

발명의 설명

발명의 명칭: 아라비노스 유도체 화합물 및 이를 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방용 또는 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 아라비노스 유도체 화합물에 대한 것으로, 특히 미각 수용체인 GPCR T1R3을 표적으로 하며 뇌신경 재생 및 보호제로서의 효능을 갖는 아라비노스 유도체 화합물, 이의 제조 방법 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 치매는 알츠하이머성, 혈관성 그리고 기타 원인으로 인해 유발되는 퇴행성 뇌 질환이며, 이중 알츠하이머성 치매는 천천히 진행되는 특성을 지니며 초기에는 기억력 장애로 시작되어 점차 언어기능과 판단력 등 다른 인지기능 장애를 동반하게 되어 결국 모든 일상 기능을 상실하게 된다.
- [3] 치매 환자의 약 60~70%는 알츠하이머성 치매로 알려져 있으며, 현재 시판중인 약물은 아리셉트, 엑셀론, 라자딘, 나멘다가 있으나, 단지 인지기능을 유지하고 증상을 일시적으로 완화시켜주는 약물이라는 한계가 있다. 반면 2003년 이후 현재까지 알츠하이머 치료제 신약이 승인된 사례는 없다.
- [4] 현재 대부분의 알츠하이머병 발병 원인의 병리학 연구들은 β -Amyloid ($A\beta$) 및 Tau protein을 중심으로 집중적으로 진행되어 왔으나 임상시험 단계에서 지금까지 모두 실패함에 따라 신규 타겟 기반의 신약개발 노력이 절실하게 요구되고 있다. 본 발명은 최근까지 가장 활발하게 개발되고 있는 β -amyloid plaques 및 Tau aggregates 생성 억제/제거 타겟과는 차별화되는 새로운(Novel) 타겟인 T1R3 GPCR을 표적으로 하여 근본적인 치료 가능한 치매 치료제 신약 후보물질을 개발하였다.
- [5] T1R3 (Taste receptor type 1 member 3)는 혀에 존재하는 미각 수용체 (taste receptor)중 단맛을 느끼는 미각 수용체(T1R2/T1R3)와 감칠맛을 느끼는 미각 수용체(T1R1/T1R3)의 구성 단백질로 class C에 속하는 GPCR (G protein-coupled receptor)의 하나로 최근 T1R3의 발현이 혀 뿐만 아니라 인체 내 여러 주요 장기에서 발현되는 것이 확인되면서 T1R3의 생체 내 기능에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. T1R3는 특히 AD 치매질환과 매우 밀접한 관련이 있는 해마(Hippocampus)와 피질(Cortex)에 높은 발현을 보이고 있으며, T1R3와 AD 치매와의 관계를 입증하기 위한 수많은 연구들이 수행되고 있다.
- [6] T1R3의 AD 타겟으로써의 Pharmacological Proof of Concepts은 아래 4가지 연구들을 통해 확증할 수 있다.
- [7] 첫째, T1R3 유전자만을 Knockout 시킨 T1R3 KO 마우스는 정상 마우스와 달리 대뇌의 해마 hippocampal CA1 region에 신경 세포체(Cell body)가 비정상적으로

확장되어 신경밀도(neuritic density)가 증가되어 있으며, 수상돌기의 밀도(spine density)는 상대적으로 감소되어 있다. 또한, 수상돌기의 길이(dendrite length)도 정상동물 대비 증가되어 있고, 또한 인지기능, 학습 및 기억력을 평가하기 위한 대표적인 행동관찰법인 novel object preference (NOP)와 Morris water maze (MWM) tests를 수행한 결과, 정상마우스와 달리 T1R3 마우스는 새로운 물체에 대한 낮은 흥미도와 학습 및 기억장애가 뚜렷하게 차이를 보인다. 또한, Open filed test를 포함한 다양한 여러 행동관찰에서도 T1R3 KO 마우스는 낮은 사회성과 탐색적 행동 감소 및 새로운 공간에 대한 높은 불안 반응이 확인되었으며, 이러한 결과는 AD 치매와 T1R3의 기능은 매우 밀접한 관련이 있는 것으로 해석된다.

- [8] 둘째, T1R3 GPCR을 통한 신호전달에서 T1R3는 Gas와 Gαq를 자극하고, 1) Gas 자극은 cAMP 및 칼슘에 영향을 미치며, cAMP에 의해 PKA(protein kinase A)가 활성화되면 CREB이 인산화되어 pCREB이 되면서 DNA상의 결합부위인 CRE(cAMP response element)에 결합하여 BDNF, DCX, MAP-2의 발현에 관여한다. 또한 2) Gαq가 활성화되면 PLC(phospholipase C)에 의해 PIP2(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate)가 DAG(diacylglycerol)와 IP3(inositol triphosphate)로 만들어진다. 생성된 IP3가 ER(endoplasmic reticulum)에 있는 IP3 수용체인 IP3R과 결합하면 ER에 있는 칼슘이 세포 내로 방출되어 CaM(calmodulin)과 결합하여 탈인산화효소인 CaN(calcineurin)을 활성화시키고, 활성화된 CaN이 axon growth와 neurogenesis에 관련된 유전자를 발현하는 전사인자인 NFAT(nuclear factor of activated T-cells)를 탈인산화시켜 활성화시키면 NFAT가 NFAT-RE에 결합하여 전사가 촉진된다.
- [9] 셋째, P/PS1 transgenic 마우스는 AD치매의 병인인 β-Amyloid (Aβ)의 level을 높여 amyloid plaque를 대뇌에 축적시킨 대표적인 AD 모델로 APP/PS1 transgenic 마우스의 해마는 DCX(Doublecortin), synaptophysin, progranulin이 감소되어 있는데, T1R3 Agonist 투여에 의해 유의하게 증가되었음이 확인되었다.
- [10] 마지막으로, T1R3의 발현이 비정상적 혹은 노화과정에서 감소하게 되면 단맛에 대한 인지도가 감소하였다고 보고되어 있으며, 특히 AD를 포함한 치매환자는 정상인에 비해 단맛과 감칠맛에 대한 인지능이 훨씬 감소되어 있다고 알려져 있다.
- [11] 이상의 주요 문헌적 고찰과 실험적 결과를 바탕으로 해마와 피질의 T1R3가 AD 치매 치료제의 좋은 신규 타겟이 될 수 있음을 확인하였으며, 기존의 Neurogenesis 타겟이 endogeneous enzymes 인 것에 대비해, T1R3 타겟은 novel GPCR agonist이므로 매우 큰 차별점을 갖는다.
- [12] 이에, 본 발명의 발명자들은 식물추출물은행에 보관된 약 4,500종의 library 자료를 탐색하여 추출물 12종을 선정하였으며, 표현형기반 스크리닝을 통해 후보추출물 1종을 선정하였고, 추출물의 다양한 혼합 성분 중 GPCR T1R3와 결합 및 AD 치매에 효능이 확인된 단일 활성성분인 예비후보 물질(Pre-candidate)를 도출

하고 알츠하이머 치료제로서 유용한 효과를 보이는 유도체 화합물을 개발하였으며, 예방 또는 치료용 약학적 조성물로서 유용하게 사용될 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[13] [선행기술문헌]

[14] [특허문헌]

[15] 대한민국 공개특허 제2010-0015967호 (공개일 : 2010.02.12.)

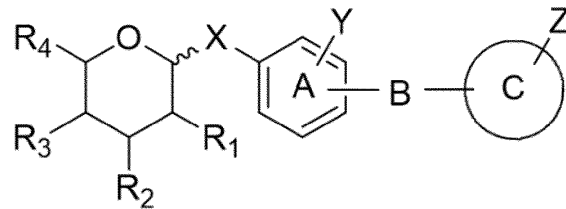
발명의 내용

기술적 과제

[16] 본 발명의 기본적인 목적은 하기 화학식 I로 표시되는 화합물이거나, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[17] [화학식 I]

[18]



[19] 상기 화학식 I의 구체적인 형태는 본 명세서에 기재된 바와 같다.

[20] 본 발명의 다른 목적은 상기한 화합물이거나, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 조성물을 제공하는 것이다.

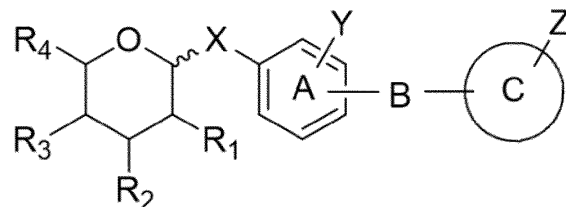
[21] 본 발명의 또 다른 목적은 화학식 I의 화합물을 제조하는 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

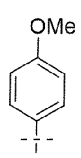
[22] 상기 목적을 달성하기 위한, 본 발명의 일 측면은, 하기 화학식 I로 표시되는 화합물이거나, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염이다.

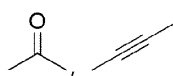
[23] [화학식 I]

[24]



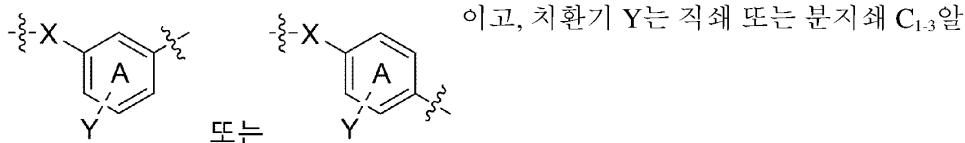
[25] 상기 화학식 I에서,

- [26] R_1, R_2, R_3 는 각각 수소, 하이드록시, 메톡시, 플루오로, 아자이드, 아민, 10-아미노데카노익, 아세틸, 또는 벤질이고;
- [27] R_4 는 수소 또는 메틸이고;
- [28] X 는 산소, 질소, 황 또는 $-\text{CH}_2-$ 이고;
- [29] A 는 비치환되거나 또는 Y 로 치환된 페닐이고;
- [30] 치환기 Y 는 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-3} 알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이고;
- [31] B 는 직접결합, $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-$,
로서, n 은 1 내지 3의 정수이고;

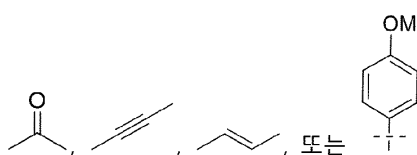


- [32] 고리 C 는 비치환되거나 또는 Z 로 치환된 C_{5-7} 시클로알킬, C_{5-7} 헤테로시클로알킬, 페닐, 바이페닐, 나프틸, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [33] 치환기 Z 는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 할로젠, 아민, 시아노, 니트로, 알콕시, 및 사이올로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상임.
- [34] 이러한 본 발명에 따른 화합물은 아라비노스(arabinose)를 기반으로 하는 아라비노스 유도체 화합물일 수 있다. 본 발명자들은 상기한 바와 같이, 약 4,500종의 library 자료를 탐색하여 추출물 12종을 선정하고, 표현형기반 스크리닝을 통해 후보추출물 1종을 선정하였고, 선정한 추출물의 다양한 혼합 성분 중 GPCR T1R3와 결합 및 AD 치매에 효능이 확인된 단일 활성성분인 예비후보 물질(Pre-candidate)로서 아라비노스를 도출한 후, 알츠하이머 치료제로서 유용한 효과를 보이는 아라비노스 유도체 화합물을 개발하였다.
- [35] 본 발명에 따른 화합물은, 상기 화학식 I의 R_1, R_2, R_3 가 각각 수소, 하이드록시, 메톡시, 플루오로, 아자이드, 아민, 10-아미노데카노익, 아세틸, 또는 벤질이고, R_4 는 수소 또는 메틸이다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 R_1, R_2, R_3 중 2개 이상은 하이드록시이고, R_4 는 수소인 것이 가능하다. 또한, 상기 화학식 I의 R_1, R_2, R_3 는 각각 하이드록시이고, R_4 는 수소인 것이 가능하다.
- [36] 본 발명에 따른 화합물은, 상기 화학식 I의 X 가 산소, 질소, 황 또는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 X 는 산소인 것이 가능하다.
- [37] 본 발명에 따른 화합물은, 상기 화학식 I의 A 가 비치환된 페닐이거나 또는 Y 로 치환된 페닐이다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 A 는 비치환된 페닐인 것이 가능하다.
- [38] 본 발명에 따른 화합물은, 상기 화학식 I의 치환기 Y 가 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-3} 알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 A 는 Y 로 치환된 페닐이고, 치환기 Y 는 할로젠인 것이 가능하다.

- [39] 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 X-A는



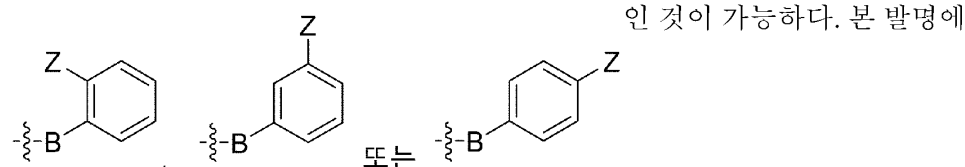
- [40] 본 발명에 따른 화합물은, 상기 화학식 I의 B는 직접결합, $-\text{[CH}_2\text{]}_n-$, $-\text{C(CH}_3\text{)}_2-$, $-\text{C(CF}_3\text{)}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OMe}$ 로서, n은 1 내지 3



의 정수이다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 B는 직접결합인 것이 가능하다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 B는 $-\text{CH}_2-$ 인 것일 수 있다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 B는 $-\text{O}-$ 인 것이 가능하다.

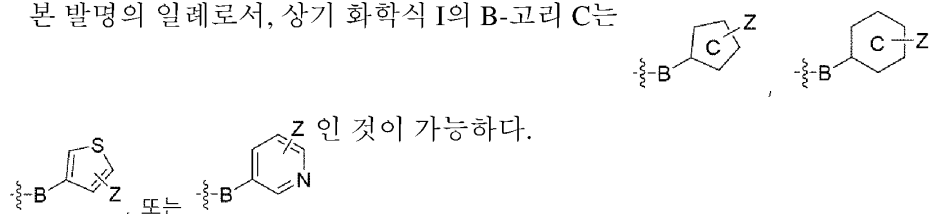
- [41] 본 발명에 따른 화합물은, 상기 화학식 I의 고리 C는 비치환된 C₅₋₇ 시클로알킬, C₅₋₇ 헤테로시클로알킬, 페닐, 바이페닐, 나프틸, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; Z로 치환된 고리 C는 비치환되거나 또는 Z로 치환된 C₅₋₇ 시클로알킬, C₅₋₇ 헤테로시클로알킬, 페닐, 바이페닐, 나프틸, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1원, 2원, 또는 3원 고리화합물일 수 있고, 4원 이상의 고리화합물인 것도 가능하다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 고리 C는 비치환되거나 또는 Z로 치환된 페닐인 것이 가능하다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 고리 C는 비치환되거나 또는 Z로 치환된 나프틸, 또는 헤테로아릴인 것이 가능하다.

- [42] 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 B-고리 C는



서 치환기 Z는 고리 C의 오쏘(ortho), 메타(meta), 파라(para) 위치에 연결되거나 치환될 수 있다.

- [43] 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 B-고리 C는



- [44] 본 발명에 따른 화합물은, 상기 화학식 I의 치환기 Z가 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 할로젠, 아민, 시아노, 니트로, 알콕시, 및 사이올로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이다. 본 발명의 일례로서, 상기 화학식 I의 치환기 Z는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆알킬, 할로젠, 아민, 또는 알콕시인 것이 가능하다.
- [45] 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물은 하기 표 1에 나타난 X-A(with Y), B, 및 C(with Z)를 모이어티(moiety)로 포함해서 이루어질 수 있다.
- [46] [표1]

실시예	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X-A(with Y)	B	C(with Z)	형태	HRE assay ^(a)
1	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
2	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
3	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
4	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		α -form	*
5	OMe	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
6	OH	OH	OH	Me		-CH ₂ -		β -form	*
7	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
8	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
9	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
10	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
11	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
12	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		α -form	*
13	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	**
14	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	**

[47]

15	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	**
16	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
17	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
18	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
19	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
20	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
21	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
22	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
23	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	**
24	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		α -form	*
25	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	-
26	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
27	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
28	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		α -form	**
29	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***

30	OH	OH	OH	H				β -form	*
31	OH	OH	OH	H				β -form	*
32	OH	OH	OH	H				β -form	*
33	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	***
34	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	*
35	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	***
36	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	***
37	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
38	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
39	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
40	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	****
41	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*****
42	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	****
43	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	****
44	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*

45	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
46	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
47	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
48	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
49	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
50	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
51	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
52	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	****
53	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	-
54	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	*
55	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	***
56	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	****
57	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	****
58	OH	OH	F	H		-O-		β -form	****
59	OH	OH	OH	CH ₂ OH		-O-		β -form	***

60	OH	OMe	OH	H		-O-		β -form	****
61	OH	OH	OMe	H		-O-		β -form	*
62	OMe	OH	OH	H		-O-		β -form	****
63	F	OH	OH	H		-O-		β -form	****
64	OH	OH	F	H		-O-		β -form	****
65	F	OH	OH	H		-O-		β -form	****
66	H	OH	OH	H		-O-		β -form	****
67	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	****
68	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	****
69	N ₃	OH	OH	H		-O-		β -form	***
70	NH ₂	OH	OH	H		-O-		β -form	***
71	OH	OH	OH	H				β -form	***
72	OH	OH	OH	H				α -form	*
73	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	****
74	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***

[51]

75	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		α -form	*
76	OH	OH	OH	H		-CH ₂ -		α -form	*
77	N ₃	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
78	NH ₂	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	***
79	$\text{OOC}-(\text{CH}_2)_1$ -NH ₂	OH	OH	H		-CH ₂ -		β -form	*
80	OH	OH	OH	H		-		β -form	-
81	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
82	OH	OH	OH	H		-		β -form	***
83	OH	OH	OH	H		-		α -form	****
84	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
85	OH	OH	OH	H		-		β -form	***
86	OH	OH	OH	H		-		β -form	***
87	OH	OH	OH	H		-		α -form	****
88	OH	OH	OH	H		-		β -form	***
89	OH	OH	OH	H		-		α -form	****

90	OH	OH	OH	H		-		β -form	***
91	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
92	OH	OH	OH	H		-		α -form	****
93	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
94	OH	OH	OH	H		-		α -form	****
95	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
96	OH	OH	OH	H		-		α -form	****
97	OH	OH	OH	H		-		β -form	*
98	OH	OH	OH	H		-		α -form	*
99	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
100	OH	OH	OH	H		-		α -form	****
101	OH	OH	OH	H		-O-		β -form	-
102	OH	OH	OH	H		-		α -form	****
103	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
104	OH	OH	OH	H		-		α -form	****

105	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
106	OH	OH	OH	H		-		α -form	****
107	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
108	OH	OH	OH	H		-		α -form	****
109	OH	OH	OH	H		-		β -form	****
110	OH	OH	OH	H		$-(CH_2)_2-$		β -form	****
111	OH	OH	OH	H				β -form	-
112	OH	OH	OH	H				β -form	-
113	OH	OH	OH	H		-		β -form	-
114	OH	OH	OH	H				β -form	*
115	OH	OH	OH	H				α -form	*
116	OH	OH	OH	H		$-(CH_2)_2-$		β -form	-
117	OH	OH	OH	H		$-(CH_2)_2-$		β -form	-
118	OH	OH	OH	H				β -form	-

119	OH	OH	OH	H				β -form	-
120	OH	OH	OH	H		-		β -form	-
121	OH	OH	OH	H		-		β -form	-
122	OH	OH	OH	H		-		β -form	-
123	OH	OH	OH	H		-		β -form	-
124	OH	OH	OH	H				β -form	-

- [55] (a) HRE assay: HRE/Luc/HEK293 세포에서 vehicle 대비 시험물질에 의한 HRE 발현량 증가확인
- [56] * 100uM에서 2배미만 증가,
- [57] ** 100uM에서 2배이상 증가,
- [58] *** 10uM에서 2배이상 증가
- [59] **** 1uM에서 2배 이상 증가,
- [60] - 시행하지 않음.
- [61] 상기 표 1의 화합물은 순서대로 아래의 화합물명으로 표시될 수 있다.
- [62] <1>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-벤질페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [63] <2>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메틸벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [64] <3>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [65] <4>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [66] <5>(3S,4S,5R,6R)-5-메톡시-6-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [67] <6>(2R,3S,4R,5S,6S)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [68] <7>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [69] <8>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

- [70] <9>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-페녹시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [71] <10>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-트리플루오르메톡시)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [72] <11>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(메틸싸이오)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [73] <12>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(디메틸아미노)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [74] <13>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-플루오르벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [75] <14>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-클로로벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [76] <15>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [77] <16>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,5-비스(트리플루오르메틸)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [78] <17>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,4-디메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-트리올,
- [79] <18>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,4,5-트리메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [80] <19>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(나프탈렌-2-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [81] <20>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [82] <21>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(사이클로펜틸메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [83] <22>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(시클로헥실메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [84] <23>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(싸이오펜-3-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [85] <24>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(피리딘-3-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [86] <25>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [87] <26>(2R,3R,4S,5S)-2-((4-벤질페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-싸이올,
- [88] <27>(2R,3R,4S,5S)-2-((4-(4-아이소프로필벤질)페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

- [89] <28>(2S,3R,4S,5S)-2-((4-(4-아이소프로필벤질)페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [90] <29>(2R,3R,4S,5S)-2-((4-(4-메톡시벤질)페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-싸이올,
- [91] <30>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-(4-메톡시페닐)프로판-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [92] <31>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-(4-에톡시페닐)프로판-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [93] <32>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오르-2-(4-메톡시페닐)프로판-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [94] <33>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(파라-톨릴옥시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [95] <34>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,5-디메틸페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [96] <35>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [97] <36>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(tert-부틸)페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [98] <37>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3-클로로-4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [99] <38>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-클로로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [100] <39>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-에톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [101] <40>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-클로로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [102] <41>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [103] <42>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [104] <43>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [105] <44>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로록시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [106] <45>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(사이클로펜틸록시)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [107] <46>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

- [108] <47>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-플루오로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [109] <48>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-플루오로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [110] <49>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-클로로-4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [111] <50>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-플루오로-4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [112] <51>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [113] <52>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-((4'-아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸) 페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [114] <53>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [115] <54>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [116] <55>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [117] <56>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [118] <57>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [119] <58>(2R,3R,4R,5S)-5-플루오로-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [120] <59>(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [121] <60>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)-4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,5-다이올
- [122] <61>(2R,3R,4R,5S)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)-5-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [123] <62>(3S,4S,5R,6R)-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)-5-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [124] <63>(3S,4S,5R,6R)-5-플루오로-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [125] <64>(2R,3R,4R,5R)-5-플루오로-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [126] <65>(3S,4S,5S,6R)-5-플루오로-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,

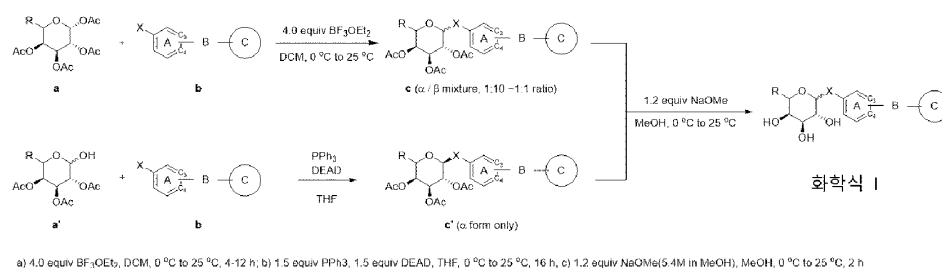
- [127] <66>(3S,4R,6R)-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [128] <67>(2R,3R,4S,5R)-2-(2-클로로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [129] <68>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [130] <69>(3S,4R,5R,6R)-5-아지도-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [131] <70>(3S,4R,5R,6R)-5-아미노-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [132] <71>(4-메톡시페닐)(4-(((2R,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)메탄론,
- [133] <72>4-(4-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조일)벤조나이트릴,
- [134] <73>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(((1r,4R)-4-에틸사이클로헥실)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [135] <74>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(((1r,4R)-4-아이소프로필사이클로헥실)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [136] <75>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(피롤리딘-1-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [137] <76>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(몰포리노메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [138] <77>(3S,4R,5R,6R)-5-아지도-6-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [139] <78>(3S,4R,5R,6R)-5-아지도-6-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- [140] <79>(2R,3R,4S,5S)-4,5-다이하이드록시-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3-일 10-아미노데카노에이트,
- [141] <80>(2R,3R,4S,5S)-2-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [142] <81>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-메톡시벤조퓨란-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [143] <82>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [144] <83>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [145] <84>(2R,3R,4S,5S)-2-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

