브 24
 크리스피노, 제라드
 미국 08540 뉴저지주 프린스턴 올림픽 코트 #4 104
 란다조, 마이클, 이.
 미국 08520 뉴저지주 이스트 윈저 팸버튼 레인 27
 구구타스, 잭, 제트.
 미국 08540 뉴저지주 프린스턴 웨스터리 로드 101
 덴첼, 테오도르, 베.
 독일 93049 레겐스부르크 레썩스트라쎄 12

(74) 대리인 장수길
 김영

심사청구 : 없음

(54) C-아릴 글루코시드 SGLT2 억제제의 제조 방법

요약

본 발명은 당뇨병 및 이와 관련된 질환을 치료하는데 유용한 C-아릴 글루코시드 나트륨 의존성 글루코스 운반체(SGLT2) 억제제 및 그의 중간체의 제조 방법에 관한 것이다. C-아릴 글루코시드는 아미노산 복합체 형성 시약과 복합될 수 있다.

색인어

나트륨 의존성 글루코스 운반체 (SGLT2), 당뇨병, C-아릴 글루코시드, 결정질 복합체, 산 불안정 보호기

명세서

기술분야

본 발명은 장 및 신장에서 발견되는 나트륨 의존성 글루코스 운반체 (SGLT2)의 억제제인 C-아릴 글루코시드에 관한 것이고, 보다 특히 1-C-(치환된 디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스와 같은 상기 화합물의 제조 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 제조 방법은 최종 생성물을 단리 해야만 하는 더 적은 수의 중간체 화합물로 단일 반응기 공정 (one pot process)에서 제조될 수 있는 방식으로, 유용한 상기 화합물의 중간체를 제조하는데 있어 독자적인 방법을 통해서 수행되는 방법이다. 본 발명은 또한 아미노산 복합체 형성 시약으로 형성된 C-아릴 글루코시드 화합물의 결정질 복합체에 관한 것이다.

배경기술

전세계 인구 중 약 1억 명이 간장의 글루코스 과잉 생성 및 말초 인슐린 저항으로 인한 고혈당증을 특징으로 하는 II형 당뇨병 (비-인슐린 의존성 당뇨병, NIDDM)을 앓고 있으며, 이에 대한 발병 원인은 아직까지 명백하게 이해되지 않고 있다. 고혈당증은 당뇨병 합병증의 발병에 있어서 주요 위험 인자인 것으로 여겨지고, 진단된 NIDDM에서 나타나는 인슐린 분비의 손상에 직접적으로 기여하는 것 같다. NIDDM 환자의 혈장 글루코스의 정상화는 인슐린 작용을 향상시키고, 당뇨병 합병증의 발병을 상쇄할 것으로 기대된다. 신장내에 존재하는 나트륨 의존성 글루코스 운반체 (SGLT2)의 억제제는 글루코스 배출을 증진시킴으로써 혈장 글루코스 농도 및 아마도 체중의 정상화를 도울 것으로 기대된다.

고혈당증은 II형 당뇨병의 인증된 증상이며, 당뇨병에서 혈장 글루코스 농도를 일관되게 조절하면 진단된 질환에서 나타나는 베타 세포 파손 및 당뇨병 합병증의 발병을 상쇄할 수 있다. 혈장 글루코스는 일반적으로 신장의 사구체에서 여과되고, 근위 세뇨관에서 활성적으로 재흡수된다. SGLT2는 이 부위에서 글루코스의 재흡수를 담당하는 주요 운반체인 것으로 여겨진다. SGLT 특이적 억제제인 플로리진 또는 밀접하게 관련된 유사체는 당뇨병에 걸린 설치류 및 개에서 이러한 재흡수 과정을 억제하고, 그 결과 저혈당증 부작용 없이 글루코스 배출을 증진시킴으로써 혈장 글루코스 농도를 정상화시킨다. 주커(Zucker) 당뇨병에 걸린 래트의 SGLT2 억제제에 의한 장기 (6 개월) 치료는 신장 질환의 발견 및 혈장내 전해질의 불균형 없이도 혈당증에 대한 인슐린 반응을 증진시키고, 인슐린 민감성을 증진시키고, 이들 동물에서의 신장병증 및 신경병증의 발병을 지연시키는 것으로 보고된 바 있다. 당뇨병 환자에서 SGLT2의 선택적 억제는 글루코스의 소변내 배출을 증진시켜 인슐린 민감성을 증진시키고 당뇨병 합병증의 발병을 지연시킴으로써 혈장 글루코스를 정상화시킬 수 있을 것으로 예측된다.

신장내 글루코스 재흡수의 90%가 신피질 근위 세뇨관의 초기 S1 단편의 상피세포에서 일어나고, SGLT2는 상기 재흡수를 담당하는 주요 운반체인 것 같다. SGLT2는 신장 근위 세뇨관의 초기 S1 단편에서 우세하게 발현되는 14개의 막-스패닝(spanning) 단편을 함유한 672 아미노산 단백질이다. SGLT2의 기질 특이성, 나트륨 의존성 및 위치 결정은 인간 신피질 신장 근위 세뇨관에서 미리 특징지어지는 고 용량, 저 친화성, 나트륨 의존성 글루코스 운반체의 특성과 일치한다. 또한, 래트 신장 피층으로부터의 mRNA에 코딩된 실질적으로 모든 Na⁻ 의존성 글루코스 운반체 활성이 래트 SGLT2에 특이적인 안티센스(antisense) 올리고뉴클레오티드에 의해 억제되기 때문에, 혼성 결핍(hybrid depletion) 연구는 근위 세뇨관의 S1 단편에서 우세한 Na⁺/글루코스 공운반체(cotransporter)로서의 SGLT2와 관련된다.

SGLT2는 신장 글루코스 재흡수가 다양한 정도로 손상된 유전적으로 비정상인, 가족성(familial) 당뇨의 일부 형태에 대한 후보 유전자이다. 현재까지 조사된 이들 증후군의 어떠한 것도 염색체 16 상의 SGLT2 위치에 대해 맵핑된 적은 없다. 그러나, 고도의 상동성 설치류의 SGLT를 포함하는 연구는 글루코스의 주요 신장 나트륨 의존성 운반체로서 SGLT2를 강하게 연루시키고, 맵핑된 당뇨 위치에 SGLT2 조절제가 코딩되어 있음을 시사하고 있다. SGLT2 억제는 당뇨병 환자의 증진된 글루코스 배출을 통해 혈장 글루코스 농도를 감소시킬 것으로 기대된다.

일군의 SGLT2 억제제인 C-아릴 글루코시드는 경구 활성 항당뇨제로 작용함이 관찰되었다. 특히, 이들 C-아릴 글루코시드 SGLT2 억제제는 당뇨병 합병증 (예컨대, 망막병증, 신경병증, 신장병증 및 창상 치유의 지연)을 비롯한 당뇨병, 특히 I형 당뇨병 및 II형 당뇨병, 및 관련 질환 (예컨대, 인슐린 저항 및 글루코스 항상성의 손상 (IGH)), 고혈당증, 고인슐린혈증, 지방산 또는 글리세롤의 혈중 농도 상승, 비만, 고중성지방혈증을 비롯한 고지혈증, X 증후군, 고혈압, 아테롬성동맥경화

증 및 관련 질환의 발병 또는 진행을 치료하거나 또는 지연시키는데 유용하고, 고밀도 지질 수준을 증가시키는데 유용한 것으로 밝혀졌다. "X 증후군 (대사 증후군으로도 알려짐)"으로 총칭하는 증상, 질환 및 질병은 문헌 [Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997)]에 상술되어 있다.

상기 C-아릴 글루코시드 SGLT2 억제제는 단독으로 사용하거나, 또는 술폰닐우레아, 티아졸리딘디온, 메트포르민 및 인슐린을 비롯한 현존하는 치료제를 보완하고, 이러한 다른 제제의 사용과 전형적으로 관련된 잠재적인 부작용을 방지하기 위해 병용할 수 있다. C-아릴 글루코시드 및 그의 유도체에 대한 추가 상술은 PCT 국제 출원 WO 01/27128-A1, 미국 특허 제6,414,126호, 미국 특허 출원 제10/151,436호 및 동 출원 제10/117,914호에서 발견할 수 있으며, 이들의 전체 개시는 이 거명을 통해 본원에 포함된 것으로 간주한다.

단축된 공정 또는 단일 반응기 공정, 또는 임의로 다중 용기 반응을 제공할 수 있으며 개선된 수율 및 순도를 위해 최종 생성물의 제조 동안 중간체 생성을 최소화시키는, C-아릴 글루코시드 SGLT2 억제제의 제조 방법이 바람직할 수 있다. 또한, 상기 방법이 작업에서 입체특이적인 것에 유용하여 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 화합물의 제조를 가능하게 한다. 상기 방법은 1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스, 1-C-(6-메틸-4'-(메틸티오)디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스, 1-C-(6-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스를 포함하나 이에 한정되지 않는 화합물의 제조에도 적용할 수 있다. 또한, 합성된 화합물의 결정질 복합체의 형성 방법이 바람직하다.

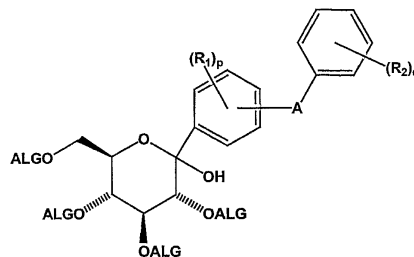
발명의 요약

본 발명은 한 선택으로 중간체 반응 생성물의 1회 이상의 단리를 포함하는 별도의 제조 방법보다 더 적은 단계를 갖는 단일 반응기 공정으로 수행될 수 있는 C-아릴 글루코시드를 제조하는 신규 입체선택적 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이들 공정 중에 형성된 특정 중간체를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 본 발명은 C-아릴 글루코시드의 결정질 복합체의 제조를 추가로 포함한다.

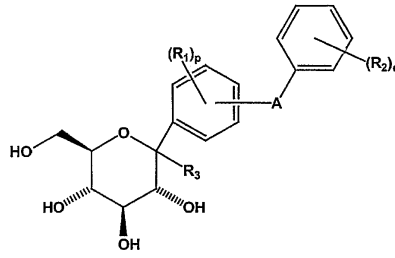
본 발명의 한 측면에서,

- a) 산-불안정 보호기로 보호된 락톤으로부터 화학식 IV의 화합물을 형성하는 단계;
 - b) 화학식 IV의 화합물을 글루코시드화함과 동시에 산-불안정 보호기를 제거하여 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계;
 - c) 화학식 V의 화합물을 아실화 시약과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계;
 - d) 화학식 VI의 화합물을 환원시켜 화학식 VII의 화합물을 제공하는 단계;
 - e) 화학식 VII의 화합물로부터 아실 보호기를 제거하여 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계
- 를 포함하는, 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 복합체의 제조 방법을 제공한다.

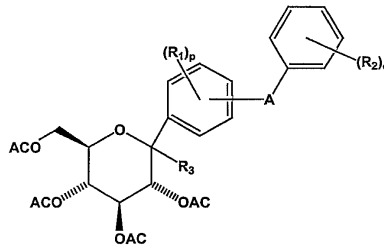
화학식 IV



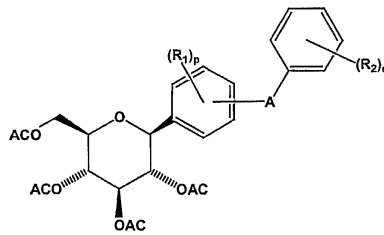
화학식 V



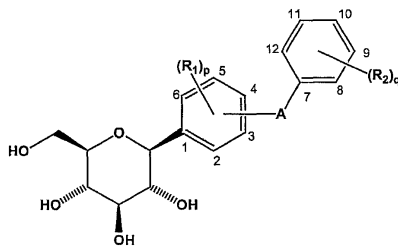
화학식 VI



화학식 VII



화학식 I



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5이고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

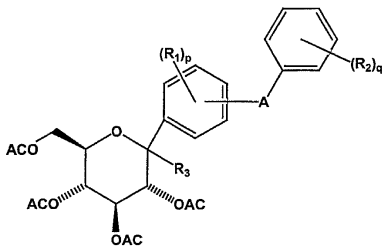
브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

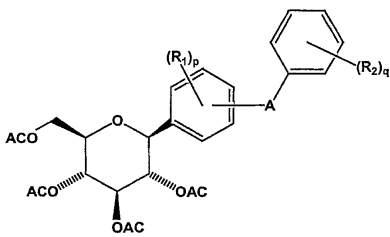
AC는 아실 보호기이다.

추가 실시양태에서, 본 발명은 화학식 VI의 화합물을 환원 시약과 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, C-아릴 글루코시드의 형성 방법을 포함한다.

[화학식 VI]



[화학식 VII]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p는 1 내지 4의 정수이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q는 1 내지 5의 정수이고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n은 1 내지 3의 정수임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

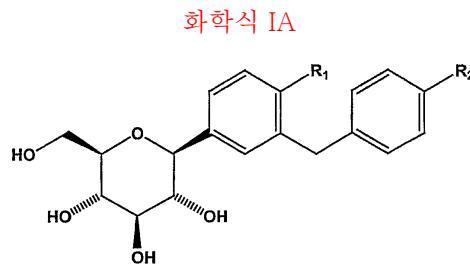
브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

R_3 은 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬티오기 및 알케닐티오기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

AC는 아실 보호기이다.

본 발명의 바람직한 실시양태에서, 화학식 IA의 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 복합체를 제조하는 방법을 제공한다.



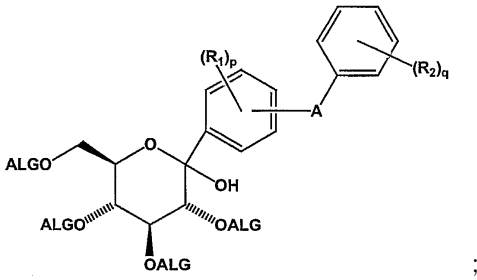
식 중에서,

R_1 은 수소, 알킬기 및 염소로 이루어진 군으로부터 선택되고;

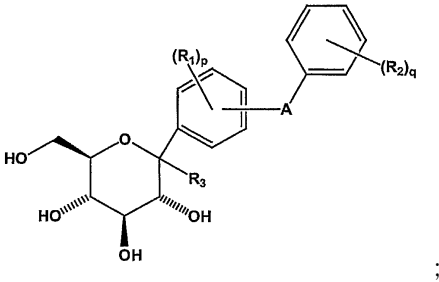
R_2 는 수소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명의 또다른 측면에서는 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 신규 중간체 및 이들의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 신규 중간체 화합물로는 하기의 화합물이 있다.

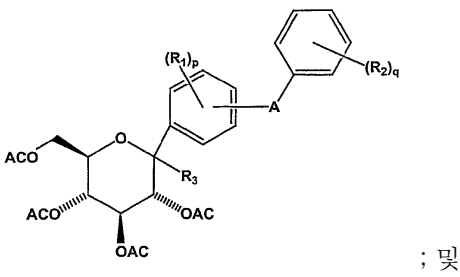
[화학식 IV]



[화학식 V]



[화학식 VI]



[화학식 VII]

식 중에서,

R_1 , R_2 , A, p 및 q는 상기 정의된 바와 같고;

R_3 은 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬티오기 및 알케닐티오기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

AC는 CH_3CO- 와 같은 아실 보호기이고;

ALG는 산 불안정 보호기이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 C-아릴 글루코시드 및 그의 결정질 복합체의 제조 방법, 중간체 화합물의 제조 방법 및 신규 중간체에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 중간체를 1회 이상 단리하는 것을 수반하는 다중 용기 반응, 또는 임의로 상기 화합물을 제조하기 위한 다중 용기 반응 또는 기타 통상적인 공정보다 더 적은 수의 단계를 수반하는 단축된 반응으로 수행할 수 있다. 따라서, 본 발명의 특정 공정은 증진된 순도 및 수율을 산출하면서 적은 비용과 노동으로 C-아릴 글루코시드, 복합체 및 그들의 중간체를 제조할 수 있게 한다.

본 발명에 이르러서 본 발명자는 산 불안정 보호기, 특히 비용 절감에 효과적인 실릴-함유 산 불안정 보호기, 및 히드록시기를 보호하기 위한 본 발명의 공정의 상응하는 단계에서의 아실 보호기를 이용하여 본 발명의 화합물 합성의 수율, 입체 선택성 및 비용 절감을 충분히 증진시키는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 공정 중에, 히드록시기의 탈보호는 보호기의 특성에 따른 산성 또는 염기성 조건하에서 당업계에서 공지된 표준 방법에 의해 수행할 수 있다. 히드록시기를 탈보호하는데 적합한 절차의 요약이 문헌 [Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Son, Inc. (1999)]에 기재되어 있으며, 이는 이 거명을 통해 본원에 포함된 것으로 간주한다.

