



등록특허 10-2075885



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년02월11일
(11) 등록번호 10-2075885
(24) 등록일자 2020년02월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 15/26 (2006.01) *C07H 19/02* (2006.01)
C07H 19/056 (2006.01) *C07H 7/02* (2006.01)
C07H 7/04 (2006.01) *C07H 7/06* (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07H 15/26 (2013.01)
A61K 31/7048 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7019548

(22) 출원일자(국제) 2013년12월18일
심사청구일자 2018년12월18일

(85) 번역문제출일자 2015년07월17일

(65) 공개번호 10-2015-0097752

(43) 공개일자 2015년08월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/076086

(87) 국제공개번호 WO 2014/100158

국제공개일자 2014년06월26일

(30) 우선권주장

61/738,620 2012년12월18일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20120309701 A1

WO2011050323 A1

Helvetica Chimica Acta, 1996, 제79권, 페이지
2004-2022

전체 청구항 수 : 총 24 항

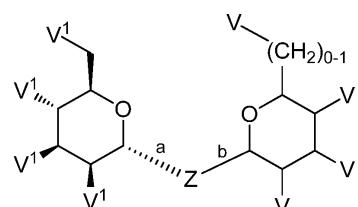
심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 세균 감염 치료용 만노스 유도체

(57) 요 약

본 발명은 세균 감염의 치료 또는 예방에 유용한 화합물에 관한 것이다. 이를 화합물은 화학식 I를 갖는다. 본 발명은 또한 상기 화합물을 함유하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 세균 감염의 치료에 있어서의 상기 조성물의 사용 방법을 제공한다. 마지막으로, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 I



(52) CPC특허분류

A61K 31/7056 (2013.01)
C07H 19/02 (2013.01)
C07H 19/056 (2013.01)
C07H 7/02 (2013.01)
C07H 7/04 (2013.01)
C07H 7/06 (2013.01)

(72) 발명자

카디약 캐롤린

캐나다 큐씨 에이치2에이 2와이6 몬트리올 옥스퍼드 4376

레디 톰쿤타 자가네스와르

캐나다 큐씨 에이치9에이 3케이5 피에르퐁 베드퍼드 스트리트 12546

베일랜코트 루이

캐나다 큐씨 제이7케이 4비8 마스쿠쉬 류 데 퓨테 2775

겔랑 미셸

캐나다 큐씨 에이치9케이 1알4 피에르퐁 라그랑주 피에르퐁 18533

리우 빙캔

캐나다 큐씨 에이치4엠 2에이치9 몬트리올 생 오뱅 스트리트 204

디트리히 에블린

캐나다 큐씨 에이치7엔 4더블유8 라발 류 드오를리 17

발레 프레데릭

캐나다 큐씨 에이치2이 2쥐6 몬트리올 파피노 7272

마르텔 줄리앙

캐나다 큐씨 에이치3엘 2이3 몬트리올 #3 라쥬네스 스트리트 10129

푸아송 칼

캐나다 큐씨 에이치2엠 1비5 몬트리올 드 뢰번 이 스트 스트리트 1170

(30) 우선권주장

61/788,241 2013년03월15일 미국(US)
 61/874,501 2013년09월06일 미국(US)

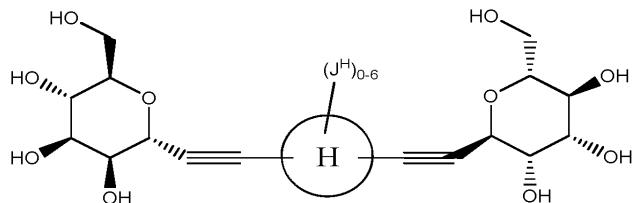
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 ID의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 ID



위의 화학식 ID에서,

환 H는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 혼테로원자를 임의로 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 방향족 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 혼테로원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 바이 사이클릭 방향족 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 혼테로원자를 임의로 갖는 10 내지 14원 트리사이클릭 방향족 환이고; 환 H는 0 내지 6개의 J^H로 임의로 치환되고,

J^H는 할로겐, -CN, -NO₂, X^J, Q^J 또는 X^J-Q^J이거나,

동일한 탄소 원자에 결합된 2개의 J^H는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께, -C=N-OH, -C(O)- 또는 환 HH를 임의로 형성하고;

환 HH는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 혼테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 모노사이클릭 환이고; 환 HH는, 1 내지 4개의 J^{HH}로 임의로 치환되고;

J^{HH}는 할로, CN, 옥소, X^J, Q^J 또는 X^J-Q^J이고;

X^J는 C₁-C₁₀ 지방족이고, 여기서, 상기 C₁-C₁₀ 지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, -NH, N(C₁-C₆지방족), -S-, -C(O)-, -C(=NOH)-, -S(O)-, -S(O)₂-, P 또는 P(O)로 임의로 대체되고; X^J는 0 내지 6개의 할로, OH 또는 C₁₋₄ 알킬로 임의로 치환되거나; 0 내지 1개의 CN으로 임의로 치환되며;

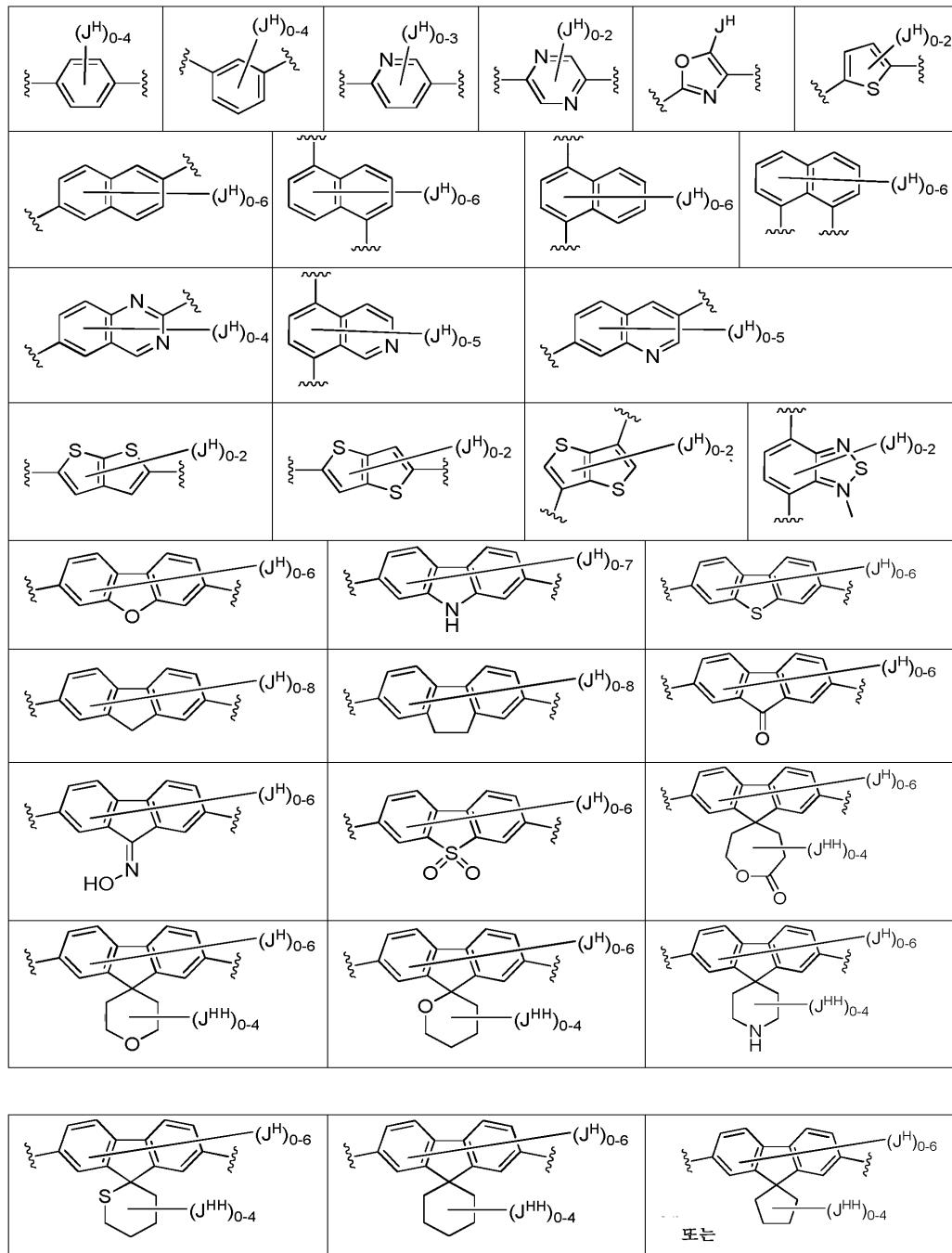
Q^J는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 혼테로원자를 임의로 갖는 3 내지 7원 모노사이클릭 포화, 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 혼테로 원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 포화, 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환이고; 여기서, 각각의 Q^J는 1 내지 6개의 할로, 옥소, CN, NO₂, 또는 C₁₋₆알킬로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C₁₋₆알킬의 3개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, -NH, N(C₁-C₆지방족), -S-, -C(O)-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로 임의로 대체된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 환 H는 폐닐, 나프틸, 티에닐, 이속사졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 인돌릴, 인다졸릴, 티에닐티 오페닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 벤조티아디아졸릴 또는 플루오레닐이고, 환 H는 0 내지 6개의 J^H로 임의로 치환 되는, 화합물.

청구항 3

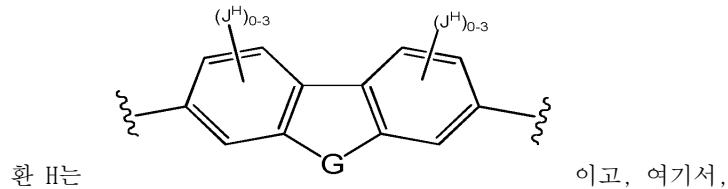
제1항에 있어서, 환 H는, J^H 및 J^{HH} 와 함께, 다음으로부터 선택되는, 화합물.



J^H 는 0 내지 3개의 할로 또는 0 내지 1개의 CN으로 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,



이고, 여기서,

G 는 O, S, S(O), S(O)₂, CF₂, C(J^{H1})(J^{H2}), -C(J^{H3})₂-C(J^{H4})₂- 또는 N(J^{H5})이고;

J^{H1} 은 H, OH 또는 C₁₋₆알킬이고, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, -NH-, -N(C₁-C₆지방족)-, -S-, -C(O)-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로 임의로 대체되고; J^{H1} 은 1 내지 3개의 OH로 임의로 및 독립적으로 치환되며;

J^{H2} 는 H, X^{JH}, Q^{JH} 또는 X^{JH}-Q^{JH}이고; J^{H2} 는 1 내지 3개의 OH로 임의로 치환되거나; 또는

J^{H1} 및 J^{H2} 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, C=N-OH, C=O 또는 환 HH를 형성하고;

X^{JH}는 C₁₋₆알킬이고, 여기서, C₁₋₆알킬의 3개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, -NH, N(C₁-C₆지방족), -S-, -C(O)-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로 임의로 대체되며;

Q^{JH}는 C₃₋₆사이클로알킬, 페닐, 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 혼테로원자를 갖는 5 내지 7원 모노사이클릭 혼테로사이클릴이며;

환 HH는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 혼테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 모노사이클릭 환이고; 여기서, 상기 환은 1 내지 4개의 J^{HH} 로 임의로 치환되며;

J^{HH} 는 할로, CN, X^J, Q^J 또는 X^J-Q^J이고;

J^{H5} 는 X^J, Q^J 또는 X^J-Q^J이고;

X^J는 C₁-C₁₀지방족이고, 여기서, 상기 C₁-C₁₀지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, -NH, N(C₁-C₆지방족), -S-, -C(O)-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로 임의로 대체되며; X^J는 0 내지 6개의 할로 또는 0 내지 1개의 CN으로 임의로 치환되고;

Q^J는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 혼테로원자를 임의로 갖는 3 내지 7원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 혼테로원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환이고; 여기서, 각각의 Q^J는 1 내지 6개의 할로겐, 옥소, CN, NO₂ 또는 C₁-C₆알킬로 임의로 치환되며, 여기서, C₁-C₆알킬의 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, -NH, N(C₁-C₆지방족), S, CO, S(O)- 또는 -S(O)₂-로 임의로 대체되고;

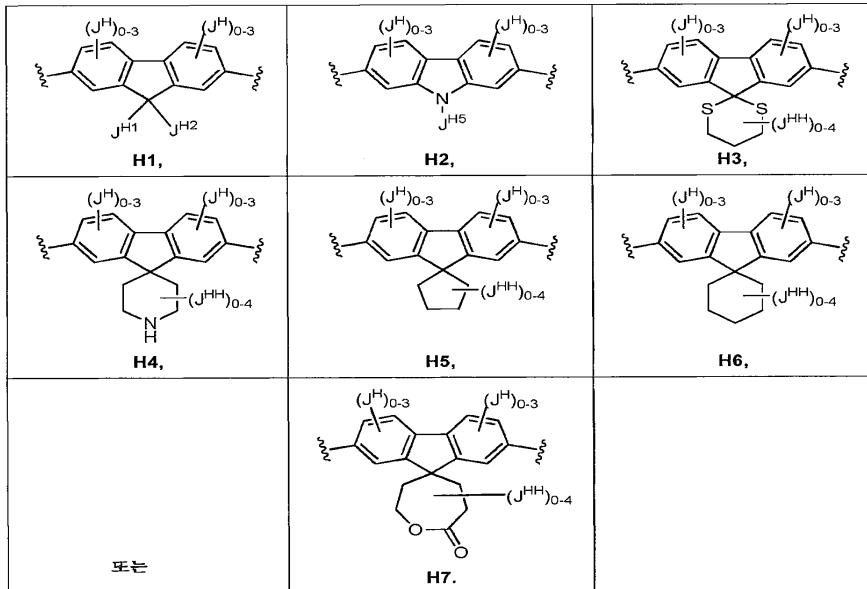
각각의 J^H , J^{H3} 및 J^{H4} 는 독립적으로 할로, CN, NO₂, 또는 C₁-C₁₀지방족이고, 여기서, 상기 C₁-C₁₀지방족의 3개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, -NH, N(C₁-C₆지방족), S, -C(O)-, -S(O)- 또는 SO₂-로 임의로 대체되고; 각각의 J^H , J^{H3} 및 J^{H4} 는 0 내지 2개의 할로, OH 또는 C₁₋₄알킬 또는 1개의 CN으로 독립적으로 및 임의로 치환되는, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 환 HH는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피페리디닐, 피페라지닐, 1,3-디티아닐 또는 테트라하이드로피라닐로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7

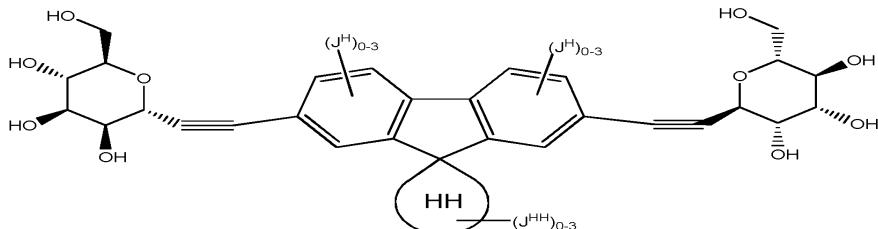
제5항에 있어서, 환 H는, 환 HH와 함께, 다음 화학식들 중의 하나로부터 선택되는, 화합물.



청구항 8

제7항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 ID-a를 갖는, 화합물.

화학식 ID-a



위의 화학식 ID-a에서,

환 HH는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 혼테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 모노사이클릭 환이고;

J^{HH} 는 X^J , Q^J 또는 X^J-Q^J 이고;

X^J 는 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6$ 지방족), $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2$ 로 임의로 대체되고; X^J 는 0 내지 6개의 할로 또는 0 내지 1개의 CN으로 임의로 치환되며;

Q^J 는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 혼테로원자를 임의로 갖는 3 내지 7원 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환이고; 여기서, 각각의 Q^J 는 1 내지 6개의 할로겐, CN, NO_2 또는 C_1-C_6 알킬로 임의로 치환되고, 여기서, 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, NH, $N(C_1-C_6$ 지방족), S, $C(O)$, $S(O)$ 또는 $S(O)_2$ 로 임의로

대체되며;

J^H 는 할로겐, CN, NO_2 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 지방족이고, 여기서, 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, NH, $\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 지방족), S, $\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2$ 로 임의로 대체된다.

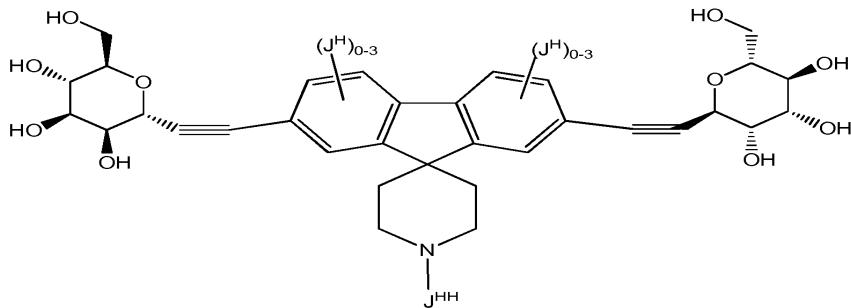
청구항 9

제8항에 있어서, 환 HH 는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로페라닐, 1,3-디티아닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 옥세파닐인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 ID-b를 갖는, 화합물.

화학식 ID-b



위의 화학식 ID-b에서,

J^{HH} 는 H, X^J , Q^J 또는 $\text{X}^J\text{-Q}^J$ 이고;

X^J 는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 지방족이고, 여기서, 상기 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O- , -NH , $\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 지방족), -S- , $\text{-C}(\text{O})\text{-}$, $\text{-S}(\text{O})\text{-}$ 또는 $\text{-S}(\text{O})_2$ 로 임의로 대체되며;

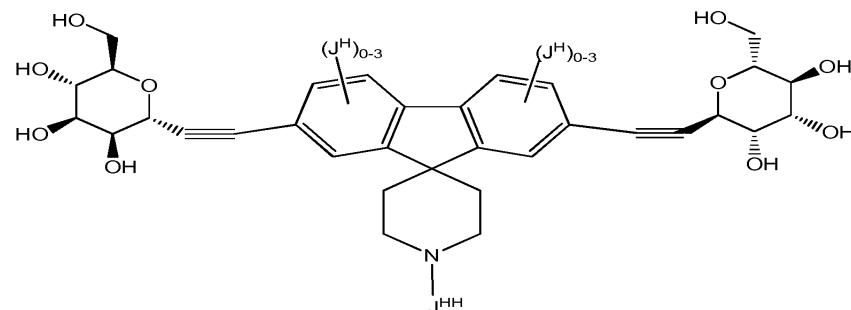
Q^J 는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 혼테로원자를 임의로 갖는 3 내지 6원 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환이고; 여기서, 각각의 Q^J 는 1 내지 3개의 할로겐, CN 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O, NH, $\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 지방족), S, $\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})$ 또는 $\text{S}(\text{O})_2$ 로 임의로 대체되며;

J^H 는 할로겐 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 알킬이다.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 ID-b를 갖는, 화합물.

화학식 ID-b



위의 화학식 ID-b에서,

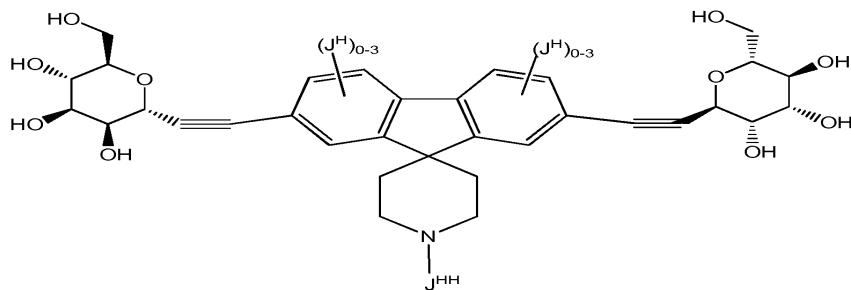
J^H 는 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬이고;

J^{HH} 는 H, $C(O)(C_{1-6}$ 알킬), $C(O)O(C_{1-6}$ 알킬), $S(O)_2(C_{1-6}$ 알킬), $C(O)(C_{3-6}$ 사이클로알킬), $C(O)(3$ 내지 6원 헤테로사이클릴), $C(O)(5$ 내지 6원 헤테로아릴), $C(O)-(C_{1-4}$ 알킬)-(5 내지 6원 헤테로아릴), 또는 $C(O)-(C_{1-4}$ 알킬)-(헤테로사이클릴)이고; 여기서, 상기 헤테로아릴 또는 헤�테로사이클릴은 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며; J^{HH} 는 OH, $O(C_{1-6}$ 알킬), 옥소, C_{1-6} 알킬, CN 또는 할로로 임의로 치환된다.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 ID-b를 갖는, 화합물.

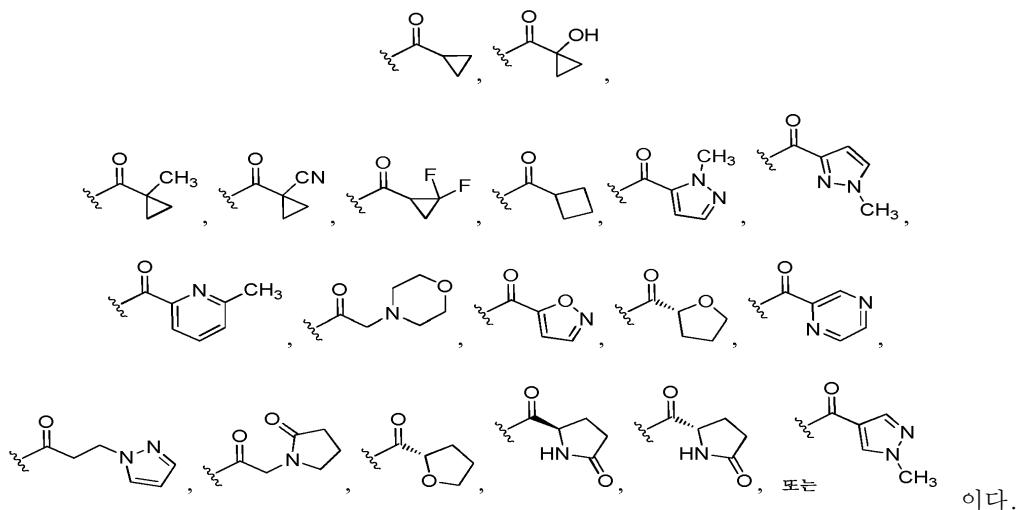
화학식 ID-b



위의 화학식 ID-b에서,

J^H 는 할로겐 또는 C_{1-4} 알킬이고;

J^{HH} 는 H, $C(O)CH_3$, $C(O)OC(CH_3)_3$, $C(O)OCH(CH_3)_2$, $C(O)OCH_2CH_3$, $C(O)OC(OH)(CH_3)_2$, $S(O)_2CH_3$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)C(CH_3)_3$, $C(O)CH(CH_3)OCH_3$,

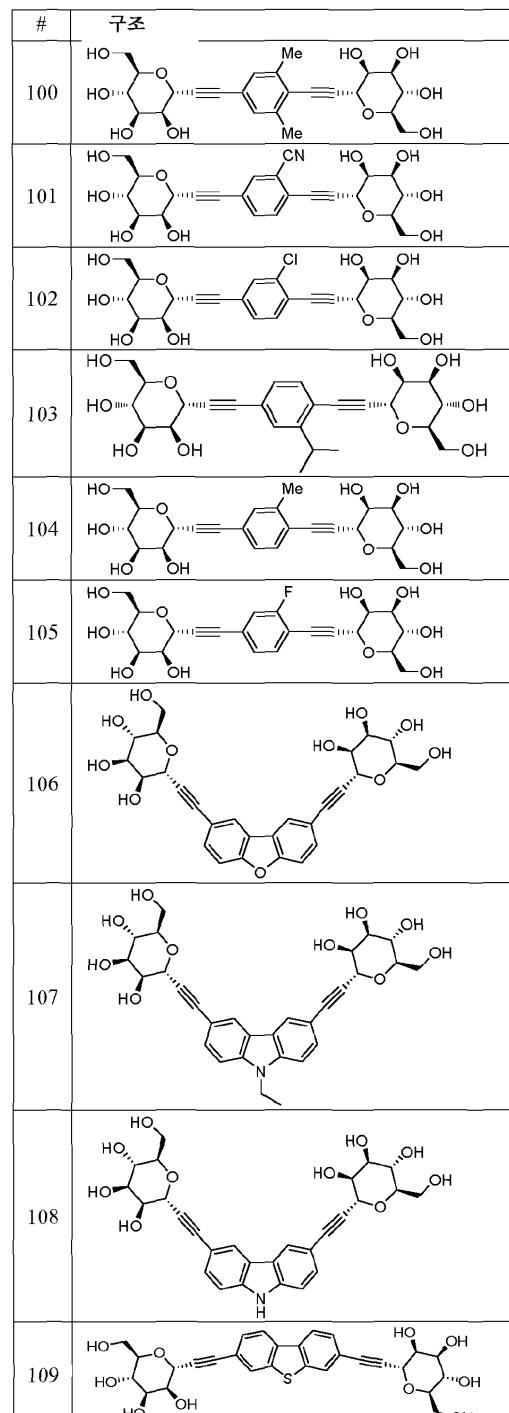
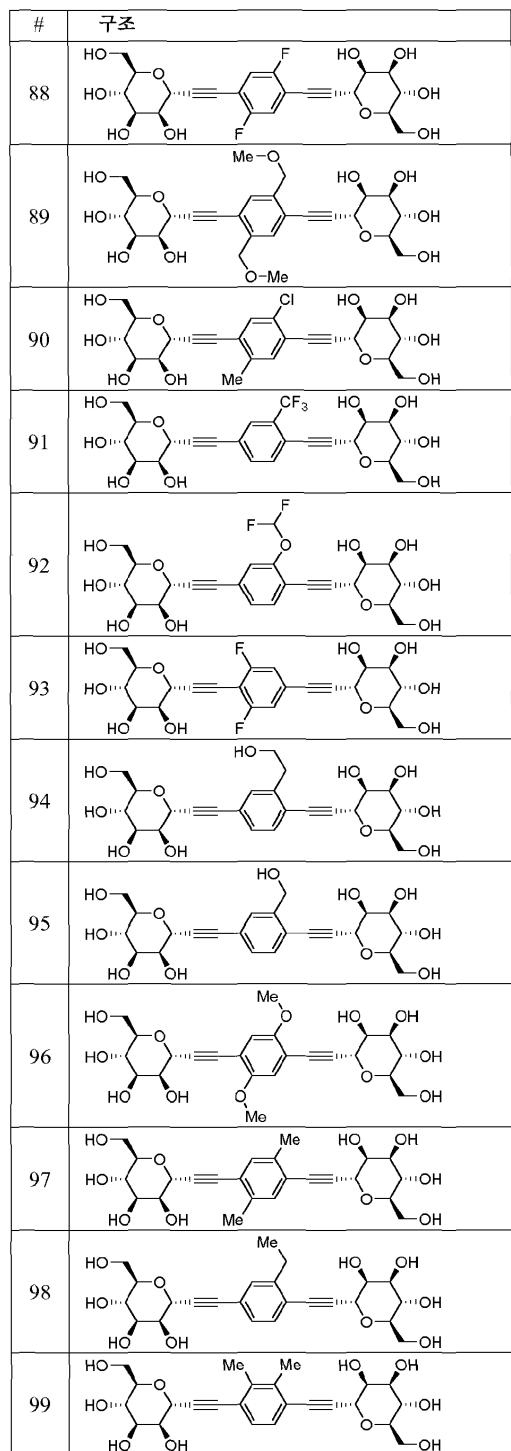


청구항 13

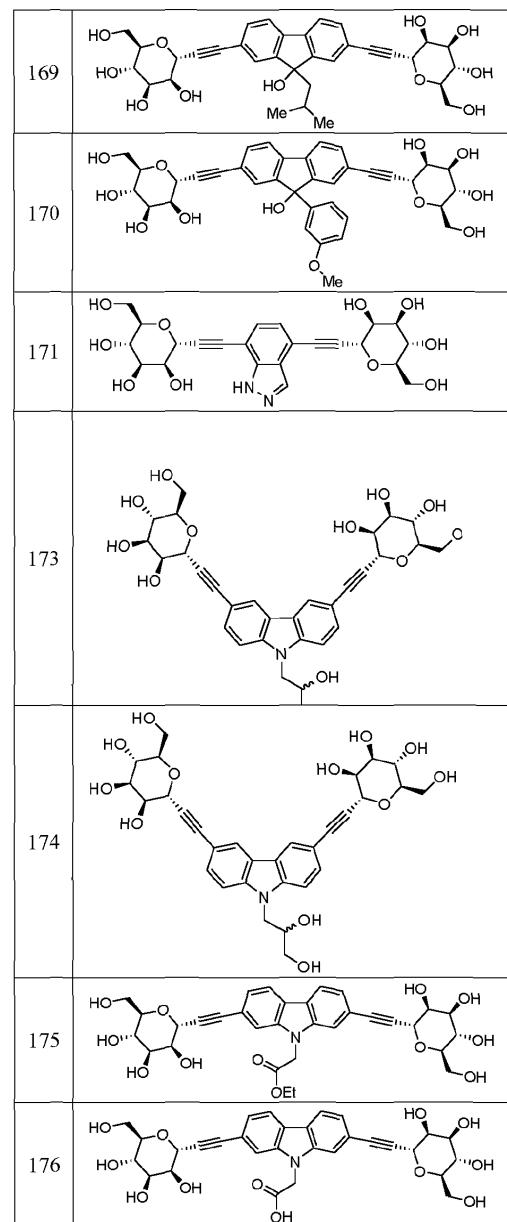
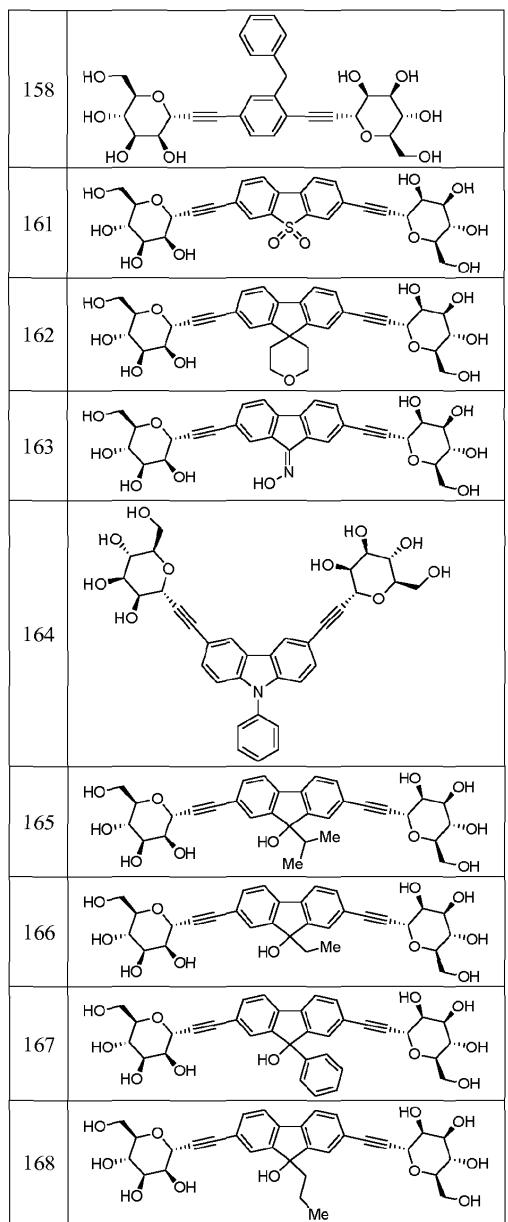
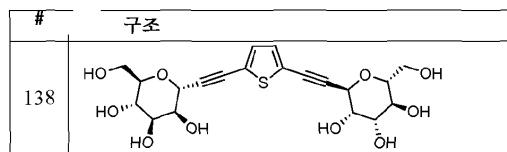
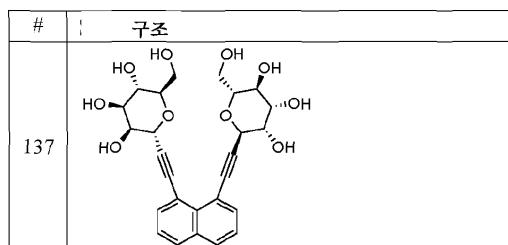
제1항에 있어서, 다음 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

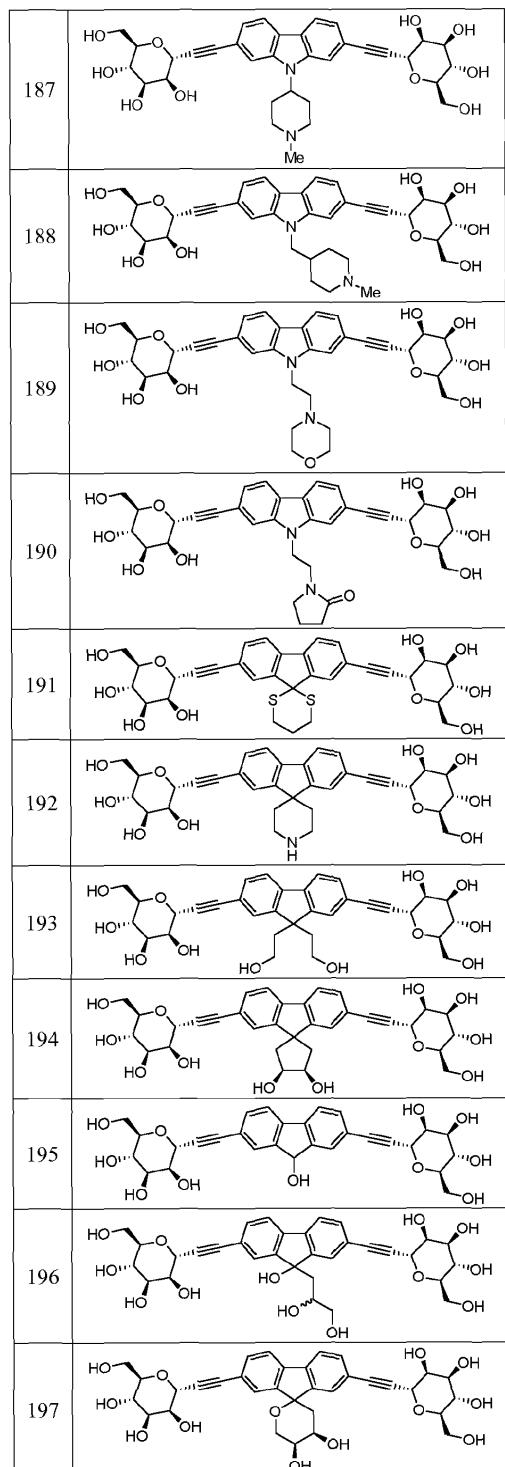
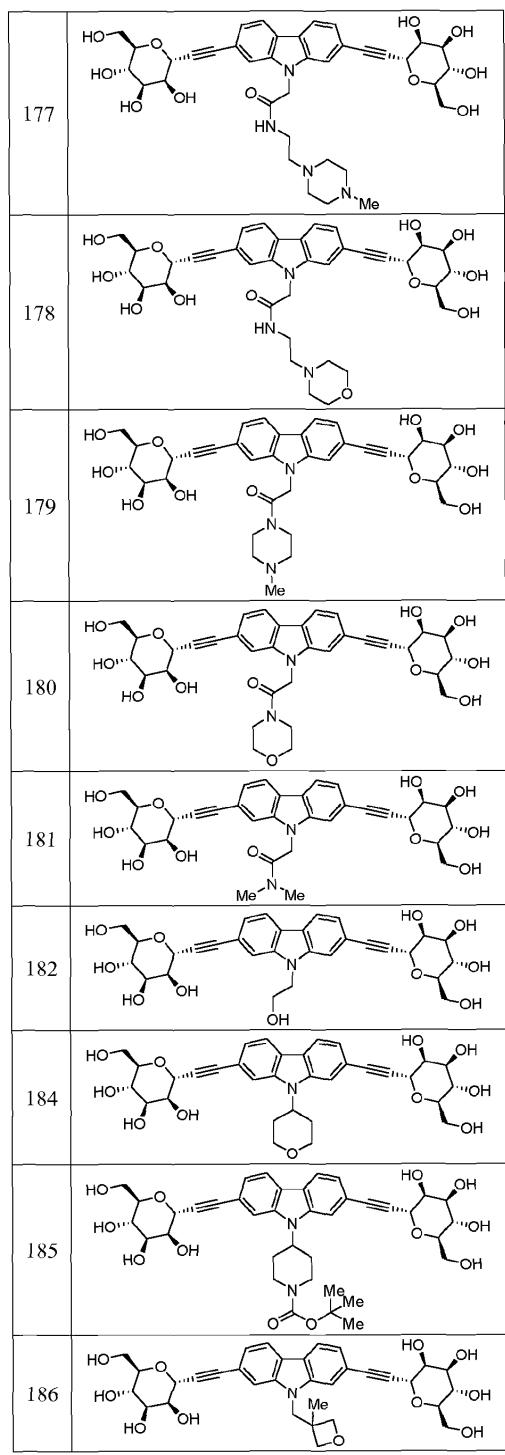
53	
57	
58	
59	
60	

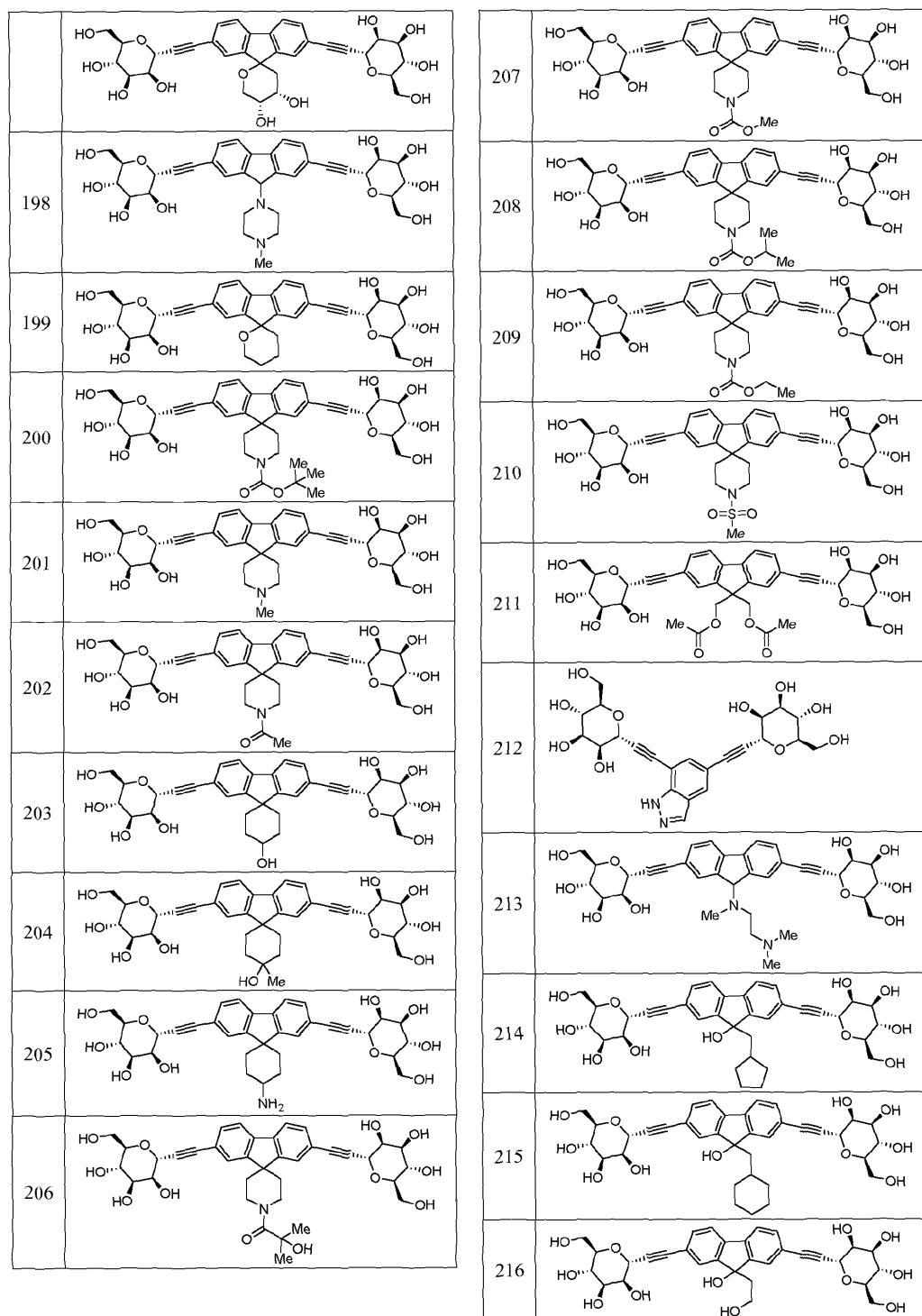
#	구조	#	구조
69		79	
70		80	
71		81	
72		82	
73		83	
74		84	
75		85	
76		86	
77		87	
78			

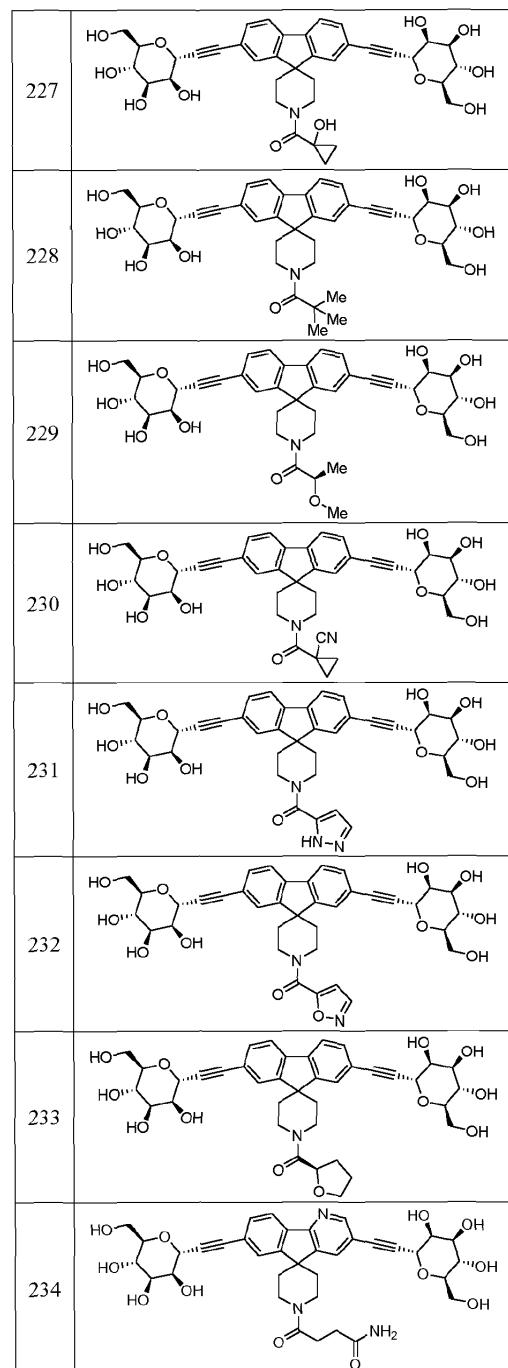
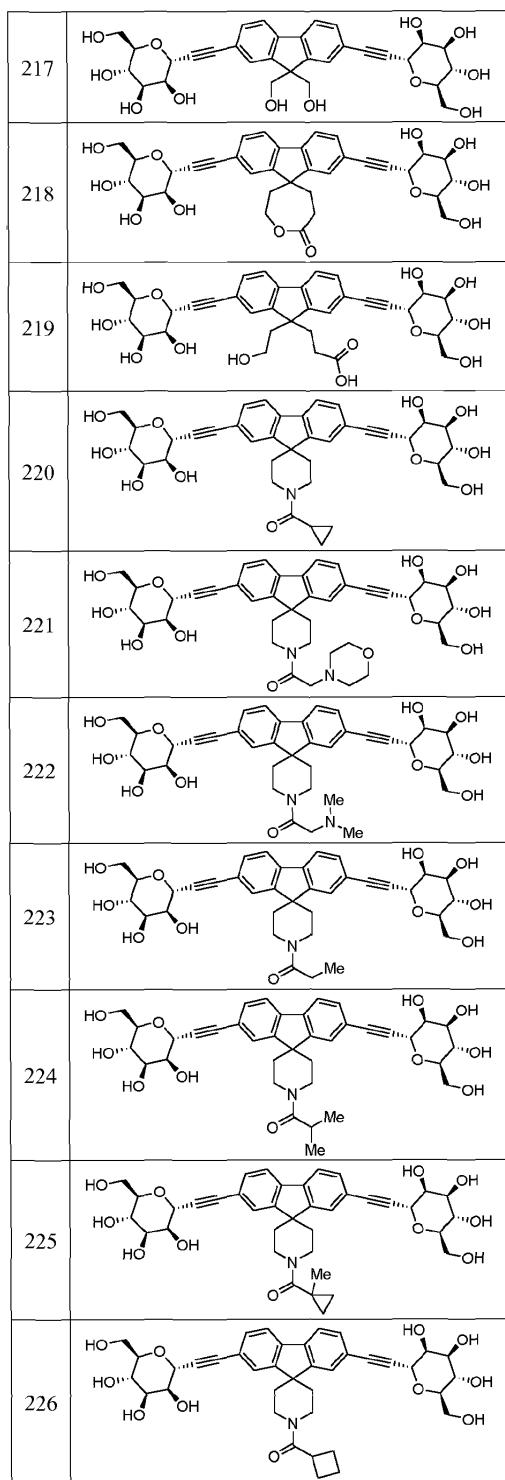


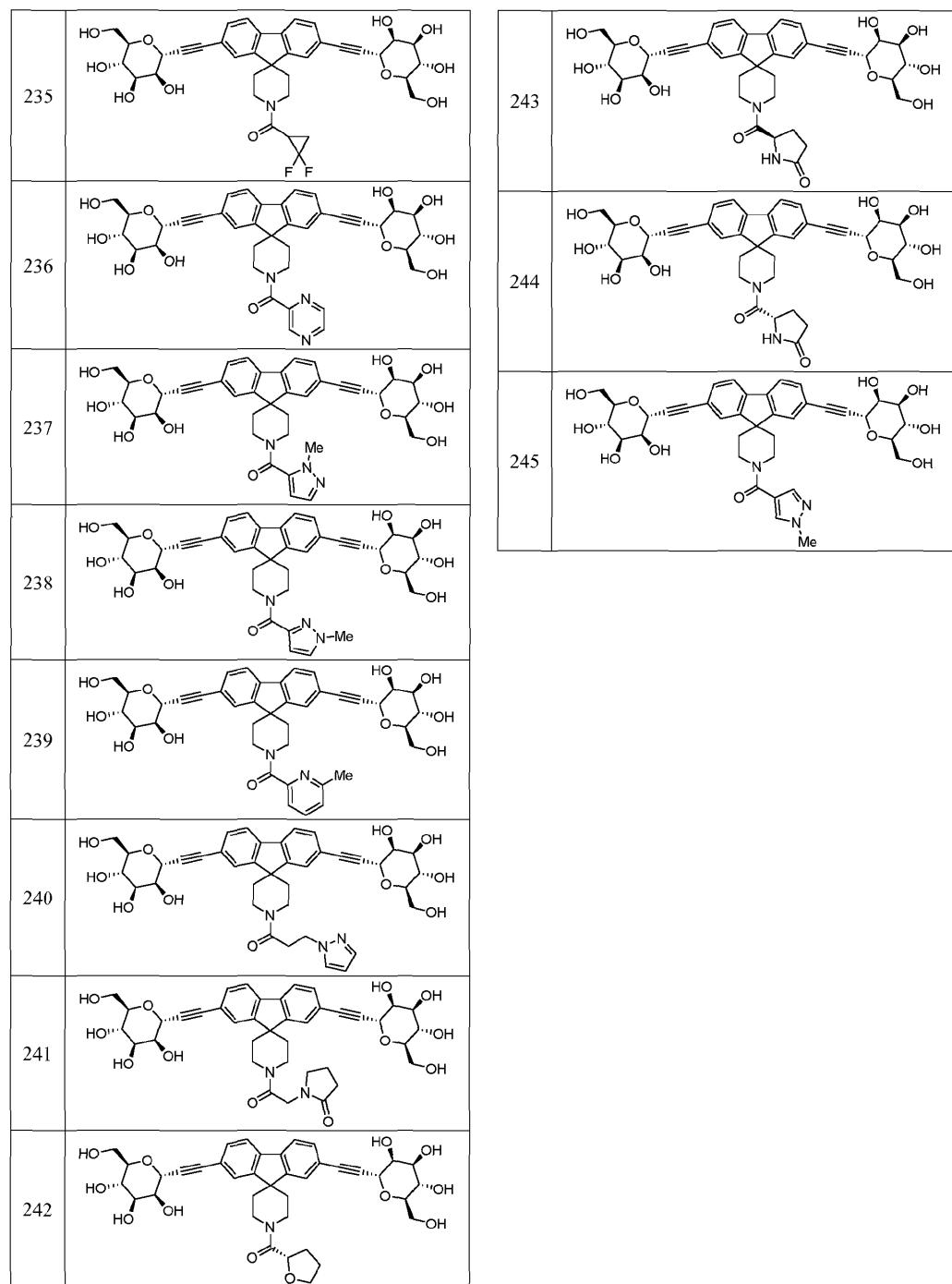
#	구조	#	구조
110		126	
111		128	
112		129	
113		130	
114		131	
115		132	
116		133	
117		134	
118		135	
119		136	
120			
123			
125			







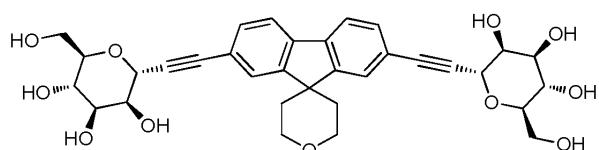




청구항 14

제13항에 있어서, 상기 화합물이 화합물 162인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

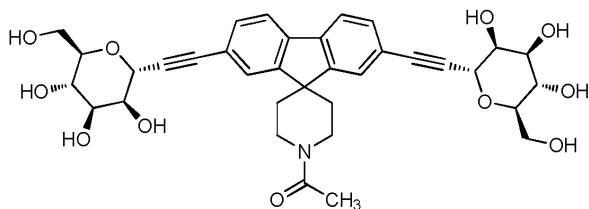
화합물 162



청구항 15

제13항에 있어서, 상기 화합물이 화합물 202인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화합물 202



청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는, 세균 감염 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 대상체에서 세균 감염 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 화합물.

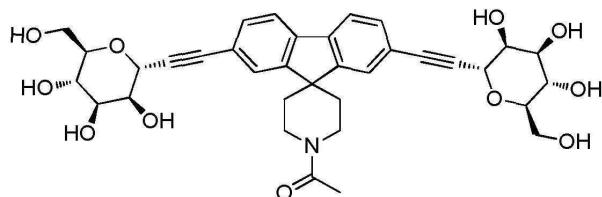
청구항 19

제18항에 있어서, 상기 세균 감염이 요로 감염 또는 염증성 장 질환인, 화합물.

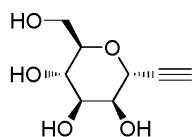
청구항 20

중간체 M을 소노가시라 커플링 조건하에 중간체 AG8와 반응시켜 화합물 202를 형성함을 포함하는, 화합물 202의 제조 방법.

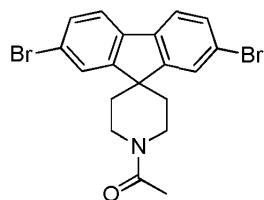
화합물 202



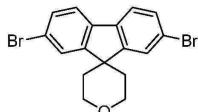
중간체 M



중간체 AG8



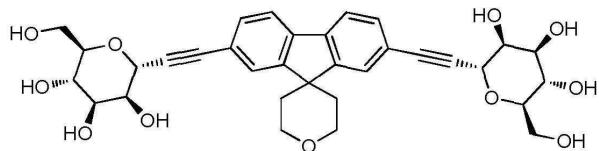
청구항 21



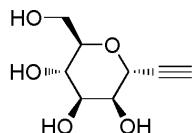
중간체 M을 소노가시라 커플링 조건하에
물 162의 제조 방법.

와 반응시켜 화합물 162를 형성함을 포함하는, 화합

화합물 162



중간체 M



청구항 22

제16항에 있어서, 상기 세균 감염이 요로 감염 또는 염증성 장 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제19항에 있어서, 상기 염증성 장 질환이 결장염 또는 크론병인, 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 염증성 장 질환이 결장염 또는 크론병인, 약제학적 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 발명은, 35 U.S.C. § 119 하에, 2012년 12월 18일자로 출원된 미국 가특허원 제61/738,620호; 2013년 3월 15일자로 출원된 미국 가특허원 제61/788,241호; 및 2013년 9월 6일자로 출원된 미국 가특허원 제61/874,501호의 이익을 청구하며, 상기 출원 각각의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

[0003] 염증성 장 질환(IBD)은 복합 만성 염증성 장애이며, 보다 일반적인 2가지 형태는 궤양성 결장염(UC) 및 크론병(CD)이다. IBD는 소인적 유전 요인, 환경적 계기(trigger), 위장 미생물총(microbiota)의 불균형, 및 부적절한 염증 반응의 조합으로부터 야기되는 다인성 질환이다(참조: Man et al., 2011, Nat Rev Gastroenterol Hepatol, Mar, 8(3):152-68).

[0004] 대변 및 점막-관련 세균 군집에 대한 몇몇 연구들에서 크론병(CD) 환자의 미생물총이 건강한 대조군 뿐만 아니라 궤양성 결장염(UC) 환자의 미생물총과는 상이한 것으로 나타났다. 보고된 변화들이 항상 일관적인 것은 아니지만, CD 환자에서 대장균(*Escherichia coli*)의 수는 일반적으로 증가하는 반면 후벽균(*Firmicutes*)은 매우 드물었다(참조: Peterson et al., 2008, Cell Host Microbe, 3: 17-27; Frank et al., 2007, Proc. Natl. Acad. Sci., 104:13780-13785). 이러한 변화가 염증의 원인 인자인지 결과인지는 여전히 논란의 소지가 많다. 지금까지, 몇 가지 병원체들이 병인으로서 제안되었다. 특히, AIEC(adherent-invasive *E. coli*)가 대조군에서 보다도 3D 환자에서 더 만연한 것으로 몇몇 나라(영국, 프랑스 및 미국)에서 보고되었다(참조: Darfeuille-Michaud et al., 2004, Gastroenterology, 127:412-421; Martinez-Medina et al., 2009, Inflamm Bowel Dis., 15:872-882). AIEC 균주는 건강한 대상체의 ~5%에 비해 CD 환자의 ~35%에서 회장 병변으로부터 단리되었다. AIEC의 특징들 중의 하나는 상피 세포에 부착 및 침입하는 이들의 능력이다. 속주 조직 표면 상의 정의된 글리코실화 수용체에 대한 세균 세포 표면 상에 발현되는 어드헤신(adhesin)의 결합이, 발병과정에 있어서 초기의 중요한 단계인 것으로 간주되며, 이후 이는, FimH에 대한 공지된 속주 수용체인 CEACAM6과 1형 선모(pili) 사이의 상호작용의 차단과 같은 치료요법을 위한 새로운 길을 열었다는 것은, 다양한 모델들로부터 공지되어 있다(참조: Barnich et al., 2007, J. Clin. Invest., 117:1566-1574; Carvalho et al., 2009, JEM, vol. 206, no. 10, 2179-2189). 따라서, 부착의 억제, 및 여기에 따른 상피 세포에서의 AIEC의 세포내 복제가, 점막 염증 및 상피 장벽 붕괴를 야기하는 점막하 감염의 확립을 예방할 수 있다.

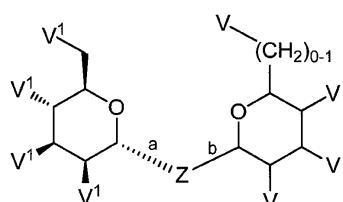
[0005] 또한, FimH 길항제가 요로 감염(UTI) 및 염증성 장 질환(IBD)과 같은 세균 감염의 치료 또는 예방에 유용한 화합물을 제공되었다(참조: J. Med. Chem. 2010, 53, 8627-8641).

발명의 내용

[0006] 본 발명은 요로 감염(UTI) 및 염증성 장 질환(IBD)과 같은 세균 감염의 치료 또는 예방에 유용한 화합물을 제공한다.

[0007] 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I의 구조, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 나타내어진다:

[0008] 화학식 I



[0009]

[0010] 위의 화학식 I에서,

[0011] V^1 , Z 및 V 는 본원에 기재된 바와 같다.

[0012] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비허클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 세균 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1: 화합물 162, 결정형 A의 시차 주사 열량법(DSC)

도 2: 화합물 162의 X선 분말 회절도

도 3: 화합물 202, 결정형 A의 시차 주사 열량법(DSC)

도 4: 화합물 202의 X선 분말 회절도

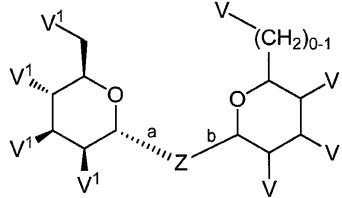
도 5: 화합물 202의 열 중량 분석(TGA) 트레이스

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명은 요로 감염(UTI) 및 염증성 장 질환(IBD)과 같은 세균 감염의 치료 또는 예방에 유용한 화합물에 관한 것이다.

[0016] 본 발명의 하나의 측면은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0017] 화학식 I



[0018]

[0019] 위의 화학식 I에서,

[0020] V^1 은 할로겐, NH_2 , OH 또는 SH 이고;

[0021] V 는 H , 할로겐, $-OR^7$, $-NR^5R^6$, $-SR^7$ 또는 C_1-C_6 지방족이고;

[0022] R^5 는 $-H$; X^5 ; Q^5 ; X^5-Q^5 ; $-C(O)R^9$; $-C(O)NHR^9$; 또는 $-C(O)OR^9$ 이고;

[0023] R^6 은 $-H$; X^6 ; Q^6 ; X^6-Q^6 ; $-C(O)R^9$; $-C(O)NHR^9$; 또는 $-C(O)OR^9$ 이고;

[0024] R^7 은 $-H$; X^7 ; Q^7 ; X^7-Q^7 ; $-C(O)R^9$; 또는 $-C(O)NHR^9$ 이고;

[0025] R^9 은 $-H$; X^9 ; Q^9 ; 또는 X^9-Q^9 이고;

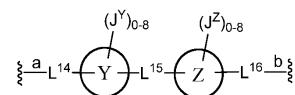
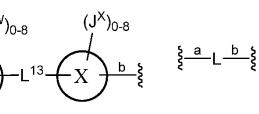
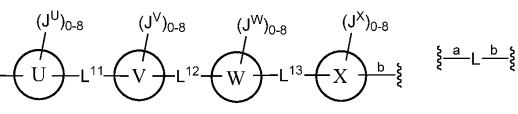
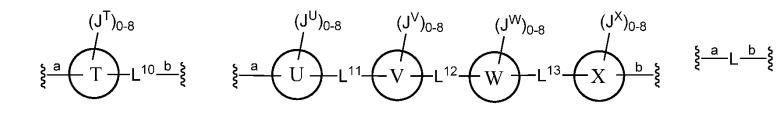
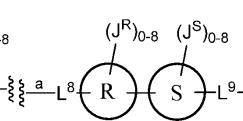
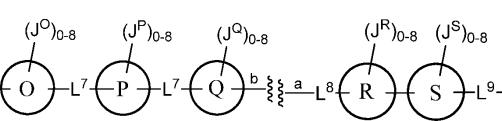
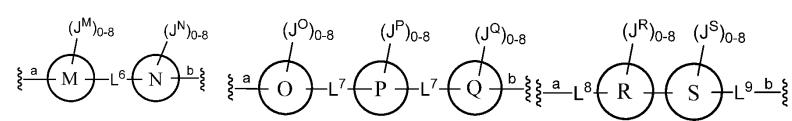
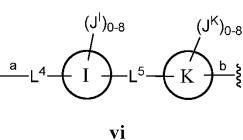
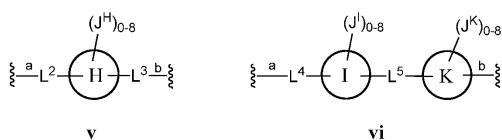
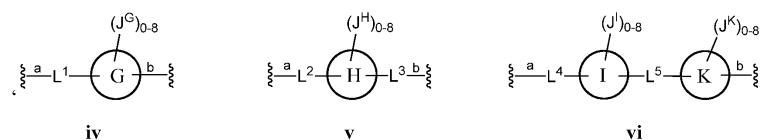
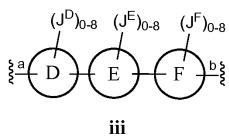
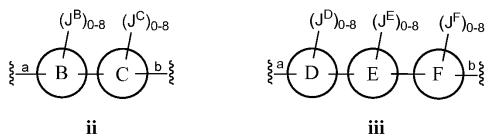
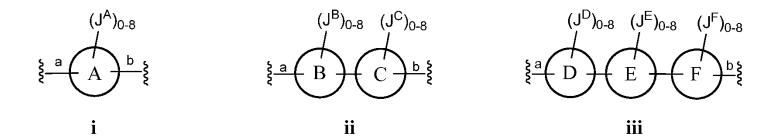
[0026] 각각의 X^5 , X^6 , X^7 및 X^9 는 독립적으로 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족이고;

[0027] 각각의 Q^5 , Q^6 , Q^7 및 Q^9 는 독립적으로 C_6-C_{10} 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, C_3-C_8 지환족, 또는 3 내지 12원 헤테로사이클릴이고; 여기서, 상기 Q^5 , Q^6 , Q^7 및 Q^9 는 독립적으로 1 내지 6개 경우(occurrence)의 J로 임의로 치

환되며;

[0028]

Z는



[0030]

또는

xiii

이 고;

[0031]

여기서, 환 A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y 및 Z는, 각각 독립적으로, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 내지 6원 포화, 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 포화, 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤�테로원자를 임의로 갖는 10 내지 14원 포화, 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 트리사이클릭 환이고;

[0033]

L은 $-X=\equiv Y$ 이고, 여기서, X는 C_1 지방족 또는 $-C(0)-$ 이고, Y는 C_1-C_{10} 지방족이며, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(0)-$, NH 또는 $NH(C_1-C_6$ 지방족)으로 임의로 대체되고; L은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0034]

L^1 은 $-X^1=\equiv Y^1$ -이고, 여기서, X^1 은 C_1 지방족 또는 $-C(0)-$ 이고, Y^1 은 C_1-C_{10} 지방족이며, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(0)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6$ 지방족)으로 임의로 대체되고; L^1 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0035]

L^2 은 $-X^2=\equiv Y^2$ -이고, 여기서, X^2 는 C_1 지방족 또는 $-C(0)-$ 이고, Y^2 는 C_1-C_{10} 지방족이며, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(0)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6$ 지방족)으로 임의로 대체되고; L^2 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0036]

각각의 L^3 , L^5 및 L^{16} 은 독립적으로 C_1-C_{12} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{12} 지방족의 3개 이하의 메틸렌 단위는

$-C(O)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6\text{지방족})$ 으로 임의로 대체되고; 각각의 L^3 , L^5 및 L^{16} 은 독립적으로 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0037] L^4 는 $-X^4= Y^4-$ 이고, 여기서, X^4 는 $C_1\text{지방족}$ 또는 $-C(O)-$ 이고, Y^4 는 $C_1-C_{10}\text{지방족}$ 이며, 여기서, 상기 $C_1-C_{10}\text{지방족}$ 의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(O)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6\text{지방족})$ 으로 임의로 대체되고; L^4 는 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0038] L^6 은 $C_1-C_{15}\text{지방족}$ 이고, 여기서, 상기 $C_1-C_{15}\text{지방족}$ 의 6개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6\text{지방족})$, S , $-C(O)-$, $S(O)$ 또는 $S(O)_2$ 로 임의로 대체되고; L^6 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0039] 각각의 L^7 및 L^9 는 독립적으로 $C_1-C_6\text{지방족}$ 이고, 여기서, 상기 $C_1-C_6\text{지방족}$ 의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(O)-$, NH 또는 $N(C_1-C_4\text{지방족})$ 으로 임의로 대체되고; 각각의 L^7 및 L^9 는 독립적으로 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0040] L^8 은 $-X^8= Y^8-$ 이고, 여기서, X^8 은 $C_1\text{지방족}$ 이고, Y^8 은 $C_1-C_{10}\text{지방족}$ 이며, 여기서, 상기 $C_1-C_{10}\text{지방족}$ 의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(O)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6\text{지방족})$ 으로 임의로 대체되고; L^8 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0041] L^{10} 은 $C_1-C_6\text{지방족}$ 이고, 여기서, 상기 $C_1-C_6\text{지방족}$ 의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6\text{지방족})$, S 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체되고; L^{10} 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0042] L^{11} 은 $C_1-C_6\text{지방족}$ 이고, 여기서, 상기 $C_1-C_6\text{지방족}$ 의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6\text{지방족})$, S 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체되고; L^{11} 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0043] L^{12} 는 $C_1-C_6\text{지방족}$ 이고, 여기서, 상기 $C_1-C_6\text{지방족}$ 의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6\text{지방족})$, S 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체되고; L^{12} 는 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0044] L^{13} 은 $C_1-C_6\text{지방족}$ 이고, 여기서, 상기 $C_1-C_6\text{지방족}$ 의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6\text{지방족})$, S 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체되고; L^{13} 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0045] L^{14} 는 $-X^{14}= Y^{14}-$ 이고, 여기서, X^{14} 는 $C_1\text{지방족}$ 이고, Y^{14} 는 $C_1-C_{10}\text{지방족}$ 이며, 여기서, 상기 $C_1-C_{10}\text{지방족}$ 의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(O)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6\text{지방족})$ 으로 임의로 대체되고; L^{14} 는 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0046] L^{15} 는 $C_1-C_6\text{지방족}$ 이고;

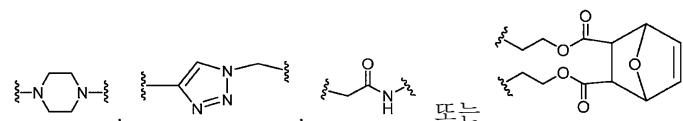
[0047] 각각의 J , J^A , J^B , J^C , J^D , J^E , J^F , J^G , J^H , J^I , J^K , J^M , J^N , J^O , J^P , J^Q , J^R , J^S , J^T , J^U , J^V , J^X , J^Y 및 J^Z 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, X^J , Q^J 또는 X^J-Q^J 이거나; 동일한 탄소 원자에 결합된 2개의 J , J^A , J^B , J^C , J^D , J^E , J^F , J^G , J^H , J^I , J^K , J^M , J^N , J^O , J^P , J^Q , J^R , J^S , J^T , J^U , J^V , J^X , J^Y 또는 J^Z 그룹은, 이들이 결합되는 탄소 원자와 함께, $-C=N-$, OH , $-C(O)-$ 또는 환 HH 를 임의로 형성하고;

[0048] 환 HH 는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 모노사이클릭 환이고; 1 내지 4개 경우의 J^{HH} 로 임의로 치환되며;

[0049] J^{III} 는 할로, CN, 옥소, X^J , Q^J 또는 X^J-Q^J 이고;

[0050] X^J 는 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6$ 지방족), $-S-$, $-C(O)-$, $-C(=NOH)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, P 또는 P(O)로 임의로 대체되고; X^J 는 0 내지 6개 경우의 할로, OH 또는 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환되거나, 0 내지 1개 경우의 CN으로 임의로 치환되며;

[0051] Q^J 는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 3 내지 7원 모노사이클릭 포화, 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 포화, 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환이고; 여기서, 각각의 Q^J 는 1 내지 6개 경우의 할로, 옥소, CN 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C_{1-6} 알킬의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6$ 지방족), $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 로 임의로 대체되며;

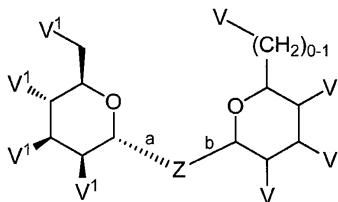


[0052] 단, 몇몇 양태에서, Z는 CH_2CH_2 , , , 또는 가 아니다.