- [146] <85>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [147] <86>(2R,3R,4S,5S)-2-((4'-아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [148] <87>(2S,3R,4S,5S)-2-((4'-아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [149] <88>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [150] <89>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(6-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [151] <90>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메틸-1H-인돌-1-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [152] <91>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [153] <92>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [154] <93>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [155] <94>(2S,3R,4S,5R)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [156] <95>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-에틸벤조퓨란-3-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [157] <96>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(6-에틸벤조퓨란-3-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [158] <97>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-(7-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [159] <98>(2S,3R,4S,5S)-2-(3-(7-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [160] <99>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [161] <100>(2S,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [162] <101>(2R,3R,4S,5R)-2-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [163] <102>(2S,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [164] <103>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

- [165] <104>(2S,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [166] <105>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [167] <106>(2S,3R,4S,5S)-2-(3-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [168] <107>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [169] <108>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [170] <109>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [171] <110>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-펜에틸페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [172] <111>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-((E)-스티릴)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [173] <112>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(비스(4-메톡시페닐)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [174] <113>(2R,3R,4S,5S)-2-((4'-(4-아이소프로필벤질)-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [175] <114> 퓨란-2-일(4-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)메탄논,
- [176] <115> 퓨란-2-일(4-(((2R,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)메탄논,
- [177] <116> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시펜에틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [178] <117> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필펜에틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [179] <118> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-((E)-4-메톡시스티릴)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [180] <119> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-((E)-4-아이소프로필스티릴)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [181] <120> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [182] <121> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]디옥산-6-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [183] <122> (2R,3R,4S,5S)-2-((4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

- [184] <123> (2R,3R,4S,5S)-2-((4"-아이소프로필-[1,1':4',1"-테르페닐-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- [185] <124> (2R,3R,4S,5S)-2-(3-(페닐에티닐)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올.
- [186] 본 발명에 따른 화합물은 상기 <1> 내지 <124>로 이루어진 군에서 선택된 하나일 수 있다. 이러한 화합물은 아라비노스를 기반으로 하는 아라비노스 유도체 화합물인 것이 가능하다. 그 중에서도, 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물은 상기 <1> 내지 <57>, <60> 내지 <62>, <67> 내지 <68>, <71> 내지 <76>, 및 <80> 내지 <124>로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것이 가능하다.
- [187] 본 발명의 일례로서, 상기한 화합물은 GPCR T1R3를 표적으로 하여 뇌신경 재생 및 보호 기능을 가지는 것일 수 있다. 본 발명자들은 상기한 바와 같이, 다수의 추출물의 다양한 혼합 성분 중 GPCR T1R3와 결합 및 AD 치매에 효능이 확인된 단일 활성성분인 예비후보 물질(Pre-candidate)로서 아라비노스를 도출한 후, 알츠하이머 치료제로서 유용한 효과를 보이는 아라비노스 유도체 화합물을 개발하였다. 그리고, 후술하는 실험예에서 확인할 수 있는 바와 같이, 개발된 화합물은 HRE(hypoxia response element)의 활성 증가를 유도한다는 것을 확인하였다.
- [188] 본 발명의 일례로서, 상기한 화합물은 퇴행성 뇌질환 예방용 또는 치료용인 것이 가능하다. 후술하는 실험예에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 스코폴라민-유도 인지 장애 모델(Scopolamine-induced cognitive impairment model) 실험과 장기기억강화(Long Term Potentiation : LTP) 실험에서 우수한 효과를 나타내었다.
- [189] 본 발명의 다른 실시형태는, 상기한 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 퇴행성 뇌질환 예방용 또는 치료용 약학 조성물이다. 상기한 화합물은 인지 장애 개선 및 장기기억강화 효과를 가지기 때문에, 퇴행성 뇌질환을 예방하거나 치료할 수 있는 것이 가능하다.
- [190] 본 명세서에서 퇴행성 뇌질환은 특별히 제한되지 않고, 이 기술분야에서 알려진 다양한 질환을 모두 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 퇴행성 뇌질환은, 뇌졸중, 치매, 파킨슨병, 어지럼증, 뇌전증, 말초신경근육병, 뇌종양, 뇌병변 장애, 뇌부종, 뇌성마비, 뇌수막염, 뇌염, 뇌진탕, 뇌화수체 종양, 헌팅톤 병, 결핵성 수막염, 공황장애, 광우병, 교모세포종, 광장공포증, 군발성 두통 증후군, 기억상실증, 덴드워커 증후군, 뚜렛 증후군, 베르니케 코시코프 증후군, 수막종, 및 거스트만 증후군으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것이 가능하다. 또한, 상기 퇴행성 뇌질환은, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 헌팅톤 질환, 타우병증(tauopathy), 혈관성 치매, 급성 뇌졸중, 외상, 뇌혈관 질환, 뇌 코드 외상, 척수 외상, 말초 신경병증, 망막병증, 및 녹내장으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [191] 본 발명의 일례로서, 상기한 조성물은 GPCR T1R3를 표적으로 하여 뇌신경 재생 및 보호 기능을 가지는 것일 수 있다.

- [192] 본 발명의 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 상기 화학식 I의 화합물의 염산염, 황산염, 초산염, 개미산염, 숙신산염, 말린산염, 푸마르산염, 톨루엔술폰산염 또는 메탄술폰산염일 수 있다.
- [193] 본 발명의 화학식 I의 화합물과 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 퇴행성 뇌질환 예방용 또는 치료용 약학 조성물을 제공할 수 있다.
- [194] 상기 약학 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 보조제 또는 부형제를 사용하여 통상적인 방법에 따라서 제조될 수 있다. 상기 보조제에는 특히 희석제, 멸균 수성 매질 및 다양한 무독성 유기 용매가 포함된다.
- [195] 상기 약학 조성물은 정제, 환제, 과립제, 산제, 수성 용액제 또는 현탁액제, 주사용 용액제, 엘릭서 또는 시럽제의 형태로 제공될 수 있으며, 약제학적으로 허용되는 제제를 수득하기 위해서 감미제, 방향제, 착색제 또는 안정화제를 추가로 포함할 수 있다.
- [196] 비히클(vehicle)의 선택 및 비히클 내의 활성물질의 함량은 일반적으로, 활성 화합물의 용해도 및 화학적 특성, 특정한 투여 방식, 및 약제학적 실시에서 관찰될 조건에 따라서 결정된다. 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 탈크와 같은 윤활제와 배합된, 락토즈, 나트륨 시트레이트, 칼슘 카보네이트, 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제, 및 전분, 알긴산 및 특정의 복합 실리케이트와 같은 붕해제가 정제의 제조를 위해서 사용될 수 있다.
- [197] 캡셀제를 제조하기 위해서는, 락토즈 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 사용하는 것이 유리하다. 수성 현탁액이 사용되는 경우에, 이들은 유화제 또는 현탁을 용이하게 하는 제제를 함유할 수 있고, 슈크로즈, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 또는 클로로포름과 같은 희석제 또는 이들의 혼합물이 사용될 수도 있다.
- [198] 본 발명의 또 다른 실시형태는, 상기한 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 퇴행성 뇌질환 예방용 식품 조성물이다. 본 발명의 식품 조성물은 건강기능성식품, 건강식품, 또는 일반식품 등 다양한 형태를 포함한다.
- [199] 본 발명의 다른 측면에 따라, 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, (i) 하기 화학식 **a** 또는 **a'**으로 표시되는 아라비노스 유도체 화합물과 화학식 **b**으로 표시되는 화합물을 반응시켜 α 와 β form 형태의 혼합물 형태의 **c** 또는 α -form 형태의 **c'**로 표시되는 화합물을 얻는 단계; (ii) 상기 화합물 **c** 또는 **c'**를 소듐메톡사이드를 사용한 가수분해에 의해 표적화합물인 화학식 1을 얻는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [200] <반응식 1>
- [201]



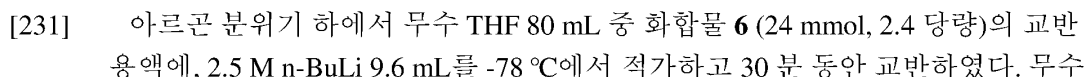
발명의 효과

- [202] 본 발명은 상기 화학식 I로 표시되는 화합물이거나, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공할 수 있다.
- [203] 본 발명은 상기한 화합물이거나, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 조성물을 제공할 수 있다.
- [204] 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물을 제조하는 제조방법을 제공할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [205] 이하, 다음의 실시예 또는 도면을 들어 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 그러나 다음의 실시예 또는 도면에 대한 설명은 본 발명의 구체적인 실시예를 특정하여 설명하고자 하는 것일 뿐이며, 본 발명의 권리 범위를 이들에 기재된 내용으로 한정하거나 제한하여 해석하고자 의도하는 것은 아니다.
- [206] 본 발명의 제조에 및 실시예에서 화합물들을 다음의 방법으로 정제하고 그 구조를 분석하였다.
- [207] 1. HPLC 분석 조건
- [208] - 기기명: Waters Arc HPLC Core
- [209] - 컬럼: XBridge C18 5 μ m 4.6x250mm, 40°C
- [210] - 이동상: 20% → 95% 아세트나이트릴/H₂O + 0.1% Formic acid
- [211] - 분석시간: 20 분, 유속: 1 mL/min
- [212] - UV detector: 254 nm
- [213] 2. LC-MS 분석 조건
- [214] -기기명: Agilent 1260
- [215] - 컬럼: Agilent ZORBAX SB-C18 1.8 μ m, 50 x 2.1 mm, 45°C
- [216] - 이동상: 아세트나이트릴/H₂O + 0.1% Formic acid
- [217] - 유속: 0.4 mL/min
- [218] - UV detector: 254 and 300 nm
- [219] 3. NMR
- [220] - 기기명: Agilent technologies 400-MR (400 MHz)
- [221] 시중에서 구입한 시약은 추가 정제 없이 사용하였다. 본 발명에서 실온 (r.t.) 또는 상온이란 5~40°C의 온도, 예를 들어 10~30°C 또는 15~27°C의 온도를 의미하

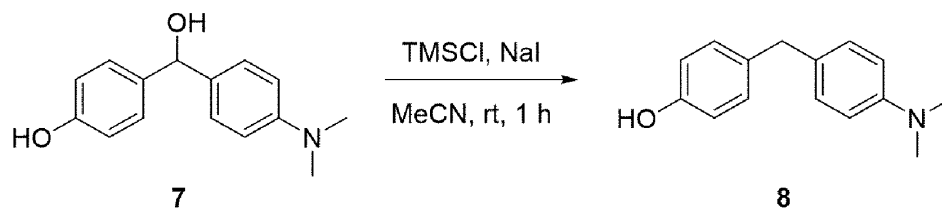
[224]



THF 20 mL 중 화합물 **5** (10 mmol)의 용액을 적가한 후 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 포화 NaHCO_3 수용액 200 mL로 추출하였다. Na_2SO_4 로 수분을 제거하고 여과한 뒤 감압농축하였다. 반응 혼합물을 Hexane 중 9% EtOAc 용액으로 여과하여 화합물 **7** (1.87 g, 77%)을 백색 고체 성상으로 수득하였다.

[232] 단계 2-2. 4-(4-(디메틸아미노)벤질)페놀의 합성

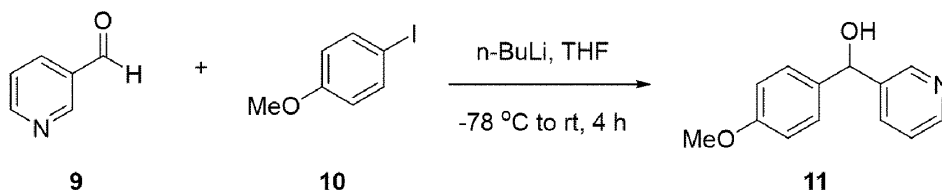
[233]



[234] 아르곤 분위기 하에서 무수 아세토니트릴 56 mL 중 화합물 **7** (5.65 mmol) 및 아이오딘화 소듐 (39.53 mmol, 7당량)의 교반 용액에 TMSCl (39.53 mmol, 7당량)을 적가한 후 실온에서 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 DCM로 희석하고, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액 100 mL로 세척하였다. EtOAc 100 mL로 추출하고, Na_2SO_4 로 수분을 제거하고 여과하였다. 반응 혼합물을 감압농축하여 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 33% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **8** (768 mg, 60%)을 백색 고체 성상으로 수득하였다.

[235] 단계 3-1. (4-메톡시페닐)(피리딘-3-일)메탄올의 합성

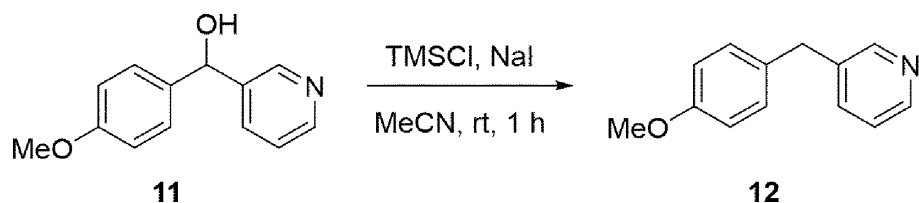
[236]



[237] 아르곤 존재하에 무수 THF 50 mL 중 화합물 **10** (12 mmol, 2.4 당량)의 교반 용액에, 2.5 M n-BuLi 4.8 mL을 -78 °C에서 적가하고 30 분 동안 교반하였다. 화합물 **9** (5 mmol)를 적가한 후 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 포화 NaHCO_3 수용액 50 mL를 투입하고, EtOAc 100 mL로 추출하였다. Na_2SO_4 로 수분을 제거하고 여과한 뒤 감압농축하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 50% EtOAc 용액 사용)에 의해 정제하여 화합물 **11** (689 mg, 64%)을 백색 고체 성상으로 수득하였다.

[238] 단계 3-2. 3-(4-메톡시벤질)피리딘의 합성

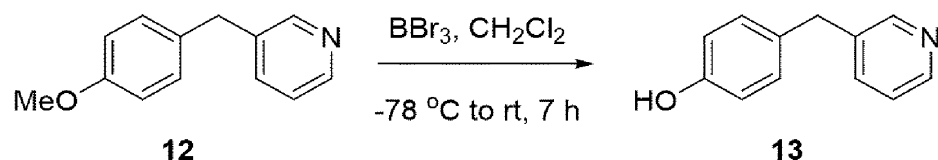
[239]



[240] 아르곤 존재하에 무수 아세트니트릴 32 mL 중 화합물 **11** (3.2 mmol) 및 아이오딘화 소듐 (22.1 mmol, 7 당량)의 교반 용액에 TMSCl (22.1 mmol, 7 당량)을 적가한 후 실온에서 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 DCM로 희석하고, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액 100 mL로 세척하였다. EtOAc 100 mL로 추출하고, Na_2SO_4 로 수분을 제거하고 여과하였다. 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **12** (383 mg, 61%)을 백색 고체 상으로 수득하였다.

[241] 단계 3-3. 4-(피리딘-3-일메틸)페놀의 합성

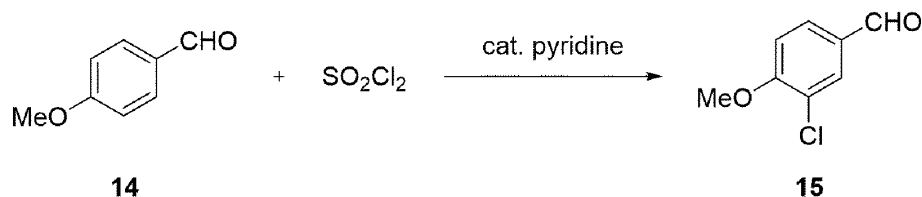
[242]



[243] 아르곤 분위기 하에서 무수 DCM 중 화합물 **12** (1.857 mmol)의 교반 용액에, 1 M BBr_3 (2.043 mmol, 1.1 당량)을 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 적가하고 실온에서 7 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 포화 NaHCO_3 수용액 3.7 mL을 첨가하고 DCM으로 추출 (7.4 mL $\times$ 2)하였다. Na_2SO_4 로 수분을 제거하고 여과한 후 감압농축하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 33% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **13** (250 mg, 73%)을 백색 고체 상으로 수득하였다.

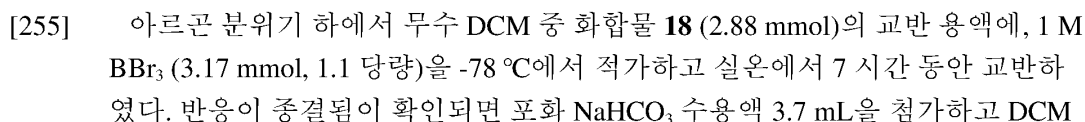
[244] 단계 4-1. 3-클로로-4-메톡시벤즈알데하이드의 합성

[245]



[246] 아르곤 분위기 하에서 4-메톡시-벤즈알데하이드 **14** (14.7 mmol)과 피리딘 (30 μL , catalytic)의 혼합물에 염화설퍼릴 (17.6 mmol, 1.2 당량)을 30 분 동안, 반응 내부 온도를 $25\text{--}30\text{ }^\circ\text{C}$ 사이로 유지하며 적가하였다. 이 때 기체가 격렬하게 발생되었다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, $70\text{ }^\circ\text{C}$ 로 승온하여 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 과량의 반응물을 제거하고 50 mL의 이소프로필에테르로 묶힌 다음 격렬하게 교반하며 500 mL의 헥산을 첨가하였고,

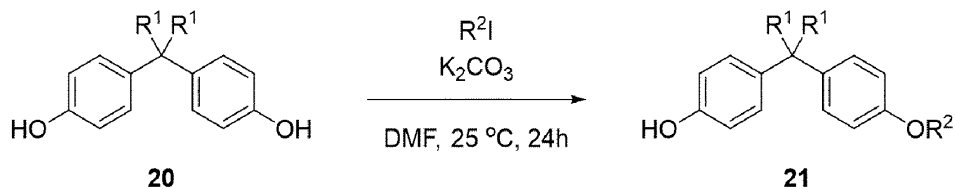
[248]



으로 추출 (15 mLx2)하였다. Na_2SO_4 로 수분을 제거하고 여과한 후 감압농축하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 33% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **19** (571 mg, 76%)을 백색 고체 성상으로 수득하였다.

[256] 단계 5 치환기를 갖는 비스페놀 화합물의 비대칭 알킬화반응

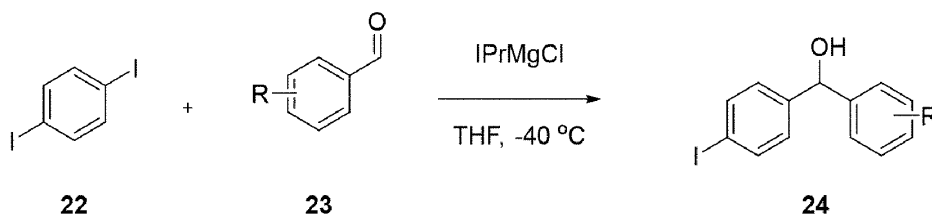
[257]



[258] 비스페놀화합물 **20** (43mmol)과 탄산칼륨 (65 mmol, 1.5당량)을 DMF (20 ml)에 넣고 혼합한 후 아이오도알킬(39mmol, 0.9당량)을 첨가하여 25 °C에서 12시간 반응시켰다. 반응 종결 후 탄산칼륨을 필터하여 제거하고, 여액은 EtOAc로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 수분을 제거하고 여과하였다. 반응 혼합물을 감압농축하고 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **21**을 제조하였다.

[259] 단계 6-1 아이오도 벤질알코올 유도체 합성

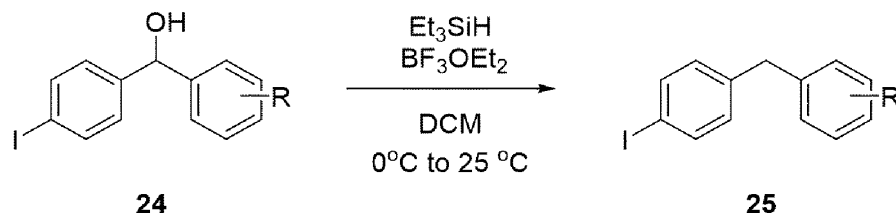
[260]



[261] 아르곤 존재하에 화합물 **22** (30 mmol)을 무수 THF (80 mL)에 -40 °C에서 첨가한 후 화합물 아이소프로필마그네슘클로라이드 (33mmol, 1.1 당량)를 적하했다. 30분 후 **23**(33mmol, 1.1당량)를 적하하였다. 잔류물에 염화 암모늄 수용액 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 포화 염수 용액으로 세정하고 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후, 여과하여 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 10% EtOAc)으로 정제하여 화합물 **24**을 얻었다.

[262] 단계 6-2 아이오도 벤질알코올 환원반응

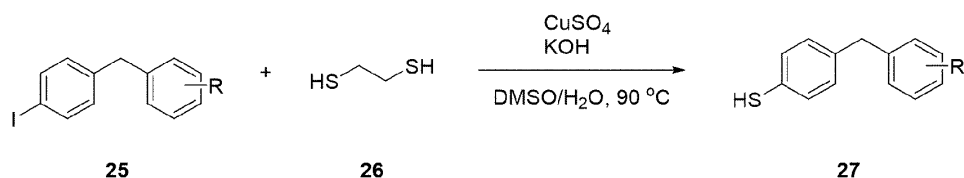
[263]



[264] 화합물 **24** (10.0 mmol)를 무수 DCM (100.0 mL)과 현탁시킨 후 0°C에서 트리에틸실레인 (15 mmol, 1.5 당량)과 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2$ (20 mmol, 2.0 당량)를 차례대로 적가하고 혼합물을 2 시간동안 교반시켰다. 반응 종결 후 혼합물에 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하여 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 포화 염수 용액으로 세정하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 10% EtOAc)로 정제하여 화합물 **25**을 얻었다.

[265] 단계 **6-3** 벤질벤젠싸이올 합성

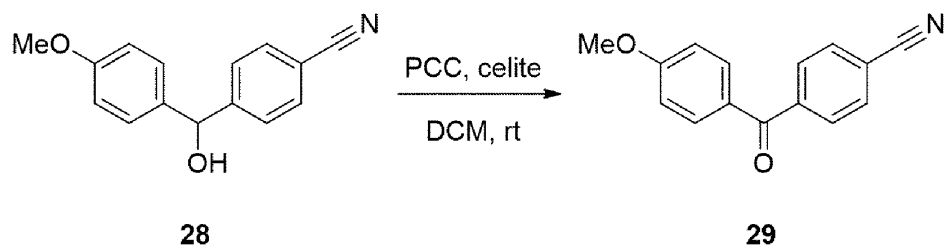
[266]



[267] 아르곤 존재하에 화합물 **25** (9.4 mmol)를 무수 DMSO (19 mL)과 현탁시킨 후 CuSO_4 (0.47 mmol, 5 mol%)와 KOH (47 mmol, 5.0 당량)를 차례대로 첨가하고 **26**을 혼합물에 천천히 적가한 후 20 시간동안 교반시켰다. 반응이 종결됨을 확인 후 혼합물을 실온에서 식힌 후, 5% HCl 수용액으로 중화시킨 후 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하여 EtOAc으로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 포화 염수 용액으로 세정하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane)으로 정제하여 화합물 **27**을 얻었다.