본 발명의 기재에 사용되는 다양한 용어의 정의가 하기에 열거되어 있다. 이러한 정의는 (달리 구체적인 예로 한정되지 않는다면) 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부분으로서 본 명세서를 통해 사용되는 용어에 적용된다.

하기의 약어가 본원에서 사용된다:

Ph = 페닐

t-Bu = 3차 부틸

Me = 메틸

Et = 에틸

TMS = 트리메틸실릴

THF = 테트라히드로푸란

Tol = 톨루엔

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ = 보로트리플루오라이드-에테레이트

CH_3CN = 아세토니트릴

EtOAc = 에틸 아세테이트

MeOH = 메탄올

MSOH = 메탄 술폰산

EtOH = 에탄올

Et_3SiH = 트리에틸실릴 수소화물

i-PrOH = 이소프로판올

Ac_2O = 아세트산 무수물

AcOH = 아세트산

Et₃N = 트리에틸아민

DIPEA = i-Pr₂NEt = N,N'-디이소프로필에틸아민

DMAP = 4-디메틸아미노피리딘

n-BuLi = n-부틸리튬

NaOH = 수산화나트륨

TLC = 박층 크로마토그래피

HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피

GC = 기체 크로마토그래피

AP = 면적 백분율

KF = 칼 피셔(Karl Fisher)

LOD = 건조시의 손실(loss on drying)

본원에 사용된 용어 "글루코시드"는, 당의 구성 성분으로서 히드록시 화합물의 글루코스와 배합물로부터 유래된 아세탈 분자를 의미하면서, 용어 "글리코시드", "글루코피라노스" 또는 "글리코피라노시드"와 동등하며 상호교환가능하게 사용할 수 있다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "저급 알킬"은 1개 내지 8개의 탄소를 함유한 직쇄 및 분지쇄 탄화수소를 포함하고, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알킬" 및 "알크"는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 이들의 각종 분지쇄 이성질체 등과 같은 일반 쇠 중에 1개 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 1개 내지 10개의 탄소, 보다 바람직하게는 1개 내지 8개의 탄소를 함유한, 직쇄 및 분지쇄 탄화수소 뿐만 아니라, 할로 (예를 들어, F, Br, Cl, 또는 I) 또는 CF₃, 알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴(아릴) 또는 디아릴, 아릴알킬, 아릴알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬옥시, 임의로 치환될 수 있는 아미노, 히드록시, 히드록시알킬, 아실, 알카노일, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 시클로헤테로알킬, 아릴헤테로아릴, 아릴알콕시카르보닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알콕시, 아릴옥시알킬, 아릴옥시아릴, 알킬아미노, 알카노일아미노, 아릴 카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 할로알킬, 트리할로알킬 및(또는) 알킬티오와 같은 치환체를 1개 내지 4개 포함하는 상기 기를 포함한다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로알킬"로는 1개 내지 3개의 고리를 함유하는 포화 또는 부분 포화 (1개 또는 2개의 이중 결합을 함유함) 환식 탄화수소기 (고리를 형성하는 총 탄소수가 3 내지 20개, 바람직하게는 3개 내지 10개인 모노시클릭알킬, 비시클릭알킬 및 트리시클릭알킬을 포함함)가 있으며, 이 환식 탄화수소기는 아릴에 대해 기재한 바와 같은 1개 또는 2개의 방향족 고리에 융합될 수 있고, 그 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐 등이 포함되며, 이들은 임의로 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬, 시클로알킬, 알킬아미노, 알카노일아미노, 옥소, 아실, 아릴카르보닐아미노, 아미노, 니트로, 시아노, 티올 및(또는) 알킬티오, 및(또는) 임의의 알킬 치환체와 같은 치환체 1개 내지 4개로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로알케닐"은 3 내지 12개의 탄소, 바람직하게는 5 내지 10개의 탄소 및 1 내지 2개의 이중 결합을 함유하는 환식 탄화수소를 나타낸다. 시클로알케닐기의 예로는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐, 시클로헥사디에닐 및 시클로헵타디에닐이 있으며, 이들은 시클로알킬에 대해 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알카노일"은 카르보닐기에 연결된 알킬을 나타낸다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "저급 알케닐"은 2 내지 8개의 탄소를 함유한 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타내며, 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소, 보다 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소를 일반 쇠 중에 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타내며, 이들은 일반 쇠 중에 1개 내지 6개의 이중 결합을 포함하고, 그 예로는 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 4-펜테닐, 3-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 3-옥테닐, 3-노네닐, 4-데세닐, 3-운데세닐, 4-도데세닐, 4,8,12-테트라데사트리에닐 등이 있으며, 이들은 임의로 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아미노, 히드록시, 헤테로아릴, 시클로헥테로알킬, 알카노일아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올, 알킬티오, 및(또는) 본원에 개시된 임의의 알킬 치환체와 같은 치환체 1개 내지 4개로 치환될 수 있다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "저급 알키닐"은 2개 내지 8개의 탄소를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타내고, 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "알키닐"은 2개 내지 30개의 탄소, 바람직하게는 2개 내지 12개의 탄소, 보다 바람직하게는 2개 내지 8개의 탄소를 일반 쇠 중에 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타내며, 그 예로는 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-부티닐, 4-펜티닐, 3-펜티닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 2-헵티닐, 3-헵티닐, 4-헵티닐, 3-옥티닐, 3-노니닐, 4-데시닐, 3-운데시닐, 4-도데시닐 등이 있으며, 이들은 임의로 할로젠, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 아미노, 헤테로아릴, 시클로헥테로알킬, 히드록시, 알카노일아미노, 알킬아미노, 아릴카르보닐아미노, 니트로, 시아노, 티올 및(또는) 알킬티오, 및(또는) 본원에 개시된 임의의 알킬 치환체와 같은 치환체 1개 내지 4개로 치환될 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴알킬", "아릴알케닐", 및 "아릴알키닐"은 아릴 치환체를 갖는 상기에서 정의된 알킬기, 알케닐기 및 알키닐기를 나타낸다.

상기에서 정의된 알킬기가 2개의 상이한 탄소 원자에서 다른 기에 부착되기 위해 단일 결합을 갖는 경우, 이들은 "알킬렌"기라고 나타내며, 이들은 "알킬"에 대해 상기에서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

상기에서 정의된 알케닐기 및 알키닐기 각각이 2개의 상이한 탄소 원자에서 다른 기에 부착되기 위해 단일 결합을 갖는 경우, 이들은 각각 "알케닐렌기" 및 "알키닐렌기"로 나타내며, 이들은 "알케닐" 및 "알키닐"에 대해 상기에서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

본원에서 정의된 적합한 알킬렌기, 알케닐렌기 또는 알키닐렌기 (CH₂)_s 또는 (CH₂)_r (여기서, r은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 5이고, s는 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3이고, 이들은 알킬렌기, 알케닐렌기 또는 알키닐렌기를 포함함)는 임의로 알킬, 알케닐, 할로젠, 시아노, 히드록시, 알콕시, 아미노, 티오알킬, 케토, C₃-C₆ 시클로알킬, 알킬카르보닐아미노 또는 알킬카르보닐옥시를 포함하는 치환체 1개, 2개 또는 3개를 포함할 수 있다.

본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 나타낸다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 고리 부에 6개 내지 10개의 탄소를 갖는 모노시클릭 및 비시클릭 방향족기 (예를 들어, 페닐 또는 1-나프틸 및 2-나프틸을 비롯한 나프틸)를 나타내고, 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리 (예를 들어, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헥테로알킬 고리)에 융합된 1개 내지 3개의 추가 고리를 임의로 포함할 수 있고, 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알키닐, 시클로알킬-알킬, 시클로헥테로알킬, 시클로헥테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알케닐, 아미노카르보닐아릴, 아릴티오, 아릴술폰닐, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헥테로아릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 치환된 아미노 (여기서, 아미노는 1개 또는 2개의 치환체를 포함하고, 상기 치환체는 알킬, 아

릴 또는 정의부에서 언급된 임의의 다른 아릴 화합물임), 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술폴닐아미노 및 아릴술폴아미노카르보닐 및(또는) 본원에서 개시된 임의의 알킬 치환체로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 기로 이용가능한 탄소 원자를 통해 임의로 치환될 수 있다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "저급 알콕시", "알콕시", "아릴옥시" 또는 "아르알콕시"는 산소 원자에 연결된 임의의 상기 알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기를 포함한다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "치환된 아미노"는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 및 티오알킬과 같은 치환체 중 동일하거나 상이할 수 있는 1개 또는 2개의 치환체로 치환된 아미노를 나타낸다. 이들 치환체는 추가로 카르복실산 및(또는) 본원에 개시된 임의의 알킬 치환체로 치환될 수 있다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "저급 알킬티오", "알킬티오", "아릴티오" 또는 "아르알킬티오"는 황 원자에 연결된 임의의 상기 알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기를 포함한다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "저급 알킬아미노", "알킬아미노", "아릴아미노" 또는 "아릴알킬아미노"는 질소 원자에 연결된 임의의 상기 알킬기, 아릴기 또는 아릴알킬기를 포함한다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에 정의된 바와 같이, 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아실"은 카르보닐 (C=O)기에 연결된 유기 라디칼을 나타내며; 아실기의 예로는 카르보닐에 부착된 임의의 알킬 치환체 (예컨대, 알카노일, 알케노일, 아로일, 아르알카노일, 헤테로아로일, 시클로알카노일, 시클로헤테로알카노일 등)가 있다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로헤테로알킬"은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 연결된 (가능한 경우, 이들은 임의로 링커(linker) $(CH_2)_r$ (여기서, r은 1, 2 또는 3임)를 통해 연결될 수 있음) 질소, 산소 및(또는) 황과 같은 헤테로원자 1개 내지 2개를 포함하는 5원, 6원 또는 7원의 포화 또는 부분 포화 고리를 나타낸다. 상기 기는 알킬, 할로, 옥소 및(또는) 본원에 나타난 임의의 알킬 치환체와 같은 치환체 1개 내지 4개를 포함할 수 있다. 또한, 임의의 시클로헤테로알킬 고리는 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리에 융합될 수 있다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 또는 황과 같은 1개, 2개, 3개 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 방향족 고리를 나타내며, 상기 고리는 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리 (예를 들어, 벤조티오펜 또는 인돌릴)에 융합되어 있으며, 가능한 N-옥시드를 포함한다. 헤테로아릴기는 상기에서 개시된 임의의 알킬 치환체와 같은 치환체 1개 내지 4개를 임의로 포함할 수 있다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "시클로헤테로알킬알킬"은 C 원자 또는 헤테로원자를 통해 $(CH_2)_r$ 쇠에 연결된 상기 정의된 시클로헤테로알킬기를 나타낸다.

달리 지시되지 않는 한, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알케닐"은 상기에 정의된 바와 같이 C 원자 또는 헤테로원자를 통해 $(CH_2)_r$ 쇠, 알킬렌 또는 알케닐렌에 연결된 상기에 정의된 헤테로알킬기를 나타낸다.

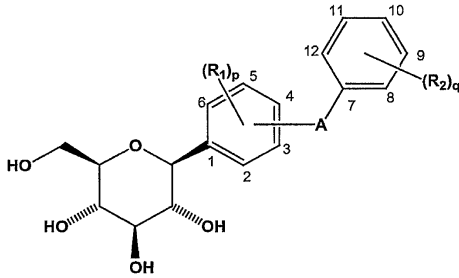
본원에 사용되는 용어 "5원, 6원 또는 7원의 카르보고리 또는 헤테로고리"는 상기 정의된 시클로알킬 또는 시클로알케닐, 또는 상기 정의된 헤테로아릴기 또는 시클로헤테로아릴기 (예를 들어, 티아디아졸, 테트라졸, 이미다졸 또는 옥사졸)를 나타낸다.

본원에서 사용되는 용어 "폴리할로알킬"은 2개 내지 9개, 바람직하게는, 2개 내지 5개의 할로젠 치환체 (예컨대, F 또는 Cl, 바람직하게는 F)를 포함하는 상기 정의된 "알킬"기 (예컨대, CF_3CH_2 , CF_3 또는 $CF_3CF_2CH_2$)를 나타낸다.

본원에서 사용되는 용어 "폴리할로알킬옥시"는 2개 내지 9개, 바람직하게는 2개 내지 5개의 할로젠 치환체 (예컨대, F 또는 Cl, 바람직하게는 F)를 포함하는 상기 정의된 "알콕시" 또는 "알킬옥시"기 (예컨대, CF₃CH₂O, CF₃O 또는 CF₃CF₂CH₂O)를 나타낸다.

특정한 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 신규 제조 방법에 관한 것이다.

[화학식 I]



식 중에서,

R₁은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p는 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 2, 가장 바람직하게는 1이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R₂는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q는 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 2, 가장 바람직하게는 1이고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 (CH₂)_n (여기서, n은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R₁은 브롬이 아니고,

R₁ 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

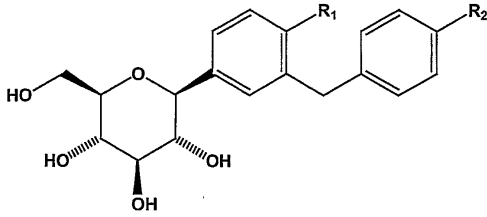
A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R₁기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R₁기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니다.

바람직한 실시양태에서, 본 발명의 신규 제조 방법은 화학식 IA에 의해 포함하는 바람직한 화합물 및 그의 제약상 허용되는 복합체를 제조하기에 매우 적합하다.

[화학식 IA]



식 중에서,

R₁은 수소, 알킬기 및 염소로부터 선택되고;

R₂는 수소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로부터 선택된다.

특히 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 신규 제조 방법은, 특히

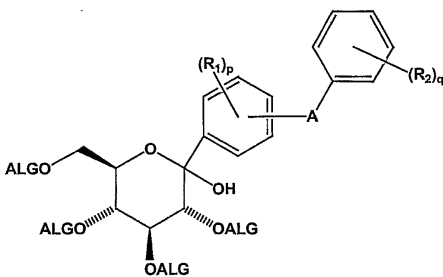
- 1) R₁이 수소이고, R₂가 에틸이고;
- 2) R₁이 염소이고, R₂가 에톡시이고;
- 3) R₁이 메틸이고, R₂가 메틸티오인

화학식 IA의 바람직한 화합물 및 그의 상기 제약상 허용되는 복합체를 제조하기에 매우 적합하다.

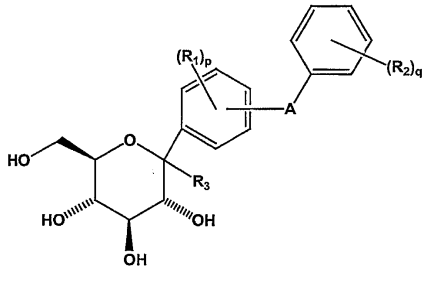
화학식 I의 화합물은 인간을 비롯한 온혈 동물의 장 및 신장에서 발견되는 나트륨 의존성 글루코스 운반체의 억제제로서의 활성을 가지며, 따라서 당뇨병, 및 미세혈관성 및 거대혈관성 당뇨병 합병증 (예컨대, 망막병증, 신경병증, 신장병증 및 창상 치유)의 치료에 유용하다. 또한, 화학식 I의 화합물은 당뇨병 합병증 (예컨대, 망막병증, 신경병증, 신장병증 및 창상 치유의 지연)을 비롯한 당뇨병, 특히 I형 당뇨병 및 II형 당뇨병, 및 관련 질환 (예컨대, 인슐린 저항 및 글루코스 항상성의 손상 (IGH)), 고혈당증, 고인슐린혈증, 지방산 또는 글리세롤의 혈중 농도 상승, 비만, 고중성지방혈증을 비롯한 고지혈증, X 증후군, 고혈압, 아테롬성동맥경화증 및 관련 질환의 발병 또는 진행을 치료하거나 또는 지연시키는데 유용하고, 고밀도 지질 수준을 증가시키는데 유용한 것으로 밝혀졌다. "X 증후군 (대사 증후군으로도 알려짐)"으로 총칭하는 증상, 질환 및 질병은 문헌 [Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997)]에 상술되어 있으며, 상기 문헌은 이 거명으로서 본원에 포함된 것으로 간주된다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 신규 중간체 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 신규 중간체 화합물로는 하기 화합물이 있다.