[0053] a 및 b는 결합을 나타내며, a 및 b는 당 환(sugar ring)을 그룹 Z에 연결시키는 결합의 특정한 연결성(specific connectivity) 및 입체화학을 가리키는 것으로 이해해야 한다. X , X^1 , X^2 , X^4 , X^8 및 X^{14} 가 C(O)인 경우, X와 Y; X^1 과 Y^1 ; X^2 와 Y^2 ; X^4 와 Y^4 ; X^8 과 Y^8 및 X^{14} 와 Y^{14} 사이의 결합은 각각 단일 결합인 것으로 추가로 이해해야 한다. X , X^1 , X^2 , X^4 , X^8 및 X^{14} 가 C_1 지방족인 경우, X와 Y; X^1 과 Y^1 ; X^2 와 Y^2 ; X^4 와 Y^4 ; X^8 과 Y^8 및 X^{14} 와 Y^{14} 사이의 결합은 각각 X , X^1 , X^2 , X^4 , X^8 및 X^{14} 의 성질에 따라 변할 것이다. 예를 들면, X가 "CH"인 경우, X와 Y 사이의 결합은 $-CH=Y$ 를 야기하는 이중 결합이다.

[0054] 본 발명의 또 다른 측면은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0055] 화학식 I



[0056]

[0057] 위의 화학식 I에서,

[0058] V^1 은 할로젠, NH_2 , OH 또는 SH 이고;

[0059] V 는 H, 할로젠, $-OR^7$, $-NR^5R^6$, $-SR^7$ 또는 C_1-C_6 지방족이고;

[0060] R^5 는 $-H$; X^5 ; Q^5 ; X^5-Q^5 ; $-C(O)R^9$; $-C(O)NHR^9$; 또는 $-C(O)OR^9$ 이고;

[0061] R^6 은 $-H$; X^6 ; Q^6 ; X^6-Q^6 ; $-C(O)R^9$; $-C(O)NHR^9$; 또는 $-C(O)OR^9$ 이고;

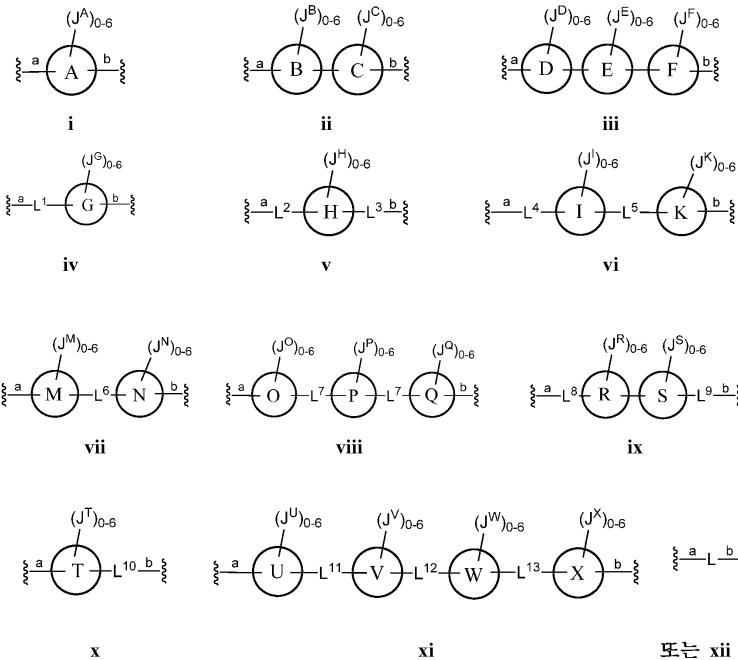
[0062] R^7 은 $-H$; X^7 ; Q^7 ; X^7-Q^7 ; $-C(O)R^9$; 또는 $-C(O)NHR^9$ 이고;

[0063] R^9 은 $-H$; X^9 ; Q^9 ; 또는 X^9-Q^9 이고;

[0064] 각각의 X^5 , X^6 , X^7 및 X^9 는 독립적으로 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환된 C_1-C_6 지방족이고;

[0065] 각각의 Q^5 , Q^6 , Q^7 및 Q^9 는 독립적으로 C_6-C_{10} 아릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, C_3-C_8 지환족, 또는 3 내지 12원 헤테로사이클릴이고; 여기서, 상기 Q^5 , Q^6 , Q^7 및 Q^9 는 독립적으로 1 내지 6개 경우의 J로 임의로 치환되며;

[0066] Z는



[0067]

[0068]

이 고;

[0069]

여기서, 환 A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W 및 X는, 각각 독립적으로, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 5 내지 6원 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 모노사이클릭 방향족 환; 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 임의로 갖는 10 내지 14원 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 트리사이클릭 환 이고;

[0070]

L은 $-X\equiv\equiv Y$ 이고, 여기서, X는 C_1 지방족 또는 $-C(0)-$ 이고, Y는 C_1-C_{10} 지방족이며, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(0)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6$ 지방족)으로 임의로 대체되고; L은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0071]

L^1 은 $-X^1\equiv\equiv Y^1$ 이고, 여기서, X^1 은 C_1 지방족 또는 $-C(0)-\diamond$ 이고, Y^1 은 C_1-C_{10} 지방족이며, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(0)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6$ 지방족)으로 임의로 대체되고; L^1 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

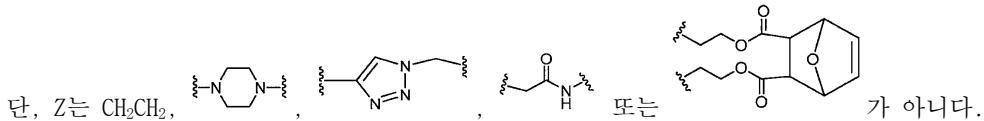
[0072]

L^2 는 $-X^2\equiv\equiv Y^2$ 이고, 여기서, X^2 는 C_1 지방족 또는 $-C(0)-$ 이고, Y^2 는 C_1-C_{10} 지방족이며, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(0)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6$ 지방족)으로 임의로 대체되고; L^2 는 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

[0073]

각각의 L^3 및 L^5 는 독립적으로 C_1-C_{12} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{12} 지방족의 3개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(0)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6$ 지방족)으로 임의로 대체되고; 각각의 L^3 및 L^5 는 독립적으로 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;

- [0075] L^4 는 $-X^4\equiv\equiv Y^4-$ 이고, 여기서, X^4 는 C_1 지방족 또는 $-C(O)-$ 이고, Y^4 는 C_1-C_{10} 지방족이며, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(O)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6$ 지방족)으로 임의로 대체되고; L^4 는 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;
- [0076] L^6 은 C_1-C_{15} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{15} 지방족의 6개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6$ 지방족), S , $-C(O)-$, $S(O)$ 또는 $S(O)_2$ 로 임의로 대체되고; L^6 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;
- [0077] 각각의 L^7 및 L^9 는 독립적으로 C_1-C_6 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(O)-$, NH 또는 $N(C_1-C_4$ 지방족)으로 임의로 대체되고; 각각의 L^7 및 L^9 는 독립적으로 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;
- [0078] L^8 은 $-X^8\equiv\equiv Y^8-$ 이고, 여기서, X^8 은 C_1 지방족이고, Y^8 은 C_1-C_{10} 지방족이며, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-C(O)-$, NH 또는 $N(C_1-C_6$ 지방족)으로 임의로 대체되고; L^8 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;
- [0079] L^{10} 은 C_1-C_6 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6$ 지방족), S 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체되고; L^{10} 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;
- [0080] L^{11} 은 C_1-C_6 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6$ 지방족), S 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체되고; L^{11} 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;
- [0081] L^{12} 는 C_1-C_6 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6$ 지방족), S 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체되고; L^{12} 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;
- [0082] L^{13} 은 C_1-C_6 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_6 지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_1-C_6$ 지방족), S 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체되고; L^{13} 은 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환되며;
- [0083] 각각의 J , J^A , J^B , J^C , J^D , J^E , J^F , J^G , J^H , J^I , J^K , J^M , J^N , J^O , J^P , J^Q , J^R , J^S , J^T , J^U , J^V , J^W 및 J^X 는 독립적으로 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, X^J , Q^J 또는 X^J-Q^J 이고;
- [0084] X^J 는 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6$ 지방족), $-S-$, $-C(O)-$, $-C(=NOH)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$, P 또는 $P(O)$ 로 임의로 대체되고; X^J 는 0 내지 6개 경우의 할로로 임의로 치환되며;
- [0085] Q^J 는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 3 내지 7원 모노사이클릭 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환이고; 여기서, 각각의 Q^J 는 1 내지 6개 경우의 할로겐, CN , NO_2 , C_1-C_6 지방족, OH , NH_2 , $NH(C_1-C_6$ 지방족), $NH(C_1-C_6$ 지방족)₂, 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_3-C_6 지환족, 또는 3 내지 8원 헤테로사이클로로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 페닐, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_3-C_6 지환족, 또는 3 내지 8원 헤테로사이클로로 할로, CN , NO_2 또는 C_1-C_6 지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C_1-C_6 지방족의 3개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , S 또는 CO 로 임의로 대체되며;



[0087] 몇몇 양태에서, Q^5 , Q^6 , Q^7 및 Q^9 의 $C_6\text{-}C_{10}$ 아릴은 페닐 또는 나프틸이고; 5 내지 10원 헤테로아릴은, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 갖는 8 내지 10원 바이사이클릭 헤�테로아릴이고; $C_3\text{-}C_8$ 지환족은 모노사이클릭 $C_3\text{-}C_8$ 사이클로알킬 또는 사이클로알케닐 환이고; 3 내지 12원 헤테로사이클릴은 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤�테로원자를 갖는 3 내지 8원 모노사이클릭 헤�테로사이클릴; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤�테로원자를 갖는 8 내지 12원 바이사이클릭 헤�테로사이클릴이다.

[0088] 몇몇 양태는 다음 중의 하나 이상을 포함한다:

[0089] a) Z는 화학식 i, ii, iii, iv, v, vi, vii, viii, ix, x, xi 또는 xii로부터 선택되고;

[0090] b) 환 A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W 및 X는, 각각 독립적으로, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 임의로 갖는 5 내지 6원 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤�테로원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 완전 불포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환이고;

[0091] c) X^J 는 $C_1\text{-}C_{10}$ 지방족이고, 여기서, 상기 $C_1\text{-}C_{10}$ 지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1\text{-}C_6)지방족$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(=NOH)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, P 또는 P(O)로 임의로 대체되고; X^J 는 0 내지 6개 경우의 할로로 임의로 치환된다.

[0092] 몇몇 양태에서, V^1 은 OH이다. 또 다른 양태에서, V는 OH이다.

[0093] 몇몇 양태에서, 환 A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y 및 Z는 방향족이다.

[0094] 또 다른 양태에서, Z는 화학식 ii, iii, v, vii 또는 xiii로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, Z는 화학식 ii, iii 또는 v로부터 선택된다.

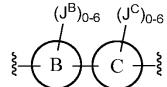
[0095] 몇몇 양태에서, 환 A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W 및 X는 방향족이다. 또 다른 양태에서, 환 A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y 및 Z는, 각각 독립적으로, 페닐, 나프틸, 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤�테로아릴이다. 또 다른 양태에서, 환 A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W 및 X는, 각각 독립적으로, 페닐, 나프틸, 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤�테로원자를 갖는 5 내지 6원 헤�테로아릴이다. 몇몇 양태에서, 각각의 환 A, B, D, M, O, T 및 U는, 이것이 탄소 원자를 통해 부착되는 만노스 환에 결합된다.

[0096] 몇몇 양태에서, 각각의 J , J^A , J^B , J^C , J^D , J^E , J^F , J^G , J^H , J^I , J^K , J^M , J^N , J^O , J^P , J^Q , J^R , J^S , J^T , J^U , J^V , J^W , J^X , J^Y 및 J^Z 는 독립적으로 $-NO_2$, $-CN$, 할로겐 또는 $C_1\text{-}C_{10}$ 지방족이고, 여기서, 상기 $C_1\text{-}C_{10}$ 지방족의 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, NH, $N(C_1\text{-}4)$ 알킬, S, C(O), S(O) 또는 S(O)₂로 임의로 대체되고, 1 내지 3개의 할로 또는 1개의 CN으로 임의로 치환된다. 또 다른 양태에서, 각각의 J , J^A , J^B , J^C , J^D , J^E , J^F , J^G , J^H , J^I , J^K , J^M , J^N , J^O , J^P , J^Q , J^R , J^S , J^T , J^U , J^V , J^W 및 J^X 는 독립적으로 $-NO_2$, $-CN$, 할로겐 또는 $C_1\text{-}C_{10}$ 지방족이고, 여기서, 상기 $C_1\text{-}C_{10}$ 지방족의 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, NH, $N(C_1\text{-}4)$ 알킬, S, C(O), S(O) 또는 S(O)₂로 임의로 대체되고, 1 내지 3개의 할로로 임의로 치환된다.



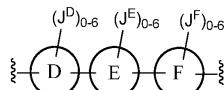
[0097] 본 발명의 하나의 측면에서, Z는 **i**이다.

[0098] 몇몇 양태에서, 환 A는 트리아졸릴, 티에닐 또는 페닐이고, J^A 는 CF_3 또는 $-O(C_{1-6}\text{알킬})$ 이다. 또 다른 양태에서, 환 A는 페닐이고, J^A 는 CF_3 또는 $OCH(CH_3)_2$ 이다.



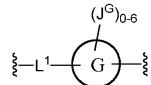
[0099] 또 다른 측면에 따르면, Z는 **ii**이다.

[0100] 몇몇 양태에서, 환 B 및 환 C는 독립적으로 트리아졸릴 또는 페닐이다. 또 다른 양태에서, 환 B 및 환 C는 페닐이다. 몇몇 양태에서, J^B 및 J^C 는 각각 독립적으로 할로, $C_{1-6}\text{알킬}$ 또는 $O(C_{1-6}\text{알킬})$ 이다.



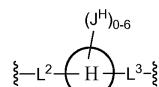
[0101] 또 다른 측면에 따르면, Z는 **iii**이다.

[0102] 몇몇 양태에서, 환 D, 환 E 및 환 F는 각각 독립적으로 트리아졸릴 또는 페닐이다. 또 다른 양태에서, 환 D 및 환 E는 페닐이고, 환 E는 $C_{3-6}\text{사이클로알킬}$, 페닐, 피리디닐 또는 피라지닐로부터 선택된 임의로 치환된 그룹이다. 몇몇 양태에서, 환 E는 피리디닐이다. 또 다른 양태에서, J^D , J^E 및 J^F 는 각각 독립적으로 $C_1-C_6\text{지방족}$ 이고, 여기서, 상기 $C_1-C_6\text{지방족}$ 의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O , NH , $N(C_{1-4}\text{알킬})$ 또는 $C(0)$ 로 임의로 대체된다. 몇몇 양태에서, 이들 치환체는 $C_1-C_6\text{알킬}$, $O(C_1-C_6\text{알킬})$, 할로 또는 $CH_2C(0)OCH_3$ 이다. 또 다른 양태에서, 이들 치환체는 CH_3 , OCH_3 , 플루오로 또는 $CH_2C(0)OCH_3$ 이다.



[0103] 또 다른 측면에 따르면 Z는 **iv**이다.

[0104] 몇몇 양태에서, L^1 은 $-C_1-C_6\text{지방족}$ 이고, 환 G는 페닐이다. 또 다른 양태에서, 환 G는 페닐 또는 인돌릴이고; J^G 는 $C_{1-6}\text{알킬}$, 할로 또는 $-O(C_{1-6}\text{알킬})$ 이다. 또 다른 양태에서, L^1 은 0이다. 또 다른 양태에서, L^1 은 $-C\equiv C-$ 이다.



[0105] 또 다른 측면에 따르면 Z는 **v**이다.

[0106] 몇몇 양태에서,

[0107] L^2 는 $C_{1-6}\text{지방족}$ 또는 $-(C_{1-4}\text{지방족})-C(0)NH-$ 이고;

[0108] L^3 은 $C_{1-6}\text{지방족}$ 또는 $-C(0)NH-(C_{1-4}\text{지방족})-$ 이고;

[0109] 환 H는 페닐 또는 나프틸이고;

[0110] J^H 는 할로, CN , NO_2 , $C_{1-6}\text{지방족}$, $-OC_{1-6}\text{지방족}$ 또는 $C(0)O(C_{1-6}\text{지방족})$ 이다.

[0111] 또 다른 양태에서,

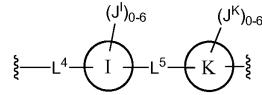
[0112] L^2 는 C_{1-6} 지방족 또는 $-(C_{1-4}$ 지방족 $)-C(O)NH-$ 이고;

[0113] L^3 은 C_{1-6} 지방족 또는 $-NHC(O)-(C_{1-4}$ 지방족 $)-$ 이고;

[0114] 환 H는 페닐 또는 나프틸이고;

[0115] J^H 는 할로, CN, NO_2 , C_{1-6} 지방족, $-OC_{1-6}$ 지방족 또는 $C(O)O(C_{1-6}$ 지방족 $)$ 이고, 여기서, 상기 J^H 는 1 내지 3개 경우의 할로로 임의로 치환된다.

[0116] 또 다른 양태에서, J^H 는 할로, CN, NO_2 , 페닐 또는 C_{1-10} 지방족이고, 여기서, 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, NH, $N(C_{1-4}$ 알킬), S, C(O), SO 또는 SO_2 로 임의로 대체되고; 여기서, 상기 J^H 는 1 내지 3개 경우의 CN, 할로 또는 페닐로 임의로 치환된다.



[0117] 또 다른 측면에 따르면 Z는 vi 이다.

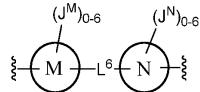
[0118] 몇몇 양태에서,

[0119] L^4 및 L^5 는 각각 독립적으로 C_{1-6} 지방족이고;

[0120] 환 I 및 환 K는 각각 독립적으로 페닐이고;

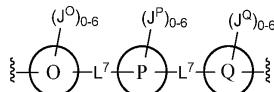
[0121] J^I 및 J^K 는 각각 독립적으로 할로, CN, NO_2 , C_{1-6} 지방족, $-OC_{1-6}$ 지방족 또는 $C(O)O(C_{1-6}$ 지방족 $)$ 이다.

[0122] 또 다른 양태에서, L^4 는 $-CH_2CH=CH-$ 이고, L^5 는 $-C\equiv C-$ 이다.



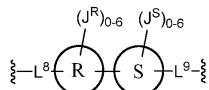
[0123] 또 다른 측면에 따르면 Z는 vii 이다.

[0124] 몇몇 양태에서, L^6 은 C_1-C_{15} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{15} 지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$ 또는 $C(O)NH$ 로 임의로 대체된다. 또 다른 양태에서, L^6 은 $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-(C_{1-6}$ 알킬 $)-$, $-C(O)NH-(C_{1-8}$ 알킬 $)-NHC(O)-$, $-C(O)NH-(CH_2CH_2)-O-(CH_2CH_2)-O-(CH_2CH_2)-NHC(O)-$ 또는 $-CH_2N(CH_2C\equiv CH)CH_2-$ 이다. 또 다른 양태에서, M은 페닐이고; N은 페닐이며; 각각의 J^M 및 J^N 은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이다.



[0125] 또 다른 측면은 Z가 viii 인 화합물을 제공한다.

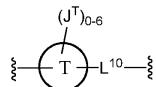
[0126] 몇몇 양태에서, 환 O, 환 P 및 환 Q는 각각 독립적으로 페닐, 트리아졸릴 또는 티에닐이다. 몇몇 양태에서, L^7 은 $-C(O)NH-$ 또는 C_{1-4} 알킬이다. 또 다른 양태에서, 환 O, 환 P 및 환 Q는 페닐이다.



[0127] 또 다른 측면은 Z가 ix 인 화합물을 제공한다.

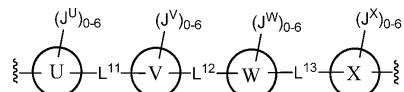
[0128] 몇몇 양태에서, 환 R 및 환 S는 페닐이고, L⁸은 C₁-C₆알킬이다. 또 다른 양태에서, 환 R 및 환 S는 티에닐이다.

몇몇 양태에서, J^R은 C₁₋₆알킬이다.



[0129] 또 다른 측면에 따르면 Z는 x 이다.

[0130] 몇몇 양태에서, 환 T는 페닐 또는 나프틸이고, L¹⁰은 C₁-C₆지방족이며, 여기서, 상기 C₁-C₆지방족의 1개 이하의 메틸렌 단위는 -O-로 임의로 대체된다. 몇몇 양태에서, L¹⁰은 -C≡C- 또는 -CH₂CH₂-이다.



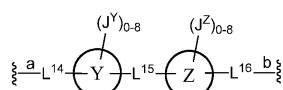
[0131] 또 다른 측면에 따르면 Z는 xi 이다.

[0132] 몇몇 양태에서, L¹¹, L¹² 및 L¹³은 각각 독립적으로 -C(O)NH- 또는 C₁₋₄알킬이고, 환 U, V, W 및 X는 각각 독립적으로 페닐이다.



[0133] 또 다른 측면에 따르면 Z는 xii 이다.

[0134] 몇몇 양태에서, L은 C₃-C₆지방족이다. 몇몇 양태에서, L은 임의로 치환된 C₁₋₆지방족이다. 또 다른 양태에서, L은 -C≡C-C≡C-이다.



[0135] 또 다른 측면에 따르면 Z는 xiii 이다.

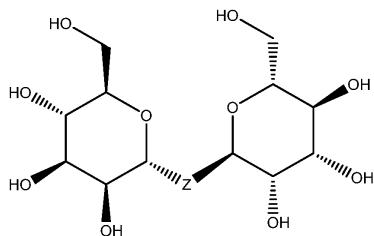
[0136] 몇몇 양태에서, 환 Y 및 환 Z는 페닐이다. 몇몇 양태에서, L¹⁴ 및 L¹⁶은 C≡C-이다. 몇몇 양태에서, L¹⁵는 C₁₋₄지방족이다. 몇몇 양태에서, L¹⁵는 -C(CH₃)₂-이다. 특정 양태에서, 환 Y 및 환 Z는 페닐이고; L¹⁴ 및 L¹⁶은 C≡C-이고; L¹⁵는 -C(CH₃)₂-이다.

[0137] 또 다른 측면에 따르면, L¹, L², L³, L⁶ 및 L¹⁰은 각각 독립적으로 C₁-C₄알케닐 또는 C₁-C₄알키닐이다.

[0138] 또 다른 측면은 화학식 IA의 화합물을 제공한다:

[0139]

화학식 IA

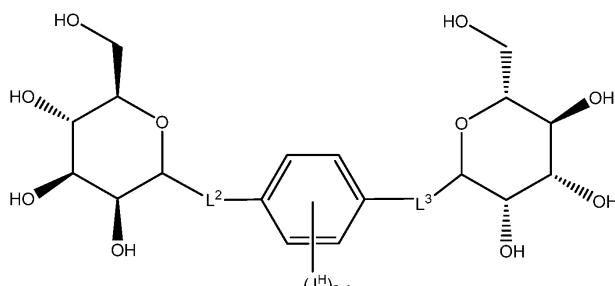


[0140]

또 다른 측면은 화학식 IB의 화합물을 제공한다:

[0141]

화학식 IB



[0142]

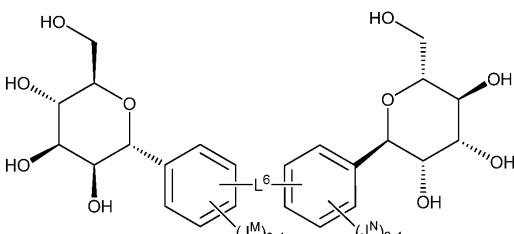
몇몇 양태에서, L^2 및 L^3 은 탄소 원자를 통해 만노스 환에 결합된다. 몇몇 양태에서, L^2 및 L^3 은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알케닐 또는 C_1-C_6 알키닐이다. 몇몇 양태에서 L^2 및 L^3 중의 적어도 하나는 $-C\equiv C-$ 이다. 또 다른 양태에서, L^2 및 L^3 은 둘 다 $-C\equiv C-$ 이다.

[0143]

또 다른 측면은 화학식 IC의 화합물을 제공한다:

[0144]

화학식 IC

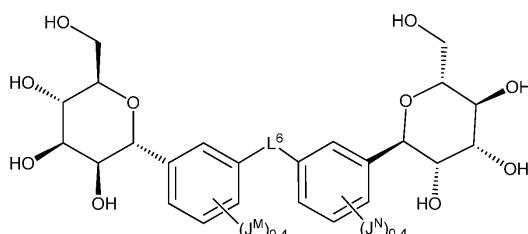


[0145]

몇몇 양태에서, L^6 은, 이것이 부착되는 페닐 환(들)의 메타 또는 파라 위치에 결합된다. 또 다른 양태에서, L^6 은, 이것이 부착되는 페닐 환(들)의 파라 위치에 결합된다. 또 다른 양태에서, L^6 은, 화학식 IC-a에 나타낸 바와 같이, 페닐 환(들)의 메타 위치에 결합된다:

[0146]

화학식 IC-a



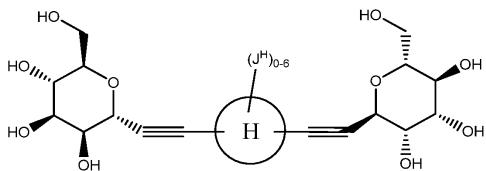
[0147]

몇몇 양태에서 L^6 은 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 이다. 또 다른 양태에서, L^6 은 C_{1-6} 지방족, $-O-(C_{1-4}$ 알킬 $)-O-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-C(O)NH-(C_{1-10}$ 알킬 $)-NHC(O)-$, $-(CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2)-$ 이다. 또 다른 양태에서, L^6 은 $-CH_2-$ 또는

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 이다.

[0152] 또 다른 측면은 화학식 ID의 화합물을 제공한다:

[0153] 화학식 ID



[0154]

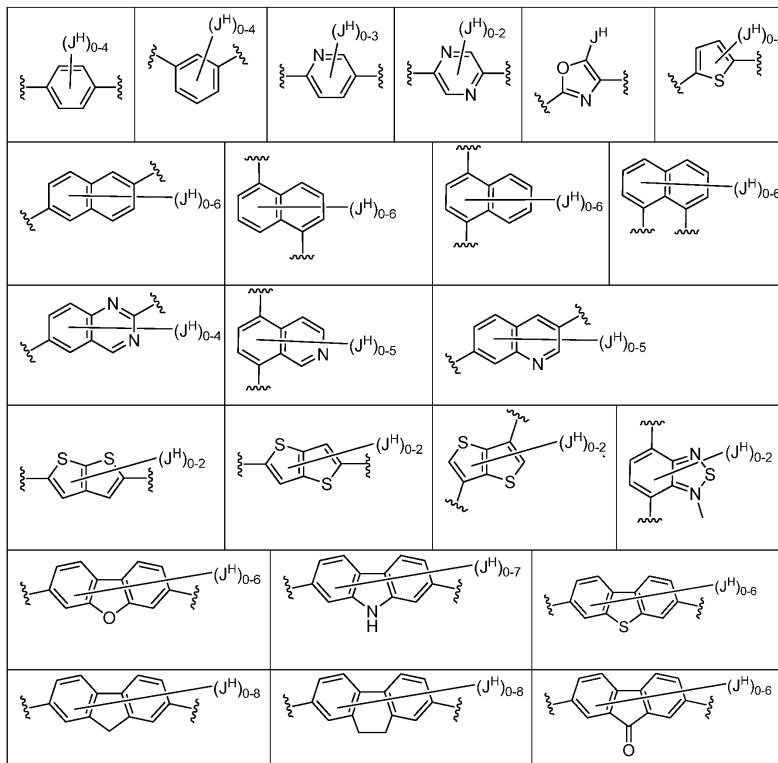
[0155] 몇몇 양태에서, 환 H는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 임의로 치환된 5 내지 6원 모노사이클릭 방향족 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 바이사이클릭 방향족 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 임의로 갖는 10 내지 14원 트리사이클릭 방향족 환이다. 명확히 하기 위해, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 환은, 이것이 적어도 하나의 방향족 환을 함유하는 경우, 방향족 환으로 간주된다.

[0156]

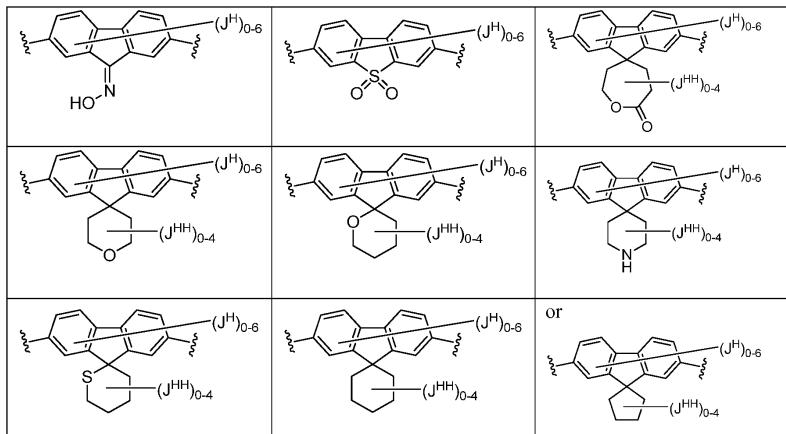
또 다른 양태에서, 환 H는, 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 티에닐, 이속사졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 티에닐티오페닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 벤조티아디아졸릴 또는 플루오레닐이다. 또 다른 양태에서, 환 H는 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이다.

[0157]

또 다른 양태에 따르면, 환 H는, J^{H} 및 J^{HH} 와 함께, 다음으로부터 선택된다:



[0158]



[0159]

몇몇 양태에서, J^H 는 할로겐, 옥소, CN , X^J , Q^J 또는 X^J-Q^J 이고; 여기서,

[0161]

X^J 는 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6$ 지방족), $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 로 임의로 대체되며;

[0162]

Q^J 는 페닐이고;

[0163]

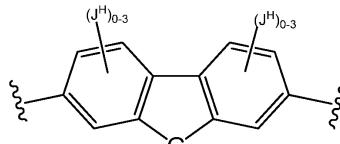
J^H 는 0 내지 3개 경우의 할로 또는 0 내지 1개 경우의 CN 으로 임의로 치환된다.

[0164]

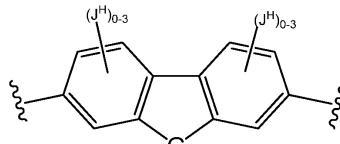
몇몇 양태에서, 환 H 는 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸이다.

[0165]

또 다른 양태에서, J^H 는 할로겐, CN , $-C(CH_3)_2CN$, C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐, $-O-CH_2$ 페닐 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서, 1개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)- 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체된다. 또 다른 양태에서, 환 H 는 페닐이고, J^H 는 할로, CN , $-C(CH_3)_2CN$, C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐, CH_2 페닐, $-O-CH_2$ 페닐 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서, 1개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-6}$ 알킬)- 또는 $-C(=O)-$ 로 임의로 대체된다. 몇몇 양태에서, J^H 는 0 내지 3개의 할로 또는 0 내지 1개의 CN 으로 치환된다.



[0166]

또 다른 양태에 따르면, 환 H 는 이고, 여기서, G 는 O , S , $S(O)$, $S(O)_2$, CF_2 , $C(J^{H1})(J^{H2})$, $-C(J^{H3})_2-C(J^{H4})_2-$ 또는 $N(J^{H5})$ 이고;

[0167]

J^{H1} 은 H , OH 또는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서, 2개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH-$, $-NH(C_1-C_6$ 지방족)-, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 로 임의로 대체되고; J^{H1} 은 1 내지 3개 경우의 OH 로 임의로 및 독립적으로 치환되며;

[0168]

J^{H2} 는 X^{JH} , Q^{JH} 또는 $X^{JH}-Q^{JH}$ 이고; J^{H2} 는 1 내지 3개 경우의 OH 로 임의로 치환되며;

[0169]

X^{JH} 는 C_{1-6} 알킬이고, 여기서, C_{1-6} 알킬의 3개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6$ 지방족), $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 로 임의로 대체되며;

[0170]

Q^{JH} 는 C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐, 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이거나;

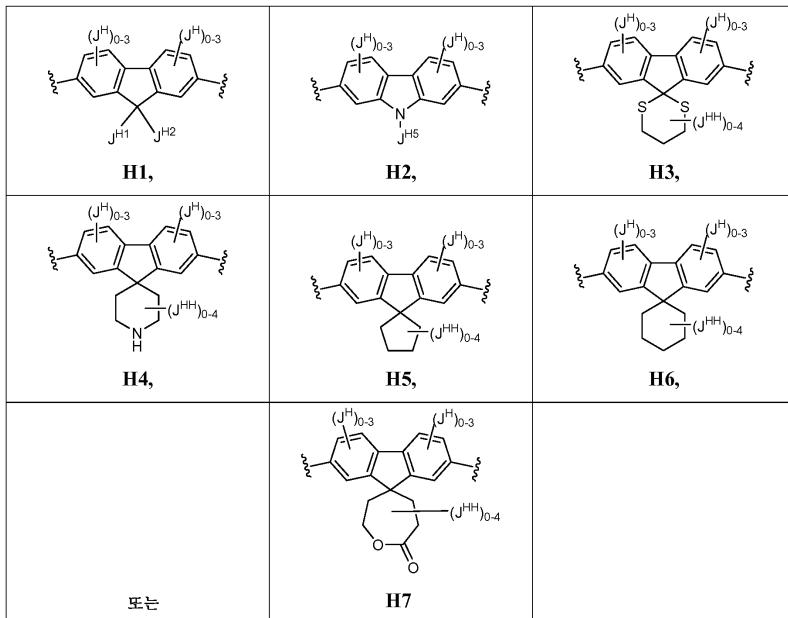
[0171]

J^{H1} 및 J^{H2} 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $C=N-OH$, $C=O$ 또는 환 HH 를 형성하고;

- [0172] 환 HH는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원 포화 모노사이클릭 환이고; 여기서, 상기 환은 1 내지 4개 경우의 J^{HH} 로 임의로 치환되며;
- [0173] J^{HH} 는 할로, CN, X^J , Q^J 또는 X^J-Q^J 이고;
- [0174] J^{H5} 는 X^J , Q^J 또는 X^J-Q^J 이고;
- [0175] X^J 는 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6$ 지방족), $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 로 임의로 대체되며; X^J 는 0 내지 6개 경우의 할로 또는 0 내지 1개 경우의 CN으로 임의로 치환되고;
- [0176] Q^J 는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 3 내지 6원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 모노사이클릭 환; 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 임의로 갖는 8 내지 12원 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 바이사이클릭 환이고; 여기서, 각각의 Q^J 는 1 내지 6개 경우의 할로겐, 옥소, CN, NO_2 또는 C_1-C_6 지방족으로 임의로 치환되며, 여기서, C_1-C_6 지방족의 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, NR, S 또는 CO로 임의로 대체되고;
- [0177] 각각의 J^H , J^{H3} 및 J^{H4} 는 독립적으로 H, 할로, CN 또는 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 3개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6$ 지방족), S, $-C(O)-$, $-S(O)-$ 또는 SO_2- 로 임의로 대체되고; 각각의 J^H , J^{H3} 및 J^{H4} 는 0 내지 2개 경우의 할로, OH 또는 C_{1-4} 알킬 또는 1개 경우의 CN으로 독립적으로 및 임의로 치환되고;
- [0178] R은 H 또는 C_{1-4} 알킬이다.
- [0179] 몇몇 양태에서,
- [0180] G는 $C(J^{H1})(J^{H2})$ 이고;
- [0181] J^{H1} 은 OH, F 또는 $-CH_2CH_2OH$ 이고;
- [0182] J^{H2} 는 OH, CH_3 , 사이클로프로필, F, CH_2CH_3 , $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 거나, 또는 OCH_3 으로 임의로 치환된 페닐이거나;
- [0183] J^{H1} 및 J^{H2} 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, $=N-OH$, 또는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 6원 포화 모노사이클릭 환을 형성하고; 여기서, 상기 환은 C_{1-6} 알킬, OH, NH_2 , $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-C(O)C(CH_3)_2OH$ 또는 $-S(O)_2CH_3$ 으로 임의로 치환된다.
- [0184] 몇몇 양태에서, 환 HH는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 피페리디닐, 피페라지닐, 1,3-디티아닐 또는 테트라하이드로피라닐로부터 선택된다. 몇몇 양태에서, X^{JH} 는 C_{1-6} 알킬이고, Q^{JH} 는 C_{3-6} 지방족, 옥세타닐, 테트라하이드로페롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐이다.

[0185]

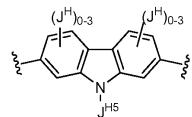
또 다른 양태에 따르면, 환 H는, 환 HH와 함께, 다음 화학식들 중의 하나로부터 선택된다:



[0186]

[0187]

또 다른 양태에 따르면, 환 H 는 H_2 이다:



H2

[0188]

몇몇 양태에서,

[0190]

J^{H5} 는 X^J , Q^J 또는 $X^J - Q^J$ 이고; 여기서,

[0191]

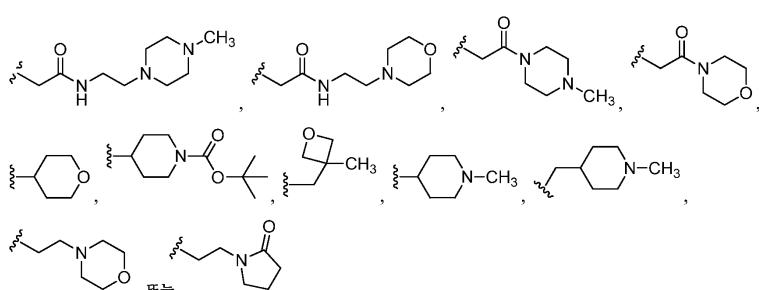
X^J 는 C_1-C_{10} 지방족이고, 여기서, 상기 C_1-C_{10} 지방족의 4개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6$ 지방족) 또는 $-S-$ 로 임의로 대체되고; X^J 는 1 내지 2개 경우의 할로로 임의로 치환되면;

[0192]

Q^J 는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 3 내지 6원 포화 모노사이클릭 환이고; Q^J 는 1 내지 4개 경우의 할로, CN, NO_2 , 옥소 또는 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 삼기 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 지방족의 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, NR, S 또는 CO로 임의로 대체된다.

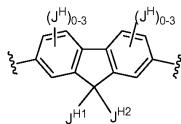
[0103]

몇몇 양태에서, J^{H_5} 는 H, 폐닐, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OD_3$, $CH_2C(O)OH$, $CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $CH_2CH(OH)CH_2N(CH_3)_2$.



[0194]

[0195] 또 다른 양태에 따르면, 환 H는 H1이다:



H1

[0197] 몇몇 양태에서,

[0198] J^{H1} 은 H, OH, $-(C_{1-4}\text{알킬})OH$ 또는 $-(C_{1-4}\text{알킬})OC(O)(C_{1-4}\text{알킬})$ 이고;

[0199] J^{H2} 는 X^{JH} , Q^{JH} 또는 $X^{JH}-Q^{JH}$ 이고; 여기서,

[0200] X^{JH} 는 $C_{1-6}\text{알킬}$ 이고, 여기서, $C_{1-6}\text{알킬}$ 의 3개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6\text{지방족})$ 또는 $-C(O)-$ 로 임의로 대체되며;

[0201] Q^{JH} 는 $C_{3-6}\text{사이클로알킬}$, $-O(C_{1-4}\text{알킬})$ 로 임의로 치환된 페닐, 또는 $C_{1-4}\text{알킬}$ 로 임의로 치환된 피페라지닐이다.

[0202] 또 다른 양태에서,

[0203] J^{H1} 은 H, OH, CH_2OH , CH_2CH_2OH 또는 $CH_2OC(O)CH_3$ 이고;

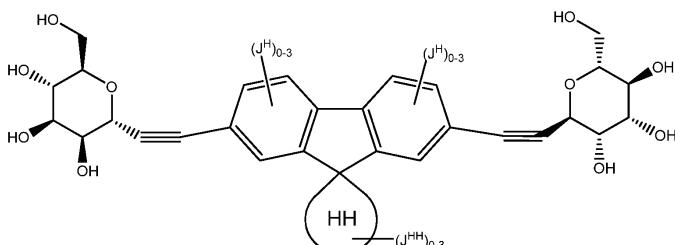
[0204] J^{H2} 는 H, CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2C(O)OH$, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $CH_2OC(O)CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 페닐, 3-메톡시페닐, 4-메틸피페라지닐 또는 $CH_2\text{-사이클로헥실}$ 이고;

[0205] J^H 는 부재한다(즉, J^H 는 H이거나, J^H 는 부재한다).

[0206] 또 다른 양태에서, X^{JH} 는 $C_{1-6}\text{알킬}$ 이고, Q^{JH} 는 $C_{3-6}\text{지환족}$, 옥세타닐, 테트라하이드로페롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 또는 모르폴리닐이다.

[0207] 또 다른 양태는 화학식 ID-a의 화합물을 제공한다:

[0208] 화학식 ID-a



[0209]

[0210] 몇몇 양태에서,

[0211] 환 HH는 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 0 내지 2개의 헤テ로원자를 갖는 3 내지 8원 포화 모노사이클릭 환이고;

[0212] J^{HH} 는 X^J , Q^J 또는 X^J-Q^J 이고;

[0213] X^J 는 $C_1-C_{10}\text{지방족}$ 이고, 여기서, 상기 $C_1-C_{10}\text{지방족}$ 의 4개 이하의 메틸렌 단위는 $-O-$, $-NH$, $N(C_1-C_6\text{지방족})$, $-S-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 로 임의로 대체되고; X^J 는 0 내지 6개 경우의 할로 또는 0 내지 1개 경우의 CN으로 임의로 치환되며;

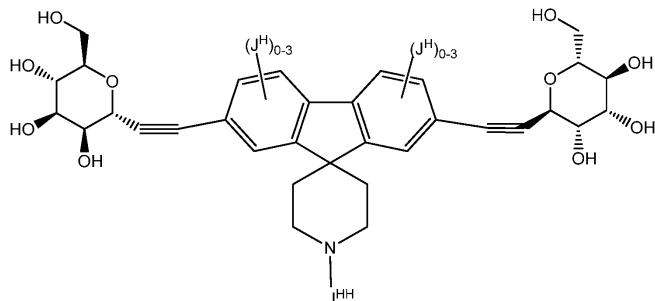
[0214] Q^J 는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 3 내지 7원 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환이고; 여기서, 각각의 Q^J 는 1 내지 6개 경우의 할로겐, CN, NO₂ 또는 C₁-C₆지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, NH, NH(C₁-C₆지방족), S, C(O), S(O) 또는 S(O)₂로 임의로 대체되며;

[0215] J^H 는 할로겐, CN, NO₂ 또는 C₁-C₆지방족이고, 여기서, 3개 이하의 메틸렌 단위는 O, NH, NH(C₁-C₆지방족), S, C(O), S(O) 또는 S(O)₂로 임의로 대체된다.

[0216] 몇몇 양태에서, 환 HH는 사이클로로펜틸, 사이클로헥실, 테트라하이드로페라닐, 1,3 디티아닐, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 옥세파닐이다. 또 다른 양태에서, 환 HH는 피페리디닐 또는 테트라하이드로페라닐이다.

[0217] 또 다른 양태는 화학식 ID-b의 화합물을 제공한다:

[0218] 화학식 ID-b



[0219]

[0220] 몇몇 양태에서,

[0221] J^{HH} 는 X^J, Q^J 또는 X^J-Q^J이고;

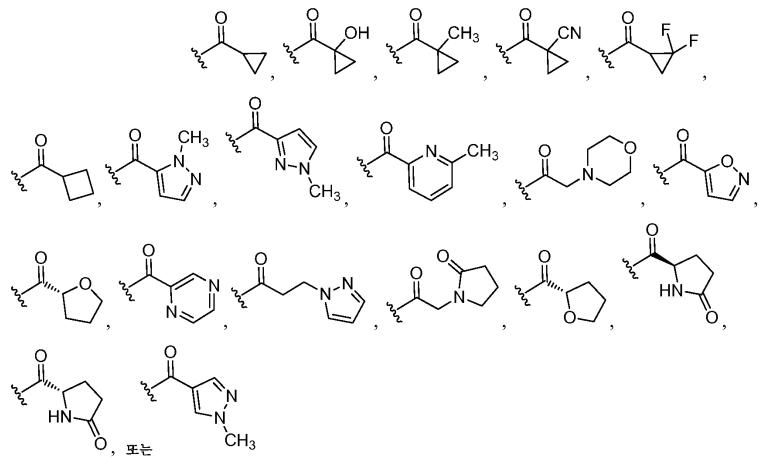
[0222] X^J는 C₁-C₄지방족이고, 여기서, 상기 C₁-C₄지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 -O-, -NH, N(C₁-C₆지방족), -S-, -C(O)-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-로 임의로 대체되며;

[0223] Q^J 는, 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 임의로 갖는 3 내지 6원 모노사이클릭 포화, 부분 불포화, 또는 방향족 환이고; 여기서, 각각의 Q^J 는 1 내지 3개 경우의 할로겐, CN 또는 C₁-C₆지방족으로 임의로 치환되고, 여기서, 상기 C₁-C₆지방족의 2개 이하의 메틸렌 단위는 O, NH, NH(C₁-C₆지방족), S, C(O), S(O) 또는 S(O)₂로 임의로 대체되며;

[0224] J^H 는 할로겐 또는 C₁₋₄알킬이다.

[0225] 몇몇 양태에서, J^{HH} 는 H, C(O)(C₁₋₆알킬), C(O)O(C₁₋₆알킬), S(O)₂(C₁₋₆알킬), C(O)(C₃₋₆사이클로알킬), C(O)(3 내지 6원 헤테로사이클릴), C(O)(5 내지 6원 헤테로아릴), C(O)-(C₁₋₄알킬)-(5 내지 6원 헤테로아릴), C(O)-(C₁₋₄알킬)-(헤테로사이클릴)이고; 여기서, 상기 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴은 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며; J^{HH} 는 OH, O(C₁₋₆알킬), 옥소, C₁₋₆알킬, CN 또는 할로로 임의로 치환된다.

[0226] 또 다른 양태에서, J^{HH} 는 H, C(O)CH₃, C(O)OC(CH₃)₃, C(O)OCH(CH₃)₂, C(O)OCH₂CH₃, C(O)OC(OH)(CH₃)₂, S(O)₂CH₃, C(O)CH(CH₃)₂, C(O)C(CH₃)₃, C(O)CH(CH₃)OCH₃,



[0227]

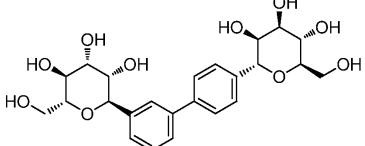
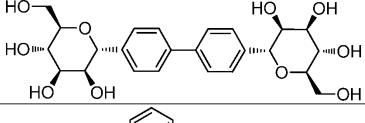
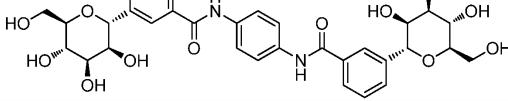
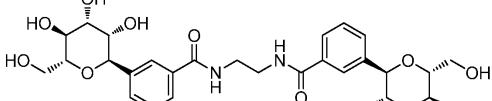
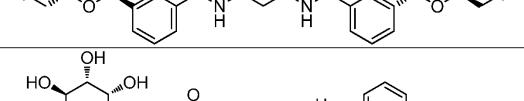
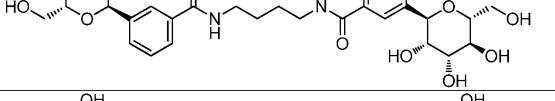
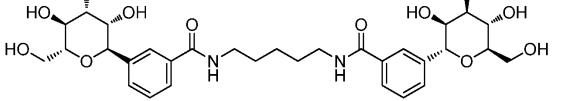
이다.

[0228]

또 다른 양태는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 구조식으로 나타내어지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

1	
2	
3	
4	

[0229]

5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

[0230]

13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

[0231]

20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

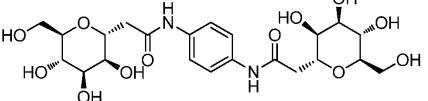
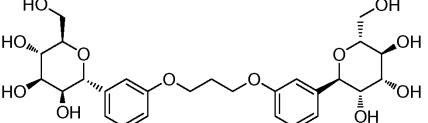
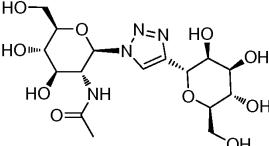
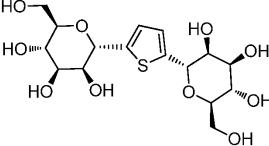
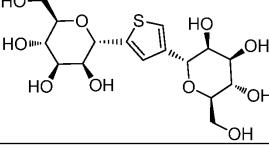
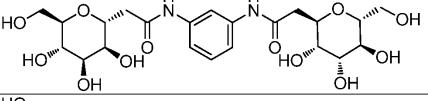
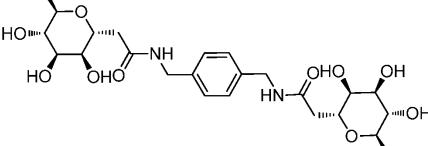
[0232]

28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	

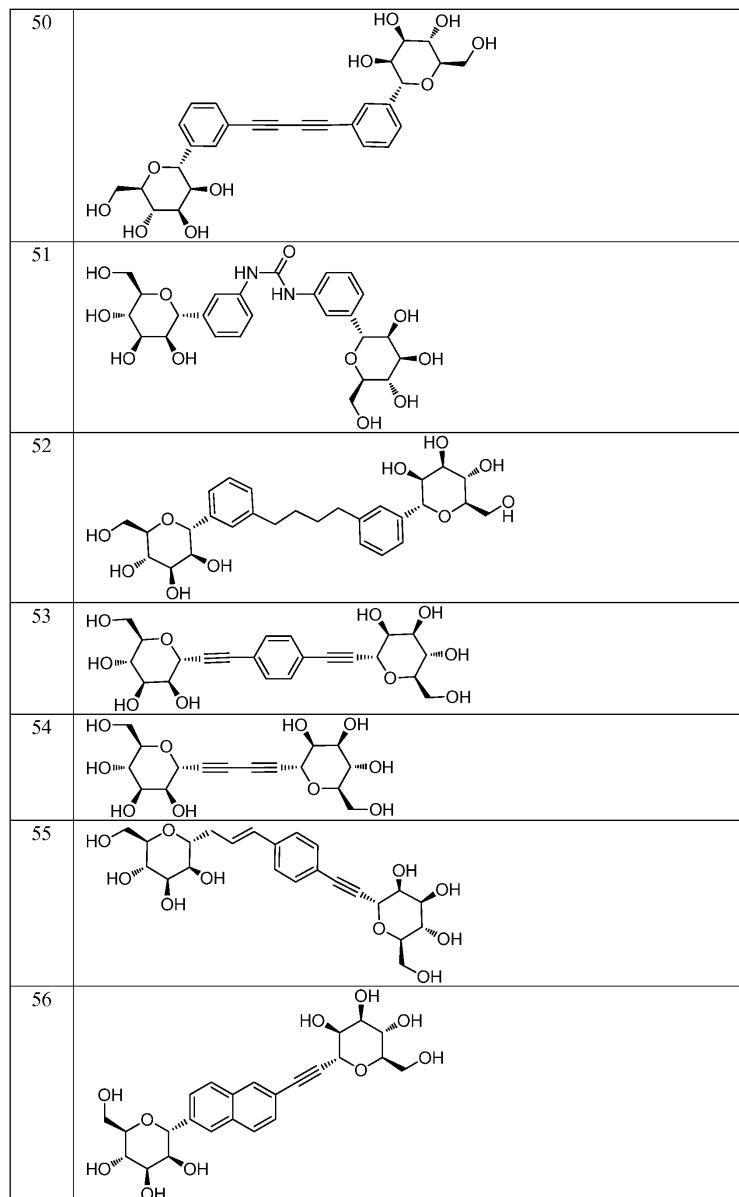
[0233]

36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

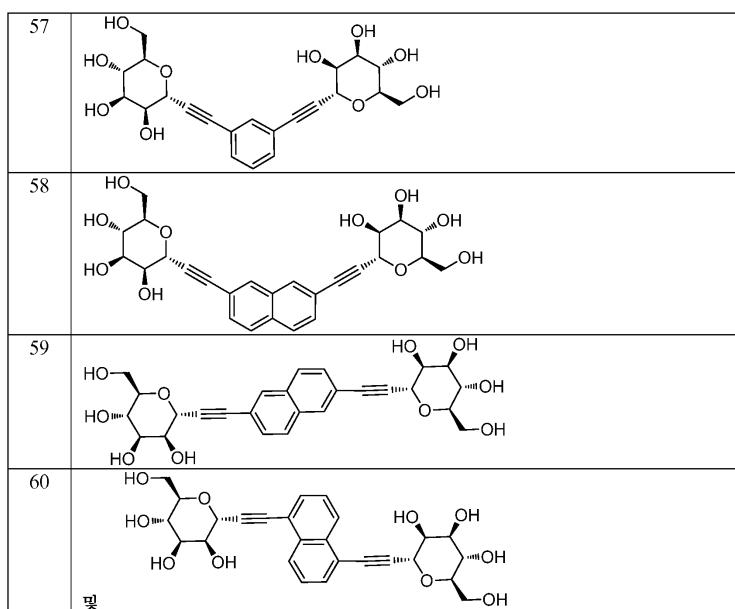
[0234]

43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

[0235]



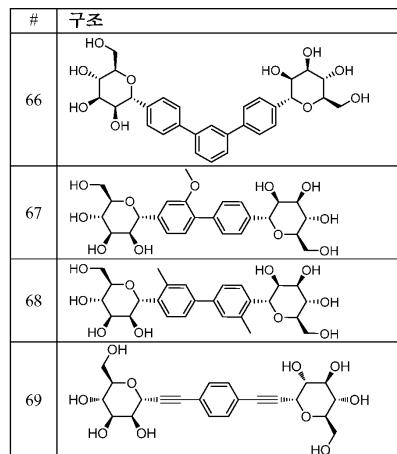
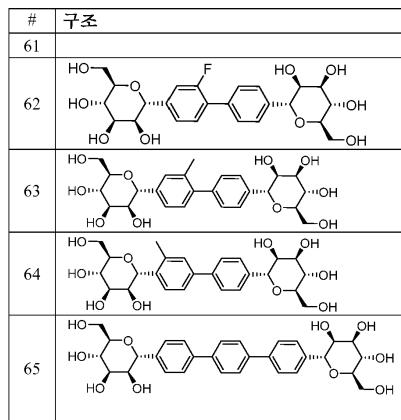
[0236]



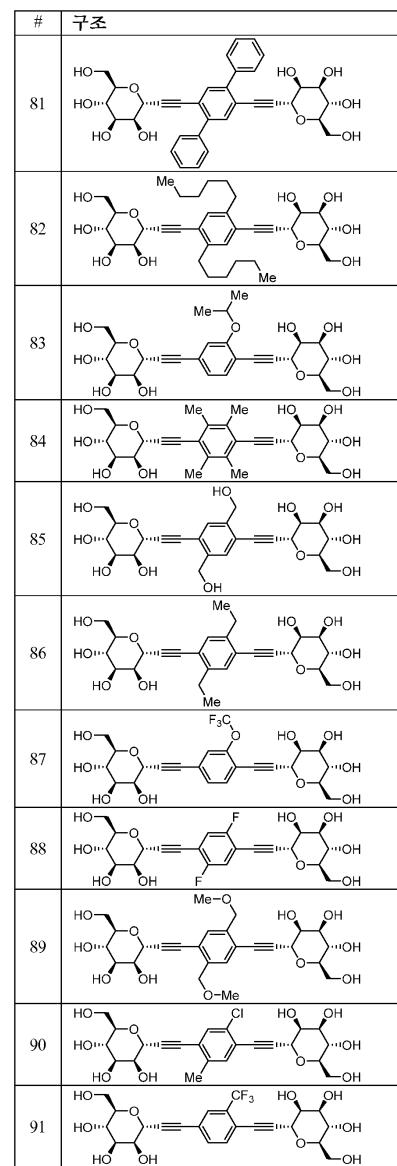
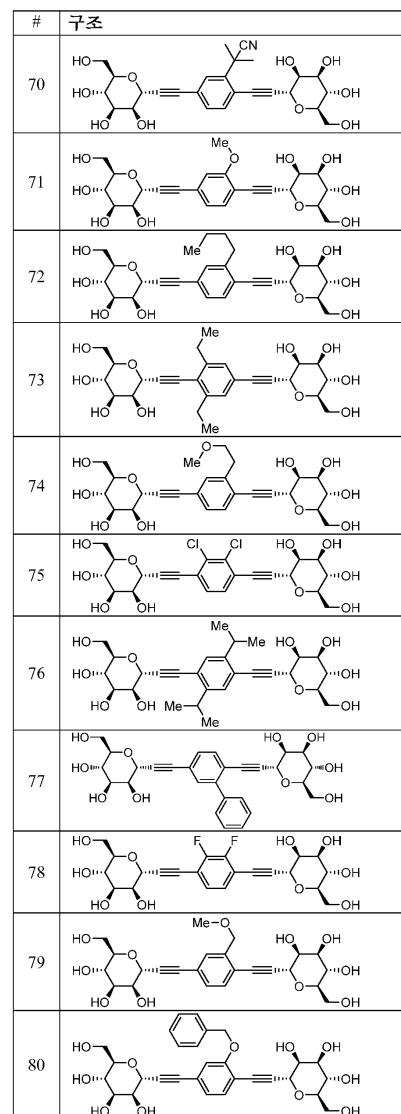
[0237]

[0238]

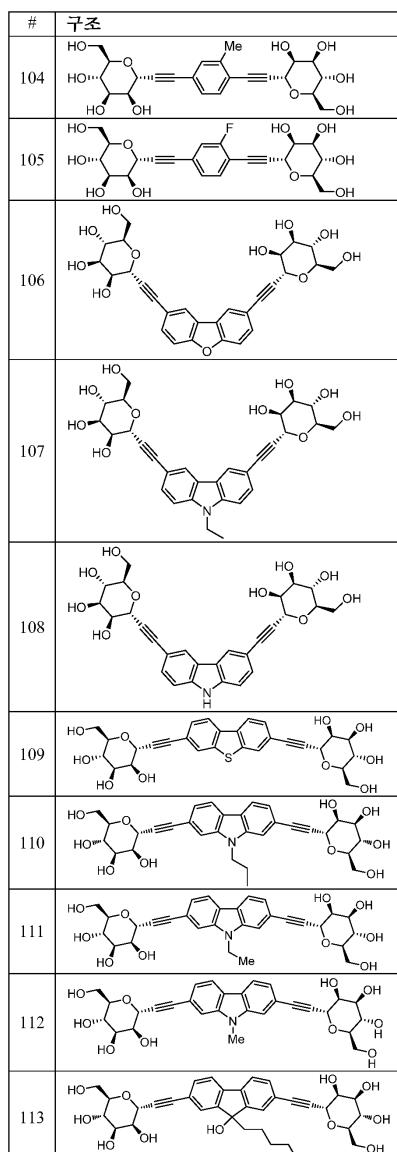
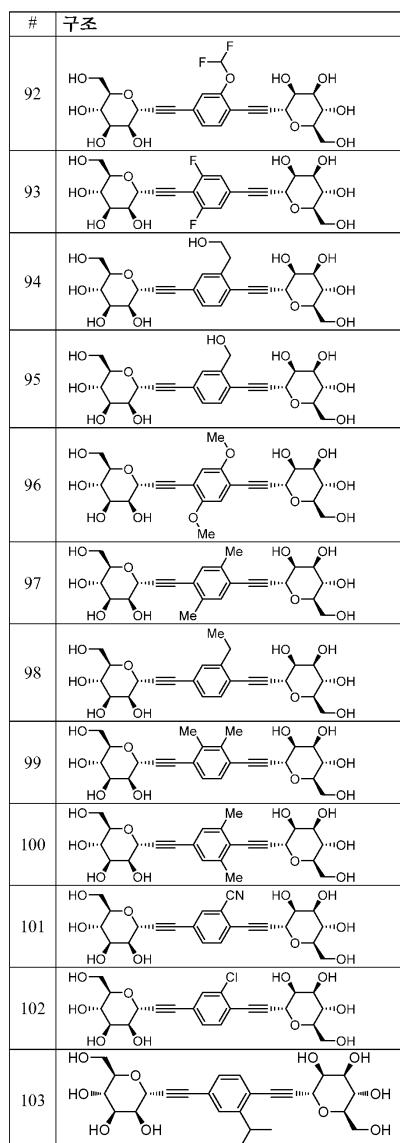
또 다른 양태는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 구조식으로 나타내어지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[0239]

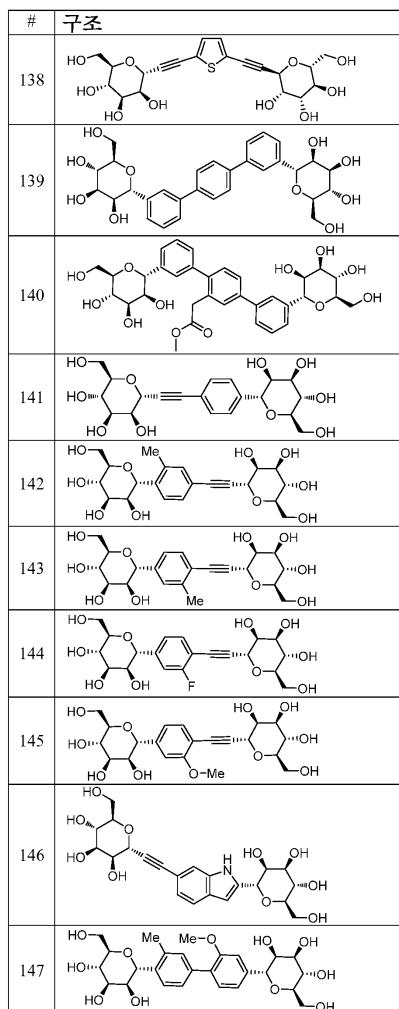


[0240]



[0241]

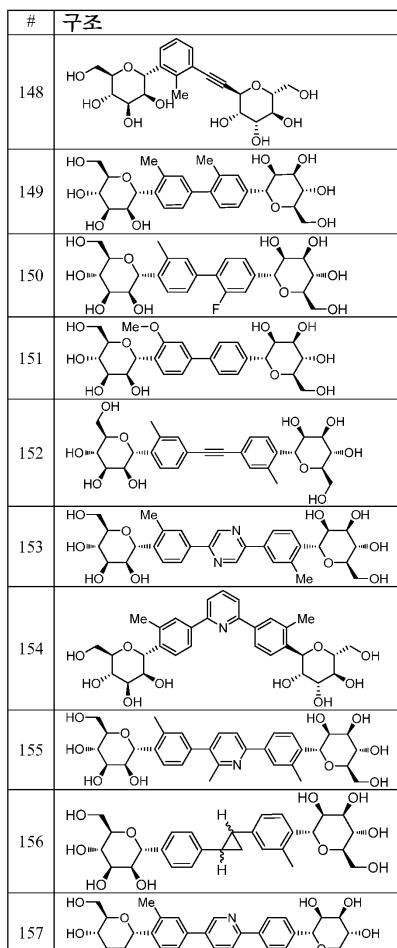
#	구조	#	구조
114		128	
115		129	
116		130	
117		131	
118		132	
119		133	
120		134	
121		135	
122		136	
123		137	
124			
125			
126			

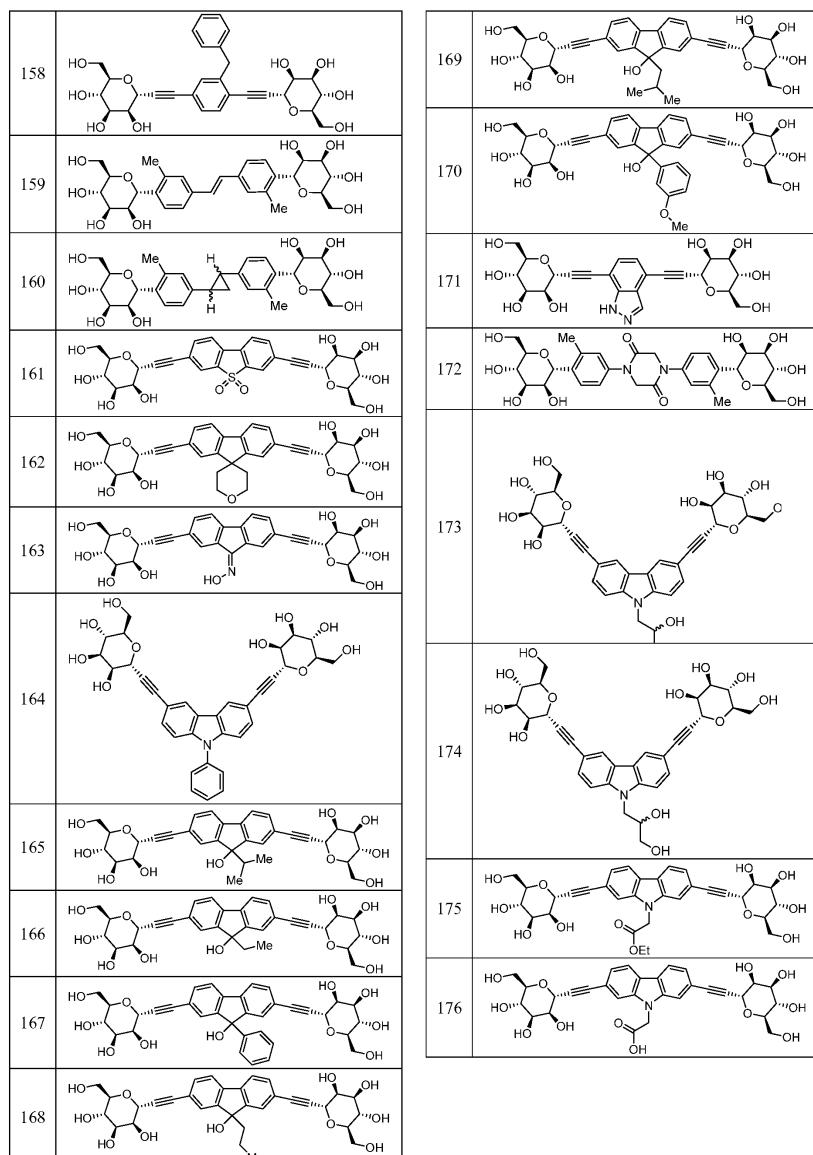


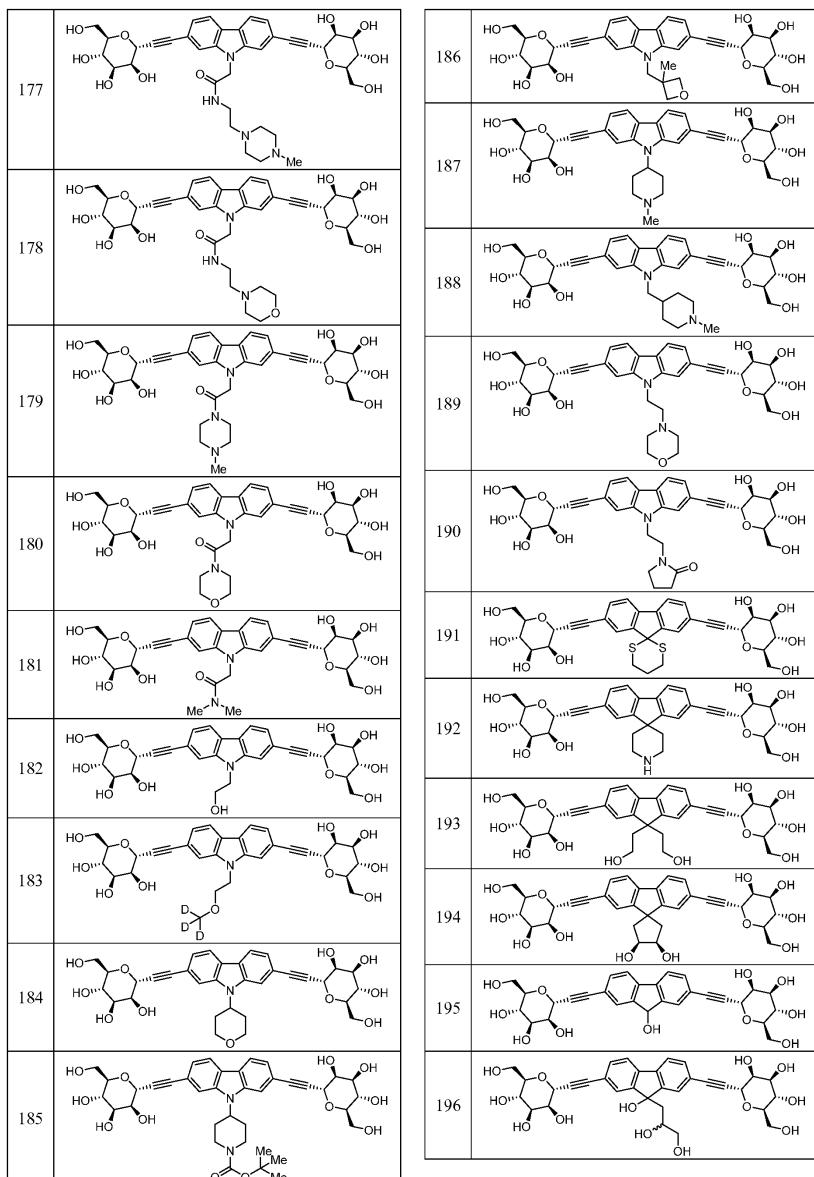
[0243]

