



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0014974
(43) 공개일자 2010년02월11일

(51) Int. Cl.
C07D 273/02 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7018936
(22) 출원일자 2008년03월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년09월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/052965
(87) 국제공개번호 WO 2008/110583
국제공개일자 2008년09월18일
(30) 우선권주장
07104071.1 2007년03월13일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
시구마-토우인더스트리에피아마슈유티히리유니트
에스.피이.에이.
이탈리아공화국로움바이알샤크스피어47
(72) 발명자
하네시안 스테판
캐나다 퀘벡 에이치9더블유 5에이치3 비콘스필드
게이블즈 코트 65
아우자스 루치아나
이탈리아 아이-07100 사자리 1 피아자 나자리오
사우로
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김성기, 김진희

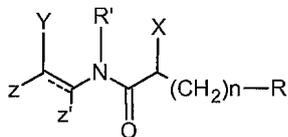
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 아미드 화합물 및 이의 항종양제로서의 용도

(57) 요약

본 발명은 약물, 구체적으로 신생물성 세포의 말단 분화를 선택적으로 유도하여 이러한 세포의 증식을 억제, 종양내 종양 세포의 분화 유도, 히스톤 디아세틸라제 활성 억제, 및 원발성 암 및 속발성 암의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 하기 화학식 I의 화합물, 및 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체로서의 광학 활성 형태 및 라세미 화합물 형태의, 이의 기하 이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[화학식 I]



(상기 식에서, R은 CONHOH, CONHCH₂SH, CONHCH₂SCOCH₃, SH, SCOCH₃, SCH₃, N(OH)COH, COCONHCH₃ 및 CF₃로부터 선택됨)

(72) 발명자

지안니니 기우세페

이탈리아 아이-00040 포메지아 46/비 비아 보에지
오

피사노 클라우디오

이탈리아 아이-04011 아프릴리아 60/비 비아 세루
비니

베스치 로레다나

이탈리아 아이-00128 로마 3 비아 엘리오 페트리

카브리 알테르

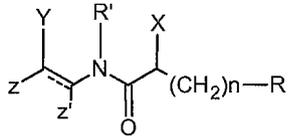
이탈리아 아이-20089 로자노 5 비아 피사카네

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 및 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체로서의 광학 활성 형태 및 라세미 화합물 형태로서 이의 기하 이성질체, 및 이의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서, 점선은 임의의 이중 결합을 나타내고;

R은 CONHOH, CONHCH₂SH, CONHCH₂SCOCH₃, SH, SCOCH₃, SCH₃, N(OH)COH, COCONHCH₃, CF₃을 나타내며;

n = 1~7이고, 알킬렌 사슬은 비치환되거나 바람직하게는 오메가 위치에서 하나 이상의 NH₂ 기, OH, (C₁₋₃)알킬, SH, (C₁₋₃)알콕시로 치환되며;

z 및 z'은 연결되어 페닐 기 또는 1~4개의 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 복소방향족 고리를 형성하고, 상기 페닐 기 또는 5원 또는 6원 복소방향족 고리는 4 이하의 치환기 R"으로 치환 또는 비치환되거나 또는 경우에 따라 아릴 또는 헤테로아릴 기와 축합되고;

X는 OH, 비치환되거나 치환된 (C₁₋₇)-알콕시 기, O-CH₂-아릴을 포함하는 군에서 선택되고, 여기서 아릴은 동일하거나 상이하고, H, NH₂, NH-(C₁₋₃)알킬, CN, NO₂, 할로젠으로 치환되거나 비치환된 (C₁₋₃)알킬, O-(C₁₋₃)알킬, 할로젠, 아릴, O-아릴을 포함하는 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되며;

Y는 H, OH, O-(C₁₋₃)알킬, NH₂, NH-(C₁₋₃)알킬, 할로젠을 포함하는 군에서 선택되고; 또는

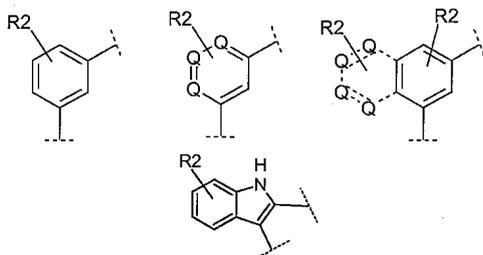
X 및 Y는 고리를 형성하며, 여기서 X 및 Y는

X-(C₁₋₄)알킬렌(R1)-W-(C₁₋₄)알킬렌-Y,

X-(C₂₋₄)알케닐렌(R1)-W-(C₁₋₄)알킬렌-Y

로 이루어진 군에서 선택된 화학식 A의 브릿지를 통해 연결되고, 여기서 X 및 Y는 동일하거나 상이하고 -O-, 비양자화 또는 양자화된 -NH-, -S-, -CH₂-, (C₁₋₃)-알킬렌-O-로 이루어진 군에서 선택되고;

W는 부재하거나 또는



를 포함하는 군에서 선택된 아릴렌 기를 나타내고;

R'은 H, (C₁₋₅)알킬, H, O-(C₁₋₃)알킬, OH 및 니트로로 치환되거나 비치환된 CH₂-아릴을 나타내며;

R"은 H, NH₂, NH-(C₁₋₃)알킬, NHCO(C₁₋₃)알킬, O-(C₁₋₃)알킬, (C₁₋₃)알킬렌-NH₂, (C₁₋₃)알킬렌-NHCO(C₁₋₃)알킬, (C₁₋

3)알킬, NH-아실, (C₁₋₃)알킬렌-NH-아실, OH를 나타내며;

R1은 H, 할로젠, NO₂, (C₁₋₃)알킬-NH₂, OH, (C₁₋₃)아실 기로 치환되거나 비치환된 NH₂, -O-(C₁₋₃)알킬로 치환되거나 비치환된 페닐 기를 나타내고;

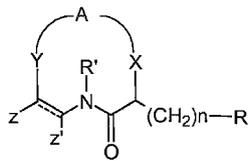
R2는 H, (C₁₋₅)알킬, -O-(C₁₋₃)알킬, 할로젠, NO₂, (C₁₋₃)아실 기 또는 (C₁₋₃)알킬로 치환되거나 비치환된 NH₂, OH, CN, COOR₃을 나타내고, 여기서 R₃은 H, (C₁₋₃)알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

Q는 CH, N을 나타내거나, 또는 포화된 유도체에 대해서 CH₂, NH를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는 것인 화합물:

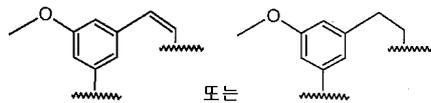
[화학식 II]



상기 식에서, X 및 Y는 고리를 형성하고, 여기서 z, z', Y, A, X, n, R' 및 R은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 A의 브릿지는 -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, 및



에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R은 CONHOH인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, n은 4~6인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

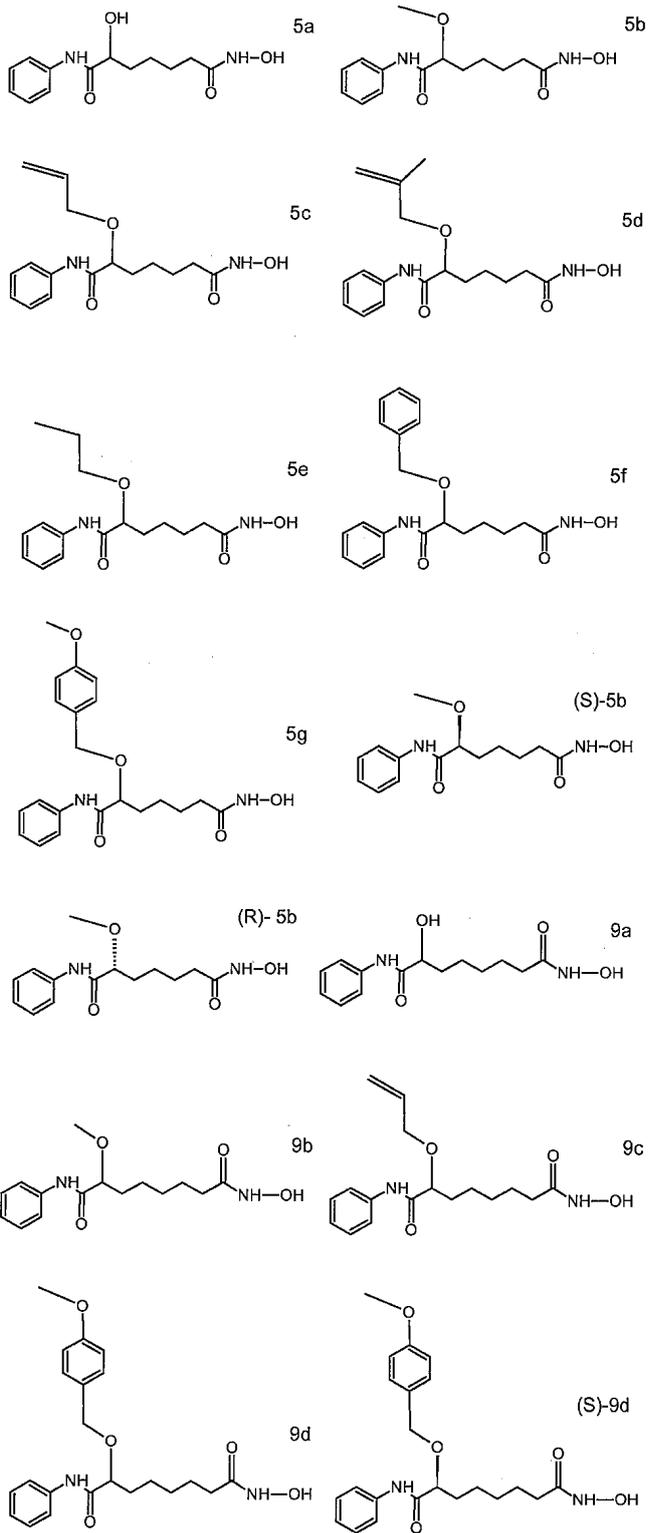
제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, z 및 z'은 연결되어 페닐 기, 또는 피리딘, 피라졸 및 피롤을 포함하는 군에서 선택된 5원 또는 6원 복소방향족 고리를 형성하는 것을 특징으로 하는 화합물.

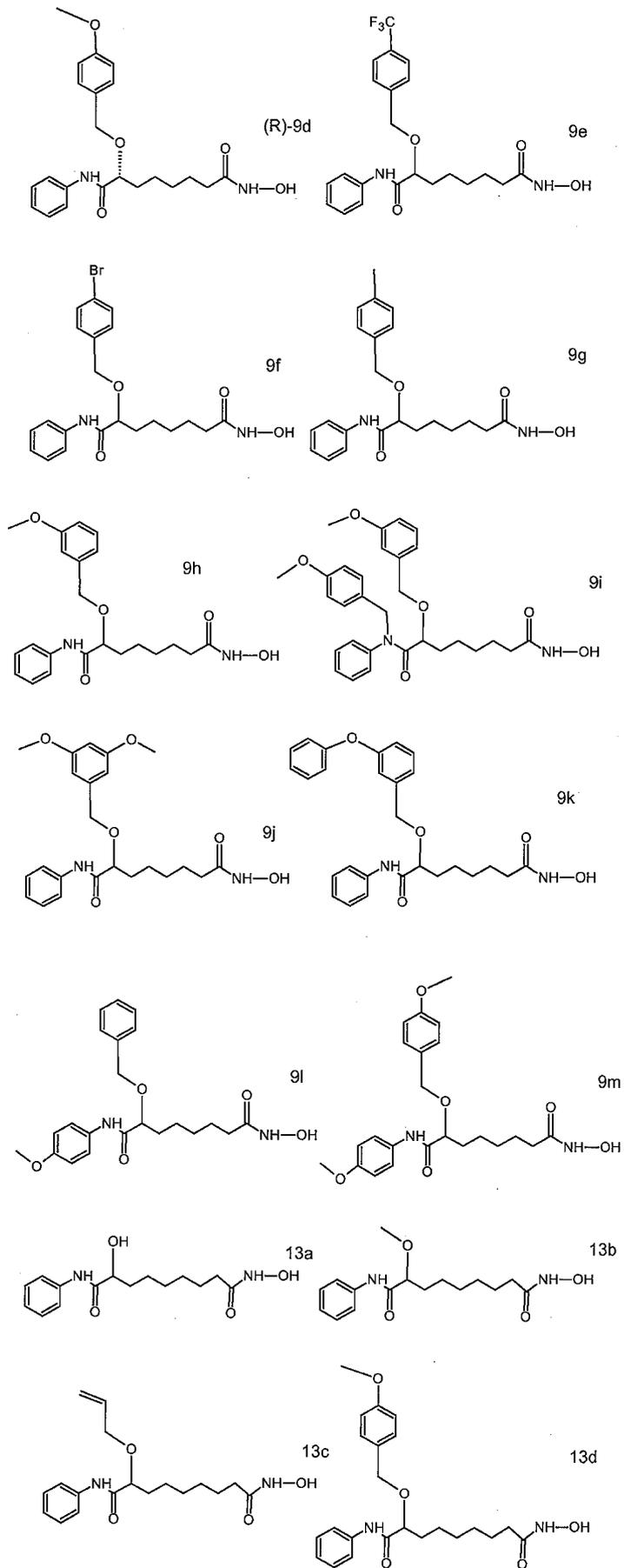
청구항 7

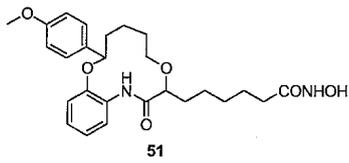
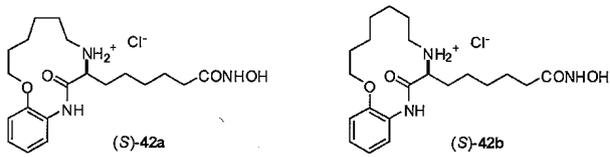
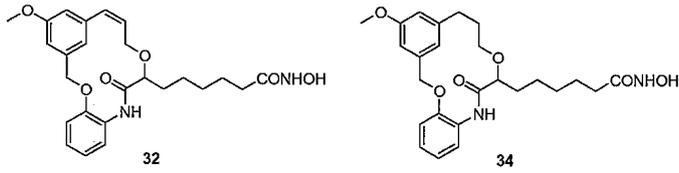
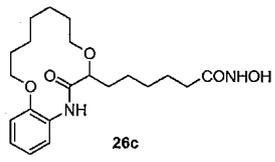
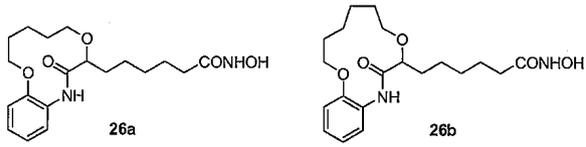
제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, R''은 H, -CH₃, -OCH₃, -NHCOCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCOCH₃으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

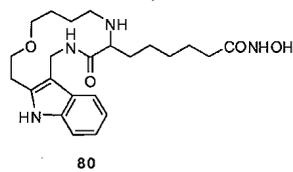
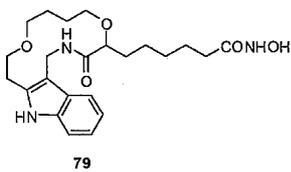
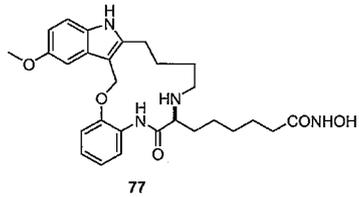
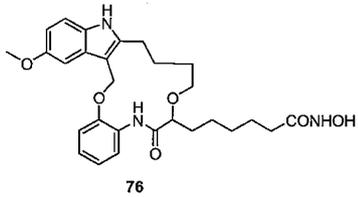
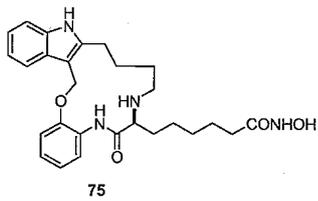
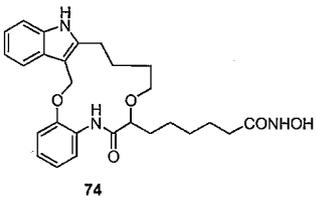
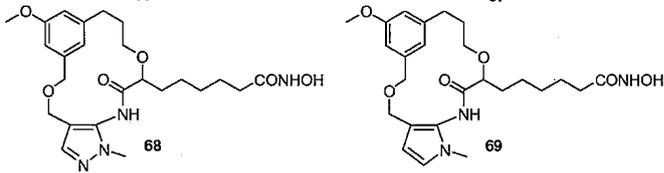
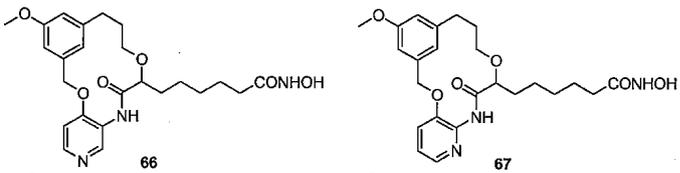
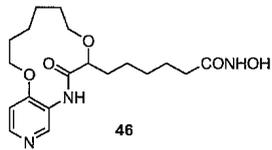
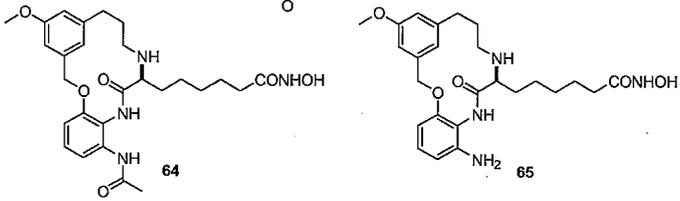
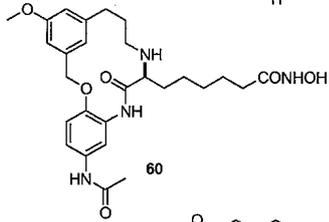
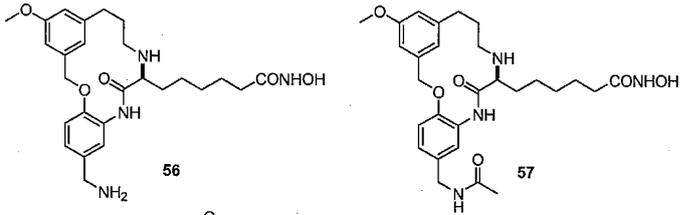
청구항 8

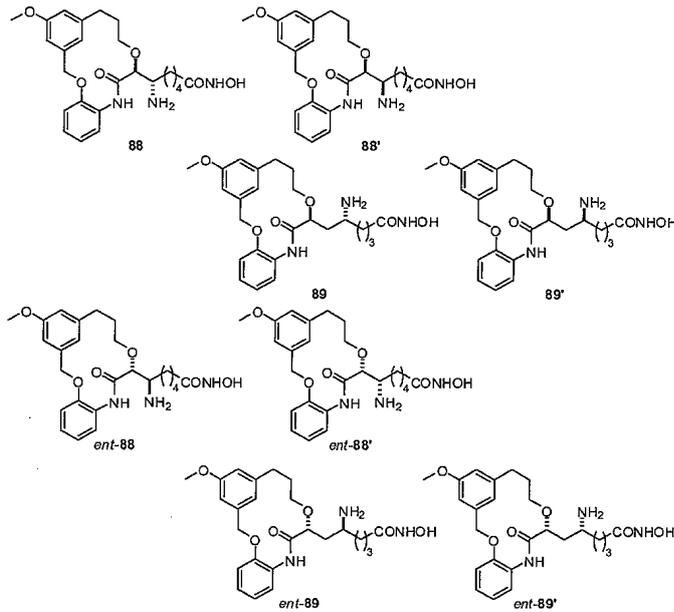
제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:











청구항 9

제8항에 있어서, 9a, 9b, 9d, (S)-9d, (R)-9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9j, 9k, 9l, 9m, 13d, 26b, 26c, 32, 34로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체, 안정화제, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

약물 제조를 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제10항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 12

신생물성 세포(neoplastic cell)의 말단 분화를 선택적으로 유도하여 이들 세포의 증식을 억제하기 위한 약물 제조를 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제10항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 13

종양 내 종양 세포의 분화를 유도하기 위한 약물 제조를 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제10항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 14

히스톤 디아세틸라제의 활성을 억제하기 위한 약물 제조를 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제10항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 15

원발성 암 또는 속발성 암의 치료를 위한 약물 제조를 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제10항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 원발성 암은 백혈병, 결장암 및 폐암에서 선택된 것을 특징으로 하는 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 아마이드 화합물 및 이의 항종양제 및 프로아포토시스제로서의 용도에 관한 것이다.