[268] 단계 **7-1** 벤질 유도체 합성

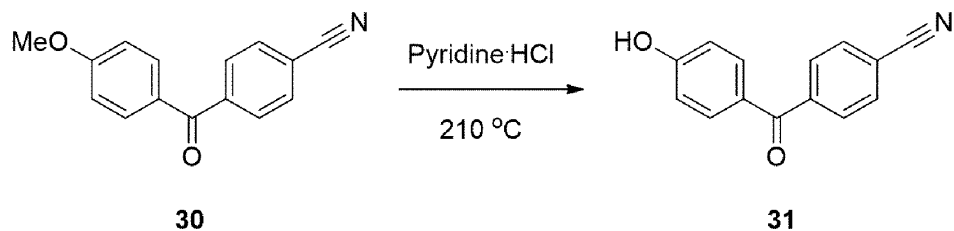
[269]



[270] 아르곤 존재하에 화합물 **28** (0.715 mmol), celite (71.5 g)을 무수 DCM과 현탁시킨 후 PCC (2 당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 3시간 교반시켰다. 혼합물을 celite filter한 후 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 20% EtOAc)로 정제하여 화합물 **29**를 얻었다.

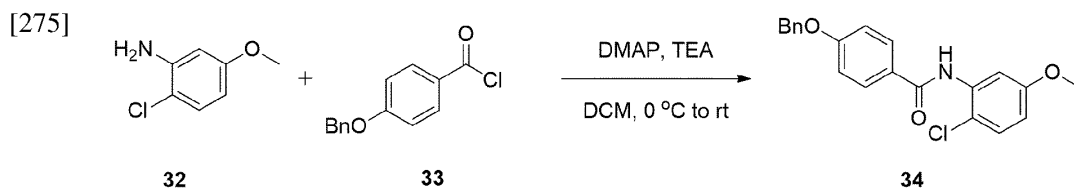
[271] 단계 **7-2** 4-(4-하이드록시벤조일)벤조나이트릴 합성

[272]



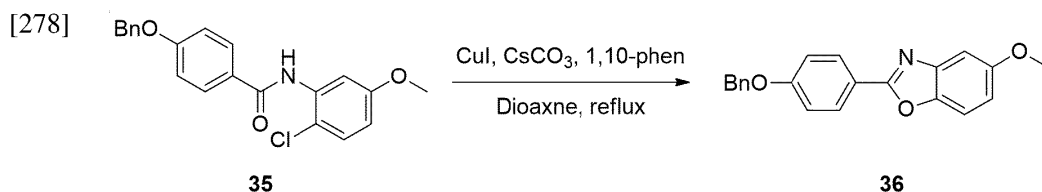
[273] 화합물 **30** (0.611 mmol)과 Pyridine·HCl (10 당량)의 혼합물을 210 °C에서 4시간 교반시켰다. 혼합물에 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 포화 염수 용액으로 세정하고 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후, 여과하여 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 20-33% EtOAc)로 정제하여 화합물 **31**를 얻었다.

[274] 단계 **8-1** 아마이드 반응



[276] THF (50 mL)에 화합물 **32** (8.76 mmol)과 DMAP (2.19 mmol, 0.2 당량), TEA (32.86 mmol, 3 당량)를 넣어주고 아르곤 가스로 채워주었다. 0 °C로 냉각 후 화합물 **33** (8.76 mmol, 1 당량)를 적가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 NaHCO₃ 포화 용액을 넣어주고 DCM로 추출하였다. 유기층을 포화 염수 용액으로 세정하고 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (EA:DCM:Hexane=1:6:12)으로 정제하여 화합물 **34**을 얻었다.

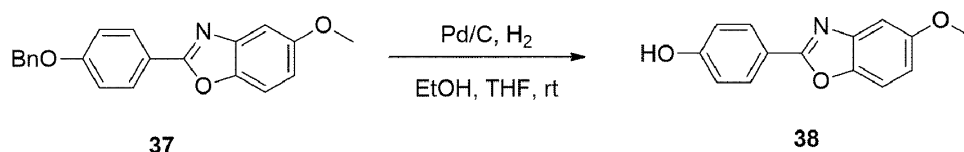
[277] 단계 **8-2** 고리화 반응



[279] 1,4-Dioxane (45 mL)에 화합물 **35** (4.1 mmol), CuI (1.0 mmol, 0.25 당량), 1,10-Phen (3.08 mmol, 1.1 당량), Cs₂CO₃ (12.3 mmol, 3 당량)를 차례대로 넣어주고 아르곤 가스로 채워주었다. 혼합물을 105 °C에서 환류하며 밤새 교반하였다. 감압 농축하여 Dioxane을 제거 후 EA에 희석하고 Celite에 필터하고 농축하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 5 g, EA:DCM=1:1)으로 정제하여 화합물 **36**을 얻었다.

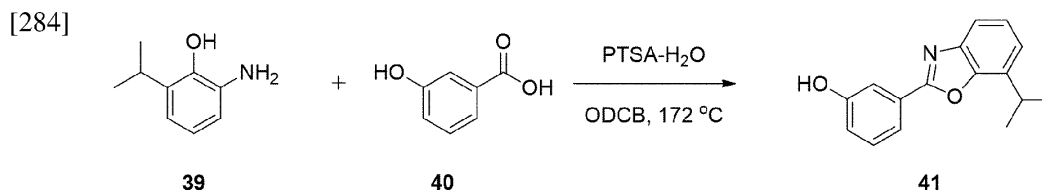
[280] 단계 **8-3** 탈벤질화 반응

[281]



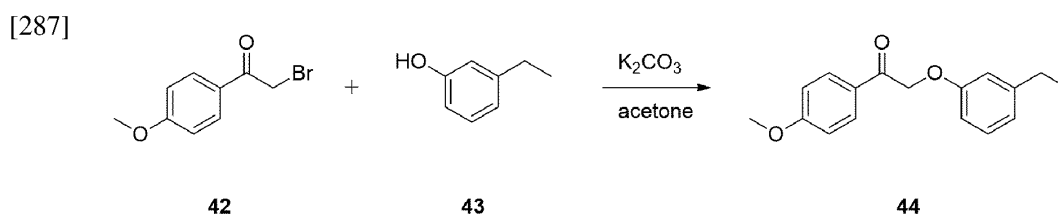
[282] EtOH:THF = 1:2 (80 mL)에 화합물 **37** (3.95 mmol)을 녹인 후 10% Pd/C (wt 55%, 250 mg)를 넣어주었다. 수소풍선을 사용해 수소가스로 치환하여 주었다. 상온에서 밤새 교반 후 Celite에 필터하였고 감압 농축하여 화합물 **38**을 얻었다.

[283] 단계 **9 3**-(7-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페놀의 합성.



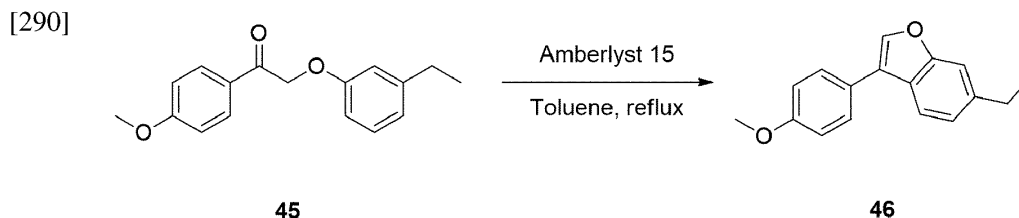
[285] ODCB(1,2-Dichlorobenzen) (50 mL)에 화합물 **39** (5.29 mmol)과 **40** (5.29 mmol, 1 당량)을 넣고 상온에서 교반 하면서 PTSA-H₂O (15.87 mmol, 3 당량)를 넣어주었다. 172 °C에서 환류하여 5시간 반응을 지속하고 천천히 0 °C로 냉각하였다. 혼합물에 NaHCO₃ 포화 용액과 넣어주고 10분간 강하게 교반하였다. Hexane을 소량 섞어준 다음 여과하였다. 고체를 다량의 물과 Hexane으로 씻어주고 건조시켜 화합물 **41**을 얻었다.

[286] 단계 **10-1** 할로젠 치환 반응



[288] Acetone (30 mL)에 화합물 **42** (8.73 mmol), 화합물 **43** (10.48 mmol, 1.2 당량), K₂CO₃ (17.46 mmol, 2 당량)을 넣어주고 환류 교반을 밤새 지속하였다. 혼합물을 필터하여 고체를 거르고 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피 (Hexane:DCM=3:2)으로 정제하여 화합물 **44**을 얻었다

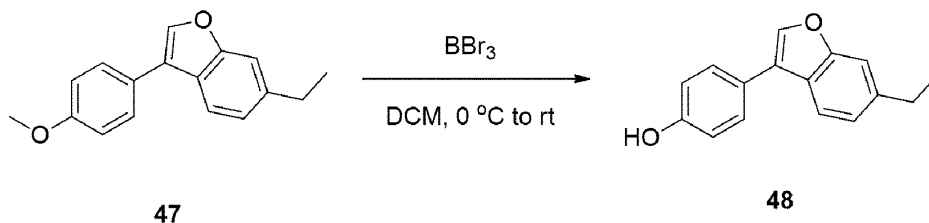
[289] 단계 **10-2** 고리화 반응.



[291] Toluene (20 mL)에 화합물 **45** (4.44 mmol), Amberlyst 15 (200 mg)을 넣어주고 환류 교반을 4시간 동안 지속하였다. 혼합물을 냉각 후 필터하여 고체를 거르고 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피 (Hexane:DCM=9:1)으로 정제하여 화합물 **46**을 얻었다.

[292] 단계 **10-3** 3-(7-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페놀의 합성

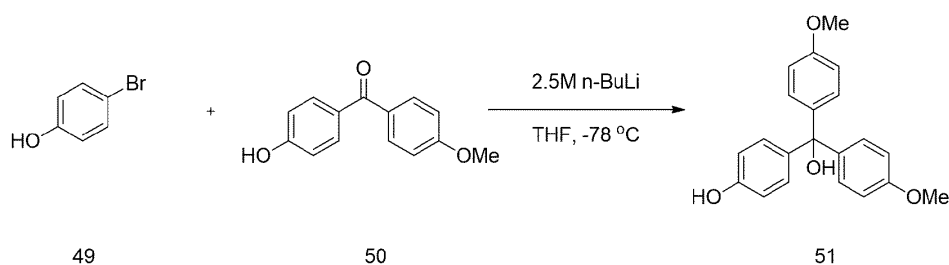
[293]



[294] DCM (15 mL)에 화합물 **47** (2.5 mmol)을 녹이고 아르곤 가스로 치환하였다. 1 M BBr₃ (6.2 mmol, 1.5 당량)을 0 °C에서 적가하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 0 °C로 냉각 후 MeOH을 3 mL 넣어주고 10분간 교반하였다. 감압 농축하여 용매를 제거하고 EA에 희석하였다. 포화 NaHCO₃ 수용액을 넣어주고 EA로 추출하였다. brine으로 세척 후 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 후 감압농축하였다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (EA:DCM=15~25%)으로 정제하여 화합물 **48**을 얻었다.

[295] 단계 **11-1** 4-(하이드록시비스(4-메톡시페닐)메틸)페놀의 합성

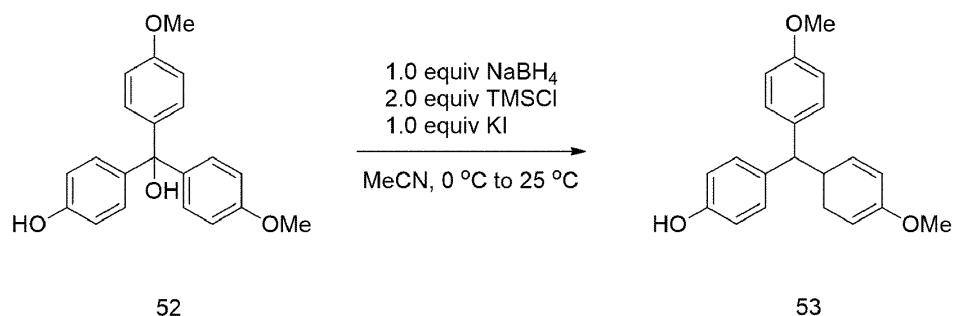
[296]



[297] 아르곤 존재하에서 무수 THF (50ml)와 화합물 **49** (30.0 mmol)의 혼합용액을 -78 °C에서 교반하며 2.5M n-BuLi (30.0 mmol)을 천천히 적가하고 30분 동안 교반하였다. 화합물 **50** (10.0 mmol)을 적가한 후 서서히 온도를 상승시켜 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 포화 NaHCO₃ 수용액 50ml를 투입하고 EtOAc로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100g, 헥산 중 EtOAc 40%)로 정제하여 화합물 **51**를 얻었다.

[298] 단계 **11-2** 4-((4-메톡시사이클로헥사-2,4-다이엔-1-일)(4-메톡시페닐)메틸)페놀의 합성

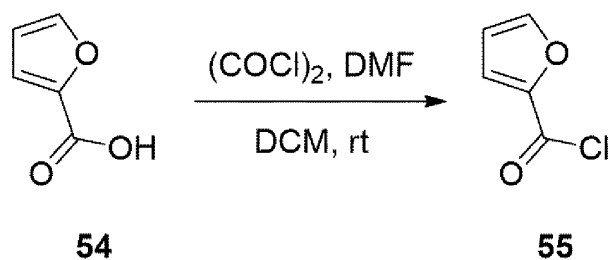
[299]



[300] 아르곤 존재하에서 무수 MeCN (45ml)와 화합물 **52** (4.5 mmol)의 혼합용액을 0 °C에서 교반하며 수소화 붕소 나트륨 (4.5 mmol)을 천천히 적가하고 30분 동안 교반하였다. 그 후 트리메틸실릴 클로라이드 (9.0 mmol)과 아이오딘화 칼륨 (4.5 mmol)을 0 °C에서 차례로 적가 한 후 서서히 온도를 상승시켜 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 포화 NaHCO₃ 수용액 50ml과 Na₂S₂O₃ 포화 수용액 (50ml)을 투입하고 EtOAc로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100g, 헥산 중 EtOAc 25%)로 정제하여 화합물 **53**를 얻었다

[301] 단계 12-1 2-푸로일 클로라이드의 합성

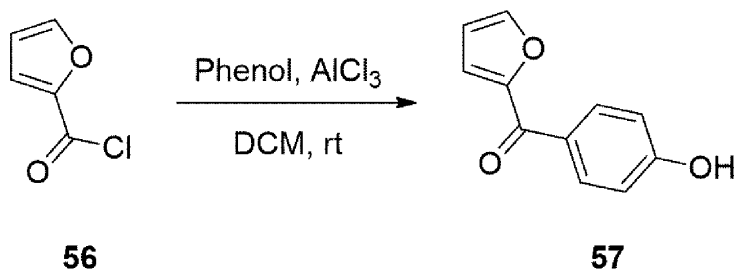
[302]



[303] 아르곤 존재하에 화합물 **54** (40 mmol), DMF (0.01 당량)를 무수 DCM (120 mL)에 첨가한 후 0°C에서 (COCl)₂ (1.2 당량)을 적하하고 실온에서 밤새 교반하였다. 잔류물을 진공하에서 농축하여 화합물 **55**를 얻었다.

[304] 단계 12-2 푸란-2-일(4-하이드록시페닐)메탄논 합성

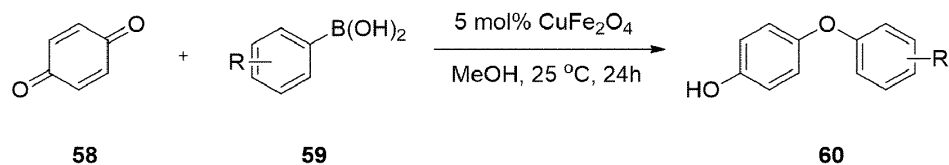
[305]



[306] 아르곤 존재하에 화합물 **56** (3.83 mmol), phenol (1.05 당량)을 무수 DCM (4.3 mL)에 첨가한 후 0도에서 AlCl_3 (1.4 당량)을 적하하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 얼음물을 첨가하고 유기 층을 1N HCl, 물로 세정하였다. 유기 층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 10% EtOAc)로 정제하여 화합물 **57**을 얻었다.

[307] 단계 **13** 페녹시페놀 유도체의 합성

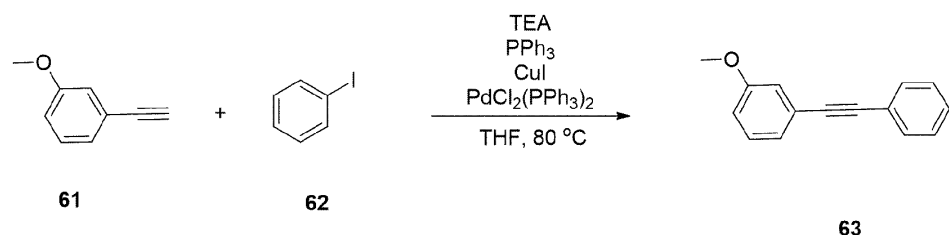
[308]



[309] 화합물 **58** (1.0 mmol) 및 화합물 **59** (1.2 mmol, 1.2 당량) 그리고 CuFe_2O_4 (0.05mmol)을 메탄올 (2ml)와 현탁시킨 후 24시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고 잔류물에 물을 첨가하고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 포화 염수 용액으로 세정하고 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **60**를 얻었다.

[310] 단계 **14-1** 소노가시라 반응

[311]



[312] **61** (2 mmol)와 **62** (1.5 mmol)을 PPh_3 (0.02 당량), CuI (0.01 당량), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.02 당량)와 함께 무수 THF (80 mL)에 상온에서 첨가한 후 TEA (80 mL)를 첨가한다. 혼합물을 8시간 동안 80 °C에서 교반시켰다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 상온으로 식힌 후 증류수를 첨가하여 EA로 추출하였다. 유기층을 포화 염수 용액으로 세정하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 50% EtOAc)으로 정제하여 화합물 **63**을 얻었다.

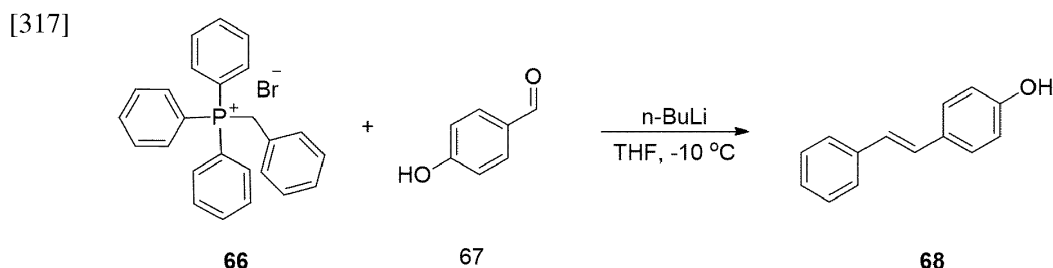
[313] 단계 **14-2** 탈메틸화 반응

[314]



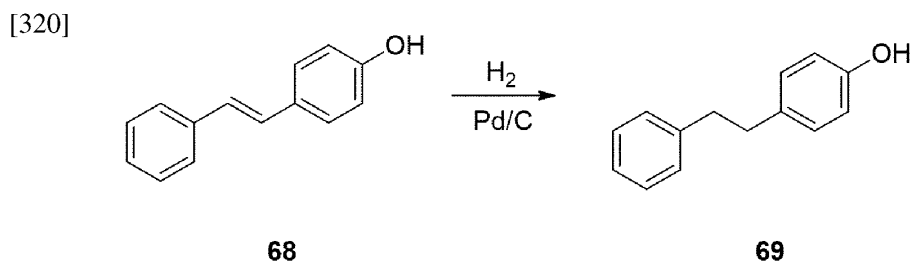
[315] 아르곤 존재하에 화합물 **64** (0.6 mmol)를 무수 DCM (10 mL)에 녹인 후 -20 °C에서 BBr₃ (1.2당량)를 천천히 적가한 후 1시간 교반한다. 실온에서 12시간 더 교반한 후 반응 진행 없으면 혼합물에 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하여 pH 7로 조정하여 EA와 추출하였다. 유기층을 모아 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 20% EtOAc)으로 정제하여 화합물 **65**을 얻었다.

[316] 단계 15-1 Wittig 반응



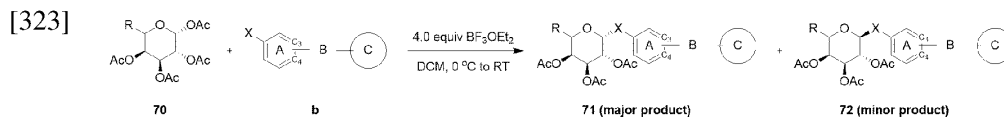
[318] 아르곤 존재하에 화합물 **66** (1 mmol)를 무수 THF (2 mL)에 녹인 후 -10 °C에서 n-BuLi (2.5M in Hexane, 0.5 당량)를 천천히 적가한 후 1시간 교반한다. **67** (0.5 당량)을 무수 THF (1 mL)에 녹여 천천히 적가한 후 1시간 교반한다. 상온에서 12시간 교반한 뒤, DCM으로 추출하였다. 유기층을 모아 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 20% EtOAc)으로 정제하였다. 얻은 화합물을 Hexane (10 mL)에 녹여 1시간동안 70 °C에서 교반하였다. DCM과 Na₂S₂O₃ (aq)로 추출하여 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켜 화합물 **68**을 얻었다.

[319] 단계 15-2 환원 반응



[321] 수소 존재하에 화합물 **68** (1 mmol)를 무수 메탄올 (5mL)에 녹인 후 10% Pd/C (5mg)을 넣고 교반시킨다. Celite filter 후 여과물을 진공하에서 농축하였다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 20% EtOAc)으로 정제하여 화합물 **69**을 얻었다.

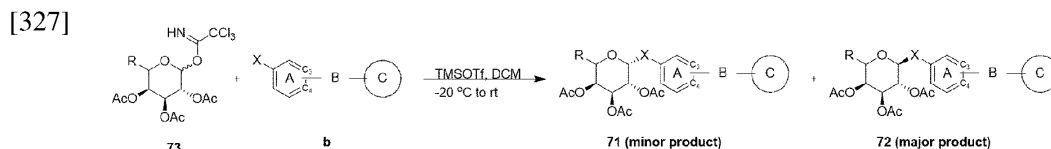
[322] 제조예 2. 보호기를 갖는 아라비노스 유도체에 α/β 형태로 치환기의 도입



[324] 아르곤 존재하에, 화합물 **70** (1.6 mmol)와 반응할 화합물 **b** (2.4 mmol, 1.5당량)을 무수 DCM 16 ml에 넣고 혼합한 후 0 °C에서 교반하면서 보론 트리플로라이드 다이에틸에테레이트(6.4mmol, 4당량)를 천천히 가하고 상온에서 4시간에서 12시간 반응시켰다. 반응 종결 후 포화 탄산칼륨 수용액 100ml을 가하고 유기층을 분리한 후 물로 씻어준 다음 유기층을 감압 농축하고, 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 10-33% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 α/β 형태(10:1 부터 1:1 비율)로 **71, 72**를 수득하였다.

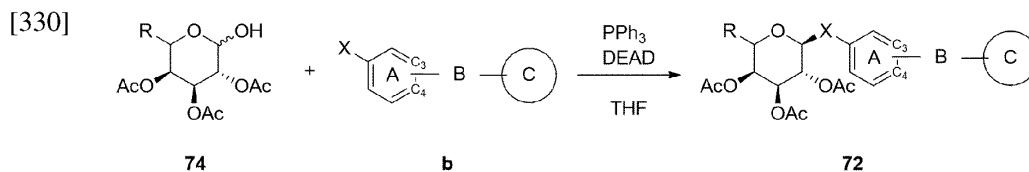
[325] *b는 제조예 1의 단계 1-1 부터 단계 15-2의 방법으로 합성을 진행하였다.

[326] 제조예 3. 보호기를 갖는 아라비노스 유도체에 α/β 형태로 치환기의 도입



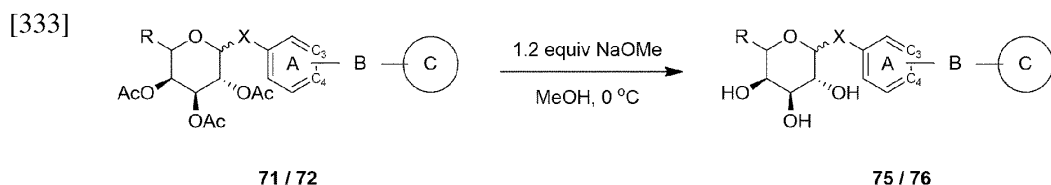
[328] 아르곤 존재하에 화합물 **73** (0.181 mmol), **b** (2 당량)을 무수 DCM (3.6 mL)에 첨가한 후 -20 °C에서 TMSOTf (0.2 당량)을 적하하고 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물에 Et₃N을 적하한 후 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 20-33% EtOAc)로 정제하여 화합물 **71, 72**를 얻었다.