[0244]

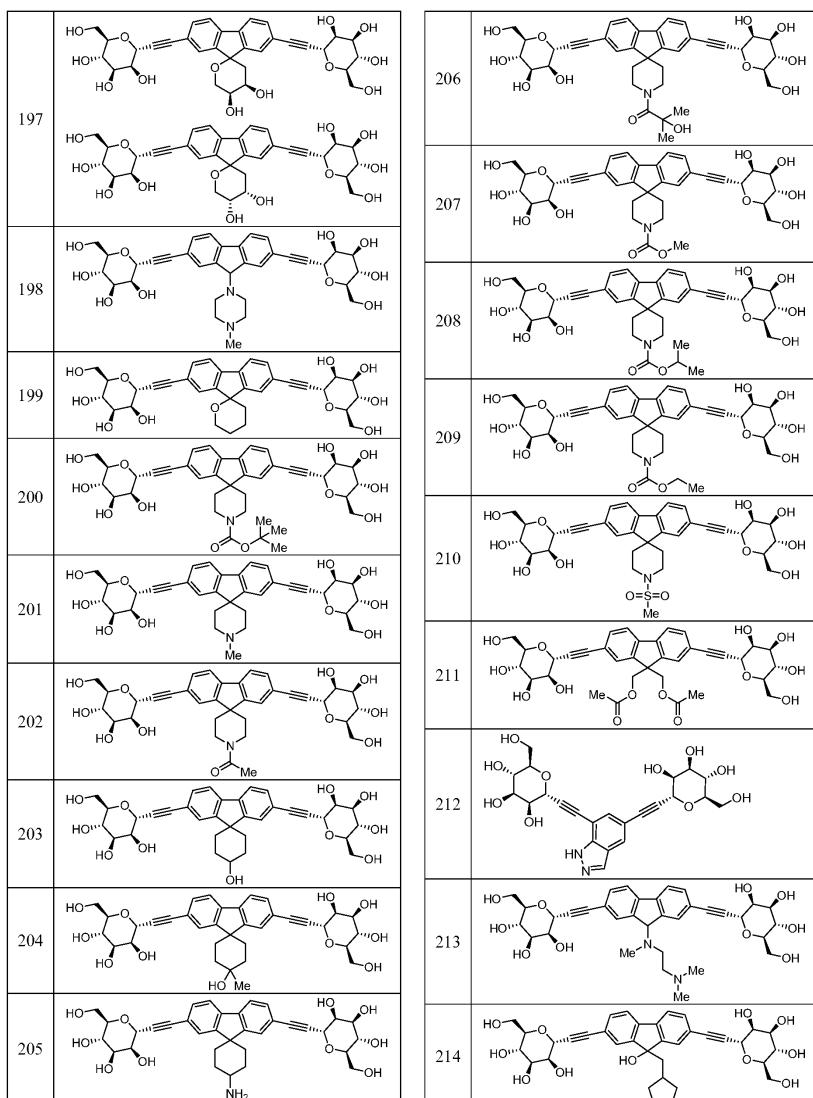
또 다른 양태는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 구조식으로 나타내어지는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

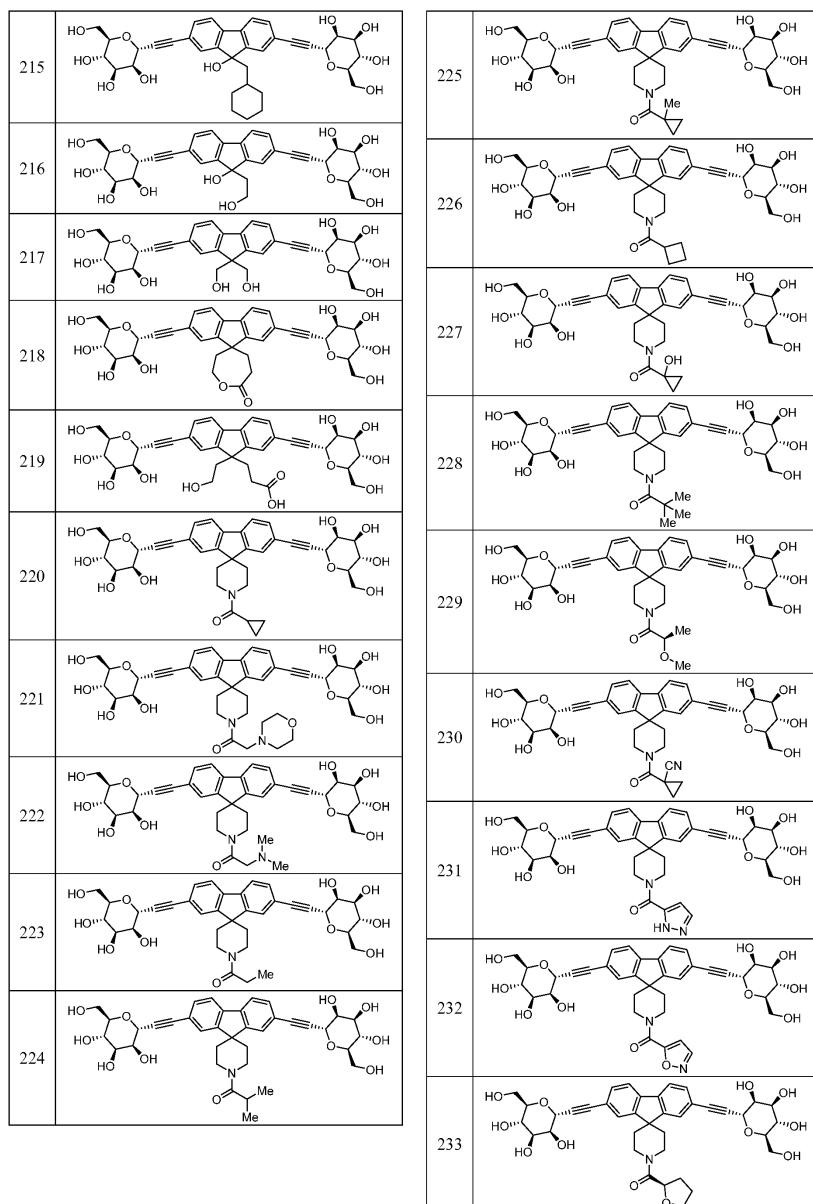


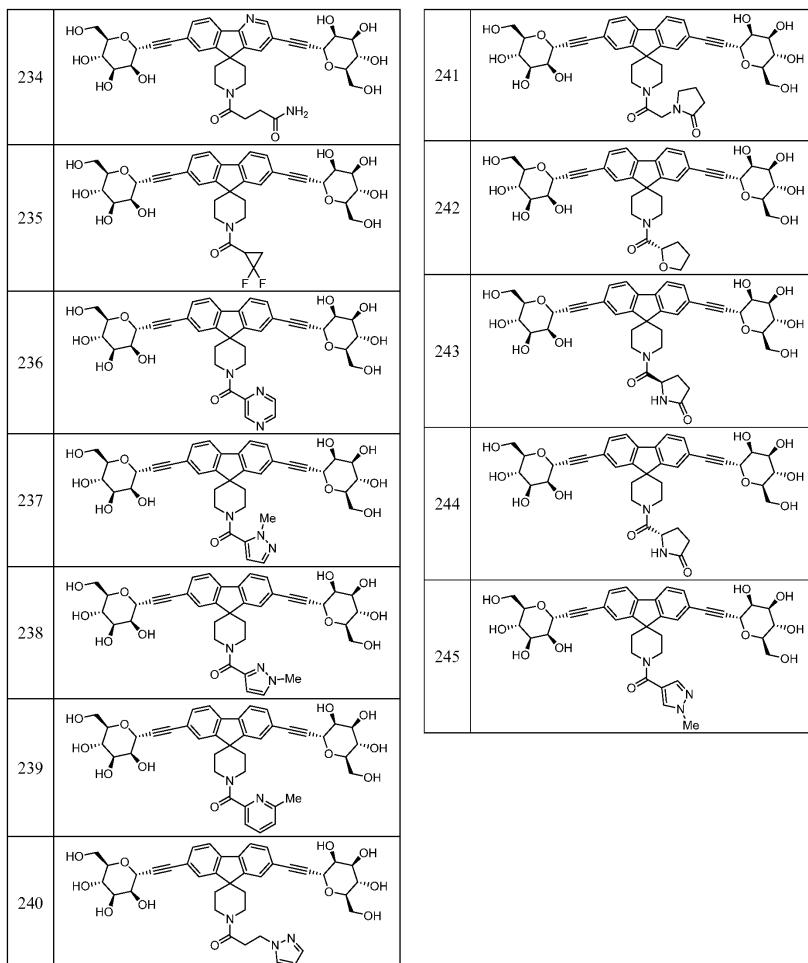




[0246]

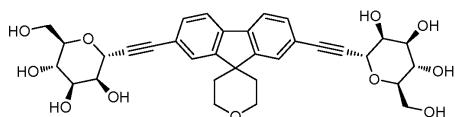






[0249]

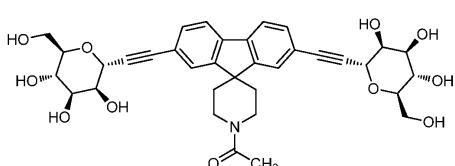
[0250] 몇몇 양태에서, 상기 화합물은 화합물 162이다:



162

[0251]

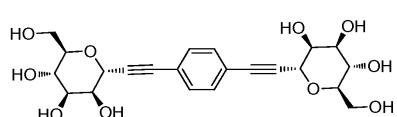
[0252] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 화합물 202이다:



202

[0253]

[0254] 또 다른 양태에서, 상기 화합물은 화합물 53이다:

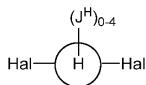


53

[0255]

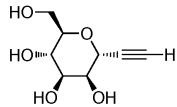
[0256] 또 다른 양태는 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0257] 하나의 양태는, 화학식 XX:



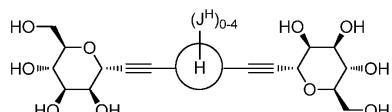
[0258]

[0259] (위의 화학식 XX에서, Hal는 할로겐, 예를 들면, 브로모 또는 요오도이고; J^H 는 본원에 정의된 바와 같다)의 화합물을 소노가시라 커플링(Sonogashira coupling) 조건하에 중간체 M:



[0260] M

[0261] 과 반응시켜 화학식 XXII:

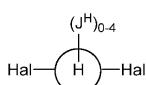


[0262]

[0263] (위의 화학식 XXII에서, 환 H 및 J^H 는 본원에 정의된 바와 같다)의 화합물을 형성함을 포함하는, 화학식 XXII의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

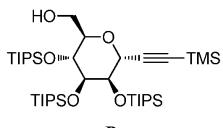
[0264] 또 다른 양태는

[0265] a) 화학식 XX:



[0266]

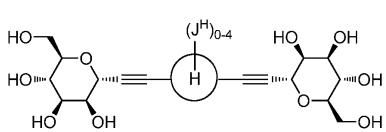
[0267] (위의 화학식 XX에서, Hal은 할로겐, 예를 들면, 브로모 또는 요오도이고; J^H 는 본원에 정의된 바와 같다)의 화합물을 소노가시라 커플링 조건하에 중간체 P:



[0268]

[0269] 와 반응시키는 단계;

[0270] b) 중간체 P를 산성 조건(예를 들면, TFA, THF, H_2O)하에 또는 TBAF로 탈보호하여 화학식 XXII:

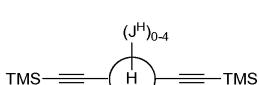


[0271]

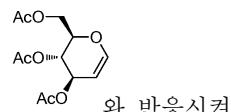
[0272] (위의 화학식 XXII에서, 환 H 및 J^H 는 본원에 정의된 바와 같다)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 XXII의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0273] 또 다른 양태는

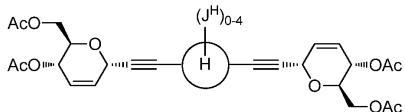
[0274] a) 화학식 XXIII:



[0275]



[0276] 의 화합물을 루이스산 촉매된 이중 페리어 타입(double Ferrier type) 알ки닐화 조건하에 화학식 XXIV:



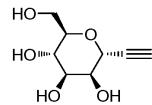
[0277]

[0278] 의 화합물을 수득하는 단계;

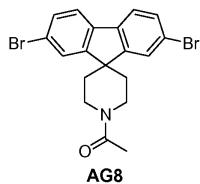
[0279] b) 화합물 XXIV의 입체특이적 비스-디하이드록실화에 이어 비누화를 수행하여 화학식 XXII의 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 IIXX의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0280] 몇몇 양태에서, 환 H는 치환되지 않은 페닐이고, Hal는 요오도이다.

[0281] 또 다른 양태는 중간체 M:

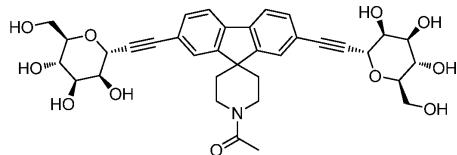


[0282] M 을 소노가시라 커플링 조건하에 중간체 AG8:



AG8

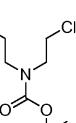
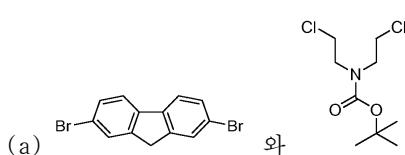
과 반응시켜 화합물 202:



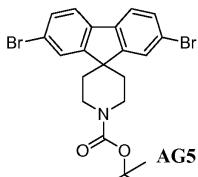
화합물 202

[0284] 를 형성함을 포함하는, 화합물 202의 제조 방법을 제공한다.

[0285] 또 다른 양태는



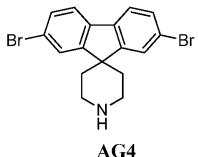
[0287] (a) Br-Substituted cyclohexene derivative and the reagent to react with it to form AG5.



AG5

[0288] 를 형성하는 단계;

[0290] (b) 중간체 AG5를 산성 조건, 예를 들면, 디옥산 중의 HCl하에 반응시켜 중간체 AG4:



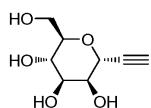
[0291]

[0292] 를 형성하는 단계;

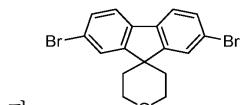
[0293] (c) 중간체 AG4를 아세틸 클로라이드, 적합한 염기(예를 들면, 트리에틸아민) 및 적합한 용매(예를 들면, DMF) 와 반응시켜 중간체 AG8을 형성하는 단계를 포함하는, 중간체 AG8의 제조 방법을 제공한다.

[0294]

또 다른 양태는 중간체 M:

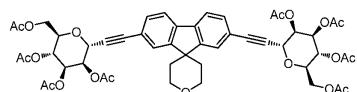


[0295]



[0296]

을 소노가시라 커플링 조건하에 반응시켜 화합물 162:



화합물 162

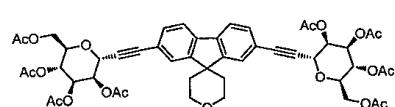
[0297] 를 형성함을 포함하는, 화합물 162의 제조 방법을 제공한다.

[0299]

또 다른 양태는 다음 단계들 중의 하나 이상을 포함하는, 상기한 소노가시라 커플링 조건에 의해 형성된 조(crude) 화합물 162의 정제방법을 제공한다:

[0300]

화합물 162를 적합한 아세틸화 반응 조건하에 아세틸화시켜 화학식 162AC:



162AC

[0301]

의 화합물을 형성하는 단계;

[0303] a) 화합물 162AC를 공지된 정제방법을 통해 정제하는 단계; 및

[0304]

b) 화합물 162AC를 적합한 탈보호 조건으로 반응시켜 화합물 162를 수득하는 단계. 탈보호 방법의 예는, 예를 들면, 컬럼 크로마토그래피를 포함한다.

[0305]

본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0306]

본 발명은 또한 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 세균 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0307]

상기 방법의 양태에서, 세균 감염은 요로 감염 또는 염증성 장 질환이다.

[0308]

또 다른 양태는 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 세균 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 세균 감염은 요로 감염 또는 염증성 장 질환이다. 몇몇 양태에서, 세균 감염은 궤양성 결장염이다. 또 다른 양태에서, 세균 감염은 크론병이다. 몇몇 양태에서, 세균 감염은 크론병 또는 궤양성 결장염의

원인이다. 몇몇 양태에서, 세균 감염은 AIEC(adherent-invasive *e. coli*) 균주에 의해 야기된다.

[0309] 또 다른 양태는 상기 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 염증성 장 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 대상체는 환자이다. 또 다른 양태에서, 대상체는 사람이다. 몇몇 양태에서, 염증성 장 질환은 크론병이다. 또 다른 양태에서, 염증성 장 질환은 궤양성 결장염이다.

[0310] 또 다른 양태는 상기 세균을 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시킴을 포함하여, 염증성 장 질환을 가진 환자로부터 단리된 대장균 세균 균주 (*e. coli* bacterial strain)로부터 세균 중의 FimH를 억제시키는 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 세균 균주는 LF-82이다.

[0311] 또 다른 양태는 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 FimH를 억제시키는 방법을 제공한다.

[0312] 또 다른 양태는 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 대장균의 부착을 억제시키는 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 부착의 억제는 점막하 감염의 확립을 예방한다.

[0313] 또 다른 양태는 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, 대상체에서 1형 선모와 CEACAM6 사이의 상호작용을 차단하는 방법을 제공한다.

[0314] 본원에 기재된 바와 같이, 원자의 명시된 숫자 범위는 그 안의 모든 정수를 포함한다. 예를 들면, 1 내지 4개의 원자를 갖는 그룹은 1, 2, 3 또는 4개의 원자를 가질 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은 본원에 기재된 목적들 중의 하나 이상을 위한 이들의 제조, 검출, 회수, 저장, 정제 및 사용을 허용하는 조건에 적용하는 경우 실질적으로 변하지 않는 화합물을 나타낸다. 몇몇 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 실현 가능한 화합물은, 40°C 이하의 온도에서 습기 또는 기타의 화학적 반응 조건의 부재하에 적어도 1주일 동안 유지되는 경우에 실질적으로 변하지 않는 화합물이다.

[0315] 본원에서 사용되는 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"은 완전히 포화되거나, 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 비-방향족인 칙쇄(즉, 비축쇄) 또는 축쇄 탄화수소 쇄를 의미한다.

[0316] 달리 명시하지 않는 한, 지방족 그룹은 1 내지 20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 몇몇 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 여전히 또 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 함유하고, 또 다른 양태에서 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 지방족 그룹은 칙쇄 또는 축쇄의, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹일 수 있다. 구체적인 예는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, 2급-부틸, 비닐, n-부테닐, 에티닐 및 3급-부틸을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다. 알킬 그룹은 또한 중수소를 포함할 수 있고, CD₃와 같은 그룹을 포함할 수 있다.

[0317] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 포화 칙쇄 또는 축쇄 탄화수소를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "알케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 칙쇄 또는 축쇄 탄화수소를 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "알키닐"은 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 칙쇄 또는 축쇄 탄화수소를 의미한다. 용어 "지환족"(또는 "카보사이클" 또는 "카보사이클릴" 또는 "카보사이클릭")은 3 내지 14개의 환 탄소 원자를 갖는, 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있는 비-방향족 모노사이클릭 탄소 함유 환을 나타낸다. 상기 용어는 폴리사이클릭 용합된, 스피로 또는 브릿징된 카보사이클릭 환 시스템을 포함한다. 상기 용어는 또한 카보사이클릭 환이 하나 이상의 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 또는 하나 이상의 방향족 환 또는 이들의 조합에 용합될 수 있는 폴리사이클릭 환 시스템을 포함하며, 여기서, 부착 라디칼 또는 부착 지점은 카보사이클릭 환 상에 있다. 용합된 바이사이클릭 환 시스템은 2개의 인접 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함하고, 브릿징된 바이사이클릭 그룹은 3개 또는 4개의 인접 환 원자를 공유하는 2개의 환을 포함하며, 스피로 바이사이클릭 환 시스템은 하나의 환 원자를 공유한다. 치환족 그룹의 예는 사이클로알킬 및 사이클로알케닐 그룹을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다. 구체적인 예는 사이클로헥실, 사이클로프로페닐 및 사이클로부틸을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클"(또는 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭")은, 하나 이상의 환 탄소가 N, S 또는 O와 같은 헤테로원자로 대체된 3개 또는 14개의 환 원자를 갖는, 포화될 수 있거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유할 수 있는 비-방향족 모노사이클릭 환을 의미한다. 상기 용

에는 폴리사이클릭 융합된, 스피로 또는 브릿징된 헤테로사이클릭 환 시스템을 포함한다. 상기 용어는 또한, 헤테로사이클릭 환이 하나 이상의 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환 또는 하나 이상의 방향족 환 또는 이들의 조합에 융합될 수 있는 폴리사이클릭 환 시스템을 포함하며, 여기서, 부착 라디칼 또는 부착 지점은 헤�테로사이클릭 환 상에 있다. 헤�테로사이클의 예는 피페리디닐, 피페리지닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 아제파닐, 디아제파닐, 트리아제파닐, 아조카닐, 디아조카닐, 트리아조카닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 옥사조카닐, 옥사제파닐, 티아제파닐, 티아조카닐, 벤즈이미다졸로닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오페닐, 모르폴리노(이는, 예를 들면, 3-모르폴리노, 4-모르폴리노, 2-티오모르폴리노, 3-티오모르폴리노, 4-티오모르폴리노를 포함한다), 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-테트라하이드로페라지닐, 2-테트라하이드로페라지닐, 3-테트라하이드로페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 5-피페리디닐, 1-피라졸리디닐, 2-피라졸리디닐, 3-피라졸리디닐, 4-피라졸리디닐, 5-피라졸리디닐, 1-이미다졸리디닐, 2-이미다졸리디닐, 3-이미다졸리디닐, 4-이미다졸리디닐, 5-이미다졸리디닐, 인돌리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 티에노티에닐, 티에노티아졸릴, 벤조티올라닐, 벤조디티아닐, 3-(1-알킬)-벤즈이미다졸-2-오닐 및 1,3-디하이드로-이미다졸-2-오닐을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.

용어 "헤테로원자"는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소(이는, 질소, 황, 인 또는 규소의 산화된 형태; 염기성 질소의 4급화된 형태; 또는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면 N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서와 같이), NH(피롤리디닐에서와 같이) 또는 NR^+ (N-치환된 피롤리디닐에서와 같이)를 포함한다) 중의 하나 이상을 의미한다.

본원에서 사용되는 용어 "불포화된"은 모이어티(moiet)가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.

본원에서 사용되는 용어 "알콕시" 또는 "티오알킬"은 산소("알콕시", 예를 들면, -O-알킬) 또는 황("티오알킬", 예를 들면, -S-알킬) 원자를 통해 분자에 부착되는, 앞서 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 나타낸다.

용어 "할로알킬", "할로알케닐", "할로지방족" 및 "할로알콕시"는 경우에 따라 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알콕시를 의미한다. 이 용어는 과불소화된 알킬 그룹, 예를 들면, $-CF_3$ 및 $-CF_2CF_3$ 을 포함한다.

용어 "할로겐", "할로" 및 "hal"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다.

단독으로 사용되거나 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "아릴"은 카보사이클릭 방향족 환 시스템을 나타낸다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 환"과 상호교환적으로 사용될 수 있다.

카보사이클릭 방향족 환 그룹은 탄소 환 원자만을 가지며(전형적으로 6개 내지 14개), 모노사이클릭 방향족 환, 예를 들면, 폐닐 및 융합된 폴리사이클릭 방향족 환 시스템(여기서, 2개 이상의 카보사이클릭 방향족 환은 서로 융합되어 있다)을 포함한다. 예는 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트라실 및 2-안트라실을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "카보사이클릭 방향족 환"의 범위 내에는, 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 폐난트리디닐 또는 테트라하이드로나프틸에서와 같이 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환(카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭)에 융합된 그룹(여기서, 부착 라디칼 또는 부착 지점은 방향족 환 상에 있다)이 또한 포함된다.

단독으로 사용되거나 또는 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서와 같이 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용되는 용어 "헤테로아릴", "헤테로방향족", "헤테로아릴 환", "헤테로아릴 그룹" 및 "헤테로방향족 그룹"은 모노사이클릭 헤테로방향족 환 및 폴리사이클릭 방향족 환(여기서, 모노사이클릭 방향족 환은 하나 이상의 다른 방향족 환에 융합되어 있다)을 포함한, 5 내지 14개의 구성원을 갖는 헤�테로방향족 환 그룹을 나타낸다. 헤테로아릴 그룹은 하나 이상의 환 헤테로원자를 갖는다. 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"의 범위 내에는, 방향족 환이 하나 이상의 비-방향족 환(카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭)에 융합되어 있는 그룹(여기서, 부착 라디칼 또는 부착 지점은 방향족 환 상에 있다)이 또한 포함된다. 본원에서 사용되는 바이사이클릭 6,5 헤테로방향족 환은, 예를 들면, 제2의 5원 환에 융합된 6원 헤�테로방향족 환이며, 여기서, 부착 라디칼 또는 부착 지점은 6원 환 상에 있다. 헤�테로아릴 그룹의 예는, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이미다졸릴, 피롤릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 또는 티아디아졸릴을 포함하며, 이는, 예를 들면, 2-푸라닐, 3-푸라닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥

사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-피라졸릴, 4-피라졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 벤즈이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 푸리닐, 피라지닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐(예를 들면, 2-퀴놀리닐, 3-퀴놀리닐, 4-퀴놀리닐) 및 이소퀴놀리닐(예를 들면, 1-이소퀴놀리닐, 3-이소퀴놀리닐 또는 4-이소퀴놀리닐)을 포함한다.

[0326] 본원에서 사용되는 용어 "보호(protecting) 그룹" 및 "보호성(protective) 그룹"은 상호교환 가능하고, 다중 반응 부위를 갖는 화합물에서 하나 이상의 목적하는 관능 그룹을 일시적으로 차단하는데 사용되는 제제를 나타낸다. 특정 양태에서, 보호 그룹은 하기 특징들 중의 하나 이상, 또는 바람직하게는 전부를 갖는다: a) 관능 그룹에 우수한 수율로 선택적으로 침가되어 b) 하나 이상의 다른 반응 부위에서 발생하는 반응에 안정한 보호된 기질을 제공하고; c) 재생성된 탈보호 관능 그룹을 공격하지 않는 시약에 의해 우수한 수율로 선택적으로 제거 가능하다. 당업계의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 몇몇 경우에, 상기 시약은 화합물의 다른 반응 그룹을 공격하지 않는다. 또 다른 경우에, 상기 시약은 또한 화합물의 다른 반응 그룹과 반응할 수 있다. 보호 그룹의 예는 문헌[참조; Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999 (및 상기 도서의 기타 에디션들)]에 상세되어 있으며, 이의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "질소 보호 그룹"은 다관능성 화합물에서 하나 이상의 목적하는 질소 반응 부위를 일시적으로 차단하는데 사용되는 제제를 나타낸다. 바람직한 질소 보호 그룹은 또한 상기 보호 그룹에 대해 예시된 특징들을 가지며, 특정의 예시적인 질소 보호 그룹은 또한 문헌[참조; Chapter 7 in Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York: 1999]에 상세되어 있으며, 이의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

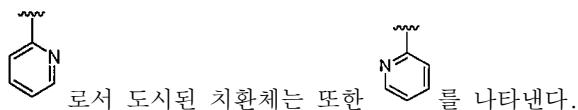
[0327] 몇몇 양태에서, 나타낸 경우, 지방족 쇄의 메틸렌 단위는 다른 원자 또는 그룹으로 임의로 대체된다. 이러한 원자 또는 그룹의 예는 $-NR-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(=N-CN)-$, $-C(=NR)-$, $-C(=NOR)-$, $-S-$, $-S(O)-$ 및 $-S(O)_2-$ 를 포함하지만 여기에 한정되지 않는다. 이를 원자 또는 그룹은 조합되어 보다 큰 그룹을 형성할 수 있다. 이러한 보다 큰 그룹의 예는 $-OC(O)-$, $-C(O)CO-$, $-CO_2-$, $-C(O)NR-$, $-C(=N-CN)$, $-NRC(O)-$, $-NRC(O)O-$, $-S(O)_2NR-$, $-NRSO_2-$, $-NRC(O)NR-$, $-OC(O)NR-$ 및 $-NRSO_2NR-$ (여기서, R은 본원에 정의되어 있다)을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.

[0328] 안정한 구조를 야기하는 그룹들의 이러한 대체 및 조합만이 고려된다. 임의의 대체는 쇄 내에서 및/또는 쇄의 어느 말단에서, 즉, 부착 지점 및/또는 말단 단부 둘 다에서 일어날 수 있다. 2개의 임의의 대체물은 또한, 이것이 화학적으로 안정한 화합물을 야기하는 한, 쇄 내에서 서로 인접할 수 있다. 임의의 대체는 또한 쇄의 탄소 원자 전부를 완전히 대체할 수 있다. 예를 들면, C_3 지방족은 $-NR-$, $-C(O)-$ 및 $-NR-$ 로 임의로 대체되어 $-NRC(O)NR-$ (우레아)를 형성할 수 있다.

[0329] 달리 나타내지 않는 한, 대체가 말단 단부에서 일어난다면, 대체 원자는 상기 말단 단부에서 H에 결합된다. 예를 들면, $-CH_2CH_2CH_3$ 이 $-O-$ 로 임의로 대체되면, 생성되는 화합물은 $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$ 또는 $-CH_2CH_2OH$ 일 수 있다.

[0330] 지방족 쇄는 불포화 결합을 포함할 수 있으며, 따라서, 지방족의 "메틸렌" 단위를 대체하는 원자는 사실상 $-CH=$ 단위, $=C-$ 단위 또는 $\equiv C-$ 단위를 대체할 수 있는 것으로 이해해야 한다. 당업계의 숙련가는, 이러한 단위를 대체하는 원자가 안정한 구조를 야기하기 위한 적절한 결합 순서를 가짐을 이해할 것이다. 예를 들면, 지방족 쇄의 메틸렌 단위가 $-NR-$ 로 임의로 대체될 때, 당업계의 숙련가는, 지방족 그룹이 $CH=CH-CH_3$ 이며 중간 메틸렌 그룹 "CH"를 대체하고자 하는 경우, 이것은 $CH=N-CH_3$ 을 야기하기 위해 " $-NR-$ "이 아니라 "N"으로 대체됨을 이해할 것이다.

[0331] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성체, 기하이성체, 형태이성체 및 회전이성체) 형태를 포함하고자 한다. 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체, 및 (Z) 및 (E) 형태 이성체가 본 발명에 포함된다. 당업계의 숙련가에게 이해되는 바와 같이, 치환체는 모든 회전 가능한 결합 주위에서 자유롭게 회전할 수 있다. 예를 들면,



[0332] 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성체 뿐만 아니라 에난티오머, 부분입체이성체, 기하 이성체, 형태 이성체 및 회전 이성체 혼합물이 본 발명의 범위내에 있다.

[0333] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토토머 형태가 본 발명의 범위내에 있다.

[0334] 추가로, 달리 나타내지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재에 있어서만 상이한 화합물을 포함하고자 한다. 예를 들면, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물이 본 발명의 범위내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 생물학적 검정에서 분석 도구 또는 프로브로서 유용하다. 이를 화합물은 또한 세균 감염의 치료에 유용하다(예를 들면, 화합물 183 참조).

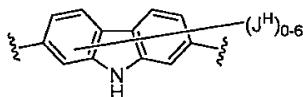
[0335] 본원에 기재된 바와 같이, 나타낸 경우, 본 발명의 화합물은, 본원에 일반적으로 열거되거나 본 발명의 특정 클래스, 서브클래스 및 화학종에 의해 예시된 바와 같은 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 어구 "임의로 치환된"은 어구 "치환되거나 치환되지 않은"과 상호교환적으로 사용되는 것으로 인지될 것이다. 일반적으로, 용어 "치환된"은, 앞에 "임의로"가 붙든 그렇지 않은 간에, 주어진 구조에서 수소 라디칼이 명시된 치환체의 라디칼로 대체됨을 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 임의로 치환된 그룹은 상기 그룹의 각각의 치환 가능한 위치에 치환체를 가질 수 있으며, 주어진 구조에서의 하나 이상의 위치가, 명시된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 상기 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다.

[0336] 안정한 구조를 야기하는 치환체의 선택 및 조합만이 고려된다. 이러한 선택 및 조합은 당업계의 통상의 숙련가들에게 자명할 것이며, 과도한 실험없이 결정될 수 있다.

[0337] 용어 "환 원자"는 방향족 그룹의 환, 사이클로알킬 그룹 또는 비-방향족 헤테로사이클릭 환에 있는 C, N, O 또는 S와 같은 원자이다.

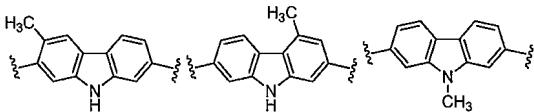
[0338] 방향족 그룹에서 "치환 가능한 환 원자"는 수소 원자에 결합된 환 탄소 또는 질소 원자이다. 수소는 적합한 치환체 그룹으로 임의로 대체될 수 있다. 따라서, 용어 "치환 가능한 환 원자"는, 2개의 환이 융합된 경우, 공유되는 환 질소 또는 탄소 원자를 포함하지 않는다. 또한, "치환 가능한 환 원자"는, 상기 구조가 이들이 수소 이외의 모이어티에 이미 부착된 것을 나타내는 경우, 환 탄소 또는 질소 원자를 포함하지 않는다.

[0339] 폴리사이클릭 분자의 여러 개의 환을 통해 그려진 치환체를 가진 결합은 상기 치환체가 폴리사이클릭 환의 어느 환에서도 결합될 수 있음을 나타낸다는 것을 이해해야 한다. 예를 들면, 아래에 나타낸 화학식에서:



[0340]

[0341] J^{H} 는 카보졸릴 환의 벤조 환에서 치환될 수 있을 뿐만 아니라 카바졸릴 환의 질소에서와 같은 중심에 있는 5원 환에서 치환될 수 있다. 따라서, J^{H} 가 " CH_3 "인 경우, 상기 화학식을 기준으로 하여 하기 3가지 중의 하나가 고려될 것이다:



[0342]

[0343] 본원에 정의된 바와 같은 아릴 그룹은 적합한 치환체에 결합될 수 있는 하나 이상의 치환 가능한 환 원자를 함유할 수 있다. 아릴 그룹의 치환 가능한 환 탄소 원자 상의 적합한 치환체의 예는 R' 를 포함한다. R' 는 $-\text{Ra}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, $-\text{F}$, $-\text{ORa}$, $-\text{SRa}$, $-\text{O-CORa}$, $-\text{CORa}$, $-\text{CSRa}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NCS}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{N}(\text{RaRb})$, $-\text{COORa}$, $-\text{NRcNRcCORa}$, $-\text{NRcNRcCO}_2\text{Ra}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CON}(\text{RaRb})$, $-\text{OC(O)N}(\text{RaRb})$, $-\text{CSN}(\text{RaRb})$, $-\text{NRcCORa}$, $-\text{NRcCOORa}$, $-\text{NRcCSRa}$, $-\text{NRcCON}(\text{RaRb})$, $-\text{NRcNRcC(O)N}(\text{RaRb})$, $-\text{NRcCSN}(\text{RaRb})$, $-\text{C}(\text{=NRc})-\text{N}(\text{RaRb})$, $-\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{RaRb})$, $-\text{NRd-C}(\text{=NRc})-$

$\text{N}(\text{RaRb})$, $-\text{NRcNRaRb}$, $-\text{S(O)}_p\text{NRaRb}$, $-\text{NRcSO}_2\text{N}(\text{RaRb})$, $-\text{NRcS(O)}_p\text{Ra}$, $-\text{S(O)}_p\text{Ra}$, $-\text{OS(O)}_p\text{NRaRb}$ 또는 $-\text{OS(O)}_p\text{Ra}$ 이고; 여기서, p 는 1 또는 2이다.

[0344] Ra 내지 Rd 는 각각 독립적으로 $-\text{H}$, 지방족 그룹, 방향족 그룹, 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이거나, $-\text{N}(\text{RaRb})$ 는, 함께, 비-방향족 헤�테로사이클릭 그룹을 형성한다. Ra 내지 Rd 로 나타내어지는 지방족, 방향족 및 비-방향족 헤�테로사이클릭 그룹 및 $-\text{N}(\text{RaRb})$ 로 나타내어지는 비-방향족 헤�테로사이클릭 그룹은, 각각 임의로 그리고 독립적으로, $\text{R}^\#$ 로 나타내어지는 하나 이상의 그룹으로 치환된다. 바람직하게는 Ra 내지 Rd 는 치환되지 않는다.

[0345] $\text{R}^\#$ 는 할로젠, R^+ , $-\text{OR}^+$, $-\text{SR}^+$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{COR}^+$, $-\text{COOR}^+$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^+$, $-\text{NHC(O)}\text{R}^+$, $-\text{NHNHC(O)}\text{R}^+$, $-\text{NHC(O)}\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NHNHC(O)}\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NHNHC(O)}\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C(O)}\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{OC(O)}\text{R}^+$, $-\text{OC(O)}\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{S(O)}\text{R}^+$, $-\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^+$, $-\text{C(=S)}\text{N}(\text{R}^+)_2$ 또는 $-\text{C(=NH)}-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 이다.

[0346] R^+ 는 $-\text{H}$, C1-C4알킬 그룹, 모노사이클릭 아릴 그룹, 비-방향족 카보사이클릭 또는 헤�테로사이클릭 그룹이고, 각각은 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 할로, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, 아민, 알킬아민 또는 디알킬아민으로 임의로 치환된다. 바람직하게는 R^+ 는 치환되지 않는다.

[0347] 본원에서 사용되는 지방족 또는 비-방향족 헤�테로사이클릭 또는 카보사이클릭 그룹은 하나 이상의 치환체를 함유할 수 있다. 지방족 그룹에 대한 또는 비-방향족 헤�테로사이클릭 그룹의 환 탄소에 대한 적합한 치환체의 예는 R'' 이다. R'' 는, R' 에 대해 위에 열거된 치환체 및 $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{NNHR}^{**}$, $=\text{NN}(\text{R}^{**})_2$, $=\text{NNHC(O)}\text{R}^{**}$, $=\text{NNHCO}_2(\text{알킬})$, $=\text{NNHSO}_2(\text{알킬})$, $=\text{NR}^{**}$, 스피로 사이클로알킬 그룹 또는 융합된 사이클로알킬 그룹을 포함한다. 각각의 R^{**} 는 수소, 치환되지 않은 알킬 그룹 또는 치환된 알킬 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. R^{**} 로 나타내어지는 알킬 그룹 상의 치환체의 예는 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 할로젠, 알킬, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 알킬아미노카보닐옥시, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시 카보닐, 알킬카보닐, 하이드록시, 할로알콕시 또는 할로알킬을 포함한다.

[0348] 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아르알킬 그룹이 질소 원자를 함유하는 경우, 이것은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 헤테로아릴 그룹의 방향족 환에서의 질소 원자가 치환체를 갖는 경우, 상기 질소는 4급 질소일 수 있다.

[0349] 비-방향족 질소-함유 헤�테로사이클릭 그룹의 치환에 바람직한 위치는 질소 환 원자이다. 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹 또는 헤�테로아릴 그룹의 질소 상의 적합한 치환체는 $-\text{R}^\wedge$, $-\text{N}(\text{R}^\wedge)_2$, $\text{C(O)}\text{R}^\wedge$, $\text{CO}_2\text{R}^\wedge$, $-\text{C(O)}\text{C(O)}\text{R}^\wedge$, $-\text{SO}_2\text{R}^\wedge$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\wedge)_2$, $\text{C(=S)}\text{N}(\text{R}^\wedge)_2$, $\text{C(=NH)}-\text{N}(\text{R}^\wedge)_2$ 및 $-\text{NR}^\wedge\text{SO}_2\text{R}^\wedge$ 를 포함하고; 여기서, R^\wedge 는 수소, 지방족 그룹, 치환된 지방족 그룹, 아릴, 치환된 아릴, 헤�테로사이클릭 또는 카보사이클릭 환 또는 치환된 헤�테로사이클릭 또는 카보사이클릭 환이다. R^\wedge 로 나타내어지는 그룹 상의 치환체의 예는 알킬, 할로알콕시, 할로알킬, 알콕시알킬, 설포닐, 알킬설포닐, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아릴, 카보사이클릭 또는 헤�테로사이클릭 환, 옥소, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐옥시, 알콕시, 카복시, 알콕시카보닐 또는 알킬카보닐을 포함한다. 바람직하게는 R^\wedge 는 치환되지 않는다.

[0350] 환 질소 상에서 치환되며 환 탄소 원자에서 상기 분자의 나머지에 부착되는 비-방향족 질소 함유 헤�테로사이클릭 환은 N 치환된다고 한다. 예를 들면, N 알킬 피페리디닐 그룹은 피페리디닐 환의 2, 3 또는 4 위치에서 분자의 나머지에 부착되고 환 질소에서 알킬 그룹으로 치환된다. 환 질소 상에서 치환되며 제2 환 질소 원자에서 상기 분자의 나머지에 부착되는, 피라지닐과 같은 비-방향족 질소 함유 헤�테로사이클릭 환은 N' 치환된-N-헤테로사이클이라고 한다. 예를 들면, N' 아실 N-피라지닐 그룹은 하나의 환 질소 원자에서 상기 분자의 나머지에 부착되며 제2 환 질소 원자에서 아실 그룹으로 치환된다.

[0351] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의로 치환된 아르알킬은 알킬 및 아릴 부분 둘 다에서 치환될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용되는 임의로 치환된 아르알킬은 아릴 부분에서 임의로 치환된다.

[0352] 용어 "결합" 및 "부재하는"은, 그룹이 부재함을 나타내기 위해 상호교환적으로 사용된다.

[0353] 본 발명의 화합물들은 이들의 화학 구조 및/또는 화학명에 의해 본원에서 정의된다. 화합물을 화학 구조와 화

학명 둘 다로 나타내고, 화학 구조와 화학명이 상충하는 경우, 화학 구조가 상기 화합물의 정체를 결정한다.

- [0354] 본 발명의 화합물은 치료를 위해 유리 형태로 존재할 수 있거나, 또는 경우에 따라, 약제학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다.
- [0355] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 정상적인 의학적 판단 범위내에서, 독성, 자극, 알레르기 반응 등과 같은 과도한 부작용없이 사람 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비와 잘 맞는 화합물의 염을 나타낸다.
- [0356] 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들면, 에스. 엠. 베르게 등(S. M. Berge *et al.*)은 인용에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[참조: *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19]에서 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기술하고 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 산, 유기 산, 무기 산 및 무기 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 이를 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 동일 반응계 내에서 제조될 수 있다. 산 부가 염은 1) 유리계 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 산 또는 무기 산과 반응시키고, 2) 이렇게 하여 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다.
- [0357] 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가 염의 예는, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기 산으로 또는 이온 교환과 같이 당업계에서 사용되는 기타의 방법을 사용함으로써 형성되는 아미노 그룹의 염이다. 기타의 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 글루코네이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 페설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.
- [0358] 염기 부가 염은 1) 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, 2) 이렇게 하여 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨, 리튬 및 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들면, 마그네슘 및 칼슘), 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유 그룹의 4급화를 고려한다. 이러한 4급화에 의해 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물이 수득될 수 있다.
- [0359] 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 경우에 따라, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 짹이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 기타의 산 및 염기는, 본래는 약제학적으로 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기 부가 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.
- [0360] 본 발명은 상이한 약제학적으로 허용되는 염들의 혼합물/배합물 및 또한 유리 형태의 화합물들 및 약제학적으로 허용되는 염들의 혼합물/배합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0361] 본 발명의 화합물 이외에도, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭이 또한, 본원에 확인된 장애의 치료 또는 예방을 위해 조성물에서 사용될 수 있다.
- [0362] 본원에 사용되는 바와 같이, 달리 나타내지 않는 한, 용어 "프로드럭"은 가수분해되거나, 산화되거나, 또는 그렇지 않으면 생물학적 조건(체외 또는 체내)하에 반응하여 본 발명의 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드럭은 생물학적 조건하에서의 이러한 반응시에 활성으로 될 수 있거나, 프로드럭은 미반응된 형태에서 활성을 가질 수 있다. 본 발명에서 고려되는 프로드럭의 예는, 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카바메이트, 생가수분해성 카보네이트, 생가수분해성 우레이드 및 생가수분해성 포스페이트 유사체와 같은 생가수분해성 모이어티를 포함하는 본 발명의 화합물의 유사체 또는 유도체를 포함하지만 여기에 한정되지 않는다. 프로드럭의 기타의 예는 $-NO$, $-NO_2$, $-ONO$ 또는 $-ONO_2$ 모이어티를 포함하는 본 발명

의 화합물의 유도체를 포함한다. 프로드럭은 전형적으로 문헌[참조: BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)]에 기재된 것과 같은 널리 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0363] "약제학적으로 허용되는 유도체"는, 필요로 하는 환자에게 투여시, 달리 본원에 기재된 화합물 또는 이의 대사산물 또는 잔사를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 부가물 또는 유도체이다. 약제학적으로 허용되는 유도체의 예는 에스테르 및 이러한 에스테르의 염을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.

[0364] "약제학적으로 허용되는 유도체 또는 프로드럭"은, 수용자에게 투여시, 본 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사산물 또는 잔사를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 에스테르, 에스테르의 염 또는 이의 기타의 유도체 또는 염을 포함한다. 특히 유리한 유도체 또는 프로드럭은, 이러한 화합물을 환자에게 투여하는 경우 본 발명의 화합물의 생체이용율을 증가시키거나(예를 들면, 경구 투여된 화합물이 혈액으로 보다 쉽게 흡수되도록 함으로써), 모 화학종에 비해 생물학적 구획(예를 들면, 뇌 또는 림프계)으로의 모 화합물의 전달을 증진시키는 것이다.

[0365] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 프로드럭은 에스테르, 아미노산 에스테르, 포스페이트 에스테르, 금속 염 및 설포네이트 에스테르를 제한없이 포함한다.

[0366] 본원에서 사용되는 어구 "부작용"은 치료요법(예를 들면, 방지 또는 치료 제제)의 원치않는 불리한 효과를 포함한다. 부작용은 항상 반갑지 않지만, 원치않는 효과가 반드시 불리한 것은 아니다. 치료요법(예를 들면, 방지 또는 치료 제제)으로부터의 불리한 효과는 유해하거나 불편하거나 위험할 수 있다. 부작용은 열, 오한, 기면, 위장 독성(위 및 장 궤양화 및 미란 포함), 구역질, 구토, 신경독성, 신장독성, 신 독성(신유두 괴사 및 만성 간질성 신염과 같은 상태 포함), 간 독성(혈청 간 효소 수준의 증가 포함), 골수독성(백혈구 감소증, 골수억제, 혈소판 감소증 및 빈혈증 포함), 구강 건조증, 금속성 미각, 임신 지연, 허약, 경면, 통증(근육통, 골통 및 두통 포함), 탈모, 무력증, 현기증, 추체외로 증상, 정좌 불능, 심혈관 장애 및 성기능 장애를 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.

[0367] 하나의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 하나의 양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물이다. 약제학적으로 허용되는 담체는, 예를 들면, 의도된 투여형에 대해 적절하게 선택되고 통상의 제약 관행과 일치하는 약제학적 희석제, 부형제 또는 담체를 포함한다.

[0368] 약제학적으로 허용되는 담체는 화합물의 생물학적 활성을 과도하게 억제하지 않는 불활성 성분들을 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 생체적합성, 예를 들면, 비독성, 비염증성, 비면역원성이거나, 대상체에게 투여시 기타의 바람직하지 않은 반응 또는 부작용이 없어야 한다. 표준 약제학적 제형화 기술이 사용될 수 있다.

[0369] 본원에서 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클은, 목적하는 특정 투여형에 적합한 바와 같이, 임의의 및 모든 용매, 희석제 또는 기타의 액체 비히클, 분산 또는 혼탁 조제, 표면 활성제, 등장화제, 중점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는데 사용되는 각종 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술들을 기재하고 있다. 임의의 통상의 담체 매질이, 예를 들면, 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성함으로써 또는 그렇지 않으면 약제학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 본 발명의 화합물과 비상용성인(incompatible) 한을 제외하고는, 이의 사용은 본 발명의 범위내에 있는 것으로 고려된다.

[0370] 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇 가지 예는, 이온 교환체, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글리신, 소르브산 또는 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 양모지, 당, 예를 들면, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예를 들면, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 트라가칸트 분말; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면, 코코아 버터 및 좌제용 왁스; 오일, 예를 들면, 땅콩유, 면실류; 잇꽃

유; 호마유; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜; 이러한 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들면, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 피로겐-비함유 수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충액 뿐만 아니라, 다른 비독성 상용성(compatible) 윤활제, 예를 들면, 나트륨 라우릴 세레이트 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하지만 여기에 한정되지 않을 뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 풍미제 및 향료, 보존제 및 산화방지제 또한, 제형업자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0371] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 염은 본원에 정의된 바와 같은 대상체에 투여하기 위한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 세균 감염, 예를 들면, IBD의 치료 또는 예방에 효과적인 양의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 이러한 약제학적 조성물은, 본 발명의 또 다른 양태이다.

[0372] 하나의 양태에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 조성물을 IBD와 같은 세균 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에 투여함을 포함하는, IBD와 같은 세균 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 IBD와 같은 세균 감염을 치료 또는 예방하는 방법이다.

[0373] 본원에서 사용되는 용어 "대상체", "환자" 및 "포유동물"은 상호교환적으로 사용된다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 동물(예를 들면, 닭, 메추라기 또는 칠면조와 같은 조류, 또는 포유동물), 바람직하게는 비-영장류(예를 들면, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니피그, 랙트, 고양이, 개 및 마우스) 및 영장류(예를 들면, 원숭이, 침팬지 및 사람)를 포함한 포유동물, 보다 바람직하게는 사람을 나타낸다. 하나의 양태에서, 대상체는 가축(예를 들면, 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 애완동물(예를 들면, 개, 고양이, 기니피그 또는 토끼)과 같은 비-사람 동물이다. 바람직한 양태에서, 대상체는 사람이다.

[0374] 본원에서 사용되는 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 끌어내기에 충분한 양을 나타낸다. 본 발명에서, 목적하는 생물학적 반응은, 세균 감염의 중증도, 지속기간, 진행 또는 개시를 감소 또는 호전시키거나, 세균 감염의 진전을 예방하거나, 세균 감염의 퇴행을 야기하거나, 세균 감염과 관련된 증상의 재발, 발병, 개시 또는 진행을 방지하거나, 또 다른 치료요법의 방지적 또는 치료적 효과(들)를 증진 또는 개선시키는 것이다. 대상체에 투여되는 화합물의 정확한 양은 투여 모드, 질환 또는 상태의 타입 및 중증도, 및 일반적인 건강 상태, 연령, 성별, 체중 및 약에 대한 내성과 같은 대상체의 특징에 따라 좌우될 것이다. 이것은 또한 세균 감염의 정도, 중증도 및 타입, 및 투여 모드에 따라 좌우될 것이다. 숙련가들은 이러한 요인 및 기타의 요인들에 따라 적합한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 다른 제제와 공동-투여되는 경우, 예를 들면, 세균 감염 제제와 공동-투여되는 경우, 제2 제제의 "유효량"은 사용되는 약물의 타입에 따라 좌우될 것이다. 적합한 투여량은 승인된 제제의 경우 공지되어 있으며, 대상체의 상태, 치료되는 상태(들)의 타입 및 사용되는 본 발명의 화합물의 양에 따라 숙련가들에 의해 조절될 수 있다. 양이 명백히 명시되어 있지 않은 경우에는, 유효량을 추정해야 한다.

[0375] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 치료요법(예를 들면, 본 발명의 화합물과 같은 하나 이상의 치료제)의 투여로부터 야기되는 세균 감염의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 호전, 또는 세균 감염의 하나 이상의 증상들(바람직하게는, 하나 이상의 식별 가능한 증상들)의 호전을 나타낸다. 특정 양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 세균 감염의 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터의 호전을 나타낸다. 또 다른 양태에서 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들면, 식별 가능한 증상의 안정화에 의해 신체적으로, 예를 들면, 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 이를 둘 다에 의한 세균 감염의 진행의 억제를 나타낸다. 또 다른 양태에서 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 세균 감염의 감소 또는 안정화를 나타낸다.

[0376] 본원에서 사용되는 용어 "예방하다", "예방" 및 "예방하는"은 소정의 세균 감염을 획득하거나 발병할 위험의 감소, 또는 세균 감염 재발의 감소 또는 억제를 나타낸다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물은, 본원에 기재된 상태, 질환 또는 장애 중의 어느 하나에 대한 유전적 소인을 갖는 환자, 바람직하게는 사람에 대한 예방적 조치로서 투여된다.

[0377] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은, 치료되는 감염의 중증도에 따라, 사람 및 기타 동물에게 경구 투여, 직장내 투여, 비경구 투여, 수조내 투여, 질내 투여, 복막내 투여, 국소(분말, 연고 또는 점적제로서) 투여, 구강 투여, 경구 또는 비용 스프레이 등으로 투여할 수 있다.

[0378] 경구 투여용 액체 투여형은 약제학적으로 허용되는 액체(마이크로액체, 용제, 혼탁제, 시럽제 및 엘리서제)를 포함하지만 여기에 한정되지 않는다. 활성 화합물 이외에도, 액체 투여형은 당해 기술분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프

로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 호마유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 보조제, 예를 들면, 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.

[0379] 주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁제는 적합한 분산 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 당해 기술분야에 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 혼탁액 또는 에멀젼, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 립거액, U.S.P. 및 염화나트륨 등장액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 혼탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 완하성 고정유(bland fixed oil)가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예를 들면, 올레산이 주사용 제제에 사용된다.

[0380] 주사용 제형은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해 멸균시킬 수 있거나, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균시킬 수 있다.

[0381] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 종종 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 수 있다. 이는 수용해도가 불량한 결정질 또는 무정형 물질의 액체 혼탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 이때 화합물의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 좌우되며, 용해 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 따라 좌우될 수 있다. 또는, 비경구 투여되는 화합물 형태의 자연 흡수는, 화합물을 오일 비히클에 용해 또는 혼탁시킴으로써 달성된다. 주사용 데포(depot) 형태는 생분해성 중합체, 예를 들면, 폴리락티드-폴리글리콜리드 중의 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사용 제형은 또한 화합물을 신체 조직과 상용성인 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 포획시킴으로써 제조된다.

[0382] 직장 또는 질내 투여를 위한 조성물은, 바람직하게는, 본 발명의 화합물을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강에서 용융하여 활성 화합물을 방출하는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0383] 경구 투여를 위한 고체 투여형은 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여형에서, 활성 화합물은, 하나 이상의 불활성인 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐파롤리돈, 수크로스 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들면, 글리세롤, d) 붕해제, 예를 들면, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면, 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예를 들면, 카올린 및 벤토나이트 점토 및 i) 윤활제, 예를 들면, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0384] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 장용제피 및 약제학적 제형화 분야에 익히 공지된 기타의 코팅과 같은 코팅 및 쉘(shell)을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 또한 유일하게 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 자연 방식으로 활성 성분(들)을 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매봉 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0385] 활성 화합물은 또한 앞서 주지한 바와 같은 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은, 장용제피, 방출 제어 코팅 및 약제학적 제형화 분야에서 널리 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 쉘을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고형 투여형에서, 활성 화합물

은 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여형은 또한, 통상의 실시에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들면, 정제화 윤활제 및 다른 정제화 조제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정성 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 상기 투여형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 유일하게 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연 방식으로 활성 성분(들)을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매봉 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0386] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 연고제, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 산제, 용액제, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요한 경우 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 또한, 안과용 제형, 귀점액 및 안점액이 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 화합물을 체내에 제어 전달하는 추가 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여형은 화합물을 적합한 매질에 용해 또는 분배시켜 제조할 수 있다. 또한, 흡수 촉진제를 사용하여 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시킬 수 있다. 상기 속도는, 속도 제어 맴브레인을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 조절할 수 있다.

[0387] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 비강, 구강, 질 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 척추강내, 간내, 복막내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내 투여된다.

[0388] 본 발명의 조성물의 멸균 주사용 형태는 수성 또는 유성 혼탁제일 수 있다. 이러한 혼탁제는 적합한 분산 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 당해 기술분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 혼탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 림거액 및 염화나트륨 등장액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 통상적으로 용매 또는 혼탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 완하성 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체가 약제학적으로 허용되는 천연 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화 버전에서와 같이 주사용 제제에서 유용하다. 이러한 오일 용액 또는 혼탁액은 또한, 장제 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로스, 또는 애멜전 및 혼탁제를 포함한 약제학적으로 허용되는 투여형의 제형화에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들면, 트윈(Tweens), 스팬(Spans), 및 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타의 투여형의 제조에서 통상적으로 사용되는 기타의 유화제 또는 생체이용을 증진제가 또한 제형의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0389] 본 발명의 약제학적 조성물은 캡슐제, 정제, 수성 혼탁제 또는 용제를 포함하지만 여기에 한정되지 않는 경구 허용 가능한 투여형으로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다. 마그네슘 스테아레이트과 같은 윤활제가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐제 형태로 경구 투여하기 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 혼탁액이 요구되는 경우, 활성 성분을 유화제 및 혼탁제와 배합한다. 경우에 따라, 특정 감미제, 방향제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0390] 또는, 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이는, 제제를 실온에서 고체 이지만 직장 온도에서는 액체여서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 비즈왁스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.

[0391] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한, 특히, 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함하여 국소 도포에 의해 용이하게 접근 가능한 부위 또는 기관을 포함하는 경우에, 국소 투여될 수 있다. 적합한 국소 제형은 이러한 부위 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.

[0392] 하부 장관을 위한 국소 도포는 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장제 제형으로 수행할 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0393] 국소 도포를 위해, 약제학적 조성물은 하나 이상의 담체에 혼탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는 광유, 액체 페트롤레이텀(petrolatum), 백색 페트롤레이텀, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만 여

기에 한정되지 않는다. 또는, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 혼탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 액스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만 여기에 한정되지 않는다.

[0394] 안과 용도를 위해, 약제학적 조성물은 pH 조절된 등장성 멸균 염수 중의 미분된 혼탁액으로서, 또는 바람직하게는, 벤질알코올 클로라이드와 같은 방부제를 갖거나 갖지 않는 pH 조절된 등장성 멸균 염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 또는, 안과 용도를 위해, 약제학적 조성물은 페트롤레이텀과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0395] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형화 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알코올 또는 기타 적합한 방부제, 생체이용율을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 기타 통상의 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물을 사용하는 투여 섭생은, 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 연령 및 성별; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배설 속도; 대상체의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정 화합물 또는 이의 염, 치료의 지속기간; 사용되는 특정 화합물과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물 등의, 의료 분야에 널리 공지된 인자들을 포함하는 각종 인자에 따라 선택될 수 있다. 숙련가들은, 질환을 치료, 예를 들면, 예방, 억제(전부 또는 일부) 또는 진행을 막는데 필요한 유효량의 본 발명의 화합물을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

[0396] 본 발명의 화합물의 투여량은 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 100mg/일, 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 50mg/일, 체중 1kg당 약 0.1 내지 약 50mg/일, 또는 체중 1kg당 약 1 내지 약 25mg/일의 범위일 수 있다. 1일당 총량은, 단일 용량으로 투여될 수 있거나, 1일당 2회, 3회 또는 4회와 같은 다수 회 용량으로 투여될 수 있다.

[0397] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 화합물은 단위 투여형으로 제형화될 수 있다. 용어 "단위 투여형"은 치료를 받는 대상체를 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위(discrete unit)를 나타내며, 각각의 단위는, 임의로 적합한 약제학적 담체와 공동으로 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 단위 투여형은 단일 1일 용량 또는 다중 1일 용량들 중의 하나(예를 들면, 1일당 약 1 내지 4회 또는 그 이상)를 위한 것일 수 있다. 다중 1일 용량이 사용되는 경우, 단위 투여형은 각각의 용량에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.

[0398] 유효량은, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 단독으로 사용하거나 또는 추가의 적합한 치료제, 예를 들면, 암-치료제와 병용하는 본 발명의 방법 또는 약제학적 조성물에서 달성될 수 있다. 병용 요법이 사용되는 경우, 유효량은, 제1 양의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 제2 양의 추가의 적합한 치료제를 사용하여 달성될 수 있다.

[0399] 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제는, 각각 유효량으로(즉, 각각 단독으로 투여되는 경우 치료적으로 효과적인 양으로) 투여된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제는, 각각 단독으로는 치료 효과를 제공하지 못하는 양(치료량 이하의 용량(sub-therapeutic dose))으로 투여된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 유효량으로 투여될 수 있는 한편, 추가의 치료제는 치료량 이하의 용량으로 투여된다. 여전히 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 치료량 이하의 용량으로 투여될 수 있는 반면, 추가의 치료제, 예를 들면, 적합한 암-치료제는 유효량으로 투여된다.

[0400] 본원에서 사용되는 용어 "병용하여" 또는 "공동투여"는 하나 이상의 치료요법(예를 들면, 하나 이상의 방지 및/또는 치료 제제)의 사용을 나타내기 위해 상호교환적으로 사용될 수 있다. 상기 용어의 사용이 치료요법(예를 들면, 하나 이상의 방지 및/또는 치료 제제)이 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지는 않는다.

[0401] 공동투여는, 단일 약제학적 조성물, 예를 들면, 고정비의 제1 양 및 제2 양을 갖는 캡슐제 또는 정제에서, 또는 각각에 대해 다수의 별도의 캡슐제 또는 정제에서와 같이, 필수적으로 동시에 방식으로의 공동투여의 화합물을 제1 양 및 제2 양으로 투여하는 것을 포함한다. 또한, 이러한 공동투여는 어느 하나의 순서로 순차적인 방식으로 각각의 화합물을 사용하는 것을 포함하기도 한다.

[0402] 공동투여가 제1 양의 본 발명의 화합물과 제2 양의 추가의 치료제의 별도 투여를 포함하는 경우, 화합물은 목적하는 치료 효과를 갖도록 충분히 가까운 시간내에 투여된다. 예를 들면, 목적하는 치료 효과를 초래할 수 있는 각각의 투여 사이의 시간 기간은 수 분으로부터 수 시간까지 이를 수 있으며, 이는 효력, 용해도, 생체이용율, 혈장 반감기 및 동적 프로파일과 같은 각각의 화합물의 특성을 고려하여 결정될 수 있다. 예를 들면, 본 발명

의 화합물 및 제2 치료제는 서로 약 24시간내에, 서로 약 16시간내에, 서로 약 8시간내에, 서로 약 4시간내에, 서로 약 1시간내에 또는 서로 약 30분 내에 임의의 순서로 투여될 수 있다.

[0403] 보다 구체적으로, 제1 치료요법(예를 들면, 본 발명의 화합물과 같은 방지 또는 치료 제제)은 제2 치료요법(예를 들면, 항암제와 같은 방지 또는 치료 제제)을 대상체에게 투여하기 전(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전), 투여와 동시에, 또는 투여한 후(예를 들면, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 후)에 투여될 수 있다.

[0404] 제1 양의 본 발명의 화합물과 제2 양의 추가의 치료제의 공동투여 방법은 증진된 또는 상승적인 치료 효과를 야기할 수 있는 것으로 이해되며, 여기서, 조합된 효과는 제1 양의 본 발명의 화합물과 제2 양의 추가의 치료제의 별도 투여로부터 야기되는 상가 효과(additive effect)보다 크다.

[0405] 본원에서 사용되는 용어 "상승적인(synergistic)"은, 본 발명의 화합물과 또 다른 치료요법(예를 들면, 방지 또는 치료 제제)의 병용을 나타내며, 이는 상기 치료요법의 상가 효과보다 더 효과적이다. 치료요법들의 병용(예를 들면, 방지 또는 치료 제제의 병용)의 상승 효과는, 하나 이상의 치료요법을 보다 낮은 투여량으로 사용하고/하거나 대상체에게 상기 치료요법을 덜 자주 투여할 수 있게 한다. 치료요법(예를 들면, 방지 또는 치료 제제)을 보다 낮은 투여량으로 사용하고/하거나 상기 치료요법을 덜 자주 투여할 수 있는 능력은, 장애의 예방, 관리 또는 치료에 있어서 상기 치료요법의 효능을 감소시키지 않으면서도 대상체에 대한 상기 치료요법의 투여와 관련된 독성을 감소시킨다. 또한, 상승 효과는 장애의 예방, 관리 또는 치료에 있어서 제제의 개선된 효능을 야기할 수 있다. 마지막으로, 치료요법의 병용(예를 들면, 방지 또는 치료 제제의 병용)의 상승 효과는 치료요법 단독의 사용과 관련된 불리하거나 원치않는 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있다.