배경기술

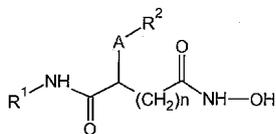
[0002] 암은 세포 군집이 정상적으로 증식 및 분화를 조절하는 제어 기전에 대해, 다양한 정도로 비반응성이 되는 질병이다. 암 치료법에 대한 최근의 접근법은 신생물성 세포(neoplastic cell)의 말단 분화를 유도하려는 시도이다 (Sporn, M. B. et al. (1985) in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, eds. Hellman, S., Rosenberg, S. A., and DeVita, V. T., Jr., Ed. 2, (J. B. Lippincott, Philadelphia), P. 49). 세포 배양 모델에서, cAMP 및 레틴산(Breitman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1980, 77, 2936-2940 and Olsson et al. Cancer Res. 1982, 42, 3924-3927), 아클라루비신 및 다른 안트라시클린(Schwartz et al. Cancer Res. 1982, 42, 2651-2655)을 포함하여, 다양한 자극에 세포를 노출시켜서 분화가 일어나는 것으로 보고되었다.

[0003] 신생물성 변형이 필수적으로 암세포의 분화 가능성을 파괴하는 것은 아니라는 다양한 증거가 존재한다. 정상적인 증식 조절인자에 반응하지 않고 그들의 분화 프로그램의 발현이 차단된 것으로 보이지만, 분화를 유도할 수 있고 복제를 멈출 수 있는 종양 세포의 다양한 예가 존재한다. 일부 비교적 단순한 극성 화합물, 비타민 D 및 레틴산의 유도체, 스테로이드 호르몬, 성장 인자, 프로테아제, 종양 프로모터, DNA 또는 RNA 합성 억제제를 비롯한, 다양한 제제는 여러가지 변형된 세포주 및 1차 인간 종양 이식편이 보다 분화된 특징을 발현하도록 유도할 수 있다.

[0004] 일부 연구는 다수의 변형 세포주에서 유효한 분화 유도인자인 일련의 극성 화합물을 동정하였다. 이러한 유효한 유도인자의 일례로는 하이브리드 극성/비극성 화합물인 N,N'-헥사메틸렌 비스아세트아미드(HMBA)가 있고, 다른 것으로는 수베로일아닐리드 히드록삼산(SAHA)이 있다. 종양형성능을 억제하면서 적혈구 분화가 일어나도록 쥐과 동물 적백혈병(MEL) 세포를 유도하기 위해 이들 화합물을 사용하는 것이 변형 세포의 유도인자 매개 분화를 연구하는데 유용한 모델임이 증명되었다.

[0005] 최근에, 분화를 유도하는 화합물 부류가 히스톤 디아세틸라제를 억제하는 것으로 확인되었다. 몇몇 실험용 항종양 화합물, 예컨대 트리코스타틴 A(TSA), 트라포신, 수베로일아닐리드 히드록삼산(SAHA) 및 페닐부티레이트는 적어도 부분적으로, 히스톤 디아세틸라제를 억제하여 작용하는 것으로 확인되었다. 또한, 디알릴 설피드 및 관련 분자, 옥삼플라틴, MS-27-275, 합성 벤즈아미드 유도체, 부티레이트 유도체, FR901228, 디퓨테신 및 m-카르복시시남산 비스히드록사미드가 히스톤 디아세틸라제를 억제하는 것으로 확인되었다. 시험관 내에서, 이들 화합물은 세포 주기를 G1 기 및 G2 기로 정지시켜서 섬유아 세포의 성장을 억제할 수 있고, 다양한 변형 세포주의 말단 분화, 및 변형 가능성 손실을 일으킨다. 생체 내에서, 페닐부티레이트는 레틴산과 함께, 급성 전골수성 백혈병의 치료에 유효하다. SAHA는 래트에서 유선 종양의 형성, 및 마우스에서 폐 종양의 형성을 예방하는데 유효하다.

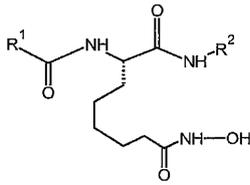
[0006] US 6511990는 하기 화학식의 아마이드 유도체를 개시하고 있다:



[0007] 상기 식에서, A는 아마이드 기이고 n은 3 내지 8의 정수이다.

[0009] 이들 화합물은 신생물성 세포의 성장 정지, 말단 분화 및/또는 아포토시스를 유도하여 이들의 증식을 억제하는데 특히 적합한 히스톤 디아세틸라제 억제제이다.

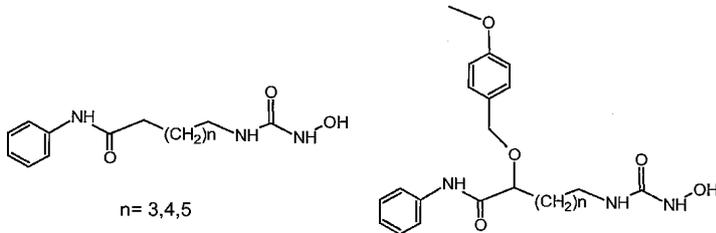
[0010] 하기 화학식의 HDAC 억제제가 문헌 [Kahnberg et al. (J. Med. Chem. 2006, 49, (26); 7611-7622)]에 개시되어 있다:



[0011]

[0012]

Hanessian 등(Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 4784-4787)은 하기 화학식의 분자 및 이들의 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제로서의 활성을 개시하였다:



[0013]

[0014]

이들 개시된 분자들은 그 어떠한 것도 HDAC 억제 활성이 1.0 uM 미만으로 나타나지 않는다. 또한, 상이한 종양 세포주에 대한 세포독성 활성이 20.0 uM 미만으로 나타나지 않는다.

[0015]

높은 HDAC 억제 활성을 갖는 신규하고/하거나 대안적인 화합물을 찾을 필요가 있다.

[0016]

본 발명의 요약

[0017]

본 발명의 목적은 항종양성 및 프로아포토시스 활성을 갖는 신규 화합물을 발견하는 것이다.

[0018]

상기 언급한 목적은 청구항 1의 화합물, 청구항 12의 조성물, 청구항 13의 용도에 따라서 충족되었다. 바람직한 구체예는 종속항으로 제시하였다.

발명의 상세한 설명

[0019]

하기 단락들은 본 발명에 따른 화합물을 구성하는 다양한 화학 부분에 대한 정의를 제공하며 제시한 정의가 보다 넓은 의미를 제공한다고 달리 나타내지 않는 한 본 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐 일정하게 적용하고자 한다.

[0020]

"C₁-C₃-알킬"은 탄소 원자가 1 내지 3개인 1가 알킬 기를 의미한다.

[0021]

"알킬렌"은 2가 알킬 사슬을 의미한다.

[0022]

"아릴"은 단일 고리(예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합 고리(예를 들어, 나프틸)를 갖는 탄소 원자 6 내지 14개의 불포화 방향족 탄소환 기를 의미한다. 바람직한 아릴은 페닐, 나프틸, 펜안트레닐 등을 포함한다.

[0023]

"아실"은 -C(O)R₄ 기를 의미하며, 여기서 R₄는 (C₁₋₄)알킬을 포함한다.

[0024]

"약학적으로 허용되는 염"은 목적하는 생물학적 활성을 보유하는 하기 동정된 화학식 I의 화합물의 염을 의미한다. 이러한 염의 예에는 무기산(예를 들어, 염산 브롬산, 황산, 인산, 질산 등)과 형성된 산부가 염, 및 유기산 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 푸마르산, 말레산, 아스코르브산, 벤조산, 탄산, 팜산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설포산, 나프탈렌 디설포산 및 폴리갈락투론산 등과 형성된 염이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0025]

"알콕시"는 -O-R₇을 의미하며, 여기서 R₇은 알킬, 알릴 또는 (2-Me)알릴을 포함하는 알케닐, 알키닐을 포함한다.

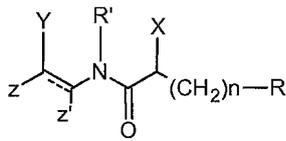
[0026]

"약학적으로 활성있는 유도체"는 수용체에 투여시에, 직접적으로 또는 간접적으로 본 발명에서 개시하는 활성을 제공하는 임의 화합물을 의미한다.

[0027]

본 발명의 제1 측면에 따르면, 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

[0028] [화학식 I]



[0029]

[0030] 상기 화학식 I에서,

[0031] 점선은 임의의 이중 결합을 나타내며;

[0032] R은 CONHOH, CONHCH₂SH, CONHCH₂SCOCH₃, SH, SCOCH₃, SCH₃, N(OH)COH, COCONHCH₃, CF₃을 나타내고;

[0033] n = 1~7이며 알킬렌 사슬은 비치환되거나 또는 바람직하게는 오메가 위치, 즉 알킬렌 사슬의 R기에 대항하는 위치에서, 하나 이상의 NH₂ 기, OH, (C₁₋₃)알킬, SH, (C₁₋₇)알콕시로 치환되며;

[0034] z 및 z'은 연결되어 페닐 기 또는, 1 내지 4개의 질소 원자를 함유하는 5원 또는 6원 복소방향족 고리를 형성하고, 상기 페닐 기, 또는 5원 또는 6원 복소방향족 고리는 4 이하의 치환기 R"으로 치환되거나 비치환되고 또는 경우에 따라서 아릴 또는 헤테로아릴 기와 축합되고;

[0035] X는 OH, 비치환되거나 치환된 (C₁₋₇)-알콕시 기, O-CH₂-아릴을 포함하는 군에서 선택되며, 여기서 아릴은 동일하거나 상이하고, H, NH₂, NH-(C₁₋₃)알킬, CN, NO₂, 할로젠으로 치환되거나 비치환된 (C₁₋₃)알킬, O-(C₁₋₃)알킬, 할로젠, 아릴, O-아릴을 포함하는 군에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환되며;

[0036] Y는 H, OH, O-(C₁₋₃)알킬, NH₂, NH-(C₁₋₃)알킬, 할로젠을 포함하는 군에서 선택되고, 또는

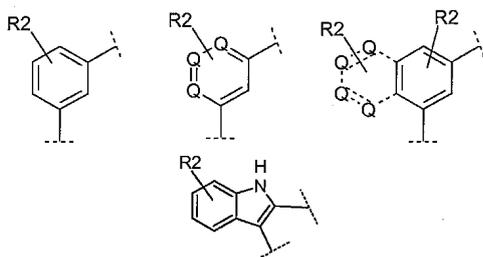
[0037] X 및 Y는 고리를 형성하며 여기서 X와 Y는

[0038] X-(C₁₋₄)알킬렌(R1)-W-(C₁₋₄)알킬렌-Y

[0039] X-(C₂₋₄)알케닐렌(R1)-W-(C₁₋₄)알킬렌-Y

[0040] 로 이루어진 군에서 선택된 화학식 A의 브릿지를 통해 연결되고, 이때 X 및 Y는 동일하거나 상이하며 -O-, 탈양자화 또는 양자화된 -NH-, -S-, -CH₂-, (C₁₋₃)-알킬렌-O-로 이루어진 군에서 선택되고;

[0041] W는 부재하거나 또는



[0042]

[0043] 를 포함하는 군에서 선택된 아릴렌 기를 나타내며;

[0044] R'은 H, (C₁₋₅)알킬, H, O-(C₁₋₃)알킬, OH 및 니트로로 치환되거나 비치환된 CH₂-아릴을 나타내고;

[0045] R"은 H, NH₂, NH-(C₁₋₃)알킬, NHCO(C₁₋₃)알킬, O-(C₁₋₃)알킬, (C₁₋₃)알킬렌-NH₂, (C₁₋₃)알킬렌-NHCO(C₁₋₃)알킬, (C₁₋₃)알킬, NH-아실, (C₁₋₃)알킬렌-NH-아실, OH를 나타내며;

[0046] R1은 H, 할로젠, NO₂, (C₁₋₃)알킬-NH₂, OH, (C₁₋₃)아실 기로 치환되거나 비치환된 NH₂, -O-(C₁₋₃)알킬로 치환되거나 비치환된 페닐 기를 나타내며;

[0047] R2는 H, (C₁₋₅)알킬, -O-(C₁₋₃)알킬, 할로젠, NO₂, (C₁₋₃)아실 기 또는 (C₁₋₃)알킬로 치환되거나 비치환된 NH₂, OH,

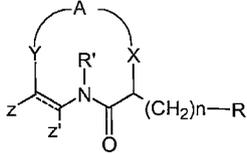
CN, COOR3을 나타내며, 여기서 R3은 H, (C₁₋₃)알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0048] Q는 CH, N을 나타내거나, 또는 포화된 유도체에 대해서, CH₂, NH를 나타낸다.

[0049] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체로서의 광학 활성 형태 및 라세미 화합물 형태인 기하 이성질체, 및 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0050] 바람직하게, X 및 Y는 고리를 형성하여 하기 화학식 II의 화합물이 얻어진다:

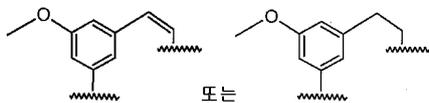
[0051] [화학식 II]



[0052]

[0053] 상기 식에서, z, z', Y, A, X, n, R' 및 R은 상기 정의한 바와 같다.

[0054] 가장 바람직한 화학식 A의 브릿지는 -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅- 및



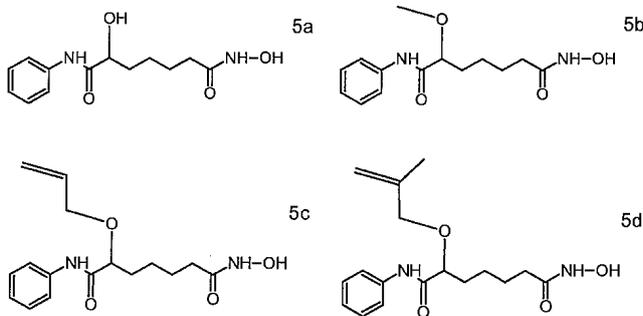
[0055] 로 이루어진 군에서 선택된다.

[0056] 가장 바람직한 치환기 R은 CONHOH이고 바람직하게 n은 4 내지 6의 범위이다.

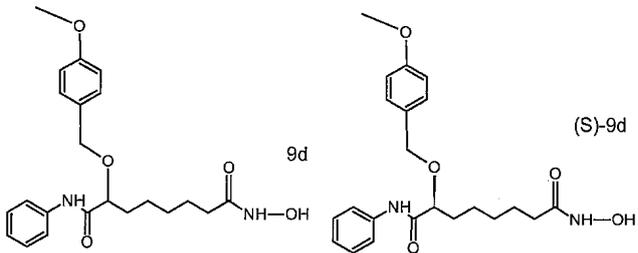
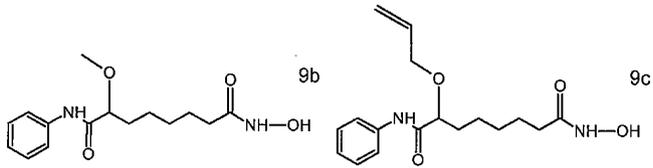
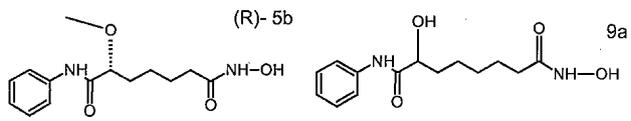
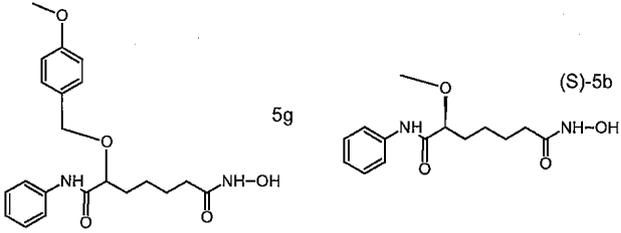
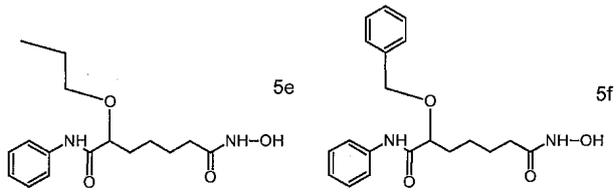
[0057] 바람직하게, z 및 z'은 연결되어 페닐 기, 또는 피리딘, 피라졸 및 피롤을 포함하는 군에서 선택된 5원 또는 6원 복소방향족 고리를 형성한다.

[0058] 바람직하게, 치환기 R"은 H, -CH₃, -OCH₃, -NHCOCH₃, -NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂NHCOCH₃로 이루어진 군에서 선택된다.