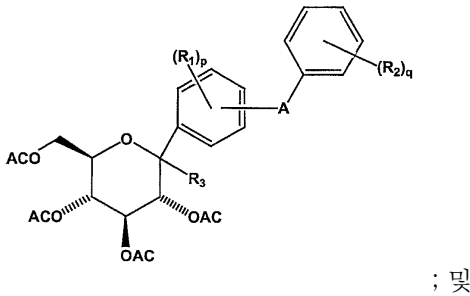
[화학식 IV]



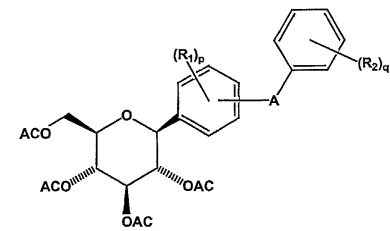
[화학식 V]



[화학식 VI]



[화학식 VII]



식 중에서,

R_1 , R_2 , A, p 및 q는 상기 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고;

R_3 은 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬티오기 및 알케닐티오기로부터 선택되고;

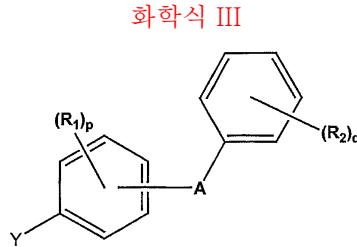
AC는 CH_3CO- 와 같은 아실 보호기이고;

ALG는 산 불안정 보호기이다.

히드록시기를 보호하는데 유용한 산 불안정 보호기는, 바람직하게는 예를 들어 메톡시메틸 에테르, 메틸티오메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르, 비스(2-클로로에톡시)메틸 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 테트라히드로티오피라닐 에테르, 4-메톡시테트라히드로피라닐 에테르, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 에테르, 테트라히드로푸라닐 에테르, 테트라히드로티오푸라닐 에테르, 1-에톡시에틸 에테르, 1-메틸-1-메톡시에틸 에테르, 2-(페닐셀레닐)에틸 에테르, t-부틸 에테르, 알릴 에테르, 트리페닐메틸 에테르, α -나프틸디페닐메틸 에테르, p-메톡시페닐디페닐 메틸 에테르, 트리알킬실릴 에테르 (예컨대, 트리메틸실릴 에테르 및 트리에틸실릴 에테르), 이소프로필디메틸실릴 에테르, t-부틸디메틸실릴 에테르 및 t-부틸디페닐실릴 에테르로부터 선택된다.

본 발명의 하나의 특정 측면에서, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 일반적으로 산 불안정 보호기 (ALG)에 의해 보호된 히드록시기를 함유한 글루코노-1,5-락톤을 화학식 III의 화합물과 반응시킴으로써 수행하여 화학식 IV의 신규 중간체 화

합물을 수득한다. 이어서, 화학식 IV의 중간체 화합물을 알콜과 같은 친핵성 화합물의 존재하에서 글리코시드화 시약 (예를 들어, 메탄술폰산)으로 처리하여 ALG 보호기를 제거하고, 상기 정의된 R_3 기를 갖는 방향족 탄소 자리에서 히드록시기를 치환함으로써 화학식 V의 글리코시드 중간체 화합물을 수득한다.



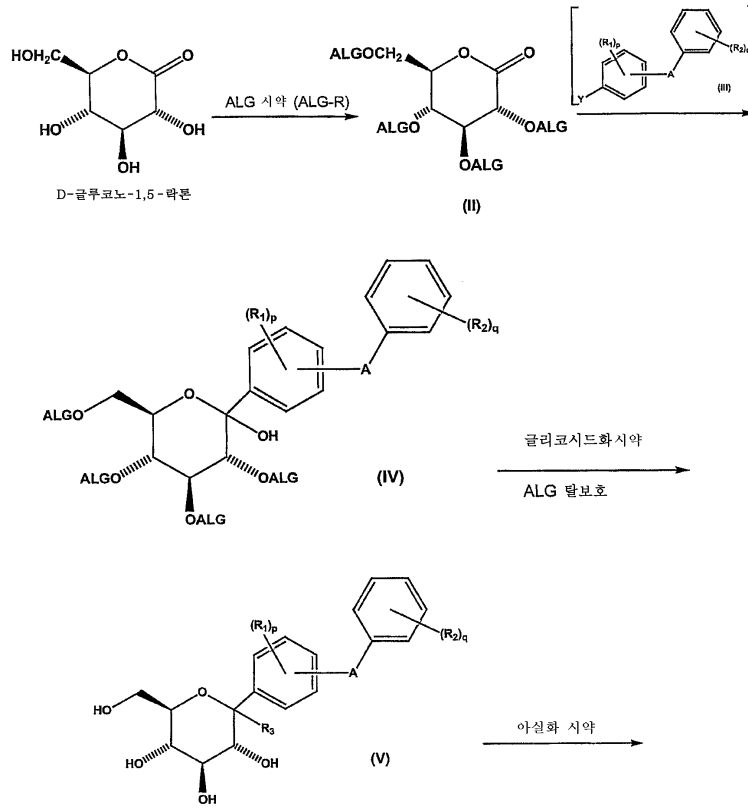
(식 중에서, Y는 바람직하게는 알칼리 금속 및 알칼리 토금속으로부터 선택된 금속임).

이어서, 화학식 V의 중간체 화합물을 아실화 시약과 반응시켜 화학식 VI의 신규 아실-보호된 중간체 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 VI의 중간체 화합물을 활성화제 (예를 들어, 루이스산(Lewis acid))의 존재하에서 환원 시약 (예를 들어, 실릴 수소화물)으로 환원시킴으로써 화학식 VII의 신규 중간체 화합물을 수득한다. 출원인은 본 발명의 공정에서 환원 반응이 화학식 VII로 표시되는 중간체 화합물 (여기서, 아노머 탄소에 결합된 디페닐 치환체는 수평 위치로 향해 있으며 피라노스 고리에 대해 인접한 아실 치환체에 대하여 트랜스임)로부터의 바람직한 β -아릴 이성질체에 대해 매우 높은 입체선택성을 나타냄을 밝혀냈다.

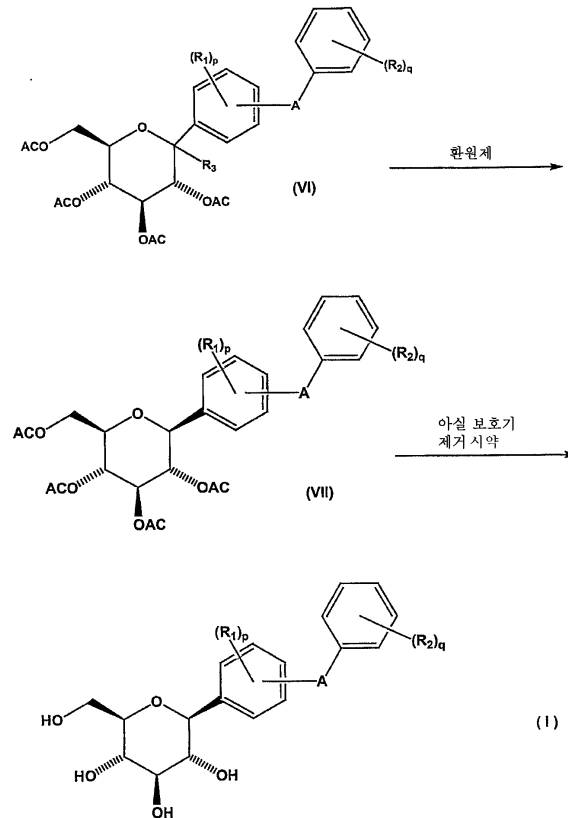
이어서, 화학식 VII의 중간체 화합물을 아실 보호기 제거 시약과 반응시켜 히드록시기를 탈보호시킴으로써 최종 목적하는 화학식 I의 β -D-글루코피라노스 화합물을 수득한다.

임의로, 화학식 I의 최종 화합물은 추가로 미국 특허 출원 10/117,914 (이는 이 거명을 통해 본원에 포함된 것으로 간주됨)에 개시되어 있는 유형의 아미노산 (예컨대, L-페닐알라닌)으로부터 선택된 복합체 형성 시약으로 처리하여 화학식 I의 화합물의 상응하는 결정질 복합체를 수득할 수 있다.

반응식 1-1



반응식 1-2



본 발명의 한 측면에 따라, 화학식 IV의 신규 중간체 화합물은 반응식 1에 나타난 바와 같이 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과, 바람직하게는 용매 (예컨대, 톨루엔)의 존재하에, 예를 들어 감온 (예를 들어, -78°C)에서 커플링시켜 제조할 수 있다. 화학식 II의 락톤 화합물을 첨가하기 전에, 화학식 III의 화합물을 알킬-(알칼리 금속) 화합물 (예컨대, $n\text{-BuLi}$ 및 $t\text{-BuLi}$) 또는 예를 들어 알킬-(알칼리 토금속) 화합물과 커플링시키기 위해, 예를 들어 감온 (예를 들어, -78°C)에서 용매 (예컨대, THF) 중에, 예를 들어 톨루엔의 존재하에 활성화시킬 수 있다.

화학식 II의 화합물은 산 불안정 보호기 (ALG)를 통해 히드록시기를 보호하기 위한 산 불안정 보호기 제공 시약 (ALG-R)으로 D-글루코노-1,5-락톤을 처리함으로써 제조할 수 있다.

바람직한 산 불안정 보호기는 메톡시메틸 에테르, 메틸티오메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르, 비스(2-클로로에톡시)메틸 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 테트라히드로티오피라닐 에테르, 4-메톡시테트라히드로피라닐 에테르, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 에테르, 테트라히드로푸라닐 에테르, 테트라히드로티오푸라닐 에테르, 1-에톡시에틸 에테르, 1-메틸-1-메톡시에틸 에테르, 2-(페닐셀레닐)에틸 에테르, t -부틸 에테르, 알릴 에테르, 트리페닐메틸 에테르, α -나프틸디페닐메틸 에테르, p -메톡시페닐디페닐 메틸 에테르, 트리알킬실릴 에테르 (예컨대, 트리메틸실릴 에테르 및 트리에틸실릴 에테르), 예를 들어 이소프로필디메틸실릴 에테르, t -부틸디메틸실릴 에테르, t -부틸디페닐실릴 에테르, 및 이들의 배합물로부터 선택될 수 있다.

보다 바람직한 산 불안정 보호기는 메톡시메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 트리메틸실릴 에테르, 이소프로필디메틸실릴 에테르, t -부틸디메틸실릴 에테르, t -부틸디페닐실릴 에테르, 및 이들의 배합물로부터 선택된다.

본 발명에서, 적합한 산 불안정기 제공 시약은 히드록시기를 보호하는데 유용한, 상기 정의한 바와 같은 상응하는 ALG 보호기를 제공할 수 있는 임의의 시약을 포함할 수 있다. 이러한 시약은 트리메틸실릴클로라이드, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술폰산, 메톡시메틸클로라이드, 벤질옥시메틸클로라이드, 트리에틸실릴클로라이드, 디히드로푸란, 테트라히드로피란 등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

본 발명의 또다른 측면에서, 화학식 V의 신규 중간체 화합물은 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 IV의 중간체 화합물을 무기산 (예컨대, 염산, 황산, 질산 등); 유기산 (예컨대, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산 등); 및 루이스산 (예컨대, 보론 트리플루오라이드 디에틸에테레이트, 스칸듐 (III) 트리플루오로메탄술폰네이트, 티탄 (IV) 이소프로폭시드, 염화주석 (IV), 브롬화아연 (II) 및 염화아연 (II))으로부터 선택된 글리코시드화 시약과, 예를 들어 알킬티올 또는 알케닐티올과 같은 티올, 및 예를 들어 메탄올, 부탄올, 에탄올, n -프로판올 및 이소프로판올과 같은 알콜로부터 선택된 친핵 화합물의 존재하에 제조할 수 있다. 글리코시드화 시약은 산 불안정 보호기 (ALG)의 제거를 통해 히드록시기의 탈보호를 촉진시킬 수 있다.

본 발명의 또다른 측면에서, 화학식 VI의 신규 중간체 화합물은 상기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 V의 중간체 화합물을 화학식 V의 화합물의 히드록시기와 반응하는 아실 유도체, 아실 할라이드 (예컨대, 아세틸 클로라이드 등), 및 산 무수물 (예컨대, 아세트산 무수물, 프로피온산 무수물 등)으로부터 선택된 아실화 시약으로 처리하여 제조할 수 있다. 아실화 반응은, 바람직하게는 아실화 반응의 반응성을 촉진시키는데 유용한 염기 (예컨대, 트리에틸아민, 트리메틸아민, N - N' -디이소프로필에틸아민 (DIPEA), 피리딘 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)), 및 반응 용매 (예컨대, 톨루엔)의 존재하에서 수행한다.

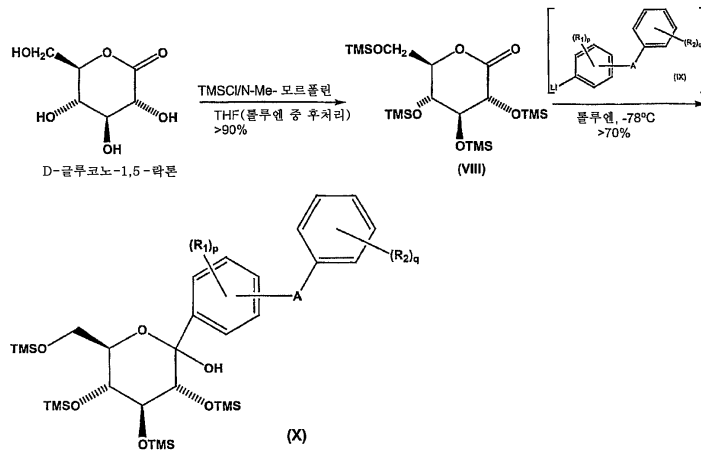
본 발명의 또다른 측면에서, 화학식 VII의 신규 중간체 화합물은 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 VI의 화합물을 바람직하게는 예를 들어 루이스산 (예컨대, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)을 비롯한 활성화기(activating group) 및 반응 용매 (예컨대, CH_3CN , CH_3CN /톨루엔의 혼합물 또는 CH_3CN /디클로로메탄의 혼합물)의 존재하에, 예를 들어 주위 온도 (예를 들어, 15°C)에서 알킬실릴 수소화물, 바람직하게는 트리알킬실릴 수소화물 (예컨대, Et_3SiH)을 비롯한 실릴 수소화물로부터 선택된 환원 시약으로 처리하여 제조할 수 있다.

본 발명의 또다른 측면에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 나타난 바와 같이 화학식 VII의 화합물을 알칼리 조건하에, 히드록시기의 탈보호를 촉진시키는 염기 (예를 들어, NaOH)로부터 선택되는 AC 보호기 제거 시약과 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 반응은, 바람직하게는 알콜 (예컨대, 에탄올)로부터 선택된 용매의 존재하에 수행한다.

본 발명에 따라, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 및 이의 설명에 나타난 바와 같이 제조할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 제시된 경우, 달리 진술하지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 이들 반응을 위한 예시적인 시약 및 절차를 이하 및 하기 실시예에 제시하였다.

하기 반응식에서의 보호 및 탈보호 공정은 본원에 기재된 적합한 시약을 사용하여 당업계에서 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, 1999 [Wiley]] 참조).

반응식 2



본 발명에 따라, 상기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 예를 들어 염기 (예컨대, N-Me-모르폴린) 및 예를 들어 비양성자성 용매 (예컨대, 테트라히드로푸란)의 존재하에 D-글루코노-1,5-락톤과 산 불안정기 제공 시약 (ALG-R), 바람직하게는 실릴을 함유하는 산 불안정기 제공 시약, 보다 바람직하게는 알킬실릴 할로젠 화합물, 가장 바람직하게는 트리알킬실릴 할로젠 화합물 (예를 들어, 트리메틸실릴 클로라이드 (TMSCl))을 반응시켜 화학식 VIII의 중간체 화합물인 2,3,4,6-테트라-O-(치환된 실릴)-D-글루코노-1,5-락톤을 수득하는, 화학식 VIII의 중간체인 2,3,4,6-테트라-O-(치환된 실릴)-D-글루코노-1,5-락톤을 제조하는 방법이 제공된다. 유리하게는, 상기 반응 단계는 최종 생성물을 제조하는 후속적인 반응 동안 보존되는 (즉, 반응하지 않고 남아있는) D-글루코노-1,5-락톤의 히드록시기에 대한 보호기로서 산 불안정 보호기 (ALG)를 제공한다.

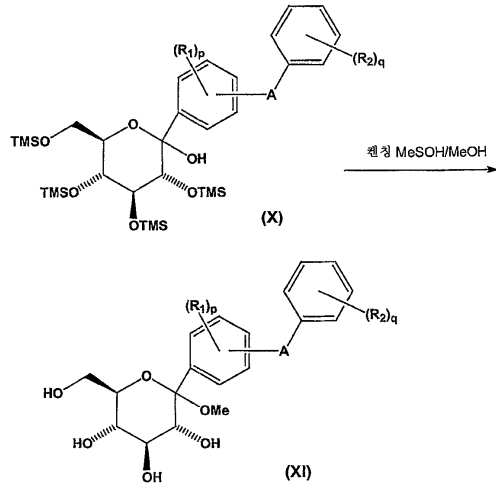
화학식 VIII의 생성된 중간체 화합물을, 예를 들어 반응 용매 (예컨대, 톨루엔)의 존재하에 약 -78 °C의 온도에서 화학식 IX의 리튬화 음이온과 커플링시켜 화학식 X의 중간체 화합물을 수득한다.