[0406] 상승 효과의 존재여부는 약물 상호작용을 평가하는데 적합한 방법을 사용하여 결정할 수 있다. 적합한 방법은, 예를 들면, 시그모이드-이맥스(Sigmoid-Emax) 방정식(참조: Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), 뢰베 가성성(Loewe additivity)의 방정식(참조: Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) 및 중간-유효(median-effect) 방정식(참조: Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984))을 포함한다. 상기 인용된 각각의 방정식을 실험 데이터에 적용하여, 약물 병용의 효과를 평가하는데 도움을 주기 위한 상응하는 그래프를 생성할 수 있다. 상기 인용된 방정식과 관련된 상응하는 그래프는 각각 농도-효과 곡선, 아이소볼로그램(isobologram) 곡선 및 조합 지수(combination index) 곡선이다.

[0407] 세균 감염의 억제제로서의 화합물의 활성을 체외에서 또는 체내에서 평가할 수 있다. 체외 검정은 FimH 활성, 세균 부착 및 세균 결합의 억제를 측정하는 검정을 포함한다. 또 다른 체외 검정은, 억제제가 FimH에 결합하는 능력을 정량하며, 결합 전에 억제제를 방사표지하고, 억제제 착물을 단리하고, 결합된 방사표지의 양을 측정함으로써 측정하거나, 새로운 억제제를 공지된 방사리간드에 결합된 FimH와 항온배양하는 경쟁 실험을 수행함으로써 측정할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 화합물을 검정하기 위한 상세한 조건들은 아래 실시예에 기재되어 있다.

0408] 실험 상세

[0409] 하기 약어가 아래 실시예에서 사용된다:

[0410] Ac 아세틸

[0411] AcOH 아세트산

[0412] AC₂O 아세트산 무수물

[0413] BF₃.OEt₂ 디에틸옥소니오-트리플루오로-붕소

[0414] Bn 벤질

[0415] CH₃CN 아세토니트릴

[0416]	CD ₃ OD	메탄올-D4
[0417]	CDCl ₃	클로로포름-D
[0418]	CH ₂ Cl ₂	메틸렌 클로라이드 또는 디클로로메탄
[0419]	conc	농축
[0420]	Cs ₂ CO ₃	탄산세슘
[0421]	CuI	요오드화구리(I)
[0422]	CuSO ₄	황산구리(II)
[0423]	CV	컬럼 용적
[0424]	DBU	1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운텍-7-엔
[0425]	DIPEA	N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민
[0426]	DMAP	4-디메틸아미노피리딘
[0427]	DMF	디메틸포름아미드
[0428]	DMSO	디메틸설포사이드
[0429]	Eq.	당량
[0430]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0431]	HATU 이트	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일), N,N,N",N"-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페
[0432]	h	시간(들)
[0433]	Hex	헥산
[0434]	M	몰
[0435]	MeOH	메탄올
[0436]	MeONa	나트륨 메톡사이드
[0437]	min	분(들)
[0438]	MTBE	메틸 3급-부틸 에테르
[0439]	NaIO ₄	과옥소산나트륨
[0440]	Na ₂ SO ₄	황산나트륨
[0441]	NMO	N-메틸모르폴린-N-옥사이드
[0442]	OsO ₄	사산화オス뮴
[0443]	PdCl ₂	염화팔라듐(II)
[0444]	Pd(PPh ₃) ₄	팔라듐 테트라카이스 트리페닐포스핀
[0445]	Pd(OAc) ₂	팔라듐(II)아세테이트
[0446]	PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂ 착물	(1,1'-비스-(디페닐포스피노)-페로센)팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄
[0447]	Pd(OH) ₂	디하이드록시 팔라듐

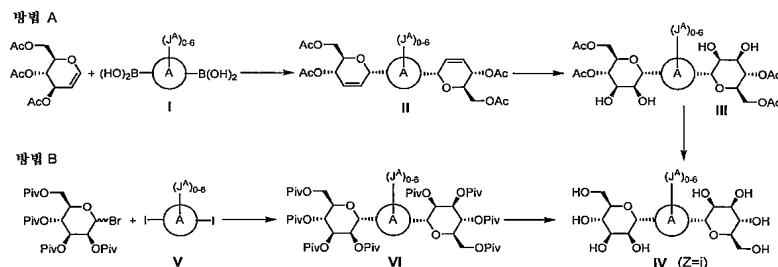
[0448]	Piv	트리메틸아세틸
[0449]	Py	파리딘
[0450]	RBF	환저 플라스크
[0451]	RT	실온
[0452]	TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
[0453]	TBDMSOTf	3급-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트
[0454]	TBS	3급-부틸디메틸실릴
[0455]	TEA	트리에틸아민
[0456]	Tf	트리플루오로메탄설포닐
[0457]	TFA	트리플루오로아세트산
[0458]	THF	테트라하이드로푸란
[0459]	TLC	박층 크로마토그래피
[0460]	TMS	트리메틸실릴
[0461]	TMSI	트리메틸실릴 요오다이드
[0462]	TMSN ₃	트리메틸실릴 아지드
[0463]	TMSOTf	트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트
[0464]	본 발명의 화합물은 명세서에 비추어 당업계의 숙련가들에게 일반적으로 공지된 단계들을 사용하여 제조할 수 있다. 이를 화합물은 LC-MS(액체 크로마토그래피 질량 분광분석법), HPLC(고성능 액체 크로마토그래피) 및 NMR(핵자기 공명법)을 포함하지만 여기에 한정되지 않는 공지된 방법들에 의해 분석할 수 있다. 아래 나타낸 구체적인 조건들은 단지 예일 뿐이며, 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 조건들의 범위를 제한하고자 하는 것이 아님을 이해해야 한다. 대신에, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 명세서에 비추어 당업계의 숙련가들에게 자명한 조건들을 포함한다. 달리 나타내지 않는 한, 하기 실시예에서의 모든 변수들은 본원에 정의된 바와 같다.	
[0465]	질량 분광분석 샘플은 전기분무 이온화와 단일 MS 모드로 작동되는 Waters UPLC Acuity 질량 분광계에서 분석한다. 샘플을 크로마토그래피를 사용하여 질량 분광계에 도입한다. 질량 분광 분석을 위한 이동상은 0.1% 포름산과 CH ₃ CN-물 혼합물로 이루어진다. 컬럼 구배 조건은 6분 수행 시간에 걸쳐 5% 내지 85% CH ₃ CN-물, AcuityHSS T3 1.8 μ 2.1mm ID×50mm이다. 유량은 1.0mL/min이다. 본원에서 사용되는 용어 "Rt(min)"는 화합물과 관련한, 분 단위의 LC-MS 체류 시간을 나타낸다. 달리 나타내지 않는 한, 보고된 체류 시간을 수득하기 위해 사용되는 LC-MS 방법은 위에 상세하게 기재된 바와 같다.	
[0466]	역상 HPLC에 의한 정제는, 표준 조건하에 Phenomenex Gemini 21.2mm ID×250mm 컬럼(5μm), Gemini 21.2mm ID×75mm 컬럼, (5μm), 110Å 또는 대개의 경우 Waters XSELECT CSH Prep C18(5μm) ODB 19×100mm 컬럼을 사용하여 수행한다. 용출은 이동상으로서 직선 구배 CH ₃ CN-H ₂ O(0.01% TFA 완충액 또는 0.1% HCOH를 갖거나 갖지 않음)를 사용하여 수행한다. 용매 시스템은 화합물의 극성, 유량, 20mL/min에 따라 맞추어준다. 화합물은 UV 또는 Waters 3100 질량 검출기, ESI 양성 모드에 의해 수집한다. 목적하는 화합물을 함유하는 분획들을 합하고, 농축(회전 증발기)시켜 과량의 CH ₃ CN을 제거하고, 생성된 수용액을 동결건조시켜, 목적하는 물질을 대개의 경우 백색 밟포체로서 수득한다.	
[0467]	일반적인 합성방법	
[0468]	본원에 기재된 화합물은 2가지 주요 반응들을 사용하여, 주요 중간체들로부터 제조된다: 스즈키 및 소노가시라 커플링.	

[0469]

화학식 IV의 화합물($Z = i$)은 반응식 1에 예시된 바와 같은 2가지 별개의 방법으로 제조할 수 있다. 방법 A에서, 타입 I의 아릴/헤테로아릴 비스-보론산을 사용한 피아세틸화 글리칼의 팔라듐 촉매된 입체선택적 C-글리코시드화로, 타입 II의 비스- α -글루칼이 선택적으로 생성된다(참조: Maddaford et al. *Org Letters*, 2001, 3 (13), 2013). 후자(OsO_4 , NMO)의 입체선택적 비스-디하이드록실화로 타입 III의 아릴/헤테로아릴 비스- α -만노시드를 수득한다. 비누화(MeONa/MeOH)에 의한 아세테이트 보호 그룹의 제거로, 타입 IV의 목적하는 최종 생성물($Z=i$)을 생성한다. 또는, 방법 B에서, 입체선택적 C-글리코시드화는 Knochel(참조: *Org Letters*, 2012, 14 (6), 1480)에 의해 보고된 바와 같이 (3S,4S,5R,6R)-2-브로모-6-((피발로일옥시)메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트) 상에서의 타입 V의 디요오도 아릴/헤테로아릴로부터 유도된 아릴/헤테로아릴 아연 시약의 이중 부가로부터 야기된다. 생성된 완전 피발레이트화된 비스만노시드 VI를 산성 조건(AcOH , THF, H_2O)하에 탈보호하여 목적하는 물질 IV를 수득한다.

[0470]

반응식 1: 화학식 IV의 화합물($Z=i$)의 제조를 위한 방법 A 및 B



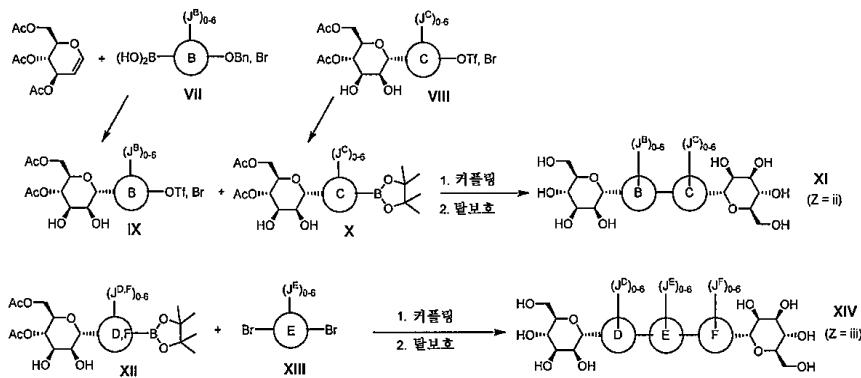
[0471]

화학식 XI의 화합물($Z = ii$), 화학식 XIV의 화합물($Z = iii$) 및 화학식 XIX의 화합물($Z = vii$)의 화합물은 또한 반응식 2에 예시된 바와 같이 방법 A 및 B를 사용하여 제조할 수 있다. 타입 XI의 비아릴 또는 비스-헤테로아릴은, 타입 V의 출발 물질의 이용가능성에 따라, 주로 비대칭 유사체($B \neq C$)의 경우 방법 A에서 연속으로 제조하거나, 보다 즉시 방법 B를 사용하여 제조할 수 있다. 방법 A에서, 타입 IX의 중간체는 타입 VII의 보론산을 사용하여 이전에 기재된 바와 같이 제조한다. 몇몇 경우에, 보론산 VII은 상응하는 벤질 보호된 브로모 또는 요오도-페놀로부터 제조된 상응하는 피나콜로-보로네이트에 의해 대체된다. 글루칼과의 커플링 및 디하이드록실화 후에, 벤질 보호 그룹을 가수소분해에 의해 제거하고, 트리플레이트(triflate)로 전환시켜 팔라듐 촉매된 교차 커플링을 가능하게 한다. 중간체 IX 및 X의 스즈키 커플링에 이은 비누화로 목적하는 비스-만노시드 XI를 제공한다. 타입 XIV의 화합물($Z=iii$)은, 타입 XIII의 비스 할로겐화 중간체와의 스즈키 커플링에 의해 타입 XII의 피나콜 보로네이트로부터 유사한 방식으로 제조할 수 있다. 이러한 방법은 대칭 화합물($D=F$)의 경우 2단계로(커플링 및 탈보호) 수행되거나 또는 비대칭($D \neq F$) 유사체의 경우 연속으로 수행된다. 방법 B에서, 타입 XI, XIV 및 XIX의 화합물은 시판되거나 교차 커플링 전략에 의해 제조된 중간체 XV, XVI 및 XVIII 각각으로부터 이전에 기재된 바와 같이 제조한다.

[0473]

반응식 2: 화학식 XX($Z=ii$)의 화합물, 화학식 XIV($Z=iii$)의 화합물 및 화학식 XIX($Z=vii$)의 화합물의 제조를 위한 방법 A 및 B

방법 A



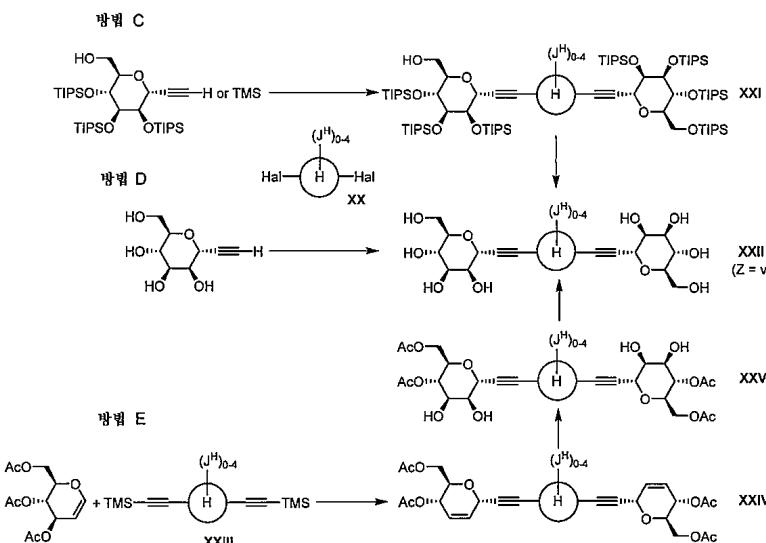
[0474]

[0475]

L2 및 L3이 알킬인 화학식 XXII의 화합물(Z=v)은 반응식 3에 예시된 바와 같은 3가지 별개의 방법들(C, D 및 E)에 의해 제조할 수 있다. 방법 C에서, 중간체 XXI는, 타입 XX의 디브로모 또는 디요오도 아릴 또는 헤테로아릴과 ((2R,3R,4R,5R,6R)-6-에티닐-3,4,5-트리스((트리이소프로필실릴)옥시)테트라하이드로-2H-페란-2-일)메탄올 또는 TMS 보호된 유사체 사이의 소노가시라 커플링을 통해 제조된다(참조: *Helv. Chim. Acta.* 2001, 84(8), 2355-2367). 산성 조건(TFA, THF, H₂O)하에 또는 TBAF를 사용한 XVIII의 TIPS 보호 그룹의 제거로, 목적하는 화합물 XXII를 수득한다. 또는, 방법 D에서, 방법 C에 기재된 동일한 소노가시라 커플링을, 비보호된 α-에티닐 만노스((2R,3S,4R,5S,6R)-2-에티닐-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올)(참조: *Helv. Chim. Acta.* 2001, 84(8), 2355-2367)을 사용하여 수행한다. 마지막으로, 방법 E에서, (2R,3S,4R)-2-(아세톡시메틸)-3,4-디하이드로-2H-페란-3,4-디일 디아세테이트와, 헤테로아릴 타입 XXIII 화합물의 비스-TMS-아세틸렌 아릴 사이의 루이스산 촉매된 이중 폐리어 타입 알ки닐화를 수행하여 목적하는 중간체 XXIV를 수득할 수 있다(참조: *Tetrahedron Letters* 2002, 43, 5437-5440). 중간체 XXIV의 입체특이적 비스-디하이드록실화에 이은 비누화로, 목적하는 최종 화합물 XXII를 생성한다.

[0476]

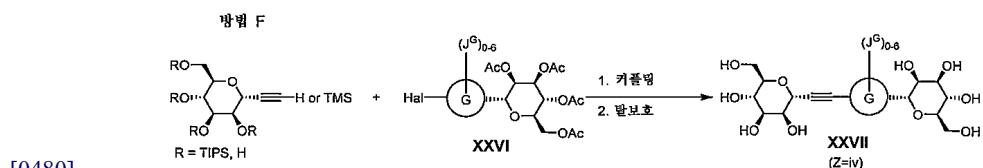
반응식 3: 화학식 III의 화합물(Z=v)의 제조를 위한 방법 C, D 및 E



[0477]

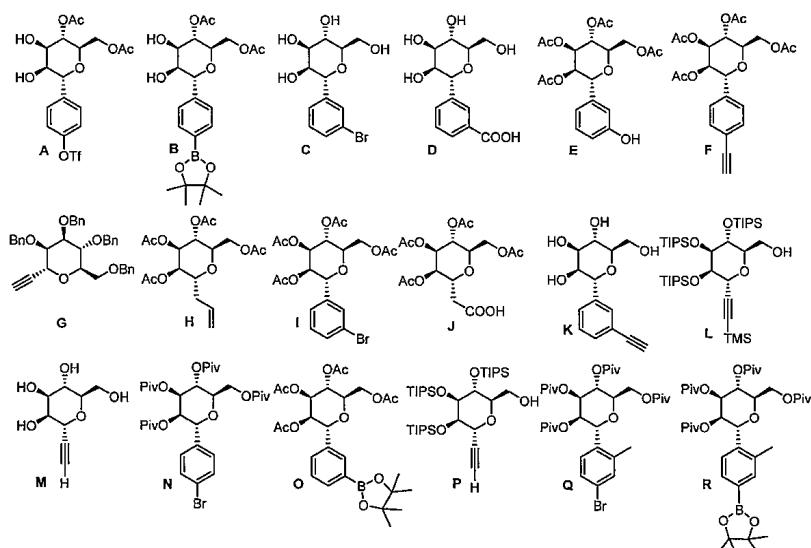
[0478] 만노스에 대한 α -아릴 및 α -알킬 링커(linker)를 나타내는 타입 XXVII의 비스-만노시드는 반응식 4, 방법 F의 합성 경로에 따라 이전에 기재된 반응들에 의해 제조된다. 타입 XXVI의 할로겐화 아릴 또는 헤테로아릴(IX에 대해 기재된 바와 같이 제조함)과 (2R,3R,4R,5R,6R)-6-에티닐-3,4,5-트리스((트리이소프로필실릴)옥시)테트라하이드로-2H-페란-2-일)메탄을 또는 TMS 보호된 유사체 사이의 소노가시라 커플링은, 필요에 따라 아세테이트 및 TIPS 그룹의 순차적인 탈보호 후에, 목적하는 타입 XXVII의 화합물을 제공할 수 있다.

[0479] 반응식 4: 화학식 XXIII의 화합물($Z=iv$)의 제조를 위한 방법 F



[0480]

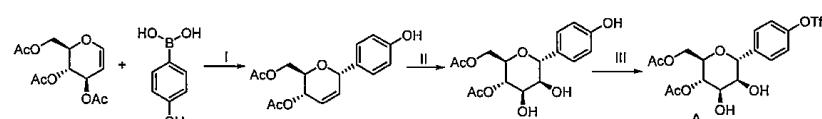
[0481] 다음은 본원에 기재된 화합물들의 제조에 사용되는 주요 중간체들의 목록이다.



[0482]

[0483] 중간체 A의 제조

[0484] [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세토시-4,5-디하이드록시-6-[4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트



[0485]

[0486] 단계 I: [(2R,3S,6S)-3-아세토시-6-(4-하이드록시페닐)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트

[0487] 아세토니트릴(50.00mL)을 [(2R,3S,4R)-3,4-디아세토시-3,4-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(9.869g, 36.25mmol), (4-하이드록시페닐)보론산(5g, 36.25mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (1.221g, 5.438mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 추가량의 (4-하이드록시페닐)보론산(1g)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하고, 셀라이트(Celite)를 통해 여과한다. 상기 여액을 증발시키고, 조 생성물을, BiotageTM SNAP 340g 실리카 젤 카트리지 상에서, Hex 중의 5% 내지 80% EtOAc의 구배로 정제하여, 표제 생성물(6.03g)을 수득한다.

[0488] 단계 II: [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세토시-4,5-디하이드록시-6-(4-하이드록시페닐)테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0489] THF(36mL)/물(24mL) 중의 [(2R,3S,6S)-3-아세토시-6-(4-하이드록시페닐)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아

세테이트(6.03g, 19.69mmol)의 혼탁액에 메탄설폰아미드(2.810g, 29.54mmol), OsO₄(6.007g, t-BuOH 중의 2.5%w/w 7.4mL, 0.5907mmol) 및 NMO(4.613g, 39.38mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 1M Na₂S₂O₃(40mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc(3×40mL)로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 염수(15mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨다. 상기 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시키고, 조 생성물을, Biotage™ SNAP 220g 실리카 젤 카트리지 상에서, CH₂Cl₂ 중의 0% 내지 20% MeOH의 구배로 정제하여, 표제 생성물(6.05g)을 수득한다.

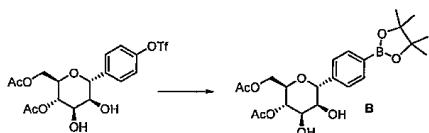
[0490] LC-MS: m/z = 329.3 (M+Na⁺)

[0491] 단계 III: 중간체 A

[0492] CH₂Cl₂(22mL) 중의 [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-(4-하이드록시페닐)테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(872mg, 2.562mmol)의 용액에 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸설포닐)메탄설폰아미드(1.190g, 3.331mmol), NEt₃(518.5mg, 714μL, 5.124mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 용매를 증발시키고, 조 생성물을, Biotage™ SNAP 100g 실리카 젤 카트리지 상에서, 15개 컬럼 용적에 걸쳐 0% 내지 20% MeOH/CH₂Cl₂의 구배로 정제하여, 표제 생성물(1.06g)을 수득한다.

[0493] 중간체 B의 제조

[0494] [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트)



[0495]

[0496] DMF(3.7mL) 중의 [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-[4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(350mg, 0.74mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(225.8mg, 0.89mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(45.18mg, 0.074mmol) 및 칼륨 아세테이트(291mg, 2.96mmol)의 혼합물을, 5분 동안 N₂(g)를 통해 베블링시킴으로써 탈기시킨다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 가열한다. 용매를 고진공하에 제거하고, 조 생성물을 EtOAc(10mL)로 분쇄(triturating)하고, 여과한다. 상기 여액을 농축시키고, Biotage™ SNAP 25g 실리카 젤 카트리지 상에서, 20분에 걸쳐 24mL/min의 유속 및 Hex 중의 40% 내지 60% EtOAc의 구배 용출로 정제하여, 표제 생성물(168mg, 0.3731mmol, 50.36%)을 발포체로서 수득한다.

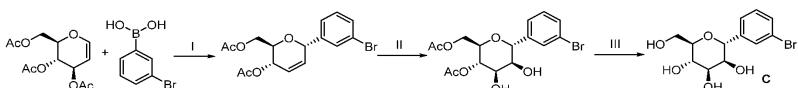
¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 12.1, 8.2 Hz, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.93 – 3.76 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

[0497] LC-MS: m/z = 451.3 (M+H⁺).

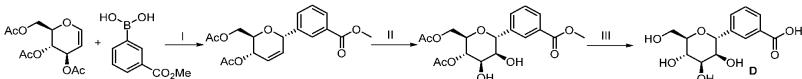
[0498] 중간체 C의 제조

[0499] ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(3-브로모페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올)



[0500]

단계 I: ((2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-(3-브로모페닐)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일)메틸 아세테이트

- [0502] CH_3CN (22mL) 중의 [(2R,3S,4R)-3,4-디아세톡시-3,4-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(3.00g, 11.02mmol) 및 (3-브로모페닐)보론산(4.43g, 22.04mmol)의 용액을 3분 동안 질소 가스를 통해 베블링시킴으로써 탈기시킨다. 팔라듐(II) 아세테이트(371mg, 1.65mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 5시간 동안 교반한 다음 또 다른 분획의 팔라듐(II) 아세테이트(371mg, 1.65mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 교반을 계속한다. 용매를 증발시키고, 상기 혼합물을 디클로로메탄(10mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (20mL)로 회석시킨다. 상기 혼합물을 상 분리기(phase separator) 카트리지를 통해 여과하고, 여액을 증발시키고, 30분에 걸쳐 40mL/min의 유속으로 5% 내지 10% EtOAc/Hex 의 구배 용출을 사용하여 BiotageTM SNAP 50g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 생성물(1.61g, 4.36mmol, 40%)을 오일로서 수득한다. LC-MS: m/z = 391.1, 393.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$)
- [0503] 단계 II: ((2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-6-(3-브로모페닐)-4,5-디하이드록시테트라하이드로-2H-페란-2-일)메틸 아세테이트
- [0504] 물(3mL) 및 THF(19mL) 중의 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-(3-브로모페닐)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(1.60g, 4.33mmol)의 용액에 메탄설휘아미드(618mg, 6.50mmol), 사산화오스뮴($t\text{-BuOH}$ 중의 2.5%w/v 1.3mL, 0.130mmol) 및 *N*-메틸모르폴린-*N*-옥사이드(2.030g, 17.33mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 2일 동안 교반한다. 또 다른 분획의 사산화오스뮴($t\text{-BuOH}$ 중의 2.5%w/v 1.3mL, 0.130mmol), 메탄설휘아미드(618mg, 6.50mmol) 및 *N*-메틸모르폴린-*N*-옥사이드(2.030g, 17.33mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 추가로 24시간 동안 교반한다. 용매를 증발시키고, 조 혼합물을 중아황산나트륨(50mL)의 포화 용액으로 회석시키고, EtOAc (3×15mL)로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 증발시킨다. 수득된 젤형 물질을 최소량의 MeOH 에 용해시키고, 디에틸 에테르로 회석시키고, 2시간 동안 냉장고에 둔다. 상기 혼합물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고, 고진공하에 건조시켜, 표제 생성물(1.480g, 85%)을 고체로서 수득한다. LC-MS: m/z = 425.1, 427.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$)
- [0505] 단계 III: 중간체 C
- [0506] ((2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-6-(3-브로모페닐)-4,5-디하이드록시테트라하이드로-2H-페란-2-일)메틸 아세테이트(1.48g)를 MeOH (20mL)에 용해시키고, MeOH 중의 MeONa (25%w/v 187 μl , 0.87mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을, pH가 중성으로 바뀔 때까지 Amberlite IR120H 수지를 첨가하여 중화시킨다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시키고, 고체를 Et_2O (2×10mL)로 분쇄하여, 표제 생성물(1.08g, 3.046mmol, 70.3%)을 고체로서 수득한다.
- [0507] 중간체 D의 제조
- [0508] 3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)벤조산
- [0509] 
- [0510] 단계 I: 메틸 3-((2S,5S,6R)-5-아세톡시-6-(아세톡시메틸)-5,6-디하이드로-2H-페란-2-일)벤조에이트
- [0511] 메틸 3-[(2R,3S,6S)-3-아세톡시-2-(아세톡시메틸)-3,6-디하이드로-2H-페란-6-일]벤조에이트는 중간체 C의 제조에 대해 단계 I에 기재된 바와 동일한 과정을 사용하되, 출발 물질로서 (3-메톡시카보닐페닐)보론산을 사용하여 제조한다. LC-MS: m/z = 371.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).
- [0512] 단계 II: 메틸 3-((2R,3S,4R,5S,6R)-5-아세톡시-6-(아세톡시메틸)-3,4-디하이드록시테트라하이드로-2H-페란-2-일)벤조에이트
- [0513] 메틸 3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-5-아세톡시-6-(아세톡시메틸)-3,4-디하이드록시-테트라하이드로페란-2-일]벤조에이트는 중간체 C의 제조에 대해 단계 II에 기재된 바와 동일한 과정을 사용하여 제조한다. LC-MS: m/z = 383.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).
- [0514] 단계 III: 중간체 D
- [0515] MeOH (30mL) 중의 메틸 3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-5-아세톡시-6-(아세톡시메틸)-3,4-디하이드록시-테트라하이드로페란-2-일]벤조에이트(2.20g, 5.75mmol)의 혼합물을 MeOH 중의 MeONa (25%w/v 341 μl , 1.58mmol)로 처리하고, 상기

반응 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반한다. 휘발물질을 증발시키고, 상기 혼합물을 MeOH(30mL)에 용해시키고, 수성 수산화나트륨(2M의 5.1mL, 10.3mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 15시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을, pH가 중성으로 바뀔 때까지 Amberlite IR120H 수지를 첨가하여 중화시킨다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜, 표제 생성물(1.57g, 66%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

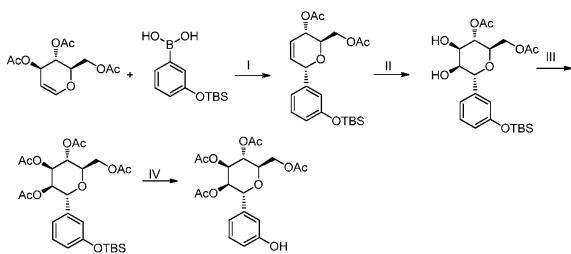
8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, J = 7.5, 3.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H). LC-MS: m/z = 285.2 (M+H⁺).

[0516]

[0517] 중간체 E의 제조

[0518]

((2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(3-하이드록시페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트)



[0519]

[0520]

단계 I: [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[3-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트

[0521]

CH₃CN 10mL 중의 [(2R,3S,4R)-3,4-디아세톡시-3,4-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(1.100g, 4.040mmol)의 용액에 [3-(3급-부틸-디메틸-실릴)옥시페닐]보론산(2.038g, 8.080mmol) 및 Pd(OAc)₂(136.1mg, 0.6060mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 5시간 동안 교반한 다음 여기에 또 다른 배치의 Pd(OAc)₂(136mg, 0.606mmol) 및 [3-(3급-부틸-디메틸-실릴)옥시페닐]보론산(2.038g, 8.080mmol)을 첨가한다. 이어서, 이를 RT에서 밤새 교반한다. 상기 혼합물을 CH₂Cl₂ 20mL로 희석시키고, 셀라이트 패드로 여과시킨다. 상기 여액을 농축시키고, 상기 잔류물을, 20 칼럼 용적에서 Hex 중의 EtOAc(0 내지 20%)의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 100g 실리카 젤 카트리지 상에서 분리하여, 표제 생성물(805mg, 47%)을 오일로서 수득하며, 이 것은 정착(standing)시 고화된다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.06 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 1.88 and 1.87 (2s, 6H), 0.78 (m, 9H), 0.00 (m, 6H).

[0522]

[0523]

단계 II: [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-6-[3-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시페닐]-4,5-디하이드록시-테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0524]

물(10mL) / t-BuOH(10mL) 중의 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[3-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(2.500g, 5.944mmol)의 용액에 메탄올론아미드(848.0mg, 8.92mmol), 2.5% OsO₄ / t-BuOH(1.9mL, 0.149mmol), NMO(1.393g, 11.89mmol) 및 루티딘(689μL, 5.94mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 이어서, 이를 15% 중아황산나트륨(15mL)으로 켄칭(quenching)시키고, EtOAc(40mL)로 희석시킨다. 이어서, 수성 상을 분리하고, 물(20mL) 및 염수(20mL)로 연속으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 상기 잔류물을, 20 칼럼 용적에서 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(0 내지 6%)의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 100g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(2.20g, 81%)을 오일로서 수득한다.

[0525] ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.06 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 1.86 and 1.83 (2s, 6H), 0.78 (m, 9H), 0.00 (m, 6H).

[0526] 단계 III: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(3-(3급-부틸디메틸실릴)옥시)페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트

[0527] 0°C에서, N₂ 하에, 메틸렌 클로라이드(20mL) 중의 [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-6-[3-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시페닐]-4,5-디하이드록시-테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트(1.00g, 2.20mmol)의 용액에 2,6-루티딘(872 μ l, 6.60mmol)을 첨가한 다음 DMAP(53.8mg, 0.44mmol) 및 아세트산 무수물(623 μ l, 6.60mmol)을 첨가한다. 상기 황색 용액을 0°C에서 1.5시간 동안 교반한다. TLC(30% EtOAc/hex)는 출발 물질의 완전 소모를 나타낸다. 상기 반응물을 KHSO₄(15%, 2×6mL)로 처리한 다음 염수로 세척하고, 건조 및 증발시킨다. 조 물질을 EtOAc-Hex(0 내지 5%, 3 CV; 5 내지 30%, 20 CV)를 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 생성물(1.02g)을 투명 겉으로서 수득한다.

[0528] 단계 IV: 중간체 E

[0529] THF(10mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시페닐]테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트(1.02g, 1.799mmol)의 교반 용액에 아세트산(162.0mg, 153 μ l, 2.698mmol) 및 TBAF(1M의 5.4mL, 5.397mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반한다. 이어서, 이를 EtOAc(30mL)로 희석시키고, 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시킨다. 조 물질을 Hex 중의 EtOAc(5%, 5 CV; 5 내지 30%, 25 CV; 30 내지 40% 5 CV, 40 내지 50%, 30 CV)를 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 25g 실리카 젤 컬럼 상에서 정제하여, 표제 생성물(409mg, 48.35%)을 백색 밸포체로서 수득한다.

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.23

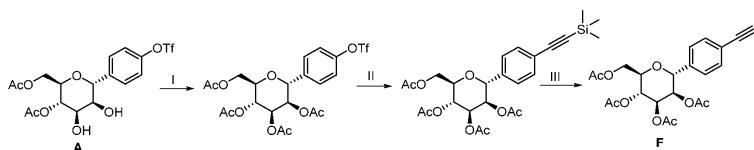
(t,1H), 6.92 (dd, 2H), 6.76 (dd, 1H), 5.86 (t, 1H), 5.24 (t, 1H), 5.10 (dd, 1H), 5.01 (d, 1H),

4.37 (dd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 1H), 2.08 (d, 6H), 2.02 (d, 6H).

[0530]

[0531] 중간체 F의 제조

[0532] ((2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-에티닐페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트)



[0533]

[0534] 단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)페닐]테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트

[0535]

CH₂Cl₂ 2.6mL 중의 (2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-[4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)페닐]테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트(256mg, 0.542mmol)의 용액에 피리딘(132 μ l, 1.63mmol), Ac₂O(128 μ l, 1.36mmol) 및 DMAP(6.6mg, 0.054mmol)를 순차적으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하고, 물(1mL)로 희석시키고, 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 실리카 젤(Hex 중의 10 내지 80% EtOAc) 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 생성물(232mg, 77%)을 수득한다.

[0536]

단계 II: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-((트리메틸실릴)에티닐)페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트

[0537]

DMF 12mL 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)페닐]테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트(1217mg, 2.187mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(178.6mg, 0.2187mmol) 및 CuI(83.3mg, 0.437mmol)의 혼합물에 Et₃N(1.5mL, 11mmol)을 첨가하고 이어서 에티닐(트리메틸)실란(1.54mL, 10.9mmol)을 첨

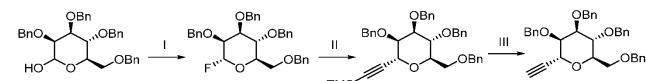
가한다. 상기 반응 혼합물을 밀봉된 투브 속에서 21시간 동안 70°C에서 가열하고, RT로 냉각시키고, 물(40mL)로 희석시킨다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(5×20mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물(3×10mL), 염수 10mL로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 실리카 젤(Hex 중의 10 내지 80% EtOAc) 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 생성물(1.0596g, 96%)을 수득한다.

[0538] 단계 III: 중간체 F

[0539] 질소 대기하에, THF 21mL 중의 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-((트리메틸실릴)에티닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(1.054g, 2.089mmol)의 용액에, AcOH(150.6mg, 143μl, 2.507mmol), 및 THF 중의 TBAF 1M(1M의 2.298mL, 2.298mmol)을 순차적으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 실리카 젤(Hex 중의 10 내지 80% EtOAc) 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(892mg, 99%)을 수득한다.

[0540] 중간체 G의 제조

[0541] ((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)-6-에티닐-테트라하이드로페란)



[0542] 단계 I: (2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)-6-플루오로-테트라하이드로페란

[0543] [0544] CH₂Cl₂ 50mL 중의 (3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-올(10.8g, 19.98mmol) 및 (디에틸아미노)디플루오로설포늄 테트라플루오로보레이트(7.075g, 29.97mmol)의 용액에 -15°C에서 DBU(4.8mL, 32.1mmol)를 첨가한 다음 20분 동안 교반한다. 상기 반응물을 중탄산나트륨 포화 용액으로 켄칭시킨다. 이어서, 상기 혼합물을 CH₂Cl₂(3×20mL)로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 연속으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc(0 내지 15%, 20 CV)의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 100g 실리카 젤 카트리지 상에서 분리하여, 표제 생성물(6.40g)을 함유하는 주 분획을 수득한다. LC-MS: m/z = 565.4 (M+Na⁺).

[0545] 단계

II:

트리메틸-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]실란

[0546] CH₃CN(15mL) 중의 (2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)-6-플루오로-테트라하이드로페란(1120mg, 2.064mmol) 및 트리플루오로(2-트리메틸실릴에티닐)보라누이드(칼륨 이온(1))(547.6mg, 2.683mmol)의 용액에, -10°C에서 BF₃.OEt₂(351.6mg, 306μl, 2.48mmol)를 첨가하고, 동일 온도에서 상기 혼합물을 질소하에 20분 동안 교반한다. 이어서, 이를 EtOAc(30mL)로 희석시키고, 중탄산나트륨 포화 용액으로 켄칭시키고, 물 및 염수로 연속으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc(0 내지 15%, 20 CV)의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 50g 실리카 젤 카트리지 상에서 분리하여, 표제 생성물(1.06g)을 오일로서 수득한다.

[0547] 단계 III: 중간체 G

[0548] THF(10mL) 중의

트리메틸-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]실란(550mg, 1.0mmol)의 용액에 1M TBAF/THF(1M의 1.5mL, 1.500mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반한다. 이어서, 이를 EtOAc(30mL)로 희석시키고, 물 및 염수로 연속으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을, 20 CV에서 Hex 중의 0 내지 15% EtOAc의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 25g 실리카 젤 카트리지 상에서 분리하여, (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)-6-에티닐-테트라하이드로페란(450mg)을 오일로서 수득한다.

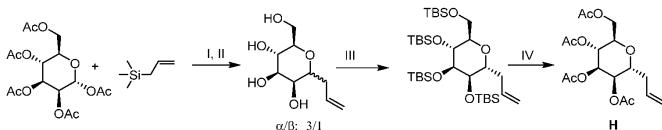
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 - 7.20 (m, 18H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.58 (m, 6H), 4.09 - 3.91 (m, 3H), 3.85 - 3.68 (m, 3H), 2.49 (d, 1H).

[0549]

중간체 H의 제조

[0551]

([(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-알릴-테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트)



[0552]

단계 I: (2R,3R,4R,5R)-2-(아세톡시메틸)-6-알릴테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트

[0554]

0°C에서 CH₃CN(30mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5,6-테트라아세톡시테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(5g, 12.81mmol) 및 알릴-트리메틸-실란(6.1mL, 38.43mmol)의 교반 용액에 BF₃.EtO₂(에테르 (1))(8.12mL, 64.05mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 2일 동안 교반하고, NaHCO₃의 포화 용액에 붓고, 베블링이 중지될 때까지 교반한다. 이어서, 이를 CH₂Cl₂로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 연속으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을, 20 컬럼 용적에서 Hex 중의 0 내지 50% EtOAc의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 100g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 생성물(2.2g, 46%)을 수득하며, 이것은 $\alpha/\beta \sim 3:1$ 을 함유한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddt, 1H), 5.40 - 4.97 (m, 5H), 4.28 (ddd, 1H),

[0555]

4.21 - 3.96 (m, 2H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 2.57 - 2.33 (m, 2H), 2.18 - 1.94 (m, 12H).

[0556]

단계 II: (3S,4R,5S,6R)-2-알릴-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올

[0557]

MeOH(22.5mL) 중의 (2R,3R,4R,5R)-2-(아세톡시메틸)-6-알릴테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(3.9g, 10.47mmol)의 교반 용액에, MeOH 중의 25%wt./v MeONa(241 μ l, 1.047mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 수지 Amberlite 120(H)로 중화시킨다. 여과 후에, 상기 여액을 건조될 때까지 농축시키고, 상기 잔류물을, 24 컬럼 용적에서 CH₂Cl₂ 중의 MeOH(0 내지 20%)의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 50g 실리카 젤 카트리지 상에서 분리하여, 표제 생성물(1.9g, 89%)을 수득한다.

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ 5.95 - 5.69 (m, 1H), 5.08 (ddd, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.54 (m, 5H), 3.50 - 3.37 (m, 1H), 2.53 - 2.40 (m, 1H), 2.34 (dq, 1H).

[0558]

단계 III: [(2R,3R,4R,5R)-2-알릴-3,5-비스[[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시]-6-[[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시메틸]테트라하이드로페란-4-일]옥시-3급-부틸-디메틸-실란

[0560]

CH₂Cl₂(90mL) 중의 (3S,4R,5S,6R)-2-알릴-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올(1.9g, 9.30mmol)에 DIPEA(8.10mL, 46.52mmol)를 첨가하고 이어서 TBDMSCl(9.40mL, 40.94mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한 다음 CH₂Cl₂로 희석시키고, CuSO₄의 포화 용액, H₂O 및 염수로 세척한다. 상기 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 건조시킨다. 조 잔류물을, 24CV에서 Hex 중의 EtOAc 0 내지 2%를 사용하여 BiotageTM SNAP 100g 실리카 젤 카트리지로 정제하여, 표제 생성물(4g, 65%)을 수득한다.

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (tt, 1H), 5.18 - 4.83 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 4H), 3.63 (t, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.10 - 0.66 (m, 36H), 0.28 - 0.28 (m, 24H).

[0561]

단계 IV: 중간체 H

[0563]

N₂ 하에 무수 DMSO(35mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-2-알릴-3,5-비스[[3급-부틸(디메틸)실릴]옥시]-6-[[3급-부틸

(디메틸)실릴]옥시메틸]테트라하이드로페란-4-일]옥시-3급-부틸-디메틸-실란(4g, 6.05mmol)의 용액에 TBAF(THF 중의 1M의 26.6mL, 26.62mmol)를 첨가하고, RM을 60°C에서 3시간 동안 교반한다. 상기 반응물을 RT 아래로 냉각시키고, 피리딘(5.38mL, 66.54mmol), 아세트산 무수물(5.7mL, 60.49mmol) 및 촉매적 DMAP(36.94mg, 0.30mmol)를 첨가하고, 20시간 동안 교반을 계속한다. 상기 반응물을 얼음/물에 서서히 붓고, EtOAc로 추출한다. 상기 유기 층을 NaHCO₃의 포화 용액, H₂O 및 염수로 조심스럽게 세척한다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 건조시켜, 표제 화합물(2.00g, 89%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz,

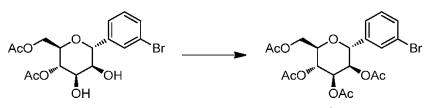
CDCl₃) δ 5.76 (ddt, 1H), 5.35 – 4.99 (m, 5H), 4.31 (dd, 1H), 4.20 – 3.94 (m, 2H), 3.94 – 3.71

(m, 1H), 2.60 – 2.48 (m, 1H), 2.47 – 2.29 (m, 1H), 2.23 – 1.91 (m, 12H).

[0564]

[0565] 중간체 I의 제조

[0566] ((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(3-브로모페닐)테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트)



[0567]

[0568] 0°C에서 THF(10mL) 중의 [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-6-(3-브로모페닐)-4,5-디하이드록시-테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(604.8mg, 1.5mmol)의 용액에 DIPEA(969.3mg, 1.31mL, 7.50mmol), DMAP(18.3mg, 0.150mmol) 및 Ac₂O(536.0mg, 495μl, 5.25mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 이어서, 이를 중탄산나트륨 포화 용액으로 켄칭시킨다. 상기 혼합물을 CH₂Cl₂(3×15mL)로 추출한다. 상기 혼합한 유기 추출물을 물 및 염수로 연속으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을, 20 컬럼 용적에서 Hex 중의 EtOAc 0 내지 30%의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 25g 실리카겔 카트리지 상에서 분리하여, 표제 생성물(650mg, 1.334mmol, 88.9%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s,

1H), 7.55 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 5.87 (t, 1H), 5.28 (t, 1H), 5.10 (dd, 1H),

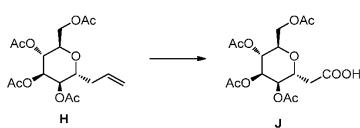
5.04 (d, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.14 (dd, 1H), 3.86 – 3.66 (m, 1H), 2.13 (2s, 6H), 2.05 (s, 3H),

2.02 (s, 3H)

[0569]

[0570] 중간체 J의 제조

[0571] (2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]아세트산)



[0572]

[0573] CH₃CN(1.1mL)/CCl₄(1.1mL)/H₂O(1.9mL)의 혼합물 중의 중간체 H(220mg, 0.590mmol)의 용액에 NaIO₄(147.1μl, 2.66mmol)를 첨가하고 이어서 Cl₃Ru(물(1))(53.27mg, 0.234mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하고, 물 및 CH₂Cl₂로 회색시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, CH₂Cl₂로 세척한다. 상기 수성 쌓을 CH₂Cl₂로 2회 추출한다. 합한 유기 쌓을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 생성물(110mg, 74%)을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 사용한다. LC-MS: m/z = 391.3(M+H⁺).

[0574]

중간체 K의 제조

- [0575] ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(3-에티닐페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)
- [0576]
- [0577] 단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[3-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트
- [0578] Hex-헵탄-디부틸에테르(8:20:3) 중의 $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ (0.65M의 2.65mL, 1.725mmol)의 용액을 0°C에서 툴루엔(2.4mL) 및 디부틸에테르(1.4mL) 중의 2-(3-브로모페닐)에티닐-트리메틸-실란(1.248g, 1.05mL, 4.928mmol)에 첨가하고, 냉장실에서 25시간 동안 교반한다. 디부틸 에테르 중의 $\text{ZnBr}_2\text{-LiBr}$ 의 용액(1.05M의 2.6mL, 2.711mmol)을 적가하고, 냉욕(cooling bath)을 제거하고, RT에서 1시간 동안 교반한다. 툴루엔(4.3mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6R)-6-브로모-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(2.38g, 4.107mmol)의 용액을 첨가하고, 이를 90°C에서 주말 동안 예열된 오일욕(oil bath) 상에 둔다. 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 이를 1N HCl 수용액(40mL)에 놓고, EtOAc(3×40mL)로 추출한다. 흡한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시키고, Hex 중의 EtOAc(0% 내지 10%, 12 CV, 10%, 5 CV)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 100g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 생성물(765mg)을 오일로서 수득한다.
- [0579] 단계 II: 중간체 K
- [0580] MeOH(15mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[3-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(765mg, 1.137mmol)의 교반된 경질 현탁액에 MeONa (0.5M의 4.6mL, 2.274mmol)를 첨가하고, RT에서 24시간 동안 교반한다. pH 4 내지 5로 될 때까지, 상기 생성된 용액에 DOWEX 50WX4-400을 첨가하고, 여과하고, MeOH로 용출시킨다. 상기 여액을 농축시키고, EtOAc-MeOH-H₂O(47.5:1.5:1 내지 10:1.5:1)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 40g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 생성물(170mg, 55%)을 베이지색 고체로서 수득한다. LC-MS: m/z = 265.28($\text{M}+\text{H}^+$).
- [0581] 중간체 L의 제조
- [0582] [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)-6-(2-트리메틸실릴에티닐)테트라하이드로페란-2-일]메탄올
- [0583]
- [0584] 중간체 L은 문헌[참조: Jurgen Stichler-Bonaparte et. al. *Helv. Chim. Acta.* 2001, 84(8), 2355-2367]에 기재된 과정에 따라 제조한다.
- [0585] 중간체 M의 제조
- [0586] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-에티닐-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올
- [0587]
- [0588] 중간체 M은 문헌[참조: Jurgen Stichler-Bonaparte et. al. *Helvetica Chimica Acta*, 2001, 84(8), 2355-2367]에 기재된 과정에 따라 제조한다.

[0589] 중간체 N의 제조

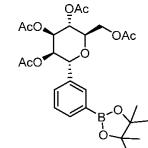
[0590] [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(4-브로모페닐)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트



[0591] [0592] 0°C에서 헥산-헵탄-디부틸 에테르(8:20:3) 중의 $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ (0.66M의 2.20mL, 1.45mmol)의 용액을 툴루엔(2.0mL) 및 디부틸 에테르(1.2mL) 중의 1-브로모-4-요오도-벤젠(1.172g, 4.141mmol)에 첨가한다. 상기 혼합물을 동일 온도에서 3.5시간 동안 교반한 다음 디부틸 에테르 중의 $\text{ZnBr}_2\text{-LiBr}$ 의 용액(1.05M의 2.17mL, 2.28mmol)을 적가한다. 냉욕을 제거하고, 상기 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한 다음, 툴루엔(3.60mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6R)-6-브로모-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(2.00g, 3.45mmol)의 용액을 첨가한다. 상기 최종 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 예열된 오일욕 상에 두고(TLC는 다량의 출발 물질을 나타냄), 이를 100°C에서 22시간 동안 지속한다. 생성된 혼합물을 RT으로 냉각시키고, 1N HCl 수용액(40mL)에 끓고, EtOAc(3×25mL)로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, EtOAc-Hex(0% 내지 15%, 8 CV)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 100g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(1.00g, 44%)을 수득한다. (참조: Sébastien Lemaire et. al. Org. Letts. 2012, 14, 1480-1483)

[0593] 중간체 O의 제조:

[0594] (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트

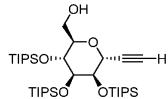


[0595]

[0596] 중간체 I(6.640g, 13.63mmol)를 DMF(100mL)에 용해시키고, 상기 혼합물을 하우스 진공(house vacuum) 및 N_2 로 3회 탈기시킨다. 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(5.191g, 20.44mmol), KOAc(5.351g, 54.52mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.113g, 1.363mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 24hr 동안 60°C로 가열한다. 생성된 혼합물을 RT 아래로 냉각시키고, 셀라이트 상에서 여과한다. DMF 분획을 Hex(3×100mL)로 세척하고, EtOAc(300mL)로 희석시킨다. 상기 유기 층을 수성 NH_4Cl (20%) 100mL, 물(2×100mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨 다음 건조될 때까지 증발시킨다. 상기 잔류물을 EtOAc-Hex(7 내지 60%)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 340g 실리카 겔 카트리지로 정제하여, 디옥사보롤란으로 오염된 표제 생성물을 수득한다. 상기 잔류물을 0°C에서 헵탄에서 분쇄하고, 생성된 오일을 경사여과에 의해 분리하고, 마지막으로 진공하에 건조시켜, 표제 화합물(7.512g)을 무색 오일로서 수득한다. LC-MS: $m/z = 557.4 (\text{M}+\text{Na}^+)$.

[0597] 중간체 P의 제조:

[0598] ((2R,3R,4R,5R,6R)-6-에티닐-3,4,5-트리스((트리이소프로필실릴)옥시)테트라하이드로-2H-페란-2-일)메탄올



[0599]

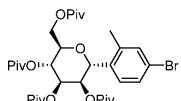
[0600] MeOH(10mL) 중의 중간체 L(1.02g, 1.40mmol)의 용액에 K_2CO_3 (386mg, 2.80mmol)을 첨가한다. 1시간 동안 교반한 후에, 상기 반응물을 예비세척한 Dowex 50WX4-400 수지로 처리하고, 여과하고, MeOH의 일부로 세척한다. 합한 여액을 농축시켜 무색 검을 수득하고, 이를, 용출제로서 Hex 중의 EtOAc, 0 내지 20%의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 25g 카트리지 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 합한 분획을 농축시켜 무색 표제 화합물을 제공한다(878mg, 96% 수율).

[0601]

중간체 Q의 제조:

[0602]

((2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-브로모-2-메틸페닐)-6-((페발로일옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트)



[0603]

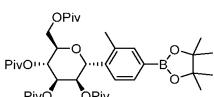
[0604] 중간체 Q는 중간체 N에 대해 기재된 과정에 따르되 4-브로모-1-요오도-2-메틸-벤젠을 출발 물질로서 사용하여 제조한다.

[0605]

중간체 R의 제조:

[0606]

((2R,3R,4R,5R,6R)-2-(2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-6-((페발로일옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트)

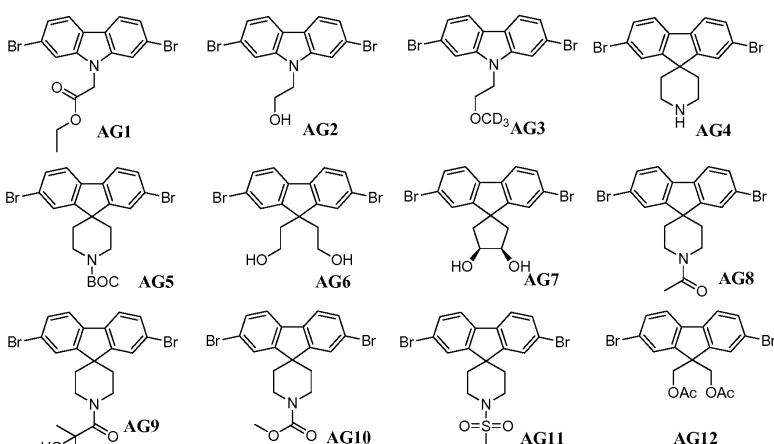


[0607]

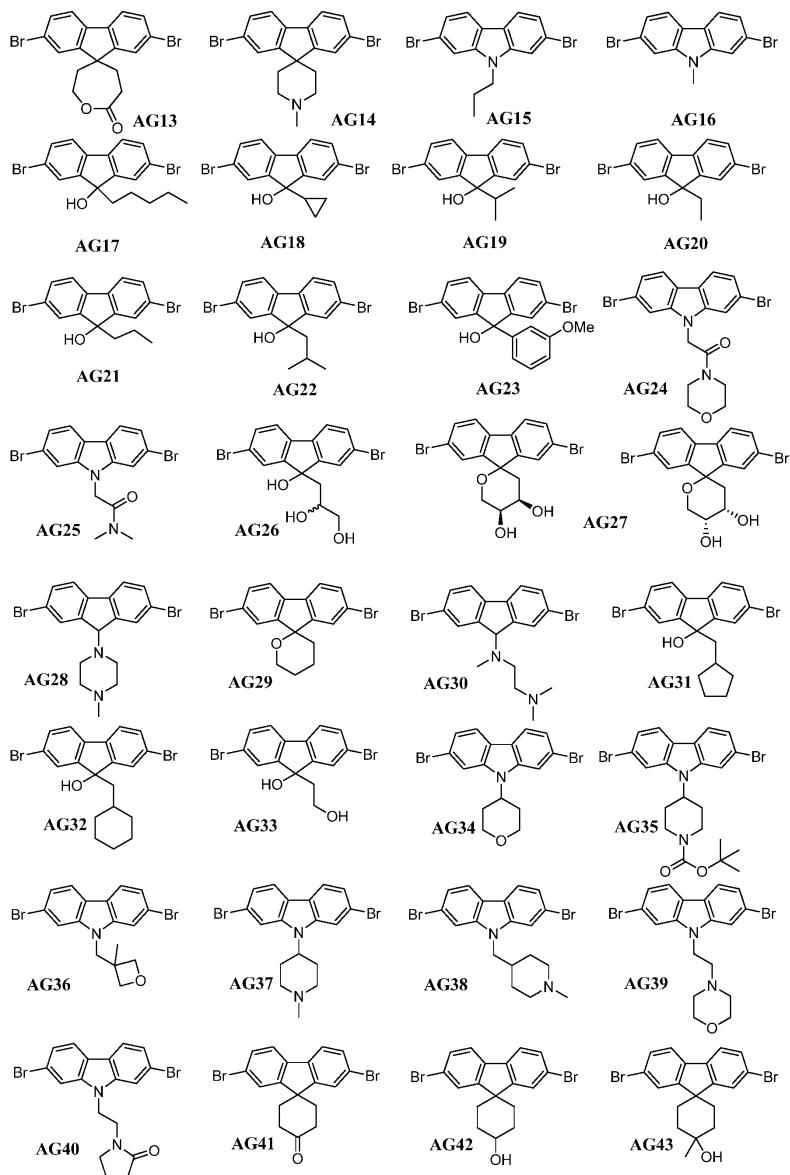
[0608] 중간체 R은 중간체 O에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 Q를 출발 물질로서 사용하여 제조한다.

[0609]

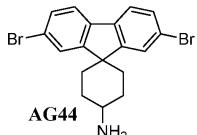
다음은 본원에 기재된 화합물들의 제조에 사용되는 주요 중간체들의 목록이다:



[0610]



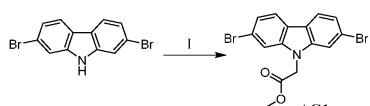
[0611]



[0612]

[0613] 중간체 AG1의 제조

[0614] 에틸 2-(2,7-디브로모카바졸-9-일)아세테이트



[0615]

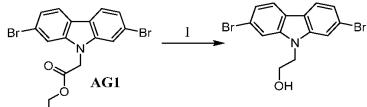
[0616]

CH₃CN(30mL) 중의 2,7-디브로모-9H-카바졸(3.00g, 9.23mmol)의 용액에 에틸 2-요오도아세테이트(5.926g, 3.274mL, 27.69mmol) 및 Cs₂CO₃(3.008g, 9.231mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 환류되도록 가열하고, RT로 냉각시키고, EtOAc(50mL)로 희석시키고, 소결 펀넬(sintered funnel)을 통해 여과시키고, 고체를 EtOAc(20mL) 및 CH₂Cl₂(20mL)로 세척한다. 상기 여액을 NH₄Cl 수용액, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨다.

고, 여과하고, 농축시켜 고체를 수득한다. 후자를 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 햅탄을 첨가하고, 진공하에 CH_2Cl_2 를 서서히 제거하고, 생성된 침전물을 여과하고, 햅탄으로 세척하여, 표제 화합물(1.75g, 3.97mmol, 43%)을 담황색 고체로서 수득한다. ESI-MS m/z 계산치 410.16, 실측치 410.16 ($\text{M}+1$)⁺

[0617] 중간체 AG2의 제조:

[0618] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-에티닐-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[0619]

[0620] RT에서 THF(3.0mL) 중의 에틸 2-(2,7-디브로모카바졸-9-일)아세테이트(500mg, 1.216mmol)의 혼합물에 THF 중의 보란(1M의 1.58mL, 1.58mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 5.5시간 동안 교반하고(LC-MS는, SM의 80%를 나타냄), 상기 반응 혼합물을 88시간 동안 지속시킨다. 이를 THF:물(1:1, 4mL) 혼합물로 조심스럽게 켄칭시키고, 고체 K_2CO_3 로 염기성화시키고, EtOAc (2×10mL)로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조시킨다, 농축시켜, 표제 화합물(440mg, 88.19%)을 백색 고체로서 수득한다.

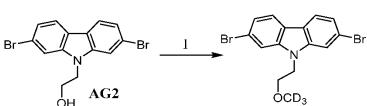
¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 2H). ESI-MS m/z 실측치 368.18

($\text{M}+1$)⁺.

[0622] 중간체 AG3의 제조:

[0623] 2,7-디브로모-9-[2-(트리듀테리오메톡시)에틸]카바졸



[0624]

[0625] DMF(1mL) 중의 오일 중의 60% NaH (51mg, 1.27mmol)(톨루엔으로 예비세척됨)의 냉각(0°C) 교반 혼탁액에 DMF(1mL) 중의 중간체 AG3(260mg, 0.634mmol)의 용액을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 45분 동안 교반하고, 트리듀테리오(요오도)메탄(118 μl , 1.90mmol)으로 처리하고, 20분 동안 교반한다. 냉육을 제거하고, 상기 혼합물을 45분 동안 교반하고, NH_4Cl 수용액으로 켄칭시킨다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 고진공하에 건조시켜, 표제 화합물(235mg, 78%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 8.3 Hz,

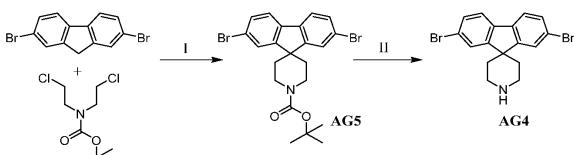
2H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J

= 5.7 Hz, 2H).

[0626]

[0627] 중간체 AG4의 제조:

[0628] 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페리딘]



[0629]

[0630] 단계 I: 3급-부틸 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페리딘]-1'-카복실레이트. 중간체 AG5

[0631] THF(38mL) 중의 2,7-디브로모-9H-플루오렌(7.500g, 23.15mmol)의 냉각(0°C) 교반 용액에, 오일 중의 NaH(3.7g, 146.5mmol)를 소량씩 나누어 첨가한다. 냉욕을 제거하고, 상기 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하고(수소의 신속한 방출이 관찰됨), 0°C로 다시 냉각시킨다. 이어서, THF(6.0mL) 중의 3급-부틸 *N,N*-비스(2-클로로에틸)카바메이트(4.00g, 16.52mmol)의 용액을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 환류되도록 서서히 가온시키고, 4시간 동안 교반한다(온도 75°C). 최종 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 파쇄된 얼음에 부어 서서히 켄칭시키고, Et₂O(2×100mL)로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, 용출제로서 Hex 중의 EtOAc(0% 내지 10%, 6 CV 및 10%)의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지(340g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(5.00g, 61%)을 오렌지색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 3.92 – 3.72 (m, 4H), 1.94 – 1.74 (m, 4H), 1.53 (s, 9H).

[0632]

[0633] 단계 II: 중간체 AG4

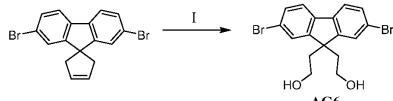
[0634] RT에서 디옥산 중의 HC1의 용액(4M의 39.0mL, 156mmol)에 중간체 AG5(4.50g, 9.12mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 45분 동안 교반하고(생성물은 5분 내에 침전됨), 무수 Et₂O(80mL)로 희석시키고, ~4°C로 냉각시키고, 여과시킨다. 상기 침전물을 Et₂O(40mL)로 세척하고, 건조시켜, 표제 화합물(3.567g, 84%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.95 (brs, 2H), 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 3.50 – 3.38 (m, 4H), 2.08 – 1.97 (m, 4H). ESI-MS m/z 계산치 390.95712, 설계치 394.19 (M+1)⁺.

[0635]

[0636] 중간체 AG6의 제조

[0637] 2-[2,7-디브로모-9-(2-하이드록시에틸)플루오렌-9-일]메탄올



[0638]

[0639] 단계 I: 2-[2,7-디브로모-9-(2-옥소에틸)플루오렌-9-일]아세트알데히드

[0640] CH₂Cl₂(10mL) 중의 2',7'-디브로모스페로[사이클로펜텐-4,9'-플루오렌](500mg, 1.33mmol)의 교반 용액에 MeOH(100μL, 2.47mmol)를 첨가하고, -78°C로 냉각시킨다. O₃/O₂ 혼합물의 스트림을, 청색이 지속될 때까지(10분), 상기 용액을 통해 벌브링시킨 다음, 상기 용액이 투명해질 때까지 과량의 오존을 질소 가스로 수세한다. 상기 반응 혼합물을 메틸 설파이드(0.38mL, 6.85mmol)로 켄칭시키고, 1시간 동안 교반한 다음, 냉욕을 제거하고, 1시간 동안 교반하고, 농축시켜, 표제 화합물을 수득한다. 후자를, 정제하지 않고 후속 단계에서 사용한다.

[0641]

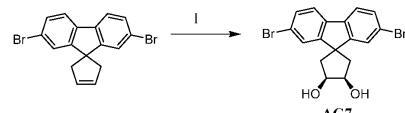
단계 II: 중간체 AG6

[0642] MeOH(2mL)와 THF(2mL)의 혼합물 중의, 단계 I로부터의 2-[2,7-디브로모-9-(2-옥소에틸)플루오렌-9-일]아세트알데히드(0.66mmol)의 냉각(0°C) 교반 용액에 NaBH₄(100mg, 2.64mmol)를 한번에 첨가하고, 1.5시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 물(5mL) 및 수성 1N HC1(5mL)로 켄칭시킨다. 상기 혼합물을 농축시키고, 생성된 수성을 EtOAc(2×15mL)로 추출한다. 상기 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc(20% 내지 75%)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지(25g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(230mg, 84%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0643] ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 4H), 2.36 - 2.27 (m, 4H).

[0644] 중간체 AG7의 제조

[0645] (1R,2S)-2',7'-디브로모스페로[사이클로펜탄-4,9'-플루오렌]-1,2-디올



[0646]

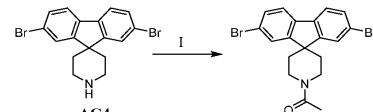
[0647] 100mL 플라스크를 탄산칼륨(880mg, 6.367mmol), 헥사시아노철(3-)(칼륨 이온(3))(2.1g, 6.378mmol), 1,4-비스[(S)-[(2R,4S,5R)-5-에틸퀴누클리딘-2-일]-(6-메톡시-4-퀴놀릴)메톡시]프탈라진(17mg, 0.022mmol)[(DHQD)₂PHAL] 및 디칼륨 디옥시도-디옥시-오스뮴 디하이드레이트(2mg, 0.005mmol)로 충전하고, 여기에, 물(5.0mL) 및 *t*-부탄올(4.0mL)을 첨가하고, 15분 동안 교반하고, 메탄설폰아미드(304mg, 3.196mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반한다. 황색-오렌지색 혼합물에 EtOAc(1.0mL) 중의 2',7'-디브로모스페로[사이클로펜탄-4,9'-플루오렌](200mg, 0.5318mmol)의 가온 용액을 첨가하고, 15시간 동안 격렬하게 교반한다. 상기 반응 혼합물을 아황산나트륨(1.4g, 13.59mmol)으로 켄칭시키고, 1시간 동안 교반하고, 셀라이트 카트리지를 통해 여과하고, 플라스크를 EtOAc(4×5mL)로 세정하고, 합한 용액을 건조(Na₂SO₄)시키고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, 헥산 중의 EtOAc(10% 내지 50%)의 구배로 용출시키면서 Biotope™ SNAP 실리카 젤 카트리지(25g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(200mg, 91.7%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0648] ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 3H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 4.45 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.31 - 2.12 (m, 4H). ESI-MS m/z 측정치 407.93607, 질량체 408.06 (M+1)⁺.

[0649]

중간체 AG8의 제조

[0650] 1-(2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페페리딘]-1'-일)에타논



[0651]

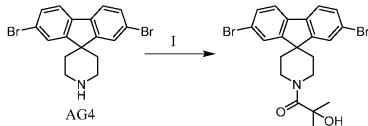
[0652] DMF(10mL) 중의 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페페리딘](염산(1)), AG4(1000mg, 2.142mmol)의 교반 혼합물에 Et₃N(900 μ l, 6.457mmol)을 첨가하고, RT에서, 생성된 투명 용액에 아세틸 클로라이드(180 μ l, 2.532mmol)를 적가한다(발열). 생성된 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 물(~20mL)로 희석시키고, 20분 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과하고, 물(10mL), 햅탄(6mL)으로 세척하고, 고진공하에 건조시켜, 표제 화합물(885mg, 94.4%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0653] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7.99 (brs, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (brd, J = 8.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.71 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H). ESI-MS m/z 측정치 432.96768, 질량체 434.2 (M+1)⁺.