[329] 제조예 4. 보호기를 갖는 아라비노스 유도체에 α -형태로 치환기의 도입



[331] THF (7.8 mL) 중 반응에 사용할 **b** (0.783mmol) 및 화합물 **74** (1.174 mmol, 1.5당량)의 교반 용액에, 트리페닐포스핀 (1.174 mmol, 1.5당량) 및 DEAD (1.174 mmol, 1.5당량)을 0 °C에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압농축하고, 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 25% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **72**를 수득하였다.

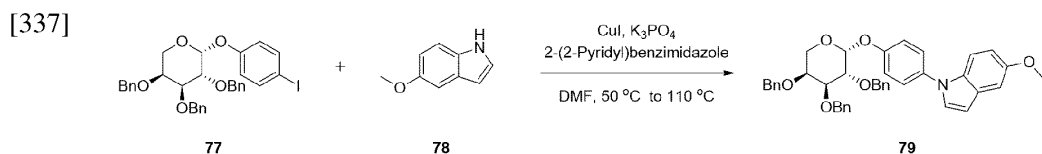
[332] 제조예 5. 소듐메톡사이드에 의한 가수분해 반응



[334] 아르곤 조건 하에서, 화합물 **71** 또는 **72**을 메탄올 10 ml와 혼합한 후 0 °C에서 교반하면서 1.2 당량의 소듐 메톡사이드 (5.4M in MeOH)를 천천히 가하고 승온하여 25 °C에서 2시간 반응시켰다. 반응 종결 후 10% HCl-메탄올 용액을 천천히 적가하여 중화시키고, 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, CH₂Cl₂ 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 가수분해된 **75** 또는 **76**번 화합물을 수득하였다.

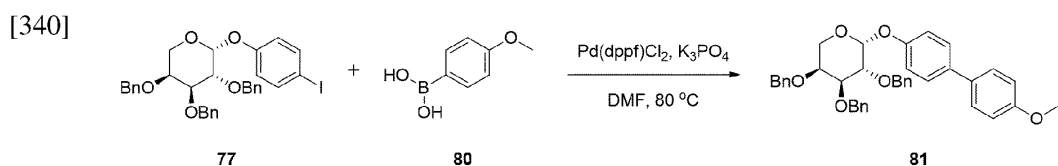
[335] 제조예 6. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-methoxy-1H-indol-1-yl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol의 합성

[336] 단계 1-1 올만 타입의 C-N 본드 생성 반응



[338] DMF (10 mL)에 CuI (0.08 mmol, 0.1 당량)과 2-(2-Pyridyl)benzimidazole (0.08 mmol, 0.1 당량), K₃PO₄ (1.6 mmol, 2 당량)를 넣어주고 아르곤 가스 치환 후 50 °C에서 교반하였다. 30분 후 화합물 **77** (0.8 mmol)과 화합물 **78** (1.2 mmol, 1.5 당량)를 넣어주고 110 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 필터 후, 여액을 NaHCO₃ 포화 용액을 더해 EA로 추출하였다. 유기층을 brine으로 세정하고 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (EA:Hexane=1:6)으로 정제하여 화합물 **79**을 얻었다.

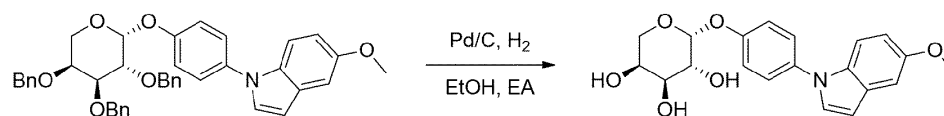
[339] 단계 1-2 스즈키 커플링 반응



[341] DMF (8 mL)에 K₃PO₄ (1.93 mmol, 2 당량)과 화합물 **77** (0.96 mmol), 화합물 **80** (1.16 mmol, 1.5 당량), Pd(dppf)Cl₂ (0.067 mmol, 0.07 당량)를 넣어주고 아르곤 가스로 치환시켜 80 °C에서 밤새 교반하였다. NaHCO₃ 포화 수용액과 EA를 사용하여 추출하였다. 유기층을 brine으로 세정하고 무수 황산 나트륨으로 건조 후, 여과하고 감압 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (EA:DCM=20~30%)으로 정제하여 화합물 **81**을 얻었다.

[342] 단계 1-3 탈벤질화 반응

[343]



79

example 82

[344]

EtOH:EA = 1:2 (15 mL)에 화합물 **79** (0.53 mmol)을 녹인 후 10% Pd/C (wt 55%, 100 mg)를 넣어주었다. 수소폭션을 사용해 수소가스로 치환하여 주었다. 상온에서 밤새 교반 후 Celite에 필터 및 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피 (MeOH:DCM=5%)으로 정제하여 실시예 **82**을 얻었다.

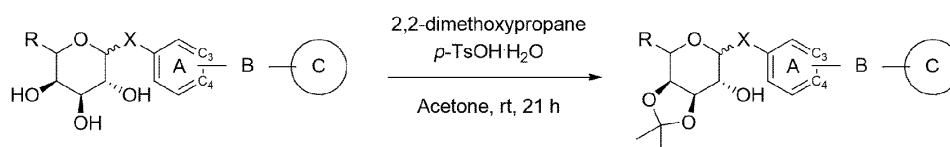
[345]

제조예 7. 35번 화합물의 2번 탄소의 하이드록시기에 치환기의 도입

[346]

단계 1-1. 3, 4번 하이드록시기의 아세탈보호기의 도입

[347]



75 / 76

82 / 83

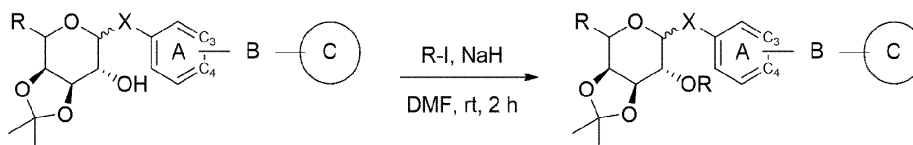
[348]

아세톤 5 mL 중 화합물 **75** 또는 **76**의 교반 용액에, 2,2-디메톡시프로판 (2 mmol) 및 파라-톨루엔설폰산 수화물 (0.01 mmol)을 첨가하고, 실온에서 21 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 트리에틸아민 (0.01 mmol)을 첨가하고 30 분 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 반응 혼합물을 감압농축한 후 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 20 g, Hexane 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **82** 또는 **83**을 백색 고체 성상으로 수득하였다.

[349]

단계 1-2. 2번 하이드록시기의 알킬화반응

[350]



82 / 83

84 / 85

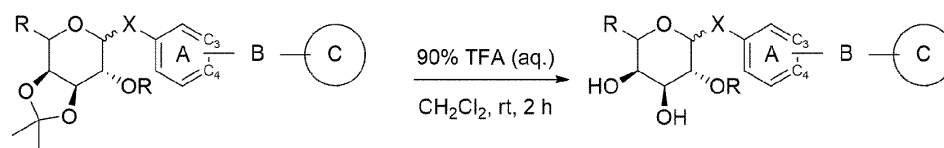
[351]

아르곤 분위기 하에서 무수 DMF 4.7 mL 중 화합물 **82** 또는 **83** (0.466 mmol)의 교반 용액에, 수소화나트륨 (0.932 mmol, 2당량)을 0 °C에서 첨가하고 1 시간 동안 교반하였다. 알킬 할라이드 (0.932 mmol, 2당량)을 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 0 °C에서 반응 혼합물에 물 1.8 mL를 첨가하였다. DCM로 추출 (3.6 mL×3)한 후, brine 3.6 mL로 세척하였다. Na₂SO₄로 물을 제거하고 여과한 후 감압농축하였다. 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 20 g, Hexane 중 20% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **84** 또는 **85**을 무색 액체 성상으로 수득하였다.

[352]

단계 1-3. 탈아세탈화 반응

[353]



84 / 85

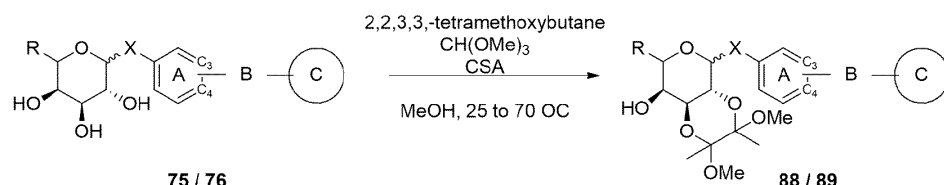
86 / 87

- [354] DCM 4.4 mL 중 화합물 **84** 또는 **85** (0.440 mmol)의 교반 용액에 90% TFA (3.959 mmol, 10당량)을 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 포화 탄산수소나트륨 수용액 (4.0 mL)을 첨가하였다. DCM으로 추출 (3.4 mL×2)한 후, brine 3.4 mL로 세척하였다. Na₂SO₄로 물을 제거하고 여과한 후 감압농축하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 20 g, Hexane 중 50% EtOAc)에 의해 정제하여 화합물 **86** 또는 **87**를 무색 액체 성분으로 수득하였다.

- [355] 제조예 8. 번 화합물의 4번 탄소의 하이드록시기에 치환기의 도입

- [356] 단계 1-1. 3,4-보호기의 도입

- [357]



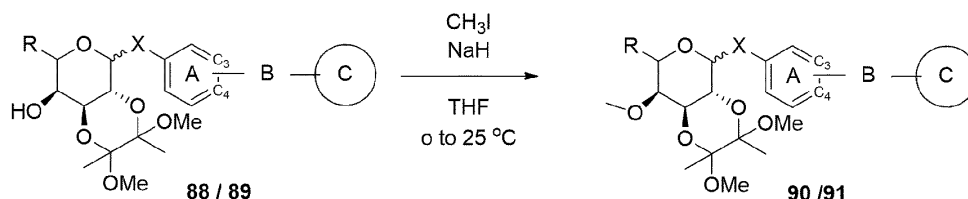
75 / 76

88 / 89

- [358] 아르곤 분위기 하에 MeOH (6 mL) 중 화합물 **75** 또는 **76** (0.5 mmol)과 2,2,3,3-tetramethoxybutane (1.3 당량), CH(OMe)₃ (4 당량) 그리고 CSA (10 mol%)를 첨가하고 70 °C에서 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 용매를 감압 농축하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, DCM 중 5% MeOH)에 의해 정제하여 **88** 또는 **89** 화합물을 얻었다.

- [359] 단계 1-2. 2번 하이드록시기의 알킬화반응

- [360]



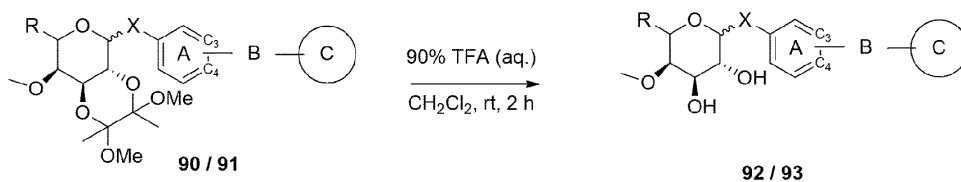
88 / 89

90 / 91

- [361] 아르곤 분위기 하에서 무수 DCM (3 mL) 중 화합물 **88** 또는 **89** (0.14 mmol)의 교반 용액에 NaH (2.5 당량)을 0 °C에서 첨가하고 10분동안 교반하였다. 이후 혼합물에 CH₃I (2.0 당량)를 적가 한 후 실온에서 3시간 반응시켰다. 반응이 종결됨이 확인되면 유기 층을 포화 염수 용액으로 세정하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 25% EtOAc)로 정제하여 **90** 또는 **91** 화합물을 얻었다.

- [362] 단계 1-3. 화합물 탈보호기 반응

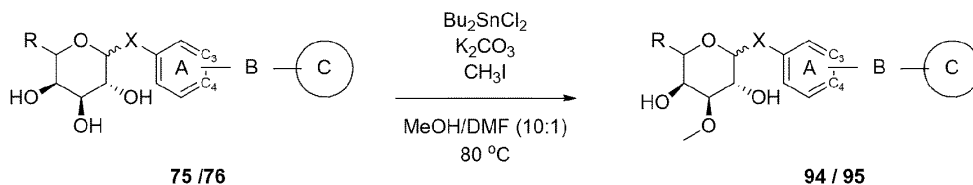
[363]



[364] 위 제조7의 단계 1-3방법과 동일한 방법으로 진행하였다.

[365] 제조예 9, 실시예 1번 화합물의 3번 탄소의 하이드록시기에 치환기의 도입

[366]

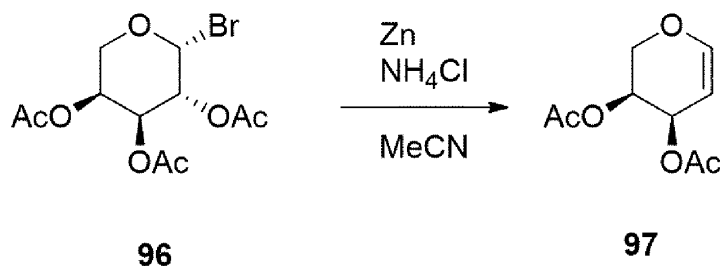


[367] 아르곤 분위기 하에 MeOH/DMF (10:1, 2.2 mL) 중 화합물 **75** 또는 **76** (0.4 mmol) 과 Bu_2SnCl_2 (10 mol%)를 첨가 후 K_2CO_3 (1.5 당량)와 CH_3I (2.0 당량)를 첨가하고 80 °C에서 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 용매를 감압농축하였다. 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, DCM 중 10% MeOH) 에 의해 정제하여 화합물 **94** 또는 **95** 를 얻었다.

[368] 제조예 10. arabinose 유도체 합성

[369] 단계 1-1 다이하이드로 파이란의 합성

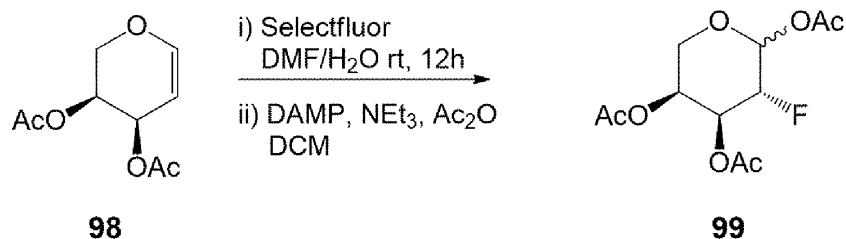
[370]



[371] 아르곤 존재 하에서 무수 MeCN(150 ml) 중 **96** (14.7mmol)의 교반 용액에, zinc powder (102.9 mmol)와 염화암모늄 (102.9 mmol)을 차례로 적가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 반응부산물인 무기염과 여분의 zinc powder는 여과하여 진공 농축시켰다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카겔, 100 g, 헥산 중 33% EtOAc)로 정제하여 화합물 **97**를 얻었다.

[372] 단계 1-2 2-OH의 플루오린화 합성

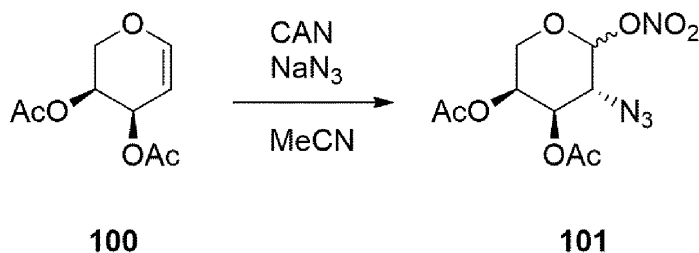
[373]



[374] 아르곤 존재 하에 화합물 **98** (0.7 mmol)를 DMF (5 mL)에 녹인다. Selectfluor (1.7 당량)을 H₂O (5 mL)과 함께 첨가하여 상온에서 12시간 교반한다. EA와 물로 추출하여 유기층을 모아 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축하였다. 이를 다시 DMAP (0.9 당량), Et₃N (2 당량)과 함께 무수 DCM (5 mL)에 녹인다. Ac₂O (1.5 당량)을 0 °C에서 적가투입 후 상온에서 교반한다. 반응물을 EA에 녹인 후 1N HCl로 세척하여 추출하였다. 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축하였다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100 g, Hexane 중 30% EtOAc)으로 정제하여 화합물 **99**를 얻었다.

[375] 단계 **1-3** 2-나이트록시 유도체 합성

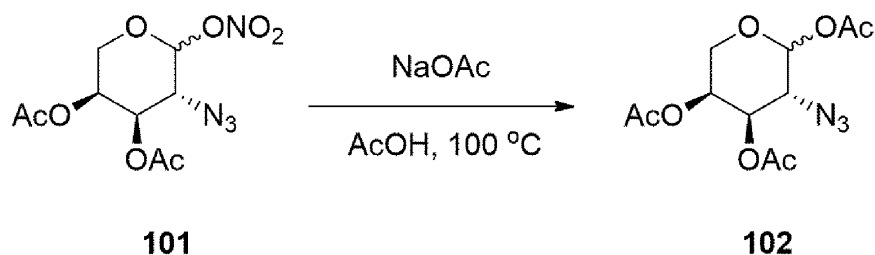
[376]



[377] 아르곤 존재 하에서 화합물 **100** (18.2 mmol)를 무수 MeCN(70 ml)에 -10 °C에서 첨가한 후 화하질산 암모늄 세륨 (55 mmol)과 아자이드화 나트륨 (36.4 mmol)을 천천히 적가하고, 8시간동안 -10°C에서 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인되면 저온의 EtOAc (50ml)와 증류수 (50ml)로 희석한후 Celite를 사용하여 여과하고 여액은 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100g, 헥산 중 EtOAc 40%)로 정제하여 화합물 **101**를 얻었다.

[378] 단계 **1-4** 2-아세틸 유도체 합성

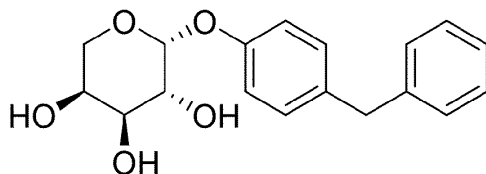
[379]



[380] 화합물 **101**(4.5 mmol) 와 아세트산나트륨 (8 mmol)을 아세트산 (10 ml)에 현탁시킨 후 100 °C에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결됨이 확인되면 DCM으로 희석시킨 후 증류수와 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 염수 용액으로 세척 후 유기 층을 DCM으로 추출한다. 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 여과하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피 (100-200 실리카 겔, 100g, hexan 중 EtOAc 40%)로 정제하여 화합물 **102**를 얻었다.

[381] 실시예 1. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-벤질페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[382]

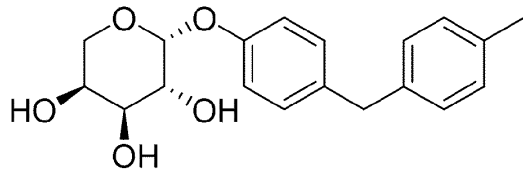


[383] 상기 화합물의 합성은 제조예 2번과 3번을 통해 합성하였고, α/β 형태로 치환기의 도입 후 제조예 5에 따라 가수분해된 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[384] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 3H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

[385] 실시예 2. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메틸벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[386]

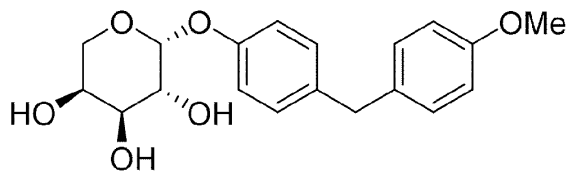


[387] 실시예 2는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[388] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.04 (dt, J = 21.1, 8.7 Hz, 8H), 5.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.63 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

- [389] 실시예 3. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[390]

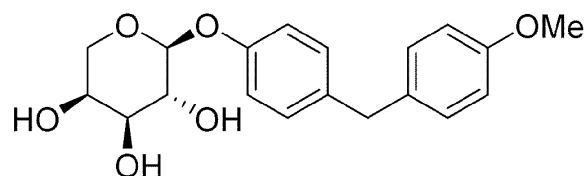


- [391] 실시예 3은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

- [392] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.11 (dd, $J = 8.4, 3.4$ Hz, 4H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H).

- [393] 실시예 4. (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[394]

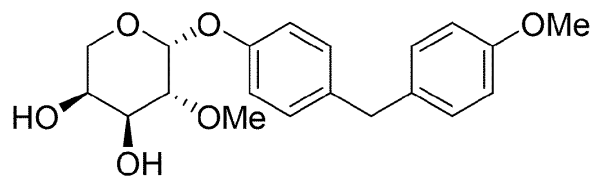


- [395] 상기 실시예 4는 피아세틸치환된 아라비노스와 알코올 치환기를 갖는 화합물 b (제조예 1의 단계1을 사용하여 합성)를 제조예 4으로 β 형태로 치환기의 도입 후 제조예 5에 따라 가수분해된 목적화합물을 얻을 수 있었다.

- [396] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 4H), 3.54 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H).

- [397] 실시예 5. (3S,4S,5R,6R)-5-메톡시-6-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[398]

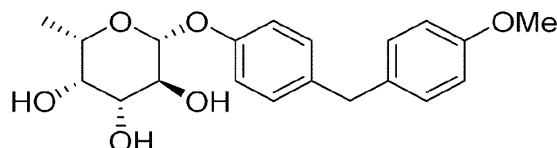


- [399] 상기 실시예 5는 피아세틸치환된 아라비노스와 알코올 치환기를 갖는 화합물 를 제조예 2으로 α/β 형태로 치환기의 도입 후, 제조예 7의 단계 1-1부터 단계 1-3을 거쳐 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[400] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.10 (dd, $J = 8.5, 3.7$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.69 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 4H), 3.69 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.60 (s, 1H).

[401] 실시예 6. (2R,3S,4R,5S,6S)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[402]

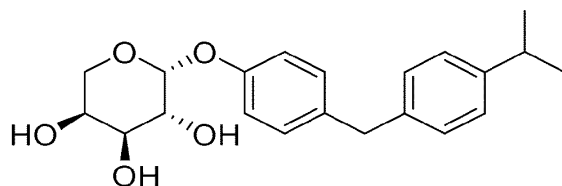


[403] 실시예 6은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[404] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.08 (dd, $J = 8.6, 3.4$ Hz, 4H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.40 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 10.3, 3.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[405] 실시예 7. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[406]

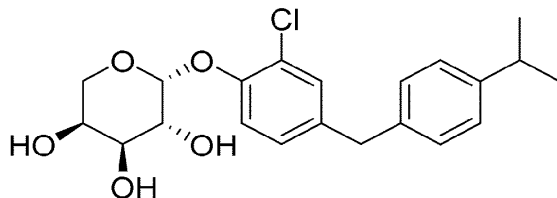


[407] 실시예 7은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[408] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.12 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.85 - 2.80 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[409] 실시예 8. (2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[410]



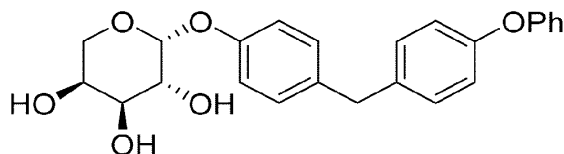
[411] 실시예 8은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[412] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 6H), 5.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 3.4$

Hz, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.78 (s, 1H), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 2.83 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

[413] 실시예 9. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-페녹시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[414]

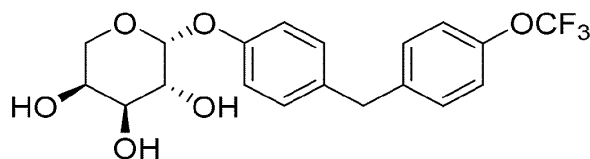


[415] 실시예 9는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[416] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36 (dd, $J = 8.3, 7.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 14.4, 8.2$ Hz, 6H), 5.39 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 11.9, 1.9$ Hz, 1H).