반응식 3



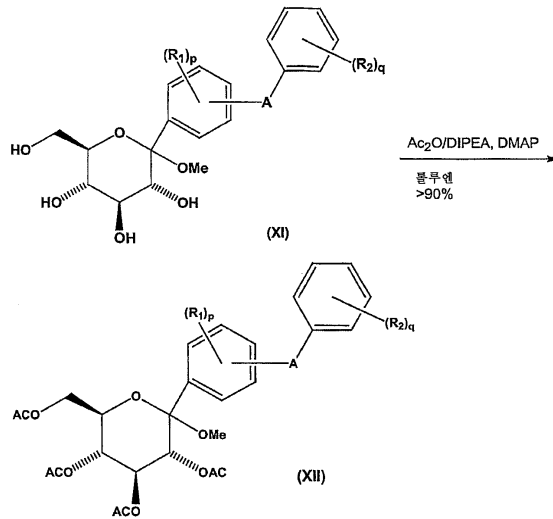
화학식 IX의 리튬화 음이온은 상기 반응식 3에 나타난 바와 같이 금속 공여체, 전형적으로는 알칼리 금속 또는 알칼리 토 금속 공여체, 바람직하게는 알킬리튬 화합물 (바람직하게는, n-부틸리튬, sec-부틸리튬 또는 t-부틸리튬)을 비롯한 알킬-(알칼리 금속) 화합물로부터 선택된 리튬 공여체, 및 용매 (예컨대, 테트라히드로푸란:톨루엔 또는 테트라히드로푸란:헵탄 (1:4))의 존재하에, X가 브롬 및 요오드로부터 선택되는 것인 화학식 XIII의 출발 화합물을 반응시켜 제조한다.

반응식 4



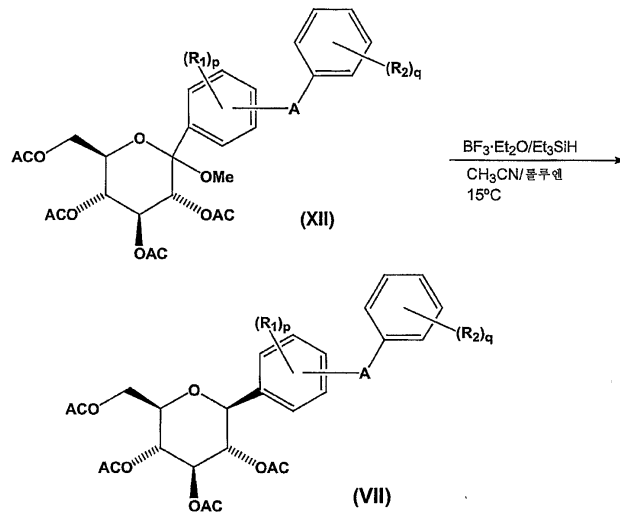
이어서, 화학식 X의 생성된 중간체 화합물을, 아노머 탄소 자리의 히드록시기를 알킬티오기, 알케닐티오기, 알케닐옥시기 및 알콕시기로부터 선택된 치환기, 바람직하게는 메톡시로 치환함으로써 글리코시드화시켜 글리코시드를 생성시킨다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 반응식 4에 따라 화학식 X의 화합물을, 알콜, 바람직하게는 메탄올의 존재하에 산, 바람직하게는 메탄술폰산으로 처리하여 실릴 함유 산 불안정 보호기인 트리메틸실릴기 (TMS)를 제거하고, 아노머 탄소 히드록시기를 메톡시로 전환하여 화학식 XI의 중간체 화합물을 수득한다.

반응식 5



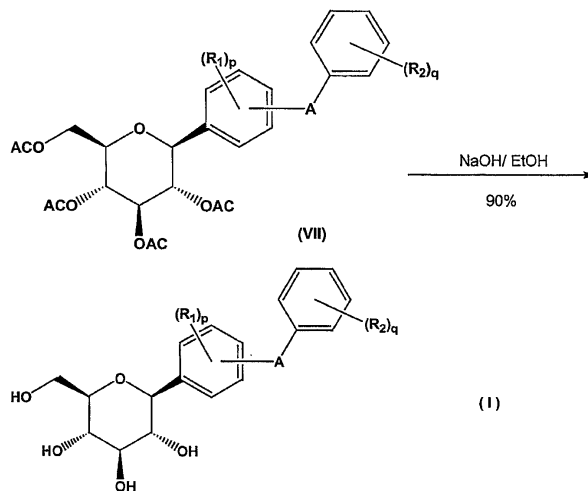
이어서, 화학식 XI의 중간체 화합물의 반응성 히드록시기를 아실 유도체, 아실 할라이드 (예컨대, 아세틸 클로라이드 등) 및 산 무수물 (예컨대, 아세트산 무수물, 프로피온산 무수물 등)로부터 선택된 아실화 시약으로 아실화시킨다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 상기 반응식 5에 나타난 바와 같이, 화학식 XI의 중간체 화합물을 N-N'-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 및 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP), 및 용매 (예컨대, 톨루엔)의 존재하에 아세트산 무수물과 반응시켜 화학식 XII의 중간체 화합물을 수득한다.

반응식 6



이어서, 상기 반응식 6에 나타낸 바와 같이, 화학식 XII의 중간체 화합물을 환원제 (예컨대, 실릴 수소화물, 바람직하게는 알킬실릴 수소화물, 보다 바람직하게는 트리에틸실릴 수소화물)으로 처리하여 상기 화합물의 메톡시기를 제거함으로써 화학식 VII의 중간체 화합물을 수득한다. 환원 반응을 바람직하게는 활성화기 (예컨대, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) 및 용매 (예컨대, CH_3CN , CH_3CN /톨루엔 또는 CH_3CN /디클로로메탄)의 존재하에 약 15°C 의 온도에서 수행한다. 상기 반응식 6에 나타낸 바와 같은 화학식 XII의 화합물의 전환은 화학식 VII로 표시되는 화합물의 입체특이성 β -아릴형을 생성한다.

반응식 7



반응식 7에 나타낸 바와 같이, 화학식 VII의 β -아릴 중간체 화합물을 히드록시기를 보존시키는 염기 (바람직하게는, 수산화나트륨)로부터 선택된 아실 보호기 제거 시약으로 처리하여 목적하는 화학식 I의 최종 생성물을 수득한다. 아실 제거 반응은, 바람직하게는 용매 (예컨대, 에탄올)의 존재하에 수행한다.

임의로, 목적하는 화학식 I의 최종 화합물을 예를 들어, 이 거명을 통해 본원에 포함된 것으로 간주되는 미국 특허 출원 제 10/117,914호에 개시된 유형의 아미노산 (예컨대, L-페닐알라닌)으로부터 선택된 복합체 형성 시약으로 추가 처리하여 화학식 I의 화합물의 상응하는 결정질 복합체를 수득할 수 있다. 복합체 형성 반응은 바람직하게는 예를 들어 용매 (예컨대, 물과 에탄올의 혼합물)의 존재하에 수행한다.

본 발명의 최종 탈보호 단계 공정에 사용하기에 적합한 염기는 알칼리 금속 수소화붕소화물 수소화물 (예컨대, 수소화붕소나트륨, 수소화알루미늄리튬 등), 알칼리 금속 수산화물 (예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 알콕시드 (예컨대, 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 칼륨 3급 부톡시드 등), 탄산나트륨 및 탄산칼륨, 및 3급 아민 (예컨대 4-메틸모르폴린, 트리에틸아민, N-N'-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 등)을 비롯한 아민을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 바람직한 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨, 및 방향족 아민 (예컨대, 이미다졸, 피리딘 등)을 포함한다. 본 발명의 글루코노락톤의 실릴화 단계에서 사용하기에 적합한 염기는 3급 아민 (예컨대, 4-메틸모르폴린, 트리에틸아민, N-N'-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 등) 및 방향족 아민 (예컨대, 이미다졸, 피리딘 등)을 포함한다. 바람직한 염기는 특히 바람직한 염기인 4-메틸모르폴린과의 3급 아민 염기를 포함한다.

본 발명의 아릴리튬 커플링 및 글리코시드 환원 공정에 사용하기에 적합한 비양성자성 반응 용매는 에테르 (예컨대, 디옥산, 테트라히드로푸란 등), 방향족 탄화수소 (예컨대, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등), 에스테르 (예컨대, 에틸 아세테이트 등), 할로젠화 탄화수소 (예컨대, 클로로포름, 디클로로메탄 등), 니트릴 (예컨대, 아세토니트릴 등), 아미드 (예컨대 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 등) 및 술폰사이드 (예컨대, 디메틸술폰사이드 등)을 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 커플링 반응을 위해 바람직한 비양성자성 용매는 톨루엔 및 테트라히드로푸란, 특히 바람직한 매질인 이들 용매의 4:1 혼합물이다. 한편, 글리코시드 환원 단계를 위한 바람직한 비양성자성 용매는 CH_3CN 이다.

가장 중요하게는, 상기 기재된 산 불안정 보호기, 특히 실릴기를 함유하는 산 불안정 보호기가 다른 보호기 (예컨대, 벤질기)와 비교하여 단리되어야 하는 중간체 화합물을 보다 적게 형성하는 단일 반응기 공정으로 수행되는 공정을 가능하게 한다는 것을 밝혔다. 바람직하게는, 산 불안정 보호기는 D-글루코노-1,5-락톤의 히드록시기와 반응시키고, 우선적으로는 상기 보호기를 제거하는 것이 바람직할 때까지 이와 결합된 채로 둔다.

본 발명의 산 불안정 보호기, 특히 트리메틸 실릴기는 저비용 및 입수가 용이한 출발 물질의 사용의 결과로 대규모 합성을 더욱 용이하게 한다. 또한, 본 발명의 방법에서의 이러한 산 불안정 보호기의 사용은 벤질 보호기를 사용하는 선행 기술 공정에 비해 개선된 입체선택성 (35:1) 및 생성물 순도를 향상시키면서 위험한 반응 조건을 최소화시키는 보다 안전한 합성 방법을 제공한다.

산 불안정 보호기 제공 시약의 양은 전형적으로 화학량론적 양보다 더 많으며, 바람직하게는 D-글루코노-1,5-락톤의 모든 표적 히드록시기 (합성 중 반응하지 않는 히드록시기)를 보호하기에 충분한 양이다. 바람직하게는, 몰비는 4.0 초과, 보다 바람직하게는 약 6.0이 바람직하다. 보호기 반응은 바람직하게는 10 °C를 넘지 않는 온도에서 수행한다.

본 발명의 바람직한 실시양태에서, 반응식 2에 나타난 화학식 VIII의 중간체 화합물은 우선 D-글루코노-1,5-락톤과 비양성자성 용매를 혼합한 후, 바람직하게는 D-글루코노-1,5-락톤의 양을 기준으로 약 5 내지 8 몰 당량의 염기를 첨가하여 제조한다. 이어서, 산 불안정기 제공 시약을 바람직하게는 6 몰 당량의 양으로 첨가하여 화학식 VIII의 중간체 화합물을 수득하고, 이어서 이를 화학식 IX의 리튬화 음이온과 반응시킨다.

화학식 VIII의 중간체 화합물의 형성은 전형적으로 반응이 완료될 때까지, 전형적으로 약 5 시간 동안 약 0 °C 내지 50 °C의 온도 범위, 바람직하게는 약 35 °C의 온도에서 수행한다. 이어서 반응 혼합물을 냉각시키고, 용매로 희석하고, 완충액 (예컨대, 인산이수소나트륨)으로 중화시키고, 세척하고 증류시켜 화학식 VIII의 중간체 화합물을 수득한다.

이어서, 상기 반응식 3에 나타난 바와 같이 비양성자성 용매 중 화학식 XIII의 화합물의 용액을 화학량론적 양보다 약간 더 많은 양의 알킬리튬 화합물, 바람직하게는 n-알킬리튬 화합물, 보다 바람직하게는 n-부틸리튬과 같은, 전형적으로 -70 °C 미만에서 불활성 대기 중에 반응시켜 수득된 화학식 IX의 리튬화 음이온과 화학식 VIII의 중간체 화합물을 반응시켜 화학식 X의 중간체 화합물을 수득한다.

화학식 X의 중간체 화합물을 친핵성 화합물 (예컨대, 저급 알콜, 바람직하게는 메탄올, 부탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 등)의 존재하에 글리코시드화 시약 (예컨대, 황산, 염산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 및 트리플루오로메탄술폰산, 바람직하게는 메탄술폰산)과 반응시킨다. 상기 반응을 약 40 °C의 온도에서 수행한다. 이어서, 반응식 4에 나타난 바와 같이, 반응 용액을 30 °C 미만의 온도에서 켄칭제 (예컨대, 중탄산나트륨)로 켄칭시켜 화학식 XI의 중간체 화합물을 수득한다.

화학식 XI의 중간체 화합물을 과량의 아실 공여체 (예컨대, 아세트산 무수물)를 사용하여 아실화 유도체로 전환시킨다. 아실 공여체의 양은 화학식 XI의 화합물의 양을 기준으로 전형적으로 약 4 내지 6 당량의 히드록시기의 최대 전환을 제공

하는데 충분할 수 있어야 한다. 상기 반응은 과량의 N-N'-디소프로필에틸아민 (DIPEA) 및 촉매 (예컨대, 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP))의 존재하에 수행한다. 반응 온도는 일반적으로 반응이 완료될 때까지 약 35 °C 미만으로 유지한다. 이어서, 상기 반응식 5에 나타난 바와 같이 산 (예컨대, 인산)을 첨가하여 반응 pH를 약 3 이하로 감소시켜 상기 반응을 켈칭시킨다.

본 방법의 이 단계에서, 화학식 XII의 화합물을 환원 시약으로 처리하여 글루코피라노시드 고리 상의 아노머 탄소 자리로부터 메톡시기를 제거한다. 본 출원인은 산의 존재하의 실릴-기재 환원 시약, 바람직하게는 트리알킬실릴 수소화물, 보다 바람직하게는 트리에틸실릴 수소화물이 화학식 XII의 글루코피라노시드 화합물을 입체선택성이 약 98%로 뛰어나고 수율이 전형적으로 약 80 내지 90%인 화학식 VII의 글루코피라노스 화합물로 환원시키는데 바람직한 것으로 결정하였다. 환원 반응을 바람직하게는 상기 반응식 6에 나타난 바와 같이, 보론트리플루오라이드-에테레이트 (BF₃·Et₂O) 및 아세토니트릴 (CH₃CN)의 존재하에 수행한다. 가장 유의하게는, 상응하는 벤질 보호된 중간체와 달리, 아세틸 보호기를 사용하면 고도로 차폐된(hindered) 실릴수소화물을 사용하지 않고도 비-냉동 조건 하에 뛰어난 입체선택성을 갖는 환원 단계의 수행이 가능하다.

이어서, 화학식 VII의 중간체 화합물을 용매 (예컨대, 저급 알콜 (예를 들어, 에탄올))의 존재하에 상기 기재한 바와 같은 염기 (예컨대, 수산화나트륨 또는 수산화리튬)로 처리한다. 화학식 I의 최종 생성된 생성물을 수득한다. 임의로, 화학식 I의 생성된 화합물은 적합한 용매 (예컨대, 저급 알콜 및 물) 중에서 아미노산 (예컨대, L-페닐알라닌)으로부터 선택되는 복합체 형성 시약과 반응시켜 화학식 I의 화합물의 상응하는 결정질 복합체 (예컨대, L-페닐알라닌 복합체)를 수득한다.

본 발명의 추가 측면에서, 상기 기재된 방법은 1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스, 1-C-(6-메틸-4'-(메틸티오)디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스, 1-C-(6-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스 및 이들의 복합체를 비롯한 화학식 I의 C-아릴 글루코시드 화합물을 제조하는데 사용할 수 있다.

본 발명의 보다 바람직한 실시양태에서, 1-C-(4'-에틸-디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스를 본질적으로 상기 기재한 단계와 동일한 단계를 이용하여 제조한다. 특히, 화학식 VIII의 2,3,4,6-테트라-O-(치환된 실릴)-D-글루코노-1,5-락톤과 반응하는, R₁이 수소이고, R₂가 4'-에틸이고, A가 -CH₂-인 화학식 IX의 리튬화 음이온은 화학식 XIII의 3-브로모-4'-메틸디페닐메탄을 n-알킬 리튬과 반응시켜 형성한다.

본 발명의 보다 바람직한 실시양태에서, 1-C-(6-메틸-4'-(메틸티오)디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스를 본질적으로 상기 기재한 바와 동일한 단계를 이용하여 제조한다. 특히, 화학식 VIII의 2,3,4,6-테트라-O-(치환된 실릴)-D-글루코노-1,5-락톤과 반응하는, R₁이 4-메틸이고, R₂가 4'-(메틸티오)이고, A가 -CH₂-인 화학식 IX의 리튬화 음이온은 화학식 XIII의 3-브로모-4-메틸-4'-(메틸티오)디페닐메탄을 n-알킬 리튬과 반응시켜 형성한다.