[0654]

중간체 AG9의 제조

[0655] 1-(2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페페리딘]-1'-일)-2-하이드록시-2-메틸-프로판-1-온



[0656]

[0657] DMF(1mL) 중의 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페페리딘](염산(1)), AG4(60mg, 0.1397mmol) 및 HATU(64mg, 0.1683mmol)의 교반 혼합물에, 2-하이드록시-2-메틸-프로판산(17.5mg, 0.168mmol) 및 Et₃N(60 μ l, 0.4305mmol)을 RT에서 순차적으로 첨가하고, 2시간 동안 교반하고, 물(~3mL)로 희석시키고, 생성된 침전물을 여과하고, 물, 헵탄(1mL)으로 세척하고, 고진공하에 건조시켜, 표제 화합물(52mg, 68.1%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (brs, J = 1.5

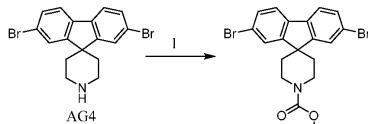
Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 4H),

1.94 - 1.84 (m, 4H), 1.60 (s, 6H).

[0658]

[0659] 중간체 A10의 제조

[0660] 메틸 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페페리딘]-1'-카복실레이트



[0661]

[0662] CH₂Cl₂(1mL) 중의 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페페리딘](염산(1)), AG4(60mg, 0.1397mmol)의 냉각(0°C) 교반 혼합물에 메틸 클로로포르메이트(16 μ l, 0.207mmol)를 첨가하고 이어서 Et₃N(58 μ l, 0.419mmol)을 첨가하고, 1.5시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 수성 1N HCl(1.5mL)로 켄칭시키고, 메틸렌 클로라이드(3×2mL)로 추출한다. 상기 합한 여액을 상 분리기를 통과시키고, 농축시켜, 표제 화합물(59mg, 88.74%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400

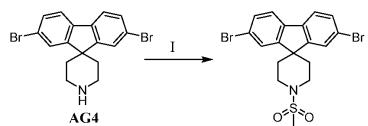
MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz,

2H), 3.87 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 1.84 (s, 4H).

[0663]

[0664] 중간체 A11의 제조

[0665] 2,7-디브로모-1'-메틸설포닐-스페로[플루오렌-9,4'-페페리딘]



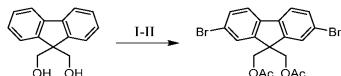
[0666]

[0667] CH₂Cl₂(1mL) 중의 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페페리딘](염산(1)), AG4(60mg, 0.1397mmol)의 냉각(0°C) 교반 혼합물에, 메탄설포닐 클로라이드(16 μ l, 0.2096mmol)를 첨가하고 이어서 Et₃N(58 μ l, 0.4191mmol)을 첨가하고, 1.5시간 동안 교반한다(LC-MS는, 완전히 전환됨을 보여준다). 상기 반응 혼합물을 수성 1N HCl(1.5mL)로 켄칭시키고, 메틸렌 클로라이드(3×2mL)로 추출한다. 상기 합한 여액을 상 분리기를 통과시키고, 농축시켜, 표제 화합물(62mg, 0.1240mmol, 88.74%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0668] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 4H).

[0669] 중간체 AG12의 제조

[0670] [9-(아세톡시메틸)-2,7-디브로모-플루오렌-9-일]메틸 아세테이트



[0671] 단계 I: [2,7-디브로모-9-(하이드록시메틸)플루오렌-9-일]메탄올

[0673] 물(5.5mL) 중의 [9-(하이드록시메틸)플루오렌-9-일]메탄올(1.584g, 7mmol)의 혼합물에 진한 H_2SO_4 (3액적)를 첨가하고, 50°C에서 4.5시간 동안 가열하고, RT로 냉각시키고, 수성 나트륨 티오설레이트로 켄칭시키고, 물(30mL)로 희석시키고, 여과하고, 침전물을 물(15mL)로 세척하고, 고진공하에 건조시키, 표제 화합물(2.5g, 70.3%)을 백색 고체로서 수득한다. 상기 생성물은 ~15%의 미지의 불순물을 함유하며, 이것은 추가로 정제하지 않고서 그대로 후속 단계에 사용하였다. LC-MS에서, 주 피크는 $349(\text{M} - 2 \times \text{H}_2\text{O})^+$ 에서 나타났다.

[0674] 단계 II:

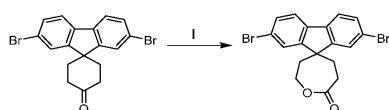
[0675] RT에서, CH_2Cl_2 (5mL) 및 피리딘(1mL) 중의 [2,7-디브로모-9-(하이드록시메틸)플루오렌-9-일]메탄올(250mg, 0.492mmol)의 교반 혼합물에 4-디메틸아미노페리딘(25mg, 0.205mmol) 및 아세트산 무수물(1mL, 10.6mmol)을 첨가하고, 1.5시간 후에, 수성 1N HCl(3mL)로 켄칭시키고, 30분 동안 교반하고, 메틸렌 클로라이드($3 \times 5\text{mL}$)로 추출하고, 합한 추출물을 수성 1N HCl($2 \times 4\text{mL}$)로 세척하고, 상 분리기를 통과시키고, 건조시키고(Na_2SO_4), 농축시킨다. 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc(10% 내지 40%, 8 CV)의 구배로 용출시키면서 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지(50g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(120mg, 52.11%)을 백색 고체로서 수득한다. 349에서의 피크가 LC-MS에서 나타났다($\text{M} - 2 \times \text{OAc}$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 - 7.67 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 4H),

[0676] 4.29 (s, 4H), 2.10 (s, 6H).

[0677] 중간체 AG13의 제조

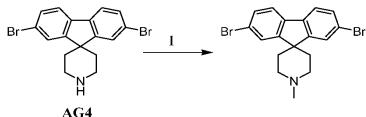
[0678] 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,5'-옥세판]-2'-온



[0679] [0680] CH_2Cl_2 (7mL) 중의 2',7'-디브로모스페로[사이클로헥산-4,9'-플루오렌]-1-온(277mg, 0.6821mmol)의 교반 용액에 m -CPBA(155mg, 0.8982mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반하고, 수성 포화 NaHCO_3 를 첨가하고, CH_2Cl_2 로 추출한다. 유기 상을 합하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc(0 내지 20%, 20 CV)의 구배로 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(205mg, 71.2%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0681] 중간체 AG14의 제조

[0682] 2,7-디브로모-1'-메틸-스페로[플루오렌-9,4'-페리딘]



[0683]

[0684] 1,2-디클로로에탄(2mL) 중의 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-페리딘](염산(1)), AG4(100mg, 0.233mmol)의 교반 혼합물에 수성 포름알데히드(37%w/v 38 μ l, 0.4683mmol)를 첨가하고 이어서 트리아세토시보라누이드(나트륨 이온(1))(148.0mg, 0.698mmol)을 RT에서 한번에 첨가한다. 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한다(LC-MS는, 깨끗한 생성물의 존재를 보여준다). 이를 pH 6 내지 7로 될 때까지 수성 10% NaOH로 켓칭시키고, 메틸렌 클로라이드(4×5mL)로 추출하고, 합한 추출물을 건조(Na₂SO₄)시키고 농축시켜, 표제 화합물(91mg, 93.9%)을 수득한다.

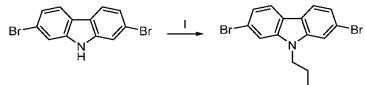
¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 2H),
2.91 - 2.79 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 4H). ESI-MS m/z 계산치 404.97278, 셀측치
406.28 (M+1)⁺.

[0685]

[0686] 중간체 AG15의 제조

[0687] 2,7-디브로모-9-프로필-카바졸



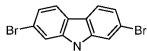
[0688]

[0689] MeCN(9mL) 중의 2,7-디브로모-9H-카바졸(150mg, 0.462mmol)의 용액에 1-요오도프로판(135 μ l, 1.38mmol) 및 Cs₂CO₃(752mg, 2.31mmol)를 첨가한다. 상기 반응물을 18시간 동안 환류하여 교반한다. 생성된 혼합물을 RT로 냉각시키고, 여과하고, EA로 희석시킨다. 유기 상을 포화 수성 NH₄Cl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 젤 카트리지(0 내지 5% EA/Hex) 상에서 정제하여 2,7-디브로모-9-프로필-카바졸(145mg, 86%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0690] 중간체 AG16, AG24, AG25는 적합한 알킬화 시약을 사용하여 중간체 AG15에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

[0691] 중간체 AG16:

[0692] 2,7-디브로모-9-메틸-카바졸



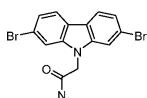
[0693]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H).

[0694]

[0695] 중간체 AG24:

[0696] 2-(2,7-디브로모카바졸-9-일)-1-모르폴리노-에타논

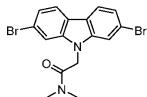


[0697]

[0698] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.77 – 3.49 (m, 8H).

[0699] 중간체 AG25:

[0700] 2-(2,7-디브로모카바졸-9-일)-N,N-디메틸-아세트아미드



[0701] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

[0702] 중간체 AG17의 제조

[0703] 2,7-디브로모-9-펜틸-플루오レン-9-올



[0704] THF(2mL) 중의 2,7-디브로모플루오렌-9-온(200mg, 0.592mmol)의 용액을, 0°C에서 Et_2O (4mL)로 희석시킨 Et_2O 중의 n-펜틸 마그네슘 브로마이드의 용액(2.0M의 355 μl , 0.710mmol)에 첨가한다. 상기 반응물을 RT에서 18시간 동안 교반하고, 1N Na_2CO_3 로 켄칭시킨다. 상기 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 겔 카트리지(0 내지 8% EA/hex) 상에서 정제하여 2,7-디브로모-9-펜틸-플루오렌-9-올(150mg, 62%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0705] 중간체 AG18, AG19, AG20, AG21, AG22, 및 AG23은 적합한 그리냐드 시약을 사용하여 중간체 AG17에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

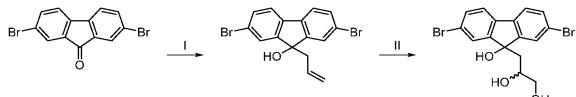
중간체	명칭 / 구조	¹ HNMR
AG18	2,7-디브로모-9-사이클로프로필-플루오렌-9-올 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.39 (m, 4H), 1.90 (s, 1H), 1.15 – 1.00 (m, 1H), 0.79 – 0.66 (m, 2H), 0.51 (dd, <i>J</i> = 10.2, 4.2 Hz, 2H).
AG19	2,7-디브로모-9-이소프로필-플루오렌-9-올 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.62 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.43 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 0.81 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).
AG20	2,7-디브로모-9-에틸-플루오렌-9-올 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.61 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.14 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.02 (s, 1H), 0.54 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).
AG21	2,7-디브로모-9-프로필-플루오렌-9-올 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.62 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 0.97 – 0.84 (m, 2H), 0.78 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
AG22	2,7-디브로모-9-이소부틸-플루오렌-9-올 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.62 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.10 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.17 (dt, <i>J</i> = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 0.59 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).
AG23	2,7-디브로모-9-(3-메톡시페닐)플루오렌-9-올 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.48 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 4H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.42 (s, 1H).

[0708]

중간체 AG26의 제조

[0710]

3-(2,7-디브로모-9-하이드록시-플루오렌-9-일)프로판-1,2-디올.



[0711]

단계 I: 9-알릴-2,7-디브로모-플루오렌-9-올

[0713]

상기 표제 화합물은, 알릴 마그네슘 브로마이드를 사용하여 중간체 AG17에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

[0714]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.64 (d, *J*= 1.7 Hz, 2H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 5.62 – 5.48 (m, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 2.77 (d, *J*= 7.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 1H).

[0715]

단계 II: 중간체 AG26

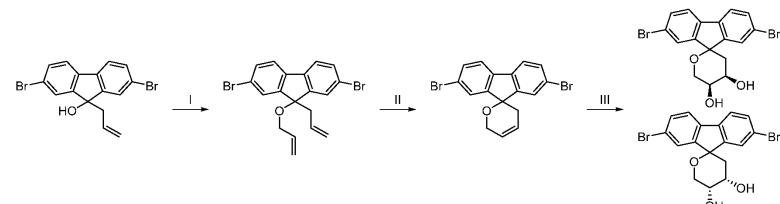
[0716]

아세톤/H₂O 4:1(6.6mL) 중의 단계 I로부터의 9-알릴-2,7-디브로모-플루오렌-9-올(250mg, 0.658mmol)의 용액에 4-메틸-4-옥시도-모르폴린-4-아이窘(193mg, 1.65mmol) 및 *t*BuOH 중의 OsO₄ 2.5%(2.5%w/v 401μl, 0.03943mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반한다. 상기 반응물을, 포화 수성 NH₄Cl을 첨가하여 켄칭시킨다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출한다. 상기 유기 상을 포화 수성 NH₄Cl로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 젤 카트리지(30 내지 100% EA/hex 20 CV) 상에서 정제하여, 표제 화합물(174mg, 64%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0717] ¹H NMR (400 MHz, ¹Cl로로포름 -d) δ 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 4H), 4.26 – 4.13 (m, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.52 – 3.37 (m, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.59 (dd, *J* = 8.1, 3.5 Hz, 1H).

[0718] 중간체 AG27의 제조

[0719] (3'S,4'R)-2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,6'-테트라하이드로페란]-3',4'-디올 및 (3'R,4'S)-2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,6'-테트라하이드로페란]-3',4'-디올



[0720]

[0721] 단계 I: 9-알릴-9-알릴옥시-2,7-디브로모-플루오렌.

[0722] 0°C에서 DMF(15mL) 중의 NaH(오일에 혼탁된 60%, 526mg, 13.15mmol)의 혼탁액에 DMF(7.5mL) 중의 중간체 AG26 단계 I로부터의 9-알릴-2,7-디브로모-플루오렌-9-올(1.00g, 2.63mmol)의 용액을 첨가한다. 상기 반응물을 1시간 동안 RT로 가온시키고, 0°C로 냉각시키고, 알릴 브로마이드(797μl, 9.210mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 회색시키고, 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭시킨다. 상기 유기 상을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 젤 카트리지(0 내지 8% EA/hex 20 CV) 상에서 정제하여, 표제 화합물(1.04g, 94%)을 황색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz,

클로로포름 -d) δ 7.60 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.74 (ddt, *J* = 17.1, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 5.45 (ddt, *J* = 17.4, 10.3, 7.2 Hz, 1H), 5.16 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (dq, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.91 – 4.81 (m, 2H), 3.36 (dt, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

[0723]

[0724] 단계 II: 2',7'-디브로모스페로[2,5-디하이드로페란-6,9'-플루오렌]

[0725] RT에서 CH₂Cl₂(200mL) 중의 단계 I로부터의 9-알릴-9-알릴옥시-2,7-디브로모-플루오렌(1.04g, 2.48mmol)의 용액에 그립스(Grubbs) 2세대 촉매(105mg, 0.124mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 젤 카트리지(0 내지 8% EA/hex 20 CV) 상에서 정제하여, 표제 화합물(853mg, 88%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ 7.68

(d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 4.54 – 4.41 (m, 2H), 2.53 (s, 2H).

[0726]

[0727] 단계 III: 중간체 AG27

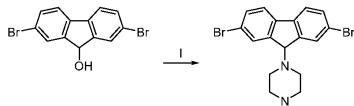
[0728] 상기 표제 화합물은, 단계 II로부터의 2',7'-디브로모스페로[2,5-디하이드로페란-6,9'-플루오렌](250mg, 0.6376mmol)을 출발 물질로서 사용하여 화합물 196 단계 II에 기재된 과정에 따라 제조하여, 부분입체이성체들의 표적 라세미 혼합물을 백색 고체로서 수득한다(201mg, 74% 수율).

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름 -d) δ 7.83 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 4H), 4.54 – 4.43 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.27 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 2.00 – 1.91 (m, 1H).

[0730]

중간체 AG28의 제조

[0731] 1-(2,7-디브로모-9H-플루오렌-9-일)-4-메틸-피페라진



[0732]

[0733] CH_2Cl_2 (3mL) 및 THF(1mL) 중의 2,7-디브로모-9H-플루오렌-9-올(250mg, 0.735mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드($120\mu\text{l}$, 1.65mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 건조될 때까지 농축시킨다. MeCN (3mL)을 첨가하고 이어서 1-메틸피페라진($408\mu\text{l}$, 3.67mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 82°C 에서 18시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 을 첨가하여 켄칭시키고, EtOAc 로 희석시킨다. 상기 유기 상을 분리하고, 포화 수성 NH_4Cl 로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 겔 카트리지(30 내지 100% EA/hex + 1% Et_3N 완충액 20 CV) 상에서 정제하여, 표제 화합물(200mg, 64% 수율)을 황색 고체로서 수득한다.

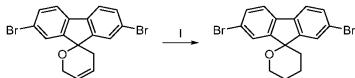
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 7.75 (s, 2H), 7.47 (s, 4H),

4.77 (s, 1H), 2.64 (t, $J = 4.1$ Hz, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.26 (s, 3H).

[0734]

[0735] 중간체 AG29의 제조

[0736] 2,7-디브로모스피로[플루오렌-9,2'-테트라하이드로피란]



[0737]

[0738] EtOAc (7mL) 중의 중간체 AG27 단계 II로부터의 2',7'-디브로모스피로[2,5-디하이드로피란-6,9'-플루오렌](200mg, 0.510mmol)의 용액에 SiliaCat Pd⁰(26mg, 0.0013mmol)를 첨가한다. 이어서, H_2 를 5분 동안 버블링 시키고, 상기 반응물을 H_2 대기하에 1주일 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 여과하고 농축시킨다. 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 겔 카트리지(0 내지 8% EA/hex 17 CV) 상에서 정제하여, 표제 화합물(120mg, 60%)을 담황색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ 7.82 (d, $J = 1.6$ Hz,

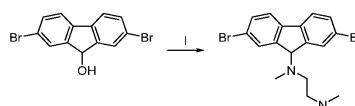
2H), 7.51 – 7.46 (m, 4H), 4.18 – 4.00 (m, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.93 (dt, $J = 13.3, 6.4$ Hz,

4H).

[0739]

[0740] 중간체 AG30의 제조

[0741] N'-(2,7-디브로모-9H-플루오렌-9-일)-N,N,N'-트리메틸-에탄-1,2-디아민



[0742]

[0743] 상기 표제 화합물은, 중간체 A28에 대해 기재된 과정에 따르되 N1,N1,N2-트리메틸에탄-1,2-디아민을 출발 물질로서 사용하여 제조한다.

¹H NMR (400

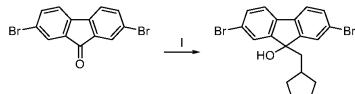
MHz, CDCl_3 -d) δ 7.73 (s, 2H), 7.48 (s, 4H), 4.87 (s, 1H), 2.74 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.59

(t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

[0744]

[0745] 중간체 AG31의 제조

[0746] 2,7-디브로모-9-(사이클로펜틸메틸)플루오렌-9-올



[0747]

[0748] N_2 유동하에 Et_2O 세척된 밀봉 투브를 RT에서 Et_2O (1mL) 중의 요오도메틸사이클로펜탄($145\mu\text{l}$)으로 충전한다. 마그네슘(27mg, 1.111mmol) 및 요오드(0.30mg, 0.0012mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안(또는 모든 마그네슘이 소모될 때까지) 환류하에 교반한다. 생성된 혼합물을 0°C 아래로 냉각시키고, THF (2mL) 중의 2,7-디브로모플루오렌-9-온(250mg, 0.740mmol)의 용액을 첨가한다. 상기 반응물을 RT에서 18시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 로 켄칭시키고, 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 젤 카트리지(0 내지 10% EA/hex 20 CV)로 정제하여, 표제 화합물(62mg, 13%)을 황색 고체로서 수득한다.

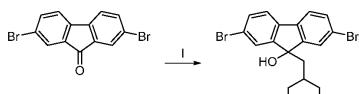
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ

7.61 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.53 – 7.40 (m, 4H), 2.26 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.41 (s, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 5H), 0.82 (s, 2H).

[0749]

[0750] 중간체 AG32의 제조

[0751] 2,7-디브로모-9-(사이클로헥실메틸)플루오렌-9-올



[0752]

[0753] 상기 표제 화합물은, 중간체 AG32에 대해 기재된 과정에 따르되 요오도메틸사이클로헥산을 출발 물질로서 사용하여 제조한다.

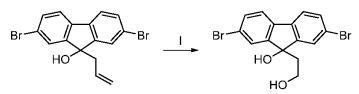
¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3 -d) δ 7.61 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.46 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.05 – 0.69 (m, 6H).

[0754]

[0755] 중간체 A33의 제조

[0756] 2,7-디브로모-9-(2-하이드록시에틸)플루오렌-9-올



[0757]

[0758] -78°C 에서 CH_2Cl_2 (13mL) 중의 중간체 AG26 단계 I로부터의 9-알릴-2,7-디브로모-플루오렌-9-온(1.00g, 2.63mmol)의 용액에, 상기 용액이 청색으로 될 때까지 O_3 을 베블링시킨다. 이어서, 질소를 10분 동안 베블링시켜 과량의 O_3 를 제거한다. 상기 반응물을 0°C 에서 가온되도록 하고, NaBH_4 (597mg, 15.8mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 교반한다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 을 첨가하여 켄칭시킨다. 유기 상을 분리하고, 포화 수성 NH_4Cl 로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 젤 카트리지(0 내지 20% EA/hex 20 CV) 상에서 정제하여, 표제 화합물(443mg, 44%)을 백색 고체로서 수득한다.

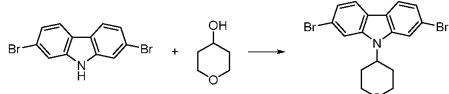
¹H NMR (400 MHz,

· 클로로포름 -d) δ 7.72 (dd, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 8.1, 3.0, 1.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.21 (td, *J* = 5.9, 3.0 Hz, 2H), 2.13 (td, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 1H).

[0759]

[0760] 중간체 AG34의 제조

[0761] 2,7-디브로모-9-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-9H-카바졸



[0762]

톨루엔 2.5mL 중의 2,7-디브로모-9H-카바졸(250mg, 0.77mmol) 및 테트라하이드로피란-4-올(146 μ l, 1.54mmol)의 용액에 2-트리부틸포스포라닐리덴아세토니트릴(1M의 1.54mL, 1.54mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 교반하고, RT 아래로 냉각시키고, EtOAc와 물 사이에 분배한다. 상기 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, Hex 중의 0 내지 50% EtOAC로 용출시키면서 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지(24g)로 정제하여, 표제 화합물(95mg, 30%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, · 클로로포름 -d) δ 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.58 (ddt, *J* = 12.5, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 11.7, 4.8 Hz, 2H), 3.64 (td, *J* = 12.1, 2.0 Hz, 2H), 2.69 (qd, *J* = 12.5, 4.7 Hz, 2H), 1.84 (ddd, *J* = 12.9, 4.3, 1.8 Hz, 2H).

[0764]

[0765]

중간체 AG35 내지 중간체 AG40은 중간체 AG34에 기재된 과정에 따라 제조한다.

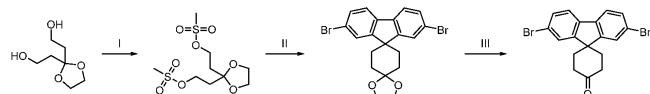
중간체	명칭 / 구조	¹ HNMR
AG35	3-급-부틸 4-(2,7-디브로모-9H-카바졸-9-일)피페리딘-1-카복실레이트 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.48 (tt, <i>J</i> = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 2.49 (qd, <i>J</i> = 12.5, 4.6 Hz, 2H), 1.88 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).
AG36	2,7-디브로모-9-((3-메틸옥세탄-3-일)메틸)-9H-카바졸 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.97 – 7.82 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.47 – 4.27 (m, 4H), 1.44 (s, 3H).
AG37	2,7-디브로모-9-((1-메틸피페리딘-4-일)-9H-카바졸 	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.02 – 7.77 (m, 4H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 2H), 4.61 (tt, <i>J</i> = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.06 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.66 (qd, <i>J</i> = 12.7, 4.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (dd, <i>J</i> = 12.3, 2.5 Hz, 2H), 1.81 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 4.9, 2.2 Hz, 2H).
AG38	2,7-디브로모-9-((1-메틸피페리딘-4-일)-9H-카바졸 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.3, 0.5 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.18 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 6.9, 1.3 Hz, 2H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.55 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 7.7, 6.1 Hz, 1H), 2.47 (td, <i>J</i> = 8.8, 5.7 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (td, <i>J</i> = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 2.00 – 1.77 (m, 2H), 1.45 (ddt, <i>J</i> = 12.0, 8.1, 5.7 Hz, 1H).
AG39	4-(2-(2,7-디브로모-9H-카바졸-9-일)에틸)모르폴린 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.87 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.33 (dt, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 4.31 (td, <i>J</i> = 7.8, 7.3, 3.4 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 2.72 (td, <i>J</i> = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 2.61 – 2.42 (m, 4H).
AG40	1-(2-(2,7-디브로모-9H-카바졸-9-일)에틸)피롤리딘-2-온 	(400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.88 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 4.47 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.64 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.57 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H).

[0766]

중간체 AG41의 제조

[0767]

2',7'-디브로모스페로[사이]클로헥산-1,9'-플루오렌]-4-온



[0769]

단계 I: (1,3-디옥솔란-2,2-디일)비스(에탄-2,1-디일) 디메탄설포네이트

[0770]

CH₂Cl₂(10.0mL) 중의 2-[2-(2-하이드록시에틸)-1,3-디옥솔란-2-일]메탄올(1000mg, 6.200mmol)의 냉각(0°C) 용액에 Et₃N(2.15mL, 15.4mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(1.00mL, 12.9mmol)를 10분에 걸쳐 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 45분 교반하고, 물(20mL)로 켄칭시킨다. 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물(1750mg, 89%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0772]

단계 II: 2,7-디브로모디스페로[플루오렌-9,1'-사이]클로헥산-4',2"-[1,3]디옥솔란]

[0773]

THF(7.0mL) 중의 2,7-디브로모-9H-플루오렌(1.020g, 3.100mmol)의 냉각(0°C) 용액에 오일 중의 NaH(60%)(814mg, 20.4mmol)를 3회에 나누어 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반하고, 0°C로

다시 냉각시키고, THF(3.5mL) 중의 단계 I로부터의 (1,3-디옥솔란-2,2-디일)비스(에탄-2,1-디일) 디메탄설포네이트(700mg, 2.2mmol)의 용액을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 75°C에서 4시간 동안 교반하고, RT로 냉각시키고, 빙수로 켄칭시키고, EtOAc(3×10mL)로 추출한다. 상기 합한 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 등용매성 50% CH₂Cl₂/헥산을 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지(24g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(750mg, 76%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, ¹H NMR, 쿨로로포름-d) δ 7.75 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H),

[0774] 7.47 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 4.11-4.05 (s, 4H), 2.06 (m, 4H), 1.98-1.90 (m, 4H).

[0775] 단계 III: 중간체 AG41

THF(7.0mL) 중의 2,7-디브로모디스페로[플루오렌-9,1'-사이]클로헥산-4',2"-[1,3]디옥솔란](1400mg, 3.11mmol)의 용액에 HCl(3M의 5.2mL, 15.6mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 45°C에서 16시간 동안 교반하고, RT 아래로 냉각시키고, 물로 희석시키고, EtOAc로 추출한다. 상기 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 Hex/EtOAc(0 내지 50%, 15 CV)로 용출시키면서 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지(24g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(923mg, 73%)을 수득한다.

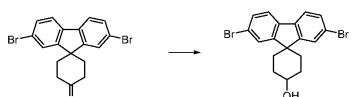
¹H NMR

(400 MHz, ¹H NMR, 쿨로로포름-d) δ 7.68 (dd, J = 1.7, 0.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.1, 0.5 Hz, 2H),

[0777] 7.53 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.18 (dd, J = 7.4, 6.5 Hz, 4H).

[0778] 중간체 AG42의 제조

[0779] 2',7'-디브로모스페로[사이]클로헥산-1,9'-플루오렌]-4-올



[0780] THF(1.5mL) 중의 중간체 AG41(75mg, 0.18mmol)의 냉각 용액(-40°C)에 NaBH₄(10.0mg, 0.260mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 -40°C에서 1시간 교반하고 RT에서 2시간 교반한다. 상기 반응물을 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출한다. 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 Hex/EtOAc(0 내지 50%, 15 CV)로 용출시키면서 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지(12g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(55mg, 73%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, ¹H NMR, 쿨로로포름-d) δ 7.96 – 7.81 (m, 1H),

7.61 – 7.51 (m, 3H), 7.48 (ddd, J = 12.1, 8.1, 1.7 Hz, 2H), 4.19 – 4.00 (m, 1H), 2.13 (dq, J =

[0782] 13.9, 4.7 Hz, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.83 (dt, J = 9.9, 4.7 Hz, 4H).

[0783] 중간체 AG43의 제조

[0784] 2',7'-디브로모-4-메틸스페로[사이]클로헥산-1,9'-플루오렌]-4-올



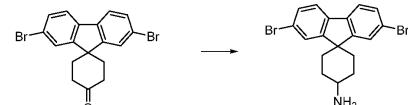
[0785] THF(7.5mL) 중의 중간체 AG41(75mg, 0.18mmol)의 냉각 용액(-40°C)에 메틸리튬(1.6M의 140μL, 0.22mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 -40°C에서 1시간 교반하고 RT에서 2시간 교반하고, 물로 켄칭시키고, EtOAc로 추출한다. 상기 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 Hex/EtOAc(0 내지 50%, 15 CV)로 용출시키면서 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지(12g) 상에서 정제하여, 표제 화합물

(25mg, 32%)을 수득한다.

[0787] ^1H NMR (400 MHz, 퀼로로포름-d) δ 7.68 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 2H), 7.61 – 7.39 (m, 4H), 2.29 – 2.12 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).

[0788] 중간체 AG44의 제조

[0789] 2',7'-디브로모스페로[사이클로헥산-1,9'-플루오レン]-4-아민



[0790]

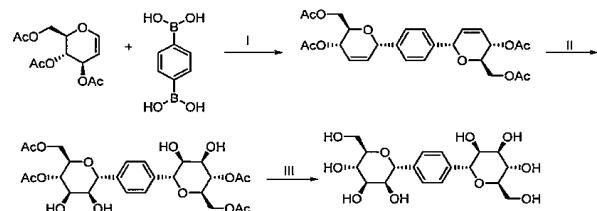
[0791] MeOH(2.0mL) 중의 중간체 AG41(200mg, 0.490mmol) 및 암모늄 아세테이트(380mg, 4.90mmol)의 교반 용액에 NaBH₃CN(22mg, 0.34mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하고, 1N NaOH(1mL)로 켄칭 시키고, CH₂Cl₂로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, CH₂Cl₂/MeOH(0 내지 10%)로 용출시키면서 BiotageTM SNAP 실리카 겔 카트리지(10g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(80mg, 40%)을 수득한다.

^1H NMR (400 MHz, 퀼로로포름-d) δ 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.37 (m, 5H), 3.16 – 2.97 (m, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.62 (d, J = 13.4 Hz, 2H).

[0792]

[0793] 실시예 1: 화합물 1의 제조 (방법 A)

[0794] ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0795]

단계

I:

[(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[4-[(2R,3S,6S)-3-아세톡시-2-(아세톡시메틸)-3,6-디하이드로-2H-페란-6-일]페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트

[0797]

CH₃CN(30mL) 중의 [(2R,3S,4R)-3,4-디아세톡시-3,4-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(1.642g, 6.033mmol) 및 (4-보로노페닐)보론산(1.0g, 6.03mmol)의 용액을, N₂(g)를 5분 동안 버블링함으로써 탈기시킨다. Pd(OAc)₂(338.6mg, 1.50mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 40°C에서 5시간 동안 교반한다. 또 다른 분획의 Pd(OAc)₂(338.6mg, 1.50mmol)를 첨가하고, 가열을 추가로 15시간 동안 계속한다. 용매를 증발시키고, 상기 혼합물을 EtOAc(25mL)로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과한다. 상기 여액을 포화 NaHCO₃(2×25mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 증발시킨다. 조 생성물을, 35분에 걸쳐 40mL/min의 유속 및 Hex 중의 10% 내지 30% EtOAc의 구배 용출로 BiotageTM SNAP 50g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(550mg, 18.14%)을 오일로서 수득한다. LC-MS: m/z = 525.0 (M+Na).

[0798]

단계 II: [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-6-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-5-아세톡시-6-(아세톡시메틸)-3,4-디하이드록시-테트라하이드로페란-2-일]페닐]-4,5-디하이드록시-테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0799] 물(1.6mL)/THF(9.4mL) 중의 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[4-[(2R,3S,6S)-3-아세톡시-2-(아세톡시메틸)-3,6-디하이드로-2H-페란-6-일]페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(550mg, 1.095mmol)의 용액에 메탄설�onium아미드(312.5mg, 3.285mmol), OsO₄(*t*-BuOH 중의 2.5%w/v 1.1mL, 0.1095mmol) 및 NMO(1.283g, 10.95mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 5일 동안 교반한다. 용매를 증발시키고, 조 혼합물을 중아황산나트륨(50mL)의 희석 용액으로 희석시키고, 15분 후에, 이를 EtOAc(3×25mL)로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 증발시킨다. 조 생성물을 20분에 걸쳐 24mL/min의 유속 및 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 5% 내지 10% MeOH의 구배로 BiotageTM SNAP 25g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제한다. 상기 단리된 생성물을 최소량의 MeOH에 용해시키고, Et₂O로 희석시켜 생성물을 침전시킨다. 상기 혼합물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하여, 표제 화합물(145mg, 23.21%)을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS: m/z = 571.4 (M+H⁺)

[0800] 단계 III: 화합물 1

[0801] [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-6-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-5-아세톡시-6-(아세톡시메틸)-3,4-디하이드록시-테트라하이드로페란-2-일]페닐]-4,5-디하이드록시-테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(145mg, 0.2541mmol)를 MeOH(3mL)에 용해시키고, MeOH 중의 MeONa(25%w/v 47μl, 0.22mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 6시간 동안 교반한다. 상기 반응물을, pH가 중성으로 바뀔 때까지 Amberlite IR120H 수지를 첨가하여 중화시킨다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜, 표제 생성물(108mg, 0.258mmol, 24%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51

(s, 4H), 4.98 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 3.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H). LC-MS: m/z = 403.2 (M+H⁺).

[0802]

[0803] 실시예 2. 화합물 2 내지 4의 제조

[0804] 화합물 2 내지 4는 실시예 1에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 적합한 비스-보론산을 사용한 방법 A에 기재된 바와 같이 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LC-MS: m/z (M+H ⁺)
2	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]페닐]테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 4.99 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 4H), 3.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J = 8.2, 5.7, 3.9 Hz, 2H).	403.3
3	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-(트리플루오로메틸)-5-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]페닐]테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 4.98 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 5.2, 3.1 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 4H), 3.66 (dd, J = 6.9, 3.1 Hz, 2H), 3.57 (td, J = 7.1, 3.1 Hz, 2H).	471.3
4	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-이소프로록시-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]페닐]테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.69 (m, 7H), 3.64 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 1.36 (dd, J = 10.9, 6.0 Hz, 6H).	461.4

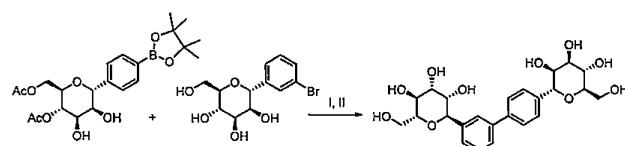
[0805]

[0806]

실시예 3: 화합물 5의 제조 (방법 A)

[0807]

(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-([1,1'-비페닐]-3,4'-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-파란-3,4,5-트리올)



[0808]

[0809]

단계 I: ((2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세토록시-4,5-디하이드록시-6-(3'-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-파란-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)테트라하이드로-2H-파란-2-일)메틸 아세테이트

[0810]

탈기된 DMF 중의 중간체 B(30mg, 0.066mmol), (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(3-브로모페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-파란-3,4,5-트리올(C, 30.71mg, 0.087mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(4.1mg, 0.005mmol) 및 인산칼륨(35.7mg, 0.167mmol)의 혼합물을 4mL 밀봉 바이알 속에서 90°C에서 4시간 동안 가열한다. 상기 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, Phenomenex C18 Gemini AXIA(5 μ 110A 21.2×75mm 0% ACN/H₂O + 0.01% TFA - 20분 내에 50% ACN + 0.01% TFA로 - 5분 내에 100% ACN으로 - 100% ACN에서 5분 유지) 상에서 역상 HPLC로 직접 정제(총 수행 시간: 30분)하여, 표제 생성물을 수득한다.

[0811]

단계 II: 화합물 5

[0812]

단계 I로부터의 ((2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세토록시-4,5-디하이드록시-6-(3'-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-파란-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)테트라하이드로-2H-파란-2-일)메틸 아세테이트를 MeOH(0.5mL)에 용해시키고, MeOH 중의 MeONa(25%w/v 5μl, 0.023mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 15시간 동안 교반한다. 상기 반응물을, pH가 중성으로 바뀔 때까지 Amberlite IR120H 수지를 첨가

하여 중화시킨다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다 (10.5mg).

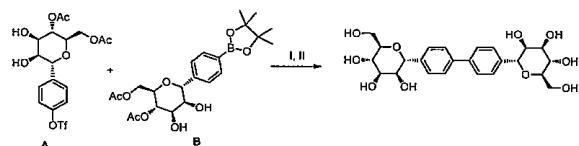
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.44 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 5.02 (2d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (td, J = 8.0, 2.8 Hz, 2H), 3.61 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H). LC-MS: m/z = 479.4 (M+H⁺)

[0813]

[0814] 실시예 4. 화합물 6의 제조 (방법 A)

[0815]

(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-([1,1'-비페닐]-4,4'-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올)



[0816]

[0817]

상기 표제 화합물은, 실시예 3, 화합물 5에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하되 중간체 A 및 중간체 B를 출발물질로서 사용하여 제조한다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (t, J = 10.1 Hz, 4H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 5.03 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 3.76 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 2H). LC-MS: m/z = 479.5 (M+H⁺).

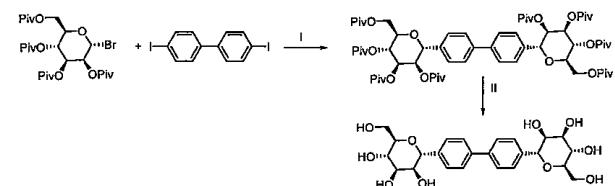
[0818]

[0819]

화합물 6의 또 다른 합성 (방법 B)

[0820]

(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-([1,1'-비페닐]-4,4'-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올)



[0821]

[0822]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-(2,2-디메틸프로파노일옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트

[0823]

0°C에서, 헥산-헵탄-디부틸에테르(8:20:3) 중의 n-Bu₃MgLi (0.66M의 2.195mL, 1.449mmol)의 용액을, 툴루엔(4.0mL)과 디부틸에테르(2.4mL) 중의 1-요오도-4-(4-요오도페닐)벤젠(701mg, 1.726mmol)의 불균질 혼합물에 첨가하고, 동일 온도에서 3.5시간 동안 교반한다. 디부틸 에테르 중의 ZnBr₂-LiBr의 용액(1.05M의 2.17mL, 2.28mmol)을 적가하고, 냉육을 제거하고, RT에서 1시간 동안 교반한다. 툴루엔(3.6mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6R)-6-브로모-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(2g, 3.451mmol, 문헌 참조: Sébastien Lemaire et. al. Org. Letts. 2012, 14, 1480-1483)의 용액을 첨가하고, 이를 100°C에서 예열된 오일욕에 두고, 30시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 1N HCl 수용액(40mL)에 붓고, EtOAc(3×25mL)로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시키고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc(0% 내지 15%, 8 CV)를 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 100g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(400mg, 0.347mmol, 20%)을 담황색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ

7.67 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 6.07 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 5.54 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 5.19 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 12.2, 5.6 Hz, 2H), 4.19 (dd, J = 12.2, 1.9 Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 1.28 (s, 36H), 1.19 (s, 18H), 1.15 (s, 18H).

[0824]

단계 II: 화합물 6

[0826]

MeOH(1.8mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-(2,2-디메틸프로파노일옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노이트(165mg, 0.1433mmol)의 교반 혼탁액에, MeOH 중의 MeONa(0.5M의 57.0μl, 0.287mmol)를 첨가하고, RT에서 66시간 동안 교반하고, 아세트산(50μl, 0.8792mmol)으로 켄칭시킨다. 상기 반응 혼합물을 농축시키고, DMSO-CH₂Cl₂를 사용하여 3g C18 샘플릿(samplet)에 직접 로딩하고, 하우스 진공하에 건조시키고, 물 중의 CH₃CN(0% 내지 50%, 12 CV)을 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 25g C18 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(30mg, 0.0613mmol, 43%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400

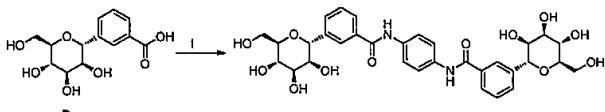
MHz, CD₃OD) δ 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 5.01 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H)

[0827]

실시예 5. 화합물 7의 제조

[0829]

(3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-N-[4-[(3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]벤조일]아미노]페닐]벤즈아미드)



[0830]

DMF(350μl) 중의 중간체 D(40mg, 0.14mmol), 벤젠-1,4-디아민(7.6mg, 0.07mmol) 및 HATU(69.20mg, 0.18mmol)의 용액에 트리에틸아민(29μl, 0.21mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 18시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 Phenomenex C18 Gemini AXIA Pack(5 μ 110A 21.2×250mm(10%에서 10분간 유지) 10% ACN/H₂O + 0.01%TFA - 20분 내에 60% ACN + 0.01% TFA로 - 5분 내에 100% ACN으로 - 100% ACN에서 5분 유지. 총 수행 시간: 40분) 상에서 역상 HPLC로 직접 정제하여, 표제 생성물(27.1mg, 0.04mmol, 57.22%)을 백색 고체로서 수행한다.

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 8.06 (s, 2H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.46 - 4.39 (m, 2H), 3.97 - 3.75 (m, 6H), 3.68 (dd, J = 7.4, 3.0 Hz, 2H), 3.57 (td, J = 6.9, 3.0 Hz, 2H). LC-MS: m/z = 641.4 (M+H⁺).

[0832]

실시예 6. 화합물 8 내지 화합물 16의 제조

[0834]

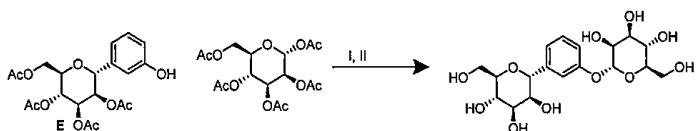
화합물 8 내지 화합물 16은 적합한 디아민 및 중간체 D로부터 출발하여 실시예 5에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 제조한다.

화합물 번호	구조 및 IUPAC 명칭	LC-MS m/z (M+H ⁺)
8	(R,R,S,R,S)-N,N'-(에탄-1,2-디일)비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤즈아미드)	593.4
9	(R,R,S,R,S)-N,N'-(프로판-1,3-디일)비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤즈아미드)	607.4
10	(R,R,S,R,S)-N,N'-(부탄-1,4-디일)비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤즈아미드)	621.4
11	(R,R,S,R,S)-N,N'-(펜탄-1,5-디일)비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤즈아미드)	635.5
12	(R,R,S,R,S)-N,N'-(헥산-1,6-디일)비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤즈아미드)	649.6
13	(R,R,S,R,S)-N,N'-(헵탄-1,7-디일)비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤즈아미드)	663.5
14	(R,R,S,R,S)-N,N'-(옥탄-1,8-디일)비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤즈아미드)	667.5
15	(R,R,S,R,S)-N,N'((에탄-1,2-디일비스(옥시))비스(에탄-2,1-디일))비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤즈아미드)	681.5
16	((R,R,S,R,S)-N,N'-(메틸렌비스(4,1-페닐렌))비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤즈아미드)	731.5

[0835]

[0836] 실시예 7. 화합물 17의 제조

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-[(2R,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]옥시페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올)



[0838]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-[3-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로피란-2-일]옥시페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올]

[0840]

CH₂Cl₂(1.379mL) 중의 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세토시메틸)-6-(3-하이드록시페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(100mg, 0.2356mmol) 및 [(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5,6-테트라아세토시테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트(92mg, 0.2356mmol)의 냉각(0°C) 교반 용액에 순(net) BF₃.OEt₂(100mg, 0.7068mmol)를 첨가한다. 냉욕을 제거하고, RT에서 15분 동안 교반한 다음 이를 40°C에서 18시간 동안 가열한다. 이를 RT로 냉

각시키고, NaHCO_3 수용액(4mL)에 붓고, 30분 동안 교반하고, 상기 수용액을 메틸렌 클로라이드($2 \times 4\text{mL}$)로 추출한다. 합한 추출물을 건조시키고 농축시키며, Hex 중의 EtOAc (30% 내지 70%, 8 CV, 70% 6 CV)를 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 25g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(130mg, 0.1723mmol, 73.12%)을 반-백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.92 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 2H), 5.45 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.165 (s, 3H), 2.153 (s, 3H), 2.064 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.049 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.037 (s, 3H)

[0841]

단계 II: 화합물 17

[0843]

MeOH (7mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-[(2R,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]옥시페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(118mg, 0.1564mmol)의 교반 용액에 MeONa (0.5M의 313 μl , 0.1564mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. Dowex 50 WX4-400 이온-교환 수지(H^+)[무색으로 될 때까지 MeOH 로 여러 번 세척하고, 건조시킴]를 pH 5 내지 6으로 될 때까지 첨가하고, 상기 수지를 여과 제거하고, 여액을 농축시킨다. 상기 잔류물을 CH_3CN -물에 용해시키고, 동결 건조시켜, 표제 화합물(55mg, 79%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.44 (m, 9H), 3.43 - 3.30 (m, 1H).

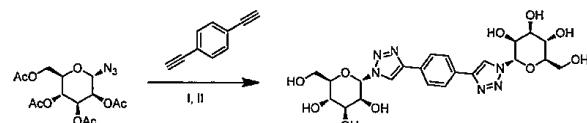
LC-MS: m/z = 491.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0844]

실시예 8. 화합물 18의 제조

[0846]

((2R,3S,4S,5S,6S)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[4-[1-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-4-일]페닐]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0847]

단계 I: [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-[4-[1-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-4-일]페닐]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0849]

DMF(5mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세톡시-6-아지도-테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(50mg, 0.1339mmol)의 교반 용액에 요오드화구리(5.10mg, 0.02678mmol) 및 DIPEA(25.95mg, 35 μl , 0.201mmol)를 첨가하고, 이를 질소 가스로 퍼징시킨다. 상기 반응 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반한다. 이를 RT로 냉각시키고, 물에 붓고, EtOAc 로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc (15% 내지 80%)를 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 12g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(20mg, 34.2%)을 담황색 고체로서 수득한다. LC-MS: m/z = 873.57 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[0850]

단계 II: 화합물 18

[0851]

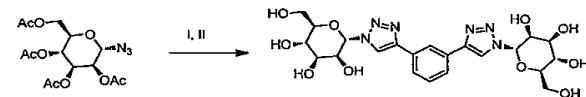
MeOH (1.000mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-[4-[1-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-4-일]페닐]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(20mg, 0.02292mmol)의 교반 혼탁액에 MeONa (0.5M의 45.84 μl , 0.02292mmol)를 첨가하고, 혼탁액은 투명해지며, 생성물이 떨어져 나오기 시작한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 아세트산을 첨가하고, 농축시키고, MeOH 0.5mL에 혼탁시키고, 여과하여 회백색 고체를 수득한다. 상기 침전물을 MeOH (0.5mL)로

세척하고, 건조시켜, 표제 화합물(10.5mg, 79.4%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0852] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.66 (s, 2H), 7.95 (s, 4H), 6.04 (s, 2H), 5.32 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 5.08 - 4.96 (m, 4H), 4.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 10.9, 5.5 Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.36 (m, 6H). LC-MS: m/z = 537.42 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0853] 실시예 9. 화합물 19의 제조

[0854] ((2R,3S,4S,5S,6S)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[3-[1-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-4-일]페닐]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0855] 단계 I: [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세토시-6-[4-[3-[1-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-4-일]페닐]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0856] RT에서 EtOH(1.1mL) 및 물(275 μl) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6S)-4,5-디아세토시-2-(아세토시메틸)-6-아지도-테트라하이드로페란-3-일] 아세테이트(96.6mg, 0.259mmol) 및 1,3-디에티닐벤젠(11mg, 0.087mmol)의 교반 용액에 CuSO_4 (5.6mg, 0.035mmol) 및 나트륨 아스코르베이트(12.3mg, 0.07mmol)를 순차적으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 주말에 걸쳐 교반하고, 이를 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 상 분리기를 통해 여과하고, 수용액을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 상기 합한 추출물을 농축시키고, Hex 중의 EtOAc(35% 내지 75%, 15 CV; 75%, 9 CV)를 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 12g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(69mg, 90.7%)을 백색 고체로서 수득한다.

[0857] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 6.06 - 6.02 (m, 2H), 5.97 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 2H), 5.40 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.08 (s, 6H).

[0858] 단계 II: 화합물 19

[0859] MeOH(3.4mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세토시-6-[4-[3-[1-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-4-일]페닐]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(68mg, 0.07791mmol)의 교반 용액에, MeOH 중의 MeONa(0.5M의 156 μl , 0.078mmol)를 첨가한다. 1시간 내에 백색 침전물이 형성되기 시작한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 이를 여과 제거하여 미세한 백색 침전물을 수득하고, 이를 무수 MeOH(2mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다.

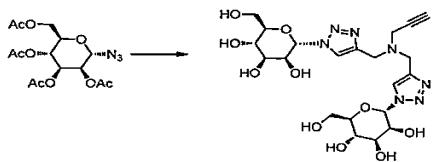
[0860] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.46 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.51 (m, 6H), 3.40 (td, J = 6.8, 3.0 Hz, 2H).

[0861] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6 + D_2O) δ 8.68 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 6H), 3.37 - 3.27 (m, 2H). LC-MS: m/z = 537.45 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0862] 실시예 10. 화합물 20의 제조

[0863] ((2R,2'R,3S,3'S,4S,4'S,5S,5'S,6S,6'S)-6,6'-(4,4'-(프로프-2-인-1-일아잔디일)비스(메틸렌))비스(1H-

1,2,3-트리아졸-4,1-디일))비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올)



[0864]

[0865] EtOH(966 μ l) 및 물(242 μ l) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6S)-4,5-디아세톡시-2-(아세톡시메틸)-6-아지도-테트라하이드로피란-3-일]아세테이트(96.6mg, 0.259mmol) 및 N,N-비스(프로프-2-이닐)프로프-2-인-1-아민(10.3mg, 11 μ l, 0.0784mmol)의 용액에 CuSO₄(5.0mg, 0.031mmol) 및 나트륨 아스코르베이트(11.1mg, 0.0627mmol)를 순차적으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 20시간 동안 교반하고, 건조될 때까지 증발시킨다. 상기 잔류물을 실리카 젤(CH₂Cl₂ 중의 2 내지 20% MeOH) 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물의 혼합물 73mg을 수득하며, 이는 그대로 후속 단계에서 사용된다.

[0866]

MeOH(2mL) 중의 상기 단계에서 수득된 물질의 용액에, MeOH 중의 MeONa(0.5M의 29 μ l, 0.0146mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, AcOH(1 μ l, 0.015mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 건조될 때까지 증발시킨다. 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 7mg을 수득한다.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.23 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.30 (s, 4H), 3.95 (dd, J = 8.1, 3.2

[0867]

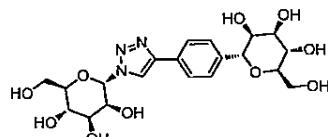
Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.69 (m, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.13 (s, 1H).

[0868]

실시예 11. 화합물 21의 제조

[0869]

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-(4-(1-((2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)페닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올)



[0870]

[0871] 당해 화합물은 실시예 10에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 중간체 F 및 [(2R,3R,4S,5S,6S)-4,5-디아세톡시-2-(아세톡시메틸)-6-아지도-테트라하이드로피란-3-일] 아세테이트로부터 제조한다.

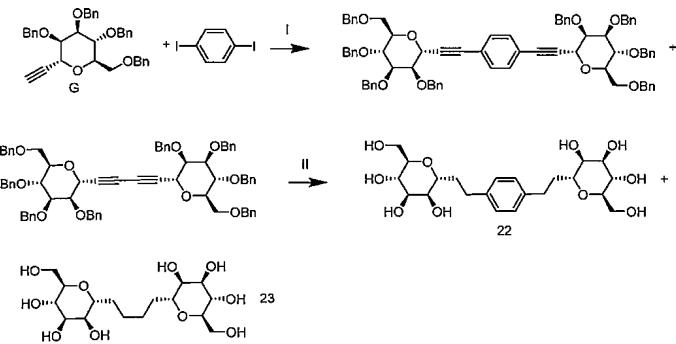
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 5.3, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.66 - 3.46 (m, 6H), 3.46 - 3.28 (m, 3H). LC-MS: m/z = 470.36 (M+H⁺)

[0872]

[0873] 실시예 12. 화합물 22 및 화합물 23의 제조 (변형된 방법 D)

[0874]

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에틸]페닐]에틸]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올) 및 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]부틸]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올)



[0875]

단계 I:

[0876]

THF(4mL) 중의 중간체 G(104mg, 0.1895mmol)의 용액에 1,4-디요오도벤젠(27.8mg, 0.0842mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (3.5mg, 0.0043mmol), CuI (3.2mg, 0.0168mmol) 및 DIPEA(37 μl , 0.2106mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 질소하에 50°C에서 밤새 교반한다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 상기 잔류물을, 20 캔터 용적에서 Hex 중의 EtOAc 0 내지 15%의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 25g 실리카 겔 카트리지 상에서 분리하여, (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]에티닐]테트라하이드로페란과 (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]부타-1,3-디이닐]테트라하이드로페란의 분리할 수 없는 ~2:1 혼합물(92mg)을 각각 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고서 후속 단계에 바로 사용한다.

[0877]

LC-MS: $m/z = 1193.9 (\text{M}+\text{Na}^+)$. LC-MS: $m/z = 1118.9 (\text{M}+\text{Na}^+)$.

[0878]

단계 II: 화합물 22 및 화합물 23

[0879]

MeOH(5mL) 중의 단계 I로부터의 ~2:1 혼합물(92mg)의 용액에 촉매량의 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 와 1액적의 아세트산을 첨가한다. 상기 혼합물을 수소 별룬을 사용하여 수소화시키고, RT에서 밤새 교반한다. 여과 후에, 용매를 제거하고, 상기 잔류물을 역상 HPLC를 사용하여 정제하여 화합물 22(11mg) 및 화합물 23(9mg)을 둘 다 백색 고체로서 수득한다.

화합물 22: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

7.13 (s, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.75 - 3.53 (m, 8H), 3.45 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m,

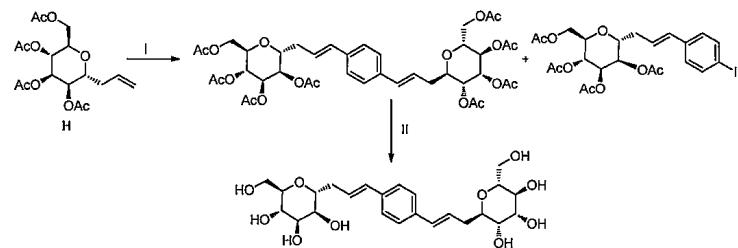
2H), 2.02 (m, 2H), 1.70 (m, 2H). LC-MS: $m/z = 459.4 (\text{M}+\text{H}^+)$. 화합물 23: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 3.83 (d, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 6H), 3.58 (m, 2H), 3.39 (m, 2H),1.76 (m, 2H), 1.45 (m, 6H). LC-MS: $m/z = 383.3 (\text{M}+\text{H}^+)$.

[0880]

[0881] 실시예 13. 화합물 24의 제조

[0882]

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0883]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(E)-3-[4-[(E)-3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0886] DMF(1.5mL) 중의 중간체 H(112.9mg, 0.303mmol)의 용액에 1,4-디요오도벤젠(50mg, 0.152mmol), 팔라듐 아세테이트(3.4mg, 0.0152mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(48.9mg, 0.152mmol) 및 중탄산나트륨(38.2mg, 0.455mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 85°C에서 밤새 N₂ 하에 가열하고, 농축시키고, 20 캔들 용적에서 Hex 중의 EtOAc 0 내지 70%를 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP(10g 실리카 겔 카트리지) 상에서 정제하여, 표제 화합물(71mg, 57% 수율)을 수득한다. LC-MS: m/z = 819.5 (M+H⁺).

[0887] 또한, (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-((E)-3-(4-요오도페닐)알릴)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(33mg, 20% 수율)가 소량 화합물로서 분리된다. LC-MS: m/z = 575.3(M+H⁺).

[0888] 단계 II: 화합물 24

[0889] MeOH(1.1mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(E)-3-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(70mg, 0.0855mmol)의 교반 용액에 MeOH 중의 25% wt/v MeONa 2액적을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 MeOH로 희석시키고, 수지 Amberlite 120(H)로 중화시킨다. 여과 후에, 상기 수지를 MeOH, MeOH/H₂O(2:1, v/v)로 세척하고 이어서 혼합물 디옥산/MeOH(1:1, v/v)로 세척한다. 베이지색 잔류물을 MeOH로 분쇄하여 예상된 화합물 19mg을 수득하고, 이를 제조용 HPLC로 재정제하여 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올(12.9mg, 31% 수율)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.21 (s, 4H), 6.38 (d, 2H), 6.28 - 6.10

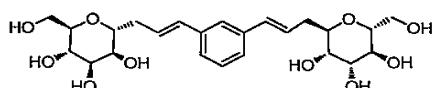
(m, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 8H), 3.55 (t, 2H), 3.43 (ddd, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 2H),

2.48 - 2.30 (m, 2H). LC-MS: m/z = 483.4 (M+H⁺)

[0890]

[0891] 실시예 14. 화합물 25의 제조

[0892] ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[3-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0893]

[0894] 화합물 25는 1,4-디요오도벤젠 대신에 1,3-디요오도벤젠을 출발 물질로서 사용하여 실시예 13, 화합물 24에 기재된 바와 유사한 과정에 따라 제조한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.30 (s, 1H), 7.12 (d, 3H), 6.40 (d, 2H), 6.30 - 6.10 (m, 2H),

3.90 (s, 2H), 3.79 - 3.33 (m, 12H), 2.55 (d, 2H), 2.42 (dd, 2H).

[0895]

LC-MS: m/z = 483.4 (M+H⁺).

[0896] 실시예 15. 화합물 26 내지 화합물 33의 제조

[0897] 화합물 26 내지 화합물 33은 실시예 14에 기재된 바와 유사한 과정을 사용하여 중간체 H 및 적합한 1,4-디요오도벤젠 유도체로부터 제조한다.

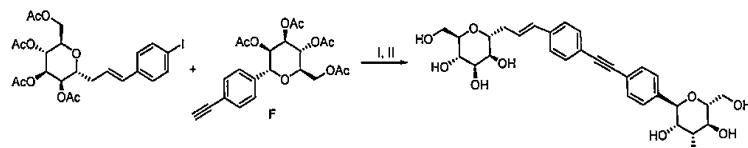
화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LC-MS m/z (M+H ⁺)
26	(메틸 2,5-비스[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]프로프-1-에닐]벤조에이트)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.70 (d, 1H), 7.47 (dd, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.35 - 6.20 (m, 1H), 6.20 - 6.04 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75-3.6 (m, 8H), 3.55 (td, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.57 (dd, 2H), 2.42 (m, 2H).	541.4
27	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[3-메틸-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.37 (d, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.33 - 6.19 (m, 1H), 6.19 - 6.06 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 5H), 3.63 (td, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.50 (dt, 2H), 2.29 (s, 3H)	497.5
28	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-[(E)-3-[3-플루오로-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.36 (t, 1H), 7.02 (dd, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.33 - 6.11 (m, 2H), 3.89 (td, 2H), 3.76 - 3.59 (m, 8H), 3.55 (td, 2H), 3.44 (ddd, 2H), 2.63 - 2.49 (m, 2H), 2.49 - 2.35 (m, 2H).	501.5
29	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-[(E)-3-[3-클로로-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.32 (dt, 2H), 3.98 (d, 2H), 3.75 (tdt, 8H), 3.63 (q, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.58 - 2.41 (m, 2H).	517.4

30	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-[(E)-3-[2,5-디메톡시]-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, DMSO) δ 7.01 (s, 2H), 6.61 (d, 2H), 6.39 - 6.21 (m, 2H), 3.82 - 3.65 (m, 8H), 3.62 - 3.25 (m, 12H), 2.73 (m, 4H).	543.5
31	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-[(E)-3-[3,5-디메틸-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.02 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.30 - 6.10 (m, 1H), 5.90 (ddd, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85 - 3.35 (m, 14H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.54 - 2.38 (m, 1H), 2.25 (s, 6H).	511.5
32	((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[3-니트로-4-[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 (d, 1H), 7.56 (q, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.54 - 6.21 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 8H), 3.55 (q, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 2.59 (dd, 2H), 2.45 (s, 2H).	528.5
33	(2,5-비스[(E)-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]프로프-1-에닐]벤조니트릴)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.74 - 7.35 (m, 3H), 6.70 (d, 1H), 6.59 - 6.24 (m, 3H), 3.91 (d, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 8H), 3.55 (dt, 2H), 3.45 (dt, 2H), 2.77 - 2.31 (m, 4H).	508.5

[0899]

실시예 16. 화합물 34의 제조

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[4-[2-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]에티닐]페닐]알릴]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올)



[0902]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(E)-3-[4-[2-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]에티닐]페닐]알릴]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올 아세테이트

[0903]

DMF(660 μ l) 중의 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-((E)-3-(4-요오도페닐)알릴)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(33mg, 0.057mmol), 중간체 F(24.9mg, 0.057mmol), Pd(dppf)(4.7mg, 0.0057mmol), CuI(2.2mg, 0.0115mmol)의 혼합물에 NEt₃(24 μ l, 0.173mmol)를 첨가한다. 상기 시스템을 질소로 수세하고, 상기 혼합물을 N₂ 하에 밤새 70°C로 가열한다. RM을 EtOAc 및 H₂O로 회석시키고, 셀라이트 상에서 여과한다. 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 25 컬럼 용적에서 Hex 중의 EtOAc(10 내지 80%)의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP(10g 실리카 젤 카트리지) 상에서 정제하여, 표제 화합물(22mg, 43.5%)을 수득한다. LC-MS: m/z = 879.6 (M+H⁺).

단계 II: 화합물 34

[0905]

MeOH(660 μ l) 중의 단계 I로부터의 잔류물(22mg, 0.025mmol)에 MeOH 중의 25%w/v MeONa 2액적을 첨가한다. 상

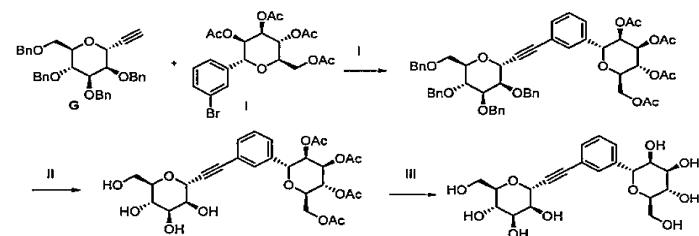
기 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하고, 수지 Amberlite 120(H)로 중화시킨다. 여과 후에, 상기 수지를 MeOH로 세척하고, 여액을 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물 (2.6mg, 20%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49-7.37 (m, 4H), 7.32 (m, 4H),
6.43 (d, 1H), 6.36-6.21 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.30 (t, 1H), 3.90 (t, 1H), 3.82-3.31 (m, 10H),
2.57 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H). LC-MS: m/z = 543.4(M+H⁺).

[0907]

[0908] 실시예 17. 화합물 35의 제조 (방법 F)

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0910]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0911]

DMF(4mL) 중의 중간체 G(160mg, 0.2916mmol)의 용액에 중간체 I(113.7mg, 0.2333mmol), PdCl₂(dpff)-CH₂Cl₂(9.5mg, 0.0117mmol), CuI(8.9mg, 0.0467mmol) 및 DIPEA(102μl, 0.5832mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 80°C에서 밤새 질소하에 교반한다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 상기 잔류물을, 20 CV에서 Hex 중의 EtOAc 0 내지 15%의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 25g 실리카 겔 카트리지 상에서 분리하여, 표제 화합물 (65mg)을 수득한다. LC-MS: m/z = 955.5 (M+H⁺).

[0912]

단계 II: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-(3-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)에티닐)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트

[0913]

밀봉 용기 속에서, CH₃CN(2mL) 중의 단계 I로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(20mg, 0.0209mmol)의 용액에 TMSI(41.90mg, 29.80μl, 0.2094mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 이어서, 이를 몇 개의 액적의 물로 켄칭시킨다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 상기 잔류물을 정제하지 않고서 후속 단계에서 바로 사용한다.

[0914]

단계 III: 화합물 35

[0915]

MeOH(2mL) 중의 단계 II로부터의 혼합물에 MeOH 중의 25% MeONa 1액적을 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반한 다음 수지 Amberlite IR 120(H)로 중화시키고, 여과한다. 상기 여액을 건조될 때까지 농축시키고, 상기 잔류물을 제조용-HPLC를 사용하여 정제하여 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올(1.5mg)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.41 (m, 1H).

LC-MS: m/z = 427.3 (M+H⁺).

[0916]

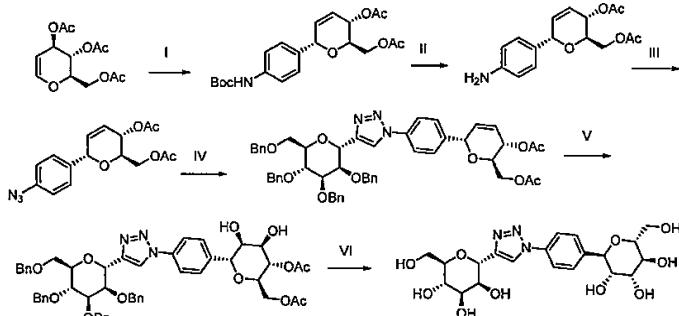
LC-MS: m/z = 427.3 (M+H⁺).

[0917]

실시예 18. 화합물 36의 제조

[0919]

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-1-일]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0920]

[0921]

단계 I: [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[4-(3급-부톡시카보닐아미노)페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트

[0922]

CH₃CN(35mL) 중의 [(2R,3S,4R)-3,4-디아세톡시-3,4-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(4g, 14.69mmol)의 용액에 [4-(3급-부톡시카보닐아미노)페닐]보론산(6.965g, 29.38mmol) 및 Pd(OAc)₂(494.6mg, 2.203mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반한 다음 또 다른 배치의 [4-(3급-부톡시카보닐아미노)페닐]보론산(6.965g, 29.38mmol) 및 Pd(OAc)₂(495mg, 2.203mmol)를 첨가한다. RT에서 밤새 교반한 후에, 상기 혼합물을 CH₂Cl₂(35mL)로 희석시키고, 셀라이드의 패드 상에서 여과한다. 상기 여액을 감압하에 건조될 때까지 농축시키고, 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc의 구배(0 내지 15%, 20 CV)를 사용하여 BiotageTM SNAP 100g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(660mg)을 유리질 고체로서 수득한다.