[417] 실시예 10. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-트리플루오르메톡시)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[418]

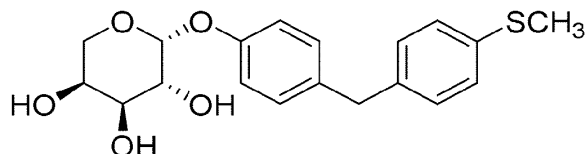


[419] 실시예 10은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[420] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.67 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 11.8, 1.4$ Hz, 1H).

[421] 실시예 11. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(메틸싸이오)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[422]

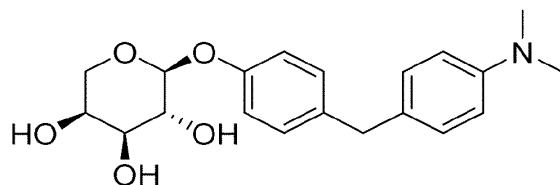


[423] 실시예 11은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[424] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

[425] 실시예 12. (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(디메틸아미노)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[426]

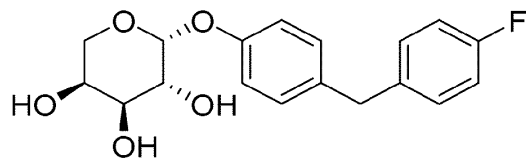


[427] 실시예 12는 실시예 4의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[428] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.03 (dd, $J = 24.6, 8.5$ Hz, 4H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 12.4, 2.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 9.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.86 (s, 6H).

[429] 실시예 13. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-플루오르벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[430]

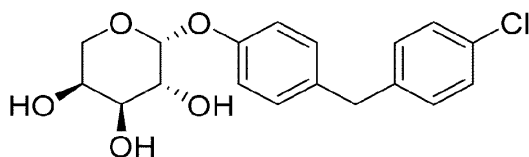


[431] 실시예 13은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[432] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.16 (dd, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.97 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 6H), 3.63 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H).

[433] 실시예 14. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-클로로벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[434]

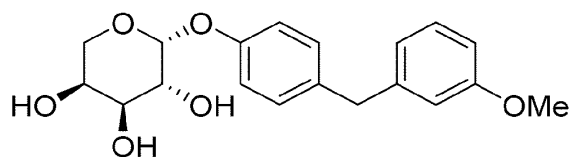


[435] 실시예 14는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[436] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 11.8, 1.4$ Hz, 1H).

[437] 실시예 15. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[438]

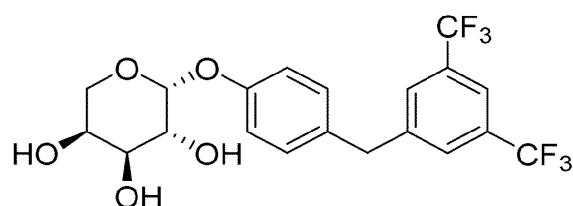


[439] 실시예 15는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[440] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 - 7.13 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.77 - 6.67 (m, 3H), 5.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.99 - 3.88 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H).

[441] 실시예 16. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,5-비스(트리플루오르메틸)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[442]

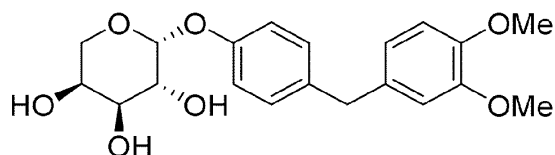


[443] 실시예 16은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[444] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.97 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H).

[445] 실시예 17. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,4-디메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-트리올의 제조

[446]

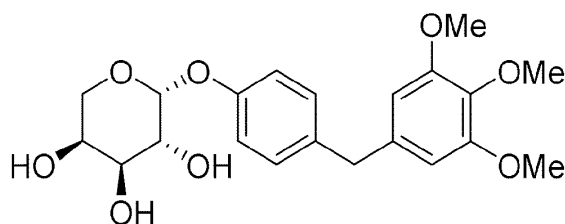


[447] 실시예 17은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[448] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.96 - 3.87 (m, $J = 17.5, 9.9$ Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (d, $J = 10.5$ Hz, 6H), 3.63 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H).

[449] 실시예 18. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,4,5-트리메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[450]

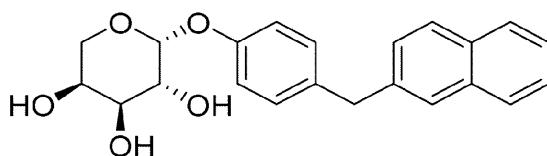


[451] 실시예 18은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[452] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.48 (s, 2H), 5.47 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H).

[453] 실시예 19. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(나프탈렌-2-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[454]

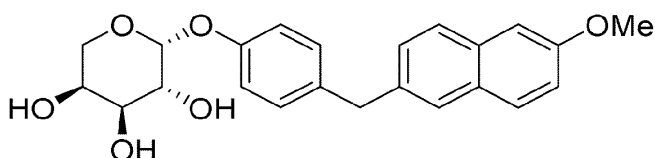


[455] 실시예 19는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[456] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (dd, $J = 12.7, 7.7$ Hz, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (dt, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H).

[457] 실시예 20. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[458]

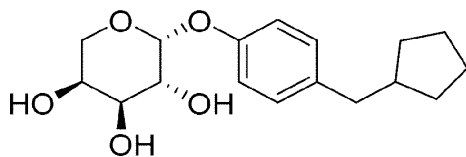


[459] 실시예 20은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[460] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.77 (m, 6H), 3.69 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H).

[461] 실시예 21. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(사이클로펜틸메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[462]

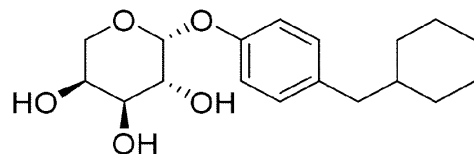


[463] 실시예 21은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[464] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.37 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 11.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 4H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 2H).

[465] 실시예 22. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(시클로헥실메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[466]

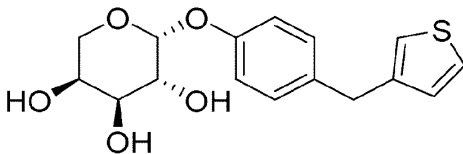


[467] 실시예 22는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[468] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.02 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 5.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 4H), 3.64 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, $J = 12.1$ Hz, 5H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 3H), 0.99 - 0.87 (m, $J = 11.5$ Hz, 2H).

[469] 실시예 23. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(싸이오펜-3-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[470]

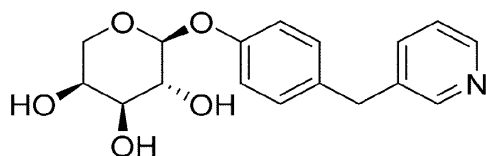


[471] 실시예 23은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[472] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.93 (dd, $J = 5.0, 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.69 (d, $J = 27.1$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 11.8, 1.3$ Hz, 1H).

[473] 실시예 24. (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(피리딘-3-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[474]

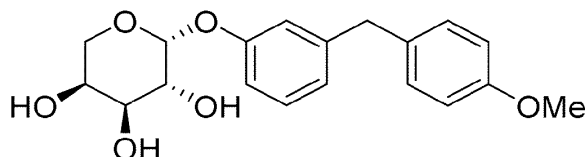


[475] 실시예 24는 실시예 4의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[476] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.7, 5.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.83 - 4.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.94 - 3.86 (m, $J = 17.6, 5.2$ Hz, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz, 1H).

[477] 실시예 25. (2R,3R,4S,5S)-2-(3-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[478]

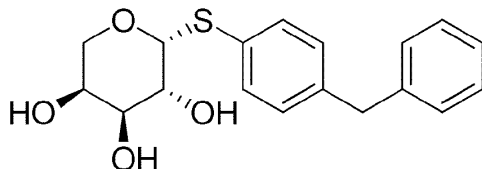


[479] 실시예 25는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[480] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.18 (dd, $J = 8.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.84 (m, 5H), 5.39 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 12.0, 1.9$ Hz, 1H).

[481] 실시예 26. (2R,3R,4S,5S)-2-((4-벤질페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-싸이올의 제조

[482]

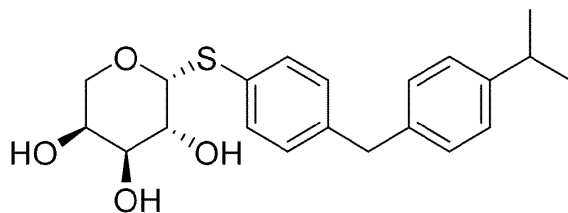


[483] 실시예 26는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[484] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (dd, $J = 14.1, 7.7$ Hz, 4H), 7.20 (dd, $J = 18.0, 7.6$ Hz, 5H), 5.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (dd, $J = 22.4, 10.2$ Hz, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.8, 6.4$ Hz, 1H).

[485] 실시예 27. (2R,3R,4S,5S)-2-((4-(4-아이소프로필벤질)페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[486]

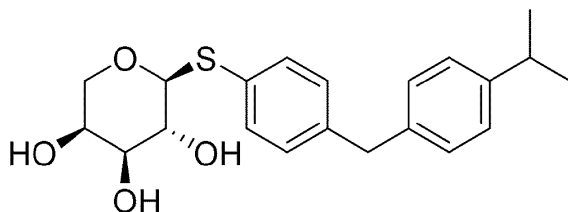


[487] 실시예 27은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[488] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 6H), 5.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 5H), 3.57 (s, 1H), 3.44 (dd, J = 11.0, 6.4 Hz, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[489] 실시예 28. (2S,3R,4S,5S)-2-((4-(4-아이소프로필벤질)페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[490]

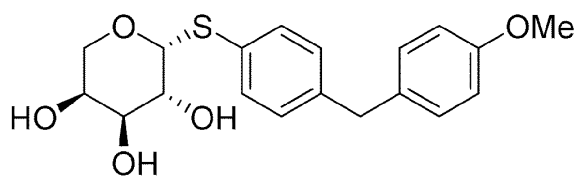


[491] 실시예 28은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[492] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 6H), 5.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 3H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 3.57 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.48 - 3.44 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[493] 실시예 29. (2R,3R,4S,5S)-2-((4-(4-메톡시벤질)페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-싸이올의 제조

[494]

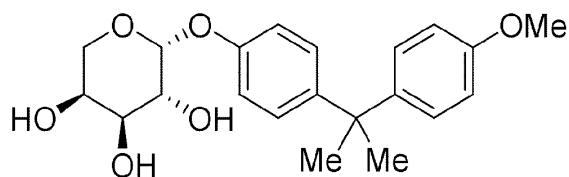


[495] 실시예 29는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[496] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 11.1, 4.7 Hz, 4H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 5.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (dt, J = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H).

[497] 실시예 30. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-(4-메톡시페닐)프로판-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[498]

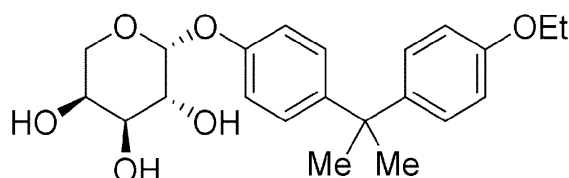


[499] 실시예 30은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[500] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.12(dd, $J = 8.8, 4.6$ Hz, 4H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.47 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.94 (m, $J = 20.7, 13.8, 7.5$ Hz, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (s, 1H), 1.61 (s, 6H).

[501] 실시예 31. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-(4-에톡시페닐)프로판-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[502]

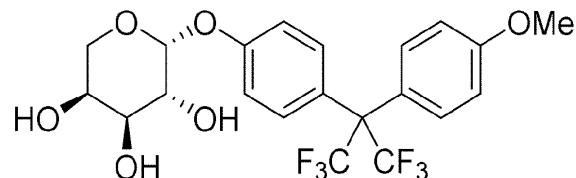


[503] 실시예 31은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[504] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.11(dd, $J = 10.9, 8.9$ Hz, 4H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 6H), 3.63 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[505] 실시예 32. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오르-2-(4-메톡시페닐)프로판-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[506]

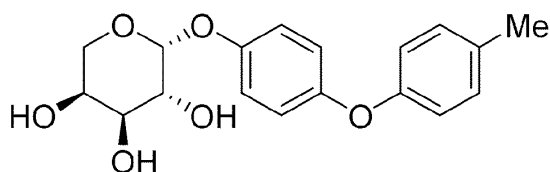


[507] 실시예 32는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[508] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H), 3.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 11.9, 1.3$ Hz, 1H).

[509] 실시예 33. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(para-톨릴옥시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[510]

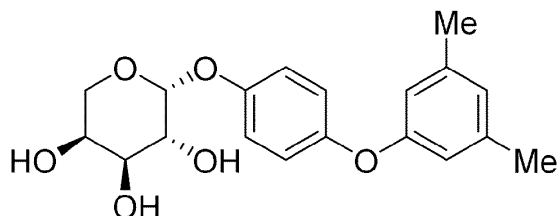


[511] 실시예 33은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[512] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 12.1, 1.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

[513] 실시예 34. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,5-디메틸페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[514]

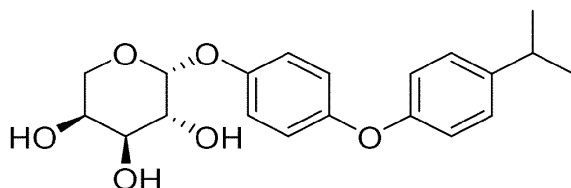


[515] 실시예 34는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[516] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.0, 0.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 6H).

[517] 실시예 35. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[518]

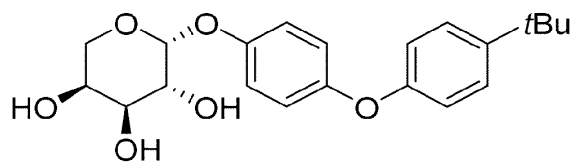


[519] 실시예 35는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[520] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.92 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.9, 1.4 Hz, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

[521] 실시예 36. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-tert-부틸페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[522]

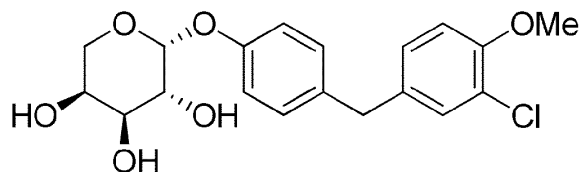


[523] 실시예 36은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[524] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 11.8, 2.1 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H).

[525] 실시예 37. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3-클로로-4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[526]

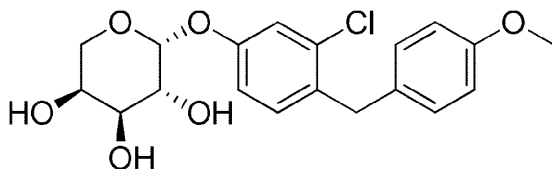


[527] 실시예 37은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[528] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.91 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 12.2, 1.7 Hz, 1H).

[529] 실시예 38. (2R,3R,4S,5S)-2-(3-클로로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[530]

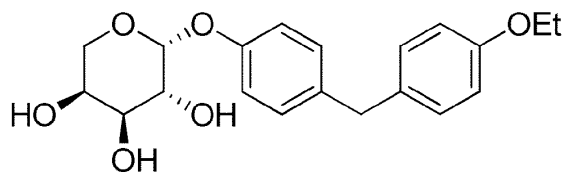


[531] 실시예 38은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[532] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 4H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 5.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 9H), 3.45 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 1H).

[533] 실시예 39. (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-에톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[534]

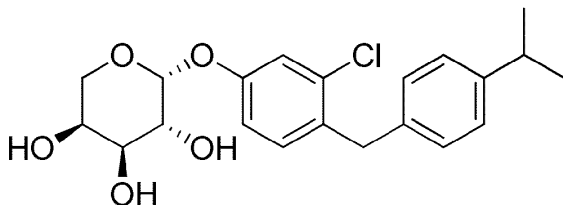


[535] 실시예 39는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[536] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7.08 (dd, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 4H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[537] 실시예 40. (2R,3R,4S,5S)-2-(3-클로로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[538]

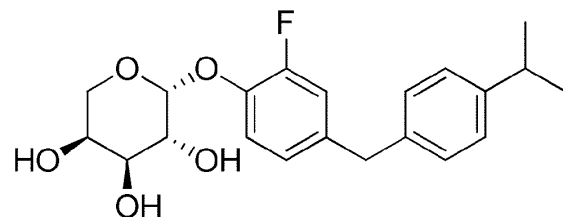


[539] 실시예 40은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[540] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7.08 (dd, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 4H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.94 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

[541] 실시예 41. (2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[542]

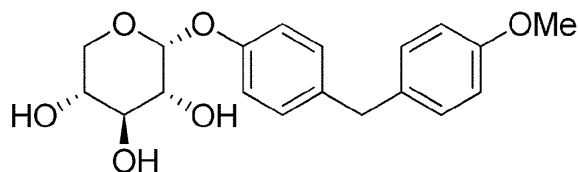


[543] 실시예 41은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[544] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7.17 - 7.10 (m, 5H), 7.06 (dd, $J = 12.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.87 - 3.66 (m, 6H), 3.47 (dd, $J = 12.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[545] 실시예 42. (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[546]

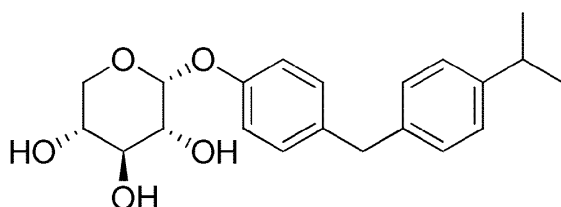


[547] 실시예 42는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[548] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

[549] 실시예 43 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[550]

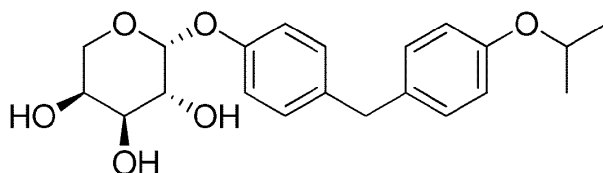


[551] 실시예 43은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[552] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7.13 (m, 6H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 2H), 4.95 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

[553] 실시예 44 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[554]

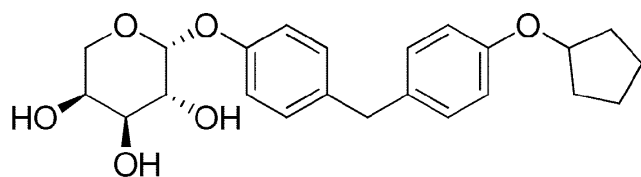


[555] 실시예 44는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[556] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7.08 (dd, J = 10.8, 8.6 Hz, 4H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.51 (dt, J = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[557] 실시예 45 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(사이클로펜틸록시)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[558]

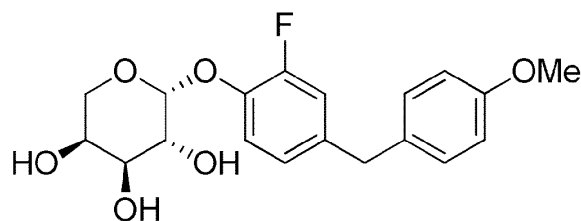


[559] 실시예 45는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[560] ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7.07 (dd, $J = 11.5, 8.6$ Hz, 4H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 3H), 1.71 - 1.59 (m, 4H), 1.58 - 1.47 (m, 2H).

[561] 실시예 46 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[562]

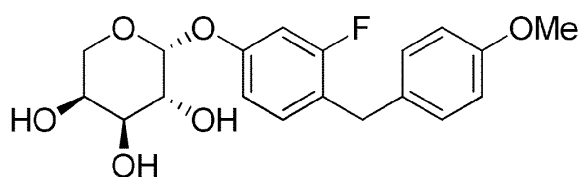


[563] 실시예 46은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[564] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.19 - 7.07 (m, 3H), 7.02 (dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 9H), 3.47 (dd, $J = 12.0, 2.2$ Hz, 1H).

[565] 실시예 47 (2R,3R,4S,5S)-2-(3-플루오로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[566]

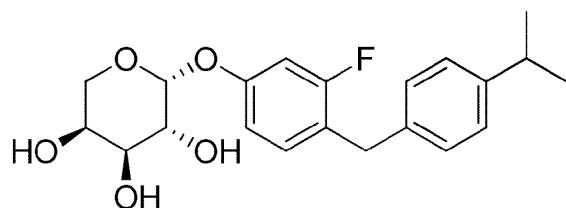


[567] 실시예 47은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[568] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 - 6.76 (m, 4H), 5.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.81 - 3.62 (m, 9H), 3.47 (dd, $J = 12.1, 2.2$ Hz, 1H).

[569] 실시예 48 (2R,3R,4S,5S)-2-(3-플루오로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[570]

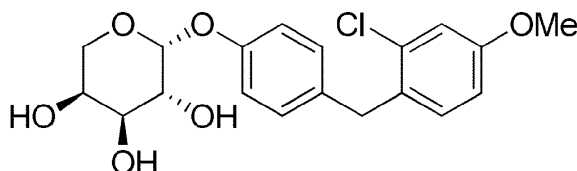


[571] 실시예 48은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[572] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.10 (q, $J = 8.1$ Hz, 4H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 5.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.94 - 4.92 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (dd, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 3H), 3.63 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 1H), 2.79 (h, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[573] 실시예 49 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-클로로-4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[574]

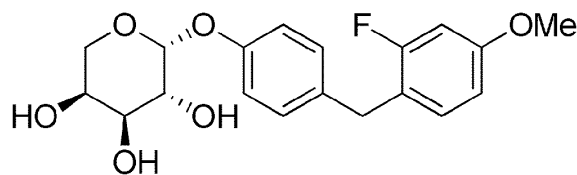


[575] 실시예 49는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[576] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.14 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.9, 1.8$ Hz, 1H).

[577] 실시예 50 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-플루오로-4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[578]

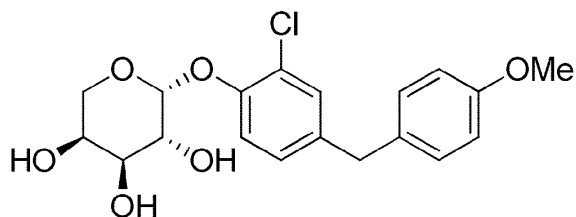


[579] 실시예 50은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[580] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J = 12.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.8, 1.8$ Hz, 1H).

[581] 실시예 51 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[582]

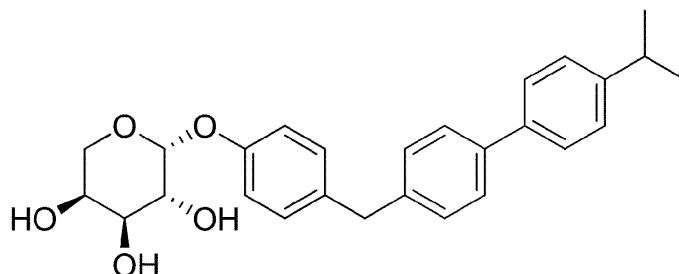


[583] 실시예 51은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[584] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 4H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 5.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 5H), 3.70 - 3.67 (m, 4H), 3.47 (dd, J = 12.1, 2.2 Hz, 1H).