본 발명의 보다 바람직한 실시양태에서, 1-C-(6-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스를 상기 기재한 바와 동일한 단계를 이용하여 제조한다. 특히, 화학식 VIII의 2,3,4,6-테트라-O-(치환된 실릴)-D-글루코노-1,5-락톤과 반응하는, R₁이 4-클로로이고, R₂가 4'-에톡시이고, A가 -CH₂-인 화학식 IX의 리튬화 음이온은 화학식 XIII의 3-브로모-4-클로로-4'-에톡시디페닐메탄을 n-알킬 리튬과 반응시켜 형성한다.

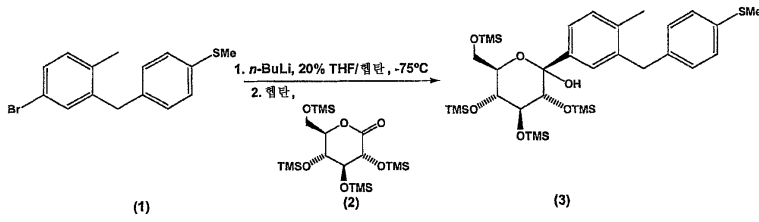
화학식 XIII의 출발 화합물은 당업계에서 공지되어 있고, 당업자에게 공지된 표준 절차를 이용하여 용이하게 제조할 수 있다.

하기 실시예는 단지 본 발명을 설명하기 위해 제공되며, 이에 제한되는 것으로 해석되어서는 안된다. 예를 들어, 최적 반응 조건은 사용하는 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있으나, 이러한 반응 조건은 통상적인 최적화 절차를 통해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

실시예

실시예 1

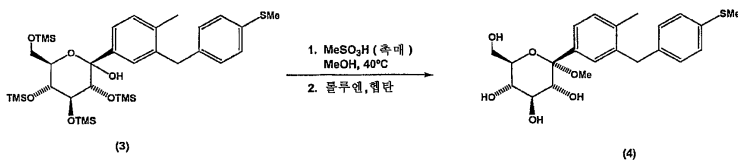
2,3,4,6-테트라-O-트리메틸실릴-1-C-(6-메틸-4'-(티오메틸)디페닐메탄-3-일)-α-D-글루코피라노스의 제조



1 L의 1-구 둥근 바닥 플라스크에서, 아릴 브로마이드 화합물 (1) (20.7 g, 67.4 mmol, 1.1 당량)을 테트라히드로푸란 (THF) (61 mL) 및 헵탄 (245 mL) 중에 용해시키고, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켜 침전물을 생성하였다. 2.3 M n-BuLi (29.3 mL, 67.4 mmol)를 20 분에 걸쳐 불균일 반응 혼합물에 적가하여 붉은색 물질을 수득하였다. 30 분 후에, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 반응 혼합물을 트리메틸실릴 락톤 화합물 (2) (29.5 g, 63.2 mmol, 1 당량) 및 헵탄 (306 mL)을 함유한 2 L의 1-구 플라스크로 옮겨 어떠한 침전물도 없는 무연 혼합물을 수득하였다. 반응 혼합물을 냉조로부터 제거하고, 1% AcOH (290 mL)로 켄칭시킨 다음 분별 깔때기로 옮겼다. 에틸 아세테이트 (EtOAc) 200 mL를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 물 ($1 \times 200\text{ mL}$) 및 염수 ($2 \times 200\text{ mL}$)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 역추출하였다. TMS 보호된 화합물 (3)은 TLC 분석 (EtOAc 약 750 mL)을 통해 더 이상 검출되지 않았다. 합한 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고 농축하여 황색 발포성 오일 48 g을 수득하고, 이를 교반하고, 약 0.5 시간 동안 고 진공하에 건조시켰다. 생성된 TMS 보호된 화합물 (3)을 다음 실시예를 위해 사용하였다.

실시예 2

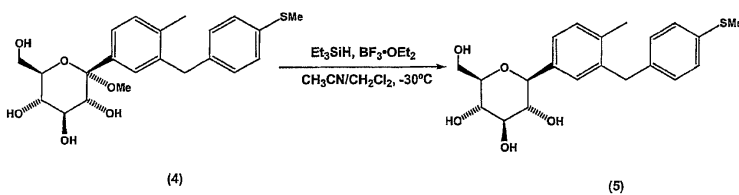
메틸-1-C-(6-메틸-4'-(티오메틸)디페닐메탄-3-일)- α -D-글루코피라노스의 제조



실시예 1로부터의 TMS 보호된 화합물 (3) (48 g)을 MeOH (196 mL) 중에 용해시키고, 메탄술폰산 ($200\text{ }\mu\text{l}$)을 첨가하였다. 생성된 용액을 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 약 20 분 동안 가온시켰다. 그 다음, 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (200 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 ($2 \times 100\text{ mL}$) 및 염수 ($2 \times 100\text{ mL}$)로 세척하였다. 합한 수성층을 EtOAc ($2 \times 100\text{ mL}$)로 역추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 고 진공하에 밤새 건조한 다음, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 톨루엔 (약 75 mL) 중에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 헵탄 450 mL를 함유한 둥근 바닥 플라스크에 적가하여 백색 침전물을 수득하였다. 혼합물을 실온에서 약 3 시간 동안 교반한 다음, 여과하여 백색 고체로서 화합물 (4) 27 g을 수득하였다. HPLC 분석을 통해 백색 고체를 순도가 87%인 것으로 측정되었다. HPLC 분석을 여과액에 대해 수행하였는데, 이는 화합물 (4)가 존재하지 않음을 나타내었다.

실시예 3

1-C-(6-메틸-4'-(티오메틸)디페닐메탄-3-일)- β -D-글루코피라노스의 제조

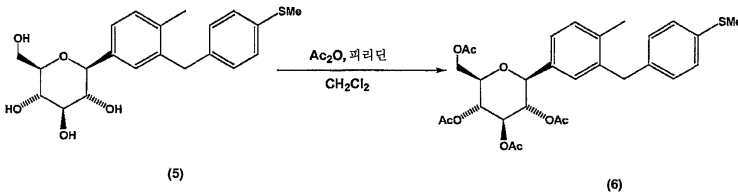


실시예 2로부터의 화합물 (4)를 반으로 나누어 2개의 반응 혼합물을 제조하였다. 제1의 1-L 둥근 바닥 플라스크에서 화합물 (4) (13 g, 30.9 mmol, 1 당량)를 CH_2Cl_2 (86 mL) 및 CH_3CN (223 mL) 중에 용해시키고, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켜 출발

물질을 침전시켰다. 교반하면서 Et₃SiH (9.9 mL, 61.8 mmol, 2 당량)를 첨가한 후, BF₃·OEt₂ (5.9 mL, 46.4 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 제2의 1-L 등근 바닥 플라스크에서 화합물 (4) 11 g을 CH₂Cl₂ (73 mL), CH₃CN (190 mL), Et₃SiH (8.4 mL) 및 BF₃·OEt₂ (5.0 mL) 중에 용해시켜 별도의 반응 혼합물을 제조하였다. 상기 반응 혼합물을 약 30 분 동안 정치시켜 오렌지색의 균일한 용액을 수득하였다. 각각의 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (약 200 mL)으로 켄칭시킨 다음, 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 합하고, 유기 용매를 감압하에 제거하였다. EtOAc 500 mL를 첨가하고, 분별 깔때기로 분리하였다. 유기층을 포화 수성 NaHCO₃ (2 × 300 mL) 및 염수 (2 × 200 mL)로 세척하였다. 합한 수성층을 TLC 분석을 통해 세척액 중에 목적하는 생성물의 어떠한 흔적도 관찰되지 않을 때까지 EtOAc로 역추출하였다 (EtOAc 약 600 mL). 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 담황색 발포물로서 화합물 (5) 23 g을 수득하였다. 무정형의 화합물 (5)를 이의 결정질 유도체 테트라아세테이트 (6)로 전환시켜 정제하고, 실시예 4 및 5에서 하기 기술하는 바와 같이 가수분해하였다.

실시예 4

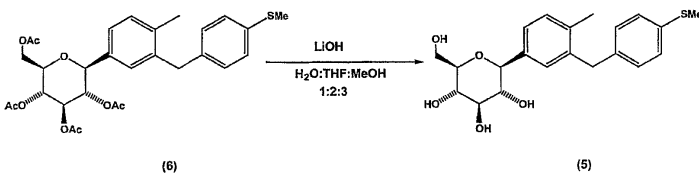
2.3.4.6-테트라-O-아세틸-1-C-(6-메틸-4'-(티오메틸)디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스의 제조



실시예 3으로부터의 화합물 (5) (8.3 g, 21.3 mmol, 1 당량)를 CH₂Cl₂ (53 mL) 및 피리딘 (17 mL, 210 mmol, 9.9 당량) 중에 용해시켰다. 아세트산 무수물 (20 mL, 212 mmol, 10 당량)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) (130 mg, 1.1 mmol, 0.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 50 분 동안 교반하였다. 물 (200 mL) 및 CH₂Cl₂ (200 mL)를 첨가하고, 층을 분별 깔때기로 분리하였다. 유기층을 1 N HCl (3 × 200 mL) 및 염수 (2 × 100 mL)로 세척하였다. 합한 수성층을 TLC 분석이 추출물 중에 목적하는 생성물이 더 이상 존재하지 않음을 나타낼 때까지 CH₂Cl₂로 역추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 담황색 고체 11 g을 수득하였다. 50 °C에서 EtOAc (48 mL) 중에 상기 고체를 용해시키고, 실온에서 서서히 냉각시킨 다음 4 °C로 밤새 냉각시킨 혼합물에 헥산 (119 mL)을 첨가함으로써 EtOAc/헥산을 사용하는 재결정화를 통해 생성된 생성물을 정제하였다. 재결정화 후, 백색 고체로서 화합물 (6) 7.7 g을 수득하였다 (HPLC를 통한 순도 100%).

실시예 5

1-C-(6-메틸-4'-(메틸티오)디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스의 제조



실시예 4로부터의 화합물 (6) (22.3 g, 39.9 mmol, 1 당량)를 THF/MeOH/H₂O 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. LiOH·H₂O (1.65 g, 39.3 mmol, 1 당량)를 반응 혼합물에 첨가하여 담황색 용액을 수득하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 5.2 시간 동안 유지한 다음, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (300 mL) 중에 용해시킨 다음, 포화 수성 NaHCO₃ (200 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 NaHCO₃ (1 × 200 mL) 및 염수 (1 × 200 mL)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (3 × 300 mL)로 역추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 유리질 고체로서 1-C-(6-메틸-4'-(메틸티오)디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스 (5) 15.5 g을 수득하였다.

실시예 63-브로모-2-메틸-4'-(메틸티오)디페닐 메탄의 제조

o-톨루산 100.0 g을 반응 용기에서 염화메틸렌 115 mL 중에 현탁하여 슬러리를 형성하였다. 철 분말 2.6 g을 슬러리에 첨가한 후 반응 온도를 약 30 °C로 유지하면서 브롬 143.1 g을 40 분에 걸쳐 첨가하였다.

생성된 반응 혼합물 (151.0 g)을 약하게 교반하면서 에탄올 450 mL에 첨가한 다음, 약 70 °C 내지 80 °C의 온도로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시켰다. 3-브로모-2-메틸-벤조산의 결정을 흡인 여과하고, 수성 에탄올 용액으로 세척하였다.

별도의 용기를 염화메틸렌 770 mL으로 충전하였다. 3-브로모-2 메틸-벤조산 100.0을 약하게 교반하면서 반응 용기에 첨가하였다. 옥살릴클로라이드 70.3 g을 주위 온도에서 24 시간 동안 교반하면서 디메틸포름아미드 0.3 mL를 함유한 반응 용기에 첨가하여 5-브로모-2-메틸-벤조일 클로라이드를 생성하고, 이어서 이를 염화메틸렌 500 mL 중에 용해시켰다. 티오아니솔 57.8 g을 반응 용기에 첨가하고, 이를 10 °C로 냉각시킨 다음 15 분 동안 교반하면서 염화알루미늄 12.4 g의 제1 충전물을 첨가하였다. 그 다음, 일련의 4개의 염화알루미늄 충전물을 반응 온도가 10 °C에 도달하는 때마다 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 얼음 300.0 g 및 2 N 염산 435 mL 상에 붓고, 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 수성층 및 유기층을 분리하고, 유기층을 2 N 염산 210 mL로 세척하고, 중탄산나트륨 용액 160 mL 분량으로 2회 세척하였다.

이어서, 염화메틸렌 및 물을 제거한 후 에탄올 270 mL를 첨가하였다. 생성된 용액을 0 °C로 냉각시켜 3-브로모-2-메틸-4'-(메틸티오)디페닐메탄의 결정을 수득하였다.

이어서, 상기 기재한 바와 같이 제조된 생성물 (5)를 실시예 12에 기재된 바와 실질적으로 동일한 방법으로 처리하여 1-C-(6-메틸-4'-(메틸티오)디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스 및 L-페닐알라닌 복합체를 수득하였다.

실시예 72,3,4,6-테트라-O-(트리메틸실릴)-D-글루코노-1,5-락톤의 제조

D-글루코노-1,5-락톤 700.0 g 및 테트라히드로푸란 7 L를 4-메틸모르폴린 3185.0 g과 함께 5 °C 미만으로 유지된 60 L 반응 용기에 첨가하였다. 트리메틸실릴 클로라이드 2590 g을 용기에 첨가하고, 함유물을 5 시간 동안 35 °C에서 유지하였다. 그 다음, 용기를 0 °C로 냉각시켰다. 톨루엔 10.5 L 및 물 14 L를 용기에 첨가하였다. 수성상 및 유기상을 분리하고, 유기상을 수성 이수소 인산 일수화물로 세척하여 초과량의 염기를 제거하고, 용액의 pH를 7 내지 8로 높였다.

물로 세척한 후, 유기상을 50 °C에서 감압하에 (Hg 23 in.) 유기상의 수분 함량이 0.05%를 넘지 않을 때까지 증류시키고, 약 1.0 g/10 mL의 농도로 표제 화합물을 수득하였다.

실시예 83-브로모-4'-에틸디페닐메탄의 제조A. 3-브로모-4'-에틸벤질히드롤

Ar 하의 건조된 Mg 부스러기 (4.4 g, 0.178 mol)를 밤새 교반한 다음, 무수 Et₂O 100 mL을 첨가한 후 1 시간에 걸쳐 Et₂O 20 mL 중의 p-브로모에틸벤젠 (22 g, 0.119 mol)을 첨가하였다 (이 과정에서 반응이 시작되지 않았으며, 1,2-디브로모에탄 0.5 ml를 첨가하였음). 밤새 교반한 후, Et₂O 20 mL 중 m-브로모벤즈알데히드 (11 g, 0.06 mol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 담색 용액을 약 4 내지 6 시간의 기간에 걸쳐 HPLC로 모니터링하여 완료된 시점을 측정하였다. 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭시킨 후, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 회전 증발기를 사용하여 농축하였다. 생성된 황색 오일을 실리카겔상 크로마트그래피로 5% EtOAc/헥산을 사용하여 비극성 불순물을 용출하고, 7%에서 9%로의 EtOAc/헥산을 사용하여 담황색 오일로서 3-브로모-4'-에틸벤즈히드롤 12.4 g (71%)을 용출하였다.

B. 3-브로모-4'-에틸디페닐메탄

MeCN 120 mL 중 파트 A의 3-브로모-4'-에틸벤즈히드롤 (12.4 g, 0.0426 mol)의 교반된 -30 °C 용액에 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (6.04 g, 0.0426 mol)를 첨가한 다음, Et_3SiH (9.9 g, 0.852 mol)를 첨가하였다. -30 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 암색 반응물을 -5 °C로 서서히 가온시켰다. TLC에 의해 완료되었음을 알았을 때, 포화 수성 K_2CO_3 을 첨가하여 반응을 쉐킷시켰다. H_2O 100 mL를 첨가한 후, 혼합물을 Et_2O 로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 회전 증발기를 이용하여 농축한 후, 3-브로모-4'-에틸디페닐메탄 (11.17 g, 95%)을 담황색 오일로서 수득하였으며, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

실시예 9메틸-1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)- α -D-글루코피라노시드의 제조

3-브로모-4'-에틸디페닐메탄 (미국 일리노이주 시카고에 소재하는 오스틴 케미칼즈 (Austin Chemicals)로부터 수득 함) 895.0 g, 테트라히드로푸란 1.6 L 및 톨루엔 6.5 L를 불활성 질소 분위기하에 20 L의 반응 용기에 첨가하고, -80 °C로 냉각시켰다. n-부틸리튬 1.4 L를 반응 온도를 약 -80 °C로 유지하면서 30 분에 걸쳐 반응 용기에 첨가하였다. 반응이 완료 될 때까지 불활성 분위기를 유지하면서 반응 혼합물을 교반하여 3-리튬-4'-에틸-디페닐메탄을 수득하였다.