[0923]

단계 II: ((2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-(4-아미노페닐)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일)메틸 아세테이트

[0924]

CH₂Cl₂ 1mL 중의 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[4-(3급-부톡시카보닐아미노)페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(303mg, 0.7473mmol)의 용액에 TFA(1mL, 12.98mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 20분 동안 교반한다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 상기 잔류물을 CH₂Cl₂ 10mL에 용해시키고, 10% 중탄산나트륨(2mL) 및 염수(5mL)로 연속으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 추가로 정제하지 않고서 후속 단계에서 사용한다. 상기 혼합물의 LC-MS 결과, 동일한 목적하는 질량을 갖는 2가지 생성물을 나타내었다. LC-MS: m/z = 306.4 (M+H⁺).

[0925]

단계 III: [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-(4-아지도페닐)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트

[0926]

0°C에서, ACN 2mL 중의 단계 II로부터의 혼합물의 용액에, t-BuONO(133μL, 1.121mmol) 및 TMSN₃(119μL, 0.8968mmol)을 첨가한 다음 RT에서 1시간 동안 교반한다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 상기 혼합물을, 20 CV에서 Hex 중의 EtOAc 0 내지 15%의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 25g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물을 함유하는 혼합물(190mg)을 오일로서 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고서 후속 단계에서 바로 사용한다. LC-MS: m/z = 356.5 (M+Na⁺).

[0927]

단계 IV: ((2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-(4-(4-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일)메틸 아세테이트

[0928]

THF(5mL) 중의 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-(4-아지도페닐)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(60mg, 0.1811mmol)의 용액에 (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)-6-에티닐-테트라하이드로페란(99.4mg, 0.1811mmol), CuI(6.9mg, 0.0362mmol) 및 DIPEA(24mg, 32μL, 0.1811mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 45°C에서 밤새 질소하에 교반한다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 상기 잔류물을, 20 CV에서 Hex 중의 EtOAc 0 내지 45%의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 25g 실리카 젤 카트리지 상에서 분리하여 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-1-일]페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트를 함유하는 혼합물(142mg)을 수득한다. LC-MS: m/z = 880.7 (M+H⁺).

[0929] 단계 V: ((2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-(4-(4-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐)테트라하이드로-2H-페란-2-일)메틸 아세테이트

[0930] 물(2mL) / *t*-BuOH(4mL) 중의 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시)메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-1-일]페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(160mg, 0.1818mmol)의 용액에 NMO(42.6mg, 38 μ l, 0.3636mmol), 2.5% OsO₄ / *t*-BuOH(184.9mg, 973 μ l, 0.0182mmol), 메탄 셀론아미드(25.9mg, 0.2727mmol) 및 2,6-루티딘(19.48mg, 21 μ l, 0.1818mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 5일 동안 교반한다. 이어서, 이를 CH₂Cl₂(10mL)로 희석시키고, 10% 중아황산나트륨 용액(5mL)으로 켄칭시키고, CH₂Cl₂(3×10mL)로 추출한다. 상기 혼합물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을, 20 CV에서 CH₂Cl₂ 중의 MeOH 0 내지 5%의 구배를 사용하여 Biotope™ SNAP 25g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 혼합물(150mg)을 오일로서 수득한다. LC-MS: m/z = 914.7 (M+H⁺).

[0931] 단계 VI: 화합물 36

[0932] MeOH(2mL) 중의 [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시)메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-1-일]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(60mg, 0.0657mmol)를 함유하는 단계 V로부터의 혼합물의 용액에 1액적의 25% MeONa/MeOH를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반한다. 이어서, 이를 수지 Amberlite IR 120(H)로 중화시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 정제시키지 않고, MeOH(2mL)에 용해시킨다. 이어서, 여기에 촉매량의 20% Pd(OH)₂ 및 1액적의 AcOH를 첨가한다. 상기 혼합물을 수소 별분을 사용하여 수소화시키고, RT에서 밤새 교반한다. 여과 후에, 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 역상 HPLC 상에서 정제하여, 표제 화합물(11mg)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 5.10 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.45 (t, 1H),

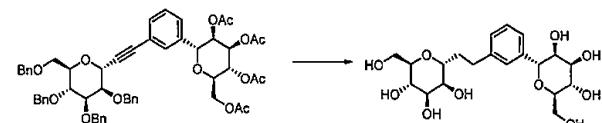
4.28 (m, 1H), 3.91 - 3.58 (m, 7H), 3.55 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H). LC-MS:

m/z = 470.4 (M+H⁺).

[0933]

[0934] 실시예 19. 화합물 37의 제조

[0935] ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]에틸]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0936]

[0937] MeOH(2mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시)메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(실시예 17, 단계 I)(32mg, 0.0335mmol)의 용액에 1액적의 25% MeONa/MeOH를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 30분 동안 교반한다. 이어서, 이를 수지 Amberlite IR 120(H)로 중화시키고, 여과한다. 상기 여액을 건조될 때까지 농축시키고, 상기 잔류물을 MeOH(2mL)에 용해시킨다. 이어서, 여기에 20% Pd(OH)₂/C 및 아세트산 액적을 첨가한다. 상기 혼합물을 수소 별분을 사용하여 수소화시키고, RT에서 밤새 교반한다. 여과 후에, 이를 건조될 때까지 농축시키고, 상기 잔류물을 역상 제조용-HPLC를 사용하여 분리하여, 표제 화합물(11mg)을 백색 고체로서 수득한다.

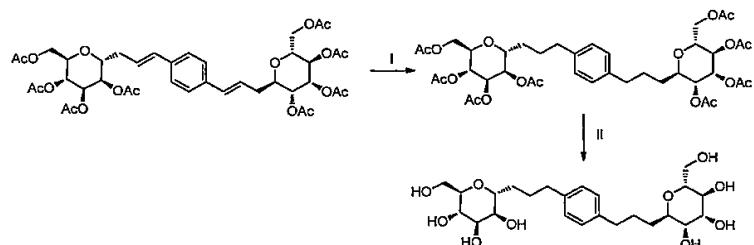
[0938] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.44 (t, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 4H), 3.74 - 3.52 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 1H), 2.17 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 1H). LC-MS: m/z = 431.4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0939]

실시예 20. 화합물 38의 제조

[0940]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-[4-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]프로필]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[0941]

[0942]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-[4-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]프로필]페닐]프로필]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0943]

MeOH(2.4mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(E) -3-[4-[(E) -3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]프로프-1-에닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(실시예 13, 단계 I)(80mg, 0.097mmol)에 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (13.7mg, 0.097mmol) 및 1방울의 AcOH를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 1기압의 H_2 하에 밤새 수소화시킨다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, MeOH로 세척한다. 상기 여액을 농축시키고, Hex 중의 EtOAc(15 내지 100%)를 사용하여 BiotageTM SNAP 10g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(36mg, 44.8%)을 수득한다. LC-MS: m/z = 823.7($\text{M}+\text{H}^+$).

[0944]

단계 II: 화합물 38

[0945]

MeOH(1.6mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-[4-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]프로필]페닐]프로필]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(36mg, 0.097mmol)의 용액에 촉매적 MeONa(25%w/v 2 μl , 0.0097mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하고, Amberlite IR120(H)로 중화시킨다. 여과 후에, 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(6.9mg, 14%)을 수득한다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.00 (s, 4H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.67 (dd, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 4H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.60 - 2.40 (m, 4H), 1.64 (ddd, 6H), 1.48 - 1.25 (m, 2H). LC-MS: m/z = 487.4($\text{M}+\text{H}^+$).

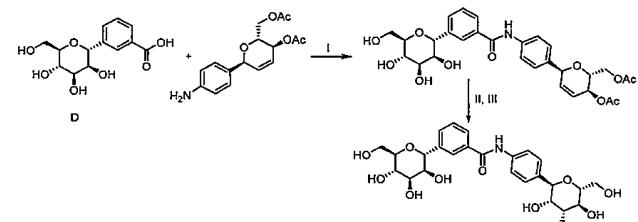
[0946]

[0947]

실시예 21 화합물 39의 제조

[0948]

(3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-N-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]벤즈아미드)



[0949]

[0950]

단계 I: [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[4-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라

하이드로페란-2-일]벤조일]아미노]페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트

[0951] DMF(2.7mL) 중의 중간체 D(40.4mg, 0.142mmol) 및 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-(4-아미노페닐)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(실시예 18의 단계 II로부터, 43.4mg, 0.142mmol)의 혼합물에 0°C에서 2,6-루티딘(49 μ L, 0.426mmol)을 첨가하고 이어서 HATU(59.4mg, 0.156mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, EtOAc로 희석시키고, H₂O, 염수로 세척한다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 MeOH/CH₂Cl₂(0 내지 20%)를 사용하여 BiotageTM SNAP 10g 실리카 겔 카트리지로 정제하여, 표제 화합물(45mg, 55% 수율)을 수득하며, 이를 추가로 정제하지 않고서 후속 단계에서 사용한다. LC-MS: m/z = 572.4(M+H⁺).

[0952] 단계 II: [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-[4-[(3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]벤조일]아미노]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0953] 물(0.45mL) / t-BuOH(0.45mL)의 혼합물 중의 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[4-[(3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]벤조일]아미노]페닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(45mg, 0.0788mmol)의 용액에 메탄솔폰아미드(22.5mg, 0.236mmol), 2.5% OsO₄ / t-BuOH(148.3, 0.012mmol), NMO(37mg, 0.315mmol) 및 2,6-루티딘(18 μ L, 0.157mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 2일 동안 교반하고, 15% 중아황산나트륨으로 켄칭시키고, EtOAc로 희석시킨다. 수성 상을 분리하고, 유기 상을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하여, 표제 화합물(29mg, 36% 수율)을 수득한다. LC-MS: m/z = 606.4(M+H⁺).

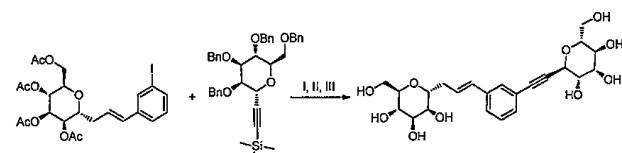
[0954] 단계 III: 화합물 39

[0955] MeOH(0.45mL) 중의 [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-[4-[(3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]벤조일]아미노]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(29mg, 0.048mmol)의 용액에 MeOH 중의 MeONa 25%w/v 2액적을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하고, MeOH로 희석시키고, 수지 Amberlite 120(H)로 중화시키고, 여과하고, 건조시킨다. 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(2.7mg)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.49-7.31 (m, 3H), 4.9 (m, 2H), 4.36 (dd, 2H), 3.88-3.30 (m, 10H). LC-MS: m/z = 522.4(M+H⁺).

실시예 22. 화합물 40의 제조

[0958] ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[3-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0959]

[0960] (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-((E)-3-(3-요오도페닐)알릴)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트는 1,4-디요오도벤젠 대신에 1,3-디요오도벤젠을 사용하여 실시예 13에 기재된 바와 동일한 과정에 따라 제조한다.

[0961] 단계 I: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-((E)-3-(3-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)에티닐)페닐)알릴]테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트

[0962] DMF(1.1mL) 중의 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(아세톡시메틸)-6-((E)-3-(3-요오도페닐)알릴)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(53mg, 0.0923mmol), 트리메틸-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시)메틸]테트라하이드로페란-2-일]에티닐]실란(중간체 G의 단계 II, 57.3mg, 0.0923mmol), PdCl₂(dppf)-

CH_2Cl_2 (7.5mg, 0.0092mmol) 및 CuI (3.5mg, 0.0185mmol)에 H_2O (16.6 μl , 0.923mmol) 및 DBU (140.5mg, 0.923mmol)를 첨가한다. 상기 시스템을 질소로 수세하고, 상기 혼합물을 밤새 N_2 하에 70°C로 가열한다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 H_2O 로 흐석시키고, 셀라이트 상에서 여과한다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 추가로 정제하지 않고서 후속 단계에서 사용한다.

[0963] 단계 II: (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]알릴]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올

[0964] MeOH 2mL 중의 단계 I로부터의 잔류물(90mg)에 2액적의 MeONa (MeOH 중의 25% wt/v)를 첨가한다. RT에서 2시간 후에, 상기 여액을 수지 Amberlite 120(H)로 중화시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을, 20 컬럼 용적에서 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0 내지 20%)를 사용하여 BiotageTM SNAP 10g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(44mg, 59%)을 수득한다. LC-MS: $m/z = 827.6(\text{M}+\text{H}^+)$.

[0965] 단계 III: 화합물 40

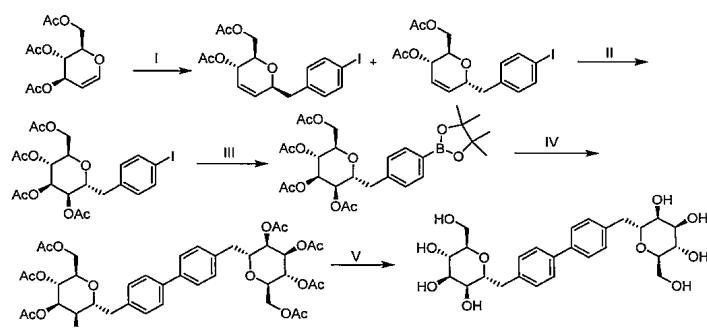
[0966] CH_3CN (1.3mL) 중의 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[3-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]알릴]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올(44mg, 0.0532mmol)에 TMSI(68 μl , 0.479mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, H_2O (2액적)로 켄칭시키고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(4.2mg, 15.7%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

7.47 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.27 (dd, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.42 - 6.24 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.02 - 3.68 (m, 10H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.49 (dd, 1H). LC-MS: $m/z = 467.4(\text{M}+\text{H}^+)$.

[0967] 실시예 23. 화합물 41의 제조

[0969] ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[[4-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]메틸]페닐]메틸]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0970]

[0971] 단계 I: [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[(4-요오도페닐)메틸]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(β - α 성체) 및 [(2R,3S,6R)-3-아세톡시-6-[(4-요오도페닐)메틸]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(α - α 성체)

[0972] 0°C에서 THF 중의 Rieke 아연(10%w/v 4.80mL, 7.35mmol)의 혼탁액에 THF (2mL) 중의 1-(브로모메틸)-4-요오도-벤젠(1.091g, 3.674mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가한다. 상기 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, TLC에서 SM(벤질 브로마이드)의 대부분이 소모된 것으로 드러났다. 상기 혼합물을 RT로 가온시키고, 별도의 RBF에서 프릿을 통해 질소하에 여과한다. 상기 용액을 따뜻한 수욕에서 가온시키면서 THF 를 질소류하에서 제거한다. 짙은 색 잔류물을 CH_2Cl_2 (8mL)에 용해/혼탁시키고, -30°C로 냉각시키고, [(2R,3S,4R)-3,4-디아세톡시-3,4-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(500mg, 1.837mmol)를 고체로서 첨가한 다음 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.433g, 1.25mL, 10.10mmol)를 첨가한다. 최종 반응 혼합물을 0°C로 가온시키고, 45분 동안 교반한다. TLC에서는 모든

출발 글루칼이 소모된 것으로 나타났다. 상기 혼합물을 CH_2Cl_2 및 염수로 희석시킨다. 유기 분획을 상 분리기 컬럼에서 분리하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시킨다. 생성된 조 혼합물을, Hex 중의 EtOAc(10 내지 20%)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 실리카 젤 카트리지(50g) 상에서 정제한다. 2차 정제를 혼합 분획에서 수행하여 β -아이성체(187mg) 및 α -아이성체(282mg)를 수득한다. β -아이성체에 대한 LC-MS: $m/z = 452.81$ ($\text{M}+\text{Na}^+$). α -아이성체에 대한 LC-MS: $m/z = 452.77$ ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0973] 단계 II: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(4-요오도페닐)메틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0974] 3급-부탄올(6mL) 및 물(2mL) 중의 [(2R,3S,6R)-3-아세톡시-6-[(4-요오도페닐)메틸]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(α -아이성체, 282mg, 0.616mmol)의 용액에 NMO(160mg, 1.37mmol), 메탄설휠아미드(90.0mg, 0.946mmol), 2,6-디메틸페리딘(75.0 μl , 0.648mmol) 및 마지막으로 OsO_4 (2.5%w/v 300 μl , 0.0295mmol)를 순서대로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 24시간 동안 교반하고, LCMS로 모니터링한다. 상기 반응 혼합물을 10% NaHSO_3 에 붓고, EtOAc로 희석시킨다. 상기 유기 층들을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2CO_3 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 생성된 조 혼합물을, Hex 중의 EtOAc(10 내지 60%)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 실리카 젤 컬럼(25g) 상에서 정제한다. 3개의 별개의 분획 세트를 분리하며, 이중 후자의 2개의 분획들을 합하고, 피리딘/ Ac_2O 에서 밤새 RT에서 과아세틸화시킨다. 상기 혼합물을 농축시키고, 톨루엔으로 2회 공증발시키고, 생성된 조 혼합물을, Hex 중의 EtOAc(10 내지 50%)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 실리카 젤 컬럼(10g) 상에서 정제하여 5%의 2,3 알파 부분입체아이성체를 함유하는 표제 화합물(204mg, 63.1%)을 수득한다.

[0975] 단계 III: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0976] DMF(3mL) 중의 단계 II로부터의 화합물(112mg, 0.204mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(73mg, 0.288mmol), 칼륨 아세테이트(81mg, 0.825mmol) 및 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (16mg, 0.0196mmol)를 첨가한다. 생성된 혼탁액을 3회 탈기(하우스 진공에 이은 N_2)시키고, 70°C에서 6시간 동안 교반한다. 생성된 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 에 붓고, Et_2O 로 추출한다. 유기 상을 물(2 \times), 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 생성된 조 혼합물을, Hex 중의 EtOAc(10 내지 40%)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 실리카 젤 컬럼(10g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(83mg, 72.6%)을 수득한다.

[0977] 단계 IV: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]페닐]메틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0978] 디옥산(5mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(4-요오도페닐)메틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(91mg, 0.166mmol) 및 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(83mg, 0.148mmol)의 용액에 K_3PO_4 (98mg, 0.462mmol) 및 마지막으로 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10mg)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 3회 탈기(하우스 진공에 이은 질소)시키고, 80°C에서 5시간 동안 교반한다. 최종 짙은 갈색 혼합물을 RT로 냉각시키고, 15mL의 EtOAc로 희석시키고, 실리카 젤의 패드 상에서 여과한다. 후자를 EtOAc(2 \times 15mL)로 세척한다. 합한 분획을 농축시키고, 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc(10 내지 80%)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 실리카 젤 컬럼(10g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(26mg)을 수득한다.

[0979] 단계 V: 화합물 41

[0980] MeOH(1mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[[4-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]페닐]메틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(26mg, 0.031mmol)의 용액에 MeOH 중의 MeONa(0.5M의 60 μl , 0.030mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 12시간 동안 교반한다. 상기 반응 혼합물을 아세트산(2.0 μl , 0.035mmol)으로 켄칭시킨 다음 농축시키고, 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(12mg, 76.2%)을 수득한다.

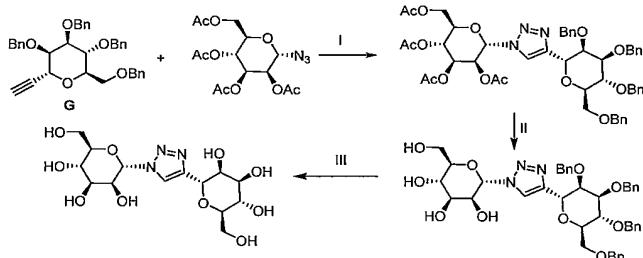
[0981] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 6H), 3.76 - 3.61 (m, 6H), 3.07 (dd, J = 14.0, 8.3 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 2H). LC-MS: m/z = 507.46 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0982]

실시예 24. 화합물 42의 제조

[0983]

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[1-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-4-일]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[0984]

[0985]

단계 I: [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세토시-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[0986]

에탄올(1mL) 및 물(250 μl) 중의 중간체 G(70mg, 0.1386mmol) 및 [(2R,3R,4S,5S,6S)-4,5-디아세토시-2-(아세토시메틸)-6-아지도-테트라하이드로페란-3-일]아세테이트(70mg, 0.1875mmol)의 교반 혼합물에 CuSO_4 (11mg, 0.0689mmol) 및 나트륨 아스코르베이트(22mg, 0.1249mmol)를 한번에 첨가한다. 생성된 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 추가량의 에탄올(1mL)을 첨가하고, RT에서 24시간 동안 교반하고, 물로 희석시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 합한 추출물을 건조시키고, 농축시키고, Hex 중의 EtOAc (15% 내지 50%)를 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 12g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(80mg, 0.08677mmol, 59.84%)을 백색 고체로서 수득한다. R_f = 0.36 (Hex 중의 50% EA).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 16H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 5.98 (dd, J = 3.6, 2.7 Hz, 1H), 5.95 - 5.88 (m, 2H), 5.36 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.69 - 4.53 (m, 5H), 4.48 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

[0987]

[0988]

단계 II: (2R,3S,4S,5S,6S)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올

[0989]

MeOH(4mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세토시-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(80mg, 0.0868mmol)의 교반 용액에, MeOH 중의 MeONa (0.5M의 185 μl , 0.0925mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 아세트산(10 μl , 0.176mmol)으로 중화시키고, 반응 혼합물의 1/4(1mL)을 농축시키고, CH_3CN -물로 동결건조시켜, 표제 화합물(16mg, 0.0191mmol, 88.1%)을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 20H), 5.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.73 - 4.45 (m, 10H), 4.42 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.81 - 3.63 (m, 6H). LC-MS: m/z = 754.58 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0990]

단계 III: 화합물 42

[0992]

MeOH(3mL) 및 아세트산(40 μl , 0.703mmol) 중의 (2R,3S,4S,5S,6S)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]트리아졸-1-일]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올의 용액에 디하이드록시팔라듐(50mg, 0.0712mmol)을 첨가하고, 수소하에 1atm에서 48시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과한다. 상기 여액을 농축시키고, Phenomenex C18 Gemini AXIA(5 μ 110A 21.2 \times 75mm 0%

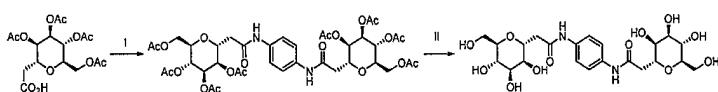
ACN/H₂O + 0.01% TFA - 40분 내에 30% ACN + 0.01% TFA로 - 100% ACN로)을 사용하여 제조용 HPLC 상에서 정제하여, 표제 화합물(7.4mg, 0.0169mmol, 26%)을 반-백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 6.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 4.48 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.65 (m, 7H), 3.45 - 3.33 (m, 2H).

[0993]

[0994] 실시예 25. 화합물 43의 제조

(2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-N-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]아세틸]아미노]페닐]아세트아미드)



[0996]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-[2-옥소-2-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로페란-2-일]아세틸]아미노]아닐리노]에틸]메틸 아세테이트

[0998]

DMF 3.5mL 중의 중간체 J(128mg, 0.328mmol)의 용액에 벤젠-1,4-디아민(14.2mg, 0.131mmol), DIPEA(69μl, 0.394mmol) 및 HATU(125mg, 0.328mmol)를 질소 대기하에 순차적으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 20시간 동안 교반하고, 물(10mL)로 희석시킨다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(5×10mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물(3×5mL), 5mL의 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 실리카 겔(CH₂Cl₂ 중의 0 내지 20% MeOH) 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(116.5mg)을 수득하고, 이를 후속 단계를 위해 그대로 사용한다.

[0999] 단계 II: 화합물 43

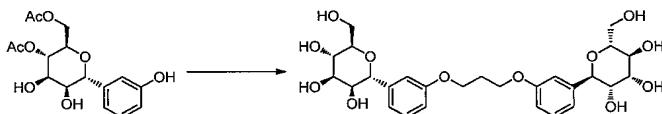
MeOH(2.3mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-[2-옥소-2-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로페란-2-일]아세틸]아미노]아닐리노]에틸]메틸 아세테이트(116.5mg)의 용액에 MeOH 중의 MeONa(0.5M의 68μl, 0.034mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반한다. AcOH(2μl, 0.034mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 건조될 때까지 증발시킨다. 상기 잔류물을 제조용 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(34.3mg, 마지막 두 단계에 대해 43%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 9.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.50 (s, 8H), 3.43 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.51 (m, 4H).

[1001]

[1002] 실시예 26. 화합물 44의 제조

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페녹시]프로록시]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[1004]

DMF(1mL) 중의 [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세토시-4,5-디하이드록시-6-(3-하이드록시페닐)테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(50mg, 0.147mmol)의 용액에 Cs₂CO₃(71.81mg, 0.22mmol)을 첨가하고 이어서 1,3-디요오도프로판(10μl, 0.088mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 55°C에서 밤새 가열하고, 여과하고, 농축시킨다. MeOH(1mL) 중의

상기 잔류물에 촉매적 MeONa(MeOH 중의 25%w/v 8 μ l, 0.037mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하고, Amberlite IR120(H)로 중화시킨다. 여과 후에, 용매를 감압하여 제거하고, 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(4.8mg, 10.8%)을 수득한다.

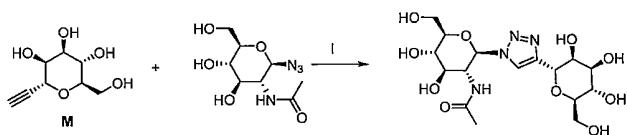
¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 7.17 (t, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.84 (m, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.09 (t, 4H), 3.82 - 3.66 (m, 4H), 3.61 (t, 2H), 3.48 (dd, 2H), 3.44 - 3.31 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H). LC-MS: m/z = 553.4(M+H⁺).

[1006]

[1007] 실시예 27. 화합물 45의 제조

(N-[(2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-디하이드록시-6-(하이드록시메틸)-2-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]트리아졸-1-일]테트라하이드로파란-3-일]아세트아미드)



[1009]

[1010] RT에서, 에탄올(0.4mL) 및 물(0.1mL) 중의 중간체 M(15mg, 0.0797mmol) 및 N-((2R,3R,4R,5S,6R)-2-아지도-4,5-디하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-파란-3-일)아세트아미드(20mg, 0.0812mmol)의 용액에 CuSO₄(6.0mg, 0.0376mmol) 및 나트륨 아스코르베이트(15mg, 0.0757mmol)를 순차적으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 24시간 동안 교반하고, 물 및 MeOH로 회석시키고, 여과 제거한다. 상기 여액을 농축시키고, Phenomenex C18 Gemini AXIA Pack(5 μ 110A 21.2 \times 250mm. 40분 내에 0% 내지 40% ACN + 0.1% 포름산으로 - 5분 내에 100% ACN으로 - 5분간 유지)에서 제조용 HPLC 상에서 정제하여, 표제 화합물(5mg, 14%)을 백색 고체로서 수득한다.

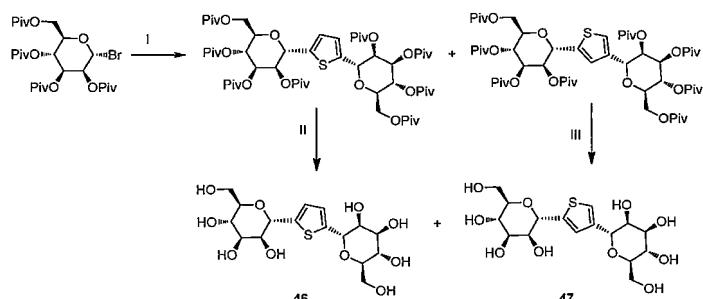
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H),

5.66 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.13 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.42 (m, 10H), 1.69 (s, 3H). LC-MS: m/z = 435.32 (M+H⁺).

[1011]

[1012] 실시예 28. 화합물 46 및 화합물 47의 제조 (방법 B)

[1013] ((2R,3S,4S,5S,6S)-2-(하이드록시메틸)-6-[5-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]-2-티에닐]테트라하이드로파란-3,4,5-트리올) 및 ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[5-[(2S,3S,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]-3-티에닐]테트라하이드로파란-3,4,5-트리올)



[1014]

[1015] 단계 I: [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-(2,2-디메틸프로파노일옥시메틸)테트라하이드로파란-2-일]-2-티에닐]테트라하이드로파란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트 및 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-(2,2-디메틸프로파노일옥시메틸)테트라하이드로파란-2-일]-3-티에닐]테트라하이드로파란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트

[1016] 헥산-헵탄-디부틸에테르(8:20:3) 중의 $n\text{-Bu}_3\text{MgLi}$ (0.65M의 554 μl , 0.3600mmol)의 용액을 0°C에서 툴루엔(0.5mL) 중의 2,5-디요오도티오펜(150mg, 0.4465mmol)에 첨가하고, 동일 온도에서 3.5시간 동안 교반하고(증점성 침전물이 형성됨), 디부틸 에테르 중의 $\text{ZnBr}_2\text{-LiBr}$ 의 용액(1.05M의 543 μl , 0.57mmol)을 적가하고, 냉욕을 제거하고, RT에서 1시간 동안 교반한다. 툴루엔(0.9mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6R)-6-브로모-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(500mg, 0.8628mmol)의 용액을 첨가하고, 이를 90°C에서 4시간 동안 예열된 오일욕에 둔다. 이를 RT로 냉각시키고, 1N HCl 수용액(10mL)에 부은 다음 EtOAc(3×10mL)로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시키고, Hex 중의 EtOAc(5% 내지 10%, 8CV, 10%, 5CV)를 용출제로서 사용하여 Biotage™ SNAP 50g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여 [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-(2,2-디메틸프로파노일옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-2-티에닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(160mg, 0.1480mmol, 33.1%)를 백색 고체로서 수득한다. R_f = 0.38(Hex 중의 15% EA).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (s, 2H), 5.87 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 5.55 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 5.25 (dd, J = 9.8, 3.0 Hz, 2H), 5.19 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.30 (dd, J = 12.4, 4.7 Hz, 2H), 4.09 (dd, J = 12.4, 1.9 Hz, 2H), 3.93 (ddd, J = 9.3, 4.6, 1.8 Hz, 2H), 1.28 (s, 18H), 1.26 (s, 18H), 1.16 (s, 18H), 1.15 (s, 18H)

[1017]

[1018] 및 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-(2,2-디메틸프로파노일옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-3-티에닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(30mg, 6.2%). R_f = 0.37(15% EA-Hex).

[1019]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.90 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 3H), 3.88 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.12 (s, 9H).

[1020]

단계 II: 화합물 46

[1021]

MeOH(2mL) 중의 [(2R,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-(2,2-디메틸프로파노일옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-2-티에닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(92mg, 0.0851mmol)의 교반 혼탁액에 MeONa (0.5M의 340 μl , 0.1702mmol)를 첨가한다. 이를 RT에서 48시간 동안 교반하고, 생성된 혼탁액에 DOWEX 50WX4-400을 pH 4 내지 5로 될 때까지 가하며, 혼탁액은 투명 용액으로 되고, 이를 여과하고, 농축시키고, 동결 건조시켜, 표제 화합물(26.5mg, 0.0616mmol, 72.5%)을 백색의 솜털형(fuzzy) 고체로서 수득한다.

[1022]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.94 (s, 2H), 5.12 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 2.5 Hz, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 8H), 3.56 - 3.47 (m, 2H).

[1023]

단계 III: 화합물 47

[1024]

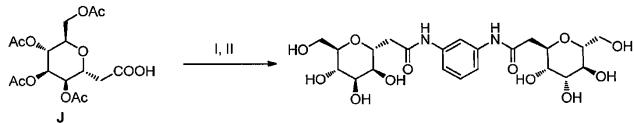
MeOH(600 μl) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[5-[(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-(2,2-디메틸프로파노일옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-3-티에닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(33mg, 0.0305mmol)의 교반 혼탁액에 MeONa (0.5M의 122 μl , 0.06104mmol)를 첨가하고, RT에서 48시간 동안 교반한다. 생성된 용액에 DOWEX 50WX4-400을 pH 4 내지 5로 될 때까지 첨가하고, 여과하고, 농축시키고, 동결 건조시켜, 표제 화합물(9.5mg, 0.0221mmol, 72.4%)을 백색의 솜털형 고체로서 수득한다.

[1025]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.29 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.36 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.34 (m, 10H).

[1026] 실시예 29. 화합물 48의 제조

[1027] (2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-N-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]아세틸]아미노]페닐]아세트아미드)



[1028]

[1029] 단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[2-옥소-2-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]아세틸]아미노]아닐리노]에틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[1030] 0°C에서 DMF(1.4mL) 중의 중간체 J(70mg, 0.179mmol)의 용액에 벤젠-1,3-디아민(9.7mg, 0.0896mmol), 2,6-루틴(62μl, 0.538mmol)을 첨가하고 이어서 HATU(85.2mg, 0.224mmol)를 첨가한다. RM을 RT에서 3시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석시키고, H₂O, 염수로 세척한다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 25 콜럼 용적에서 Hex 중의 EtOAc(0 내지 15%)를 사용하여 BiotageTM SNAP 10g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여 표제 화합물(58mg, 75.8%)을 무색 오일로서 수득한다. LC-MS: m/z = 853.5 (M+H⁺).

[1031] 단계 II: 화합물 48

[1032] MeOH(1.4mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[2-옥소-2-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]아세틸]아미노]아닐리노]에틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(58mg, 0.068mmol)의 용액에 MeOH 중의 25%w/v MeONa 2액적을 첨가한다. 1시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 Amberlite IR120(H)로 중화시킨다. 여과 후에, MeOH로 세척하고, 용매를 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(11mg, 23.3%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

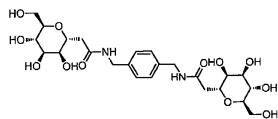
7.84 (d, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 3.87 (dd, 2H),

3.79 - 3.64 (m, 8H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 2.71 (qd, 4H). LC-MS: m/z = 517.4(M+H⁺).

[1033]

[1034] 실시예 30. 화합물 49의 제조

[1035] (2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-N-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]아세틸]아미노]페닐]메틸]아세트아미드)



[1036]

[1037] 화합물 49는 시약으로서 벤젠-1,3-디아민 대신에 실시예 29에 기재된 바와 유사한 과정에 따르되 중간체 J 및 [4-(아미노메틸)페닐]메탄아민을 사용하여 제조한다.

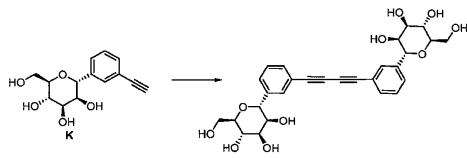
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.24 (s, 4H), 4.46 - 4.15 (m, 6H),

3.81 (dt, 2H), 3.68 (ddd, 8H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 2.75 - 2.40 (m, 4H). LC-MS: m/z =

545.4(M+H⁺).

[1039] 실시예 31. 화합물 50의 제조

[1040] ((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-[4-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]부타-1,3-디이닐]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[1041]

[1042]

DMF(1.0mL) 중의 메틸 4-요오도벤조에이트(37mg, 0.141mmol), CuI(4.8mg, 0.025mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(19mg, 0.0233mmol)의 용액을 탈기(진공/N₂ 수세)시키고, 여기에 질소 대기하에 트리에틸아민(70.1mg, 97 μ L, 0.6924mmol) 및 중간체 K(35mg, 0.115mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, C-18 샘플릿에 직접 로딩하고, CH₃CN-물(5% 내지 50%)을 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 25g C18 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(3.0mg)을 수득한다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 7.62 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.29 (dd, J = 4.4, 3.2 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 11.9, 3.1 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 2H). LC-MS: m/z = 527.51 (M+H⁺).

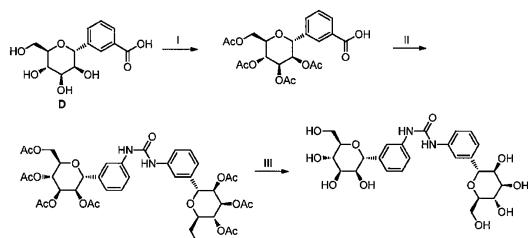
[1043]

[1044]

실시예 32. 화합물 51의 제조

[1045]

(1,3-비스(3-((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)페닐)우레아)



[1046]

[1047]

단계 I: 3-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토록시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤조산

[1048]

CH₂Cl₂ 1.6mL 중의 중간체 D(165mg, 0.551mmol)의 혼탁액에 질소 대기하에 피리딘(312 μ L, 3.86mmol), DMAP(6.7mg, 0.055mmol) 및 Ac₂O(312 μ L, 3.31mmol)를 순차적으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 20시간 동안 교반하고, 2M HCl(0.5mL)로 희석시킨다. 상기 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 실리카 젤(CH₂Cl₂ 중의 0 내지 20% MeOH) 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미가공 조성물을 수득한다. 생성물을 5mL의 CH₂Cl₂에 용해시키고, 1M HCl(1mL)로 세척한다. 상기 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 농축시켜, 표제 화합물(242.2mg, 97%)을 수득한다.

[1049]

단계 II: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토록시-6-[3-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토록시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]카바모일아미노]페닐]테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트

[1050]

3급-부탄올 7.3mL 중의 3-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토록시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)벤조산(242mg, 0.535mmol)의 용액에 질소 대기하에 TEA(112 μ L, 0.802mmol) 및 디페닐포스포릴 아지드(162mg, 0.588mmol)를 순차적으로 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 환류되도록 가열하고, RT으로 냉각시키고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 실리카 젤(CH₂Cl₂ 중의 2 내지 20% MeOH) 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(113mg, 48%)을 수득한다.

[1051]

단계 III: 화합물 51

[1052]

MeOH(2mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토록시-6-[3-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토록시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]카바모일아미노]페닐]테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트의 용

액에 MeOH 중의 MeONa(0.5M의 64 μ l, 0.032mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, 1g SCX-2 SPE 카트리지 상에서 여과시킨다. 상기 여액을 건조될 때까지 증발시키고, 상기 잔류물을 제조용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(38mg, 49%)을 수득한다.

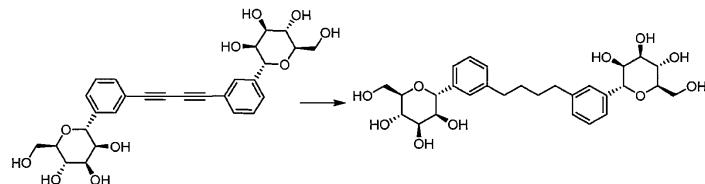
¹H

NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.66 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.75 (m, 4H), 4.64 (m, 4H), 4.54 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 4H).

[1053]

[1054] 실시예 33. 화합물 52의 제조

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-[4-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]부틸]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올)



[1056]

MeOH(3mL) 중의 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-[4-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]부타-1,3-디이닐]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올(화합물 50, 5mg, 0.009mmol) 및 탄소상 10% Pd, 습윤, 데구사(Degussa)(10mg, 0.0094mmol)의 혼합물을 40psi에서 4시간 동안 수소화시키고, 촉매를 여과 제거하고, 농축시킨다. 이 물질을 물-아세토니트릴에 용해시키고, 동결 건조시켜, 표제 화합물(4.5mg, 86%)을 백색 고체로서 수득한다.

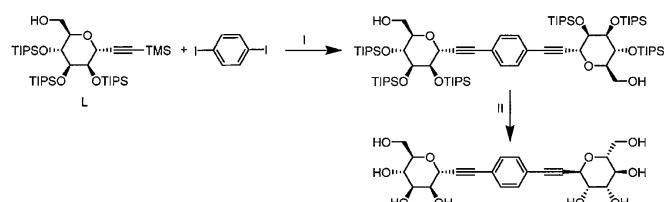
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

7.21 (s, 2H), 7.17 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 6.99 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.63 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 4H), 1.63 - 1.48 (m, 4H). LC-MS: m/z = 535.53 (M+H⁺).

[1058]

[1059] 실시예 34. 화합물 53의 제조 (방법 C)

((2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1061]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(하이드록시메틸)-3,4,5-트리스(트리이소프로필릴옥시)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-3,4,5-트리스(트리이소프로필릴옥시)테트라하이드로페란-2-일]메탄올

[1063]

질소 대기하에 DMF(8mL) 중의 중간체 L(836mg, 1.15mmol), 1,4-디요오도벤젠(180mg, 0.545mmol), PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂(44.6mg, 0.0546mmol) 및 CuI(10.4mg, 0.0546mmol)의 탈기된(진공-질소 수세, 30분) 용액에 DBU(653 μ l, 4.37mmol) 및 탈기된 물(29.5mg, 30 μ l, 1.64mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 서서히 가열한 다음 55°C로 증가시키고, 16시간 동안 가열한다. 이어서, 추가량의 물(10uL)을 첨가하고, 6시간 동안 계속 가열하고, RT로 냉각시키고, 이를 밤새 정치시킨다. 상기 반응 혼합물을 물(25mL)로 희석

시키고, EtOAc($3 \times 25\text{mL}$)로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, Hex 중의 EtOAc(0% 내지 20%, 8 CV; 20% 3 CV)를 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 100g 실리카겔 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(511mg, 0.368mmol, 68%)을 반-백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 0.9\text{ Hz}$, 4H), 4.90 (d, $J = 8.9\text{ Hz}$, 2H), 4.44 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 2H), 4.20 (brs, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.83 (m, 4H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 2.1 - 2.0 (m, 2H), 1.33 - 0.77 (m, 126H).

[1064]

단계 II: 화합물 53

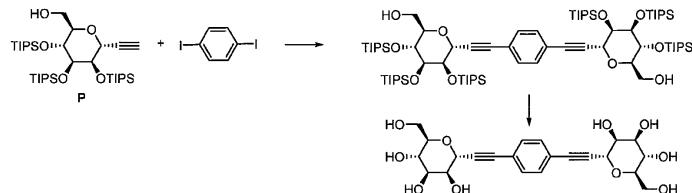
[1066]

THF(16.0mL), TFA(8.0mL) 및 물(8.0mL) 중의 [($2\text{R},3\text{R},4\text{R},5\text{R},6\text{R}$)-6-[2-[4-[2-[$(2\text{R},3\text{R},4\text{R},5\text{R},6\text{R}$)-6-(하이드록시메틸)-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]에티닐]-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)테트라하이드로페란-2-일]메탄올(471mg, 0.339mmol)의 용액을 (온도 75°C) 30시간 동안 환류되도록 가열하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 물 중의 CH_3CN (0% 내지 50%, 10 CV)을 용출제로서 사용하여 BiotageTM SNAP 25g C18 실리카겔 카트리지 상에서 정제하여, 표제 화합물(146mg, 0.311mmol, 88%)을 반-백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (s, 4H), 4.85 (d, $J = 2.1\text{ Hz}$, 2H), 3.98 (dd, $J = 3.1, 2.2\text{ Hz}$, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 4H), 3.81 - 3.68 (m, 4H), 3.61 (t, $J = 9.5\text{ Hz}$, 2H).

[1067]

화합물 53의 또 다른 합성 (방법 C)



[1069]

단계 I: [($2\text{R},3\text{R},4\text{R},5\text{R},6\text{R}$)-6-[2-[4-[2-[$(2\text{R},3\text{R},4\text{R},5\text{R},6\text{R}$)-6-(하이드록시메틸)-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]에티닐]-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)테트라하이드로페란-2-일]메탄올

[1070]

중간체 P(118mg , 0.18mmol) 및 1,4-디요오도벤젠(28mg , 0.083mmol)을 바이알에 충전하고, DMF(3mL)에 용해시킨다. 탈기시킨 다음 CuI(7.8mg , 0.041mmol) 및 Pd(dppf) $\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8.4mg , 0.010mmol)를 첨가하고, 다시 탈기시킨 다음 Et_3N ($57\mu\text{l}$, 0.41mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 캡핑하고, 40°C 에서 4시간 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc(10mL)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl , H_2O , 염수(각각 5mL)로 순차적으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시킨다. 여과하고, 농축시킨 다음 Hex 중의 EtOAc(0% 내지 20%)의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 10g 실리카겔 카트리지 상에서 정제한다. 순수한 분획들을 합하고 농축시켜, 표제 화합물(60mg , 0.043mmol, 53% 수율)을 무색 발포체로서 수득한다.

[1072]

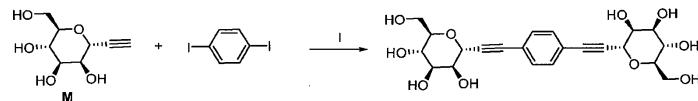
단계 II: 화합물 53

[1073]

THF(1mL) 중의 [($2\text{R},3\text{R},4\text{R},5\text{R},6\text{R}$)-6-[2-[4-[2-[$(2\text{R},3\text{R},4\text{R},5\text{R},6\text{R}$)-6-(하이드록시메틸)-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]에티닐]-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)-테트라하이드로페란-2-일]메탄올(100mg , 0.072mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 THF 용액(1M 의 $575\mu\text{l}$, 0.58mmol)을 첨가한다. 3.5시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 농축시켜, H_2O 중의 MeCN(0% 내지 50%)의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 12g C18 실리카겔 카트리지 상에서 역상 섭광 크로마토그래피로 정제한다. 목적하는 화합물을 함유하는 합한 분획을 농축시켜, 상기 잔류물을 MeCN/ H_2O (20% MeCN)에 재용해시킨다. 동결-건조시켜 백색 고체 52mg 을 수득한다.

[1074]

화합물 53의 또 다른 합성 (방법 D)

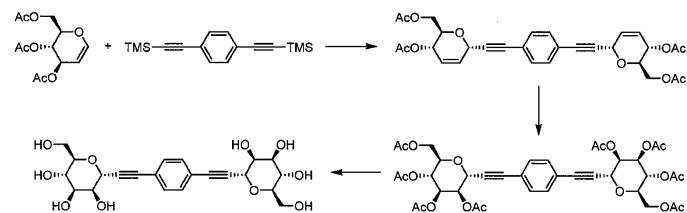


[1075]

DMF(4mL) 중의 중간체 M(130mg, 0.6908mmol)의 용액에 1,4-디요오도벤젠(102.9mg, 0.3119mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(13.1mg, 0.0160mmol), CuI(11.9mg, 0.0625mmol) 및 DIPEA(163μL, 0.936mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 60°C에서 5시간 동안 질소하에 교반한다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 상기 잔류물을 제조용-HPLC를 사용하여 정제하여, 표제 화합물(52mg, 0.115mmol, 37%)을 백색 고체로서 수득한다. LC-MS: m/z = 451.5 (M+H⁺).

[1077]

화합물 53의 또 다른 합성 (방법 E)



[1078]

단계 I: (2R,2'R,3S,3'S,6S,6'S)-(1,4-페닐렌비스(에탄-2,1-디일))비스(2-(아세톡시메틸)-3,6-디하이드로-2H-페란-6,3-디일) 디아세테이트

[1080]

자기 교반기와 온도계가 장착된 1.0L 3구 RBF에서 CH₂Cl₂(125mL) 중의 트리메틸-[2-[4-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]에티닐]실란(25.00g, 92.42mmol) 및 인듐 트리플레이트(2.597g, 4.621mmol)를 용해시킨다. 상기 혼합물을 RT에서 10분 동안 교반한 다음 CH₂Cl₂ 100mL에 용해시킨 [(2R,3S,4R)-3,4-디아세톡시-3,4-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(100.7g, 369.7mmol)를 반응 온도를 25°C 미만으로 유지시키면서 첨가 펀넬(addition funnel)을 통해 2시간에 걸쳐 반응 혼합물에 적가한다. 첨가 말기에, 상기 반응 혼합물을 RT에서 추가로 18시간 동안 교반한다. 상기 반응물을 포화 수성 NaHCO₃(250mL)로 켄칭시키고, 충들을 분리한다. 수성 층을 150mL의 CH₂Cl₂로 1회 역 추출하고, 합한 유기 층을 물(250mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과한다. 실리카겔(500mL)을 유기 상에 첨가하고, 상기 혼합물을 감압하에 건조될 때까지 농축시킨다. 조 혼합물을 Hex/EtOAc(10 내지 50%)로 용출시키면서 실리카겔의 큰 패드 상에서 정제한다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 300mL로 되도록 농축시킨 다음 햅탄(500mL) 및 MeOH(500mL)를 첨가한다. 상기 혼합물을 고체가 형성될 때까지 농축시키고, 후자를 여과하여, 표제 화합물 31.0g(58%)을 수득한다.

[1081]

단계 II: (2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-(1,4-페닐렌비스(에탄-2,1-디일))비스(2-(아세톡시메틸)-4,5-디하이드록시테트라하이드로-2H-페란-6,3-디일) 디아세테이트

[1082]

자기 교반기, N₂ 유입구 및 온도 프로브가 장착된 5L 3구 RBF에서 K₂CO₃(150.6g, 1.090mol), 메탄솔론아미드(51.83g, 544.9mmol), K₃[Fe(CN)₆](358.9g, 1.090mol), 2-메틸프로판-2-올(1.000L) 및 물(1.250L)을 충전한다. 이어서, 1,4-비스[(S)-[(5S)-5-에틸퀴누클리딘-2-일]-(6-메톡시-4-퀴놀릴)메톡시]프탈라진(2.830g, 3.633mmol)을 첨가한 다음 K₂O₄Os(334.6mg, 0.9082mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 RT에서 15분 동안 교반한다. 이 혼합물에 첨가 펀넬을 통해 10분에 걸쳐 EtOAc(250.0mL)에 용해시킨 단계 I로부터의 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-[2-4-[2-[(2R,3S,6S)-3-아세톡시-2-(아세톡시메틸)-3,6-디하이드로-2H-페란-6-일]페닐]에티닐]-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(50.00g, 90.82mmol)를 적가한다. 생성된 반응 혼합물(갈색-오렌지색 + 매우 균질함, 덩어리 없음)을 RT에서 18시간 동안 교반(300rpm)한다. 여분 양의 K₂O₄Os를 첨가하고(335mg, 0.908mmol) 상기 반응 혼합물을 24시간 동안 교반한다. 마지막 과정을 K₂O₄Os의 총량을 1.340g으로 하고 체류 시간을 96시간으로 하여 2회 반복한다. 상기 반응 혼합물을 Na₂SO₃(물 250mL 중의 233.9g)로 켄칭시키고, RT에서 60분 동안 교반하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과한다. 상기 유기 충들을 분리하고, 농축시켜 조 화합물

76.74g을 갈색 검으로서 수득한다.

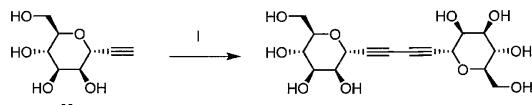
[1083] 조 생성물 및 DMAP(1.110g, 9.082mmol)를 피리딘(250.0mL)에 용해시킨다. 생성된 용액을 빙/수 욕에서 냉각시 키고, Ac₂O(51.4mL, 545mmol)를 온도를 10°C 미만으로 유지시키면서 10분에 걸쳐 적가한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 RT에서 1.5시간 동안 교반한다. RT에서 1시간 동안 교반한 후에, 여분의 Ac₂O 25mL를 첨가하고, 상기 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반한다. 생성된 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(250mL) 및 물(250mL)로 희석시키고, 15분 동안 교반한 다음 2N HCl(2.25L)를 첨가하고, 빙/수 욕으로 5분 동안 교반하여 발열을 조절한다. 수용액을 분리하고, CH₂Cl₂(2×250mL)로 역 추출하고, 합한 유기 추출물을 2N HCl(250mL, 염수를 첨가하여 분리를 도움)로 다시 한번 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축시켜 조 갈색 포말형 고체 52.3g을 수득한다. 상기 잔류물을 EtOH(262mL)에 혼탁시키고, 완전히 용해될 때까지 환류하여 교반한 다음 RT 아래로 서서히 냉각시킨 다음 0°C에서 30분 동안 냉각시킨다. 생성된 침전물을 여과하고, 냉 EtOH로 세척하여, 진공 오븐에서 35°C에서 48시간 동안 건조시킨 후에, 베이지색 분말(두 단계에 걸쳐 77% 수율) 43.0g을 수득한다.

[1084] 단계 III: 화합물 53

[1085] 1L RBF를 단계 II로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[2-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]에티닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(11.55g, 14.68mmol)로 충전하고, EtOH(347mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 RT에서 5분 동안 교반한다. MeONa(25%w/w 327μl, 1.47mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 4일 동안 교반한다. 반응은 불완전하며, MeOH(120mL) 및 추가의 MeONa(25%w/w 981μl, 4.41mmol)를 첨가한다. 최종 혼합물을 2일 동안 교반하고, 여과하고, 생성된 고체를 EtOH로 세척한다. 모액을 27g Dowex 50W4(EtOH로 예비세척함) 컬럼을 통해 중화시킨다. 이어서, 고체를 중화된 모액에서 15분 동안 스위칭한다. 이어서, 슬러리를 건조될 때까지 농축시켜 회백색 고체 10g을 수득한다. 후자를 EtOH(165mL)에 끓고, 70°C에서 1시간 동안 교반한다. 슬러리를 RT 아래로 서서히 냉각시킨 다음 냉각시키고 0°C에서 30분 동안 교반한다. 여과하고, 냉 EtOH(2×10mL)로 2회 및 헵탄(10mL)으로 1회 세척하여 회백색 고체 6.70g을 수득한다. 진공 오븐에서 50°C에서 2일 동안 건조시켜, 표제 화합물을 회백색 고체(6.37g, 95%)로서 수득한다.

[1086] 실시예 35. 화합물 54의 제조

[1087] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]부타-1,3-디이닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1088]

[1089] DMF(3mL) 중의 중간체 M(46mg, 0.2444mmol)의 용액에 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(10mg, 0.0123mmol), CuI(9.3mg, 0.0488mmol) 및 DIPEA(85μl, 0.488mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 50°C에서 밤새 질소하에 교반한다. 감압하에 용매를 제거한 후에, 상기 잔류물을 제조용-HPLC 상에서 정제하여, 표제 화합물(6mg, 0.0137mmol, 6%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.73

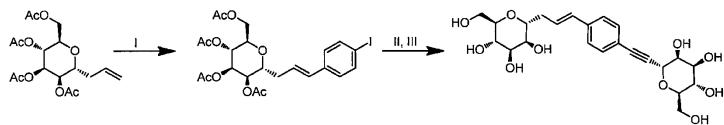
(d, 2H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.57 (m,

2H). LC-MS: m/z = 374.5 (M+H⁺).

[1090]

[1091] 실시예 36. 화합물 55의 제조

[1092] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[(E)-3-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1093]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(E)-3-(4-요오도페닐)알릴]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[1095]

DMF(8.0mL) 중의 중간체 H(300mg, 0.8057mmol)의 용액에 1,4-디요오도벤젠(265.8mg, 0.806mmol), 팔라듐 아세테이트(18.09mg, 0.081mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(259.7mg, 0.81mmol) 및 중탄산나트륨(203.0mg, 2.42mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 85°C에서 밤새 N₂ 하에 가열한다. 상기 반응 혼합물에 물을 첨가하고, EtOAc(2×)로 추출한다. 합한 추출물을 염수/물(2회, 1:1, v/v)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시킨다. 짙은 색의 조(crude) 오일을 Hex 중의 EtOAc(20 CV에서 0 내지 45%; 2 CV에서 45%)를 사용하여 Biotage™ SNAP 25g 실리카 겔 상에서 정제하여, 표제 화합물(260mg, 0.453mmol, 56%)을 황색을 띤 오일로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz,

2H), 6.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.32 – 6.22 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 8.7, 3.3 Hz, 1H), 5.24 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 4.15 – 4.00 (m, 5H), 2.78 – 2.53 (m, 2H), 2.10 (s, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (d, J = 1.6 Hz, 5H), 1.90 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H). LC-MS:m/z = 575.35 (M+ H⁺)

[1096]

단계 II: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(E)-3-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[1098]

DMF(4.2mL) 중의 단계 I로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(E)-3-(4-요오도페닐)알릴]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(130mg, 0.226mmol), CuI(9.4mg, 0.049mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(37.3mg, 0.046mmol)의 용액을 탈기시킨다(진공/N₂ 수세). 여기에 질소 대기하에 트리에틸아민(137.4mg, 189.3μL, 1.358mmol) 및 중간체 M(42.6mg, 0.226mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 물로 켄칭시키고, EtOAc(2×)로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 회석된 NH₄Cl, 및 염수/물(2회, 1:1, v/v)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜, 표제 화합물(143mg)을 수득하고, 이를 후속 단계에서 그대로 사용한다. LC-MS:m/z = 635.52 (M+H⁺).

[1099]

단계 III: 화합물 55

[1100]

MeOH(2.9mL) 중의 단계 II로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[(E)-3-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]알릴]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(143mg, 0.225mmol)의 교반 용액에 MeOH 중의 MeONa(0.5M의 225μL, 0.113mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 이온 교환 수지 Isolute SCX-2(1g 컬럼)을 통해 통과시키고, 무수 MeOH로 세척한다. 합한 여액을 건조될 때까지 농축시키고, 상기 잔류물을 제조용 HPLC 상에서 정제하여, 표제 화합물(22.3mg, 20%)을 백색의 솜털형 고체로서 수득한다.

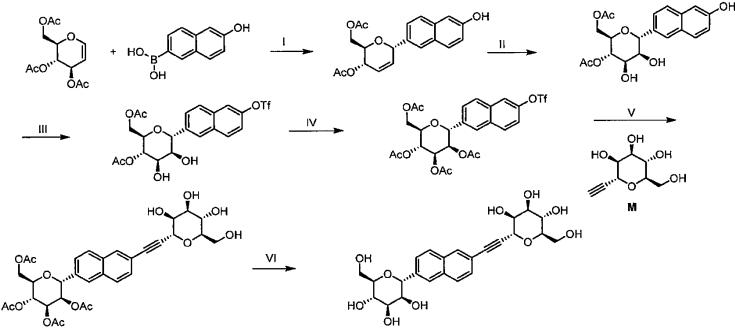
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (s, 4H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.47 – 6.35 (m, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 6H), 3.71 – 3.63 (m, 2H), 3.57 (ddd, J = 9.0, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.60 – 2.49 (m, 1H).

[1101]

실시예 37. 화합물 56의 제조 (방법 A)

[1103]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[6-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]-2-나프틸]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1104]

단계 I: [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-(6-하이드록시-2-나프틸)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트

[1105]

아세토니트릴(10mL)을 [(2R,3S,4R)-3,4-디아세톡시-3,4-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(1.49g, 5.47mmol), (6-하이드록시-2-나프틸)보론산(1.0g, 5.32mmol) 및 디아세톡시팔라듐(119mg, 0.53mmol)의 혼합물을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 밤새 RT에서 N_2 하에 교반한 다음 실리카 카트리지(5g)를 통해 여과하고, EtOAc로 세정한다. 합한 여액을 농축시키고, Hex 중의 EtOAc(0 내지 50%)의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 50g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제한다. 순수한 분획들을 합하고, 농축시켜, 표제 화합물(935mg, 2.62mmol, 49% 수율)을 회백색의 포말형(foamy) 고체로서 수득한다.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 10.4, 3.1, 1.6 Hz, 1H), 6.13 – 6.00 (m, 1H), 5.49 – 5.42 (m, 1H), 5.36 (ddd, J = 7.4, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.86 (ddd, J = 7.8, 5.8, 3.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). LC-MS:m/z = 357.34 ($M+H^+$).

[1106]

단계 II: [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-(6-하이드록시-2-나프틸)테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[1107]

THF(5.6mL)/물(3.7mL) 중의 [(2R,3S,6S)-3-아세톡시-6-(6-하이드록시-2-나프틸)-3,6-디하이드로-2H-페란-2-일]메틸 아세테이트(930mg, 2.61mmol)의 혼탁액에 OsO_4 (*t*-BuOH 중의 2.5%w/w, 980 μ L, 0.078mmol)를 첨가하고 이어서 4-메틸-4-옥시도-모르폴린-4-이움(917mg, 7.83mmol)을 첨가한다. 23시간 동안 교반한 후에, 보다 많은 OsO_4 용액을 첨가하고(300 μ L), 또 다른 18시간 동안 교반한 다음 1M $Na_2S_2O_3$ 수용액(6mL), EtOAc(40mL) 및 H_2O (10mL)를 첨가한다. 유기 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2×20mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 염수(20mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 짙은 갈색 포말형 고체로서 수득하고, 이를 CH_2Cl_2 중의 1PrOH (0 내지 10%)의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 50g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제한다. 합한 순수한 분획을 농축시켜, 표제 화합물(281mg, 0.72mmol, 27% 수율)을 회백색 고체로서 수득한다.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 6.3, 5.3 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 12.1, 8.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 12.1, 3.2 Hz, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). LC-MS:m/z = 413.34 ($M+Na^+$).

[1108]

단계 III: [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-[6-(트리플루오로메틸설포닐옥시)-2-나프틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[1109]

CH_2Cl_2 (6mL) 중의 [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-(6-하이드록시-2-나프틸)테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(235mg, 0.60mmol)의 혼탁액에 Et_3N (168 μ L, 1.21mmol), 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸설포닐)-메탄설폰아미드(266mg, 0.7446mmol) 및 CH_2Cl_2 (4mL)를 첨가한다. 4일 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 농축시킨다. CH_2Cl_2 중의 MeOH(0 내지 10%)의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 25g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제한다. 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 농축시킨 다음 Hex 중의 EtOAc(50 내지 80%)의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 25g 실리카 젤 카트리지 상에서 다시 정제한다. 순수한 분획들을

합하고, 농축시켜, 표제 화합물(214mg, 0.41mmol, 68% 수율)을 황색을 띤 왁스상 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.95 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). LC-MS:m/z = 545.36 (M+ Na⁺).

[1113]

[1114] 단계 IV: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[6-(트리플루오로메틸설포닐옥시)-2-나프틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[1115]

CH₂Cl₂(2.2mL) 중의 [(2R,3S,4R,5S,6R)-3-아세톡시-4,5-디하이드록시-6-[6-(트리플루오로-메틸설포닐옥시)-2-나프틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(214mg, 0.41mmol)의 용액에 피리딘(100μl, 1.24mmol), DMAP(2.5mg, 0.0208mmol) 및 Ac₂O(97μl, 1.03mmol)를 첨가한다. 2시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(5mL)로 희석시키고, 수성 1N HC1(5mL)을 첨가하고, 층들을 분리한다. 수성 층을 CH₂Cl₂(2×5mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 농축시키고, CH₂Cl₂에 재용해시키고, 예비세척한 Dowex 50WX4-400 수지로 처리하고, 여과하고, CH₂Cl₂의 일부로 세정한다. 합한 여액들을 농축시켜, 표제 화합물(232mg, 0.38mmol, 93% 수율)을 회백색의 포말형 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.10 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). LC-MS:m/z = 607.41 (M+ H⁺).

[1116]

[1117] 단계 V: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]-2-나프틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트

[1118]

마이크로파 바이알 속에서 단계 IV로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[6-(트리플루오로-메틸설포닐옥시)-2-나프틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(45mg, 0.0742mmol), 중간체 M(25mg, 0.13mmol) 및 CuI(6.3mg, 0.033mmol)의 혼합물을 DMF(500μl) 및 Et₃N(52μl, 0.37mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 탈기(하우스-진공에 이은 N₂, 3×)시킨 다음 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂(8mg, 0.0098mmol)를 첨가하고, 다시 탈기시키고, 캡핑하고, 80°C에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 RT 아래로 냉각시키고, EtOAc(2mL) 및 H₂O(1mL)로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc(4×0.5mL)로 세정한다. 상기 여액을 H₂O 및 염수(1mL) 및 EtOAc로 희석시킨다. 층들을 분리한다. 상기 유기 층을 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득한다. CH₂Cl₂ 중의 MeOH(0 내지 20%)의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 10g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제한다. 순수한 분획들을 합하고, 농축시켜, 표제 화합물(36mg, 0.056mmol, 75% 수율)을 베이지색 포말형 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.03 – 5.97 (m, 1H), 5.32 – 5.25 (m, 2H), 5.22 (dd, *J* = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 3H), 3.76 (dd, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.12 – 2.07 (m, 9H), 2.04 (s, 3H). LC-MS:m/z = 645.43 (M+ H⁺).

[1119]

[1120] 단계 VI: 화합물 56

[1121]

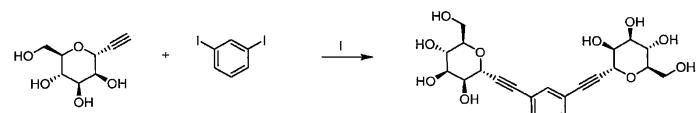
MeOH(1mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]-2-나프틸]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(34mg, 0.053mmol)의 용액에 MeOH 중의 MeONa(0.5M의 55μl, 0.028mmol)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음 예비-세척한 SCX-2 1g 카트리지를 통과시키고, MeOH(3×1mL)로 세척한다. 합한 여액을 농축시켜 유리질 고체를 수득하고, 이를 MeCN/H₂O 혼합물(20% MeCN)에 재용해시키고, 동결 건조시켜, 표제 화합물(24mg,

0.046mmol, 88% 수율)을 솜털형 백색 고체로서 수득한다.

[1122] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 4H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 1H). LC-MS:m/z = 477.41 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1123] 실시예 38. 화합물 57의 제조 (방법 D)

[1124] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1125]

[1126] 중간체 M(108mg, 0.57mmol)을 DMF(2.7mL)에 용해시키고, 탈기시킨 다음 1,3-디요오도벤젠(87mg, 0.26mmol)을 첨가하고 이어서 CuI(21mg, 0.11mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (22mg, 0.027mmol)를 첨가하고, 다시 탈기시킨 다음 Et_3N (180 μl , 1.291mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 40°C에서 6시간 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시킨 다음 H_2O 중의 MeCN, 0 내지 30%의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP C18 12+M 카트리지 상에서 역상 섬광 크로마토그래피로 2회 정제한다. 2차 정제로부터의 순수한 분획을 건조될 때까지 농축시켜, 표제 화합물(50mg, 0.11mmol, 40% 수율)을 담황색 고체로서 수득한다.

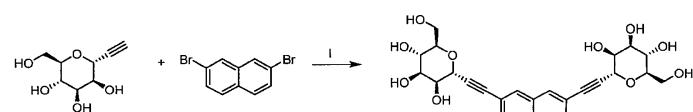
^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7.51

- 7.38 (m, 4H), 4.95 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.73 - 4.68 (m, 4H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 4H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 6H).

LC-MS:m/z = 451.49 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1128] 실시예 39. 화합물 58의 제조 (방법 D)

[1129] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]-2-나프틸]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1130]

[1131] 마이크로파 바이알을 2,7-디브로모나프탈렌(36mg, 0.13mmol) 및 중간체 M(54mg, 0.29mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9.2mg, 0.011mmol) 및 CuI(14mg, 0.074mmol)로 충전한다. DMF(1mL) 및 Et_3N (88 μl , 0.6295mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 탈기시키고, 마이크로파에서 120°C에서 10분 동안 가열한 다음 건조될 때까지 농축시키고, 1차 정제를 위해서는 H_2O 중의 MeCN, 10 내지 90%의 구배를, 2차 정제를 위해서는 10 내지 60%의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP C18 12+M 상에서 역상 섬광 크로마토그래피로 2회 정제한다. 2차 정제로부터의 분획을 건조될 때까지 농축시키고, 제조용 HPLC 상에서 정제하여, 표제 화합물(11mg, 0.020mmol, 16% 수율)을 회백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.11 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.84 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.80 - 4.71 (m, 4H), 4.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.71 (dd, J = 18.8, 6.8 Hz, 4H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.20 (m, 4H).

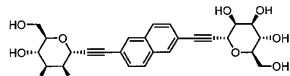
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆ +D₂O) δ 8.09 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 11.7, 1.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.39 (t, J = 9.4 Hz, 2H). LC-MS:m/z = 501.65 (M+H⁺).

[1132]

화합물 59의 제조 (방법 D)

[1134]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[2-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]-2-나프틸]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1135]

상기 표제 화합물은, 반응을 90°C에서 16시간 동안 수행하는 것을 제외하고는 화합물 58에 대해 기재된 동일한 과정을 사용하여 2,6-디브로모나프탈렌으로부터 수득하여, 표제 화합물(30mg, 0.057mmol, 42% 수율)을 담황색 고체로서 수득한다.