[585] 실시예 52 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-((4'-아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[586]

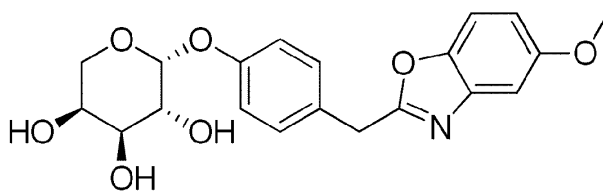


[587] 실시예 52는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[588] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[589] 실시예 53 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[590]

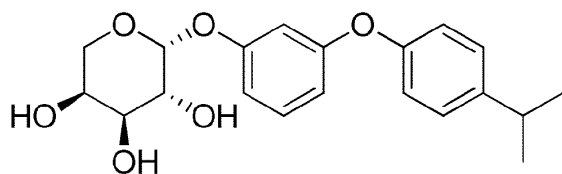


[591] 실시예 53은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[592] MS(m/z): 388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[593] 실시예 54 (2R,3R,4S,5S)-2-(3-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[594]

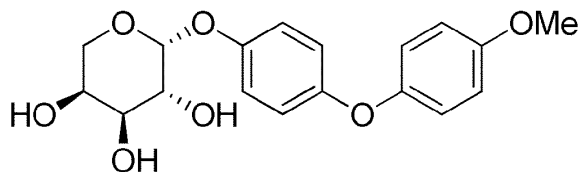


[595] 실시예 54는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[596] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28 - 7.23 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

[597] 실시예 55 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[598]

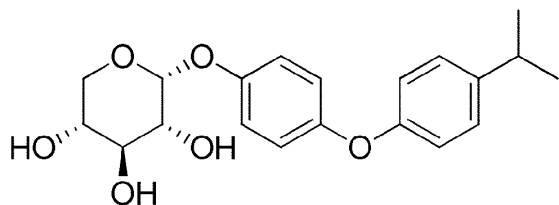


[599] 실시예 55는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[600] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.93 - 6.83 (m, 6H), 5.33 (s, 1H), 4.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.48 (d, J = 11.8 Hz, 1H).

[601] 실시예 56 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[602]

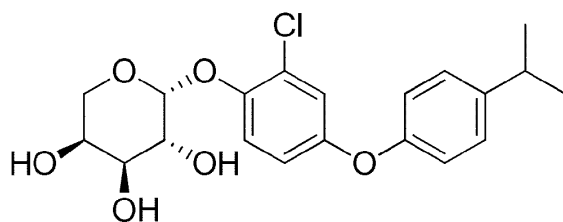


[603] 실시예 56은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[604] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.85 (dd, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

[605] 실시예 57 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[606]

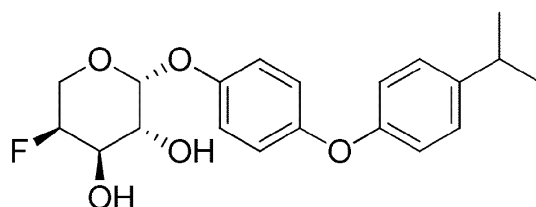


[607] 실시예 57은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[608] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 3H), 5.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 4H), 3.49 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 1H), 2.86 (hept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[609] 실시예 58 (2R,3R,4R,5S)-5-플루오로-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[610]

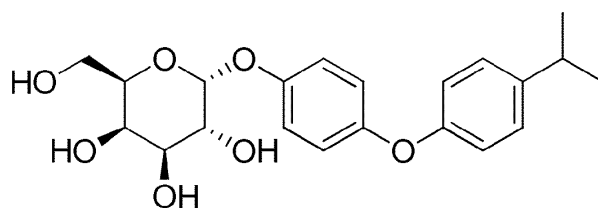


[611] 실시예 58은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 만들어진 화합물을, 제조예 8 번 방법으로 추가 합성하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[612] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.46 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 27.8, 5.7 Hz, 2H), 4.83 - 4.71 (d, J = 49.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.70 (m, 5H), 2.86 (dt, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

[613] 실시예 59 (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[614]

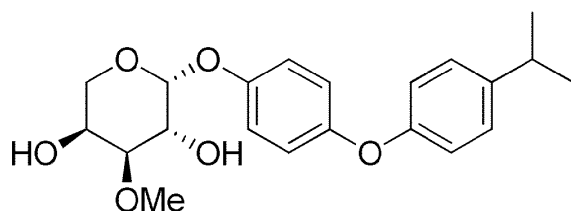


[615] 실시예 59는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[616] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.76 (dd, J = 16.3, 4.6 Hz, 4H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 2.86 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

[617] 실시예 60 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)-4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,5-다이올의 제조

[618]

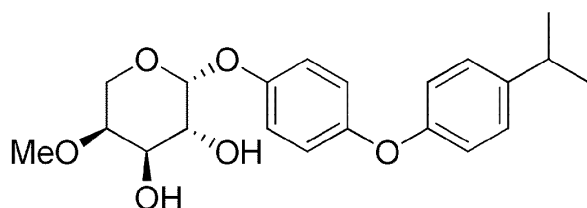


[619] 실시예 60은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 만들어진 화합물을, 제조예 9 번 방법으로 추가 합성하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[620] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.03 (td, J = 6.4, 2.2 Hz, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 5.36 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 10.1, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 2.83 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[621] 실시예 61 (2R,3R,4R,5S)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)-5-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[622]

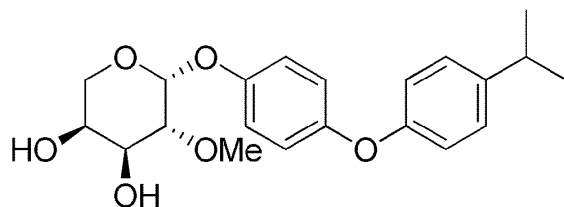


[623] 실시예 61은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 만들어진 화합물을, 제조예 7 번으로 추가 합성하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[624] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 2H), 5.35 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J = 9.6, 6.2, 3.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.84 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[625] 실시예 62 (3S,4S,5R,6R)-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)-5-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[626]

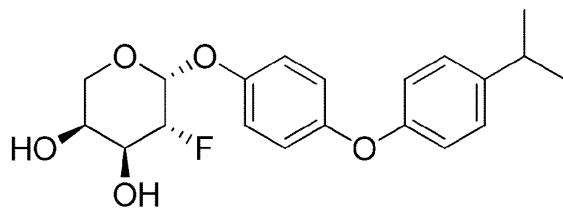


[627] 실시예 62는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 만들어진 화합물을, 제조예 7 번으로 추가 합성하여 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[628] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.86 (ddd, $J = 9.6, 6.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.86 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[629] 실시예 63 (3S,4S,5R,6R)-5-플루오로-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[630]



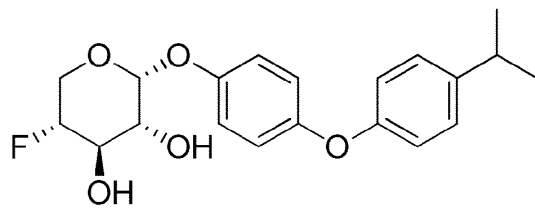
[631] 실시예 63은 실시예 10의 99번화합물 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[632] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.35 (dd, $J = 23.1, 6.2$ Hz, 1H), 5.03 - 4.96 (m, 1H), 4.77 - 4.58 (m, 1H), 4.57 - 4.33 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.87 (dt, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

[633] MS(m/z): 385.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

[634] 실시예 64 (2R,3R,4R,5R)-5-플루오로-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이의 제조

[635]

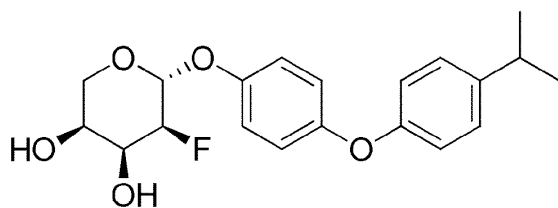


[636] 실시예 64는 실시예 58의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[637] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 4.50 - 4.31 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 10.7, 5.8$ Hz, 2H), 3.58 (td, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 2.89 - 2.84 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

[638] 실시예 65 (3S,4S,5S,6R)-5-프루오로-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[639]

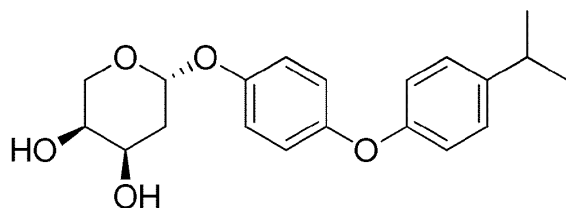


[640] 실시예 65는 실시예 63의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[641] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.41 - 5.33 (m, 2H), 4.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.49 (ddd, J = 48.1, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 14.7, 3.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 3H), 2.87 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

[642] 실시예 66 (3S,4R,6R)-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[643]



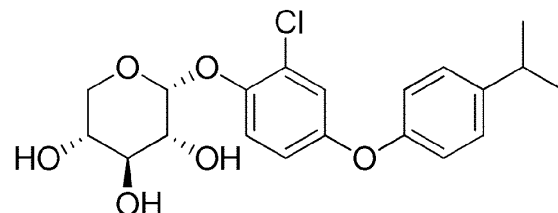
[644] 실시예 66은 실시예 10의 100번화합물을 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[645] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.58 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.56 (dd, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 2.86 (dt, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[646] MS(m/z): 367.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[647] 실시예 67 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-클로로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[648]

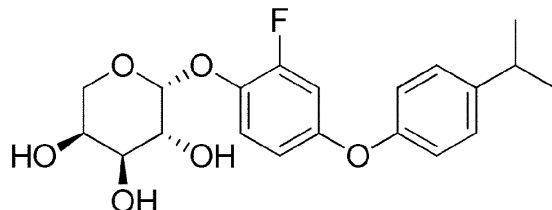


[649] 실시예 67은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[650] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H), 7.11 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 3H), 5.53 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 3H), 2.88 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[651] 실시예 68 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[652]

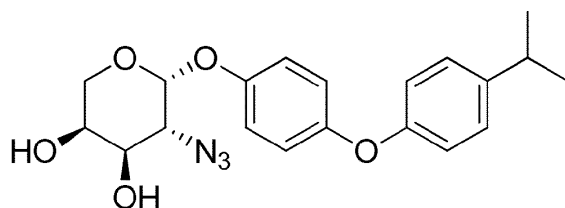


[653] 실시예 68은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[654] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28 - 7.17 (m, 3H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.80 - 6.67 (m, 2H), 5.46 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.09 - 3.92 (m, 4H), 3.67 (dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.90 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[655] 실시예 69 (3S,4R,5R,6R)-5-아지도-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[656]

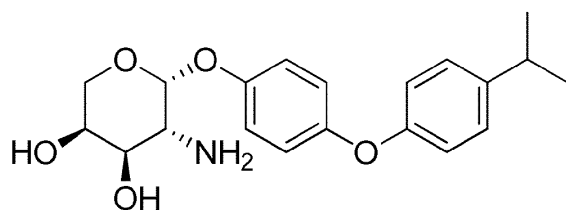


[657] 실시예 69는 실시예 10의 102번화합물 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[658] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.53 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 2H), 2.86 (dq, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[659] 실시예 70 (3S,4R,5R,6R)-5-아미노-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[660]

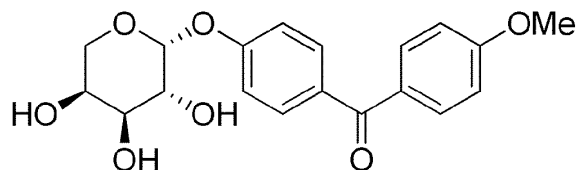


[661] 실시예 70은 아르곤 존재하에서 무수 EtOAc (10ml)와 실시예 69 (1.0 mmol)의 혼합용액에 Pd/C (10%)를 조심히 첨가한 후 교반시키고, 반응용기 내부를 수소 기체로 치환하였다. 그 후 반응물을 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후 Pd/C 촉매를 Celite 필터를 사용하여 제거하고 감압농축하였다. 반응 혼합물은 DCM / Hexane으로 고체화하여 실시예 70번 화합물을 얻을 수 있었다.

[662] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.46 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.80 (dd, *J* = 10.1, 3.2 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 10.2, 3.4 Hz, 1H), 2.87 (dt, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

[663] 실시예 71 (4-메톡시페닐)(4-(((2R,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)메탄논의 제조

[664]

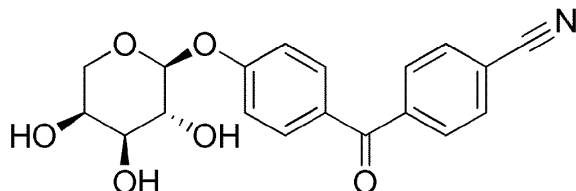


[665] 실시예 71은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[666] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 - 7.63 (m, 4H), 7.09 (dd, *J* = 23.2, 8.7 Hz, 4H), 5.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.63 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H).

[667] 실시예 72 4-(4-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조일)벤조나이트릴의 제조

[668]

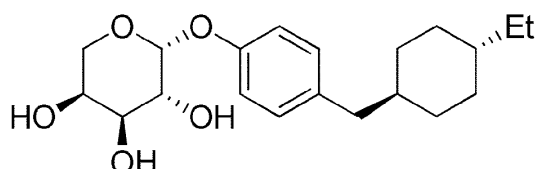


[669] 실시예 72는 제조예 3번을 통해 합성하였고, α/β형태로 치환기의 도입 후 제조예 5에 따라 가수분해된 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[670] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11.6, 8.0 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 1H).

[671] 실시예 73 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(((1r,4R)-4-에틸사이클로헥실)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[672]

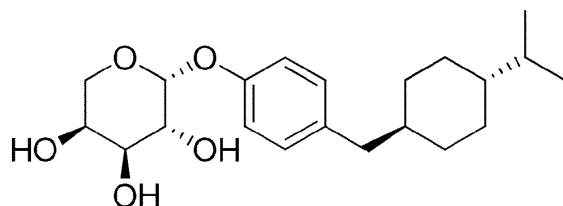


[673] 실시예 73은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[674] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.89 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.63 (dd, J = 24.2, 12.3 Hz, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 2H), 1.02 (s, 1H), 0.95 - 0.68 (m, 7H).

[675] 실시예 74 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(((1r,4R)-4-아이소프로필사이클로헥실)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[676]

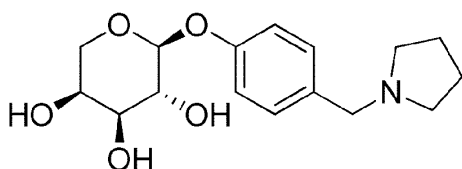


[677] 실시예 74는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[678] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 4.89 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 18.5 Hz, 3H), 3.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.35 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.62 (s, 4H), 1.34 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 0.87 (dd, J = 20.1, 11.2 Hz, 5H), 0.79 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[679] 실시예 75 (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(피롤리딘-1-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[680]



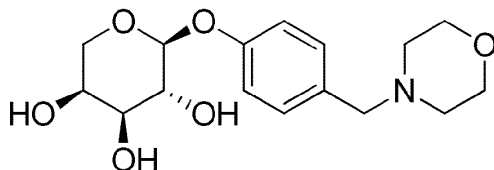
[681] 실시예 75는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[682] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.92 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.70 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.80 (s, 4H).

[683] MS(m/z): 310.2 [$M+\text{Na}$] $^+$

[684] 실시예 76 (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(몰포리노메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[685]



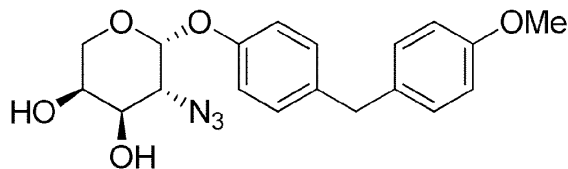
[686] 실시예 76은 실시예 4의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[687] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (%) ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.69 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 8.4 Hz, 5H), 3.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.17 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 4H).

[688] MS(m/z): 326.3 [$M+\text{Na}$] $^+$

[689] 실시예 77 (3S,4R,5R,6R)-5-아지도-6-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

[690]

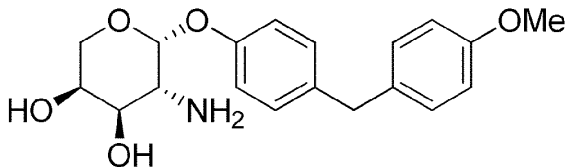


[691] 실시예 77은 실시예 69의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[692] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.08 (t, J = 9.5 Hz, 4H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 10.5, 3.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (ddd, J = 13.8, 11.6, 2.8 Hz, 2H).

[693] 실시예 78 (3S,4R,5R,6R)-5-아지도-6-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올의 제조

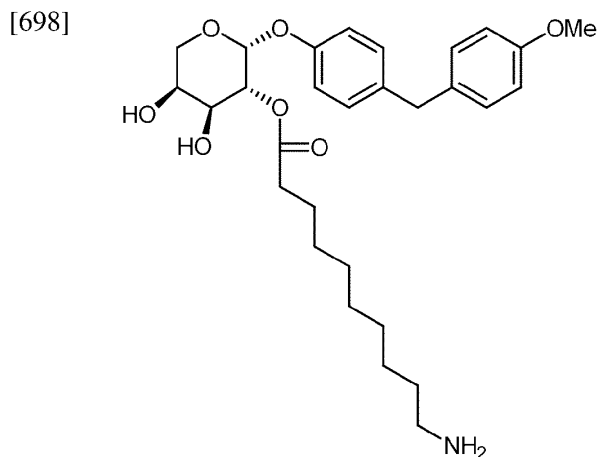
[694]



[695] 실시예 78은 실시예 70의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[696] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.10 (t, $J = 9.5$ Hz, 4H), 7.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.46 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.34 (ddd, $J = 13.8, 11.6, 2.8$ Hz, 2H).

[697] 실시예 79 (2R,3R,4S,5S)-4,5-다이하이드록시-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3-일 10-아미노데카노에이트의 제조

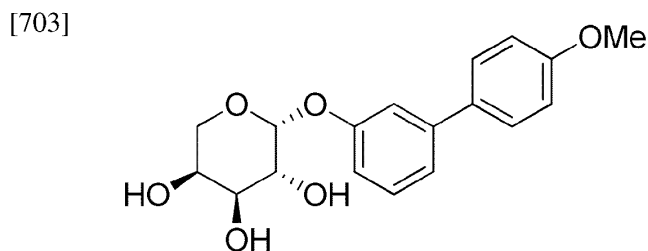


[699] 실시예 79는 실시예 62의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[700] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.84 - 6.77 (m, 2H), 5.52 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 10.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.75 (q, $J = 12.8$ Hz, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (dd, $J = 12.3, 2.1$ Hz, 1H), 2.85 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 6H), 1.15 - 1.11 (m, 8H).

[701] MS(m/z): 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[702] 실시예 80 (2R,3R,4S,5S)-2-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조



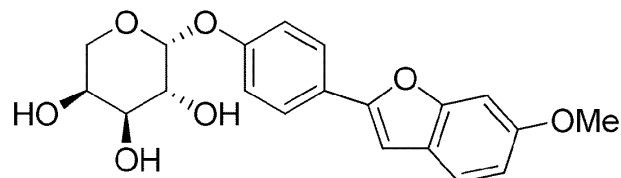
[704] 실시예 80은 제조예 6의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[705] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H),

4.76 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.77 (bs, 6H), 3.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H).

[706] 실시예 81 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-메톡시벤조퓨란-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[707]

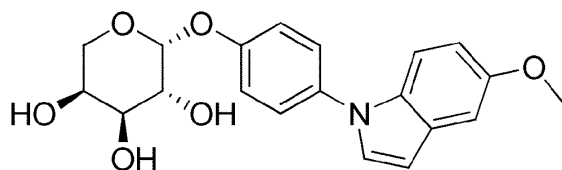


[708] 실시예 81은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[709] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.79 (bs, 5H), 3.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H).

[710] 실시예 82 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[711]

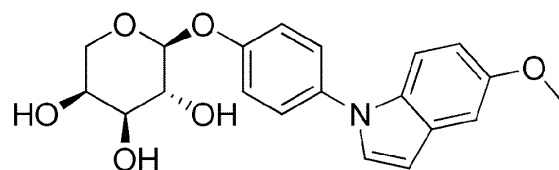


[712] 실시예 82는 제조예 6의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[713] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 4H), 3.55 (dd, $J = 11.7, 1.7$ Hz, 1H).

[714] 실시예 83 (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[715]



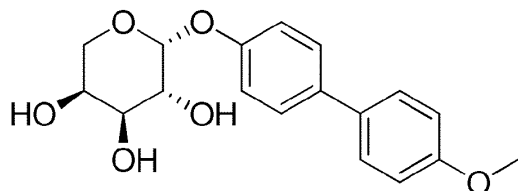
[716] 실시예 83은 실시예 82의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[717] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.87 (dd,

$J = 9.0, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.95 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.96 (dd, $J = 12.3, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 9.0, 3.4 \text{ Hz}$, 1H).

[718] 실시예 84 (2R,3R,4S,5S)-2-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[719]

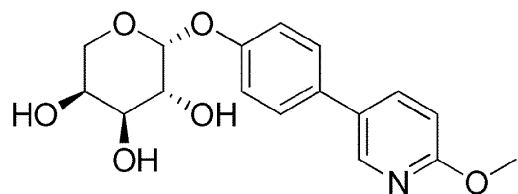


[720] 실시예 84는 실시예 80의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[721] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (dd, $J = 8.8, 2.9 \text{ Hz}$, 4H), 7.08 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 5.45 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H).

[722] 실시예 85 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[723]

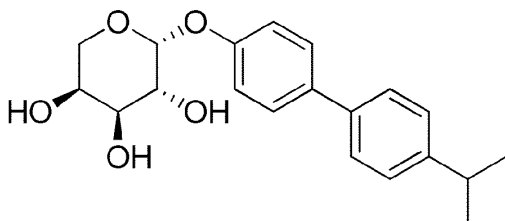


[724] 실시예 85는 실시예 80의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[725] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.6, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 12.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.50 (dd, $J = 11.9, 1.8 \text{ Hz}$, 1H).

[726] 실시예 86 (2R,3R,4S,5S)-2-((4'-아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[727]

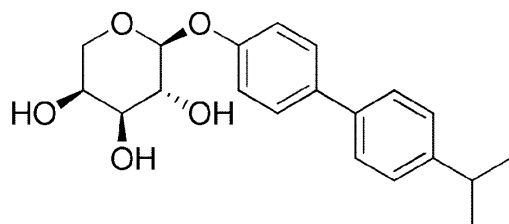


[728] 실시예 86은 실시예 80의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[729] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.60 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 7.3, 4.1$ Hz, 3H), 3.92 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[730] 실시예 87 (2S,3R,4S,5S)-2-((4'-아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[731]

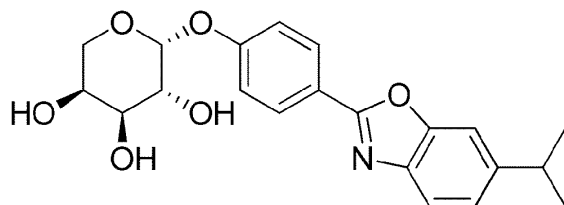


[732] 실시예 87은 실시예 80의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[733] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.97 (dt, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[734] 실시예 88 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[735]

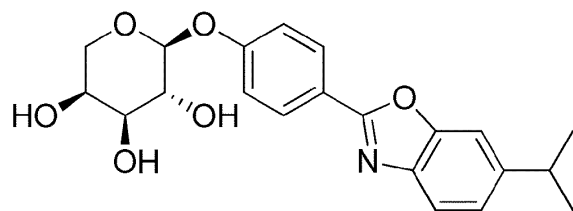


[736] 실시예 88은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[737] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 5.71 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.12 (dt, $J = 13.7, 7.0$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[738] 실시예 89 (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(6-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[739]

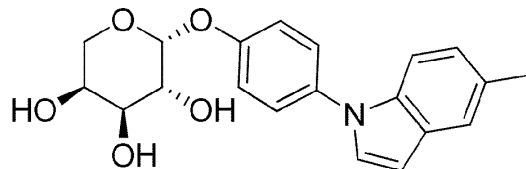


[740] 실시예 89는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[741] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz, 1H), 3.07 (dt, $J = 13.8, 7.1$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[742] 실시예 90 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메틸-1H-인돌-1-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[743]

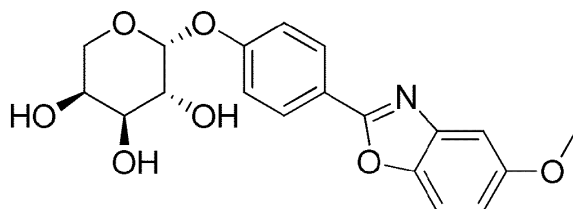


[744] 실시예 90은 실시예 82의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[745] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

[746] 실시예 91 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[747]



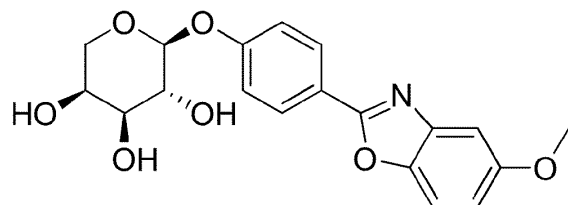
[748] 실시예 91은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[749] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 5.70

(s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 15.2$ Hz, 4H), 3.70 (dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz, 1H).