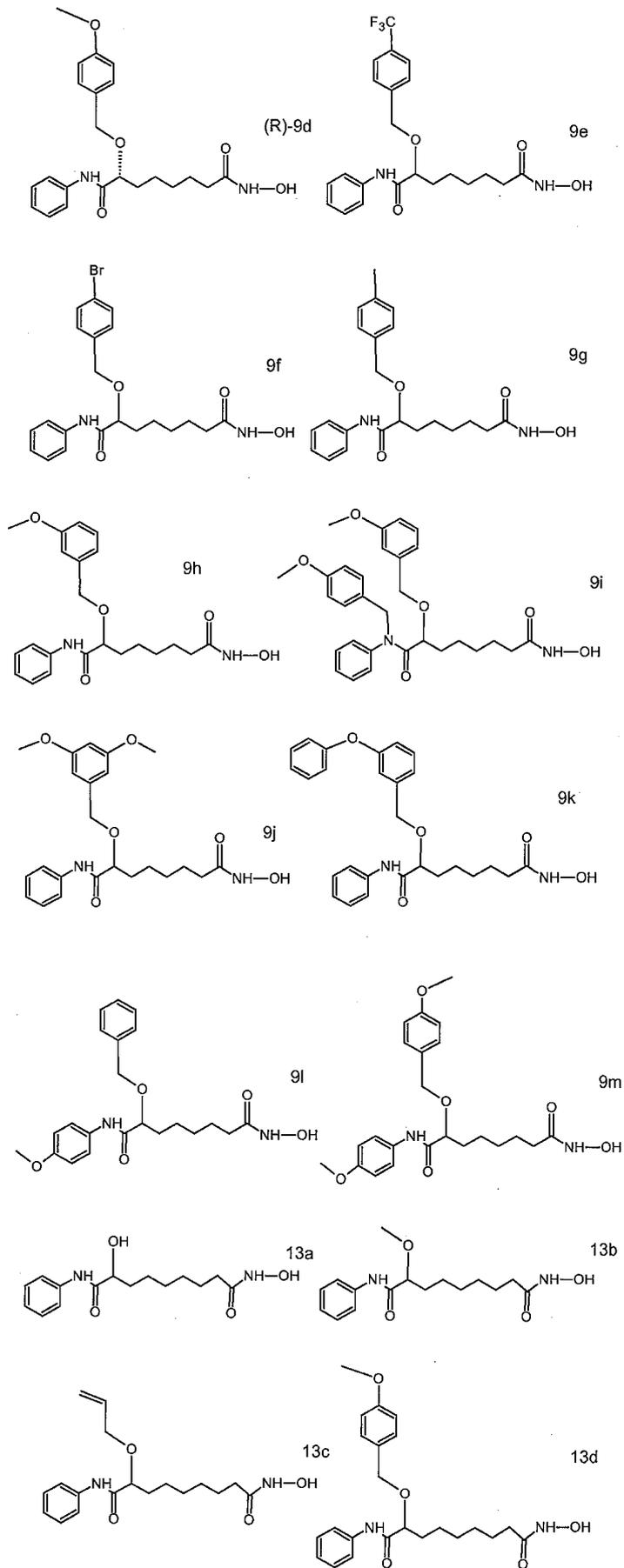
[0059] 화학식 I의 화합물의 구체적인 예는 다음의 화합물을 포함한다:



[0060]

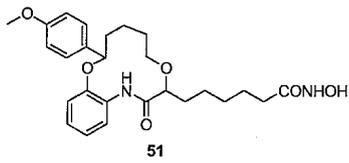
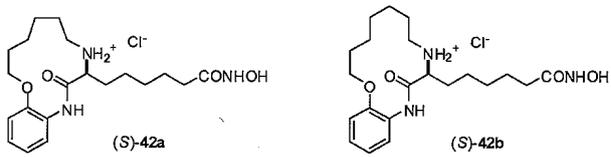
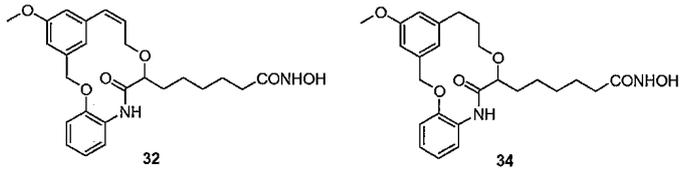
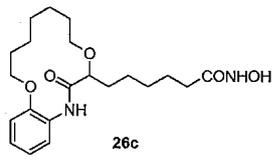
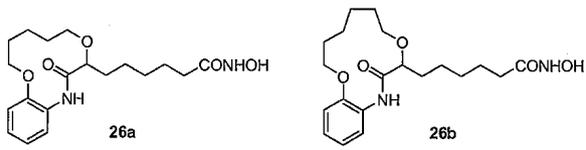


[0061]

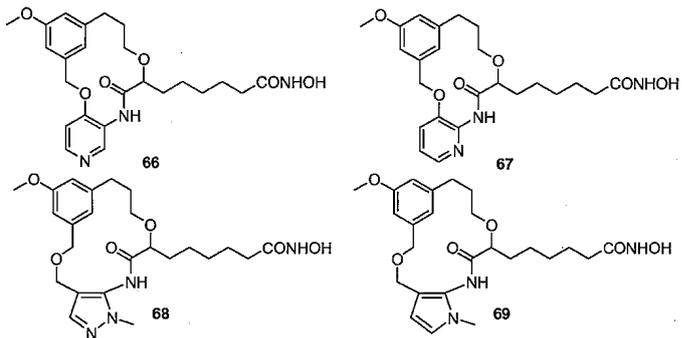
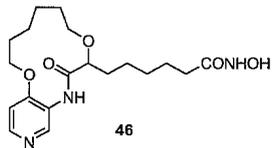
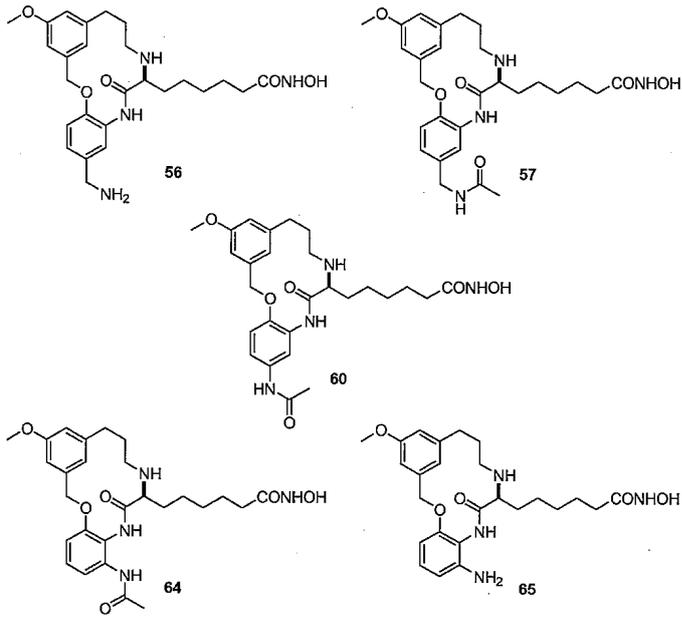


[0062]

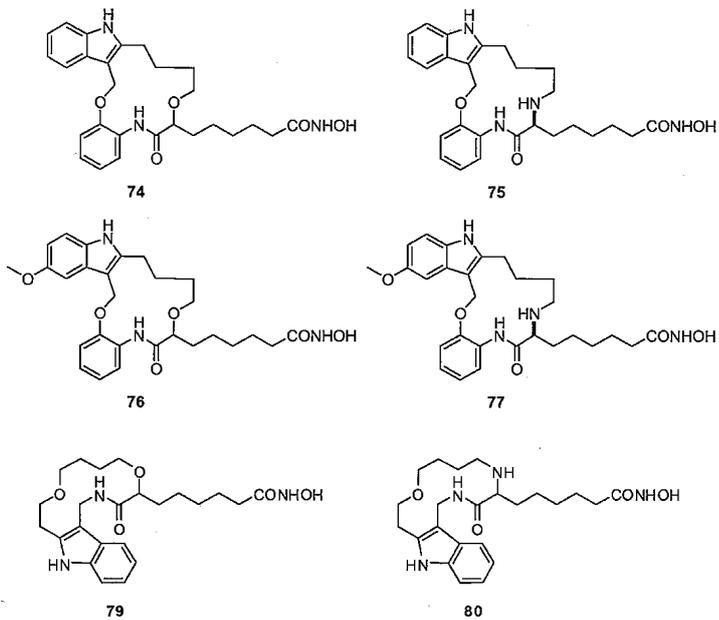
[0063]



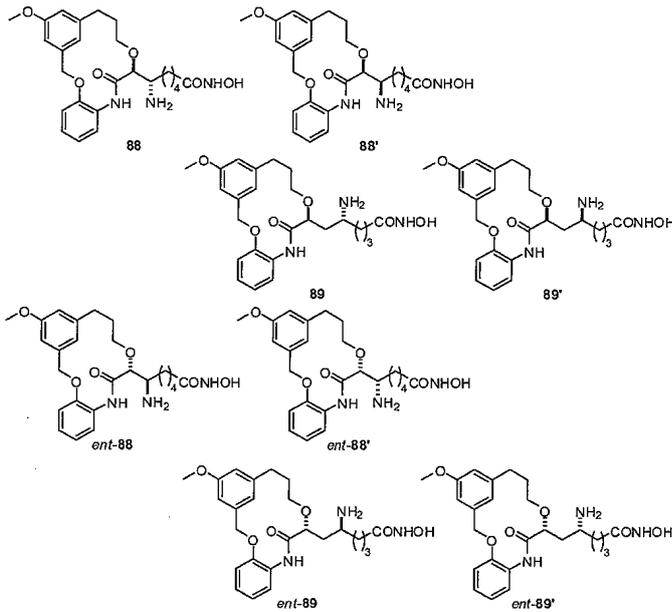
[0064]



[0065]



[0066]

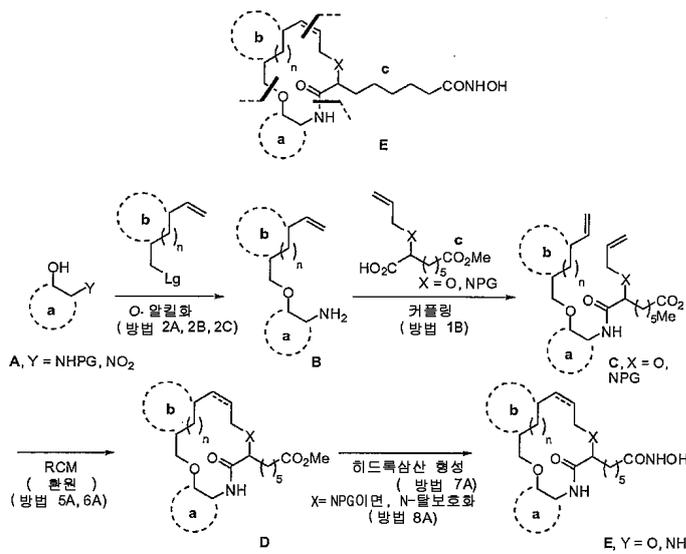


- [0067]
- [0068] 가장 바람직한 화합물은 9a, 9b, 9d, (S)-9d, (R)-9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9j, 9k, 9l, 9m, 13d, 26b, 26c, 32, 34로 이루어진 군에서 선택된 화합물이다.
- [0069] 본 발명의 추가 측면은 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 담체, 안정화제, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0070] 임의 화합물에 대해서, 치료적으로 유효한 용량은 초기에 세포 배양물 어세이 또는 동물 모델, 일반적으로는 마우스, 래트, 쿠니아 피그, 토끼, 개 또는 돼지에서 평가할 수 있다.
- [0071] 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 이러한 정보는 이후에 인간에서 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는데 사용할 수 있다.
- [0072] 인간 피험체에 대한 정확한 유효량은 질환 상태의 중증도, 피험체의 일반적인 건강, 연령, 체중 및 피험체의 성별, 식이법, 투여 빈도 및 시점, 약물 병용물(들), 반응 감응도 및 치료요법에 대한 내성/반응 등에 따라 좌우된다. 이러한 양은 통상적인 실험에 의해 결정할 수 있고 임상에서의 판단에 의한다. 일반적으로, 유효량은 0.01 mg/kg~100 mg/kg, 바람직하게는 0.05 mg/kg~50 mg/kg이다. 조성물은 환자에게 개별적으로 투여되거나 또는 다른 제제, 약물 또는 호르몬과 병용하여 투여될 수 있다. 투약 치료는 단일 용량 스케줄이거나 또는 다중 용량 스케줄일 수 있다.
- [0073] 본 발명의 추가 구체에는 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 적절한 부형제, 안정화제 및/또는 약학적으로 허용되는 희석제와 혼합하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물의 제조 방법이다.
- [0074] 약학적으로 사용하는 경우, 본 발명의 화합물은 대체로 약학 조성물의 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물도 본 발명의 범주에 속한다. 당분야의 숙련가는 약학 조성물을 제형화하는데 적합한 전체적으로 다양한 담체, 희석제 또는 부형제 화합물을 알고 있다.
- [0075] 본 발명의 화합물은 통상적으로 사용되는 보조제, 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 약학 조성물의 형태 및 이의 단위 제형 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 형태는 고체, 예를 들어 정제 또는 충전된 캡슐, 또는 액체 예컨대 액제, 현탁제, 에멀션, 엘릭시르, 또는 이들이 충전된 캡슐 등으로서, 이들은 모두 경구 투여용으로 사용될 수 있으며, 또는 비경구 투여용(피하 용도 포함)으로 멸균 주사 용액 형태로 사용할 수 있다. 이러한 약학 조성물 및 이의 단위 제형은 부가적인 활성 화합물 또는 성분들과 함께 또는 이들 없이, 통상의 비율로 성분들을 포함할 수 있으며, 이들 단위 제형은 적용하고자 하는 1일 용량 범위에 적합한 활성 성분의 임의의 적절한 유효량을 함유할 수 있다.
- [0076] 본 발명의 화합물을 함유하는 약학 조성물은 약학 분야에서 공지된 방식으로 제조할 수 있으며 하나 이상의 활성 화합물을 포함할 수 있다. 대체로, 본 발명의 화합물은 약학적 유효량으로 투여된다. 실제 투여되는 상기 화

합물의 양은 대체로 치료하려는 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응성, 환자 징후의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 따라서, 담당의가 결정하게 된다.

- [0077] 본 발명의 약학 조성물은 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육 내 및 비강 내를 포함하는 다양한 경로로 투여될 수 있다. 경구 투여용 조성물은 다량의 액상 용제 또는 현탁제 형태를 취하거나, 또는 다량의 분말 형태를 취할 수 있다. 하지만, 보다 일반적으로, 조성물은 정확한 투약을 촉진하도록 단위 제형으로 존재한다. 용어 "단위 제형(unit dosage form)"은 인간 피험체 및 다른 포유류를 위한 단일 투약에 적절한 물리적으로 분리된 단위를 의미하며, 각각의 단위는 적절한 약학 부형제와 함께, 목적하는 치료 효능을 일으키도록 계산된 활성 물질의 정해진 양을 함유한다. 전형적인 단위 제형은 액상 조성물의 사전 충전, 사전 측량된 앰플 또는 시린지 또는 고형 조성물의 경우에는 알약, 정제, 캡슐 등을 포함한다.
- [0078] 경구 투여용으로 적합한 액체 형태는 완충제, 현탁제 및 분산제, 착색제, 향미제 등과 함께 적절한 수성 또는 비수성 비히클을 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어, 임의의 하기 성분, 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 결합제 예컨대 미세결정 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 유동화제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료 등.
- [0079] 주사용 조성물은 대체로 주사용 멸균 염수 또는 포스페이트 완충 염수 또는 당분야에 공지된 다른 주사용 담체를 주성분으로 한다. 경구 투여용 또는 주사용 조성물에 대해 상기 기술한 성분은 대표적인 예일 뿐이다.
- [0080] 본 발명의 화합물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로 투여될 수 있다.
- [0081] 본 발명의 추가 측면은 약물 제조를 위한 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0082] 바람직한 구체예에서, 상기 약물은 신생물성 세포의 말단 분화를 선택적으로 유도하여서 이러한 세포의 증식을 억제하고, 종양 내 종양 세포의 분화를 유도하거나 히스톤 디아세틸라제의 활성을 억제하는데 적절하다. 가장 바람직한 구체예에서, 상기 약물은 원발성 암 및 속발성 암의 치료에 적절하다. 보다 바람직하게, 상기 약물은 백혈병, 결장암 및 폐암의 치료에 유용하다.
- [0083] 본 발명에서 예시한 화합물은 하기의 일반적인 방법 및 과정을 사용하여 용이하게 입수가 가능한 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 대표적인 또는 바람직한 실험 조건(즉, 반응 온도, 시간, 시약 물, 용매 등)이 주어진 경우, 달리 언급하지 않으면 다른 실험 조건을 사용할 수도 있다는 것은 이해할 수 있을 것이다. 최적 반응 조건은 사용되는 구체적인 시약 또는 용매에 따라 다양할 수 있지만, 이러한 조건은 통상의 최적화 절차를 이용하여 당분야의 숙련가가 결정할 수 있다.
- [0084] 대체로, 화학식 I에 따른 화합물은 용액 상 화학 프로토콜을 사용하는 몇몇 공정에 따라 얻을 수 있다.
- [0085] 거대고리(macrocyclic) 히드록삼산을 일반적인 과정(1-8)을 이용하여 하기 반응식 1에 도시한 합성 분석법에 따라 제조할 수 있다.

[0086] 반응식 1



[0087]

[0088] 일반적인 과정

[0089] 1. 아미드 결합 형성

[0090] 방법 1A. 유리 2-히드록시 산과의 커플링(Chidambaram, R; Zhu, J.; Penmetsa, K.; Kronenthal, D.; Kant, J. Tetrahedron Lett. 2000 41, 6017-6020)

[0091] 통상의 과정으로, 투명한 용액을 얻을 때까지 아르곤 분위기 하에서 2-히드록시 알켄 디오산(dioic acid) ω-메틸 에스테르(1.0 eq) 및 1,2,4-트리아졸(1.4 eq)을 무수 CH₂Cl₂(1.4 mL/mmol 히드록시 산) 중에 교반하였다. 이후에 이 용액을 0℃로 냉각하고 CH₂Cl₂(0.4 mL/mmol)에 용해된 적절한 N-설피닐아닐린 유도체(Kim, Y. H.; Shin, J. M. Tetrahedron Lett. 1985 26, 3821-3824)(1.4 eq)를 부가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 48시간 동안 반응하도록 하였으며 이후 NH₄Cl(aq, sat.)를 부가하여 급냉시켰다. 유기상을 분리하고 추가량의 CH₂Cl₂로 추출을 계속하였다. 모든 배합된 유기 추출물을 건조(MgSO₄), 여과하고 감압 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(헥산/EtOAc)하여 순수한 아닐린(실시예 4a, 8a', 8a'', 12a 참조)을 84~96% 수율로 얻었다.

[0092] 방법 1B. 2-알콕시 카르복실산과의 커플링

[0093] 방법 1B1. 통상적인 과정으로, 2-알콕시 카르복실산 중간체 및 적절한 방향족 아민(1.5-1.7 eq)을 아르곤 분위기 하에서 무수 CH₂Cl₂(5 mL/mmol 카르복실산)에 용해시킨 후, N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC, 3.5 eq), 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt, 1.3 eq) 및 디소프로필에틸아민(DIEA, 3.5 eq)을 0℃에서 순차적으로 부가하였다. 이 혼합물을 서서히 실온으로 승온시키고 24시간 동안 계속 교반하였다. 반응물은 NH₄Cl(aq, sat.)을 이용하여 급냉시키고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 모든 배합된 유기층을 건조(MgSO₄), 진공 농축하고 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc)를 통해 정제하여 순수한 아미드(실시예 (S)-4b, (S)-8a', 23a-c, 30, 49 참조)를 60~79% 수율로 얻었다.