반응 혼합물을 실시예 7에서 제조된 2,3,4,6-테트라-O-(트리메틸실릴)-D-글루코노-1,5-락톤과 합하고, 불활성 분위기에서 -80 °C로 30 분 동안 교반하였다.

반응 용기의 온도를 -60 °C 미만으로 유지하면서 상기 제조된 리튬치환된 중간체 화합물을 30 분에 걸쳐 메탄술폰산 443.0 g (4.61 mol)의 용액 및 메탄올 7.2 L과 합하여 메틸-1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)- α -D-글루코피라노시드를 76.9%의 수율로 제조하였다.

실시예 10메틸-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(4'-에틸디페닐-메탄-3-일)- α -D-글루코피라노스의 제조

실시예 9에 따라 제조된 톨루엔 중의 메틸-1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)- α -D-글루코피라노시드의 60.2 mg/mL 용액 550 mL 및 4-(디메틸아미노)피리딘 0.1 g 을 불활성 질소 분위기하에 교반하면서 반응 용기에 첨가한 후, 온도를 약 35 °C 이하로 유지하면서 N,N'-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 84 mL 및 아세트산 무수물 40.9 mL을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 4 내지 7 시간 동안 교반하여 메틸-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(4'-에틸디페닐-메탄-3-일)- α -D-글루코피라노시드를 제조하였다.

하부 수성상의 pH가 3 이하가 될 때까지 17% 인산 330 mL를 사용하여 반응 혼합물을 쉐킷시켰다. 초과량의 산을 함유하는 하부 수성상을 폐기하였다.

풍부한 상부 유기상을 물 325 mL로 세척하였다. 유기상을 대기압에서 농축하여 메틸-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)- α -D-글루코피라노시드를 제조하였다.

이어서, 물 (1 당량) 1.5 mL 중의 아세트니트릴 232 mL를 15 °C 이하의 온도에서 반응 용기에 첨가하였다. 이어서, 반응 온도를 25 °C 이하로 유지하고, 4 내지 7 시간 동안 반응물을 교반하면서 트리에틸실란 40 mL 및 보론 트리플루오라이드 에테레이트 21.1 mL를 20 분에 걸쳐 반응 용기에 첨가하여 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)- β -D-글루코피라노스를 86%의 수율로 수득하였다.

실시예 111-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)- β -D-글루코피라노스의 제조

실시에 10에 따라 제조된 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스 2.0 g을 20 °C의 온도에서 에탄올 20 mL에 첨가한 후, 일수소화수산화리튬 0.83 g을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후, 물 10 mL를 첨가하였다. 6N 염산 2 mL를 첨가하여 pH를 5.5로 조정하였다.

생성된 용액을 5 mL의 부피로 증발시켜 (대부분 에탄올), 1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스를 제조하였다.

실시에 12

1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스 L-페닐알라닌 복합체의 제조

실시에 11에 따라 제조된 용액 중의 1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스를 L-페닐알라닌 0.63 g 및 물 45 mL와 혼합하였다. 혼합물을 83 °C로 가열한 다음, 60 °C로 교반하면서 냉각시켰다. 원래 투명한 용액이 고체가 존재한다는 증거가 되는 낮은 점도의 슬러리가 될 때까지 L-페닐알라닌 복합체의 시드(seed) 결정은 온도가 2 °C씩 떨어질 때마다 첨가하였다.

생성된 슬러리를 40 °C 내지 42 °C에서 4 시간 동안 교반한 다음, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 이어서, 슬러리를 여과하고, 세척하고 40 °C에서 건조하여 1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스-L-페닐알라닌 복합체를 수득하였다.

실시에 13

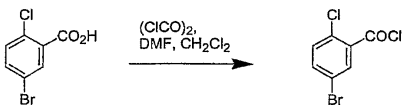
1-C-(6-클로로-4'-에톡시디페닐-메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스의 제조

5-브로모-2-클로로-4'-에톡시디페닐메탄으로 3-브로모-4'-에틸디페닐메탄을 대체한다는 점을 제외하고는, 실시에 9 내지 12에 기재된 바와 본질적으로 동일한 절차를 사용하여 1-C-(6-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스 및 이의 상응하는 L-페닐알라닌 복합체를 수득하였다.

별법으로, 1-C-(6-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스를 실시에 14 내지 21에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

실시에 14

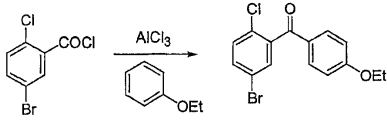
2-클로로-5-브로모벤조산 클로라이드의 제조



2-클로로-5-브로모벤조산 8.00 kg을 염화메틸렌 (염화메틸렌의 KF는 0.1% H₂O 미만임) 80.00 L 중에 현탁하고, DMF 0.02 L를 20 °C에서 첨가하였다. 옥살릴 클로라이드 5.18 kg을 서서히 첨가하고, 내부 온도를 25 °C 미만으로 유지하였다. 첨가는 약간 발열반응이었으며, HCl 및 CO₂의 기체가 발생하였다. 반응을 20 내지 25 °C에서 밤새 수행하여 투명한 용액을 수득하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 오일성 잔류물을 수득하고, 진공에서 40 °C로 탈기하였다. 2-클로로-5-브로모벤조산 클로라이드의 수율: 8.63 kg (33.98 mol, 100.0% 수율).

실시에 15

2-클로로-5-브로모-4'-에톡시벤조페논의 제조



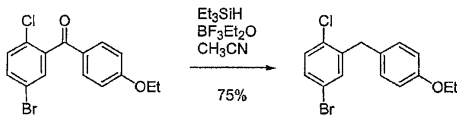
염화메틸렌 65.32 L를 반응기에 충전시킨 다음 염화알루미늄 7.44 kg을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 페넨톨 6.81 kg을 온도를 0 내지 5 °C로 유지하면서 서서히 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 진행하기 전에 15 내지 20 분 동안 교반하였다.

별도의 반응기에서 2-클로로-5-브로모벤조산 클로라이드 14.16 kg을 염화메틸렌 25.49 L로 희석하였다. HPLC 분석을 위해 샘플을 취하였다. 이 용액을 온도가 0 내지 5 °C로 유지되는 속도로 상기 제조된 혼합물에 첨가하였다. 적색 용액을 수득하였다. 혼합물을 0 내지 5 °C에서 교반하고, HPLC를 위해 샘플을 취하고, 매 45 분마다 MeOH로 켄칭시켰다. 메틸 에스테르가 1 AP (영역 % 순도) 미만이면 반응이 완료된 것으로 간주하였다. 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서 첨가하고, 2M HCl 32.66 L와 얼음 16.33 kg의 혼합물로 냉각시켜 이를 켄칭시켰다. 온도를 25 °C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 20 내지 25 °C로 20 분 동안 교반한 다음 상을 분리하였다. 유기상은 약간 흐렸다. 유기상을 2M HCl 26.13 L로 세척하고, 합한 수성상을 염화메틸렌 13.06 L로 추출하였다. 상기 단계로부터 합한 유기층을 중탄산나트륨 포화수용액 39.19 L로 2회 세척한 다음, 매회 30 분 이상 동안 교반하였다. 이어서, 합한 유기층을 염화메틸렌 13.06 L로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 19.6 L로 최종적으로 세척하였다. 유기상을 농축하여 진공하에 건조시키고, 잔류물을 에탄올 32.66 L로 50 내지 60 °C에서 용해시켰다. 물 13.06 L를 서서히 첨가하자, 이 시점에서 결정화가 시작되었다.

슬러리를 1 시간 동안 20 내지 25 °C에서 교반한 다음, 추가로 물 6.53 L를 1 시간 동안 계속 교반하면서 첨가하였다. 침전물을 수집하고, 케이크를 물/에탄올 (2:1, 미리 -5 °C로 냉각시킴)의 총량 23.52 L로 부분씩 세척하였다. 생성물을 최종 물 함량이 0.1% 미만이면 되도록 건조하여 표제 벤조페논 17.31 kg (91.3 %)을 수득하였다. 생성물은 파라-이성질체 및 오르토-이성질체의 혼합물 (비율 93:7)이었다. 목적하지 않은 오르토-이성질체를 후속적인 반응 단계에서 제거하였다.

실시예 16

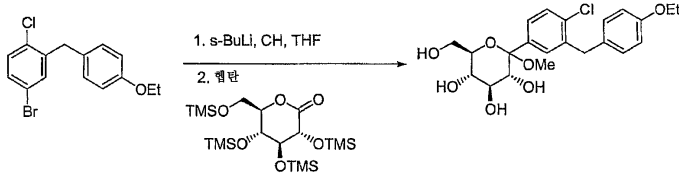
2-클로로-5-브로모-4'-에톡시디페닐메탄의 제조



2-클로로-5-브로모-4'-에톡시벤조페논 10.81 kg을 아세트니트릴 109.72 L 중에 용해시키고, 용액을 10 °C로 냉각시켰다. 트리에틸실란 9.99 kg을 첨가하고, HPLC를 위해 샘플을 취하였다. 보론 트리플루오라이드 에테레이트 12.18 kg을 서서히 첨가하고, 반응 온도를 20 °C 미만으로 유지하였다 (일반적으로, 첨가 후 온도는 가열 없이 20 내지 25 °C로 상승될 수 있음). 반응 혼합물을 통상적인 냉각으로 이 온도에서 교반하고, 반응이 완료될 때까지 매 시간마다 HPLC 분석을 위해 샘플을 취하였다. 반응하는 동안 침전물이 형성되었다. 잔류하는 출발 물질의 양이 0.1 AP 미만이면 될 때 (4 내지 6 시간 후), 반응이 완료된 것으로 고려하였다. MTBE 47.01 L를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액 47 L로 2회 세척하였다. 합한 수성상을 MTBE 15.67 L로 추출하고, 합한 유기상을 염수 15.67 L로 세척하였다. 유기상을 농축하여 진공하에서 건조시켰다. 이어서, 반고체 잔류물을 가열하면서 에탄올 21.55 L 중에 용해시켰다. 용액을 시딩하여 20 내지 25 °C에서 밤새 냉각하면서 결정화시켰다. 이 단계의 마지막에서, 슬러리를 0 °C로 1 시간 동안 교반하였다. 침전물을 수집하고, 케이크를 미리 냉각된 에탄올 (-5 내지 0 °C) 3.92 L로 2회 세척하였다. 생성물을 진공에서 40 °C로 일정한 중량으로 건조시켰다 (최종 물 함량: KF < 0.08 %). 수율: 표제 화합물 7.80 kg (23.97 mol, 75.3%).

실시예 17

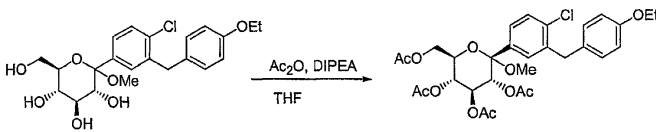
메틸-1-C-(2-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)-α-D-글루코피라노스의 제조



2-클로로-5-브로모-4'-에톡시-디페닐메탄 11.97 kg의 용액을 120 L THF를 함유한 제1 반응기에 충전시켰다. HPLC을 위해 샘플을 취한 다음, 용액을 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 제2 반응기에서 2,3,4,6-테트라-O-트리메틸실릴-D-글루코노락톤 17.16 kg을 헵탄 87 L 중에 용해시키고, 용액을 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 제1 반응기에 s-BuLi 23.15 kg (시클로헥산 중 12%)을 반응 온도가 $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ 를 넘지 않는 속도로 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 1 시간 동안 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 교반한 다음, HPLC를 위해 샘플을 취하였다. 샘플링하는 동안 습기와 접촉하지 못하도록 주의하였다 (이 시점에서 출발 물질의 함량이 3 AP 미만으로 측정되는 경우 반응은 다음 단계로 계속될 것이나, 그렇지 않은 경우 추가 s-BuLi이 필요할 수 있음). 반응기 하나의 함유물을 냉각된 라인 ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$)을 통해 온도가 $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ 를 넘지 않는 속도로 냉각된 제2 반응기 ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$)에 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 제2 반응기에서 혼합물을 30 분 동안 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 교반한 다음, HPLC를 위해 샘플을 취하였다. 완료될 때까지 샘플링을 매 시간 마다 반복하였다. 2개의 연속적으로 수행된 샘플에서 AP에 어떠한 변화도 관찰되지 않을 때 반응이 완료된 것으로 간주하였다. 혼합물을 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 가온한 다음, 물 100 L를 매우 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 격렬하게 교반한 다음, 상을 분리하고 수성상을 MTBE 35 L로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 35 L로 세척하였다. 이어서, 유기상을 오일성 잔류물로 농축하고, 진공에서 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 조심스럽게 탈기하여 모든 휘발물을 제거하였다. 오일성 잔류물을 메탄올 100 L 중에 용해시키고, 메탄술폰산 1.72 kg을 서서히 첨가하였다 (이 단계에서 반응 온도가 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 증가될 수 있음). 반응 혼합물을 약 12 시간 동안 20 내지 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 교반한 다음, 3 시간 동안 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고, HPLC를 위해 샘플을 취하였다. HPLC 크로마토그램에서 2개의 피크가 95:5 내지 90:10 비율로 관찰되었다. 주요 화합물이 생성물에 상응하는 것으로 확인되었다. 트리에틸아민 2.49 kg을 첨가하고, 혼합물을 진공에서 오일성 잔류물로 농축하였다. 이 잔류물을 에틸 아세테이트 150 L 중에 용해시키고, 용액을 물 50 L로 2회 세척하였다. 유기상을 진공에서 오일성 잔류물로 농축시키고, 조심스럽게 탈기하여 모든 휘발물을 제거하였다. 오일성 잔류물을 톨루엔 37 L 중에 용해시키고, 톨루엔 용액을 헵탄 300 L에 서서히 첨가하였다. 생성물을 침전시키고; 현탁액을 3 분 동안 교반하였다. 침전물을 수집하고, 케이크를 매우 소량의 헵탄으로 세척하였다. 이어서, 순환 공기에서 일정한 중량으로 건조시켰다. 수율: 표준 화합물 12.63 kg (28.78 mol; 78.3%).

실시예 18

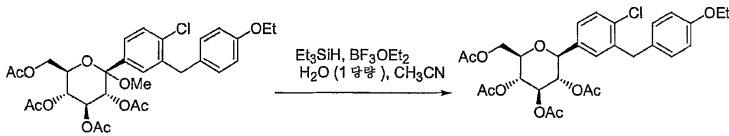
메틸-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(2-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)- α -D-글루코피라노스의 제조



메틸-1-C-(2-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)- α -D-글루코피라노시드 6.0 kg을 THF 30 L 중에 용해시키고, DIPEA 13.04 kg 및 DMAP 0.06 kg을 첨가하였다. HPLC를 위해 샘플을 취하였다. 혼합물을 0 내지 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 아세트산 무수물 9.14 kg을 온도가 $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 를 넘지 않는 속도로 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 1.5 시간 동안 0 내지 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 교반한 다음, HPLC를 위해 샘플을 취하였다. 미리 냉각된 ($5\text{ }^{\circ}\text{C}$) MTBE 30 L를 첨가하고, 혼합물을 얼음물 30 L로 세척한 다음, 약 30 분 동안 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. 층을 분리하고, 수성층을 MTBE 12 L로 추출하였다. 합한 유기상을 연속적으로 10% 수성 인산 12 L로 세척한 다음 중탄산나트륨 포화수용액 12 L로 2회 세척하고, 염수 8L로 세척하였다. 용매를 진공에서 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 증발시키고, 오일성 잔류물을 조심스럽게 탈기하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율: 7.52 kg (12.39 mol, 90.6%).