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (s, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.66 (t, J = 9.5 Hz, 2H).

[1137]

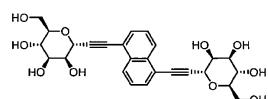
LC-MS:m/z = 501.40 (M+H⁺).

[1138]

화합물 60의 제조 (방법 D)

[1139]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]-1-나프틸]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1140]

상기 표제 화합물은, 반응을 90°C에서 16시간 동안 수행하는 것을 제외하고는 화합물 58에 대해 기재된 동일한 과정을 사용하여 1,5-디브로모나프탈렌으로부터 수득하여, 표제 화합물(27mg, 0.05mmol, 24% 수율)을 회백색의 솜털형/결정질 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 2H), 5.05 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.83 - 3.61 (m, 6H), 3.54 - 3.37 (m, 4H). LC-MS:m/z = 501.54 (M+H⁺).

[1142]

화합물 62 내지 화합물 68의 제조

[1144]

화합물 62 내지 화합물 64, 화합물 67 및 화합물 68은 적절하게 관능화된 아릴 브로마이드, 페놀 또는 보론산을 사용하여 화합물 6에 기재된 과정에 따라 방법 A를 사용하여 제조한다. 화합물 65 및 화합물 66은 적절하게 관능화된 할로겐화 아릴을 사용하여 화합물 139에 기재된 과정에 따라 방법 A를 사용하여 제조한다.

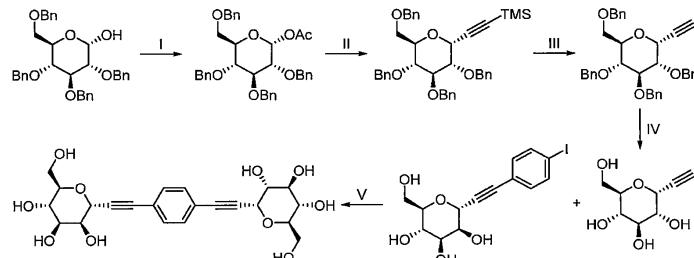
화합물	IUPAC 명칭	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ	LCMS m/z (M+H ⁺)
62	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(2-플루오로-[1,1'-비페닐]-4,4'-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올)	7.55 (s, 4H), 7.49 (dd, J = 11.5, 4.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 6.8, 6.3 Hz, 2H), 5.04 - 4.94 (m, 2H), 4.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.60 (dd, J = 7.6, 2.7 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 10.6, 6.2 Hz, 2H)	496.92
63	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(2-메틸-[1,1'-비페닐]-4,4'-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 15.0, 2.7 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).	493.35
64	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(3-메틸-[1,1'-비페닐]-4,4'-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.43 (s, 2H), 5.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)	493.63
65	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(1,1':4',1"-테르페닐]-4,4"-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 - 7.68 (m, 8H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 5.05 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.77 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.53 (dt, J = 8.3, 4.7 Hz, 2H), 3.52 (dt, J = 18.3, 6.9 Hz, 2H).	N/A

화합물	IUPAC 명칭	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.63 - 7.54 (m, 6H), 7.50 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.75 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.51 (dt, J = 8.2, 4.7 Hz, 2H).	LCMS m/z (M+H ⁺)
66	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(1,1':3',1"-테르페닐]-4,4"-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.63 - 7.54 (m, 6H), 7.50 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.48 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.75 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 2H), 3.51 (dt, J = 8.2, 4.7 Hz, 2H).	N/A
67	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(2-메톡시-[1,1'-비페닐]-4,4"-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 (s, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.05 - 4.97 (m, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.61 (dt, J = 8.1, 2.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H).	N/A
68	(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(3,3'-디메틸-[1,1'-비페닐]-4,4"-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올)	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 5.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 4H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.50 (s, 6H).	N/A

[1146]

화합물 69의 제조 (변형된 방법 D)

(2R,3S,4R,5R,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1149]

단계 I: (2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일 아세테이트

[1151]

피리딘(21.90mL) 중의 (2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-올(5,920g, 10.95mmol)의 용액에 아세트산 무수물(2.07mL, 21.9mmol)을 적가한다. 상기 반응물을 RT에서 5시간 동안 교반한 다음 진공에서 농축시킨다. 조 혼합물을 CH₂Cl₂에 희석시키고, 생성된 용액을 HCl 1N 및 염수로 세척한다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일] 아세테이트의 α / β 의 혼합물을 무색 오일로서 수득한다.

[1152]

단계 II:
트리메틸-[2-[(2R,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]실란

[1153]

CH₂Cl₂(8.6mL) 중의 [(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]아세테이트(1000mg, 1.716mmol), 트리메틸-(2-트리부틸스타닐에티닐)실란(1.329g, 1.260mL, 3.432mmol) 및 활성 4Å 분자체(1g)의 혼합물을 15분 동안 교반한 다음 TMSOTf(620 μ L, 3.43mmol)를 RT에서 적가한다. 상기 반응물을 1.5시간 동안 교반하고, Et₃N(1.00mL, 7.18mmol) 및 CH₂Cl₂(8.6mL)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 10% EA/hex를 용출제로서 사용하여 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 농축시키고, 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 카트리지 상

에서 실리카 젤에서 정제하여, 표제 화합물(269mg, 25%)을 주석 부산물로 오염된 황색 오일로서 수득한다.

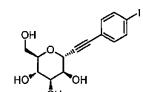
[1154] 단계 III: (2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)-6-에티닐-테트라하이드로피란

[1155] MeOH(3.6mL) 및 CH_2Cl_2 (722 μl) 중의 트리메틸-[2-[(2R,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-6-(벤질옥시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]실란(269mg, 0.433mmol)의 용액에, RT에서 1시간 동안 교반하기 위해 1N NaOH(1M의 1.30mL, 1.30mmol)를 첨가한다. 상기 반응물을 1N HCl로 켄칭시키고 농축시켜 휘발 물질을 제거한다. EtOAc를 첨가하고, 유기 상을 분리하고, MgSO_4 로 건조시킨다. 상기 잔류물을 20% EtOAc/Hex에 용해시키고, 20% EA/hex를 용출제로서 사용하여 실리카 젤 패드에서 정제한다. 상기 여액을 농축시켜, 표제 화합물(83.0mg, 35%)을 이전 단계로부터의 주석 부산물로 오염된 무색 오일로서 수득한다.

[1156] 단계 IV: (2R,3R,4R,5S,6R)-2-에티닐-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올

[1157] EtSH(1.4mL) 중의 (2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리벤질옥시-2-(벤질옥시메틸)-6-에티닐-테트라하이드로피란(76.0mg, 0.139mmol)의 용액에 $\text{BF}_3\cdot0\text{Et}_2$ (479 μl , 3.88mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 RT에서 22시간 동안 교반한다. 상기 반응물을 MeOH를 첨가하여 켄칭시키고, 염기성 수지를 사용하여 중화시킨다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시켜, 표제 화합물(10mg, 38%)을 백색 고체로서 수득한다.

[1158] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-(4-요오도페닐)에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올의 제조



[1159]

[1160] 상기 표제 화합물은, 화합물 53에 대해 기재된 과정에 따르되 단계 I에서 1당량의 1,4-디요오도벤젠을 사용하여 제조한다:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.66 - 7.59

(m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m,

[1161] 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (t, J = 9.4 Hz, 1H). LC-MS: m/z = 390.94 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[1162] 단계 V: 화합물 69

[1163] DMF(511 μl) 중의 (2R,3R,4R,5S,6R)-2-에티닐-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올(10.0mg, 0.053mmol), (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-(4-요오도페닐)에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올(20.7mg, 0.0531mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8.7mg, 0.011mmol), CuI(2.3mg, 0.012mmol)의 용액을 탈기시키고 (N_2), 여기에 트리에틸아민(44 μl , 0.32mmol)을 첨가한다. 상기 혼합물을 밀봉된 튜브 속에서 질소 대기하에 RT에서 18시간 동안 교반한다. 상기 반응물을 $0.45\mu\text{m}$ 필터 상에서 여과하고, 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(5mg, 20%)을 백색 고체로서 수득한다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 - 7.37 (m, 4H), 4.87 - 4.83 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.90 -

[1164] 3.71 (m, 5H), 3.71 - 3.56 (m, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 1H). LC-MS: m/z = 451.46 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[1165] 화합물 70 내지 화합물 76의 제조

[1166] 화합물 70은 화합물 53에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다. 화합물 71 내지 화합물 76은 화합물 59에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
70	2-[2,5-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]-2-메틸-프로판니트릴	(400 MHz, CD3OD) δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.57 (m, 11H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).	518.38
71	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-메톡시-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.96 (m, 3H), 3.94 - 3.70 (m, 10H), 3.69 - 3.58 (m, 2H).	481.41
72	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-부틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 4H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	507.49
73	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3,5-디에틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.20 (s, 2H), 4.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 3.4, 2.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 3.3, 2.2 Hz, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 5.7, 2.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 6H).	507.49

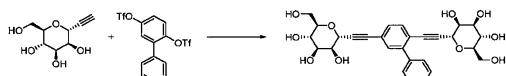
74	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-(2-메톡시)에틸]-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.69 - 3.57 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H).	509.49
75	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,3-디클로로-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.49 (s, 2H), 4.93 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	520.34
76	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-디이소프로필-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD+dmso) δ 7.36 (s, 2H), 4.94 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 1.27 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 12H).	535.53

[1168]

화합물 77의 제조 (방법 D)

[1169]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-페닐-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올



[1170]

[3-페닐-4-(트리플루오로메틸설포닐옥시)페닐]트리플루오로메탄설포네이트(2-페닐 하이드로퀴논의 트리플화로부터 제조함)(54mg, 0.12mmol), CuI(9.0mg, 0.048mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(9.0mg, 0.012mmol)를 반응 투브에로당한다. DMF 중의 중간체 M(0.53M의 0.5mL, 0.27mmol)의 탈기된 용액을 첨가한 다음 DIEA(105μL, 0.60mmol)를 첨가한다. 투브를 밀봉하고, 반응 블리커를 사용하여 90°C에서 밤새 진탕시킨다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, DMF로 세정한다. 생성된 용액을 역상 HPLC로 정제하고, 목적하는 물질을 함유하는 분획들을 합하고, 동결 건조시켜, 표제 화합물(28mg, 44% 수율)을 백색의 솜털형 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 7H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.50 (m, 9H). ESI-MS m/z 계산치 526.18, 실태치 527.44 (M+1)⁺

[1171]

화합물 78 내지 102의 제조

[1172]

화합물 78 내지 화합물 84 및 화합물 86 내지 화합물 89는 화합물 59에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다. 화합물 85는 화합물 171에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다. 화합물 100 내지 화합물 102는 화합물 103에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
78	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,3-디플루오로-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.38 - 7.24 (m, 2H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 4H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	487.43
79	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-(메톡시메틸)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 4H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.45 (s, 3H).	495.51
80	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-벤질옥시-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.59 (m, 7H).	557.51
81	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-디페닐-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD+dmso) δ 7.62 (s, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 4H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 4.76 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 11.7, 1.4 Hz, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 4H), 3.62 - 3.54 (m, 4H).	603.49
82	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-디헥실-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.26 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.2, 1.9 Hz, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.58 (m, 4H), 1.67 - 1.50 (m, 4H), 1.45 - 1.22 (m, 12H), 0.98 - 0.81 (m, 6H).	619.63

83	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-이소프로포시-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.84 (m, 2H), 4.67 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 3H), 3.95 - 3.83 (m, 4H), 3.77 (ddt, J = 17.4, 11.6, 5.8 Hz, 3H), 3.65 (dt, J = 19.0, 7.5 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	509.45
84	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[2,3,5,6-테트라메틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 4.99 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 12H).	507.41
85	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-비스(하이드록시메틸)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.59 (s, 2H), 4.93 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 3.81 (ddd, J = 9.5, 5.8, 2.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	511.47
86	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-디에틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.31 (s, 2H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.75 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 6H).	507.51
87	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-(트리플루오로메톡시)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.59 (m, 6H).	535.43

88	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5- 디플루오로-4-[2- [(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파 란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파 란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.64 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	487.38
89	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5- 비스(메톡시메틸)-4-[2- [(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파 란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파 란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD+dmso) δ 7.56 (s, 2H), 4.93 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 4.58 (s, 4H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 4H), 3.85 - 3.69 (m, 4H), 3.64 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 6H).	539.53
90	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2-클로로-5- 메틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파 란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파 란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.70 (m, 8H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).	499.43
91	(2R,3S,4R,5S,6R)-2- (하이드록시메틸)-6-[2-[3- (트리플루오로메틸)-4-[2- [(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파 란-2- 일]에티닐]페닐]에티닐]-6-[트리플루오로메틸]-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.80 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 4.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.58 (m, 10H).	519.41
92	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3- (디플루오로메톡시)-4-[2- [(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파 란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파 란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.92 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.70 (m, 8H), 3.65 (dd, J = 19.5, 9.6 Hz, 2H).	517.4

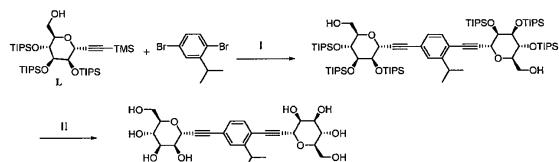
93	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3,5-디플루오로-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.23 - 7.15 (m, 2H), 4.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 4H), 3.82 - 3.57 (m, 6H).	487.48
94	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-(2-하이드록시메틸)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.82 - 3.68 (m, 6H), 3.61 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H).	495.33
95	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-(하이드록시메틸)-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 9.3, 3.3, 1.3 Hz, 2H), 3.88 (dt, J = 11.4, 1.7 Hz, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H).	481.41
96	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-디메톡시]-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.01 (s, 2H), 4.98 - 4.74 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.91 - 3.79 (m, 10H), 3.74 (dd, J = 11.9, 5.9 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 2H).	511.43
97	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,5-디메틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.30 (s, 2H), 4.91 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.0, 2.2 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 2H), 3.82 (ddd, J = 9.4, 5.7, 2.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H).	479.45

98	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-에틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 2.80 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	479.49
99	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2,3-디메틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.26 (s, 2H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 2H), 3.81 (ddd, J = 9.5, 5.7, 2.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H).	479.4
100	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3,5-디메틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.19 (s, 2H), 4.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 4H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 6H).	479.4
101	2,5-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]벤조니트릴	(400 MHz, CD3OD) δ 7.91 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.59 (m, 9H).	476.32
102	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-클로로-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.93 - 3.70 (m, 7H), 3.69 - 3.59 (m, 2H).	485.33

[1180]

[1181] 화합물 103의 제조 (방법 C)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-օ]소프로필-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올



[1183]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(하이드록시메틸)-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]-3-이소프로필-페닐]에티닐]-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)테트라하이드로파란-2-일]

[1184]

유리 바이알을 1,4-디브로모-2-이소프로필-벤젠(60mg, 0.22mmol), 요오도구리(12mg, 0.061mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(20mg, 0.028mmol)로 충전하고, 캡핑시키고, 탈기시킨다(진공-질소 수세, 3회). 중간체 L의 탈기된 DMF 용액(0.26M의 1.6mL, 0.41mmol) 및 탈기된 DMF(0.9mL)를 첨가한 다음 탈기된 DBU 및 H₂O 혼합물을 8:3 v/v, 250μL을 첨가한다. 바이알을 예열된 오일욕(90°C)으로 옮기고, 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, NH₄Cl 포화 용액(5mL)과 EtOAc(10mL) 사이에 분배한다. 층들을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(2×

2mL)로 역 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, 용출제로서 Hex 중의 EtOAc, 0 내지 20%의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 25g 실리카 카트리지 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(90mg, 29% 수율)을 황색을 띤 검으로서 수득한다.

[1186] 단계 II: 화합물 103

[1187] THF(810 μl), TFA(405 μl) 및 H_2O (405 μl)의 혼합물 중의 단계 I로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[2-[4-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(하이드록시메틸)-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]-3-이소프로필-페닐]에티닐]-3,4,5-트리스(트리이소프로필실릴옥시)테트라하이드로페란-2-일]메탄올(90mg, 0.066mmol)의 용액을 48시간 동안 환류되도록 가열하고(80°C), 농축시킨다. 상기 잔류물을, 용출제로서 H_2O 중의 MeCN, 0 내지 70%의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP C18-12g 카트리지 상에서 역상 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 분획들을 농축시키고, 동결 건조시켜, 표제 화합물(13mg, 40% 수율)을 솜털형 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 3H), 3.86 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 4H), 3.69 - 3.58 (m, 2H), 3.41 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ESI-MS m/z 계산치 492.19955, 실측치 ($M+1$)⁺ 493.36

[1188]

[1189] 화합물 104 내지 화합물 109의 제조

[1190] 화합물 104 및 화합물 105는 화합물 103에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다. 화합물 106, 화합물 108 및 화합물 109는 화합물 59에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다. 화합물 107은 화합물 110에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
104	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-메틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.3, 1.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).	465.35
105	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-플루오로-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 5.9, 1.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.66 - 3.55 (m, 2H).	469.41
106	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[8-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]디벤조푸란-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 8.19 (s, 2H), 7.60 (s, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.03 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H).	541.36
107	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-에틸-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-3-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 20.0, 8.1 Hz, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.88 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	568.4

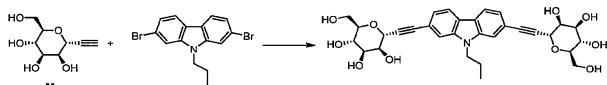
[1191]

108	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]-9H-카바졸-3-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 4.85 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (dd, J = 19.1, 9.3 Hz, 4H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 12.3, 5.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H).	540.38
109	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]디벤조티오펜-3-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 8.39 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.04 (dd, J = 3.0, 2.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.3, 3.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H).	557.31

[1192]

화합물 110의 제조 (방법 D)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-프로필-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올.



[1195]

DMF($200\mu\ell$) 중의 중간체 M(DMF 중의 0.53M의 $500\mu\ell$, 0.265mmol), Ag15(43mg, 0.1171mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(15mg, 0.0184mmol), CuI(15mg, 0.079mmol)의 혼합물을 탈기시킨다(N₂). 생성된 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민($180\mu\ell$, 1.03mmol)을 첨가한다. 최종 혼합물을 질소 대기하에 밀봉된 투브 속에서 100°C에서 18시간 동안 교반한다. 상기 반응물을 0.45 μ M 필터 상에서 여과하고, 진공에서 농축시킨다. 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(7.9mg, 10%)을 유리질 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, J = 7.9

Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.88 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 1.87 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z 계산치 581.61, 실측치 582.44 (M+)⁺

[1197]

화합물 111 및 화합물 112의 제조

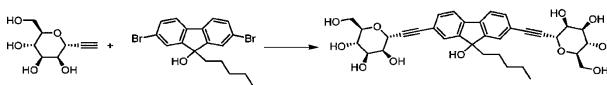
화합물 111 및 화합물 112는 적합한 중간체를 사용하여 화합물 110에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
111	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-에틸-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 4.00 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 6H), 3.75 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	568.53
112	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-에틸-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.04 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 7H), 3.79 - 3.74 (m, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	554.39

[1200]

화합물 113의 제조 (방법 D)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-하이드록시-9-펜틸-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]플루오펜-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올



[1203]

단계 I: 2,7-디브로모-9-펜틸-플루오렌-9-올

THF(2mL) 중의 2,7-디브로모플루오렌-9-온(200mg, 0.592mmol)의 용액을 Et₂O 중의 n-펜틸 마그네슘 브로마이드 2.0M의 용액(2.0M의 $355\mu\ell$, 0.710mmol)에 첨가하고, 0°C에서 Et₂O(4mL)로 희석시킨다. 상기 반응물을 RT에서 18시간 동안 교반하고, 1N Na₂CO₃로 켄칭시킨다. 유기 상을 분리하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 상기 잔류물을 BiotageTM SNAP 실리카 젤 카트리지(0 내지 8% EA/hex) 상에서 정제하여

2,7-디브로모-9-펜틸-플루오렌-9-올(150mg, 62%)을 백색 고체로서 수득한다.

[1206] 단계 II: 화합물 113

[1207] DMF(200 μ l) 중의 중간체 M(DMF 중의 0.53M의 500 μ l, 0.265mmol), 2,7-디브로모-9-펜틸-플루오렌-9-올(50.0mg, 0.122mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(15mg, 0.018mmol), CuI(15mg, 0.07876mmol)의 용액을 탈기시킨다(N₂). 생성된 혼합물을 N-에틸-N-아이소프로필-프로판-2-아민(180 μ l, 1.03mmol)을 첨가한다. 최종 혼합물을 밀봉 투브 속에서 질소 대기하에 100°C에서 18시간 동안 교반한다. 상기 반응물을 0.45 μ M 필터 상에서 여과하고, 진공에서 농축시킨다. 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(9.4mg, 11%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 4H), 0.79 - 0.64 (m, 5H). ESI-MS m/z 계산치 624.68, 실측치 625.47 (M+)⁺

[1208] 화합물 114 내지 화합물 119의 제조

[1209] 화합물 114 및 화합물 115는 적합한 중간체를 사용하여 화합물 113에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다. 화합물 116 내지 화합물 119는 시판되는 출발 물질을 사용하여 화합물 59에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
114	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-사이클로프로필-9-하이드록시-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.01 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 1H), 0.58 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.44 (d, J = 9.3 Hz, 2H).	595.5
115	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-하이드록시-9-메틸-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H).	569.6
116	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9,9-디플루오로-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 - 7.70 (m, 4H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.90 (ddd, J = 13.8, 10.4, 2.8 Hz, 4H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	575.42
117	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]-9,10 디하이드로페난트レン-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 4.00 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.2, 3.3 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 2H), 3.81 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 11.1, 5.2 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.83 (s, 4H).	552.57

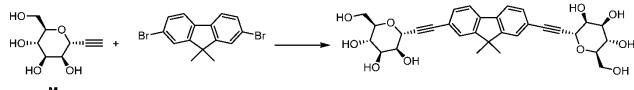
[1211]

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
118	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]-9H-카바졸-2-일]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 3.1, 2.3 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	540.42
119	2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]플루오レン-9-온	(400 MHz, CD3OD) δ 7.74 - 7.64 (m, 6H), 4.82 (s, 2H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 4H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 9.6 Hz, 2H).	553.52

[1212]

화합물 120의 제조 (방법 D)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9,9-디메틸-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올.



[1215]

중간체 M(1.00g, 5.31mmol), 2,7-디브로모-9,9-디메틸-플루오렌(870mg, 2.47mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(141mg, 0.1727mmol), CuI(141mg, 0.7404mmol)의 용액을 탈기시키고(N₂), 생성된 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(3.73mL, 21.4mmol)을 첨가한다. 최종 혼합물을 밀봉 투브 속에서 질소 대기하에 100°C에서 1시간 동안 교반한다. 상기 반응물을 Ac₂O(25.0mL, 265mmol) 및 피리딘(25mL, 309mmol)을 담고 있는 환저 플라스크에 놓고, 생성된 혼합물을 RT에서 18시간에 걸쳐 교반한다. 이어서, 상기 반응물을 진공에서 농축시키고, 상기 잔류물을 EA(100mL)에 용해시키고, NH₄Cl(3×125mL)로 세척한다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 생성된 혼합물을 EtOAc(20 내지 80%)를 사용하여 BiotageTM SNAP 100g 실리카 겔 카트리지 상에서 정제하여 파아세틸화된 화합물 120(1.36g, 61%)을 담황색 포말형 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 5.60 (dd, J = 10.0, 3.4 Hz, 2H), 5.48 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 5.36 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 5.05 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 12.2, 4.8 Hz, 2H), 4.31 (ddd, J = 10.0, 4.7, 2.0 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.52 (s, 6H). ESI-MS m/z 계산치 902.29974, 실측치 903.73 (M+1)⁺

[1217]

MeOH(27mL)(투명 용액)에 용해된 파아세틸화된 화합물 120, 즉 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-[2-[9,9-디메틸-7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(1.36g, 1.506mmol)에, MeOH 중의 MeONa(0.5M의 3.00mL, 1.50mmol)를 첨가한다. 1시간 후에, 상기 반응 혼합물을 예비세척한 Dowex 50WX4(2.9g 사용됨)로 처리하고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류성 갈색 물질에 MeOH 15mL를 첨가하고, 혼탁액을 초음파처리한 다음 40°C에서 N₂ 하에 1.5시간 동안 교반한다. 상기 혼합물을 RT 아래로 냉각시키고, 냉육에 두고, 여과하여, 표제 화합물을 밝은 베이지색 고체(659mg, 파아세틸화된 중간체로부터 76%)로서 수득한다.

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H). [1], 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.2, 5.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS *m/z* 계산치 566.60, 실측치 567.42 (M+H)⁺

[1219]

화합물 121 내지 화합물 138의 제조

화합물 121 내지 화합물 138은 시판되는 출발 물질을 사용하여 화합물 59에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS <i>m/z</i> (M+H) ⁺
121	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[2-메틸-4-[3-메틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD+DMSO) δ 7.55 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 6H).	555.55
122	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[4-[1-메틸-1-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]에틸]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 4.85 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 3.1, 2.2 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 2H), 3.80 (ddd, J = 9.5, 5.7, 2.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.66 (s, 6H).	569.6
123	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]티에노[2,3-b]티오펜-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 4H), 3.73 (dq, J = 12.3, 6.2 Hz, 4H), 3.62 (dd, J = 11.3, 7.4 Hz, 2H).	513.39
124	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-메틸-4-[2-메틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]페닐]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.39 (s, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H).	555.4

[1222]

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
125	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[1,5- 디메톡시-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)- 3,4,5-트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로 피란-2-일]에티닐]-2- 나프틸]에티닐]-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로 피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 6H), 4.08 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 4H), 3.76 (dd, J = 12.0, 6.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	561.46
126	(2R,3S,4R,5S,6R)-2- (하이드록시메틸)-6-[2-[2-[2- [(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로 피란-2-일]에티닐]-6- 퀴놀릴]에티닐]-6-[트리아이드로피 란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.61 (m, 2H).	502.32
127	(2R,3S,4R,5S,6R)-2- (하이드록시메틸)-6-[2-[2-[2- [(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로 피란-2-일]에티닐]-6-[퀴나졸린-6- 일]에티닐]-6-[트리아이드로피 란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 9.47 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 5.2, 2.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (dd, J = 19.3, 9.7 Hz, 2H).	503.33
128	(2R,3S,4R,5S,6R)-2- (하이드록시메틸)-6-[2-[5-[5-[2- [(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로 피란-2-일]에티닐]-2-티에닐]-2- 티에닐]에티닐]-6-[트리아이드로피 란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.18 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 4H), 4.88 (s, 2H), 3.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 4H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.62 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	539.39
129	(2R,3S,4R,5S,6R)-2- (하이드록시메틸)-6-[2-[2-[2- [(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로 피란-2-일]에티닐]-6-[옥사졸-4- 일]에티닐]-6-[트리아이드로피 란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 8.20 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.99 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.61 (td, J = 9.1, 4.4 Hz, 2H).	442.029

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
130	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[8-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]-5-이소퀴놀릴]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 9.65 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 3.67 (td, J = 9.1, 2.3 Hz, 2H).	502.26
131	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]-2,1,3-벤조티아디아졸-7-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.77 (s, 2H), 4.98 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 4H), 3.75 (dd, J = 12.0, 5.9 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	509.28
132	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]티에노[3,2-b]티오펜-3-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.78 (s, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 2H), 3.80 (ddd, J = 9.4, 5.7, 2.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	513.24
133	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]티에노[3,2-b]티오펜-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.46 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 4H), 3.73 (dq, J = 11.8, 6.0 Hz, 4H), 3.66 - 3.58 (m, 2H).	513.28

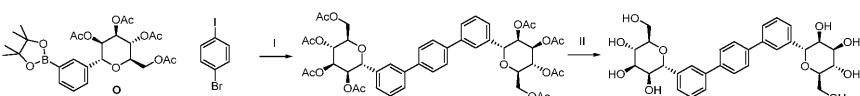
화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
134	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[4-메톡시-5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]-2-피리딜]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.01 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 5H), 3.73 (dt, J = 10.1, 7.1 Hz, 3H), 3.63 (q, J = 9.1 Hz, 2H).	482.39
135	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]파라진-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	N/A	453.28
136	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]-1-나프틸]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	N/A	501.28
137	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[8-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]-1-나프틸]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	N/A	501.28
138	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[5-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]-2-티에닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	N/A	457.36

N/A는 해당 없음을 의미한다.

[1225]

화합물 139의 제조 (방법 A)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-[4-[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]페닐]페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올



[1228]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토록시-6-[3-[4-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토록시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]페닐]페닐]테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트

[1229]

마이크로파 바이알 속에서 CH₃CN(1.9mL) 중의 중간체 O(101mg, 0.188mmol), 1-브로모-4-요오도벤젠(86mg, 0.304mmol), Siliacat DPP-Pd(72mg, 0.018mmol), 탄산세슘(135mg, 0.414mmol)의 혼합물을 100°C에서 10분 동안 마이크로파 처리한다. 생성된 혼합물을 EtOAc 4mL로 희석시키고, 셀라이트 상에서 여과하고, 건조될 때까지 증발시킨다. 상기 잔류물을 후속 단계를 위해 그대로 사용한다.

[1231] 단계 II: 화합물 139

[1232] 단계 I로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[3-[3-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트를 MeOH/MeONa 혼합물을 사용하여 이전에 기재된 바와 같이 탈보호한다.

¹H

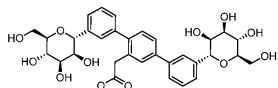
NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 4H), 7.59 (ddd, J = 5.7, 3.8, 2.0 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 4H), 5.04 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 3.4 Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.75 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 2H), 3.55 (ddd, J = 7.8, 5.6, 4.1 Hz, 2H).

[1233]

[1234] 화합물 140의 제조 (방법 A)

[1235] 메틸

2-[2,5-비스[3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]아세테이트



[1236]

[1237] 화합물 140은 화합물 139에 대해 기재된 과정에 따르되 메틸 2-(2,5-디브로모페닐)아세테이트를 출발 물질로서 사용하여 제조한다.

¹H NMR (400 MHz,

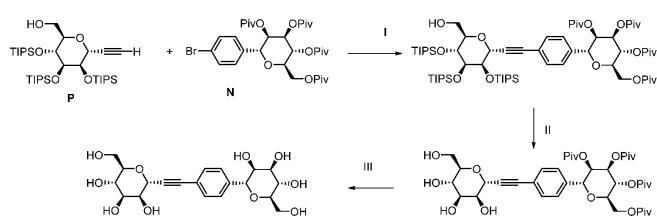
CD₃OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 4H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 3.87 - 3.81 (m, 4H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.57 - 3.49 (m, 2H). ESI-MS *m/z* (M+1)⁺

[1238]

627.4

[1239] 화합물 141의 제조 (방법 F)

[1240] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1241]

[1242] 단계 I: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-(((2R,3R,4R,5R,6R)-6-(하이드록시메틸)-3,4,5-트리스((트리이소프로필실릴)옥시)테트라하이드로-2H-페란-2-일)에티닐)페닐)-6-((페발로일옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트)

[1243]

바이알을 DMF(2.500mL) 중의 중간체 N(100mg, 0.153mmol), 중간체 P(113mg, 0.168mmol)로 충전한다. 생성된 혼합물을 탈기시킨다. PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂(15.8mg, 0.0193mmol) 및 CuI(8.7mg, 0.046mmol)를 첨가하고, 다시 탈기시킨 다음 Et₃N(64μl, 0.46mmol)을 첨가한다. 바이알을 캡핑시키고, 90°C에서 밤새 교반한다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 통과시키고, 잔류성 용매를 감압하에 제거한다. 조 혼합물을 후속 단계에서 추가로 정제하지 않고서 사용한다(201mg, 0.163mmol).

[1244] 단계 II: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((페발로일옥시)메틸)-6-(4-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)에티닐)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트)

[1245] THF(2.1mL) 중의 단계 I로부터의 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((4-(((2R,3R,4R,5R,6R)-6-(하이드록시메틸)-3,4,5-트리스((트리이소프로필실릴)옥시)테트라하이드로-2H-페란-2-일)에티닐)페닐)-6-((페발로일옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트)(187mg, 0.152mmol)의 용액에 TBAF(1M의 607 μ l, 0.607mmol)를 첨가한다. 생성된 혼탁액을 밤새 RT에서 교반한다. THF(1.5mL)로 추가로 회석시키고, Amberlyst Ca²⁺(500mg) 및 Amberlyst A-15 H(500mg)(예비세척함, H₂O 및 THF)로 처리한다. 혼탁액을 1.5시간 동안 교반한 다음 여과하고, MeOH의 일부로 세척한다. 용매를 제거하고, 조 혼합물을, 정제하지 않고서 후속 단계에서 사용한다.

[1246] 단계 III: 화합물 141

[1247] MeOH(2mL) 중의 단계 II로부터의 (2R,3R,4R,5R,6R)-2-((페발로일옥시)메틸)-6-(4-(((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)에티닐)페닐)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트)의 조 혼합물에 MeONa(0.5M의 607 μ l, 0.304mmol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. AcOH(17 μ l, 0.30mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 진공하에 농축시킨다. 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(7.6mg)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 - 7.40 (m, 4H), 4.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.88 - 3.76 (m, 4H), 3.76 - 3.68 (m, J = 5.6, 3.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 3.47 (td, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H). ESI-MS *m/z* 계산치 426.41, 실측치 (M+1)⁺ 427.39

[1248]

[1249] 화합물 142 내지 화합물 145 및 화합물 148의 제조

[1250]

화합물 142 내지 화합물 145, 화합물 148은 화합물 141에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
142	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 3.76 (m, 3H), 3.72 (dd, J = 11.6, 5.3 Hz, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 2.41 (s, 3H).	441.39
143	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[2-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.93 - 4.88 (m, 2H), 4.35 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).	441.39
144	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[2-플루오로-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 7.4, 2.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H).	445.41
145	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[2-메톡시-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.05 - 3.93 (m, J = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 - 3.80 (m, 3H), 3.76 - 3.60 (m, 3H), 3.55 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H).	457.36

[1251]

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
148	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[2-메틸-3-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.50 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.56 (s, 3H).	441.35

[1252]

[1253]

화합물 146의 제조 (방법 D)

[1254]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]-1H-인돌-6-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올



[1255]

2,5-디요오도아닐린(37mg, 0.11mmol) 및 Pd(PPh₃)₄(12mg, 0.011mmol)를 유리 바이알에 충전하고, 바이알을 캡핑

시키고, 탈기시키고(진공에 이어 N₂, 3×), 중간체 M의 용액(DMF 중의 0.53M 용액 400 μ l, 0.22mmol)을 첨가한 다음 DIPEA(300 μ l, 1.72mmol)를 첨가한다. 다시 탈기시킨 다음 예열된 오일욕(60°C)으로 옮기고, 밤새 교반한다. 생성된 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC로 정제한다. 목적하는 물질을 함유하는 분획들을 합하고, 동결 건조시켜, 표제 화합물(4.2mg, 8% 수율)을 담황색의 솜털형 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

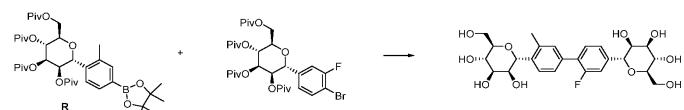
7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 5.25 - 5.13 (m, 1H), 4.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 3.3, 2.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.35 - 3.23 (m, 1H). ESI-MS *m/z* 계산치 465.16348, 실측치(M+1)⁺ 466.47

[1257]

화합물 150의 제조 (방법 A)

[1259]

(2R, 2'R, 3S, 3'S, 4R, 4'R, 5S, 5'S, 6R, 6'R)-6, 6'-(2-플루오로-3'-메틸-[1, 1'-비페닐]-4, 4'-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3, 4, 5-트리올)



[1260]

2-메틸THF(2.7mL) 중의 [(2R, 3R, 4R, 5R, 6R)-6-(4-브로모-3-플루오로-페닐)-3, 4, 5-트리스(2, 2-디메틸프로파노일옥시)테트라하이드로페란-2-일]메틸 2, 2-디메틸프로파노에이트(90.2mg, 0.134mmol; 중간체 N에 대해 기재된 과정에 따르되 1-브로모-2-플루오로-4-요오도벤젠을 출발 물질로서 사용하여 제조함) 및 중간체 R(96.0mg, 0.134mmol)의 용액에 3-(2-디사이클로헥실포스파닐페닐)-2, 4-디메톡시-벤젠설폰산(나트륨 염)(13.8mg, 0.0268mmol), Pd(OAc)₂(3.0mg, 0.013mmol)(MeTHF 0.25mL에 예비혼합함), K₂CO₃(2M의 335 μ l, 0.669mmol)을 순차적으로 첨가하고, 상기 혼합물을 40°C에서 밤새 교반한다. 생성된 혼합물을 AcOEt(10mL) 및 물(5mL)로 희석시키고, 충들을 분리하고, 수성 층을 AcOEt 10mL로 역 추출한다. 상기 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시킨다. 상기 잔류물을 MeOH(2mL)에 용해시키고, MeONa(MeOH 중의 0.5M의 1.0mL, 0.5mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 RT에서 교반한다. AcOH(30.5 μ l, 0.536mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, 상기 잔류물을 역상 제조용 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(12.4mg, 18%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 5.14 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 4.1, 3.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.57 (m, 3H), 2.49 (s, 3H). ESI-MS *m/z* 계산치 510.51, 실측치(M+1)⁺ 511.42

[1262]

화합물 147, 화합물 149 및 화합물 151의 제조

[1264]

화합물 147, 화합물 149 및 화합물 151은 화합물 150에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
147	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-메톡시-4-[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.05 (dt, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 6.2, 3.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 3.52 (ddd, J = 6.8, 5.1, 3.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H).	522.25
149	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[3-메틸-4-[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 6.3, 5.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.28 (dt, J = 6.2, 3.6 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.61 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).	N/A
151	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[3-메톡시-4-[[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.65 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (dt, J = 8.1,	N/A

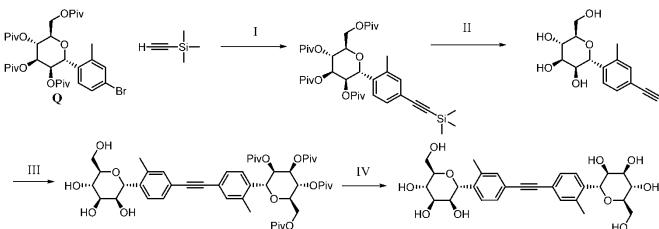
[1265]

[1266]

화합물 152의 제조 (변형된 방법 B)

[1267]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-메틸-4-[2-[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]에티닐]페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올



[1268]

[1269]

단계 I:
[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[2-메틸-4-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]테트라하이드로피란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트

[1270]

캡핑되고 N₂로 수세된, 중간체 Q(259mg, 0.389mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(33mg, 0.040mmol) 및 CuI(21mg, 0.11mmol)로 충전된 유리 바이알에서 DMF(2.6mL), 에티닐(트리메틸)실란(275μL, 1.95mmol) 및 Et₃N(270μL, 1.94mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 예열된(80°C) 오일욕으로 옮기고, 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 RT 아래로 냉각시키고, EtOAc 및 포화 수성 NH₄Cl(각각 10mL)로 회색시킨다. 상기 유기 층들을 분리하고, 포화 수성 NH₄Cl(2×5mL), 염수(5mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, EtOAc를 사용하여 2g 실리카 카트리지를 통과시킨다. 상기 여액을 농축시킨 다음 용출제로서 Hex 중의 EtOAc, 0 내지 20%의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 10g 실리카 카트리지로 정제한다. 목적하는 분획들을 합하고, 농축시켜, 표제 화합물(246mg, 93% 수율)을 황색 밤포체로서 수득한다.

- [1271] 단계 II: (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(4-에티닐-2-메틸-페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올

[1272] MeOH(2.5mL) 중의 단계 I로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[2-메틸-4-(2-트리메틸실릴에티닐)페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(244mg, 0.355mmol)의 용액에 MeOH 중의 MeONa(0.5M의 2.1mL, 1.1mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 예열된(60°C) 오일욕으로 옮긴다. 3시간 동안 교반한 후에, 상기 반응 혼합물을 RT 아래로 냉각시키고, 예비세척한 Dowex 50WX4-400 수지로 처리하고, 여과하고, MeOH의 일부로 세척한다. 합한 여액을 농축시키고, 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 MeOH, 0 내지 20%의 구배를 사용하여 bond elut 5g 실리카 카트리지 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 합한 분획을 농축시켜, 표제 화합물(90mg, 91% 수율)을 호박색 포말형 고체로서 수득한다.

[1273] 단계 III: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[2-메틸-4-[2-[3-메틸-4-(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]에티닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트

[1274] 캡핑되고 N₂로 수세된 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(4-에티닐-2-메틸-페닐)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올(35.0mg, 0.12mmol), 중간체 Q(70.0mg, 0.105mmol), CuI(10mg, 0.053mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(10mg, 0.014mmol)로 충전된 유리 바이알에서 DMF(0.7mL) 및 DIEA(55μL, 0.32mmol)를 첨가한다. 바이알을 탈기시키고, 예열된 오일욕(90°C)으로 옮기고, 1시간 동안 교반하고, RT로 서서히 냉각시키고, 밤새 정치시킨다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NH₄Cl(각각 10mL)로 희석시키고, 여과한다. 층들을 분리하고, 수성층을 EtOAc(5mL)로 역 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 NH₄Cl 포화 용액(5mL), 염수(5mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 조 생성물을, 용출제로서 CH₂Cl₂ 중의 MeOH, 0 내지 20%의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 10g 실리카 카트리지 상에서 정제한다. 합한 분획을 농축시켜, 표제 화합물(28mg, 31% 수율)을 핑크색을 띤 갈색 고체로서 수득한다.

[1275] 단계 IV: 화합물 152

[1276] 단계 II에 기재된 프로토콜을 사용하여 단계 III으로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[2-메틸-4-[2-[3-메틸-4-[2-(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]에티닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(28mg, 0.32mmol)를 탈보호시켜, 표제 화합물(17mg, 94% 수율)을 회백색의 솜털형 고체로서 수득한다(조 생성물을 H₂O/MeCN 혼합물(20% MeCN)에 재용해시키고, 동결-건조시킨 후).

[1277] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 5.11 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 7.0, 3.3 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 5.5, 4.3 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 2.46 (s, 6H). ESI-MS m/z 계산치 530.2152, 실측치 531.55 (M+)⁺

[1278] 화합물 155의 제조 (방법 A)

[1279] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-메틸-4-[2-메틸-6-[3-메틸-4-[2-(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]-3-페리딜]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올

[1280]

[1281] 단계 I: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-(5-브로모-6-메틸페리딜-2-일)-2-메틸페닐)-6-((페발로일옥시)메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올

드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트)

[1282] 5mL 마이크로파 바이알을 CH_3CN (2.0mL) 중의 중간체 R(150mg, 0.209mmol), 3,6-디브로모-2-메틸-페리딘(43.8mg, 0.174mmol), Siliacat DPP-Pd(70mg, 0.017mmol) 및 Cs_2CO_3 (171mg, 0.523mmol)로 충전한다. 상기 바이알을 질소하에 캡핑시키고, 마이크로파에서 130°C에서 30분 동안 조사한다. 상기 반응 혼합물을 EtOAc 로 희석시키고, 500mg 실리카 카트리지에 통과시키고, EtOAc 로 용출시킨다. 생성된 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔류물(159mg)을 후속 단계에서 그대로 사용한다.

[1283] [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[2-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트는 중간체 B 및 중간체 N에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

[1284] 단계 II:

[1285] 5mL 마이크로파 바이알을 CH_3CN (2.7mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-[4-(5-브로모-6-메틸-2-페리딜)-2-메틸-페닐]-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(130mg, 0.1709mmol), 중간체 R(123mg, 0.171mmol), Siliacat DPP-Pd(68.4mg, 0.0171mmol) 및 Cs_2CO_3 (167.0mg, 0.513mmol)의 조 혼합물로 충전한다. 바이알을 질소하에 캡핑시키고, 마이크로파에서 130°C에서 30분 동안 조사한다. 상기 반응 혼합물을 500mg 실리카 카트리지에 통과시킨 EtOAc 로 희석시키고, EtOAc 로 용출시킨다. 잔류성 혼합물을 감압하에 농축시켜, 표제 화합물의 조 혼합물을 수득하고, 이를 후속 단계에서 그대로 사용한다.

[1286] 단계 III: 화합물 155

[1287] 잔류물을 MeOH (1.30mL)에 용해시킨다. MeONa (46.2mg, 0.855mmol)를 상기 용액에 첨가하고, 후자를 RT에서 48시간 동안 교반되도록 한다. AcOH (58 μl , 1.03mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 용매를 감압하에 제거한다. 이어서, 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(12.6mg, 12%)을 수득한다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.83 - 7.72 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 18.0, 8.1 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 5.16 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.27 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 2H), 4.07 - 3.92 (m, 4H), 3.89 - 3.81 (m, 2H), 3.76 (dt, J = 11.9, 3.5 Hz, 2H), 3.65 - 3.53 (m, J = 11.1, 8.0, 4.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). LC-MS:m/z = 598.59 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1288] 화합물 153, 화합물 154 및 화합물 157의 제조

[1290]

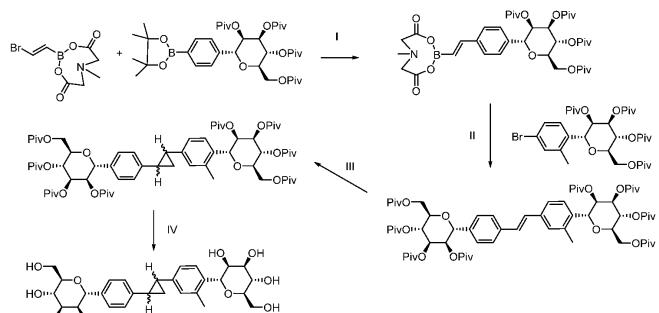
화합물 153, 화합물 154 및 화합물 157은 화합물 155에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9.09 (s, 2H), 7.92 (m, 4H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 5.7, 4.3 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 3.61 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H).	LCMS m/z (M+H) ⁺
153	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-메틸-4-[5-[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]페라진-2-일]페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 9.09 (s, 2H), 7.92 (m, 4H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 2H), 4.02 (m, 4H), 3.85 (dd, J = 5.7, 4.3 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 3.61 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 6H).	585.57
154	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-메틸-4-[6-[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]-2-페리딜]페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.88 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 2H), 4.08 - 3.92 (m, 4H), 3.84 (t, 2H), 3.76 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 3.58 (dt, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H).	584.59
157	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-메틸-4-[6-[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]-3-페리딜]페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.88 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.28 (dd, J = 6.4, 3.3 Hz, 2H), 4.08 - 3.92 (m, 4H), 3.84 (t, 2H), 3.76 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 2H), 3.58 (dt, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 6H).	584.63

[1291]

화합물 156의 제조

2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[4-[2-[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]페닐]사이클로프로필]페닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올



[1294]

단계 I: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-((E)-2-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥스아자보로칸-2-일)비닐)-6-((페발로일옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트)

[1295]

단계 II: (2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]테트라하이드로페란-2-일메틸 아세테이트(200mg, 0.374mmol), 2-[((E)-2-브로모비닐]-6-메틸-1,3,6,2-디옥스아자보로칸-4,8-디온(118mg, 0.449mmol)을 함유하는 바이알에 질소 대기하에 C₃₄H₂₈Cl₂FeP₂Pd(27.4mg, 0.0374mmol) 및 K₃PO₄(238.4mg, 1.123mmol)를 첨가한다. CH₃CN(5.5mL)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, RT에서 3일 동안 교반되도록 한다. 상기 혼합물을 실리카 젤 패드에 통과시키고, 용매를 제거하여, 표제 화합물의 조 혼합물(104mg, 0.1765mmol)을 수득하고, 이를 후속 단계에서 그대로 사용한다.

[1296]

단계 III: (2R,3R,4R,5R,6R)-2-(4-((E)-3-메틸-4-((2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(페발로일옥시)-6-((페발로일옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-2-일)스티릴)페닐)-6-((페발로일옥시)메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-

트리일 트리스(2,2-디메틸프로파노에이트)

[1298] [(2R,3R,4R,5R,6R)-6-(4-브로모-2-메틸-페닐)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(119.0mg, 0.1777mmol), [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[4-[(E)-2-(6-메틸-4,8-디옥소-1,3,6,2-디옥스아자보로칸-2-일)비닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(104.7mg, 0.1777mmol), C₃₄H₂₈Cl₂FeP₂Pd(130.0mg, 0.1777mmol), K₃PO₄(113.2mg, 0.5331mmol)를 함유하는 바이알에 질소 대기하에 CH₃CN(1.2mL) 및 물(251μl)을 첨가한다. 상기 바이알을 밀봉하고, RT에서 24시간 동안 교반되도록 한다. 상기 혼합물을 실리카 패드, (CH₂Cl₂ 및 EtOAc)에 통과시키고, 용매를 제거하고, 상기 잔류물을, Hex 중의 (0 내지 80%) EtOAc를 용매로서 사용하여 정제하여, 표제 화합물(46.5mg, 26%)을 수득한다.

[1299] 단계 III: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[4-[(E)-2-[3-메틸-4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)메틸]테트라하이드로페란-2-일]비닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로판

[1300] 0°C에서 CH₂Cl₂(1.2mL) 중의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[2-메틸-4-[(E)-2-[4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]비닐]페닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 2,2-디메틸프로파노에이트(46.0mg, 0.0450mmol) 및 팔라듐 아세테이트(3.0mg, 0.014mmol)의 용액에 디아조메탄의 용액(0.5M의 9.0mL, 4.5mmol)을 적가하고, 완전히 전환될 때까지 용액을 교반한다. LCMS 결과, 생성물로 완전히 전환된 것으로 나타났다. 생성된 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜, 표제 화합물의 조 혼합물로서 수득하고, 이를 후속 단계에서 그대로 사용한다.

[1301] 단계 IV: 화합물 156

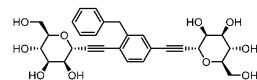
[1302] 잔류물을 MeOH(1.4mL)에서 희석시키고, MeONa(0.5M의 540μl, 0.270mmol)를 첨가한다. 상기 용액을 RT에서 72시간 동안 교반되도록 한다. AcOH(13μl, 0.23mmol)를 첨가하고, 휘발 물질을 감압하에 제거하고, 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(4.2mg, 17%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.34 (dd, J = 18.6, 8.3 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.01 - 6.86 (m, J = 5.1 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H), 4.01 - 3.86 (m, J = 18.7, 9.0, 5.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 3.77 - 3.67 (m, J = 16.5, 5.9 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.17 - 2.01 (m, J = 14.5, 6.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.29 (m, 2H). LC-MS:m/z = 533.52 (M+H⁺).

[1303]

[1304] 화합물 158의 제조 (방법 D)

[1305] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3-벤질-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]페닐]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1306]

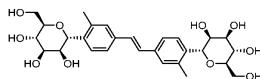
[1307] 화합물 158은 화합물 59에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.00 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 8H), 3.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H). LC-MS:m/z (M+H)⁺ = 541.5

[1308]

[1309] 화합물 159의 제조 (방법 B)

[1310] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-메틸-4-[(E)-2-[3-메틸-4-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]페닐]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1311]

화합물 159는 화합물 156에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

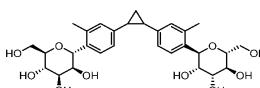
¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 7.11 (s, 2H), 5.09 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 2H), 4.04 - 3.92 (m, J = 11.9, 7.5 Hz, 4H), 3.82 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.9, 3.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.46 (s, 6H).

[1313]

화합물 160의 제조 (방법 B)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-메틸-4-[2-[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]사이클로프로필]페닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1316]

화합물 160은 화합물 156에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

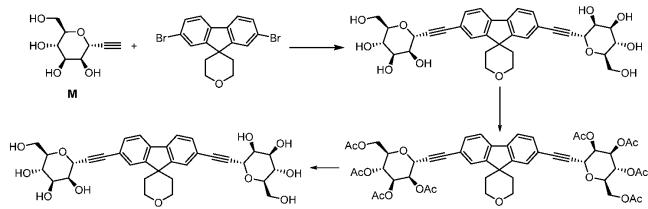
(400 MHz,

CD₃OD) δ 7.37 - 7.27 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 - 6.89 (m, J = 4.7 Hz, 4H), 5.06 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.24 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 2H), 4.01 - 3.87 (m, J = 18.7, 9.0, 5.1 Hz, 4H), 3.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.12 - 2.02 (m, J = 7.3 Hz, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H).

[1318]

화합물 162의 제조 (방법 D)

(2R,2'R,3S,3'S,4R,4'R,5S,5'S,6R,6'R)-6,6'-(2',3',5',6'-테트라하이드로스페로[플루오렌-9,4'-페란]-2,7-디일)비스(에틸-2,1-디일)비스(2-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-페란-3,4,5-트리올)



[1321]

단계 I: 조 화합물 162

DMF(168.0mL) 중의 2,7-디브로모스페로[플루오렌-9,4'-테트라하이드로페란](12.00g, 30.45mmol) 및 중간체 M(16.02g, 85.14mmol)의 혼합물을 상기 반응 혼합물 중에서 질소를 베블링시킴으로써 5분 동안 탈기시킨다. Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(1.680g, 2.296mmol) 및 CuI(1.685g, 8.849mmol)를 첨가하고, 질소를 상기 반응 혼합물 중에서 5분 동안 1회 이상 베블링시킨다. 이어서, 디이소프로필 에틸 아민(42.0mL, 241mmol)을 첨가하고, 최종 혼합물을 질소 대기하에 100°C에서 1시간 동안 교반한다. 생성된 반응 혼합물을 35°C로 냉각시키고, 물(336.0mL)을 적가한다. 생성된 진적색 혼합물을 밤새 RT에서 교반하고, 생성된 침전물을 여과하고(ML1), 물 100mL로 세척한다. 생성된 조 오렌지색 고체를 250mL RBF에 옮기고, 메탄올 60mL에서 30분 동안 분쇄한다. 생성된 고체를 여과에 의해 분리하고, 진공 오븐에서 밤새 45°C에서 건조시킨다. 표제 화합물을 추가로 정제하기 위해, 후자를 과아세틸화시키고(단계 2), 섬광 크로마토그래피하고, 탈아세틸화시킨다(단계 3).

[1324]

단계 II: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[2-[7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-테트라하이드로페란]-2-일]에티닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트.

[1325] 단계 1로부터의 조약한 고체(13.77g)에 DMAP(276mg, 2.26mmol) 및 피리딘(69mL)을 첨가한다. 생성된 혼합물(갈색 혼탁액)을 냉/수 욕에서 0°C로 냉각시키고, Ac₂O(25.6mL, 271mmol)를 온도를 20°C 미만으로 유지시키면서 10분에 걸쳐 적가한다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한다. 생성된 진갈색 용액을 CH₂Cl₂(100mL) 및 물(75mL)로 희석시키고, 15분 동안 교반한 다음 2N HCl(~475mL)를 첨가하고, 냉/수 욕으로 5분 동안 교반하여 발열을 조절한다. 수용액을 분리하고, CH₂Cl₂(2×75mL)로 역-추출하고, 합한 유기 추출물을 2N HCl(75mL, 염수를 첨가하여 분리를 도움)로 다시 한번 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오렌지색 유리질 고체 20.78g을 수득한다. 상기 고체를 최소량의 CH₂Cl₂에 용해시키고, 실리카 젤 75mL에 흡착시키고, Hex/EtOAc(100% Hex 1 CV, 0 내지 85% EA/hex 16 CV, 85% EA/hex 4 CV)의 구배를 사용하여 BiotageTM SNAP 340g 실리카 카트리지를 사용하여 정제한다. 목적하는 화합물을 함유하는 분획들을 합하고, 밤새 RT에서 4.5g의 SiliaMet[®] Thiol로 처리하여 미량의 팔라듐을 제거한다. 생성된 혼합물을 여과하고, 건조될 때까지 농축시켜, 표제 화합물 16.87g을 수득한다.

[1326] 단계 III: 화합물 162

[1327] 단계 II로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시]-6-[2-[7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시]-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-테트라하이드로페란]-2-일]에티닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트(15.37g, 16.27mmol)를 MeOH(344mL)에 용해시키고, MeONa(MeOH 중의 25%w/w 290μL, 1.30mmol)를 첨가한다. 도달하는 최종 pH는 9이다. 상기 반응물을 RT에서 18시간 동안 교반한다. 생성된 혼탁액(백색 고체)을 여과하고, 고체를 8용적의 MeOH로 세척한다. 백색 고체를 진공 오븐에서 40°C에서 밤새 건조시켜, 표제 화합물을 1.6%의 모노-아세테이트 불순물을 함유하는 베이지색 고체(9.38g, 15.03mmol)로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ

7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 4.98 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.78 - 4.67 (m, 4H), 4.50 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (q, J = 5.2 Hz, 0H), 4.00 (dd, J = 7.1, 3.8 Hz, 4H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.65 (m, 4H), 3.60 (ddd, J = 8.8, 6.3, 2.0 Hz, 2H), 3.48 (dt, J = 12.0, 6.2 Hz, 2H), 3.40 (td, J = 9.3, 5.9 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 5.3 Hz, 0H), 2.03 (s, 0H), 1.81 (dd, J = 7.3, 3.8 Hz, 4H). LC-MS:m/z = 609.57

(M+H)⁺

[1328]

[1329] 화합물 161, 화합물 162 및 화합물 164의 제조

[1330] 화합물 161, 화합물 162 및 화합물 164는 시판되는 디브로모 플루오렌 유도체를 사용하여 화합물 120에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
161	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[5,5-디옥소-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]디벤조티오펜-3-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	N/A	589.16
163	2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]플루오렌-9-온 옥심	(400 MHz, CD3OD) δ 8.48 (d, J = 33.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.66 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 27.9, 7.7 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	568.43
164	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-페닐-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-3-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 8.31 (s, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.48 (m, 5H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 4H), 3.88 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 2H).	616.43

[1331]

화합물 165 내지 화합물 170의 제조

[1333]

화합물 165 내지 화합물 170은 적합한 중간체를 사용하여 화합물 113에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물 / 중간체	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
165	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-하이드록시-9-이]소프로필-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.7, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.41 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	597.32
166	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-에틸-9-하이드록시-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 0.42 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	583.31
167	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-하이드록시-9-페닐-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.32 - 7.18 (m, 7H), 4.82 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.94 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 11.5, 6.0 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 9.4 Hz, 2H).	631.19

[1334]

화합물 / 중간체	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M ⁺ H) ⁺
168	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[9-하이드록시-9-프로필]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.02 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 0.74 (s, 5H).	597.32
169	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[9-하이드록시-9-이소부틸]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.02 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 3.95 (dt, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.12 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.95 (td, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 0.51 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	611.4
170	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[9-하이드록시-9-(3-메톡시페닐)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD3OD) δ 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.99 - 3.94 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 4H), 3.79 - 3.65 (m, 7H), 3.58 (t, J = 9.5 Hz, 2H).	661.19

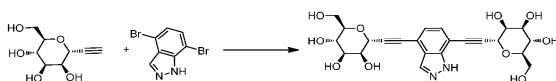
[1335]

[1336]

화합물 171의 제조 (방법 D)

[1337]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]-1H-인디졸-4-일]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5,5-트리올



[1338]

[1339]

캡핑되고 탈기된(진공에 이어 질소 수소, 2회) 시판 4,7-디브로모-1H-인다졸(35.0mg, 0.127mmol) 및 Pd(PPh_3)₄(18.0mg, 0.0156mmol)로 충전된 반응 투브에 중간체 M을 DMF(0.53M의 500 μl , 0.265mmol) 및 DIPEA(500 μl) 중의 용액으로서 첨가한다. 반응 투브를 다시 탈기시키고, 예열된(80°C) 오일욕으로 옮기고, 48시간 동안 교반한다. RT 아래로 냉각시킨 후에, 상기 반응 혼합물을 200mg Si-DMT 카트리지를 통과시키고, MeOH의 일부로 세정하고, 역상 HPLC로 정제한다. 분획을 동결-건조시켜, 표제 화합물(12.6mg, 20% 수율)을 솜털형 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.50 (d, J =

7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 4.04 - 3.83 (m, 6H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H). ESI-MS m/z:

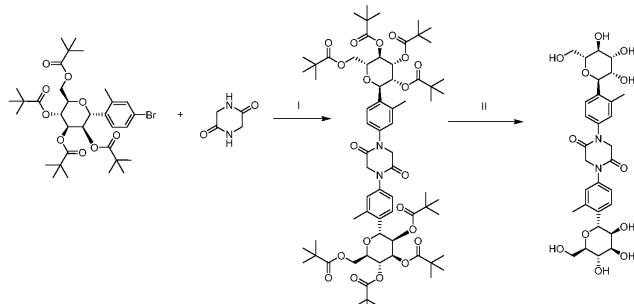
[1340]

[1341]

화합물 172의 제조:

[1342]

1,4-비스[3-메틸-4-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]피페라진-2,5-디온



[1343]

[1344]

단계 I: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-[2-메틸-4-[4-[3-메틸-4-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(2,2-디메틸프로파노일옥시)-6-(2,2-디메틸프로파노일옥시메틸)테트라하이드로페란-2-일]페닐]-2,5-디옥소-피페라진-1-일]페닐]테트라하이드로페란-2-일]

[1345]

캡핑되고 탈기된(진공에 이어 질소 수세, 3×) 중간체 Q(213mg, 0.318mmol), 피페라진-2,5-디온(12.6mg, 0.110mmol), CuI(7.8mg, 0.0410mmol) 및 K₂CO₃(50.0mg, 0.362mmol)로 충전된 반응 튜브에 탈기된 DMF(1mL)를 첨가하고 이어서 N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민(8.0μl, 0.075mmol)을 첨가한다. 반응 튜브를 다시 탈기시키고, 예열된(110°C) 오일욕으로 끓기고, 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 RT 아래로 냉각시키고, EtOAc(5mL)로 희석시키고, NH₄Cl 포화 수용액(2×5mL), H₂O(2mL), 염수(2mL)로 순차적으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, EtOAc를 사용하여 500mg 실리카 카트리지를 통과시킨다. 상기 여액을 농축시키 다음 용출제로서 Hex 중의 EtOAc, 0 내지 100%의 구배를 사용하여 Biotage™ SNAP 10g 실리카 카트리지 상에서 섬광 크로마토그래피로 정제한다. 분획들을 합하고, 농축시켜, 표제 화합물(40mg, 28% 수율)을 백색 결정성 고체로서 수득한다.

[1346]

단계 II: 화합물 172

[1347]

MeOH(1.4mL) 중의 상기 단계 I로부터의 중간체(38.0mg, 0.0294mmol)의 용액에 MeOH 중의 MeONa의 용액(0.5M의 90μl, 0.0450mmol)을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 교반한 다음 MeOH(3×1mL)의 일부로 세척하여 예비세척된 (MeOH) 1g SCX-2 카트리지를 통과시킨다. 합한 여액을 농축시키고, H₂O/MeCN 혼합물(20% MeCN)에 재용해시키고, 동결-건조시켜, 표제 화합물(19mg, 96% 수율)을 솜털형 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

δ 7.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 4H), 5.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.20 (dd, J = 7.0, 3.2 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 2H), 4.00 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.75 (dd, J = 11.9, 3.8 Hz, 2H), 3.63 (dt, J = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H). ESI-MS m/z: 619.6 (M+)⁺

[1348]

[1349]

화합물 173 및 화합물 174의 제조

[1350]

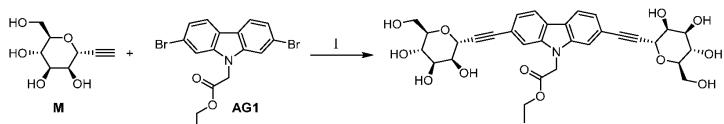
화합물 173 및 화합물 174는 시판 출발 물질을 사용하여 화합물 59에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 1시간 동안 교반한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.44 - 4.34 (m, 3H), 4.01 (ddd, J = 12.5, 6.2, 2.7 Hz, 4H), 3.88 (ddd, J = 9.4, 4.3, 2.1 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.72 (s, 6H).	LCMS m/z (M+H) ⁺
173	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-[3-(디메틸아미노)-2-하이드록시-프로필]-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-3-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	641.36	
174	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(2,3-디하이드록시프로필)-6-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-3-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	614.32	

[1351]

[1352] 화합물 175의 제조 (방법 D)

[1353] 에틸 2-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]아세테이트



[1354]

[1355] 단계 I: 화합물 175

[1356] DMF(800.0 μ l) 중의 중간체 AG1(200mg, 0.49mmol) 및 M(0.53M의 1.96mL, 1.036mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(26.2mg, 0.032mmol), CuI(27.8mg, 0.146mmol)의 혼합물을 탈기시킨다(진공/N₂). 생성된 혼합물에 DIPEA(678 μ l, 3.89mmol)를 첨가하고, 탈기시킨다. 상기 반응 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 2시간 45분 동안 가열하고, 고진공하에 농축시키고, DMSO(1.5mL)에 용해시키고, C18 Samplet에 충전하고, 상기 잔류물을, 용출제로서 물 중의 CH₃CN(10% 내지 45%, 12.5 CV)의 구배로 IsoleraTM 정제 시스템의 50g C-18 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여 농축시킨 후 표제 화합물(140mg, 42%)을 담황색 고체로서 수득한다.

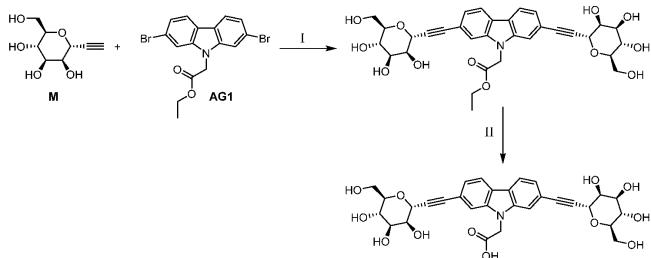
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.32 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.64 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1357]

ESI-MS m/z 계산치 625.21594, 실측치 626.56 (M+1)⁺.

[1358] 화합물 176의 제조 (방법 D)

[1359] 2-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]아세트산



[1360]

단계 I: 화합물 176

[1362]

EtOH(2mL) 및 H₂O(1.5mL) 중의 에틸 2-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸]테트라하이드로페란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]아세테이트(화합물 175, 140mg, 0.205mmol)의 혼합물에 수성 NaOH(10%w/v의 250 μ l, 0.6250mmol)를 첨가한다. 최종 혼합물을 밀봉 투브 속에서 80°C에서 1시간 동안 가열한다(LC-MS 결과, 깨끗한 생성을 나타내었다). 반응 혼합물을 pH 4 내지 5로 될 때까지 DOWEX 50WX4 수소 형태 수지로 켄칭시키고, 이로서 젤이 형성되며, 젤이 용해될 때까지 물-메탄올(10mL)로 희석시키고, 여과 제거하고, 농축시키고, 물 및 CH₃CN에 용해시키고, 동결건조시켜, 표제 화합물(112mg, 88.7%)을 담황색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04

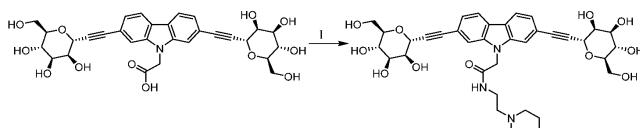
(d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.64 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.64 (s, 4H). (C1-H 양성자는 블 퍼크 아래에 있다). ESI-MS m/z 계산치 597.18463, 실측치 598.59 (M+1)⁺.