[750] 실시예 92 (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[751]

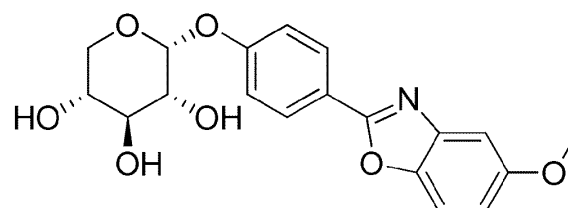


[752] 실시예 92는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[753] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.02 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 12.3, 2.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.84 (dd, $J = 8.8, 7.3$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz, 1H).

[754] 실시예 93 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[755]

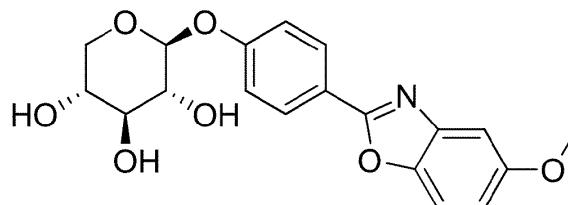


[756] 실시예 93은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[757] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H).

[758] 실시예 94 (2S,3R,4S,5R)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[759]

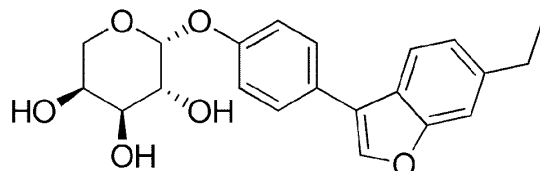


[760] 실시예 94는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[761] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 5.6, 3.1$ Hz, 3H), 7.02 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.59 (dd, $J = 15.9, 7.3$ Hz, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 3H).

[762] 실시예 95 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-에틸벤조퓨란-3-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[763]

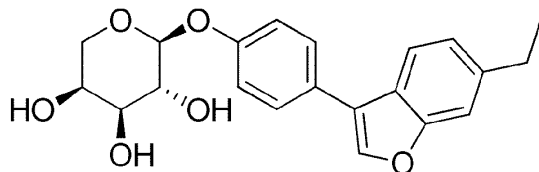


[764] 실시예 95는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[765] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 4H), 3.69 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[766] 실시예 96 (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(6-에틸벤조퓨란-3-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[767]

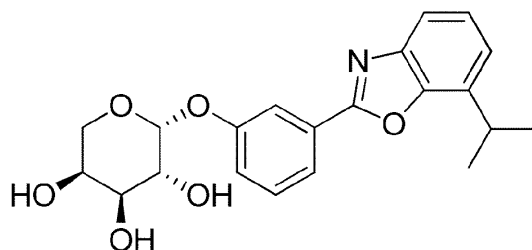


[768] 실시예 96은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[769] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.7, 4.4$ Hz, 3H), 4.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 12.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 9.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.81 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[770] 실시예 97 (2R,3R,4S,5S)-2-(3-(7-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[771]

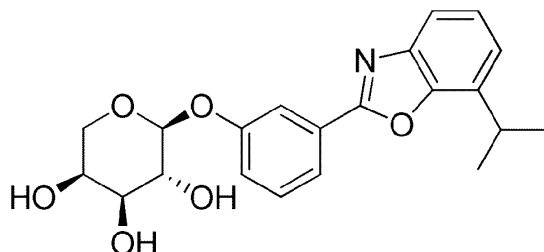


[772] 실시예 97은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[773] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 26.3, 11.3, 4.8$ Hz, 3H), 5.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 3.73 (dd, $J = 12.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.48 (dt, $J = 13.7, 7.0$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[774] 실시예 98 (2S,3R,4S,5S)-2-(3-(7-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[775]

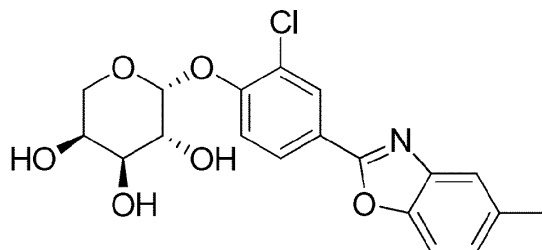


[776] 실시예 98은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[777] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (ddd, $J = 13.7, 11.8, 7.5$ Hz, 3H), 5.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.89 - 3.85 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.47 (dt, $J = 13.9, 6.9$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

[778] 실시예 99 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[779]

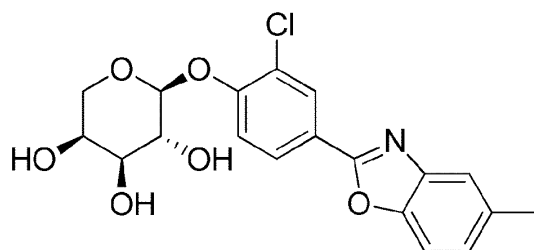


[780] 실시예 99는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[781] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.90 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

[782] 실시예 100 (2S,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[783]

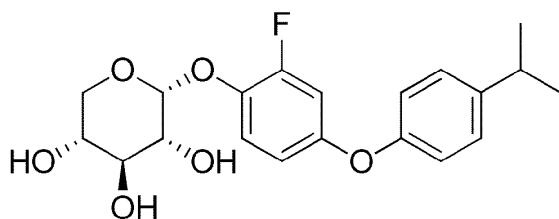


[784] 실시예 100은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[785] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 12.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 8.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

[786] 실시예 101 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[787]

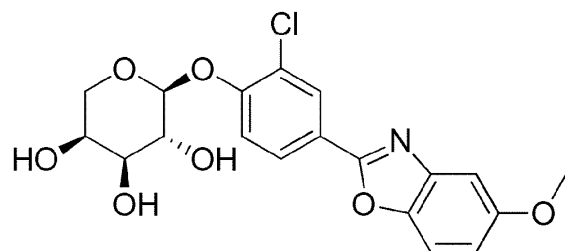


[788] 실시예 101은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[789] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.23 (dt, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 3H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 6.73 (ddd, $J = 9.0, 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.01 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.58 - 3.34 (m, 5H), 2.86 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[790] 실시예 102 (2S,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[791]

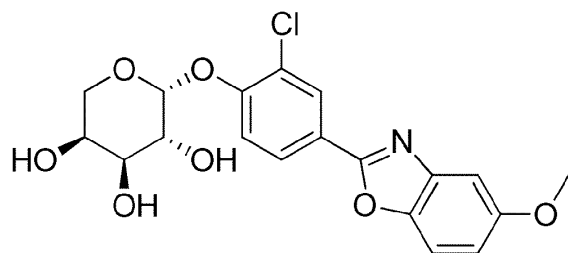


[792] 실시예 102는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[793] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.00 - 3.88 (m, 6H), 3.81 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 8.7, 3.3$ Hz, 1H).

[794] 실시예 103 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시) 테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[795]

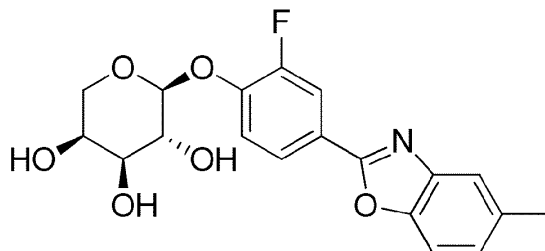


[796] 실시예 103은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[797] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.91 (d, $J = 9.7$ Hz, 4H), 3.71 (dd, $J = 12.3, 1.9$ Hz, 1H).

[798] 실시예 104 (2S,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시) 테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[799]

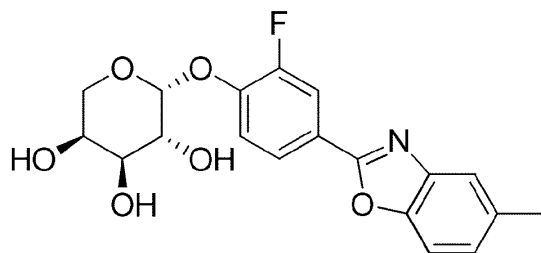


[800] 실시예 104는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[801] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.66 - 7.56 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 12.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

[802] 실시예 105 (2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시) 테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[803]

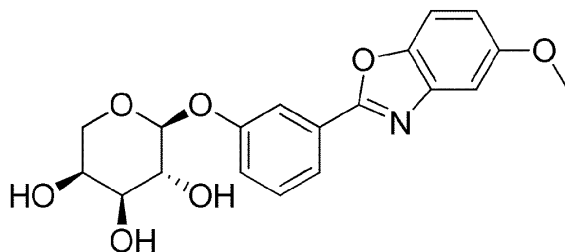


[804] 실시예 105는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[805] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (dd, $J = 15.6, 5.1$ Hz, 2H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 4H), 3.73 (dd, $J = 12.3, 2.0$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).

[806] 실시예 106 (2S,3R,4S,5S)-2-(3-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[807]

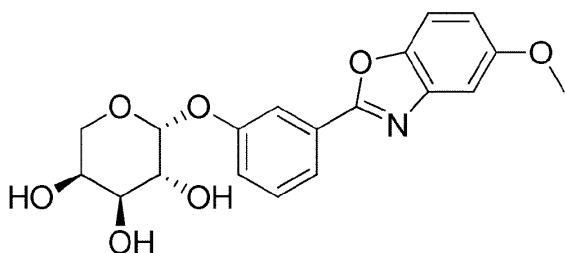


[808] 실시예 106은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[809] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 15.5$ Hz, 4H), 3.91 (s, 1H), 3.84 (dd, $J = 16.1, 9.7$ Hz, 2H), 3.69 (dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 1H).

[810] 실시예 107 (2R,3R,4S,5S)-2-(3-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[811]

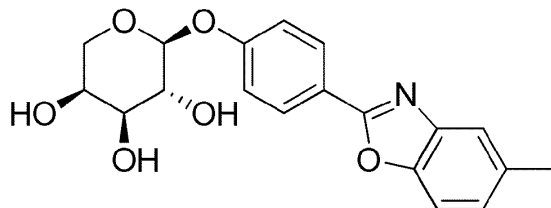


[812] 실시예 107은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[813] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 5H), 3.74 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 1H).

[814] 실시예 108 (2S,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[815]

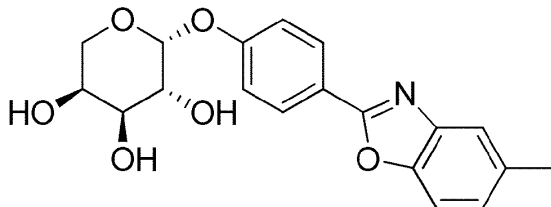


[816] 실시예 108은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[817] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 5.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 12.2, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 14.3, 8.3 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H).

[818] 실시예 109 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[819]

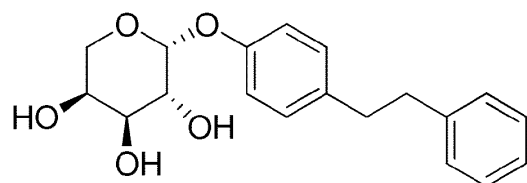


[820] 실시예 109는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[821] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.89 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 12.3, 2.1 Hz, 1H).

[822] 실시예 110 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-펜에틸페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[823]



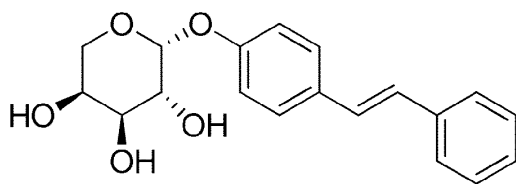
[824] 실시예 110은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[825] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 - 7.08 (m, 7H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 5.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 3H), 3.66 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 4H).

[826] MS(m/z): 331.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[827] 실시예 111 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-((E)-스티릴)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[828]



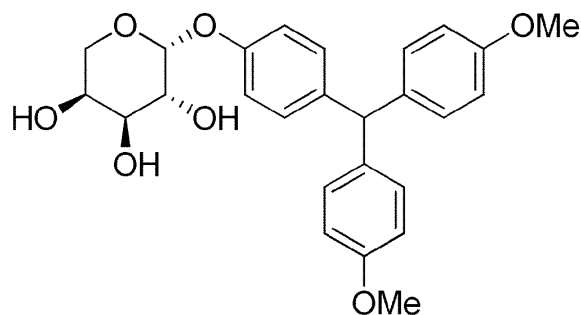
[829] 실시예 111은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[830] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54 (dd, $J = 10.4, 8.2$ Hz, 4H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 3H), 3.67 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 12.0, 2.2$ Hz, 1H).

[831] MS(m/z): 351.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[832] 실시예 112 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(비스(4-메톡시페닐)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[833]

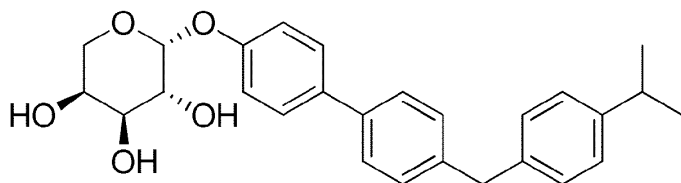


[834] 실시예 112는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[835] MS(m/z): 329.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[836] 실시예 113 (2R,3R,4S,5S)-2-((4'-(4-아이소프로필벤질)-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[837]



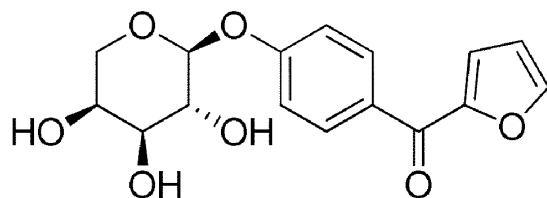
[838] 실시예 113은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[839] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 - 7.48 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J = 1.1 Hz, 4H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 5.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 3H), 3.68 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 2.81 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[840] MS(m/z): 435.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[841] 실시예 114 푸란-2-일(4-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)메탄논의 제조

[842]

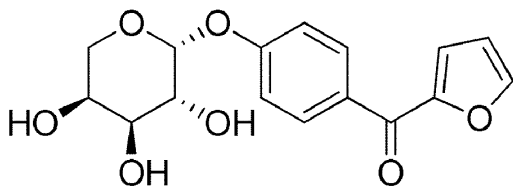


[843] 실시예 114는 제조예 2의 통해 합성하였고, α/β 형태로 치환기의 도입 후 제조예 5에 따라 가수분해된 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[844] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 3.5, 1.7 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 4H), 3.51 - 3.47 (m, 1H).

[845] 실시예 115 푸란-2-일(4-(((2R,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)메탄논의 제조

[846]



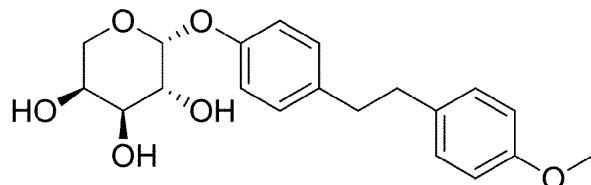
[847] 실시예 115는 실시예 114의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[848] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 5.61 (d, J

= 0.9 Hz, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.83 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 3.67 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 11.9, 2.0$ Hz, 1H).

[849] 실시예 116 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시펜에틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[850]



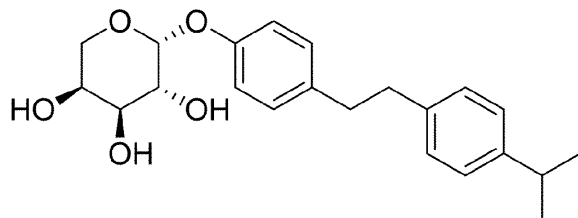
[851] 실시예 116은 제조예 1의 단계 15를 통해 합성하였고, α/β 형태로 치환기의 도입 후 제조예 5에 따라 가수분해된 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[852] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.85 - 6.76 (m, 2H), 5.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 3H), 3.67 (d, $J = 13.6$ Hz, 4H), 3.47 (dd, $J = 12.0, 2.3$ Hz, 1H), 2.75 (s, 4H).

[853] MS(m/z): 361.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[854] 실시예 117 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필펜에틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[855]

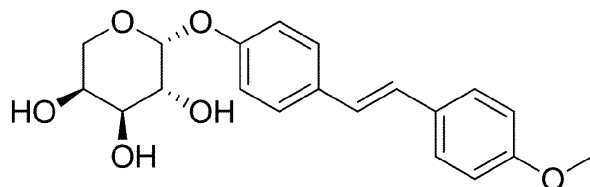


[856] 실시예 117은 실시예 116의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[857] MS(m/z): 373.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[858] 실시예 118 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-((E)-4-메톡시스티릴)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[859]

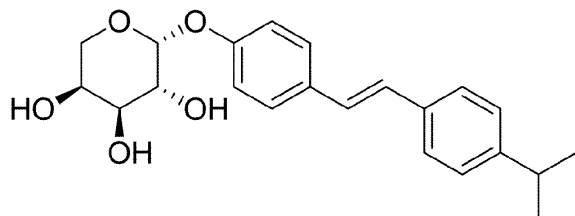


[860] 실시예 118은 실시예 116의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[861] MS(m/z): 359.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[862] 실시예 119 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-((E)-4-아이소프로필스티릴)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[863]

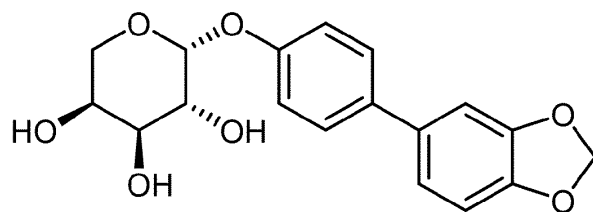


[864] 실시예 119는 실시예 116의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[865] MS(m/z): 371.4 [M+H]⁺

[866] 실시예 120 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[867]

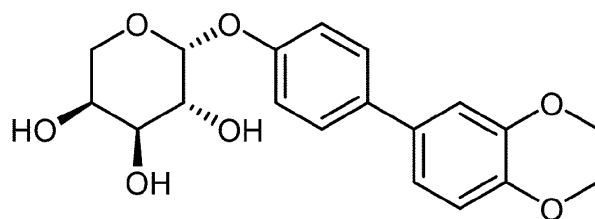


[868] 실시예 120은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[869] MS(m/z): 347.3 [M+H]⁺

[870] 실시예 121 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[871]

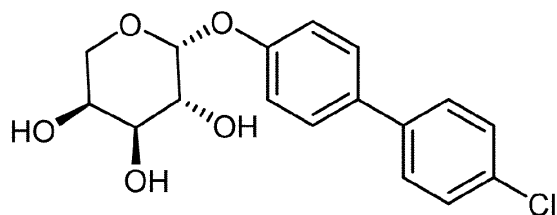


[872] 실시예 121은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[873] MS(m/z): 361.3 [M+H]⁺

[874] 실시예 122 (2R,3R,4S,5S)-2-((4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[875]



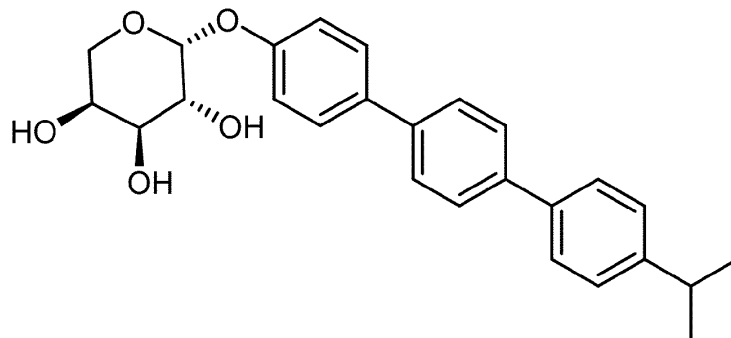
[876] 실시예 122는 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[877] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 - 7.54 (m, 4H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 5.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 11.9, 2.5 Hz, 1H).

[878] MS(m/z): 337.7 [$M+H$] $^+$

[879] 실시예 123 (2R,3R,4S,5S)-2-((4"-아이소프로필-[1,1':4',1''-테르페닐-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[880]

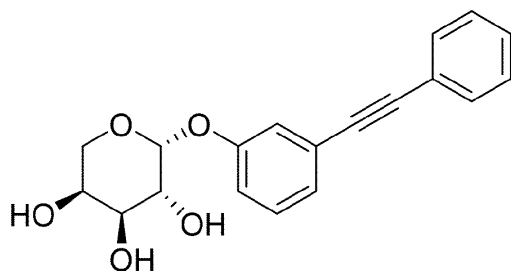


[881] 실시예 123은 실시예 1의 방법과 동일한 방법으로 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[882] MS(m/z): 421.5 [$M+H$] $^+$

[883] 실시예 124 (2R,3R,4S,5S)-2-(3-(페닐에티닐)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올의 제조

[884]



[885] 실시예 124는 제조예 1의 단계 14를 통해 합성하였고, α/β 형태로 치환기의 도입 후 제조예 5에 따라 가수분해된 목적화합물을 얻을 수 있었다.

[886] MS(m/z): 327.3 [$M+H$] $^+$

- [887] 실시예 A : 정제
- [888] 본 발명의 실시예에 따른 화합물 활성성분 1Kg, 락토오스 4kg, 감자 전분 1.2kg, 탈크 0.2kg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 kg의 혼합물을 통상적인 방식으로 압착시켜, 각각의 정제가 활성 성분 10mg을 함유하는 방식으로, 정제를 수득하였다.
- [889] 실시예 B : 수성 용액제 또는 현탁액제
- [890] 2회 증류한 물 940ml 중에 본 발명의 실시예에 따른 화합물 활성성분 1g, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 9.38g, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 28.48g 및 벤잘코늄 클로라이드 0.1g으로부터 용액을 제조한다. pH를 6.8로 조정하고, 용액 1L로 만들고, 조사에 의해 멸균시킨다. 이러한 용액은 점안액 형태로 사용될 수 있다.
- [891] 실시예 C : 주사용 용액제
- [892] 2회 증류한 물 3L 중에 본 발명의 실시예에 따른 화합물 활성성분 100g 및 인산 수소 이나트륨 5g 의 용액을 2N 염산을 사용하여 pH 6.5로 조정하고, 멸균 여과하고, 주사 바이알로 이동시키고, 멸균 조건하에서 동결 건조시키고, 멸균 조건하에서 밀봉시킨다. 각각의 주사 바이알은 활성 성분 5mg을 함유한다.
- [893] 실험예 1. In vitro 약효평가: HRE(hypoxia response element) 루시페라제 어레이(luciferase assay)
- [894] AD환자의 뇌의 경우 대부분 혈액공급이 원활하지 못하여 산소농도가 정상인 대비 최대 50% 정도 낮아져 있기 때문에 이로 인한 다양한 산화적 스트레스(ROS)와 신경염증(neuroinflammation)이 증가되어 있다는 보고가 있고, HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1) 인자가 HRE(hypoxia response element)와 결합하게 되면 VEGF(vascular endothelial growth factor)를 증가시켜 신생혈관의 형성이 촉진되고 이로 인해 뇌로의 산소농도가 높아지고 신경세포의 손상억제를 도울 수 있다고 연구되어 있다.
- [895] Human Embryonic Kidney cell 인 HEK-293 세포에 HRE 발현정도를 확인할 수 있는 luciferase를 이용한 reporter gene을 삽입하였고, HIF-1 α 와 결합하는 HRE의 프로모터의 하류에 luciferase가 부착된 플라스미드(HRE/Luc)를 lipofectamine (Invitrogen)을 이용하여 삽입하여 HRE/Luc/HEK293 세포를 구축하였다.
- [896] HRE luciferase assay를 실시하기 위해 HRE/Luc/HEK293 세포를 10% 우태아 혈청(fetal fovine serum)을 함유한 MEM(Minimum Essential Medium) 배지에 4×10^4 세포/well의 밀도로 96 well culture plate에 접종하였으며 1일 뒤 상기 세포의 배지를 버리고 실시 예의 화합물들을 농도별로 혼합한 배지를 교환하였다. 화합물 전처리 후 6시간 뒤 HRE/Luc/HEK293 세포를 저산소 (O_2 0.1%) 배양조건에서 18 시간동안 배양하고, 그 이후 인산 완충용액으로 세포를 씻고 lysis buffer로 용해시킨 후 luciferase assay를 위한 luciferase reagent (Promega)를 넣어 주었다. 이후 Infinite200 (Tecan)을 사용하여 발광량을 측정하여 HRE 발현량의 변화를 HIF-1 시그널에 관여하여 평가하였다.