실시예 19

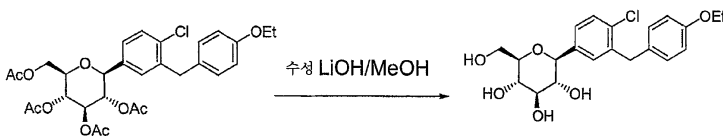
2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(2-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)- β -D-글루코피라노스의 제조



메틸-2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(2-클로로-4'-에톡시디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노시드 (조심스럽게 탈기하였음, 잔류성 MTBE 없음) 5.01 kg을 아세토니트릴 25 L에 용해시켰다 (전형적으로, 용액의 물 함량은 K.F에 의해 0.02 내지 0.07%이어야 함; 보다 높은 함량은 물에 대한 보정을 요구할 수 있음). 혼합물을 10 °C로 냉각시키고, 물 0.15 L를 첨가하였다. 트리에틸실란 3.04 kg을 첨가한 다음, HPLC를 위해 샘플을 취하였다. 보른 트리플루오라이드 에테레이트 2.34 kg을 내부 온도가 15 °C를 넘지 않는 속도로 첨가하였다 (첨가를 완료한 후, 온도는 전형적으로 약 25 °C로 증가함. 통상적인 가열 또는 냉각이 필요할 수 있으며, 반응 시간은 일반적으로 약 18 내지 20 시간임). 출발 물질의 90% 이상이 전환될 때까지 계속 교반하였다 (주의: 추가 TES 및 BF₃·Et₂O가 필요할 수 있음). 혼합물을 15 °C로 냉각시키고, MTBE 25 L 및 중탄산나트륨 포화수용액 14.7 L를 첨가하였다. 혼합물을 20 분 동안 교반하고, 상을 분리하고, 유기상을 추가 중탄산나트륨 포화수용액 14.7 L로 세척하였다. 합한 수성상을 MTBE 6 L로 추출하고, 합한 유기상을 염수 9 L로 세척하였다. 유기상을 고체 잔류물로 농축하였다. 이어서, 잔류물을 에탄올 40 L 중에 50 내지 60 °C에서 용해시켰다. 활성탄소 0.5 kg을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 10 분 동안 교반하였다. 뜨거운 용액을 폴리쉬(polish) 여과하고, 케이크를 뜨거운 에탄올 4.4 L로 세척하였다. 용액을 3 시간 내에 실온으로 냉각시킨 다음, 0 °C로 냉각시키고, 1 시간 동안 교반하였다. 침전물을 수집하고, 케이크를 냉각된 (0 내지 5 °C) 에탄올로 세척하였다. 생성물을 진공에서 40 °C로 일정한 중량으로 건조시켰다. 수율: 표제 화합물 3.10 kg (5.36 mmol, 65.0%).

실시예 20

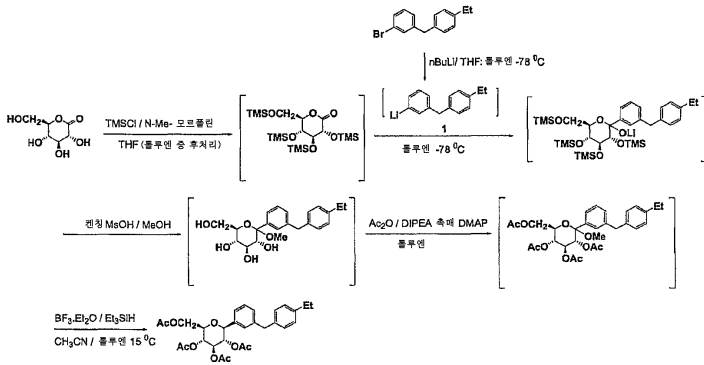
1-C-(2-클로로 4'-에톡시디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스의 제조



2:3:1의 THF/MeOH/H₂O 480 mL 중의 예를 들어, 실시예 19에 따라 제조된 테트라아세틸화 β-C-글루코시드 (27.2 g, 49 mmol)의 교반된 용액에 LiOH 일수화물 (2.3 g, 57 mmol)을 20 °C에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 휘발물을 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. EtOAc (300 mL) 중에 용해시킨 후 잔류물을 염수 (150 mL)로 1회, 5% 수성 KHSO₄ 10 mL를 함유하는 염수 (50 mL)로 1회, 마지막으로 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 휘발물을 회전 증발기를 이용하여 제거하고, 생성된 오일을 최소량의 CH₂Cl₂로부터 다시 증발시켜 유리질의 회백색 고체로서 목적하는 표제 C-아릴글루코시드 20.4 g을 수득하였다.

실시예 21

A. 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(4'-에톡시디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스의 단축된 제조



D-글루코노-1,5-락톤 35 kg을 열전대, 기계적 교반기 및 첨가 깔때기를 장착한 하스텔로이 (hastelloy) 반응기에 충전시켰다. 이어서, THF (무수) 344.8 kg을 첨가하였다. 후속적으로, 4-메틸모르폴린 (약 8 당량) 146.5 kg을 동일한 반응 혼합물에 첨가하고, 슬러리를 5 °C로 냉각시켰다. 트리메틸실릴클로라이드 (6 당량) 110.9 kg을 첨가하고, 슬러리를 15 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 0.5 시간에 걸쳐 30 내지 35 °C로 가온시켰다. 5 시간 후, 반응이 완료되었다 (GC로 측정됨). 반응 혼합물을 0 내지 5 °C로 냉각시킨 다음, 톨루엔 454.1 kg을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 물 700 kg으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 10 내지 15 분 동안 교반하고, 상을 분리하였다. 이어서, 바닥 수성층을 제거하였다. 유기 용액에 물 260 kg 중 NaH₂PO₄ 13.0 kg의 용액을 충전하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 교반한 다음, 생성된 수성상을 다시 분리하였다. 바닥 수성층을 제거하고, 물 273 kg을 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 생성된 수성상을 분리하였다. 톨루엔 중 실릴화 생성물의 용액의 KF가 0.05% 물 미만일 때까지 유기 용액을 감압하에 (전형적으로 23 내지 25 in Hg) 40 내지 60 °C에서 증류시켰다. 필요한 경우, 무수 톨루엔을 첨가하거나 증류시켜 실릴화 생성물의 농축액을 약 0.1 g/mL로 조정하였다. 제1 단계로부터의 2,3,4,6-테트라-O-트리메틸실릴-D-글루코노락톤의 수율은 생성물의 표준 곡선을 기초로 한 GC 분석 (GC법)에 의해, 또는 감압하에 용매를 제거하여 건조함으로써 측정된 것으로 91 내지 98%이었다. 열전대, 기계적 교반기 및 첨가 깔때기를 장착한 또다른 반응기에 5-브로모-4'-에틸디페닐메탄 44.8 kg을 충전하였다. 이어서, 무수 THF 78.8 kg을 첨가한 후 톨루엔 281 kg을 첨가하였다. 반응기를 -70 °C 미만으로 냉각시켰다. n-BuLi 약 48.9 kg을 첨가하였다 (헥산 중 2.5 M). 용액을 N₂하에 -70 °C 미만에서 리튬치환이 HPLC 분석에 의해 완료된 것으로 측정될 때까지 교반하였다. 이어서, 5-브로모-4'-에틸디페닐메탄으로부터 유도된 이 리튬화 음이온 용액을 상기 제조된 2,3,4,6-테트라-O-트리메틸실릴-D-글루코노락톤의 냉각된 용액에 온도가 -70 °C 미만으로 유지되는 속도로 첨가하였다. 혼합물을 30 분 이상 -70 °C 미만에서 교반하고, HPLC 샘플을 취하여 반응 완료를 확인하였다. 온도를 -60 °C 미만으로 유지하면서 MeOH 334 kg 중 CH₃SO₃H (1.4 당량)의 용액 22.2 kg을 충전하였다. HPLC 분석을 위해 샘플을 취하여 반응 혼합물 50 μl를 CH₃CN 10 mL로 켄칭함으로써 수행되는 메틸 글리코시드화의 완료를 확인하였다. 반응이 완료된 것으로 측정되었을 때, 이를 수성 중탄산나트륨 (물 220 kg 중 NaHCO₃ 11 kg)을 첨가하여 켄칭시켰다. 생성물을 함유한 풍부한 유기층을 물 220 kg으로 세척하고, 상을 분리한 다음 수성상을 합하였다. 합한 수성층을 에틸 아세테이트 223 kg으로 추출하였다 (이 단계는 필요한 경우 수행함). 생성물이 풍부한 유기층을 합하고, 용매를 감압하에 (전형적으로 약 25 in Hg) 35 내지 60 °C에서 용액의 KF가 물 0.07% 미만일 때, EtOAc의 양이 GC 분석으로 측정하여 톨루엔의 1 % 미만일 때까지 증발시켰다.

상기 방법을 사용하여 수행된 커플링으로부터의 생성물의 수율은 72 내지 89 M%의 범위이고; 이 농도는 생성물의 표준 곡선을 기초로 HPLC 분석에 의해 측정되었다.

메틸글리코시드의 용액에 DMAP 0.11 kg, 디이소프로필에틸 아민 64.33 kg 및 아세트산 무수물 45.56 kg을 충전하였다. 용액을 HPLC 분석으로 반응이 완료된 것으로 측정될 때까지 35 °C 이하에서 교반하였다. 중간체 아세틸화 종의 영역 백분율 (AP)이 테트라-아세틸화 생성물의 영역의 2% 이하일 때 반응이 완료된 것으로 판단하였다. 이 단계를 위한 전형적인 반응 시간은 4 내지 7 시간이었다.

이어서, H₃PO₄ 용액 (물 528 kg 중 48.44 kg)을 반응기에 충전하였다. 생성된 하부 수성층의 pH는 3 이하였다 (pH가 3 이하가 아닌 경우, 추가 H₃PO₄를 목적하는 pH에 도달할 때까지 첨가할 수 있음). 반응물을 10 분 동안 교반한 다음, 상을 분리하였다. 바닥 수성상을 분리하고, 유기상을 물 245.54 kg으로 세척한 다음, 수성 세척층을 분리하였다. 유기 용액을 대기압에서 메틸-1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-α-D-글루코피라노시드 (아세틸화 중간체)의 4 내지 6 L/kg의 부피가 되도록 농축하였다.

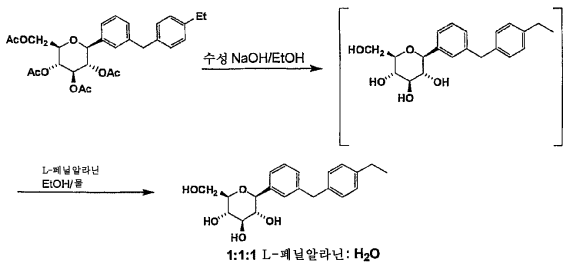
이어서, 아세틸화 중간체를 함유한 반응기를 아세트니트릴 174.8 kg 및 물 1.6 kg (아세틸화 중간체와 비교하여 1 몰 당량)으로 충전하였다. 이어서, 혼합물을 15 °C 이하로 냉각시키고, Et₃SiH 30.3 kg을 첨가하였다. 이어서, BF₃-Et₂O 24.5 kg (2.1 당량)을 온도를 15 °C 미만으로 유지하면서 20 분 이상에 걸쳐 충전하였다. HPLC 분석에 의해 판단하여 완료될 때까지, 약 4 내지 7 시간 동안 반응 혼합물을 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 20 °C 이하로 냉각시켰다. 2,2-디메톡시프로판의 요구량은 Et₃SiH의 잔류량을 측정하는 GC 분석 및 H₂O의 잔류량을 측정하는 KF에 기초하였다.

GC 분석에 의해 측정되는 Et₃SiH의 소멸이 완료될 때까지, 전형적으로 2 시간 미만 동안 반응 혼합물을 교반하였다. NaHCO₃의 수용액 (물 120.17 kg 중 NaHCO₃ 12.02 kg)을 수성상의 pH가 6 이상이 될 때까지 주위 온도에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 10 분 이상 교반하고, 상을 가라앉히고, 이 시점에서 하부 수성상을 제거하였다. 20% NaCl (물 120.17 kg 중 NaCl 24.03 kg)을 유기층에 충전하고, 수성상을 분리하였다. 이어서, 생성물이 풍부한 유기상을 대기압에서 대부분의 아세트니트릴이 제거될 때까지 증발시켰다.

톨루엔 223.49 kg을 충전하고, 반응기 온도가 112 °C 이상에 도달하고, 메틸-1-C-(4-에틸디페닐메탄-3-일)-α-D-글루코피라노시드의 농도가 4 내지 6 L/kg에 도달할 때까지 계속 증류시켰다. 온도를 70 °C 초과로 유지하면서, 헵탄 240 kg을 첨가하였다. 이어서, 용액을 1 시간 이상에 걸쳐 약 60 °C로 냉각시키고, 슬러리를 1 시간 이상 60±10 °C에서 유지하였다.

그 다음, 슬러리를 20±10 °C 온도로 1 시간 이상에 걸쳐 냉각시켰다. 이어서, 로바텔 원심분리기 (Robatel Centrifuge)에서 여과하고, 케이크를 헵탄 (57.7 kg) 2개 이상의 케이크 부피로 세척하였다. 습윤한 케이크를 진공하에 60 °C 이하에서 LOD가 0.2% 이하가 되도록 건조하여 표제 화합물 (86%, Lab HPLC: 99 AP) 40 kg 이상을 수득하였다.

B. 1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-α-D-글루코피라노스 L-페닐알라닌 복합체의 제조



물 68.70 kg을 기계적 교반기 및 질소 기체 유입구를 장착한 반응기에 충전하였다. 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-1-C-(4'-에틸디페닐-메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스 64.40 kg을 동일한 반응기에 충전하였다. EtOH (SDA-3A 190 검증) 62.44 kg을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 (20 °C) 질소 분위기하에 최소 회전으로 교반하였다.

0.1 N NaOH(수용액) (57.02 kg)을 실온에서 (중간 회전) 첨가하여 40 내지 50 °C로 서서히 가열한 다음, 용액 중 탈아세틸화 생성물의 공정내 HPLC AP가 97% 초과로 측정될 때까지 (용매선 및 시스템 피크 제외), 혼합물을 1 내지 2 시간 동안 교반하였다.

용액을 20 °C로 냉각시킨 다음, 탈이온수 154.56 kg을 실온에서 첨가하고, 이어서 용액 온도를 18 내지 25 °C로 조정하였다. 반응물을 1 시간 동안 교반하였다 (흐린 용액). 이어서, 진한 HCl (37%, 약 123.44 kg)을 첨가하여 pH를 6.3으로 조정하였다. L-페닐알라닌 20.20 kg을 첨가한 후, 물 충전액 141.68 kg을 첨가하였다. 슬러리를 75 °C로 가열하고, 투명한 용액을 폴리쉬 여과기에 통과시켰다. 뜨거운 (75 °C) 탈이온수 51.52 kg을 충전하여 여과 플라스크를 세정한 다음, 세척액을 반응 혼합물에 첨가하여 용매의 조성을 용액 중 약 12 부피% EtOH로 조정하였다. 슬러리를 75 °C로 가열한 다음, 투명한 용액을 약 57 °C로 냉각시켰다. 표제 화합물의 시드 결정 322 mg을 첨가하였다. 슬러리를 1 시간에 걸쳐 40 °C로 냉각시키고, 반응기 온도를 4 시간 동안 40 °C로 유지하였다. 슬러리를 2 시간에 걸쳐 18 내지 25 °C로 냉각시키고, 이 온도에서 12 내지 16 시간 동안 교반한 다음, 로바텔 원심분리 여과기를 통해 여과하였다. 여과기 케이크를 냉각된 (10 °C 미만) 물 322 kg으로 세척하여 부산물인 NaCl 및 NaOAc를 제거하였다. 세척액의 전도성이 0.001 Ω⁻¹ 미만이 될 때까지 물세척을 계속하였다. 여과기 케이크를 EtOAc 290 kg으로 세척하여 과량의 생성물을 제거하였다. 습윤한 케이크를 4 시간 이상

18 내지 25 °C에서 진공하에 건조한 다음, 12 시간 이상 40 °C에서 건조시켰다. 분취액의 KF 값이 물 2.8 내지 3.6%가 되었을 때 건조를 중단하였다. 1-C-(4'-에틸디페닐메탄-3-일)-β-D-글루코피라노스 L-페닐알라닌 복합체를 백색 고체 (54 내지 58 kg, 80 내지 88%)로서 분리하였다.

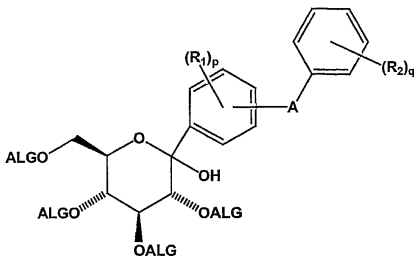
상기 논의는 단지 본 발명의 예시적인 실시양태를 개시하고 기재한다. 당업자는 상기 논의로부터, 첨부된 도면 및 청구항으로부터 다양한 변화, 변형 및 변이체가 하기 청구범위에서 한정된 바와 같은 발명의 정신 및 범위로 부터 벗어남 없이 본원에서 제조될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

(57) 청구의 범위

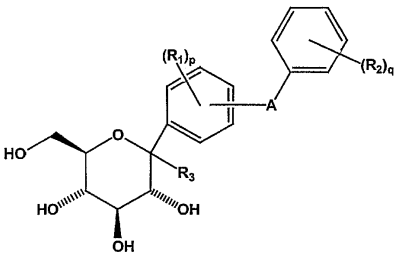
청구항 1.