[0094] 방법 1B2(Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-H.; Fan, C; Romoff, T.; Goodman, M. Org. Lett. 1999, 1, 91-93). 통상적인 과정으로, 무수 THF 중 2-알콕시 카르복실산 중간체의 0.1 mM 용액을 아르곤 분위기하에 3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온(DEBPT)(2.0 equiv) 및 DIPEA(2.0 equiv) 존재하에 30분간 교반하고, 얻어진 밝은 노란색 용액에 적절한 방향족 아민(1.5-2.0 equiv)을 부가하였다. 24~36시간 동안 교반한 후, 이 반응물을 NH₄Cl(aq., sat.)로 급냉하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 NaHCO₃(aq., sat.) 및 염수로 세정하고 건조(MgSO₄), 진공 농축하고 이를 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc)로 정제한 미정제물(실시예 (S)-40a-b, 44 참조)을 45~65% 수율로 얻었다

[0095] 2. O-알킬화 반응

- [0096] **방법 2A.** ω -알콕시- ω -페닐카바모일 알칸산 메틸 에스테르의 합성. 유리 알콜 중간체(실시에 4a, 8a', 8a", 12a 참조)(1.0 eq) 및 적절한 브로마이드 또는 요오다이드(5-10 eq)를 아르곤 분위기하에서 무수 MeCN(실시에 4b, 4c, 4d, 8b, 8c, 12b, 12c 참조) 또는 DMF(실시에 4f, 8f, 8g, 8h, 8i, 8j, 8k, 8l 참조) 또는 톨루엔(실시에 8g, 8e, 12d 참조)(1.5 mL/mmol)에 용해시키고, 여기에 Ag_2O (1.2-2 eq)를 부가하였다. 불균질한 혼합물을 실온 또는 45°C에서 교반하면서 밤새 반응시켰다. Celite® 패드를 통해 고체를 여과하고 감압하에 용매를 제거한 후, 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc)로 정제하여서, 순수한 ω -알콕시 알칸산 메틸 에스테르 중간체를 1회 반응 주기 동안 24~80% 수율로 얻었다.
- [0097] **방법 2B.** ω -*p*-메톡시벤질옥시- ω -페닐카바모일 알칸산 메틸 에스테르의 합성. 통상적인 과정으로, 아르곤 분위기하에 무수 Et_2O (1.5 mL/mmol) 중에 적절한 알콜 용액에 새롭게 제조한 *p*-메톡시벤질-트리클로로아세트이미데이트(0.5 M, 2.0 eq)(Audia, J. E., Boisvert, L.; Patten, A. D.; Villalobos, A.; Danishefsky, S. J. J. Org. Chem. 1989, 54, 3738-3740)를 부가하였다. 0°C로 냉각시킨 후, 촉매 $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.01 eq)를 부가한 후, 이 용액을 백색 침전물을 생성시키면서 교반하에 2시간 동안 실온에 도달시켰다. 이 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 고체를 *n*-헥산으로 세정하였다. 여과물을 포화된 $NaHCO_3$ 수용액으로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 진공 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~7:3 헥산/EtOAc)로 정제한 후, 순수한 *p*-메톡시벤질 에테르 중간체(실시에 8d, 8m, (S)-Sd 및 (R)-8d 참조)를 35~9% 수율로 회수하였다.
- [0098] **방법 2C.** *O*-알크-1-에닐옥시-니트로아릴 및 *O*-알크-1-에닐옥시-니트로헤테로아릴의 합성.
- [0099] **방법 2C1.** 공개된 과정(Beckwith, A. L. J.; Gara, W. B.; J. Chem. Soc, Perk. Trans. I 1975, 593-600, 및 Ventrice, T.; Campi, E. M.; Jackson, W. R., Patti, A. F. Tetrahedron 2001 57, 1551 -151A)에 따라서, H_2O (0.7 mL/mmol Na_2CO_3) 중 니트로히드록시(헤테로)아릴(1.0 eq), ω -브로모-1-알켄(1.1 eq) 및 Na_2CO_3 (1.1 eq)의 교반 혼합물을 48시간 동안 환류하였다. H_2O 로 희석한 후, 이 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 건조하고($MgSO_4$), 진공 농축한 후, 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc)로 정제하여 *O*-알크-1-에닐옥시 니트로(헤테로)아릴 유도체(실시에 22a-c 참조)를 얻었다.
- [0100] **방법 2C2.** 통상적인 과정으로, 무수 THF 또는 톨루엔[10 mL/mmol 니트로히드록시(헤테로)아릴] 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트(DIAD, 1.0-1.5 equiv) 및 니트로히드록시(헤테로)아릴(1.0-1.5 equiv)의 용액에, 아르곤 하에 0°C에서 교반하면서 알콜 유도체(1.0 equiv)를 점적한 후, Ph_3P (1.0-1.5 equiv)를 부가하였다. 반응 혼합물을 이후 실온으로 승온시키고 출발 물질이 완전하게 전환될 때까지 반응시켰다. 2일 후, 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc)로 정제하여 순수한 *O*-알크-1-에닐화 니트로(헤테로)아릴 유도체(실시에 22a-c, 28, 43, 48 참조)를 얻었다.
- [0101] **3. 니트로(헤테로)아릴 중간체의 아미노 유도체로의 환원**
- [0102] **방법 3A1.** 니트로아릴 유도체의 환원은 공개된 방법(Fletcher R. J.; Lampard, C; Murphy, J. A.; Lewis, N. J. Chem. Soc, Perk. Trans. I 1995, 623-629)의 별법을 이용하여 수행하였다. EtOH(90 mL/mmol $Cu(acac)_2$) 중 $Cu(acac)_2$ (0.2 eq)의 현탁액에 EtOH(1.8 mL/mmol $NaBH_4$) 중 $NaBH_4$ (1.0 eq)의 용액을 아르곤 분위기하에서 부가하였다. 수소 방출이 줄어들면, EtOH(10.0 mL) 중 니트로페놀 유도체(1.0 eq)를 부가한 후, EtOH(0.9 mL/mmol) 중 $NaBH_4$ (2.0 eq)의 추가 부분을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 강하게 교반하였다. 이 기간 동안 EtOH(0.9 mL/mmol) 중 $NaBH_4$ (7 x 1.0 eq)의 추가 부분을, 출발 물질이 완전하게 전환될 때까지 일정하게 부가하였다. 24시간 후, 반응물을 H_2O 로 급냉하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 진공 농축한 후, 유기 추출물을 4N HCl에 용해시키고, CH_2Cl_2 로 세정하였다. 산성층을 NaOH를 사용하여 중성화하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기 용매를 제거하여 순수한 아닐린 유도체(실시에 22c 참조)를 61~66% 수율로 얻었다. 다른 워크업에서는, 반응물을 H_2O 로 급냉하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 건조($MgSO_4$)하고, 용매를 진공에서 제거하고, 미정제물을 플래시 크로마토그래피(CH_2Cl_2)로 정제하여 순수한 아닐린 중간체(실시에 29 참조)를 얻었다.
- [0103] **방법 3A2(a)** Bartra, M.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. Tetrahedron 1990, 46, 587-594. (b) Lebreton, J.; Waldner, A.; Leseuer, C; De Mesmaeker, A. Synlett 1994, 137-140.]. 통상의 과정으로, 니트로(헤테로)아릴 중간체를 EtOAc(0.2 mM)에 용해시키고 출발 물질이 완전하게 전환될 때까지(48 내지 72시간)

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.0 equiv) 존재하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 NaOH로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고 진공 농축시켜서 정량적 수율로 순수 아민을 얻었으며, 이를 곧바로 무수 THF 또는 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 0°C에 보관하였다(실시에 22a-c, 29, 43, 48 참조).

[0104] **4. 교차 치환을 통한 탄소 사슬 연장**

[0105] 통상적인 과정으로, CH_2Cl_2 (2 mL/mmol) 중 적절하게 보호된 말단 올레핀 중간체, 및 메틸 아크릴레이트 또는 메틸-3-부테노에이트(12 eq)의 용액에, Grubbs 2차 촉매(0.03 eq) 일 부분을 아르곤 하에 부가하고, 이 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc)로 정제하여 불포화 에스테르 중간체를 93~95% 수율로 얻었다(실시에 15, (R/S)-18, (R)-18, (S)-18 참조).

[0106] **5. 폐환 치환(ring closing metathesis)을 통한 거대고리 형성**

[0107] 방법 5A. 통상적인 과정으로, 아르곤 분위기하에 무수 CH_2Cl_2 중 말단 디엔 중간체의 1 mM 용액에 Grubbs 2차 촉매(0.1-0.3 equiv)를 첨가하였다. 24시간 동안 대기 온도에서, 또는 1 내지 2시간 동안 40°C에서 교반한 후, 용매를 진공 하에 제거하고 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc)를 통해 정제하였다. 순수한 불포화 거대고리 화합물을 45%~99% 범위의 수율로 얻었다(실시에 24a-c, 31, (S)-41a-b, 45, 50 참조).

[0108] **6. 이중 결합 수소화 반응 후 치환 반응**

[0109] 방법 6A. 교차 및 폐환 치환 반응 유래의 올레핀 중간체를 통상의 조건 하에서 환원시켰다. 달리 언급하지 않으면, 올레핀은 MeOH(1.0 mL/0.1 mmol)에 용해시키고 탄소상 10% 팔라듐 촉매를 부가하였다. 반응 용기를 흡입을 통해 진공화시키고 완전하게 H_2 (3회)로 퍼징하였으며 이렇게 얻어진 비균질 혼합물을 H_2 풍선 하에 교반하였다. 4 내지 24시간후, H_2 를 비우고, 촉매를 여과해낸 후, 여과물을 감압하에 농축시켜서 미정제물을 얻었으며 이에 대해 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc)를 수행하였다. 포화된 중간체를 통상 85~99% 수율로 얻었다.

[0110] **7. 히드록삼산 형성**

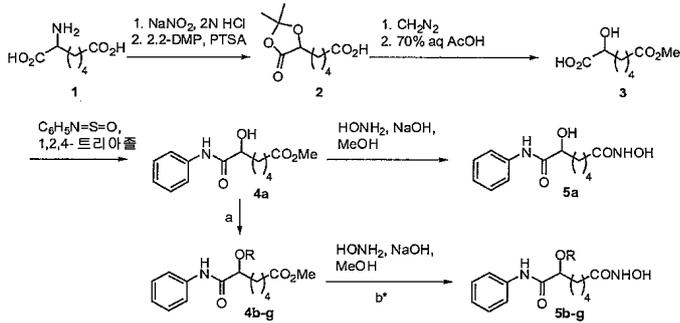
[0111] 방법 7A. 통상의 과정으로, 0°C에서 MeOH 중 메틸 에스테르 용액에, HONH_2 (50% 수용액, 15 eq)를 부가한 후, 1.0 N NaOH(10 eq)를 부가하였다. 이 혼합물을 0°C에서 2 내지 4시간 동안 교반하고, 서서히 실온으로 승온시킨 후, 밤새 교반하였다. 조심스럽게 1.0 N HCl를 사용하여 중성화시킨 후, 얻어진 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고 진공 농축하여 미정제물을 얻었으며, 이를 플래시 크로마토그래피(EtOAc 또는 9:1 EtOAc/MeOH)로 정제하여, 순수한 히드록삼산을 65 내지 99% 범위의 수율로 얻었다. 구체적으로, 과도하게 극성인 히드록삼산을 모 수성층의 농축을 통해 분리하고, 미정제 생성물의 메탄올계 용액을 여과하여 잔류 염으로부터 정제하였다(실시에 45 참조).

[0112] **8. N-Boc 탈보호화**

[0113] 방법 8A. 달리 언급하지 않으면, N-Boc 보호된 중간체를 아르곤 분위기하에서 무수 4.0 M HCl-디옥산 또는 3.0 N HCl-MeOH에 용해시키고 30분간 실온에서 교반하였다. n-헥산을 부가하고, 이 혼합물을 감압 농축하였다. 미정제물을 무수 Et_2O 로 세정하고, 순수한 히드록로라이드 염을 결정성 고체로서 90~99% 수율로 얻었다.

[0114] 합성 반응의 몇몇 예를 하기 반응식 1 내지 15에 나타내었다.

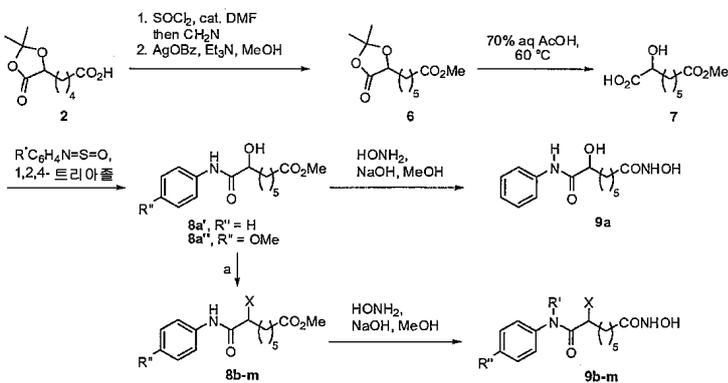
[0115] 반응식 1



X = OMe, OCH₂CH=CH₂, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂C₆H₅, OCH₂(4-OMe)C₆H₄
 시약 및 조건 : (a) RBr 또는 RI, Ag₂O, DMF 또는 MeCN 또는 툴루엔
 (b*) 알릴이 프로필 유도체로 전환 : H₂, Pd-C, MeOH.

[0116]

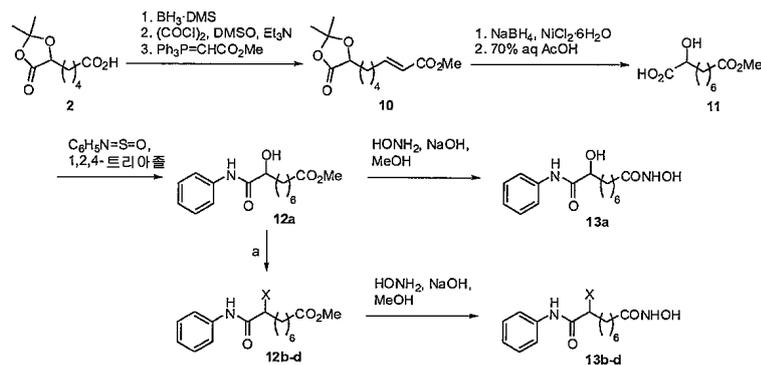
[0117] 반응식 2



R' = H, CH₂(3-OMe)₂C₆H₄
 R' = H, OCH₃
 X = OH, OCH₃, OCH₂CH=CH₂, OCH₂(4-OCH₃)C₆H₄, OCH₂(4-CF₃)C₆H₄, OCH₂(4-Br)C₆H₄, OCH₂(4-CH₃)C₆H₄,
 OCH₂(3-OCH₃)C₆H₄, OCH₂(3,5-di-OCH₃)C₆H₃, OCH₂(3-OC₆H₅)C₆H₄
 시약 및 조건 : (a) RBr 또는 RI, Ag₂O, MeCN 또는 DMF 툴루엔 ; for R = 4-
 MeOC₆H₄CH₂, 4-MeOC₆H₄CH₂O(C=NH)CCl₃, cat. BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂.

[0118]

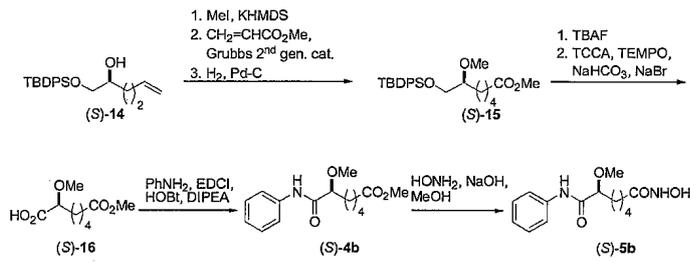
[0119] 반응식 3



X = OMe, OCH₂CH=CH₂, OCH₂(4-OMe)C₆H₄
 시약 및 조건 : (a) RBr 또는 RI, Ag₂O, DMF 또는 MeCN 또는 툴루엔

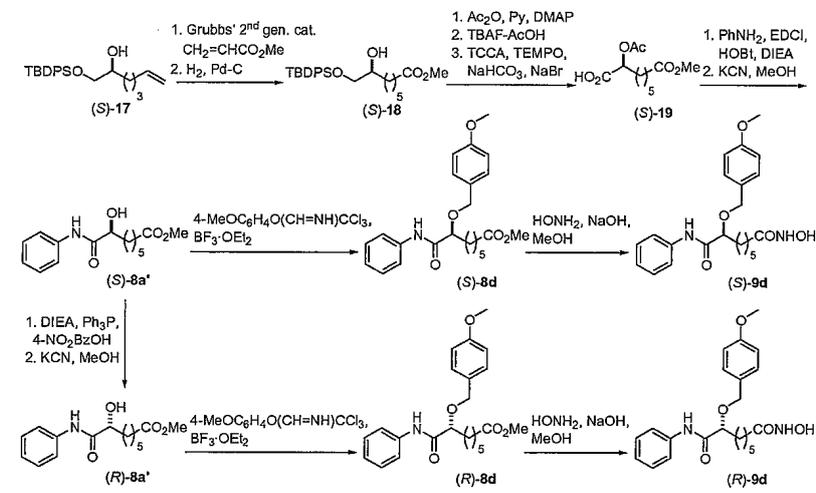
[0120]

[0121] 반응식 4



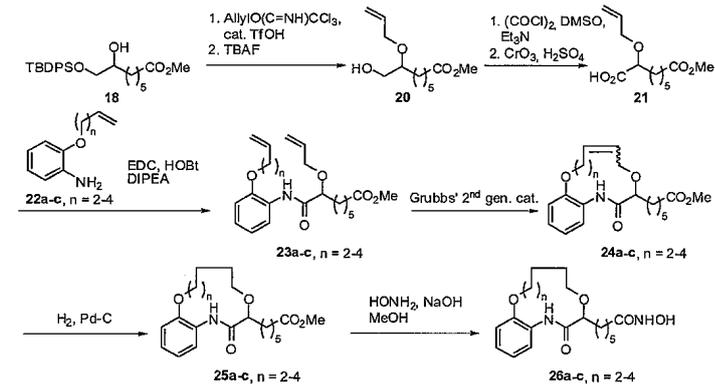
[0122]

[0123] 반응식 5



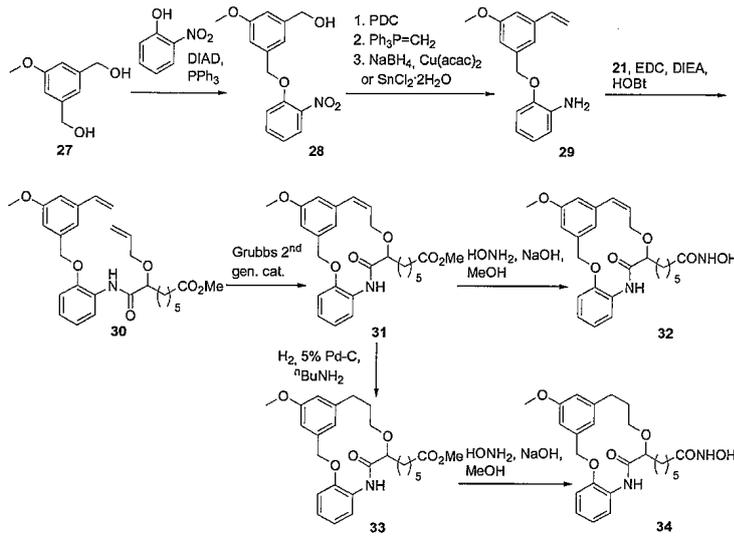
[0124]

[0125] 반응식 6



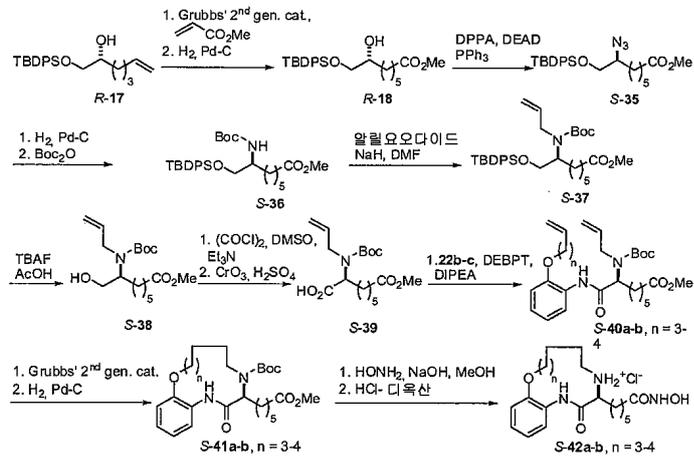
[0126]

[0127] 반응식 7



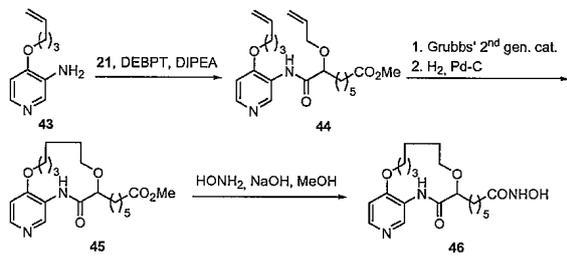
[0128]

[0129] 반응식 8



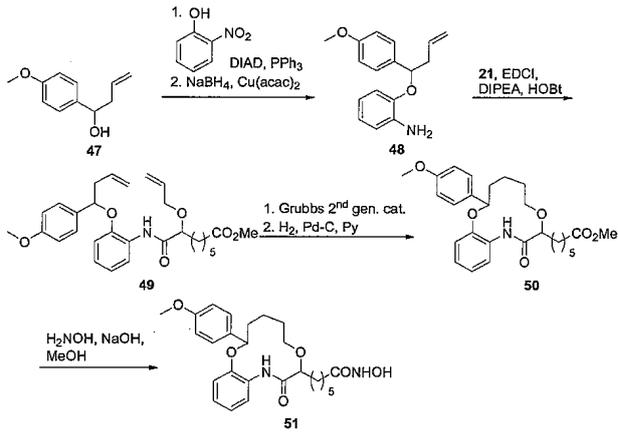
[0130]