[1363]

화합물 177의 제조 (방법 D)

[1365]

2-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸]테트라하이드로페란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]-N-[2-(4-메틸페페라진-1-일)에틸]아세트아미드



[1366]

DMF(0.3mL) 중의 2-(4-메틸페페라진-1-일)에탄아민(7.7mg, 0.054mmol) 및 Et₃N(20 μ l)의 교반 용액에 DMF(0.4mL) 중의 화합물 176 및 HATU(23mg, 0.061mmol)의 예비혼합된 용액을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하고, 상기 혼합물을 역상 HPLC로 바로 정제하여, 표제 화합물(16mg, 40% 수율)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (brs, 1H), 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.36 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.76 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 4H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 11.7, 6.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 12.1, 6.2 Hz, 2H), 2.40 - 2.16 (m, 10H), 2.11 (s, 3H). ESI-MS m/z 계산치 722.3163, 실측치 723.71 (M+1)⁺.

[1368]

화합물 178 내지 화합물 181의 제조.

[1369]

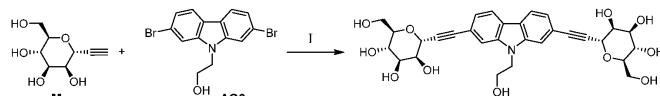
화합물 178 내지 화합물 181은 적합한 시판 출발 물질을 사용하여 화합물 177에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.8, 6.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.59 (m, 6H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.81 (s, 6H). [1]	LCMS m/z (M+H) ⁺
178	2-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]-N-(2-모르폴리노에틸)아세트아미드	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.61 (m, 12H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.52 (s, 3H) 및 용매 피크 아래에 있는 2 개의 양성자	710.69
179	2-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]-1-(4-메틸피페라진-1-일)에타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.61 (m, 12H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.52 (s, 3H) 및 용매 피크 아래에 있는 2 개의 양성자	680.67
180	2-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]-1-모르폴리노에타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.87 (ddd, J = 11.6, 7.1, 2.2 Hz, 4H), 3.83 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 6H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.59 - 3.55 (m, 2H). [1]	667.36
181	2-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]-N,N-디메틸아세트아미드	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).	625.37

[1371]

화합물 182의 제조 (방법 D)

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(2-하이드록시메틸)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올



[1374]

DMF(215 μ l) 중의 중간체 AG2(60mg, 0.15mmol) 및 M(0.53M의 588 μ l, 0.311mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(7.9mg, 0.01mmol), CuI(8.4mg, 0.044mmol)의 혼합물을 탈기시킨다(진공/N₂). 생성된 혼합물에 DIPEA(204 μ l, 1.17mmol)를 첨가하고, 탈기시킨다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 N₂ 하에 가열하고, 금속-스캐бин 저 카트리지(Si-DMT; Si11cycle; SPE-R79030B-06P)를 통과시킨다, DMF(0.5mL)로 세척한다. 생성된 여액을 고진공하에 농축시킨다, DMSO에 용해시키고, 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(24mg, 28%)을 담황색 고체로서 수득한다.

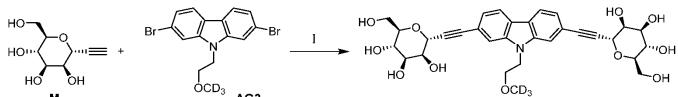
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.91 - 4.89 (m, 2H), 4.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 6H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (t, J = 9.4 Hz, 2H). ESI-MS m/z 계산치 583.2054, 실태치 584.54 (M+1)⁺.

[1376]

화합물 183의 제조 (방법 D)

[1378]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-[2-(트리듀테리오메톡시)에틸]-7-[2-[2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]카바졸-2-일]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1379]

[1380]

화합물 183은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 AG3(63mg, 0.15mmol) 및 M(0.53M의 590.0μl, 0.313mmol)을 사용하여 제조한다. 표제 화합물을 용액으로부터 석출됨에 따라 역상 HPLC로 정제한 후 여과에 의해 백색 고체로서 분리한다(16.7mg, 19%).

[1381]

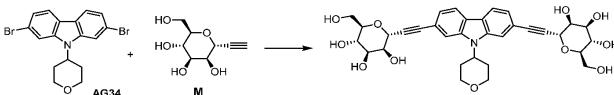
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.50 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.79 - 3.55 (m, 8H), 3.52 - 3.34 (m, 4H). ESI-MS m/z 계산치 600.23987, 실태치 (M+1)⁺ 601.58.

[1382]

화합물 184의 제조 (방법 D)

[1383]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-테트라하이드로페란-4-일-7-[2-[2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]카바졸-2-일]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1384]

[1385]

중간체 M(DMF 중의 0.53M의 889μl, 0.47mmol) 및 AG34(90mg, 0.22mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(13mg, 0.016mmol), CuI(13mg, 0.068mmol)의 용액을 탈기시킨다(진공/N₂). 생성된 혼합물을 DIPEA(320μl, 1.84mmol)를 첨가한다. 최종 혼합물을 밀봉 투브 속에서 N₂ 대기하에 100°C에서 2시간 동안 교반한다. 상기 반응물을 냉각시키고, SiliCycle SiliaPrep DMT 200mg 3mL SPE 카트리지 상에 여과하고, 진공에서 농축시킨다. 상기 잔류물을 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(15mg, 11%)을 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.30 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.22 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.60 (m, 7H), 2.68 (qd, J = 12.6, 4.7 Hz, 2H), 1.83 (dd, J = 11.8, 3.6 Hz, 2H). ESI-MS m/z 계산치 623.65, 실태치 624.56 (M+1)⁺.

[1386]

[1387]

화합물 185 내지 화합물 190의 제조

[1388]

화합물 185 내지 화합물 190은 중간체 AG35 내지 중간체 AG40을 사용하여 화합물 184에 대해 기재된 과정에 따라 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
185	3-급-부틸 4-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]파페리딘-1-카복실레이트	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.03 (dd, J = 3.3, 2.2 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 1.54 (s, 9H). 3 개의 양성자는 용매 피크 아래에 있다	722.14
186	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-[(3-메틸옥세탄-3-일)메틸]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.79 - 4.68 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 3.98 (dd, J = 9.3, 3.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H).	625.58
187	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-(1-메틸-4-파페리딜)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	N/A	638.2

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
188	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-[(1-메틸-4-피페리딜)메틸]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.87 (ddt, J = 10.0, 7.7, 2.3 Hz, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.65 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.41 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 2H), 1.72 (m, 1H).	652.6
189	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-(2-모르폴리노에틸)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 1.3, 0.7 Hz, 2H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.99 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 6H), 2.78 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 4.5 Hz, 4H).	654.56
190	1-[2-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]카바졸-9-일]에틸]피롤리딘-2-온	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.12 - 3.95 (m, 4H), 3.88 (ddd, J = 11.8, 7.1, 2.3 Hz, 4H), 3.75 (dd, J = 11.7, 5.8 Hz, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 4H), 2.86 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H).	651.6

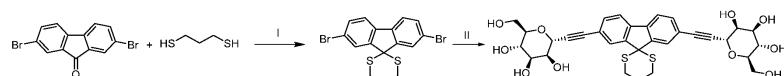
[1390]

[1391]

화합물 191의 제조 (방법 D)

[1392]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[7'-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스페로[1,3-디티안-2,9'-플루오렌]-2'-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올.



[1393]

단계 I: 2',7'-디브로모스페로[1,3-디티안-2,9'-플루오렌]

[1395]

RT에서 아르곤하aze CH_2Cl_2 (9.863mL) 중의 2,7-디브로모플루오렌-9-온(1000mg, 2.959mmol)의 용액에 프로판-1,3-디티올(446 μl , 4.44mmol)을 첨가하고 이어서 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (548 μl , 4.44mmol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한 다음 60°C로 밤새 가온한다. 상기 반응 혼합물을 포화 수성 Na_2CO_3 에 부어 켄칭시키고, EtOAc 로 추출한다. 상기 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 농축 과정 동안 침전물이 형성되며, 이를 여과에 의해 분리하여, 표제 화합물(0.937g, 2.188mmol, 73.95%)을 수득한다. LC-MS: $m/z = 428.13$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

[1396]

단계 II: 화합물 191

[1397]

DMF(778.3 μl) 중의 중간체 M(0.53M의 925 μl , 0.490mmol), 단계 I로부터의 2',7'-디브로모스페로[1,3-디티안-

2,9'-플루오렌](100mg, 0.2335mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(19.07mg, 0.02335mmol), CuI(13.34mg, 0.07005mmol)의 탈기된 혼합물에 DIPEA(122 μ l, 0.701mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 밀봉 투브 속에서 질소 대기하에 90 °C에서 밤새 교반한다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 카트리지 상에서 여과하고, 진공에서 농축시킨다. 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(37.2mg, 25%)을 수득한다.

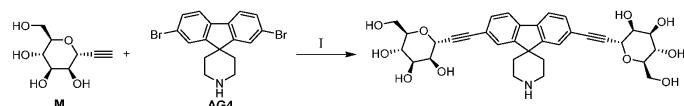
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (s, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 4.04 (t, 2H), 3.96 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.74 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 2H). LC-MS: m/z = 643.51 (M+H⁺).

[1398]

화합물 192의 제조 (방법 D)

[1400]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[7-[2-[2-(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-페리딘]-2-일]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1401]

[1402]

화합물 192는 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 AG4(45mg, 0.08940mmol) 및 M(0.53M의 360 μ l, 0.1908mmol)을 사용하여 제조한다. 생성된 조 혼합물 중의 절반을 DMSO(1mL)에 용해시키고, 역상 HPLC로 정제한다. 암모니아 2액성을 합한 분획(pH 6 내지 7)에 첨가한 다음 동결건조(2회)시켜, 표제 화합물(11.8mg, 43%)을 담황색 고체를 수득한다.

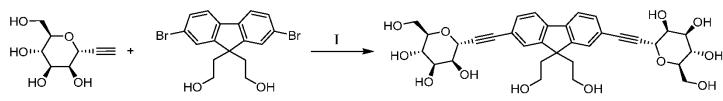
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.79 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.4, 5.8 Hz, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 6H), 2.11 - 2.03 (m, 4H). ESI-MS m/z 계산치 607.24176, 실측치 608.58 (M+1)⁺.

[1403]

화합물 193의 제조 (방법 D)

[1404]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9,9-비스(2-하이드록시에틸)-7-[2-[2-(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1405]

화합물 193은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 AG6(40mg, 0.097mmol) 및 중간체 M(0.53M의 390 μ l, 0.207mmol)을 사용하여 제조한다. 동결건조 후 표제 화합물을 백색 고체로서 수득한다(24mg, 40%).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.39 - 2.29 (m, 4H). ESI-MS m/z 계산치 626.2363, 실측치 627.54 (M+1)⁺.

[1406]

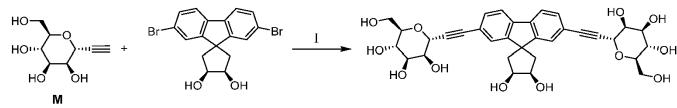
[1407]

화합물 194의 제조 (방법 D)

[1408]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[3R,4S)-3,4-디하이드록시-7'-[2-[2-(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[사이클로페탄-1,9'-플루오렌]-2'-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-3,4,5-트리올

메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올



[1411]

[1412] 화합물 194는 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 AG7(41mg, 0.01mmol) 및 중간체 M(0.53M의 400 $\mu\ell$, 0.213mmol)을 사용하여 제조한다. 역상 HPLC로 정제한 다음 동결건조시켜, 표제 화합물(31mg, 50%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.3, 5.3 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.11 (m, 4H). [C-1 당에 대한 2개의 양성자는 용매 피크와 중첩된다]. ESI-MS m/z 계산치 624.2207, 실측치 625.53 (M+1)⁺.

[1413]

화합물 195 내지 화합물 199의 제조

[1415]

화합물 195 내지 화합물 199는 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 적합한 시판 출발 물질(화합물 195의 경우) 및 중간체 AG27 내지 중간체 AG29(각각 화합물 196 내지 화합물 199의 경우)를 사용하여 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
195	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-하이드록시-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]-9H-플루오렌-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 4.84 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 2H), 3.93 (td, J = 9.5, 3.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.62 (td, J = 9.5, 5.0 Hz, 2H).	555.3
196	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(2,3-디하이드록시프로필)-9-하이드록시-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.65 (dd, J = 29.2, 5.5 Hz, 4H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.94 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.84 (dd, J = 22.1, 9.9 Hz, 5H), 3.73 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.09 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 1H).	629.3
197	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[(4'R,5'S)-4',5'디하이드록시-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,2'-테트라하이드로피란]-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올 (2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[(4'S,5'R)-4',5'디하이드록시-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,2'-테트라하이드로피란]-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 16.5, 7.8 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.0, 2.1 Hz, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (ddd, J = 11.6, 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.47 (dd, J = 13.2, 10.9 Hz, 1H), 1.74 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H).	641.3

[1416]

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ	LCMS m/z (M+H) ⁺
198	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[9-(4-메틸피페라진-1-일)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]-9H-플루오렌-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	7.80 - 7.71 (m, 4H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.92 (ddd, J = 9.4, 3.0, 1.7 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.74 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.76 (s, 4H), 2.58 (s, 4H).	637.33
199	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,2'-테트라하이드로피란]-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (s, 2H), 7.71 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (ddd, J = 11.5, 5.8, 3.3 Hz, 2H), 3.63 (td, J = 9.5, 3.0 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 4H).	609.32

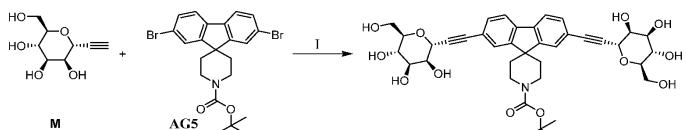
[1417]

[1418]

화합물 200의 제조 (방법 D)

[1419]

3-급-부틸 2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트



[1420]

[1421]

화합물 200은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 AG5(42.0mg, 0.0850mmol), 중간체 M(0.53M의 400 μ l, 0.2130mmol)를 사용하여 제조한다. 상기 반응 혼합물을 밀봉하고, 100°C에서 2시간 동안 N₂ 하에 가열 한다. 역상 HPLC로 정제한 다음 동결건조시켜, 표제 화합물(11mg, 18%)을 회백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H),

4.02 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.4, 3.1 Hz, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 8H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.83 (s, 4H), 1.52 (s, 9H). (C-1 당의 2개의

[1422]

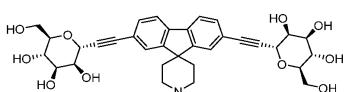
양성자는 용매 피크 아래에 있다). ESI-MS m/z 계산치 707.2942, 실측치 708.22 (M+H)⁺.

[1423]

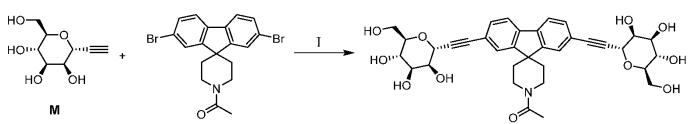
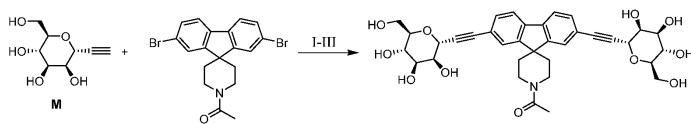
화합물 201의 제조 (방법 D)

[1424]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[1'-메틸-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올



[1425]

- [1426] 화합물 201은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 AG14를 사용하여 제조한다.
- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88 - 7.80 (m, 4H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 11.4, 5.7 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.20 - 1.98 (m, 4H). (C-1 당의 2개의 양성자는 용매 피크 아래에 있다). ESI-MS m/z (M+H)⁺ 622.59
- [1427] 화합물 202의 제조 (방법 D)
- [1428] 1-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-페리딘]-1'-일]에타논
- [1429] 
- [1430] 화합물 202의 중간체 M(0.53M의 340μl, 0.1802mmol), AG8(35mg, 0.080mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(4.3mg, 0.0053mmol), CuI(4.6mg, 0.024mmol)의 혼합물을 탈기시킨다(진공/N₂). 여기에 DIPEA(112μl, 0.6430mmol)를 첨가하고, 탈기시킨다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하고, 추가량의 중간체 M(0.53M의 152μl, 0.080mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 N₂ 하에 2.5시간 동안 가열한다. 상기 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 금속 스캐빈저(Si-DMT; Silicycle; SPE-R79030B-06P) 카트리지를 통해 여과하고, DMF(1mL)로 세척한다. 상기 여액을 역상 HPLC로 바로 정제하여, 표제 화합물(42mg, 80%)을 백색 고체로서 수득한다.
- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 - 7.78 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 4H), 3.98 - 3.91 (m, 4H), 3.91 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H) (C-1 당의 2개의 양성자는 용매 피크 아래에 있다). ESI-MS m/z 계산치 649.2523, 실측치 650.6 (M+1)⁺.
- [1431] 화합물 202의 또 다른 제조
- [1432] 1-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-페리딘]-1'-일]에타논
- [1433] 
- [1434] 단계 I: 조 화합물 202
- [1435] 화합물 202의 중간체 M(0.468M의 12.8mL, 5.99mmol), AG8(875mg, 1.999mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(98mg, 0.12mmol), CuI(114mg, 0.6mmol)의 혼합물을 탈기시킨다(진공/N₂ 수세 2회, 각각 5분). DIPEA(2.80mL, 16.1mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 2회 탈기시킨다. 최종 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열하고(1시간 후 LC-MS에서는 AG8이 완전히 전환된 것으로 나타났다), RT로 냉각시키고, 40°C에서 진공하에 농축시켜, 표제 화합물을 진갈색 오일로서 수득한다.
- [1436] 단계 II: [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-[2-[1'-아세틸-7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세토시-6-(아세토시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-페리딘]-2-일]-2-일]에티닐]테트라하이드로페란-2-일]메틸 아세테이트
- [1437] RT에서 피리딘(9mL) 중의 단계 I로부터의 조 화합물 202의 교반 용액에 RT에서 DMAP(12mg, 0.098mmol) 및 아세

트산 무수물(3.8mL, 40.3mmol)을 순차적으로 첨가한다. 상기 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 물(40mL)로 희석시키고, EtOAc(3×30mL)로 추출한다. 합한 추출물을 수성 1N HCl(3×20mL), 염수로 세척하고, 상 분리기를 통과시키고, 농축시킨다. 상기 잔류물을, 용출제로서 Hex 중의 EtOAc(10% 내지 20%, 8 CV; 및 100%)의 구배로 용출시키면서 Biotage™ SNAP 실리카 겔 카트리지(100g) 상에서 정제하여, 표제 화합물(1.690g, 86%)을 베이지색 밸포체로서 수득한다. EtOAc(10mL) 중의 후자의 교반 용액에 300mg의 SiliaMetS Thiol(Silicycle로부터의 Cat# R51030B)(1.42mmol/g)을 첨가하고, 상기 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하고, 여과하고, EtOAc(15mL)로 세척하고, 농축시킨다. 상기 여액을 SiliaMetS Thio로 1회 이상 처리하여, 표제 화합물(1.600g)을 수득한다.

[1440] 단계 III: 화합물 202

[1441] MeOH(15mL) 중의 단계 II로부터의 [(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-[2-[1'-아세틸-7-[2-[(2R,3R,4R,5R,6R)-3,4,5-트리아세톡시-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-페리딘]-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-2-일]메틸 아세테이트(1.600g)의 교반 용액에 MeOH 중의 MeONa(0.5M의 400μL, 0.200mmol)를 첨가한다. 상기 혼합물을 RT에서 7시간 동안 교반하고, AcOH(20μL, 0.36mmol)로 켄칭시킨다. 15분 동안 교반한 후에, 생성된 고체를 여과하고, MeOH(10mL)로 세척하고, 진공 오븐 하에 40°C에서 40시간 동안 건조시켜, 표제 화합물(0.870g, 단계 I로부터의 전반적인 수율 65%)을 회백색 고체로서 수득한다.

[1442] 화합물 203 내지 화합물 205의 제조

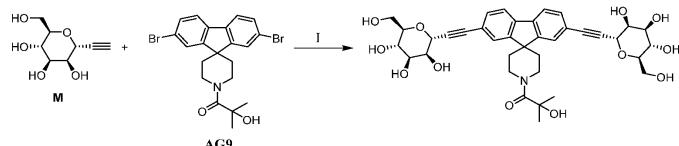
[1443] 화합물 203, 화합물 204 및 화합물 205는 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 각각 중간체 AG42, 중간체 AG43 및 중간체 AG44를 사용하여 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
203	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[4-하이드록시-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[사이클로헥산-1,9'-플루오렌]-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 14.3, 7.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (ddd, J = 18.4, 7.9, 1.3 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.11 - 3.91 (m, 5H), 3.93 - 3.78 (m, 4H), 3.74 (ddd, J = 11.3, 5.5, 1.5 Hz, 2H), 3.63 (td, J = 9.4, 1.5 Hz, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.67 (m, 2H).	623.29
204	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[1-하이드록시-1-메틸-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[사이클로헥산-4,9'-플루오렌]-2-일]에티닐]테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 - 7.65 (m, 4H), 7.47 (ddd, J = 10.5, 7.9, 1.4 Hz, 2H), 4.89 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.96 (ddd, J = 9.3, 4.4, 3.3 Hz, 2H), 3.91-3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 3H).	637.3
205	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[4-아미노-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[사이클로헥산-1,9'-플루오렌]-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.05 - 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.01 (ddd, J = 7.3, 3.3, 2.1 Hz, 2H), 3.93 (ddd, J = 9.3, 3.3, 1.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 4H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.62 (td, J = 9.4, 4.7 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.04 (m, 6H), 1.56 (d, J = 13.1 Hz, 2H).	622.28

[1444]

[1445] 화합물 206의 제조 (방법 D)

[1446] 1-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-페리딘]-1'-일]-2-하이드록시-2-메틸-프로판-1-온



[1447]

[1448] 화합물 206은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 M(0.53M의 275 μ l, 0.15mmol) 및 AG9(34mg, 0.0622mmol)를 사용하여 제조한다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 N₂ 하에 가열하고, 추가량의 중간체 M(0.53M의 120 μ l, 0.064mmol)을 첨가하여 반응을 완료시킨다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반한다. 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(11mg, 23%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 - 7.78 (m, 4H), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 4H), 1.51 (s, 6H).

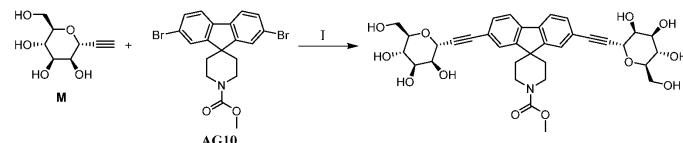
6개의 양성자가 용매 피크 아래에 있다. ESI-MS m/z 계산치 693.2785, 실측치 694.58

[1449]

(M+1)⁺.

[1450] 화합물 207의 제조 (방법 D)

[1451] 메틸 2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-페리딘]-1'-카복실레이트



[1452]

[1453] 화합물 207은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 M(0.53M의 375 μ l, 0.199mmol) 및 AG10(40mg, 0.08405mmol)을 사용하여 제조한다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 N₂ 하에 가열하고, 추가량의 중간체 M(0.53M의 160 μ l, 0.08480mmol)을 첨가하여 반응을 완료시킨다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반한다. 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(31mg, 54%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 - 7.77 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 8H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 4H).

C-1 당에 대한 2개의 양성자는 용매 피크 아래에 있다. ESI-MS m/z 계산치 665.24725, 실측치 666.57 (M+1)⁺.

[1454]

[1455] 화합물 208 및 화합물 209의 제조

[1456] 화합물 208 및 화합물 209는 화합물 207에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 AG10에 대해 기재된 바와 같이 제조된 적합한 중간체를 사용하여 제조한다.

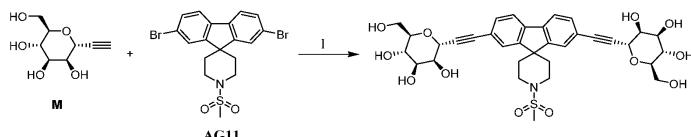
화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
208	이소프로필 2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.81 - 7.75 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 8H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H).	694.27
209	에틸 2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 - 7.74 (m, 4H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 8H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	680.26

[1457]

화합물 210의 제조 (방법 D)

[1459]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[1'-메틸설포닐-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-2-일]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1460]

[1461]

화합물 210은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 M(0.53M의 350μl, 0.186mmol) 및 중간체 AG11(40mg, 0.08mmol)을 사용하여 제조한다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 N₂ 하에 교반한 다음 추가량의 중간체 M(0.53M의 150μl, 0.08mmol)을 첨가하고, 최종 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반한다. 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(23mg, 41%)을 수득한다.

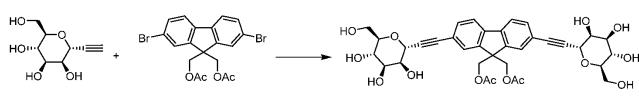
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 - 7.77 (m, 4H), 7.51 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.76 - 3.66 (m, 6H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 4H). C-1 당의 2개의 양성자는 용매 피크 아래에 있다. ESI-MS m/z 계산치 685.2193, 셜측치 686.55 (M+H)⁺.

[1462]

화합물 211의 제조 (방법 D)

[1464]

[9-(아세토록시)메틸]-2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]플루오렌-9-일]메틸 아세테이트



[1465]

[1466]

화합물 211은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 M(0.53M의 1mL, 0.53mmol) 및 중간체 AG12(80mg, 0.17mmol)를 사용하여 제조한다. 역상 HPLC로 정제하여, 표제 화합물(36mg, 29%)을 수득한다.

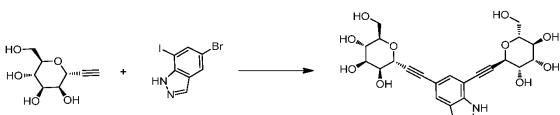
¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ 7.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.40 (s, 4H), 4.02 (dd, J = 3.2, 2.2 Hz, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.98 (s, 6H).

[1467] ESI-MS m/z 계산치 682.22614, 실측치 683.22 (M+1)⁺.

[1468] 화합물 212의 제조 (방법 D)

[1469] (2R,3S,4R,5S,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-[2-[7-[2-[((2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]-1H-인다졸-5-일]에티닐]테트라하이드로페란-3,4,5-트리올



[1470]

[1471] 캡핑되고 탈기된(진공에 이어 질소 수세, 2×), PCT 국제 특허출원 제2007117465호에 기재된 과정에 따라 제조한 5-브로모-7-요오도-1H-인다졸(45.0mg, 0.139mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(6.0mg, 0.0082mmol) 및 CuI(6.0mg, 0.032mmol)로 충전된 반응 투브에 중간체 M(0.53M의 500μl, 0.265mmol)을 DMF 및 DIPEA(400μl) 중의 용액으로서 첨가한다. 반응 투브를 다시 탈기시키고, 예열된(80°C) 오일욕으로 옮기고, 밤새 교반한다. RT 아래로 냉각시킨 후에, 상기 반응 혼합물을 200mg Si-DMT 카트리지를 통과시키고, MeOH의 일부로 세정하고, 역상 HPLC로 정제한다. 분획들을 합하고, 동결-건조시켜, 표제 화합물(18.2mg, 27% 수율)을 솜털형 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

8.14 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.93 - 4.78 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.81 (m, 6H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 2H). ESI-MS m/z: 491.44 (M+1)⁺

[1472] 화합물 213 내지 화합물 216의 제조

[1473] 화합물 213 내지 화합물 216은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 각각 중간체 AG30 내지 중간체 AG33을 사용하여 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
213	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-[2-(디메틸아미노)에틸-메틸-아미노]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]-9H-플루오렌-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.00 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 3H), 3.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.73 (ddd, J = 11.4, 5.9, 1.4 Hz, 2H), 3.63 (td, J = 9.5, 1.0 Hz, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.34 (s, 3H).	639.31
214	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(사이클로펜틸메틸)-9-하이드록시]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.02 (ddt, J = 3.0, 2.0, 1.0 Hz, 2H), 3.95 (dt, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.88 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 3H), 3.73 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 1.21 - 1.04 (m, 4H), 1.03 - 0.92 (m, 1H), 0.82 - 0.70 (m, 2H).	637.27
215	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-(사이클로헥실메틸)-9-하이드록시]-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (dt, J = 9.3, 3.5 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 3H), 1.11 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.04 - 0.90 (m, 1H), 0.90 - 0.80 (m, 2H), 0.74 (td, J = 15.7, 12.7, 5.1 Hz, 2H), 0.69 - 0.58 (m, 1H).	651.27

[1475]

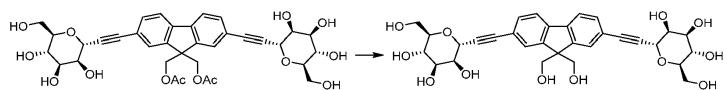
화합물	IUPAC 명칭	¹ H-NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
216	(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9-하이드록시-9-(2-하이드록시에틸)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.5, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 2H).	599.27

[1476]

화합물 217의 제조

[1477]

(2R,3S,4R,5S,6R)-2-[2-[9,9-비]스(하이드록시메틸)-7-[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올



[1478]

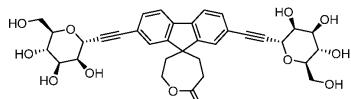
MeOH(1mL) 중의 화합물 214(23mg, 0.03201mmol)의 교반 용액에 MeOH 중의 MeONa(0.5M의 100μL, 0.05mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 RT에서 밤새 교반하고, pH 4 내지 5로 될 때까지 DOWEX 50WX4 수소 형태 수지로 켄칭시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물(15mg, 68%)을 회백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 8H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), C1-H 당에 대한 2개의 양성자는 용매 퍼크 아래에 있다.

[1481] ESI-MS m/z 계산치 598.205, 츠측치 599.53 (M+H)⁺

[1482] 화합물 218의 제조 (방법 D)

[1483] 2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,5'-옥세판]-2'-온



[1484]

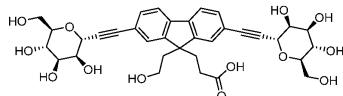
[1485] 화합물 218은 화합물 182에 대해 기재된 과정에 따르되 중간체 AG13을 사용하여 제조한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.2, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.44 - 1.94 (m, 4H), 1.44 - 1.34 (m, 1H). C-1 당 양성자는 용매 퍼크 아래에 있다. ESI-MS m/z 계산치 637.27 (M+H)⁺.

[1486]

[1487] 화합물 219의 제조

[1488] 3-[9-(2-하이드록시에틸)-2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]플루오렌-9-일]프로판산



[1489]

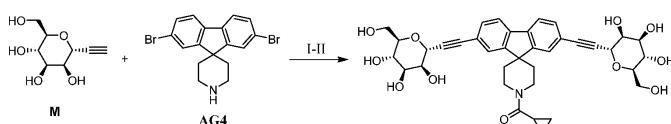
[1490] 1,4-디옥산(0.5mL) 중의 화합물 218(0.075mmol)의 혼탁액에 물 중의 수성 LiOH(1M의 100μl, 0.100mmol)를 첨가한다. 생성된 반응 혼합물을 RT에서 5시간 동안 교반하고, AcOH(20μl)로 켄칭시키고, 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물(7mg, 14%)을 백색 고체로서 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 4H), 1.48 - 1.34 (m, 2H). C-1 당 양성자는 용매 퍼크 아래에 있다. ESI-MS m/z 계산치 655.21 (M+H)⁺.

[1491]

[1492] 화합물 220의 제조 (방법 D)

[1493] [2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스페로[플루오렌-9,4'-파페리딘]-1'-온]-사이클로프로필-메타논.



[1494]

[1495] 단계 I: 조 화합물 192

[1496] DMF($320\mu\ell$) 중의 중간체 AG4(84mg, 0.186mmol), M(0.53M의 1.1mL, 0.583mmol), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(10.0mg, 0.0123mmol), CuI(11mg, 0.058mmol)의 혼합물을 탈기시킨다(진공/N₂). 상기 반응 혼합물에 DIPEA($260\mu\ell$, 1.493mmol)를 첨가하고, 탈기시킨다. 상기 반응 혼합물을 100°C에서 예열된 오일욕에 두고, 2시간 동안 N₂ 하에 교반하고, RT로 냉각시켜, 표제 화합물을 수득한다. 이러한 조 반응 혼합물을 후속 단계에서 추가로 후처리하지 않고서 그대로 사용한다.

[1497] 단계 II: 화합물 220

[1498] 단계 I로부터의 조 반응 혼합물의 1/3(0.062mmol, 0.55mL)에 RT에서 HATU(25.5mg, 0.067mmol) 및 사이클로프로판카복실산(5.8mg, 0.067mmol)의 혼합물을 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한다. 조 반응 혼합물을 금속 스캐빈저(Si-DMT; Si1icycle; SPE-R79030B-06P)를 통해 여과하고, DMF 0.5mL로 세척한다. 상기 여액을 역상 HPLC로 바로 정제하여, 표제 화합물(18mg, 50%)을 수득한다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 - 7.77 (m, 4H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 4H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.90 - 0.82 (m, 2H). ESI-MS m/z 계산치 675.26794, 실측치 676.51 (M+H)⁺.

[1499]

[1500] 화합물 221 내지 화합물 245의 제조

[1501] 화합물 221 내지 화합물 245는 화합물 220에 대해 기재된 과정에 따르되 적합한 시판 카복실산을 사용하여 제조한다.

화합물	IUPAC 명칭	¹ H NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
221	1-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스파로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-2-모르폴리노-에타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 4H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.10 - 3.43 (m, 22H), 2.82 - 2.65 (m, 4H), 1.99 - 1.80 (m, 4H). [1]	735.62
222	1-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스파로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-2-(디메틸아미노)에타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 4H), 3.93 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 1.98 - 1.80 (m, 4H).	693.47
223	1-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스파로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]프로판-1-온	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 - 7.77 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 4H), 3.98 - 3.92 (m, 4H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.54 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	664.18
224	1-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스파로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-2-메틸-프로판-1-온	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 - 7.78 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 6H), 3.95 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 6H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	678.18

[1502]

화합물	IUPAC 명칭	¹ H NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
225	[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-1-메틸사이클로프로필)메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 - 7.76 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.18 - 3.99 (m, 6H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.96 - 1.79 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.74 - 0.60 (m, 2H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	690.21
226	[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-사이클로부틸-메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 6H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.58 - 3.46 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.78 (m, 5H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	690.21
227	[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-1-하이드록시사이클로프로필)메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 - 7.76 (m, 4H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.42 - 3.9 (br m, 4H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.4, 3.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.99 - 1.83 (m, 4H), 1.19 - 1.10 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 2H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	692.19
228	1-[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-2,2-디메틸-프로판-1-온	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 - 7.78 (m, 4H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 4H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 4H), 1.37 (s, 9H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	692.22

화합물	IUPAC 명칭	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 - 7.76 (m, 4H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 6H), 3.94 (dd, J = 9.4, 3.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	LCMS m/z (M+H) ⁺ 694.21
229	(2R)-1-[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)- 3,4,5-트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2- 일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'- 피페리딘]-1'-일]-2-메톡시-프로판-1-온	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.36 - 3.99 (m, 6H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.08 - 1.81 (m, 4H), 1.73 - 1.58 (m, 4H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	701.16
230	1-[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5- 트리하이드록시-6- (하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2- 일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'- 피페리딘]-1'- 카보닐]사이클로프로판카보니트릴	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.77 - 7.72 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.14 (m, 4H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 4H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	702.17

화합물	IUPAC 명칭	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ	LCMS m/z (M+H) ⁺
232	[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-이속사졸-5-일]-메타논	8.53 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.98 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 4H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	703.15
233	[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-[(2R)-테트라하이드로푸란-2-일]메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 - 7.76 (m, 4H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 4.15 - 3.79 (m, 15H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.6 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.32 - 1.71 (m, 8H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	706.2
234	4-[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-4-옥소-부탄아미드	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.95 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.75 - 4.67 (m, 4H), 4.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 - 3.33 (m, 16H), 2.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H).	707.18
235	[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]- (2,2 디플루오로사이클로프로필)메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 6H), 3.95 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 4H), 3.73 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.13 - 1.78 (m, 6H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다.	712.18

화합물	IUPAC 명칭	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 4H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다	LCMS m/z (M+H) ⁺
236	[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-페라진-2-일-메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 4H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다	714.16
237	[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-2-메틸페라졸-3-일)메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 4H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다	716.18
238	[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-1-메틸페라졸-3-일)메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 4H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다	716.21
239	[2,7-비스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로페란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-6-메틸-2-피리딜)메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.88 (m, 4H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다	727.2

화합물	IUPAC 명칭	¹ H NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
240	1-[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[플루오レン-9,4'-피페리딘]-1'-일]-3-피라졸-1-일-프로판-1-온	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 4.54 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.04 - 4.01 (m, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 4H), 3.91 - 3.80 (m, 6H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 4H).	730.22
241	1-[2-[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[플루오レン-9,4'-피페리딘]-1'-일]-2-옥소-에틸]피롤리딘-2-온	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.83 - 4.66 (m, 6H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.91 - 3.34 (m, 18H), 2.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.75 (s, 2H).	733.21
242	[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[플루오レン-9,4'-피페리딘]-1'-일]-[(2S)-테트라하이드로푸란-2-일]메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 - 7.76 (m, 4H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 4.16 - 3.80 (m, 15H), 3.73 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 2.33 - 1.75 (m, 8H). C-1 당 양성자는 용매 피크 아래에 있다	706.2
243	(5R)-5-[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-카보닐]피롤리딘-2-온	(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.97 - 7.89 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.98 - 4.92 (m, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.73 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 5.9, 2.1 Hz, 2H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 3.97 - 3.34 (m, 16H), 2.38 - 1.67 (m, 8H).	719.2

[1507]

화합물	IUPAC 명칭	¹ H NMR	LCMS m/z (M+H) ⁺
244	(5S)-5-[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-카보닐]피롤리딘-2-온	(400 MHz, DMSO-d6) 8.16 - 8.13 (m, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.02 - 4.89 (m, 2H), 4.83 - 4.56 (m, 7H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 3.98 - 3.35 (m, 16H), 2.16 - 1.61 (m, 8H).	719.2
245	[2,7-비]스[2-[(2R,3S,4R,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로피란-2-일]에티닐]스피로[플루오렌-9,4'-피페리딘]-1'-일]-[(1-메틸피라졸-4-일)메타논	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 5H), 7.51 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 3.2, 2.1 Hz, 2H), 3.97 - 3.94 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 4H).	716.21

[1508]

화합물 162의 시차 주사 열량법

화합물 162 결정형 A의 시차 주사 열량법은 TA Instrument DSC Q200(Asset V012390)을 사용하여 측정할 수 있다. 샘플(1.02mg)을 이미 천공된 펀홀 알루미늄 전밀폐형 팬에서 칭량하고, 10°C/min로 하여 주위 온도로부터 350°C까지 가열한다. 도 1에 나타낸 DSC 결과는 하나의 흡열 피크가 258°C에서 관찰됨을 보여준다(254°C의 개

시 온도, 엔탈피 50.7J/g).

[1511] 화합물 162의 XRPD

[1512] XRPD는 밀봉 투브 소스 및 Hi-Star 영역 검출기(Bruker AXS, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)가 장착된 브루커 D8 디스커버(Bruker D8 Discover) 시스템(Asset Tag V012842)을 사용하여 실온에서 반사 모드로 기록할 수 있다. X선 발생기는 40kV의 텐션 및 35mA의 전류에서 작동한다. 분말 샘플을 Si 제로-백그라운드 와이퍼 상에 둔다. 2개의 프레임들을 노광 시간을 각각 120초로 하여 등록한다. 이어서, 데이터를 스텝 크기를 0.02°로 하여 3°-41° 2-θ의 범위에 걸쳐 통합하고, 하나의 연속 패턴으로 합친다. 도 3는 상기 샘플의 X선 분말 회절도를 보여준다.

[1513] 화합물 162로부터의 대표적인 XRPD 피크:

피크 (2-세타)	강도
16.86	66.6
17.51	99.6
18.07	66.9
20.44	67.4
20.82	62.8
21.97	69.2
22.37	89.1
24.41	63
25.07	67.6
26.0	66.7
26.87	62.8
31.89	59.1

[1514]

[1515] 화합물 202의 열 분석

[1516] 화합물 202의 열 중량 분석을 수행하여, TA 인스트루먼트 TGA Q500(TA Instrument TGA Q500((Asset V014840)를 사용하여 시간의 함수로서 중량 감소(%)를 구하였다. 샘플(1.29mg)을, 미리 용기의 무게를 단(pre-tared) 알루미늄 팬에 첨가하고, 10°C/min로 하여 주위 온도로부터 350°C까지 가열한다. 130°C로 가열시 대략 2.2% 중량 감소가 관찰되었고, >250°C에서 분해가 관찰되었다. TGA 결과가 도 4에 나타내어져 있다.

[1517] 화합물 202의 XRPD

[1518] 화합물 202의 XRPD는 밀봉 투브 소스 및 Hi-Star 영역 검출기(Bruker AXS, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)가 장착된 브루커 D8 디스커버 시스템(Asset Tag V012842)을 사용하여 실온에서 반사 모드로 기록하였다. X선 발생기는 40kV의 텐션 및 35mA의 전류에서 작동시켰다. 분말 샘플을 Si 제로-백그라운드 와이퍼 상에 둔다. 2개의 프레임들을 노광 시간을 각각 120초로 하여 등록하였다. 이어서, 데이터를 스텝 크기를 0.02°로 하여 3.5°-39° 2-θ의 범위에 걸쳐 통합하고, 하나의 연속 패턴으로 합친다. 도 4는 상기 샘플의 X선 분말 회절도를 보여준다.

[1519] 화합물 202로부터의 대표적인 XRPD 피크

피크 (2-세타)	강도
7.42	38
9.39	65.8
14.29	91.6
14.9	100
16.24	78.7

[1520]

[1521] 화합물 202의 시차 주사 열량법

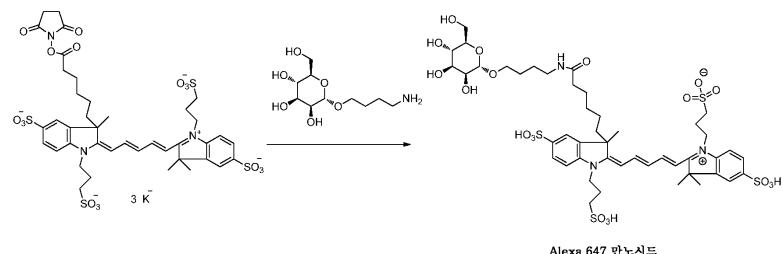
[1522] 화합물 202 결정형 A의 시차 주사 열량법은 TA 인스트루먼트 DSC Q200(Asset V012390)을 사용하여 측정할 수 있다. 샘플(1.94mg)을 이미 천공된 팬홀 알루미늄 전밀폐형 팬에서 청량하고, 300°C로 되도록 3°C/min의 상승 속

도(ramp rate)를 사용하여 $+/- 1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 의 진폭 변조로 수행하였다. 도 5에 나타낸 DSC 결과는 대략 143°C 에서 유리 전이가 관찰된 다음 242°C 에서 용융 흡열 피크가 관찰됨을 보여준다(239.7°C 의 개시 온도, 엔탈피 17.3J/g).

[1523] 경쟁적 결합 검정

FimH 단백질의 처음 177개 아미노산은, 세균의 pET21b 플라스미드에 트롬빈을 갖는 융합 단백질로서 발현된다. 이 FimH 단백질 서열은 당질 인지 도메인(CRD: carbohydrate recognition domain)을 함유하며, FimH-CRD라고 불린다. 단백질의 세균 발현 후에, FimH-CRD 단백질을 균질화지도록 정제하고, 트롬빈 태그를 프로테아제 개열(protease cleavage)에 의해 제거한다. 형광 편광에 의한 경쟁적 결합 검정은 5nM 의 Alexa 647 만노시드 프로브 및 60nM 의 FimH-CRD를 사용하여 수행한다. 샘플을, 적은 용적의 384개 웰 미세역가 플레이트에서 최종 용적을 20mL 로 하여 검정한다. 최종 검정 완충액 조건은 다음과 같다, 50mM Tris-Cl, pH 7.0, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 5mM β -미캡토메탄올, 0.05% BSA 및 2.5% DMSO. FimH에 대해 2가지 검정을 수행하며, 이를 검정 1 또는 검정 2라고 한다. 검정 조건은 다음을 제외하고는 2가지 검정 모두에 대해 동일하다: 검정 1은 12-점 반응 반응을 갖는 연속 희석율(serial dilution factor)로 수동 희석시켜 제조한 화합물을 갖는 한편, 검정 2는 연속 희석율(12 지점 용량 반응)을 통해 로봇공학 시스템으로 제조되고 처음에 384웰-코닝(Corning) 폴리프로필렌 환자 플레이트에서 이중으로 제조되는 화합물을 갖는다. 검정 2 플레이트는, 동결시켰다가 사용 전에 해동시켜야 하는 화합물을 갖는다. 처음에 Alexa 647 프로브 및 FimH-CRD를 검정 완충액에 첨가한 다음 0.4nM 내지 75mM 최종 농도의 시험 화합물(검정 1 또는 2) $0.5\mu\text{l}$ 를 첨가한다(3배 연속 희석으로 12점 적정). Alexa 647 프로브에 대한 대조 웰을 FimH-CRD 단백질의 첨가를 제외하고는 동일한 조건으로 제조한다. 이어서, 플레이트를 암흑에서 습한 조건하에 실온에서 5시간 동안 항온처리하여 건조를 방지한다. 플레이트를 SpectraMax Paradigm 멀티-모드 플레이트 판독기 및 적합한 형광 편광 검출 카트리지(Alexa-647)를 사용하여 판독한다.

[1525] Alexa 647 만노시드 프로브는 FAM 만노시드에 대해 보고된 유사한 과정을 사용하여 제조하여(참조: Han, Z. et al., 2010, J. Med. Chem., 53, 4779), 아래 반응식에 기술되어 있다.



[1526]

[1527] RT에서, DMF($44\mu\text{l}$) 중의 (2S,3S,4S,5S,6R)-2-(4-아미노부톡시)-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로파란-3,4,5-트리올(2.21mg , 0.009mmol) 및 (2E)-2-[(2E,4E)-5-[3,3-디메틸-5-설포네이토-1-(3-설포네이토프로필)인돌-1-이움-2-일]펜타-2,4-디에닐리덴]-3-[6-(2,5-디옥소파롤리딘-1-일)옥시-6-옥소-헥실]-3-메틸-1-(3-설포네이토프로필)인돌린-5-설포네이트(칼륨 이온(3mg), 0.0044mmol)의 청색 교반 용액에, Et_3N (5.4mg , $7.0\mu\text{l}$, 0.053mmol)을 첨가한다. 상기 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키고, 물에 용해시키고, 물 중의 아세토니트릴(0 내지 40% , 10 CV)를 사용하는 Isolera 시스템 상의 12g C-18 실리카 젤 카트리지 상에서 정제한 다음 동결건조시켜 Alexa 647 만노시드 프로브(3.3mg , 34%)를 진청색 고체로서 수득한다.

[1528] 화합물의 K_d 값을 이중으로 화합물당 12개 농도를 사용하여 용량 반응 곡선으로부터 구한다. 곡선을 형광 편광 경쟁적 치환 분석을 사용하여 데이터 포인트에 피팅하고, K_d 를 생성된 곡선으로부터 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어, 버전 50.4(그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드(GraphPad software Inc.), 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재)를 사용하여 보간한다. 하기 표 1은 검정 1 및 검정 2 둘 다를 통해 수득된 K_d 값을 보여준다.

표 1

화합물 번호	검정 1 K _d (uM)	검정 2 K _d (uM)
1	<0.005, 0.008, <0.005	0.013, 0.008
2	0.125, 0.062	NT
3	0.051, 0.04	NT
4	0.068, 0.096	NT
5	<0.005, <0.005	0.049, <0.005, <0.005
6	<0.005, <0.005	<0.005, 0.023
7	0.017, 0.011	NT
8	0.016, 0.019	NT
9	0.007, 0.012	0.024
10	0.009, 0.015	NT
11	<0.005, 0.011	0.016
12	0.014, 0.018	NT
13	0.017, 0.012	NT
14	0.011, 0.013	0.043, 0.006, 0.014
15	0.011, 0.015	NT
16	<0.005, 0.006	0.026, <0.005, 0.009
17	<0.005, 0.006	NT
18	1.062, 1.025	NT
19	0.006, <0.005	NT
20	0.058, 0.096	NT
21	<0.005, <0.005, 0.009	NT
22	<0.005, 0.012	0.014, <0.005, 0.011
23	0.009, 0.012	0.025, <0.005, 0.014
24	<0.005, <0.005	NT
25	<0.005, <0.005	0.021, 0.01, 0.012
26	<0.005, <0.005	NT
27	<0.005, <0.005	NT
28	<0.005, <0.005	NT
29	0.006, 0.008	NT
30	0.007, <0.005	NT
31	<0.005, <0.005	NT
32	<0.005, <0.005	NT
33	<0.005, <0.005	NT
34	<0.005, 0.006	NT
35	<0.005, 12.357, 0.007	NT
36	0.006, 0.014, <0.005	NT
37	0.007, 0.007	0.018, <0.005, 0.012
38	<0.005, <0.005	<0.005, <0.005, 0.021
39	0.029, 0.046	NT
40	<0.005, 0.018	0.008, 0.01
41	<0.005, <0.005	<0.005, <0.005
42	0.114, 0.377	0.14, 0.145

[1529]

화합물 번호	검정 1 K_d (uM)	검정 2 K_d (uM)
43	0.02, 0.027	NT
44	<0.005, <0.005	0.006
45	NT	0.707, 0.576, 0.558, 0.591
46	NT	0.011, 0.009, 0.016, 0.014
47	NT	0.044, 0.037, 0.051, 0.036
48	NT	0.079, 0.05, 0.063
49	NT	0.149, 0.087
50	NT	0.009, <0.005, <0.005
51	NT	0.015, <0.005
52	NT	<0.005, <0.005
53	NT	<0.005, <0.005
54	NT	0.016, 0.03
55	NT	<0.005, 0.005
56	NT	<0.005, <0.005
57	NT	<0.005, <0.005
58	NT	<0.005, <0.005
59	NT	<0.005, <0.005
60	NT	<0.005, <0.005

* NT는 화합물이 시험되지 않았음을 의미한다.

[1530]

세균 결합 검정

[1532] 세균 결합 검정(BBA: Bacterial Binding Assay)의 목적은, 당단백질 BSA-(만노스)₃에 결합하는 세균 균주 LF82에 대한 선택적 FimH 길항제의 억제 활성을 측정하기 위한 것이다.

[1533] BBA를 수행하는데 사용되는 재료들의 목록이 아래에 기재되어 있다.

[1534] 1. LB 브로쓰: 공급자: Gibco, #10855

[1535] 2. D-PBS: 공급자: Wisent, #311-425-CL

[1536] 3. LB 한천 플레이트

[1537] 4. 96-웰 블랙 플레이트(고 결합): 공급자: Costar, #3925

[1538] 5. TopSealTM-A 접착 밀봉 필름: 공급자: PerkinElmer, #6005185

[1539] 6. 탄산염-중탄산염 완충액 pH 9.6 정제, 공급자: Medicago, #09-8922-24

[1540] 7. 물, 공급자: Gibco, #15230-162

[1541] 8. 소 혈청 알부민(BSA): 공급자: Sigma, #A-7888

[1542] 9. (Man)3-BSA(α 1-3, α 1-6 만노트리오스-BSA, 1mg), V-Labs, #NGP1336, lot# HGDX37-169-1

[1543] 10. Tween 20: 공급자: Sigma, #P9416

[1544] 11. Bright-Glo 루시퍼라제 검정 시스템: 공급자: Promega, #E2610

[1545] 12. LF82/루시퍼라제 균주: 크론병 환자의 회장 점막으로부터 단리된 대장균 균주의 침습력(Invasive ability). Boudeau J, Glasser AL, Masseret E, Joly B, Darfeuille-Michaud A, *Infect Immun.* 1999, 67(9), 4499-509

[1546] BBA를 수행하는데 사용되는 용액 및 완충액이 아래에 기재되어 있다.

[1547] 1. 0.04M 탄산염-중탄산염 완충액(코팅 완충액)

[1548] 2. 40 μ g/mL BSA-(Man)₃: 물 25mL에 (Man)3-BSA 1mg을 용해시킴.

[1549] 3. 4000 μ g/mL BSA

- [1550] 4. $40\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA
- [1551] 5. $1\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA-(Man)₃: $150\mu\text{l}$ 의 $40\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA-(Man)₃ + 5.85mL 의 $40\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA
- [1552] 6. 0.02M 탄산염-중탄산염 완충액 중의 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA-(Man)₃.
- [1553] 7. 0.02M 탄산염-중탄산염 완충액 중의 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA.
- [1554] 8. 블로킹 완충액(2% BSA/DPBS): D-PBS 50mL 중의 BSA 1g
- [1555] 9. 2X 결합 완충액(0.2% BSA/D-PBS): 5mL의 블로킹 완충액 + 45mL의 D-PBS.
- [1556] 10. 세척 완충액(D-PBS/0.01% Tween 20): D-PBS 100mL 중의 Tween 20 $10\mu\text{l}$.
- [1557] 11. 1X Bright-Glo 루시퍼라제 기질: Bright-Glo 루시퍼라제 검정 시스템을 D-PBS로 1:1 희석시킴.
- [1558] BBA를 수행하기 위한 실험 프로토콜이 아래에 기재되어 있다.
- [1559] LF82/루시퍼라제 균주의 하룻밤 배양액: 2개의 Falcon 50mL 투브에 20mL의 LB + $20\mu\text{l}$ 의 $50\text{mg}/\text{mL}$ Kanamycin을 첨가하고, LF82/루시퍼라제 균주의 글리세롤 스톡으로부터의 루프로 접종한다. 진탕시키지 않으면서 37°C에서 밤새 배양한다.
- [1560] 96-웰 플레이트의 당단백질 코팅: $100\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 0.5 내지 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA-(Man)₃를 첨가한다. $20\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA를 대조군 백그라운드로서 사용한다. 접착 밀봉 필름을 사용하여 플레이트를 밀봉하고, 실온에서 밤새 항온배양한다. 96-웰 플레이트로 $150\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 D-PBS, 및 $170\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 블로킹 용액으로 3회 세척하고, 실온에서 45분간(최소) 항온배양한다.
- [1561] 세균 혼탁액의 제조: 2개의 배양 투브(40mL)들을 혼합하고, LB에서 1:10 희석을 수행한다($900\mu\text{l}$ LB + $100\mu\text{l}$ 배양액). 세균 배양액의 광학 밀도(OD)를 측정한다. OD $\sim 5 \times 10^8$ 개 세포/mL. LF82 배양액을 3500rpm에서 실온에서 20분 동안 원심분리한다. 세균 펠렛을 D-PBS에 재현탁시키고, 3500rpm에서 20분 동안 다시 원심분리한다. 세균 펠렛을 D-PBS에 재현탁시켜 2×10^9 개 세균/mL의 세균 농도를 수득한다. D-PBS에서 1/10 희석하여 2×10^8 개 세균/mL(= 107개 세균/ $50\mu\text{l}$)의 최종 세균 농도를 수득한다. 각각의 세균 혼탁액에 대해 LB에서 1/10 연속 희석을 수행하고, LB 한천 플레이트 상에 $10\mu\text{l}$ 의 희석액을 플레이팅하고(최종 희석액 10^{-7}), 37°C에서 밤새 배양하고, CFU를 계수하여 검정에서 실제 세균 밀도를 구한다.
- [1562] 세균 결합 검정: $147\mu\text{l}$ 2X 결합 완충액을 화합물 플레이트($3\mu\text{l}$ 의 화합물 함유)에 첨가한다. 블로킹 단계를 수행한 후(적어도 45분), 플레이트를 $200\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 D-PBS로 3회 세척한다. $100\mu\text{l}$ 멀티채널 수동 피펫터로, 2X 결합 완충액에 희석시킨 $50\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 화합물을 첨가한다. $100\mu\text{l}$ 멀티채널 수동 피펫터로, $50\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 세균 혼탁액을 첨가한다. 1분 동안 저속에서 교반하고, 실온에서 40 내지 75분 동안 항온배양한다. $150\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 세척 완충액으로 5회 세척한 다음 D-PBS로 1회 세척한다. $100\mu\text{l}/\text{웰}$ 의 1X Bright-Glo 루시퍼라제 기질을 첨가한다. Analyst HT 플레이트 판독기 또는 Trilux 1450 마이크로베타 플레이트 판독기를 사용함으로써 발광을 판독한다. 하기 표 2는 세균 결합 검정에서 화합물 1 내지 245에 대한 IC50 데이터를 제공한다.

표 2

세균 결합 검정

화합물	세균 결합 검정 IC_{50} (μM)
1	5.267
2	4.95
3	NT
4	NT
5	0.58
6	0.095
7	NT
8	NT
9	NT
10	NT
11	NT
12	NT
13	NT
14	4.10
15	NT
16	1.51
17	NT
18	NT
19	0.43
20	NT
21	NT
22	1.60
23	5.80
24	0.65
25	1.40
26	0.85
27	0.80
28	0.77
29	1.30
30	0.30
31	NT
32	0.34
33	0.39
34	NT
35	NT
36	NT
37	1.65
38	0.41
39	NT
40	0.043
41	0.55
42	NT
43	NT
44	0.48

화합물	세균 결합 검정 IC_{50} (μM)
45	NT
46	NT
47	NT
48	NT
49	NT
50	0.95
51	0.83
52	0.66
53	0.055
54	1.15
55	0.21
56	0.020
57	0.027
58	0.017
59	0.0082
60	0.013
62	0.067
63	0.112
64	0.015
65	0.055
66	0.034
67	0.040
68	0.0077
69	0.066
70	0.015
71	0.028
72	0.018
73	0.021
74	0.0081
75	0.076
76	0.046
77	0.0040
78	0.063
79	0.037
80	0.011
81	0.009
82	0.018
83	0.0038
84	0.315
85	0.16
86	0.022
87	0.017
88	0.132
89	0.082

화합물	세균 결합 검정 IC ₅₀ (μM)
90	0.036
91	0.058
92	0.036
93	0.088
94	0.020
95	0.038
96	0.066
97	0.024
98	0.012
99	0.145
100	0.028
101	0.021
102	0.024
103	0.0074
104	0.034
105	0.046
106	0.0079
107	0.013
108	0.028
109	0.020
110	0.00089
111	0.0021
112	0.017
113	0.0055
114	0.0012
115	0.0039
116	0.0081
117	0.023
118	0.022
119	0.014
120	0.0012
121	0.012
122	0.029
123	0.041
124	0.027
125	0.054
126	0.124
127	0.043
128	0.022
129	1.245
130	0.067
131	0.128
132	0.052
133	0.028
134	0.044
135	0.58

화합물	세균 결합 검정 IC ₅₀ (μM)
136	0.145
137	0.70
138	0.031
139	0.046
140	0.353
141	0.34
142	0.091
143	0.24
144	0.235
145	0.43
146	0.165
147	0.134
148	0.13
149	0.027
150	0.071
151	0.185
152	0.031
153	0.092
154	0.044
155	0.022
156	0.018
157	0.010
158	0.011
159	0.046
160	0.017
161	0.012
162	0.00011
163	0.018
164	0.035
165	0.0024
166	0.003
167	0.016
168	0.0031
169	0.00066
170	0.0075
171	0.013
172	0.188
173	0.0093
174	0.0047
175	0.0065
176	0.010
177	0.00066
178	0.0031
179	0.0071
180	0.0055
181	0.010

화합물	세균 결합 검정 IC_{50} (μM)
182	0.0014
183	0.00076
184	0.00083
185	0.0011
186	0.00028
187	0.0010
188	0.0043
189	0.0078
190	0.0011
191	0.00036
192	0.0032
193	0.00027
194	0.00027
195	0.018
196	0.028
197	0.00083
198	0.024
199	0.00021
200	0.00005
201	0.026
202	0.00007
203	0.00004
204	0.00080
205	0.00039
206	0.00008
207	0.00005
208	0.00003
209	0.00007
210	0.00016
211	0.0022
212	0.0049
213	0.0037
214	0.00045

화합물	세균 결합 검정 IC_{50} (μM)
215	0.0050
216	0.0099
217	0.020
218	0.00009
219	0.0038
220	0.00003
221	0.00004
222	0.00008
223	0.00006
224	0.00008
225	0.0012
226	0.00006
227	0.00006
228	0.00044
229	0.00035
230	0.00016
231	0.00008
232	0.00004
233	0.00005
234	0.00004
235	0.00003
236	0.00050
237	0.00022
238	0.00009
239	0.00035
240	0.00005
241	0.00003
242	0.00018
243	0.00022
244	0.00024
245	0.00014

[1565]

염증성 장 질환(IBD: Inflammatory Bowel Disease)의 마우스 모델:

[1567]

형질전환 인간화-CEACAM6 마우스 모델을 사용하여 본 발명의 화합물을 시험할 수 있다(참조: Carvalho FA et al. (2009) J Exp Med. Sep 28; 206(10):2179-89). 형질전환 인간화-CEACAM6 마우스를 카르발류(Carvalho) 등의 문헌에 기재된 바와 같이 감염시킨다. 이어서, 감염된 마우스를 본 발명의 화합물로 치료할 수 있다.

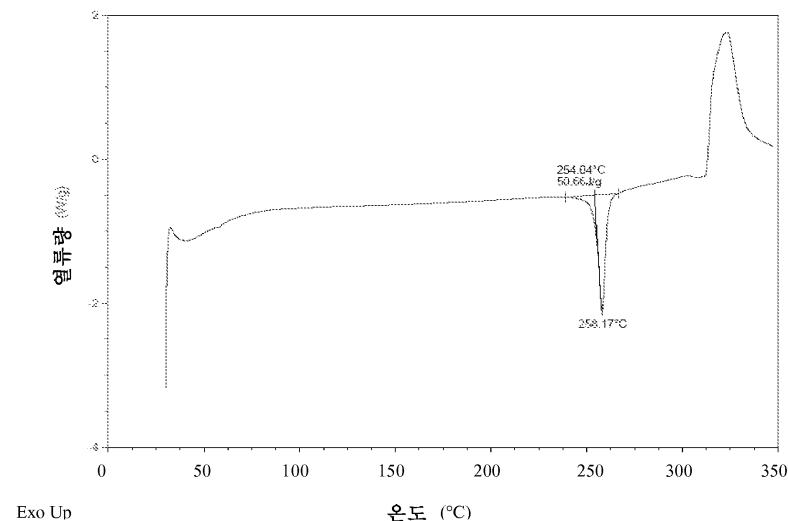
[1568]

본 발명자는 다수의 본 발명의 양태를 기재하고 있지만, 본 발명의 화합물, 방법 및 공정들을 사용하는 또 다른 양태를 제공하기 위해 본원의 기본적인 예들을 바꿀 수 있다는 것은 자명하다. 따라서, 본 발명의 범위는 본원 예로서 나타내어진 특정 양태들에 의해서라기 보다는 첨부된 청구항에 의해 정의되는 것으로 인지될 것이다.

도면

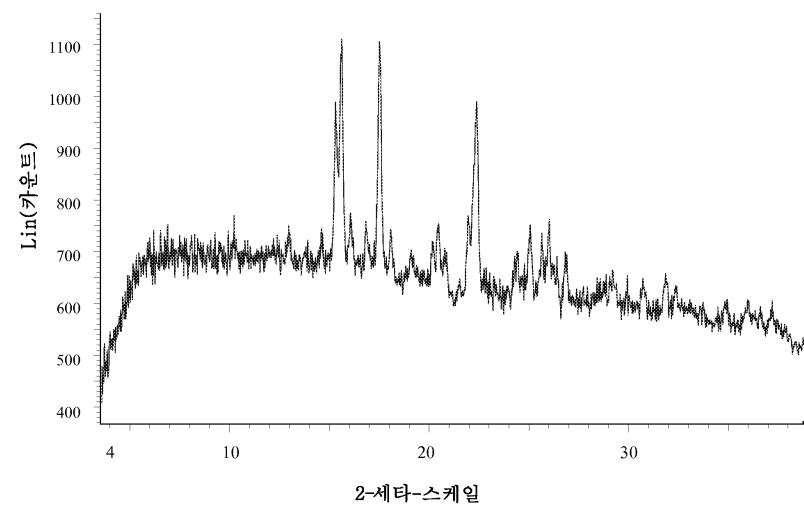
도면1

화합물 162 결정형 A의 DSC



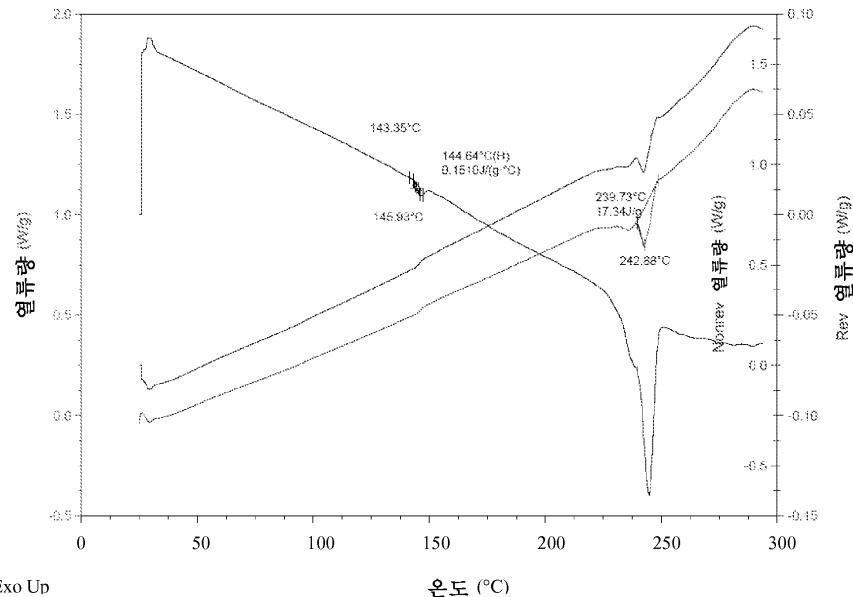
도면2

화합물 162의 XRPD



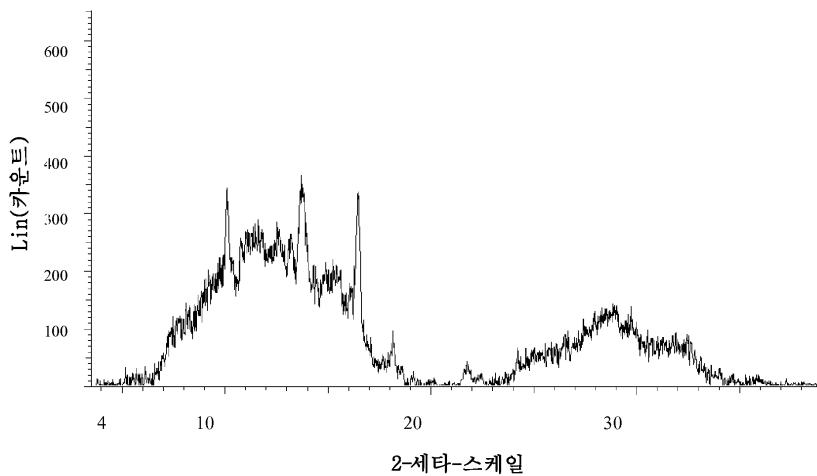
도면3

화합물 202 결정형 A의 DSC



도면4

화합물 202의 XRPD



도면5

화합물 202의 TGA