[897] 본 발명의 화합물들에 대한 HRE 발현량의 변화(HRE luciferase assay 결과)는 하기 표 2에 기재된 바와 같다. 실시예 1~36 중 35종의 화합물을 평가한 결과, 동일 처리농도(100uM)에서 2배 이상의 HRE 활성의 증가를 유도하는 다수의 화합물들이 확인되었으며, 특히 실시예 7, 8, 27, 33, 35, 36의 화합물은 낮은 농도인 10uM에서 3배 이상의 높은 수준으로 HRE 발현을 유도하는 것으로 확인되었다. (표 2). 또한 실시예 37~109 중 69종의 화합물을 평가한 결과, 동일 처리농도 (10uM)에서 3배 이상의 HRE 활성의 증가를 유도하는 다수의 화합물들이 확인되었으며, 특히 실시예 41, 43, 57, 67, 68, 92, 94, 102, 104, 106, 107, 108, 109의 화합물은 낮은 농도인 1uM에서도 3배 이상의 높은 수준으로 HRE 발현을 유도하는 것으로 확인되었다. (표 2)

[898] [표2]

실시예	HRE 증가 배수		실시예	HRE 증가 배수		실시예	HRE 증가 배수	
	100uM	10uM		100uM	10uM		100uM	10uM
1	2.2	1.2	37	1.3	1.1	75	1.0	1.0
2	3.2	2.5	38	2.2	1.3	76	1.0	<1.0
3	3.1	1.5	39	1.3	1.1	77	1.3	1.0
4	<1	1.1	40	3.1	2.6	78	2.4	1.2
5	1.9	1.2	41	3.2	3	79	1.7	1.0
6	1.5	<1	42	3.1	2.4	80	-	-
7	<1	3.5	43	2.5	3.3	81	3.6	2.7
8	-	4.2	44	1.3	1.1	82	2.3	1.4
9	<1	1.2	45	1.3	1.1	83	3.3	2.2
10	<1	1	46	1.8	1.1	84	3.5	2.5
11	2.4	2.4	47	1.2	1.0	85	2.6	1.3
12	1.6	1.2	48	2.3	1.3	86	3.2	1.9
13	2.4	1.4	49	1.1	1.0	87	3.1	2.4
14	2.5	1.9	50	1.4	1.0	88	3.1	1.7
15	2.2	1.1	51	2.9	1.3	89	<1.0	2.8
16	<1	1	54	1.5	1	90	2.4	1.7
17	1.5	1.2	55	2.9	1.8	91	2.8	2.4
18	1.3	1.2	56	1.4	2.7	92	1.6	3.0
19	1.8	1.3	57	2.8	3.2	93	2.3	2.8
20	1.1	1	58	2.2	2.6	94	2.2	3.0
21	2.4	2.3	59	2.8	1.8	95	3.1	2.6
22	2.8	2.5	60	1.6	2.3	96	2.9	2.6
23	2.7	1.6	61	1.3	1.1	97	1.2	1.1
24	1.1	1.1	62	2.2	2.3	98	1.4	1.1
25	-	-	63	2.3	2.4	99	3.6	2.8
26	2.5	2.1	64	2.3	2.4	100	2.4	2.7
27	<1	3.7	65	2.4	2.6	101	2.5	3.7
28	-	1.8	66	2.2	2.9	102	1.8	3.1
29	2.6	2.7	67	2.6	3.5	103	2.9	2.6
30	1.4	1.1	68	4.4	4.3	104	2	3.6
31	1.6	1.1	69	3.0	1.7	105	3.7	2.5
32	1.8	1.3	70	3.1	1.2	106	1.7	3.4
33	2.5	3.8	71	2	1.3	107	4.2	3.1
34	1	1.1	72	1.3	1.0	108	1.6	3.6
35	<1	3.7	73	3	2.1	109	4.4	3.2
36	<1	3.5	74	3	1.9	114	1.3	1.1
115	1.4	1	52	3.6	2			

[899] 실험예 2. In vivo 약효평가: 스코폴라민-유도 인지 장애 모델(Scopolamine-induced cognitive impairment model)

[900] 앞서 기술된 in vitro assay에서 우수한 효능을 보였던 일부 실시예의 화합물들에 대한 인지기능 개선 효과를 동물모델에서 평가해 보았다.

- [901] 스코폴아민(Scopolamine) 복강투여로 유도된 기억력 저하 설치류 동물모델을 이용하였으며 기억력에 대한 평가법은 Y-미로 시험(Y-maze) 및 수동회피 평가법(Passive Avoidance Test, PAT)을 사용하였다. Scopolamine는 무스카린성 아세틸콜린 수용체의 길항제로 동물에 투여시 신경전달물질의 차단으로 AD환자와 유사한 인지기능의 장애를 보이는 대표 실험 모델이며, 인지기능 평가 기법으로는 일반적이고 대표적 방법인 Y-미로 시험 및 수동회피 실험을 사용하였고 화합물들의 효능 수준을 객관화하기 위해 양성대조물질로 도네페질(Aricept, Eisai社) 투여군을 별도로 두어 화합물의 효능 수준을 비교하였다.
- [902] 인지기능 평가를 위해 5주령 수컷 ICR mouse를 이용하였고, 평가 대상인 화합물들은 투여량 50mg/kg/ml로 조제하여 일정 시간에 7일간 반복적으로 경구 투여하였고, 양성대조물질은 5mg/kg/ml로 실시하였다. 마지막 투여 후 scopolamine 1mg/kg/2ml을 복강 투여 30분 후 인지기능 평가인 Y-미로실험(Y-maze test)과 수동회피실험(Passive avoidance test)을 실시하였다.
- [903] Y-미로실험은 단기 기억력을 측정하는 실험으로 순차적으로 행동하는 능력을 평가하기 위한 방법으로 측정 장비는 세 개의 가지로 구성되어 있고 각 가지의 길이는 42 cm, 폭 3 cm, 높이는 12 cm이고, 세 가지가 접히는 각도는 120° 임. 실험 동물을 넣고 8분 동안 각 가지에 실험동물의 꼬리까지 가지에 들어갈 때의 횟수와 각 가지에 차례로 들어간 경우를 점수화하였다 (actual alternation). 변경 행동력(alternation behavior)은 세 가지 모두에 겹치지 않게 들어가는 것으로 규정하여, 하기의 수학적식에 의해 계산하였다.
- [904] [수학적식]
- [905] 자발적 변경 (spontaneous alteration, %) = 실제변경 (actual alternation) / 최고변경 (maximum alternation) x 100 (최고변경: 총 입장횟수 - 2)
- [906] 또한 수동회피실험은 회피학습상자((주)정도비엔피, 대한민국, 서울)를 이용하여 실험을 진행하였고, 회피학습 상자는 어두운 방과 밝은 방으로 나누어져 있으며, 밝은 방에 실험동물을 넣으면 어두운 방으로 넘어 가게 된다. 그 순간 5 초간 0.5 mA의 전기충격을 가하고 다음 날 실험동물을 밝은 방에 다시 넣었을 때 어두운 방에서의 전기충격을 기억하여 밝은 방에 머무르게 되는데, 이때 체류하는 시간(step-through latency)을 측정하여 기억력을 평가하였다. 본 발명의 화합물들에 대한 Y-미로실험 및 수동회피실험에서의 정상군과 대조군에 대비한 효능은 하기 표 3(Scopolamine-induced cognitive impairment model 결과)에 기술하였다.
- [907] 실험결과를 하기 표 3에서는 Y-미로실험에서 자발적 변경(%)와 수동회피실험에서 밝은 방에 체류하는 시간(sec)을 조사하고 이를 그때의 정상군과 대조군에 대비한 효능(effect, %)로 나타냈다. 그 결과 실시예 3은 Y-미로실험과 수동회피실험에서 정상동물 대비 59%, 91% 수준의 인지기능 회복을 보였으며, 이는 양성대조물질인 도네페질(같은 set 35%, 94%)과 동등 이상의 수준이었음. 그 외 Y-미로실험에서 50% 이상의 효능이 보인 것은 실시예 2, 7, 15, 20, 22, 25, 31, 41, 56

등의 화합물이고, 수동회피실험에서 50% 이상의 효능이 보인 것은 실시예 7, 30, 31, 56로 조사되었다.

[908] [표3]

실시예	in vivo		in vivo(effect)		실시예	in vivo		in vivo(effect)	
	Y-maze (%)	PAT (sec)	Y-maze (%)	PAT (%)		Y-maze (%)	PAT (sec)	Y-maze (%)	PAT (%)
1	64	133	38	35	20	69	142	61	38
2	63	134	51	25	21	-	-	-	-
3	61	206	59	91	22	65	145	56	36
4	-	-	-	-	23	59	87	41	22
5	-	-	-	-	24	-	-	-	-
6	53	109	-6	10	25	62	42	65	1
7	65	179	57	73	26	-	-	-	-
8	58	58	43	11	27	62	80	44	28
9	57	127	9	32	28	-	-	-	-
10	-	-	-	-	29	-	-	-	-
11	-	-	-	-	30	63	194	45	60
12	-	-	-	-	31	68	204	71	65
13	57	149	17	37	32	-	-	-	-
14	57	129	7	33	33	56	58	30	10
15	66	142	66	30	34	-	-	-	-
16	-	-	-	-	35	59	141	41	45
17	-	-	-	-	36	59	76	42	17
18	-	-	-	-	41	59.8	69.6	54	16
19					56	61.8	217.3	64	81
normal	69~78 (avg. 73)	222~283 (avg.258)	100	100	control	49~55 (avg. 52)	20~92 (avg. 49)	0	0
Donepezil	56~74 (avg. 67)	173~251 (avg.219)	35~111 (avg. 72)	59~95 (avg. 82)					

[909] 실험예 3. Ex-vivo 약효평가: 장기기억강화(Long Term Potentiation : LTP) 실험

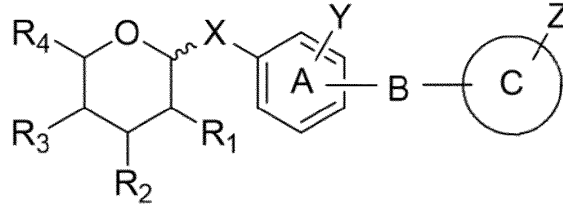
- [910] LTP(Long Term Potentiation, 장기기억강화) 실험은 기억학습의 시냅스 작용을 평가하는 실험적 모델로 유용하게 사용되고 있으며, 특히 AD와 같은 기억과 관련된 퇴행성 뇌병증을 연구하는데 있어 매우 중요한 결과로 해석되고 있다. 본 실험에서는 학습과 기억에 핵심인 cholinergic 신경계를 scopolamine으로 일시적으로 차단한 후 일부 실시예 화합물들을 평가하였다.
- [911] 7일령 rat의 뇌에서 해마부분을 적출 후 해마의 절편은 Organotypic hippocampal slice cultures (OHSCs) 방법을 사용하여 14일간 배양 후 실험에 사용하였다. 배양 상태의 뇌 해마 절편 조직을 microelectrode array(MEA; Multi-Channel Systems, Germany) 시스템에 안착시킨 후 MEA1060 증폭장치를 장착시킨 후 뇌신경 독성 자극 물질인 scopolamine 300 μ M과 평가물질 20 μ M을 배양액에 처리하였다. 이후 뇌 CA1 부분에 LTP를 유도한 후 반응 변화는 field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs) 값으로 측정한다. 이때 LTP(Long term potential) 유도는 TBS(Theta-Burst stimulation)를 이용하였으며 1초 동안 100 Hz의 HFS (High frequency stimulation)을 5분 간격으로 총 3번 자극하는 방법으로 구성되었다.
- [912] 표 4는 이러한 Long Term Potentiation (LTP, 장기기억강화) 실험의 결과이다. 약물처리군은 Scopolamine 군 대비 모두 증가한 fEPSP 값을 나타냈으며, 그 정도는 실시예 3 194.05% > 실시예 34 152.49% > 실시예 36 152.18% > 실시예 23 139.28% > 실시예 22 134.14 순으로 130% 이상의 활성을 나타내었고, 실시예 3 (DM3159)의 LTP 활성은 정상군(147%) 보다 높고 글로벌스탠다드 AD치료제인 도네페질의 활성(155.64%) 보다 매우 우수하였다.
- [913] [표4]

실시에	fEPSPs	실시에	fEPSPs
	20uM		20uM
1	-	19	
2	117.08	20	
3	194.05	21	-
4	-	22	134.14
5	-	23	139.28
6	-	24	-
7	110.55	25	107.49
8	-	26	-
9	-	27	-
10	-	28	-
11	-	29	-
12	-	30	-
13	-	31	124.20
14	-	32	-
15	-	33	152.49
16	-	34	-
17	-	35	123.97
18	-	36	152.18
	-	Donepezil	155.64

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

R_1 , R_2 , R_3 는 각각 수소, 하이드록시, 메톡시, 플루오로, 아자이드, 아민, 10-아미노데카노익, 아세틸, 또는 벤질이고;

R_4 는 수소 또는 메틸이고;

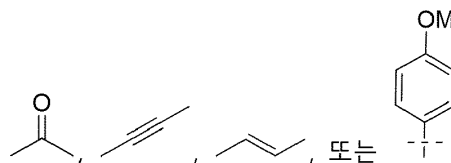
X는 산소, 질소, 황 또는 $-CH_2-$ 이고;

A는 비치환되거나 또는 Y로 치환된 페닐이고;

치환기 Y는 수소, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-3} 알킬, 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상이고;

B는 직접결합, $-[CH_2]_n-$, $-C(CH_3)_2-$, $-C(CF_3)_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-SO_2-$,

OMe로서, n은 1 내지 3의 정수이고;



고리 C는 비치환되거나 또는 Z로 치환된 C_{5-7} 시클로알킬, C_{5-7} 헤테로시클로알킬, 페닐, 바이페닐, 나프틸, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

치환기 Z는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬, 시클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 할로젠, 아민, 시아노, 니트로, 알콕시, 및 사이올로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상임.

[청구항 2] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 R_1 , R_2 , R_3 중 2개 이상은 각각 하이드록시이고;

R_4 는 수소인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 R_1 , R_2 , R_3 는 각각 하이드록시이고;

R_4 는 수소인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 X는 산소인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5] 제 1항에 있어서,

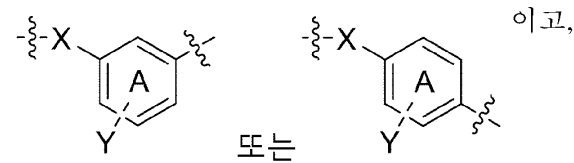
상기 화학식 I의 A는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 6] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 A는 Y로 치환된 페닐이고,
치환기 Y는 할로젠인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 7] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 X-A는



치환기 Y는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₃알킬이거나 또는 할로젠인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 8] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 B는 직접결합인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 9] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 B는 -CH₂- 인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 10] 제 1항에 있어서,

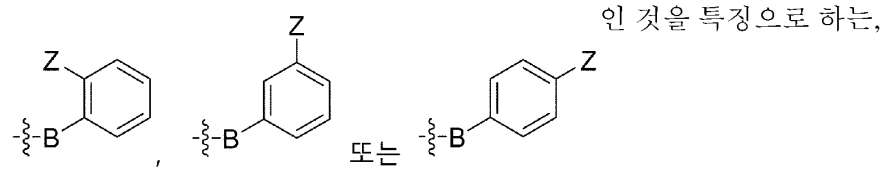
상기 화학식 I의 B는 -O- 인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 11] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 고리 C는 비치환되거나 또는 Z로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 12] 제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 B-고리 C는



화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 13]

제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 고리 C는 비치환되거나 또는 Z로 치환된 나프틸, 또는 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 14]

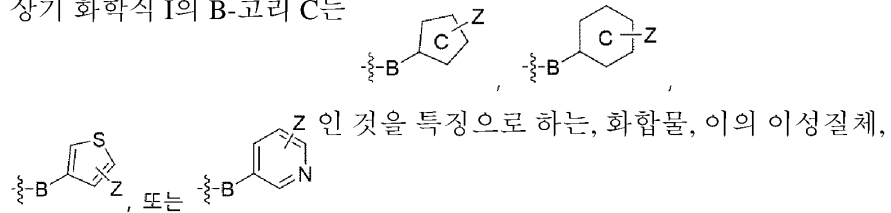
제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 고리 C는 비치환되거나 또는 Z로 치환된 C_{5,7} 시클로알킬, C_{5,7} 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1원, 2원, 또는 3원 고리화합물인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 15]

제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 B-고리 C는



수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 16]

제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 치환기 Z는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1,6}알킬, 할로젠, 아민, 또는 알콕시인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 17]

제 1항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물은 하기 <1> 내지 <124>로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염:

<1>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-벤질페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<2>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메틸벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<3>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

- <4>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <5>(3S,4S,5R,6R)-5-메톡시-6-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <6>(2R,3S,4R,5S,6S)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)-6-메틸테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <7>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <8>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <9>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-페녹시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <10>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-트리플루오르메톡시)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <11>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(메틸싸이오)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <12>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(디메틸아미노)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <13>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-플루오르벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <14>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-클로로벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <15>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <16>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,5-비스(트리플루오르메틸)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <17>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,4-디메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-트리올,
- <18>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,4,5-트리메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <19>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(나프탈렌-2-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <20>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <21>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(사이클로펜틸메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <22>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(시클로헥실메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

- <23>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(싸이오펜-3-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <24>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(피리딘-3-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <25>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <26>(2R,3R,4S,5S)-2-((4-벤질페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-싸이올,
- <27>(2R,3R,4S,5S)-2-((4-(4-아이소프로필벤질)페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <28>(2S,3R,4S,5S)-2-((4-(4-아이소프로필벤질)페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <29>(2R,3R,4S,5S)-2-((4-(4-메톡시벤질)페닐)싸이오)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-싸이올,
- <30>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-(4-메톡시페닐)프로판-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <31>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-(4-에톡시페닐)프로판-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <32>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오르-2-(4-메톡시페닐)프로판-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <33>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(파라-톨릴옥시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <34>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3,5-디메틸페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <35>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <36>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(터트-뷰틸)페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <37>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(3-클로로-4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <38>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-클로로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <39>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-에톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <40>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-클로로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <41>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-플로오로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<42>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<43>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<44>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로록시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<45>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-(사이클로펜틸록시)벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<46>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<47>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-플루오로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<48>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-플루오로-4-(4-아이소프로필벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<49>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-클로로-4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<50>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2-플루오로-4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<51>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<52>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-((4'-아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<53>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-((5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<54>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<55>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<56>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<57>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<58>(2R,3R,4R,5S)-5-플루오로-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,

<59>(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(하이드록시메틸)-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<60>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)-4-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,5-다이올

- <61>(2R,3R,4R,5S)-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)-5-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <62>(3S,4S,5R,6R)-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)-5-메톡시테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <63>(3S,4S,5R,6R)-5-플루오로-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <64>(2R,3R,4R,5R)-5-플루오로-2-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <65>(3S,4S,5S,6R)-5-플루오로-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <66>(3S,4R,6R)-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <67>(2R,3R,4S,5R)-2-(2-클로로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <68>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <69>(3S,4R,5R,6R)-5-아지도-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <70>(3S,4R,5R,6R)-5-아미노-6-(4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <71>(4-메톡시페닐)(4-(((2R,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)메탄논,
- <72>4-(4-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤조일)벤조나이트릴,
- <73>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(((1r,4R)-4-에틸사이클로헥실)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <74>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(((1r,4R)-4-아이소프로필사이클로헥실)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <75>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(피롤리딘-1-일메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <76>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(몰포리노메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <77>(3S,4R,5R,6R)-5-아지도-6-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <78>(3S,4R,5R,6R)-5-아지도-6-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4-다이올,
- <79>(2R,3R,4S,5S)-4,5-다이하이드록시-2-(4-(4-메톡시벤질)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3-일 10-아미노데카노에이트,

- <80>(2R,3R,4S,5S)-2-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-3-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <81>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-메톡시벤조퓨란-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <82>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <83>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시-1H-인돌-1-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <84>(2R,3R,4S,5S)-2-((4'-메톡시-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <85>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <86>(2R,3R,4S,5S)-2-((4'-아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <87>(2S,3R,4S,5S)-2-((4'-아이소프로필-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <88>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <89>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(6-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <90>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메틸-1H-인돌-1-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <91>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <92>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <93>(2R,3R,4S,5R)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <94>(2S,3R,4S,5R)-2-(4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <95>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(6-에틸벤조퓨란-3-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <96>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(6-에틸벤조퓨란-3-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <97>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-(7-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <98>(2S,3R,4S,5S)-2-(3-(7-아이소프로필벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

- <99>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <100>(2S,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <101>(2R,3R,4S,5R)-2-(2-플루오로-4-(4-아이소프로필페녹시)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <102>(2S,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <103>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-클로로-4-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <104>(2S,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <105>(2R,3R,4S,5S)-2-(2-플루오로-4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <106>(2S,3R,4S,5S)-2-(3-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <107>(2R,3R,4S,5S)-2-(3-(5-메톡시벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <108>(2S,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <109>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(5-메틸벤조[d]옥사졸-2-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <110>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-펜에틸페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <111>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-((E)-스티릴)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <112>(2R,3R,4S,5S)-2-(4-(비스(4-메톡시페닐)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <113>(2R,3R,4S,5S)-2-((4'-(4-아이소프로필벤질)-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <114> 피란-2-일(4-(((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)메탄논,
- <115> 피란-2-일(4-(((2R,3R,4S,5S)-3,4,5-트라이하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)메탄논,
- <116> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-메톡시펜에틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,
- <117> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(4-아이소프로필펜에틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<118> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-((E)-4-페톡시스티릴)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<119> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-((E)-4-아이소프로필스티릴)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<120> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<121> (2R,3R,4S,5S)-2-(4-(2,3-다이하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<122> (2R,3R,4S,5S)-2-((4'-클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<123> (2R,3R,4S,5S)-2-((4"-아이소프로필-[1,1':4',1"-테르페닐-4-일)옥시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올,

<124> (2R,3R,4S,5S)-2-(3-(페닐에티닐)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리올.

- [청구항 18] 제 1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
GPCR T1R3를 표적으로 하여 뇌신경 재생 및 보호 기능을 가지는 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [청구항 19] 제 18항에 있어서,
퇴행성 뇌질환 예방용 또는 치료용인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.
- [청구항 20] 제 1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 퇴행성 뇌질환 예방용 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 21] 제20항에 있어서,
GPCR T1R3를 표적으로 하여 뇌신경 재생 및 보호 기능을 가지는 것을 특징으로 하는, 퇴행성 뇌질환 예방용 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 22] 제20항에 있어서,
상기 퇴행성 뇌질환은, 뇌졸중, 치매, 파킨슨병, 어지럼증, 뇌전증, 말초신경근육병, 뇌종양, 뇌병변 장애, 뇌부종, 뇌성마비, 뇌수막염, 뇌염, 뇌진탕, 뇌화수체 종양, 헌팅톤 병, 결핵성 수막염, 공황장애, 광우병, 교모세포종, 광장공포증, 군발성 두통 증후군, 기억상실증, 덴디위커 증후군, 뚜렛 증후군, 베르니케 코시코프 증후군, 수막종, 및 거스트만 증후군으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 퇴행성 뇌질환 예방용 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 23] 제 1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 퇴행성 뇌질환 예방용 식품 조성물.