[0131] 반응식 9



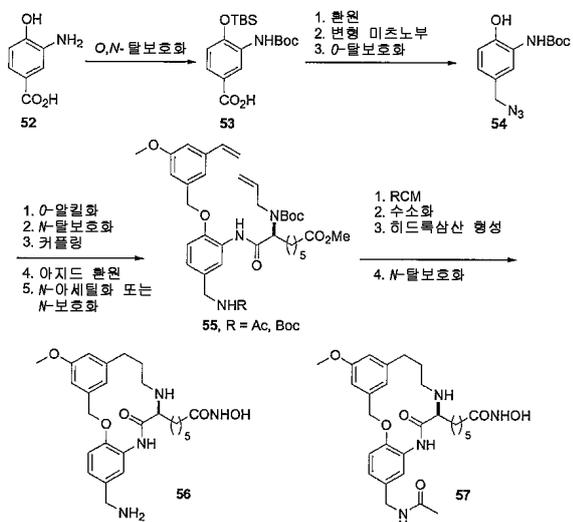
[0132]

[0133] 반응식 10



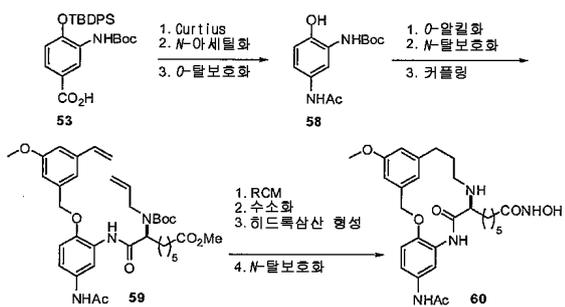
[0134]

[0135] 반응식 11



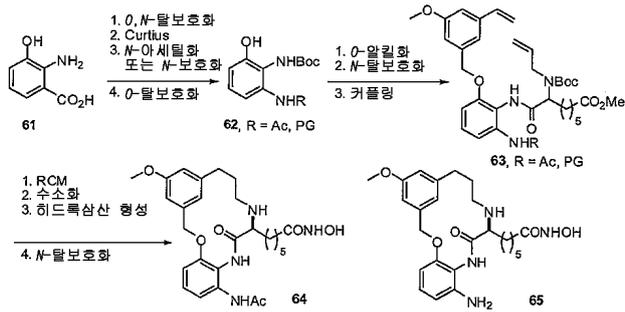
[0136]

[0137] 반응식 12



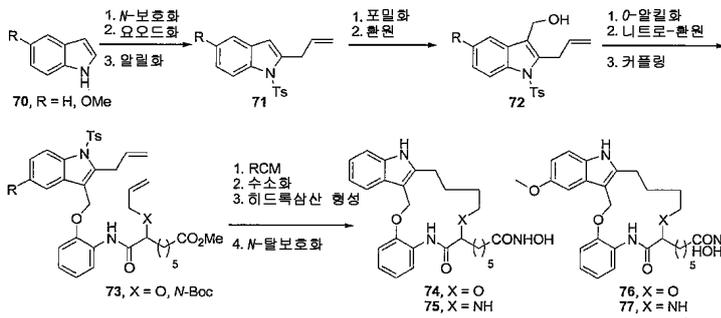
[0138]

[0139] 반응식 13



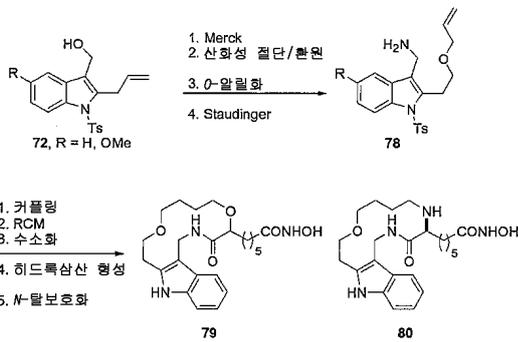
[0140]

[0141] 반응식 14



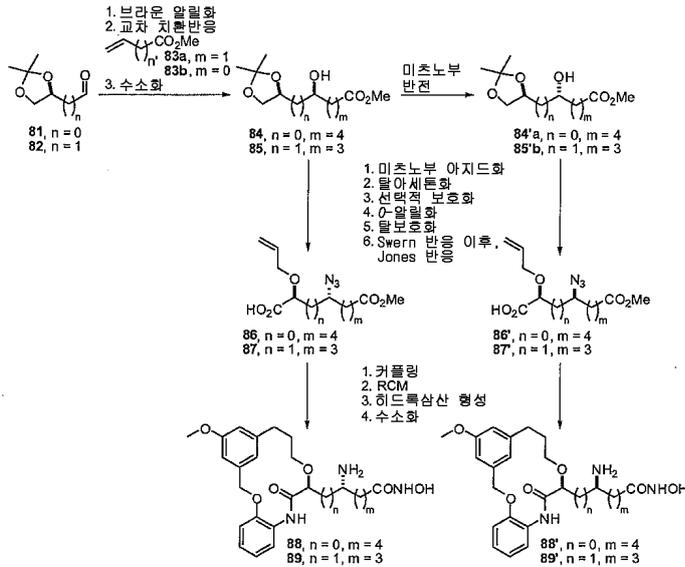
[0142]

[0143] 반응식 15



[0144]

[0145] 반응식 16



[0146]

실시예

[0147] 하기에서, 본 발명을 몇몇 실시예를 통해 예시적으로 설명하지만, 본 발명의 범주를 이에 한정하고자 하는 것이 아니다.

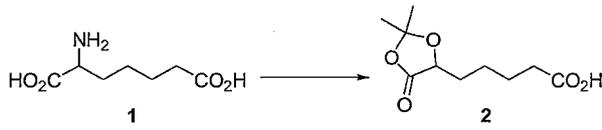
[0148] 하기 약자는 이후 수반된 예에서 사용된다: acac(아세틸아세토네이트), Boc₂O(디-tert-부틸 디카르보네이트), DBU(1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔), DEAD(디에틸 아조디카르복실레이트), DEBPT [3-(디에톡시포스포릴 옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온], DIAD(디이소프로필 아조디카르복실레이트), DIPEA(디이소프로필에틸아민), DMAP(4-디메틸아미노피리딘), DPPA(디페닐 포스포릴 아지드), EDC [7V-에틸-7V-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드], Grubbs 2차 촉매 {벤질리덴[1,3-비스(2,4,6-트리메틸페닐)-2-이미다졸리디닐리덴]디클로로(트리시클로헥실포스핀)루테튬}, KHMDS [칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드], LiHMDS [리튬 비스(트리메틸실릴)아미드], HOBt(1-히드록시벤조트리아졸), PTSA(p-톨루엔설포산), TBAF(테트라부틸암모늄 플루오라이드), TBDPS(tert-부틸 디페닐실릴), TCCA(트리클로로이소시아누르산), TEMPO(2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐-1-옥시), TfOH(트리플루오로메탄설포산), aq(수성), sat(포화).

[0149] 재료 및 방법

[0150] 모든 비수성 반응은 대기 감응성 화합물을 취급하는 표준 방법을 사용하여 유리 제품 및 시약에 대해 수분을 차단하면서 아르곤 가압하에 화염 건조 유리 제품에서 수행하였다. 무수 THF, 톨루엔, Et₂O 및 CH₂Cl₂는 건조 컬럼(Solvent Delivery System)을 통해 여과시켜서 얻었고; 다른 용매는 사용 전에 건조 아르곤 가압 하에 증류하고 표준 법으로 건조하였다. 달리 언급하지 않으면, 공업용 등급 시약을 추가 정제없이 사용하였다. 플래시 크로마토그래피는 표시한 용매계를 사용하여 230-400 메쉬 실리카 겔 상에서 수행하였다. 박층 크로마토그래피는 사전 코팅된 유리 소성 실리카 플레이트(Merck 60F₂₅₄) 상에서 수행하였다. 시각화는 단파장 자외선 광 하에서 및/또는 상기 플레이트를 세륨 설페이트/암모늄 몰리브데이트의 H₂SO₄ 수용액, 칼륨 퍼망가네이트, 또는 아니스알데히드의 에탄올계 용액에 담지한 후 가열기로 달구어서 수행하였다. 통상의 핵 자기 공명 스펙트럼은 400, 700, 100 및 75 MHz에서 AMX-300, ARX-400, AV-400 분광계(Bruker)로 기록하였다. 저해상 및 고해상 질량 분석은 전기 분무(ES) 기법을 사용하여 AEI-MS 902 또는 MS-50 분광계를 사용하여 Centre Regional de Spectroscopie de l'Universite de Montreal에서 수행하였다. 광회전은 1 mL 용량의 100 mm 셀을 사용하여, 대기 온도에서 Perkin-Elmer 341 편광기로 측정하였고, 단위는 10⁻¹ deg cm² g⁻¹로 나타내었다. LCMS 분석은 LC-Gilson 장치(Autoinjector model 234, Pump 322), ThermoFinnigan LCQ Advantage MS 및 TSP UV6000 인터페이스 상에서 수행하였다. HPLC 조건: 20~80 B%, A = H₂O, B = MeCN; 유속 = 0.5 mL/분; 주입량 = 10 μL; 컬럼 C18, 50 x 4.6 mm, 150 x 4.6 mm, 또는 250 x 4.6 mm; UV 검출기 214 nm, 254 nm.

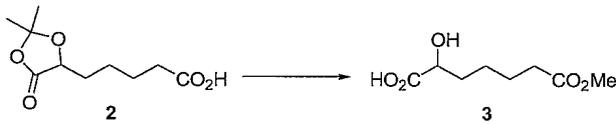
[0151] 실시예 1

[0152] 라세미 7 탄소 장쇄 ω-알콕시 유도체의 제조



[0153]

[0154] (±)-5-(2,2-디메틸-5-옥소-[1,3]디옥솔란-4-일)-펜탄산(2). 16 mL 2N HCl 중 (±)-2-아미노피렐산(1)(3.00 g, 17.1 mmol)의 빙냉 용액에, 40 mL H₂O에 용해된 NaNO₂(2.36 g, 34.2 mmol)를 1시간 동안 서서히 추가하였다. 0 °C에서 2시간 후, 투명한 용액을 실온에서 밤새 교반하고, 이어서, n-헥산으로 산을 공비증류하면서 진공 농축하였다. 유성 잔류물을 H₂O(30 mL)에 용해하고 조심스럽게 EtOAc로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 건조(MgSO₄), 여과 및 증발시켜 미정제 (±)-2-히드록시-헵탄디오산의 왁스 고체 3.0 g을 얻었다. 이 고체를 2,2-디메톡시프로판(DMP)(62 mL)에 용해시키고, 촉매량의 p-톨루엔설폰산(PTSA)(0.23 g, 1.7 mmol)과 2시간 동안 반응시켰다. 이 반응물을 H₂O로 급냉하고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조(MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 정제(6:4 헥산/EtOAc)하여 무색 오일로서 아세토니드 2(2.66 g, 1로부터의 수율 72 %)를 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.40 (b, 1H), 4.36 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.78-61 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 5H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 179.4, 173.1, 110.4, 73.7, 30.6, 31.0, 27.0, 25.6, 24.2, 24.0. MS (ESI) m/z: 217.1 (M+1), 239.1(M+Na⁺).

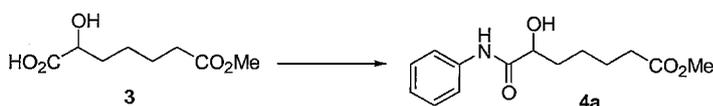


[0155]

[0156] (±)-2-히드록시-헵탄디오산 7-메틸 에스테르(3). 아르곤 분위기 하에 무수 Et₂O(10 mL) 중 아세토니드 2(2.60 g, 12.0 mmol)의 용액을 0°C에서 냉각시키고, Et₂O 중 새롭게 증류한 디아조메탄의 용액을 진한 노란색이 지속될 때까지 조심스럽게 추가하였다. 30분간 연속 교반하고 이 용액을 실온으로 승온시켰다. 과량의 디아조메탄을 강한 교반으로 분해하고 용매를 진공 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피(8:2 헥산/EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서, 완전하게 보호된 2-히드록시 디카르복실산 중간체(2.74 g, 99%)를 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.40 (dd, J= 7.2, 4.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.35 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.57-1.45 (m, 5H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.3, 173.6, 110.9, 74.3, 52.0, 34.2, 31.6, 27.6, 26.2, 24.9 (2C). MS (ESI) m/z: 231.1 (M+1), 253.1 (M+Na⁺).

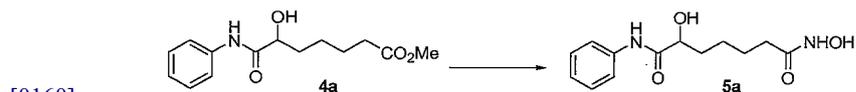
[0157]

상기 보호된 중간체(2.65 g, 11.5 mmol)를 23 mL의 70% 수성 아세트산에 현탁하고, 얻어진 혼합물을 60°C에서 반응시켰다. 이 반응을 TLC로 모니터링하고, 2시간 후 물(65 mL)을 추가하여 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조(MgSO₄), 여과하고 진공 농축하여 미정제 잔류물을 얻었으며 이를 플래시 크로마토그래피(100% EtOAc)하였다. 유리 2-히드록시산 3(1.86 g)을 무색 오일로서 85% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.80 (b, 1H), 4.29 (dd, J = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 3H), 1.54-1.43 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 179.5, 174.8, 70.4, 52.1, 34.2, 34.1, 24.8, 24.7. MS (ESI) m/z: 191.1 (M+1).

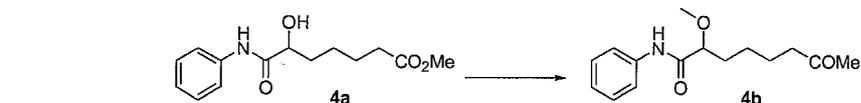


[0158]

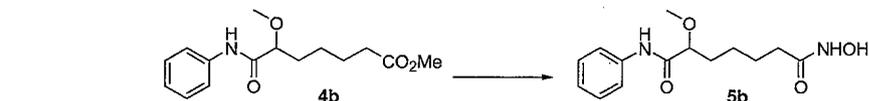
[0159] (±)-6-히드록시-6-페닐카바모일 헥산산 메틸 에스테르 (4a). 아닐리드 4a를 1.75 g의 히드록실산 3(9.2 mmol), *N*-설피닐아닐린(Kim, Y. H.; Shin, J. M. Tetrahedron Lett. 1985, 26, 3821-3824)(1.79 g, 12.9 mmol) 및 13 mL 무수 CH₂Cl₂ 중 1,2,4-트리아졸(0.89 g, 12.9 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 1A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(6:4 헥산/EtOAc)하여, 순수한 아닐리드 4a(2.04 g)를 백색 고체로서 84% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.53 (b, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 8.0, 3.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (b, 1H), 2.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 3H), 1.54 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.9, 172.2, 137.7, 129.5 (2C), 124.9, 120.1 (2C), 72.6, 52.1, 34.5, 34.1, 24.9, 24.5. MS (ESI) m/z: 266.1 (M+1), 288.1 (M+Na⁺).



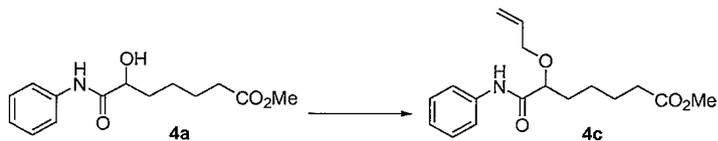
[0161] (±)-2-히드록시헵타디오산 7-히드록시아미드 1-페닐아미드 (5a). 히드록삼산 5a은 상응하는 메틸 에스테르 4a로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 77% 수율로 제조하였다. 백색 고체: HPLC t_R = 7.72 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 3H), 1.51 (m, 2H). ¹³C-NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ 174.5, 171.8, 138.0, 128.8 (2C), 124.6, 120.5 (2C), 71.9, 34.3, 32.6, 25.5, 24.7. HRMS (ES+) C₁₃H₁₈N₂O₄ calcd for [MH]⁺ 267.13393, found 267.13377.



[0163] (±)-6-메톡시-6-페닐카바모일 헥산산 메틸 에스테르 (4b). 에테르 4b는 환류 온도 하에서 알콜 4a(250 mg, 0.94 mmol), 메틸 요오다이드(1.47 mL, 23.50 mmol) 및 무수 MeCN(1.20 mL) 중 Ag₂O(0.26 g, 1.13 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 2A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(6:4 헥산/EtOAc)하여 순수한 *O*-메틸 에테르 4b(103 mg)를 무색 오일로서 39% 수율(58%, 2주기)로 회수하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.6 Hz, 4.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.4, 171.0, 137.7, 129.5 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 82.8, 58.9, 51.9, 34.3, 32.4, 25.1, 24.7. MS (ESI) m/z: 280.2 (M+1), 302.2 (M+Na⁺).



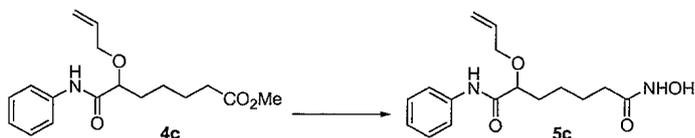
[0165] (±)-2-메톡시헵타디오산 7-히드록시아미드 1-페닐아미드 (5b). 히드록삼산 5b는 상응하는 메틸 에스테르 4b로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라 92% 수율로 얻었다. 무색 오일: HPLC t_R = 8.63 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 6.7, 5.3 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.12 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.49 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.8, 171.6, 137.5, 129.5 (2C), 125.1, 120.4 (2C), 82.6, 58.9, 32.8, 32.0, 25.3, 24.4. HRMS (ES+) C₁₄H₂₀N₂O₄ calcd for [MH]⁺ 281.14958, found 281.14944.



[0166]

[0167]

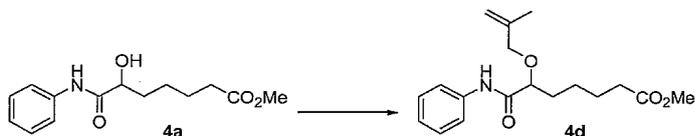
(±)-6-(6-알릴옥시-6-페닐카바모일 헥산산 메틸 에스테르)(4c). 에테르 4c는 45°C에서 알콜 4a(500 mg, 1.89 mmol), 알릴 브로마이드(4.00 mL, 47.12 mmol) 및 무수 MeCN(3.30 mL) 중 Ag₂O(4.00 mL, 47.3 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 2A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(7:3 헥산/EtOAc)하여, 순수한 알릴 에테르 유도체 4c(328 mg)를 연한 노란색 오일로서 66% 수율로 회수하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.98 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.38, (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.12 (dt, J = 5.7, 1.3 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 6.8, 4.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.50 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.4, 171.2, 137.7, 134.0, 129.5 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 118.8, 80.5, 72.2, 52.0, 34.3, 32.9, 25.1, 25.0. MS (ESI) *m/z*: 306.2 (M+1), 328.2 (M+Na⁺).



[0168]

[0169]

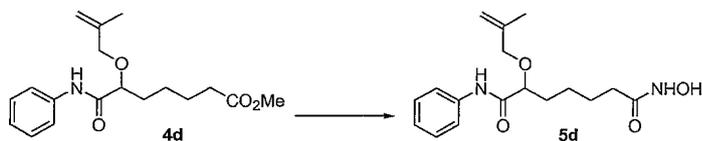
(±)-2-알릴옥시헵탄디오산 7-히드록시아미드 1-페닐아미드(5c). 히드록삼산 5c는 상응하는 메틸 에스테르 4c로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 77% 수율로 제조하였다. 무색 오일: HPLC *t_R* = 9.98 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00 (ddt, J = 17.0, 10.8, 5.9 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 12.7, 5.9 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.1, Hz, 1H), 2.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.51 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.8 (2C), 137.5, 134.0, 129.5 (2C), 125.1, 120.3 (2C), 118.9, 80.2, 72.2, 32.8, 32.5, 25.3, 24.6. HRMS (ES⁺) C₁₆H₂₂N₂O₄ calcd for [MH]⁺ 307.16523, found 307.16488.