- a) 산-불안정 보호기로 보호된 락톤으로부터 화학식 IV의 화합물을 형성하는 단계;
 - b) 화학식 IV의 화합물을 글루코시드화합과 동시에 산-불안정 보호기를 제거하여 화학식 V의 화합물을 형성하는 단계;
 - c) 화학식 V의 화합물을 아실화 시약과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 형성하는 단계;
 - d) 화학식 VI의 화합물을 환원시켜 화학식 VII의 화합물을 제공하는 단계;
 - e) 화학식 VII의 화합물로부터 아실 보호기를 제거하여 화학식 I의 화합물을 제공하는 단계
- 를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 복합체의 제조 방법.

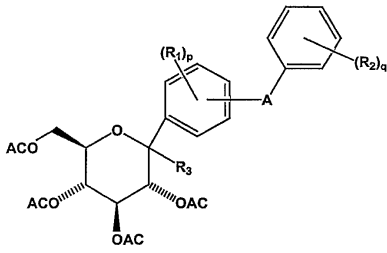
[화학식 IV]



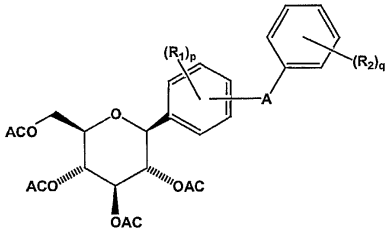
[화학식 V]



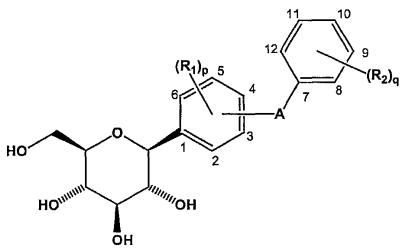
[화학식 VI]



[화학식 VII]



[화학식 I]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5이고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n 은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R₁기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

AC는 아실 보호기이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, p가 1 내지 2인 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, q가 1 내지 2인 방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, R₁이 수소, 알킬, 염소 및 불소로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, p가 1이고, R₁이 수소, 염소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 6.

제5항에 있어서, R₁이 4-위치에 존재하는 것인 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, R₂가 수소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 8.

제7항에 있어서, q가 1이고, R₂가 에틸, 에톡시 및 메틸티오로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, R₂가 4-위치에 존재하는 것인 방법.

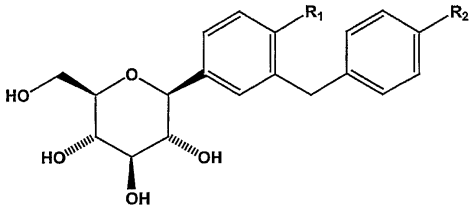
청구항 10.

제1항에 있어서, A가 3-위치에 위치하는 (CH₂)인 방법.

청구항 11.

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 화학식 IA의 화합물인 방법.

[화학식 IA]



식 중에서,

R₁은 수소, 알킬기 및 염소로부터 선택되고;

R₂는 수소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로부터 선택된다.

청구항 12.

제11항에 있어서, R₁이 수소이고, R₂가 에틸인 방법.

청구항 13.

제11항에 있어서, R₁이 염소이고, R₂가 에톡시인 방법.

청구항 14.

제11항에 있어서, R₁이 메틸이고, R₂가 메틸티오인 방법.

청구항 15.

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물을 1종 이상의 아미노산 복합체 형성 시약과 반응시켜 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 복합체를 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.

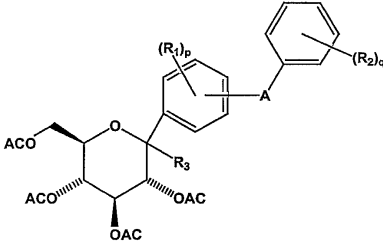
청구항 16.

제15항에 있어서, 아미노산이 L-페닐알라닌인 방법.

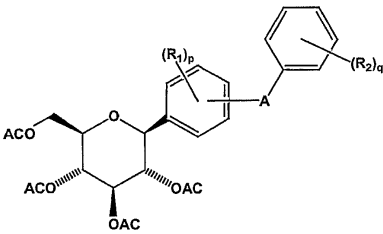
청구항 17.

화학식 VI의 화합물을 환원 시약과 반응시켜 화학식 VII의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, C-아릴 글루코시드 화합물의 형성 방법.

[화학식 VI]



[화학식 VII]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4의 정수이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5의 정수이고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n 은 1 내지 3의 정수임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

R₃은 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬티오기 및 알케닐티오기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

AC는 아실 보호기이다.

청구항 18.

제17항에 있어서, 환원 시약이 실릴 수소화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 환원 시약이 알킬실릴 수소화물인 방법.

청구항 20.

제17항에 있어서, 화학식 VI의 화합물과 환원 시약간의 반응을 활성화기(activating group)의 존재하에서 수행하는 것인 방법.

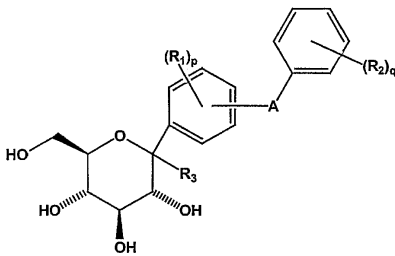
청구항 21.

제20항에 있어서, 활성화기가 루이스산(Lewis acid)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 22.

제17항에 있어서, 화학식 V의 화합물을 아실화 시약과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[화학식 V]



식 중에서,

R₁, R₂, R₃, p, q 및 A는 제18항에서 정의된 바와 같다.

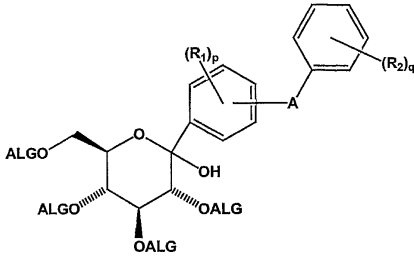
청구항 23.

제22항에서, 아실화 시약이 아실 유도체, 아실 할라이드, 아세틸 클로라이드, 산 무수물, 아세트산 무수물, 피로피온산 무수물, 및 이들의 배합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 24.

제22항에 있어서, 화학식 IV의 화합물을 글리코시드화 시약과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.

[화학식 IV]



식 중에서,

R₁, R₂, A, p 및 q는 상기 정의된 바와 같고;

ALG는 산 불안정 보호기이다.

청구항 25.

제24항에 있어서, 산 불안정 보호기가 메톡시메틸 에테르, 메틸티오메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르, 비스(2-클로로에톡시)메틸 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 테트라히드로티오피라닐 에테르, 4-메톡시테트라히드로피라닐 에테르, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 에테르, 테트라히드로푸라닐 에테르, 테트라히드로티오푸라닐 에테르, 1-에톡시에틸 에테르, 1-메틸-1-메톡시에틸 에테르, 2-(페닐셀레닐)에틸 에테르, t-부틸 에테르, 알릴 에테르, 트리페닐메틸 에테르, α-나프틸디페닐메틸 에테르, p-메톡시페닐디페닐 메틸 에테르, 트리알킬실릴 에테르, 트리메틸실릴 에테르, 트리에틸실릴 에테르, 이소프로필디메틸실릴 에테르, t-부틸디메틸실릴 에테르, t-부틸디페닐실릴 에테르, 및 이들의 배합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

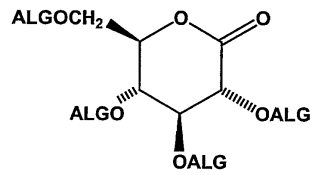
청구항 26.

제25항에 있어서, 산 불안정 보호기가 메톡시메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르, 테트라히드로피라닐 에테르, 트리메틸실릴 에테르, 이소프로필디메틸실릴 에테르, t-부틸디메틸실릴 에테르, t-부틸디페닐실릴 에테르, 및 이들의 배합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

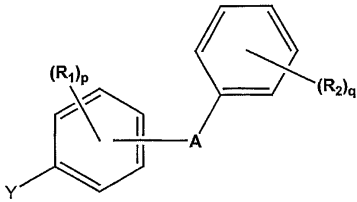
청구항 27.

제24항에 있어서, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.

화학식 II



[화학식 III]



식 중에서,

ALG, R₁, R₂, A, p 및 q는 상기 정의된 바와 같고,

Y는 금속이다.

청구항 28.

제27항에 있어서, Y가 알칼리 금속 및 알칼리 토금속으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 29.

제27항에 있어서, D-글루코노-1,5-락톤을 산 불안정 보호기 제공 시약과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.

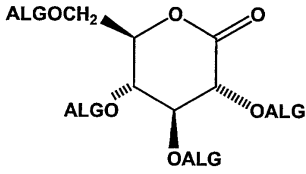
청구항 30.

제29항에 있어서, 산 불안정 보호기 제공 시약이 트리메틸실릴클로라이드, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포산, 메톡시메틸클로라이드, 디히드로푸란, 벤질옥시메틸클로라이드, 트리에틸실릴클로라이드 및 테트라히드로피란으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

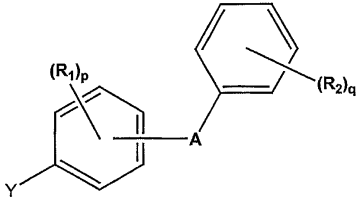
청구항 31.

화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 IV의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 IV의 중간체 화합물의 제조 방법.

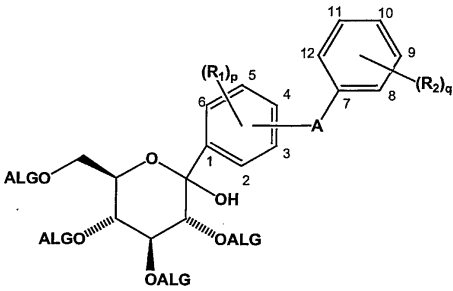
[화학식 III]



[화학식 III]



[화학식 IV]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5이고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n 은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R₁기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

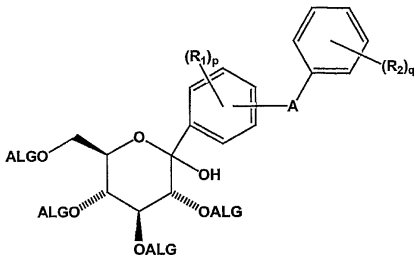
ALG는 산 불안정 보호기이고;

Y는 금속이다.

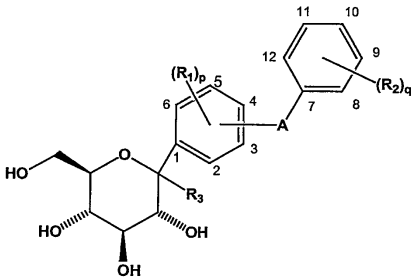
청구항 32.

화학식 IV의 화합물을 글리코시드화 시약과 반응시켜 화학식 V의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 V의 중간체 화합물의 제조 방법.

[화학식 IV]



[화학식 V]



식 중에서,

R₁은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R₂는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q는 1 내지 5이고;

R₃은 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬티오기 및 알케닐티오기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 (CH₂)_n (여기서, n은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R₁은 브롬이 아니고,

R₁ 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R₁기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R₁기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

ALG는 산 불안정 보호기이다.

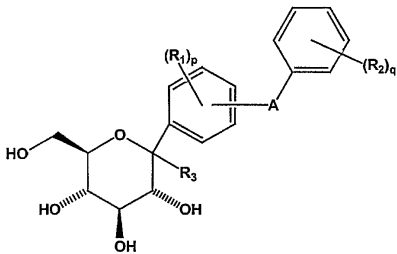
청구항 33.

제32항에 있어서, 화학식 V의 화합물을 반응 혼합물로부터 분리하는 것을 추가로 포함하는 방법.

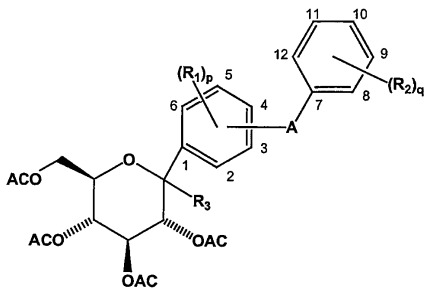
청구항 34.

화학식 V의 화합물을 아실화 시약과 반응시켜 화학식 VI의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 VI의 중간체 화합물의 제조 방법.

[화학식 V]



[화학식 VI]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5이고;

R_3 은 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬티오기 및 알케닐티오기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n 은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

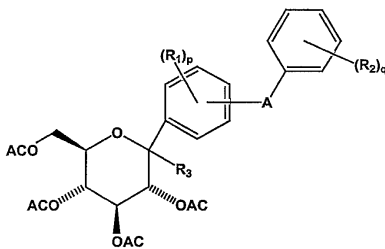
브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

AC는 아실 보호기이다.

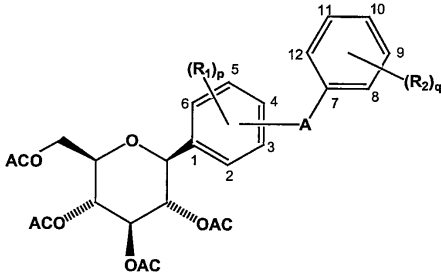
청구항 35.

화학식 VI의 화합물을 환원시켜 화학식 VII의 화합물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 VII의 중간체 화합물의 제조 방법.

[화학식 VI]



[화학식 VII]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아틸티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5이고;

R_3 은 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬티오기 및 알케닐티오기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n 은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

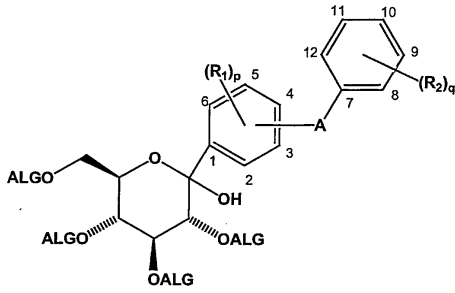
브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

AC는 아실 보호기이다.

청구항 36.

화학식 IV의 화합물.

[화학식 IV]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5이고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n 은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

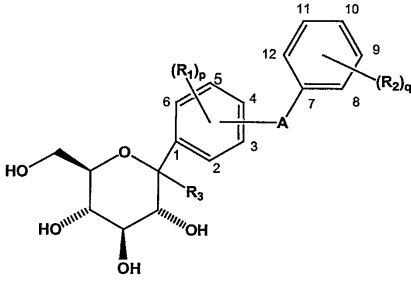
브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

ALG는 산 불안정 보호기이다.

청구항 37.

화학식 V의 화합물.

[화학식 V]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 은 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5이고;

R_3 은 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬티오기 및 알케닐티오기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n 은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

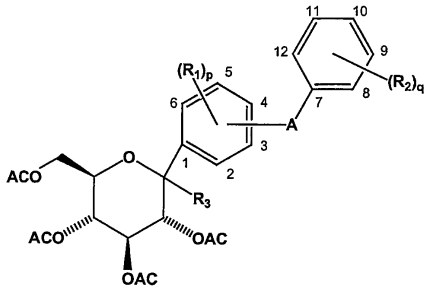
브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니다.

청구항 38.

화학식 VI의 화합물.

[화학식 VI]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아릴티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5이고;

R_3 은 알콕시기, 알케닐옥시기, 알킬티오기 및 알케닐티오기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n 은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

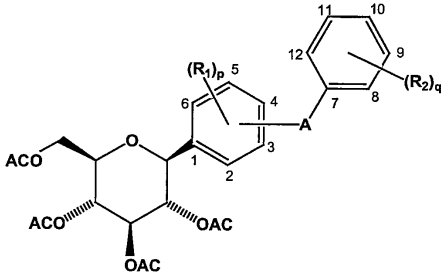
브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

AC는 아실 보호기이다.

청구항 39.

화학식 VII의 화합물.

[화학식 VII]



식 중에서,

R_1 은 수소, 히드록시기, 브롬, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기 및 아틸티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 p 는 1 내지 4이고, 단 브롬, 염소 및 불소가 존재하는 경우에 이들은 3-, 4- 및 5-위치 중 한 곳 이상에만 존재하고;

R_2 는 수소, 히드록시기, 염소, 불소, 알킬기, 알콕시기 및 알킬티오기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 q 는 1 내지 5이고;

A는 공유 결합, O, S, NH 및 $(CH_2)_n$ (여기서, n 은 1 내지 3임)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단

A가 4-위치에 존재하는 경우, R_1 은 브롬이 아니고,

R_1 중 하나가 브롬일 때,

A가 3- 또는 6-위치에 존재한다면, 브롬은 5-위치에 존재하고,

A가 2- 또는 5-위치에 존재한다면, 브롬은 3-위치에 존재하고,

브롬이 3-위치에 존재하고, A가 2- 또는 5-위치에 존재하는 경우, 4- 및 6-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고,

브롬이 5-위치에 존재하고, A가 3- 또는 6-위치에 존재하는 경우, 2- 및 4-위치의 R_1 기는 동일하며, 브롬, 염소 또는 불소가 아니고;

AC는 아실 보호기이다.

청구항 40.

제1항에 있어서, 단계 (a) 내지 단계 (e)가 동일계내에서 수행되는 것인 방법.