[0170]

[0171]

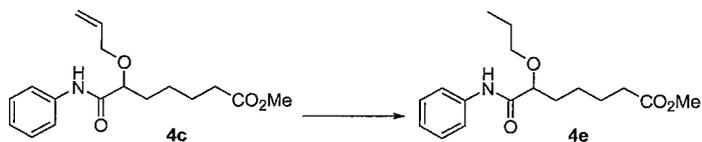
(±)-6-(2-메틸알릴옥시)-6-페닐카바모일 헥산산 메틸 에스테르 (4d). 에테르 4d는 알콜 4a(250 mg, 0.94 mmol), 3-브로모-2-메틸프로펜(2.37 mL, 23.50 mmol) 및 무수 MeCN(1.65 mL) 중 Ag₂O(0.26 g, 1.13 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 2A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(7:3 헥산/EtOAc)하여, 순수한 2-메틸알릴 에테르 4d(100 mg)를 무색 오일로서 38% 수율로 단리하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5, 1.2 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92 (dd, J = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.83, (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.51 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174 A, 171.2, 141.6, 137.7, 129.5 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 113.7, 80.4, 75.1, 52.0, 34.3, 32.8, 25.1, 24.7, 20.1. MS (ESI) *m/z*: 320.2 (M+ 1), 342.2 (M+Na⁺).



[0172]

[0173]

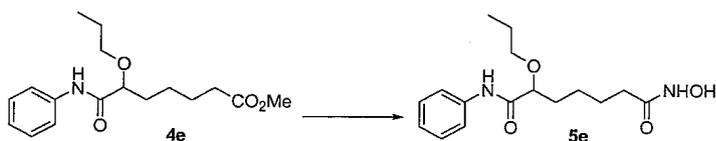
(±)-2-(2-메틸알릴옥시)헵탄디오산 7-히드록시아미드 1-페닐아미드 (5d). 히드록삼산 5d는 상응하는 메틸 에스테르 4d로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 75% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 10.85 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.09 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.12 (t, J = 7.3, 2H), 1.89-1.80 (m, 5H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.7, 171.5, 141.5, 137.5, 129.5 (2C), 125.1, 120.2 (2C), 113.9, 80.2, 75.0, 32.8, 32.4, 25.3, 24.6, 20.1. HRMS (ES+) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 321.18088, found 321.18122.



[0174]

[0175]

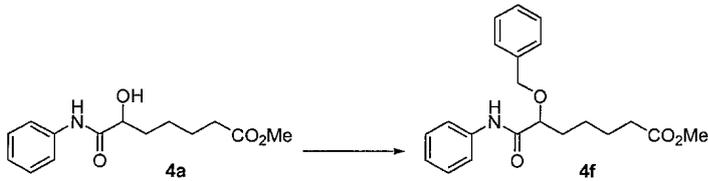
(±)-6-페닐카바모일-6-프로폭시 헥산산 메틸 에스테르 (4e). O-알릴 중간체 4c(180 mg, 0.59 mmol)를 MeOH(4.0 mL)에 용해시키고 실온에서 교반 하에 탄소 상 10% 팔라듐 촉매를 추가하였다. 반응 용기를 흡입으로 진공화시키고 완전하게 H_2 로 퍼징(3회)하고 얻어진 불균질 혼합물을 H_2 풍선 하에서 교반하였다. 24시간 후, H_2 를 비우고, 촉매를 여과해 냈으며, 여과물을 감압 농축하여 미정제 잔류물을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 정제(7:3 헥산/EtOAc)하여, 순수한 n-프로필 에테르 4e(145 mg)를 무색 오일로서 80% 수율로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4, 1H), 3.84 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.91-1.64 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.4, 171.6, 137.5, 120.5 (2C), 124.8, 119.9 (2C), 81.2, 73.3, 52.0, 34.3, 32.9, 25.1, 25.0, 23.5, 11.2. MS (ESI) m/z : 308.2 (M+1), 330.2 (M+Na $^+$).



[0176]

[0177]

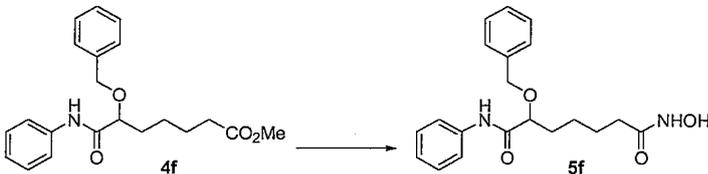
(±)-2-프로폭시헵탄디오산 7-히드록시아미드 1-페닐아미드 (5e). 히드록삼산 5e는 상응하는 메틸 에스테르 4e로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 98% 수율로 제조하였다. 무색 오일: HPLC t_R = 10.48 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.12 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 172.1, 171.7, 137.5, 129.5 (2C), 125.0, 120.19 (2C), 81.0, 73.3, 32.8, 32.6, 25.4, 24.7, 23.5, 11.2. HRMS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 309.18088, found 309.18159.



[0178]

[0179]

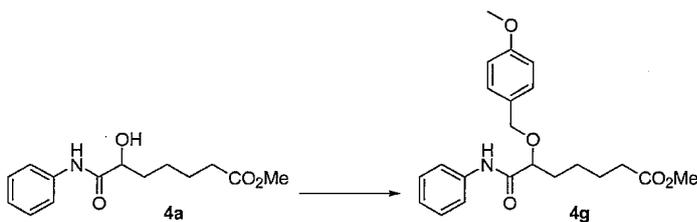
(±)-6-벤질옥시-6-페닐카바모일 헥산산 메틸 에스테르 (4f). 에테르 4f는 알콜 4a(250 mg, 0.94 mmol), 벤질 브로마이드(1.12 mL, 9.40 mmol) 및 무수 DMF(1.20 mL) 중 Ag_2O (261 mg, 1.13 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 2A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(7:3 헥산/EtOAc)하여, 순수한 *O*-벤질 에테르 4f(135 mg)를 얻은 노란색 오일로서 40% 수율로 단리하였다: 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.45-7.29 (m, 7H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (dd, J = 6.4, 4.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.34 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.51 (m, 2H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 174.4, 171.2, 137.7, 137.3, 129.5, 129.2 (2C), 128.8 (2C), 128.6 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 80.7, 73.5, 52.0, 34.3, 32.9, 25.1, 24.9. MS (ESI) m/z : 356.3 (M+1).



[0180]

[0181]

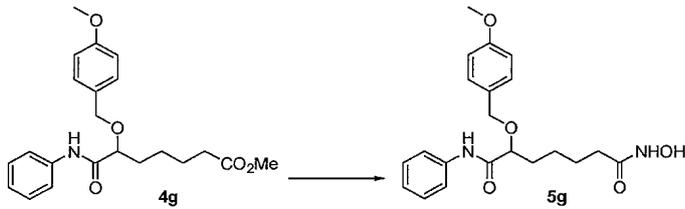
(±)-2-벤질옥시헵탄디오산 7-히드록시아미드 1-페닐아미드 (5f). 히드록삼산 5f는 상응하는 메틸 에스테르 4f로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 73% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 11.57 분. 1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43-7.28 (m, 7H) 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 2H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 171.6 (2C), 137.4, 137.3, 129.5, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.6 (2C), 125.1, 120.3 (2C), 80.5, 73.5, 32.4, 32.0, 25.2, 24.5. HRMS (ES+) $C_{20}H_{24}N_2O_4$ calcd for [MH]⁺ 357.18088, found 357.18049.



[0182]

[0183]

(±)-6-(4-메톡시벤질옥시)-6-페닐카바모일 헥산산 메틸 에스테르 (4g). 에테르 4g는 45°C에서 알콜 4a(300 mg, 1.13 mmol), *p*-메톡시벤질 브로마이드(새로 제조한 톨루엔 중 2 M 용액, 5.65 mL) 및 Ag_2O (311 mg, 1.34 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 2A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 9:1~6:4 헥산/EtOAc)하여 순수한 *p*-메톡시벤질 에테르 4g(131 mg)를 얻은 노란색 오일로서 30% 수율로 단리하였다: 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 7.0, 4.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.50 (m, 2H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 174.4, 171.4, 160.2, 137.7, 130.3 (2C), 129.5 (2C), 129.4, 124.9, 120.0 (2C), 114.6 (2C), 80.4, 73.3, 55.8, 52.0, 34.3, 32.9, 25.0, 24.9. MS (ESI) m/z : 386.1 (M+1).



[0184]

[0185]

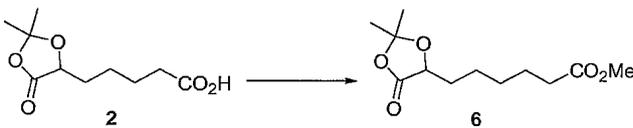
(±)-2-(4-메톡시벤질옥시)헵탄디오산 7-히드록시아미드 1-페닐아미드 (5g). 히드록삼산 5g는 상응하는 메틸 에스테르 4g로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 65% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 11.51분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.09 (t, J = 7.3, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.48 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.8 (2C), 160.2, 137.5, 130.3 (2C), 129.5 (2C), 129.3, 125.1, 120.2 (2C), 114.6 (2C), 80.1, 73.2, 55.8, 32.7, 32.5, 25.2, 24.6. HRMS (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 387.19145, found 387.18975.

[0186]

실시예 2

[0187]

라세미 8 탄소 장쇄 ω -알콕시 유도체의 제조



[0188]

[0189]

(±)-6-(2,2-디메틸-5-옥소-[1,3]디옥솔란-4-일)헥산산 메틸 에스테르 (6). 아르곤 하에서 CH_2Cl_2 (13 mL) 중 부분 보호된 카르복실산 2 (0.50 g 규모 반응, 2.31 mmol)의 용액에, SOCl_2 (1.67 mL, 23.10 mmol) 및 무수 DMF의 촉매량 (36 μl , 0.46 mmol)을 -10°C 에서 부가하였다. 얻어진 용액을 30분간 교반하면서 실온으로 승온시켰다. 용매 및 과량의 SOCl_2 를 감압하에서 제거하고 잔류물을 무수 Et_2O (2.5 mL)에 용해시켰다. -50°C 로 냉각시킨 후, Et_2O 중 디아조메탄의 새롭게 증류한 용액을 진한 노란색이 유지될때까지 강하게 교반하면서 백색 현탁물에 조심스럽게 부가하였다. 혼합물을 실온으로 승온시키면서 3시간 동안 연속 교반하였다. 강하게 교반하여 과량의 디아조메탄을 제거한 후, 용매를 감압하에 제거하고 얻어진 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (7:3 헥산/ EtOAc)를 통해 정제하였다. 이렇게 하여 디아조메탄 중간체 (478 mg)를 노란색 오일로서 86% 수율 (2로부터 산출)로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.27 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 241.1 ($\text{M}+1$), 263.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0190]

이 디아조메탄 중간체 (0.40 mg, 1.67 mmol) 및 Et_3N (0.47 mL, 3.34 mL)을 무수 MeOH (11.30 mL)에 용해하고, 다음으로 빛을 차단하면서 아르곤 분위기하에서 -25°C 로 냉각시켰다. 은 벤조에이트 (38 mg, 0.17 mmol)를 서서히 점적하고 얻어진 혼합물을 1시간 동안 실온으로 승온시켰다. 실온에 도달하면 반응물을 곧바로 NH_4Cl (aq, sat.)로 급냉하고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 건조 (MgSO_4), 증발시키고 플래시 크로마토그래피 (75:25 헥산/ EtOAc)하여 무색 오일로서 재배열된 메틸 에스테르 6을 0.40 g (99% 수율)로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.40 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.52-1.35 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174.5, 173.7, 110.8, 74.4, 51.9, 34.3, 31.7, 29.1, 27.6, 26.2, 25.1, 24.9. MS (ESI) m/z : 245.1 ($\text{M}+1$).



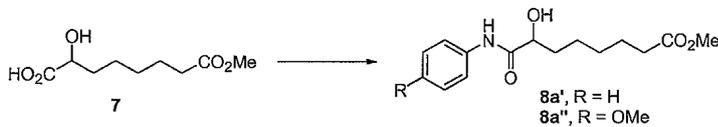
[0191]

[0192]

(±)-2-히드록시옥탄디오산 8-메틸 에스테르 (7). 완전하게 보호된 히드록시 이산 6(1.20 g, 4.9 mmol)을 10.0 mL의 70% 수성 아세트산에 현탁하고, 60°C에서 교반하였다. 이 온도에서 2시간 이후, 반응이 완결된 것으로 판단하고(TLC로 모니터링함), 물(30 mL)을 부가하여 급냉한 후 EtOAc로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조(MgSO₄), 여과하고 진공 농축하여 부분 탈보호된 2-히드록시 산 7(0.98 g, 98%)을 얻고 이를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다. 무색 오일: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.50 (b, 1H), 4.29 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.57-1.33 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 179.8, 175.0, 70.5, 52.1, 34.3, 34.2, 29.1, 25.1, 24.8. MS (ESI) m/z: 205.1 (M+1), 227.1 (M+Na⁺).

[0193]

[0194]



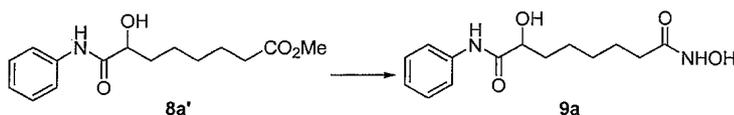
(±)-7-히드록시-7-페닐카바미드헵탄산 메틸 에스테르 (8a') 및 (±)-7-히드록시-7-(4-메톡시페닐카바미드)헵탄산 메틸 에스테르 (8a'') 아닐리드 8a'은 2-히드록시 산 7(0.90 g, 4.4 mmol), *N*-설피닐아닐린(0.86 g, 6.16 mmol) 및 CH₂Cl₂(6.0 mL) 중 1,2,4-트리아졸(0.43 g, 6.16 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 1A)에 따라서 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 7:3~1:1 헥산/EtOAc)하여, 순수한 8a'(1.06 g)을 연한 노란색 고체로서 86% 수율로 회수하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.59 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.36 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 7.15 (t, J= 7.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J= 7.6, 3.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (b, 1H), 2.35 (t, J= 7.4, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 3H), 1.57-1.40 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.9, 172.2, 137.7, 129.5 (2C), 124.9, 120.4 (2C), 72.8, 52.0, 34.9, 34.3, 29.0, 25.0, 24.9. MS (ESI) m/z: 280.1 (M+1), 302.1 (M+Na⁺).

[0195]

아닐리드 8a''은 2-히드록시 산 7(0.90 g, 4.4 mmol), *N*-설피닐아니시딘(1.05 g, 6.16 mmol) 및 CH₂Cl₂(6.0 mL) 중 1,2,4-트리아졸(0.43 g, 6.16 mmol)로부터 일반적인 과정(방법 1A)에 따라서 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 7:3~1:1 헥산/EtOAc)하여, 순수한 8a''(0.98 g)을 비정질 노란색 고체로서 72% 수율로 회수하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.48 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.23 (dd, J= 7.8, 3.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.71 (b, 1H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.37 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.1, 171.3, 156.1, 130.0, 121.1 (2C), 113.8 (2C), 71.9, 55.1, 51.2, 34.1, 33.5, 26.3, 24.2 (2C). MS (ESI) m/z: 310.1.

[0196]

[0197]



(±)-2-히드록시옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 (9a). 히드록삼산 9a는 상응하는 메틸 에스테르 8a'로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 70% 수율로 제조하였다. 백색 고체: HPLC t_R = 3.81 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.58 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 7.32 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.11, (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 2.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.55-32 (m, 4H).

¹³C-NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ 174.6, 172.0, 138.0, 128.8 (2C), 124.6, 120.5 (2C), 72.1, 34.6, 32.7, 28.9, 25.7, 24.8. HRMS (ES+) C₁₄H₂₀N₂O₄ calcd for [MH]⁺ 281.14958, found 281.14967.



[0198]

[0199]

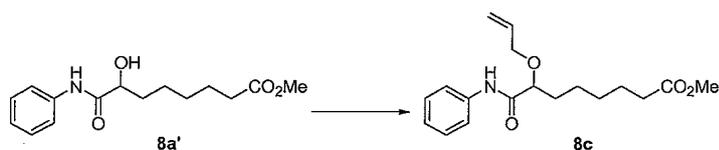
(±)-7-메톡시-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 (8b). 에테르 8b는 알콜 8a'(250 mg, 0.90 mmol), 메틸 요오다이드(1.40 mL, 22.50 mmol) 및 무수 MeCN (1.20 mL) 중 Ag₂O(0.25 g, 1.08 mmol)로부터 출발하여 환류 온도 하에서 일반적인 과정(방법 2A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 7:3~1:1 헥산/EtOAc)를 통해 정제하여, 순수한 O-메틸 에테르 8b(197 mg)를 무색 오일로서 74% 수율로 회수하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 174.6, 171.2, 137.7, 129.5 (2C), 124.8, 120.0 (2C), 83.0, 58.9, 51.9, 34.4, 32.6, 29.3, 25.2, 24.8. MS (ESI) m/z: 294.2 (M+1), 316.2 (M+Na⁺).



[0200]

[0201]

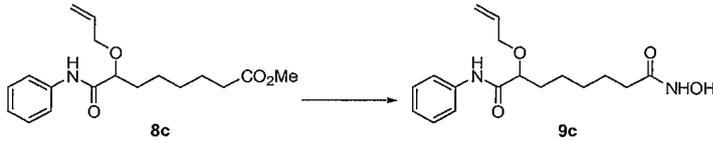
(±)-2-메톡시옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 (9b). 히드록삼산 9b는 상응하는 메틸 에스테르 8b로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 79% 수율로 제조하였다. 무색 오일(79% 수율): HPLC t_R = 4.39 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.39 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 171.9, 171.7, 137.5, 129.5 (2C), 125.1, 120.3 (2C), 82.7, 58.9, 32.9, 32.4, 28.8, 25.4, 24.4. HRMS (ES+) C₁₅H₂₂N₂O₄ calcd for [MH]⁺ 295.16523, found 295.16582.



[0202]

[0203]

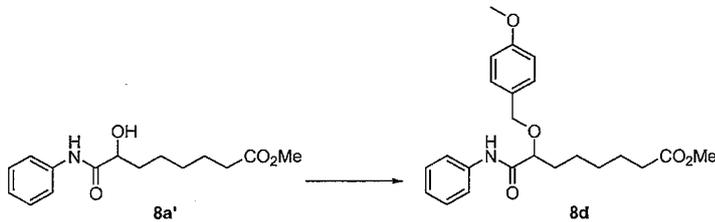
(±)-7-알릴옥시-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 (8c). 에테르 8c는 알콜 8a'(250 mg, 0.90 mmol), 알릴 요오다이드(2.05 mL, 22.50 mmol) 및 무수 MeCN(1.4 mL) 중 Ag₂O(0.25 g, 1.08 mmol)로부터 출발하여 45°C에서 일반적인 과정(방법 2A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~6:4 헥산/EtOAc) 정제를 통해 순수한 O-알릴 에테르 8c(230 mg)를 연한 노란색 오일로서 80% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4, 1H), 5.96 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.30 (ddt, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 5.6, 1.3 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 6.8, 4.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84, (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.56-1.32 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 174.6, 171.4, 137.7, 134.1, 129.5 (2C), 124.9, 120.0 (2C), 118.7, 80.6, 72.2, 52.0, 34.4, 33.1, 29.3, 25.2, 25.0. MS (ESI) m/z: 320.3 (M+1), 342.3 (M+Na⁺).



[0204]

[0205]

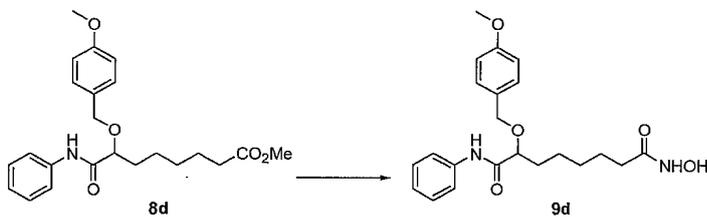
(±)-2-알릴옥시옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 (9c). 히드록삼산 9c는 상응하는 메틸 에스테르 8c로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 98% 수율로 제조하였다. 무색 오일: HPLC t_R = 5.17 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00 (ddt, J = 17.1, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.8 (2C), 137.5, 134.0, 129.5 (2C), 125.0, 120.2 (2C), 118.9, 80.3, 72.2, 33.0, 32.8, 28.8, 25.4, 24.6. HRMS (ES+) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 321.18088, found 321.18094.



[0206]

[0207]

(±)-7-(4-메톡시벤질옥시)-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 (8d). 에테르 8d는 촉매 $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1 μl , 9 x 10~3 mmol) 존재하에서 1.3 mL Et_2O 중 250 mg 알콜 8a' (0.90 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 2B)에 따라서 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~7:3 헥산/ EtOAc)로 정제하여, 순수한 *p*-메톡시벤질 에테르 8d(140 mg)를 얻은 노란색 오일로서 39% 수율로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.32 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.7, 159.3, 136.9, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 124.0, 119.2 (2C), 113.6 (2C), 79.7, 72.4, 55.0, 51.1, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.3. MS (ESI) m/z : 400.1 (M+1).

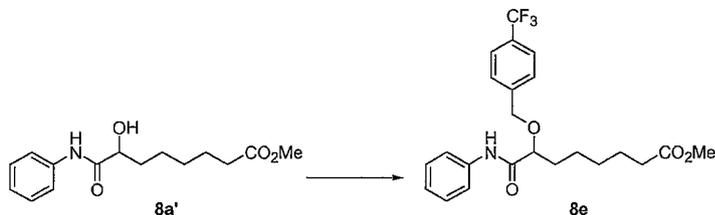


[0208]

[0209]

(±)-2-(4-메톡시벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 (9d). 히드록삼산 9d는 상응하는 메틸 에스테르 8d로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 99% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 14.03 분. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO , 400 MHz) δ 10.34 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.40-1.80 (m, 4H). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.4, 2H), 1.77 (m, 2H),

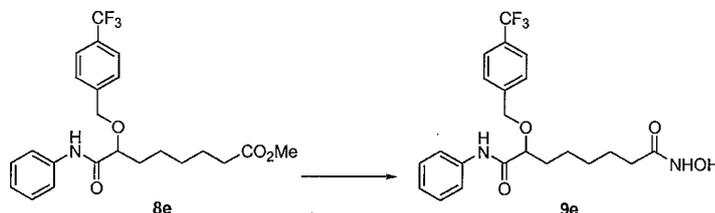
1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.1, 169.1, 158.9, 138.7, 129.9, 129.7 (2C), 128.7 (2C), 123.6, 119.9 (2C), 113.7 (2C), 79.5, 70.9, 55.1, 32.7, 32.3, 28.4, 25.1, 24.7. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.0, 170.9, 159.3, 136.7, 129.6 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 124.2, 119.3 (2C), 113.8 (2C), 79.3, 72.4, 55.0, 33.6, 32.1, 27.9, 24.6, 23.8. HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 401.20710, found 401.20598.



[0210]

[0211]

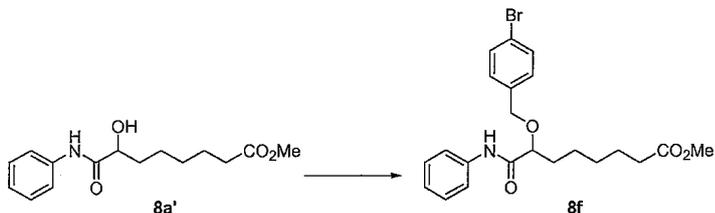
(±)-7-페닐카바모일-7-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)헵탄산 메틸 에스테르 (8e). 에테르 8e는 알콜 8a' (250 mg, 0.90 mmol), *p*-트리플루오로메틸벤질 브로마이드 (1.08 g, 4.50 mmol) 및 무수 톨루엔 (5.0 mL) 중 Ag_2O (313 mg, 1.35 mmol)로부터 출발하여 50°C에서 일반적인 과정(방법 2A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 8:2~6:4 헥산/EtOAc)하여, 순수한 *O*-벤질 에테르 8e (146 mg)를 얻은 노란색 오일로서 37% 수율로 얻었다: ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.1, 140.6, 136.7 (2C), 128.8 (2C), 127.6 (2C), 125.3 (2C), 124.3, 119.3 (3C), 80.5, 71.7, 51.2, 33.5, 32.2, 28.4, 24.3, 24.1. MS (ESI) m/z : 438.1 (M+1).



[0212]

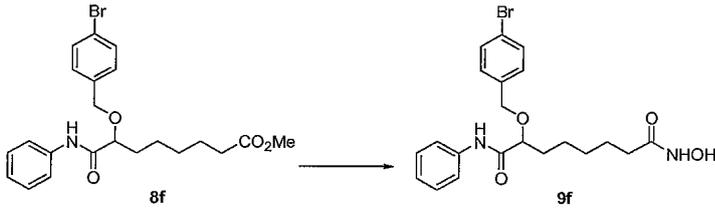
[0213]

(±)-2-(4-트리플루오로메틸벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1- 페닐아미드 (9e). 히드록삼산 9e는 상응하는 메틸 에스테르 8e에서 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 99% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 6.15 분. ^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.09 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.37 (m, 2H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.6 (2C), 140.5, 136.5 (2C), 128.7 (2C), 127.6 (2C), 125.3 (2C), 124.5, 119.5 (3C), 80.2, 71.7, 32.0 (2C), 28.0, 24.5, 2380. HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 439.18392, found



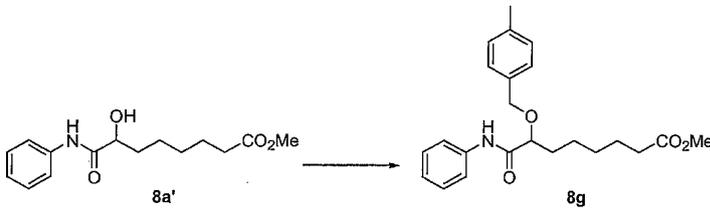
[0214]

[0215] (±)-7-(4-브로모벤질옥시)-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 (8f). 에테르 8f는 알콜 8a'(250 mg, 0.90 mmol), *p*-브로모벤질 브로마이드(1.12 g, 4.50 mmol) 및 무수 DMF(1.7 mL) 중 Ag₂O(417 mg, 1.80 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 2A)에 따라 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 9:1~75:25 헥산/EtOAc)하여, 순수한 *O*-벤질 에테르 8f(206 mg)를 얻은 노란색 오일로서 51% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.36 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.17 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.2, 136.8, 135.6, 131.5 (2C), 129.3 (2C), 128.7 (2C), 124.2 (2C), 119.2 (2C), 80.2, 71.8, 51.2, 33.6, 33.2, 28.5, 24.4, 24.2. MS (ESI) m/z: 450.2 (M+2).



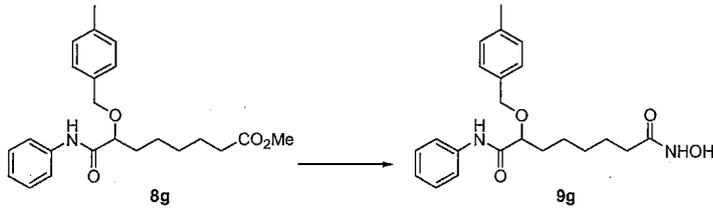
[0216]

[0217] (±)-2-(4-브로모벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 (9f). 히드록삼산 9f은 상응하는 메틸 에스테르 8f로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 99% 수율로 제조하였다. 얻은 노란색 오일: HPLC *t_R* = 6.06 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.09 (t = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.8 (2C), 136.6, 135.5, 131.5 (2C), 129.4 (2C), 128.7 (2C), 124.4, 122.0, 119.4 (2C), 79.9, 71.8, 32.0 (2C), 27.9, 24.6, 23.8. HRMS (ES+) C₂₁H₂₅BrN₂O₄ calcd for [MH]⁺ 449.10705, found 449.10799.



[0218]

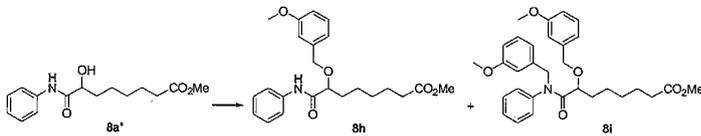
[0219] (±)-7-(4-메틸벤질옥시)-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 (8g). 에테르 8g는 알콜 8a'(250 mg, 0.90 mmol), *p*-메틸벤질 브로마이드(0.91 g, 4.50 mmol) 및 무수 DMF (1.7 mL) 중 Ag₂O(313 mg, 1.35 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 2A)에 따라서 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 9:1~6:4 헥산/EtOAc)하여, 순수한 *O*-벤질 에테르 8g(86 mg)를 얻은 노란색 오일로서 25% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29-7.14 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 6.9, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.7, 137.9, 137.0, 133.5, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 127.9 (2C), 124.1, 119.2 (2C), 79.9, 72.6, 51.2, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.2, 20.9. MS (ESI) m/z: 384.1 (M+1).



[0220]

[0221]

(±)-2-(4-메틸벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 (9g). 히드록삼산 9g는 상응하는 메틸 에스테르 8g로부터 출발하여 일반적인 과정 7A에 따라서 99% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 5.99 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.1 (2C), 137.9, 136.7, 133.5, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 127.9 (2C), 124.3, 119.4 (2C), 79.7, 72.6, 32.0, 27.9, 24.6, 23.8, 20.9 (2C). HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ calcd for $[\text{MH}]^+$



[0222]

[0223]

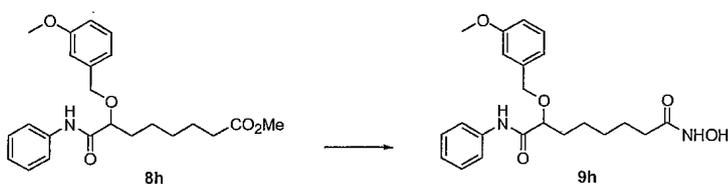
(±)-7-(3-메톡시벤질옥시)-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 (8h) 및 (±)-7-(3-메톡시-벤질옥시)-7-[(3-메톡시벤질) 페닐-카바모일] 헵탄산 메틸 에스테르 (8i). 에테르 8h 및 8i는 일반적인 과정(방법 2A)에 따라서 알콜 8a'(250 mg, 090 mmol), *m*-메톡시벤질 브로마이드(0.91 g, 4.50 mmol) 및 무수 DMF(1.7 mL) 중 Ag_2O (313 mg, 1.35 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 9:1~6:4 헥산/EtOAc)하여, 순수한 *o*-벤질 및 *N,o*-디벤질 에테르 8h(184 mg) 및 8i(112 mg)를 각각 51% 및 24% 수율로 단리하였다:

[0224]

8h, 연한 노란색 오일: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92, (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 6.9, 4.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 159.5, 138.1, 136.9, 129.5, 128.7 (2C), 124.1, 119.9, 119.2 (2C), 113.3 (2C), 80.1, 72.6, 54.9, 51.1, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.2. MS (ESI) m/z : 400.2 (M+1).

[0225]

8i, 연한 노란색 오일: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 121-1.4% (m, 5H), 6.85-6.76 (m, 8H), 4.93 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.20 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) (5.173.8, 171.5, 159.3 (2C), 140.7, 139.2, 138.5, 129.1 (2C), 129.0, 128.9, 128.2 (2C), 127.8, 120.9, 119.7 (2C), 113.7, 113.1, 112.6, 74.7, 70.7, 54.8 (2C), 52.9, 51.1, 33.5, 32.1, 28.1, 24.5, 24.3. MS (ESI) m/z : 520.2 (M+1).

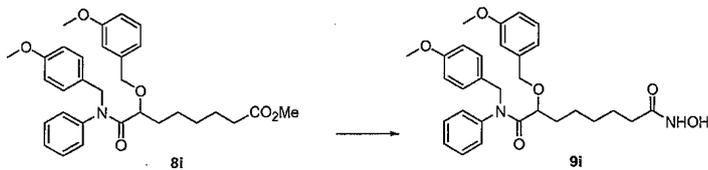


[0226]

[0227]

(±)-2-(3-메톡시벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 (9h). 히드록삼산 9h는 일반적인 과정 7A

에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 8h로부터 출발하여 75% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 5.59 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.9 (2C), 159.5, 138.1, 136.7, 129.5, 128.7 (2C), 124.3, 120.0, 119.4 (2C), 113.4, 113.3, 79.8, 72.6, 55.0, 32.0 (2C), 27.9, 24.6, 23.8. HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 401.20710, found 401.20565.



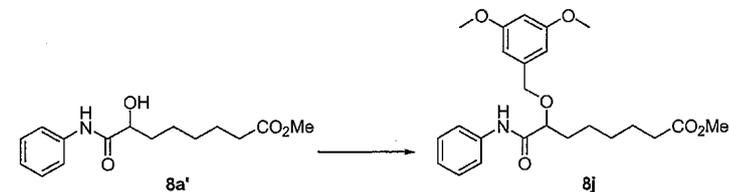
[0228]

[0229]

(±)-2-(3-메톡시벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-[(3-메톡시벤질)페닐아미드] (9i). 히드록삼산 9i는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 8i로부터 출발하여 86% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 6.07 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 132-121 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 4H), 6.76 (m, 2H), 4.98 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.8, 170.5, 159.2 (2C), 140.4, 139.0, 138.2, 129.2 (2C), 129.1, 129.0, 128.1 (2C), 128.0, 120.9, 119.8 (2C), 113.9, 113.0, 112.9, 74.8, 70.8, 54.9, 54.8, 53.0, 32.0, 31.8, 27.9, 24.5, 24.2. HRMS (ES+) $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 521.26461, found 521.26331.

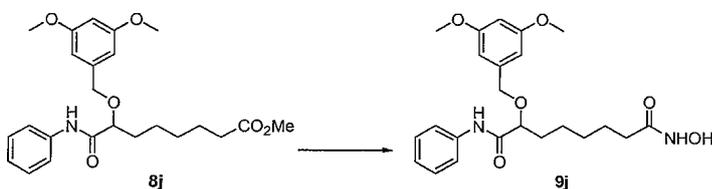
[0230]

[0231]



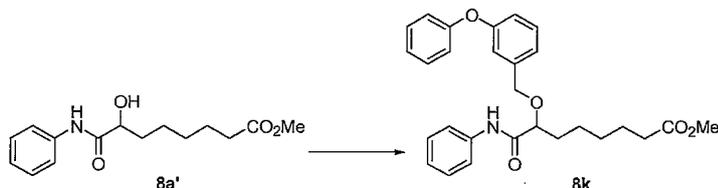
(±)-7-(3,5-디메톡시-벤질옥시)-7-페닐카바모일-헵탄산 메틸 에스테르 (8j). 에테르 8j는 일반적인 과정(방법 2A)에 따라서, 알콜 8a'(250 mg, 0.90 mmol), 3,5-디메톡시벤질 브로마이드(1.04 g, 4.50 mmol) 및 무수 DMF(1.7 mL) 중 Ag_2O (417 mg, 1.80 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 9:1~6:4 헥산/EtOAc)하여, 순수한 *o*-벤질 에테르 8j(128 mg)를 노란색 오일로서 33% 수율로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.45 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.99 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 160.7 (2C), 138.9, 136.9, 128.7 (2C), 124.1, 119.2 (2C), 105.5 (2C), 99.6, 80.1, 72.6, 55.0 (2C), 51.1, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.3. MS (ESI) m/z : 430.1 ($\text{M}+1$), 452.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0232]



[0233]

(±)-2-(3,5-디메톡시벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 (9j). 히드록삼산 9j는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 8j로부터 출발하여 68% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 5.64 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.42 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.09 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.9 (2C), 160.7 (2C), 138.9, 136.7 128.7 (2C), 124.3, 119.4 (2C), 105.6 (2C), 99.6, 79.9, 72.6, 55.1 (2C), 32.1 (2C), 27.9, 24.6, 23.9. HRMS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 431.21766, found 431.21790.



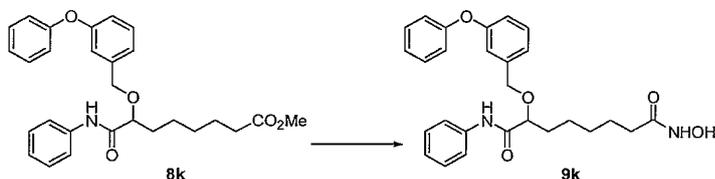
[0234]

[0235]

(±)-7-(3-펜옥시벤질옥시)-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 (8k). 에테르 8k는 일반적인 과정(방법 2A)에 따라서, 알콜 8a'(250 mg, 0.90 mmol), *m*-펜옥시벤질 브로마이드(1.18 g, 4.50 mmol) 및 무수 DMF (1.7 mL) 중 Ag_2O (313 mg, 1.35 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 9:1~7:3 헥산/EtOAc)하여, 순수한 *o*-벤질 에테르 8k(100 mg)를 연한 노란색 오일로서 24% 수율로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.15-7.13 (m, 4H), 7.05-7.03 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 6.7, 4.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 157.5, 156.4, 138.6, 136.8, 129.7, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 124.1, 123.3, 122.1, 119.2 (2C), 118.8 (2C), 118.1, 117.5, 80.2, 72.2, 51.1, 33.6, 32.2, 28.5, 24.4, 24.2. MS (ESI) m/z : 462.2 (M+1).

[0236]

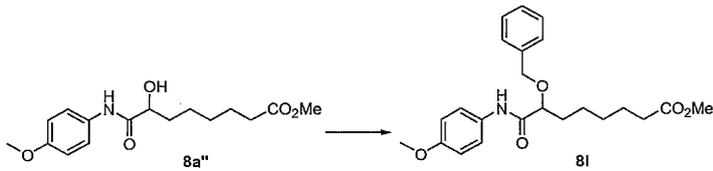
3-펜옥시벤질 브로마이드. 18.7 mL 무수 CH_2Cl_2 중 3-펜옥시벤질 알콜(2.09 g, 10.0 mmol)을 0°C에서 CH_2Cl_2 (4.70 mL) 중 PBr_3 (0.35 mL, 3.80 mmol)의 용액으로 처리하고 이 용액을 30분 동안 실온에 도달하게 두었다. 반응물을 포화된 수성 NaHCO_3 로 급냉시키고 Et_2O 로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO_4), 진공 농축시키고 플래시 크로마토그래피(헥산/EtOAc(8:2))로 정제하여 무색 오일로서 1.98 g 브로마이드를 얻었다(72% 수율). 스펙트럼 분석 결과는 보고된 결과와 일치하였다(Surman, M.D; MulvHill, M.J. J. Org. Chem. 2002, 67, 4115-4121).



[0237]

[0238]

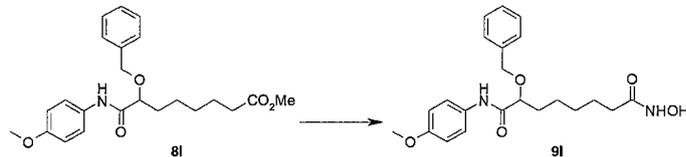
(±)-2-(3-펜옥시벤질옥시)-옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 (9k). 히드록삼산 9k는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 8k로부터 출발하여 99% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 6.52 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 5H), 7.16-7.11 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 3H), 4.68 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.7 (2C), 157.4, 156.4, 138.6, 136.6, 129.8, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 124.3, 123.3, 122.2, 119.4 (2C), 118.8 (2C), 118.1, 117.6, 79.9, 72.2, 32.0 (2C), 27.9, 24.5, 23.7. HRMS (ES+) $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ calcd for $[\text{MH}]^+$



[0239]

[0240]

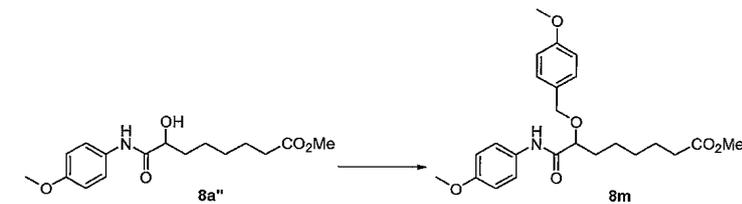
(±)-7-벤질옥시-7-(4-메톡시페닐카바모일)헵탄산 메틸 에스테르 (8l). 에테르 8l은 일반적인 과정(방법 2A)에 따라서, 알콜 8a''(250 mg, 0.81 mmol), 벤질 브로마이드(0.48 mL, 4.04 mmol) 및 무수 DMF(1.50 mL) 중 Ag₂O(0.38 g, 1.62 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 여과 및 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 9:1~7:3 헥산/EtOAc)하여, 순수한 *o*-벤질 에테르 8l을 얻은 노란색 오일로서 41% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.46 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 5H), 6.89 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.99 (dd, J= 6.9, 4.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.2, 156.1, 136.6, 130.1, 128.4 (2C), 128.0, 127.7 (2C), 120.9 (2C), 113.8 (2C), 80.0, 72.7, 55.1, 51.1, 33.6, 32.3, 28.5, 24.4, 24.2. MS (ESI) *m/z*: 400.1 (M+1).



[0241]

[0242]

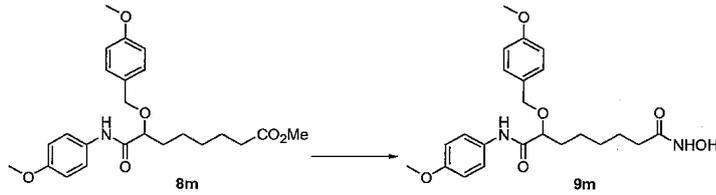
(±)-2-벤질옥시옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-[(4-메톡시페닐)-아미드] (9l). 히드록삼산 9l은 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 8l로부터 출발하여 80% 수율로 제조하였다. 얻은 노란색 오일(80% 수율): HPLC *t_R* = 5.50 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.46 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 7.44-7.30 (m, 5H), 6.91 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J= 11.8 Hz, 1H), 3.94 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.62 (m 2H), 1.45 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 170.8, 170.6, 156.2, 136.6, 129.8, 128.4 (2C), 128.0, 127.8 (2C), 121.2 (2C), 113.8 (2C), 79.7, 72.7, 55.1, 32.0 (2C), 27.8, 24.5, 23.7. HRMS (ES+) C₂₂H₂₈N₂O₅ calcd for [MH]⁺ 401.20710, found 401.20668.



[0243]

[0244]

(±)-7-(4-메톡시벤질옥시)-7-(4-메톡시페닐카바모일)헵탄산 메틸 에스테르 (8m). 에테르 8m은 일반적인 과정 (방법 2B)에 따라서, 촉매 BF₃·Et₂O(1 μl, 8 x 10⁻³ mmol) 존재하에 1.2 mL Et₂O 중 250 mg 알콜 8a''(0.81 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 8:2~4:6 헥산/EtOAc) 정제하여, 순수한 *p*-메톡시벤질 에테르 8m을 얻은 노란색 오일로서 35% 수율로 제조하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.46 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 19.1, 8.3 Hz, 4H), 4.56 (s, 2H), 3.96 (dd, J= 6.9, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.30 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.32 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 159.3, 156.1, 130.1, 129.5 (2C), 128.7, 120.9 (2C), 113.8 (2C), 113.7 (2C), 79.7, 72.4, 55.1, 55.0, 51.1, 33.6, 32.4, 28.5 24.4, 24.3. MS (ESI) *m/z*: 430.2 (M+1).



[0245]

[0246]

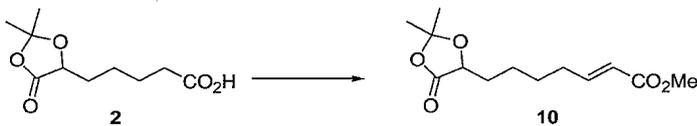
(±)-2-(4-메톡시벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-[(4-메톡시페닐)아미드] (9m). 히드록삼산 9m은 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 8m으로부터 출발하여 99% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC t_R = 5.59 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.94-6.89 (m, 4H), 4.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.08 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.33 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.8 (2C), 159.3, 156.2, 129.8, 129.5 (2C), 128.7, 121.1 (2C), 113.8 (4C), 79.3, 72.4, 55.1, 55.0, 32.1 (2C), 27.9, 24.6, 32.8. HRMS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 431.21766, found 431.21643.

[0247]

실시예 3

[0248]

9 탄소 장쇄를 갖는 라세미 ω-알콕시 유도체



[0249]

[0250]

(±)-7-(2,2-디메틸-5-옥소-[1,3]디옥솔란-4-일)헵트-2-엔산 메틸 에스테르 (10). 아르곤 분위기하에서, $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (8.3 mL, THF 중 2.0 M 용액)를 0°C에서 THF (155 mL) 중 카복실산 2 (1.80 g, 8.3 mmol)의 용액에 점적하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 10°C 보다 낮은 온도에서 교반한 후, 0°C에서 MeOH를 서서히 부가하여 급냉시키고 진공 농축하였다. 잔류물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 에 용해시키고 수층을 추가의 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 모든 배합된 유기 추출물을 건조(MgSO_4), 여과 및 진공 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(6:4 헥산/EtOAc)로 정제하여 알콜 중간체(1.46 g)를 무색 오일로서 87% 수율로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.41, (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.95-1.70 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.64-1.40 (m, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.8, 110.9, 74.5, 63.2, 32.9, 31.9, 27.6, 26.2, 25.8, 25.1. MS (ESI) m/z : 203.1 (M+1).

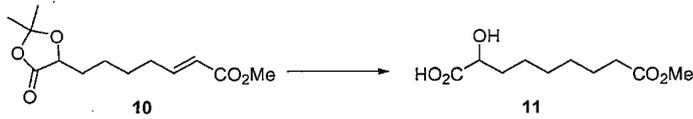
[0251]

CH_2Cl_2 (10 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (1.75 mL, 20.1 mmol)의 용액에 -78°C에 아르곤 하에서 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 디메틸설폭사이드(DMSO) (1.9 mL, 26.8 mmol)의 용액을 점적하였다. 10분 후, CH_2Cl_2 (38 mL) 중 상기 알콜 중간체 (1.35 g, 6.7 mmol)의 용액을 점적하였다. 이 반응 혼합물을 -78°C에서 30분간 교반한 후, Et_3N (9.34 mL, 67.0 mL)을 부가하고 30분간 교반하였다. 2시간 동안 실온으로 승온시킨 후, 톨루엔(30 mL)을 부가하고, 이 혼합물을 여과 및 진공 농축시켰다. 미정제 잔류물에 대해서 플래시 크로마토그래피 정제(7:3 헥산/EtOAc)를 수행하였다. 순수한 알데히드 중간체(1.32 g, 98%)를 무색 오일로서 회수하였다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 2.50 (dt, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.57-1.45 (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 202.6, 173.4, 110.9, 74.3, 44.0, 31.6, 27.6, 26.1, 24.9, 22.0. MS (ESI) m/z : 201.1 (M+1).

[0252]

CH_2Cl_2 (60 mL) 중 상기 알데히드 중간체(1.25 g, 6.2 mmol)의 교반 용액에, 실온에서 교반하면서 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_2\text{tBu}$ (3.11 g, 9.3 mmol)를 부가하였다. 얻어진 용액을 4시간 동안 교반한 후 증발시켜 건조하였다. 미정제물은 플래시 크로마토그래피(8:2 헥산/EtOAc)로 정제하여 불포화 메틸 에스테르 10(1.54 g)을 단독 *trans*

이성질체로서 96% 수율로 얻었다. 무색 오일: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.97 (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H), 5.85 (dt, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 7.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.56-1.46 (m, 7H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.6, 167.5, 149.4, 121.6, 110.9, 74.4, 51.9, 32.4, 31.7, 28.0, 27.6, 26.2, 24.9. MS (ESI) m/z : 257.1 (M+1), 279.1 (M+Na $^+$).



[0253]

[0254]

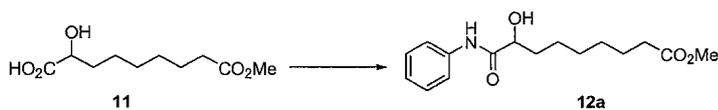
(±)-2-히드록시노난디오산 9-메틸 에스테르 (11). 무수 MeOH 59 mL 중 상기 불포화 에스테르 중간체(1.50 g, 5.9 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (352 mg, 1.48 mmol)로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 동일 온도에서 15분간 교반한 후 NaBH_4 (114 mg, 2.95 mg)를 부가하였다. 30분 후에, 추가량의 NaBH_4 (856 mg, 1.48 mmol)를 부가하고 추가 10분간 이 반응물을 교반시켰다. 반응물을 NH_4Cl (aq, sat.)로 급냉시키고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 배합된 추출물을 건조(MgSO_4) 및 감압 농축하여 무색 오일로서 포화 중간체(1.50 g, 98%)를 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.38 (dd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.49-1.32 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173.8, 173.0, 110.0, 73.7, 51.1, 33.6, 31.0, 28.5, 28.4, 26.8, 25.4, 24.4, 24.3. MS (ESI) m/z : 259.1 (M+1), 281.1 (M+Na $^+$).

[0255]

상기 완전하게 보호된, 포화 중간체(1.40 g, 5.4 mmol)를 10 mL의 70% 수성 아세트산에 현탁하고 2시간 동안 60°C에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, H_2O 를 부가하고(28 mL), 이 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 모든 배합된 유기 추출물을 건조(MgSO_4), 여과 및 진공 농축하여 유성 잔류물로서 미정제물 11을 얻었으며 이를 추가 정제없이 사용하였다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.20 (b, 1H), 4.29 (dd, $J = 7.4, 4.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 3H), 1.52-1.31 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 179.9, 175.0, 70.6, 52.1, 34.5, 34.4, 29.3, 29.2, 25.2, 24.9. MS (ESI) m/z : 219.1 (M+1).

[0256]

[0257]

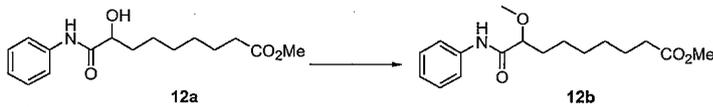


(±)-8-히드록시-8-페닐카바모일 옥탄산 메틸 에스테르 (12a). 아닐리드 12a는 일반적인 과정(방법 1A)에 따라서, 2-히드록시 산 11(1.05 g, 4.81 mmol), *N*-설피닐아닐린(0.94 g, 6.74 mmol) 및 1,2,4-트리아졸(0.47 g, 6.74 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 7:3~1:1 헥산 /EtOAc)하여, 순수한 12a(1.35 g)를 노란색 고체로서 96% 수율로 회수하였다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20 (b, 1H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.31-1.38 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 174.1, 171.6, 136.9, 128.7 (2C), 124.1, 119.4 (2C), 72.1, 51.2, 34.2, 33.6, 28.5 (2C), 24.3 (2C). MS (ESI) m/z : 294.2 (M+1), 316.2 (M+Na $^+$).

[0258]



[0259] (±)-2-히드록시노난디오산 9-히드록시아미드 1-페닐아미드 (13a). 히드록삼산 13a은 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 12a로부터 출발하여 74% 수율로 제조하였다. 백색 고체: HPLC t_R = 6.75 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 173.9, 171.2, 137.2, 128.1 (2C), 123.8, 119.8 (2C), 71.3, 33.9, 32.0, 28.4, 28.2, 24.9, 24.2. HRMS (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 295.16523, found 295.16543.



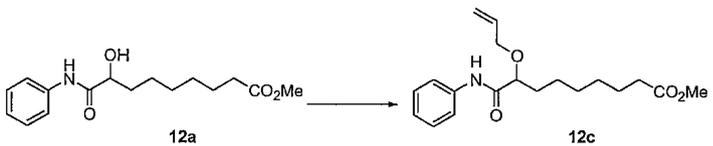
[0260]

[0261] (±)-8-메톡시-8-페닐카바모일옥탄산 메틸 에스테르 (12b). 에테르 12b는 일반적인 과정(방법 2A)에 따라서, 환류 온도 하에서 알콜 12a(250 mg, 0.85 mmol), 메틸 요오다이드(1.33 mL, 21.25 mmol) 및 무수 MeCN(1.20 mL) 중 Ag_2O (0.24 g, 1.02 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 8:2~6:4 헥산/EtOAc) 정제하여, *O*-메틸 에테르 12b(194 mg)를 무색 오일로서 74% 수율로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.9, 170.4, 136.9, 128.7 (2C), 124.0, 119.2 (2C), 82.3, 58.1, 51.1, 33.7, 31.9, 28.7, 28.6, 24.5, 24.1. MS (ESI) m/z : 308.2 ($\text{M}+1$), 330.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



[0262]

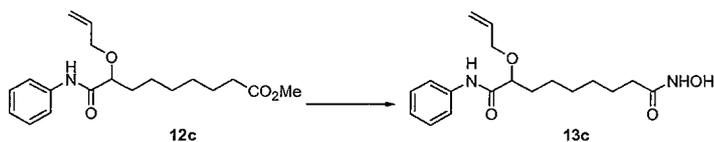
[0263] (±)-2-메톡시노난디오산 9-히드록시아미드 1-페닐아미드 (13b). 히드록삼산 13b는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 12b로부터 출발하여 85% 수율로 제조하였다. 무색 오일: HPLC t_R = 4.76 분. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.10 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.2, 170.9, 136.8, 128.7 (2C), 124.2, 119.4 (2C), 82.1, 58.2, 32.3, 31.7, 28.2, 28.1, 24.7, 23.8. HRMS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 309.18088, found 309.18072.



[0264]

[0265] (±)-8-알릴옥시-8-페닐카바모일옥탄산 메틸 에스테르 (12c). 에테르 12c는 일반적인 과정(방법 2A)에 따라서, 알콜 12a(250 mg, 0.85 mmol), 알릴 요오다이드 (1.94 mL, 21.30 mmol) 및 무수 MeCN(1.40 mL) 중 Ag_2O (0.24 g, 1.02 mmol)로부터 출발하여 45°C에서 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~7:3 헥산/EtOAc)로 정제하여, *O*-알릴 에테르 12c(193 mg)를 연한 노란색 오일로서 68% 수율로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.97 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H),

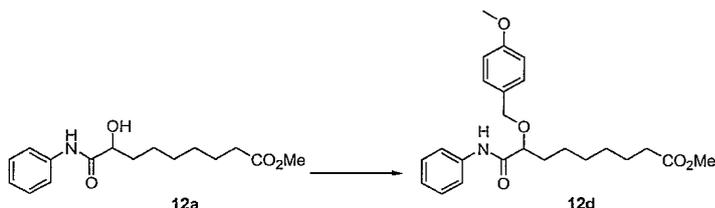
4.12 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.9, 170.6, 136.9, 133.3, 128.7 (2C), 124.0, 119.2 (2C), 117.9, 79.9, 71.4, 51.1, 33.7, 32.4, 28.7 28.6, 24.5, 24.4. MS (ESI) *m/z*: 334.1 (M+1).



[0266]

[0267]

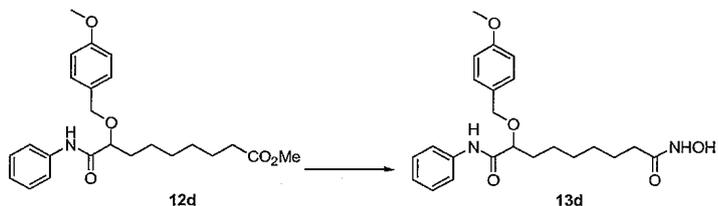
(±)-2-알릴옥시노난디오산 9-히드록시아미드 1-페닐아미드 (13c). 히드록삼산 13c는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 12c로부터 출발하여 85% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: HPLC *t_R* = 5.28 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.00 (ddt, J = 17.1, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.7, 6.0 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.10 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.1, 171.0, 136.7, 133.2, 128.7 (2C), 124.2, 119.4 (2C), 188.1, 79.7, 71.5, 32.3, 32.1, 28.2, 28.0, 24.7, 24.0. HRMS (ES+) C₁₈H₂₆N₂O₄ calcd for [MH]⁺ 335.19653, found 335.19653.



[0268]

[0269]

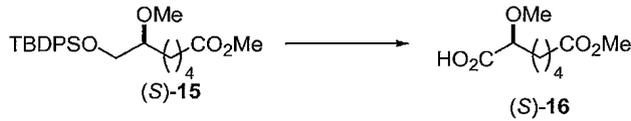
(±)-8-(4-메톡시-벤질옥시)-8-페닐카바모일옥탄산 메틸 에스테르 (12d). 에테르 12d는 일반적인 과정(방법 2 A)에 따라서, 알콜 12a(250 mg, 0.85 mmol) *p*-메톡시벤질 브로마이드(새로 제조한 톨루엔 중 2 M 용액, 10.63 mL) 및 Ag₂O(0.24 g, 1.02 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~7:3 헥산 /EtOAc)로 정제하여, 중간체 *p*-메톡시벤질 에테르 12d(112 mg)를 노란색 오일로서 31% 수율로 회수하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.9, 170.8, 159.3, 136.8, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 128.3, 124.0, 119.2 (2C), 113.7 (2C), 79.8, 72.4, 55.0, 51.1, 33.7, 32.5, 28.6 (2C), 24.5, 24.4. MS (ESI) *m/z*: 414.1 (M+1).



[0270]

[0271]

(±)-2-(4-메톡시벤질옥시)노난디오산 9-히드록시아미드 1-페닐아미드 (13d). 히드록삼산 13d는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 12d로부터 출발하여 75% 수율로 제조하였다. 노란색 오일: HPLC *t_R* = 6.03 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.34-1.29



[0278]

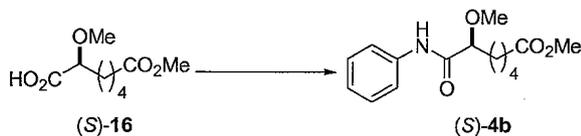
[0279]

2-(S)-메톡시헵탄디오산 7-메틸 에스테르 [(S)-16]. 실릴화 디올(S)-15(1.10 g, 2.33 mmol)을 아르곤하에서 무수 THF(23.3 mL)에 용해시키고 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF, THF 중 1.0 M 용액, 2.56 mL)를 0°C에서 서서히 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 출발 물질이 완전하게 소비될 때까지 TLC로 모니터링하였다. 2시간 후, 반응물을 NH₄Cl(aq, sat.)로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄) 및 진공 농축하여 미정제물을 얻고 이를 플래시 크로마토그래피(농도 구배 7:3~2:8 헥산/EtOAc)로 정제하였다. 탈보호된 알콜 중간체(0.36 g)를 무색 오일로서 80% 수율로 얻었다: $[\alpha]_D^{20} +17.3$ (c 0.9, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.68-3.65 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48 (dd, J= 11.6, 6.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.25 (ddd, J= 12.1, 6.0, 3.4 Hz, 1H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.17 (b, 1H), 1.68-1.32 (m, 6H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.7, 81.0, 63.3, 56.8, 51.2, 33.5, 29.6, 24.7, 24.5. MS (ESI) *m/z*: 191.1 (M+1).

[0280]

상기 알콜 중간체를 아세톤(19 mL)에 용해시키고 NaHCO₃(1.89 mL)의 15% 수용액을 0°C에서 부가한 후, 고체 NaBr(39 mg, 0.38 mmol) 및 TEMPO(6 mg, 0.04 mmol)를 부가하였다. 이어서 트리클로로이소시아누르산(TCCA, 0.88 g, 3.78 mmol)을 30분간 0°C에서 점적하였다. 상기 혼합물을 실온에 도달하게 두었으며 완료될 때까지(3시간) 교반한 후, 2-프로판올을 부가하였다. 이 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 진공 농축하였으며, H₂O에 용해시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)하고, 용매를 감압하여 제거하여 비정질 백색 고체로서 카르복실산 (S)-16을 얻었으며(0.35 g, 90% 수율), 이를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다: $[\alpha]_D^{20} -26.0$ (c 0.5, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.20 (b, 1H), 3.81 (dd, J= 7.2, 4.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.48 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 177 U, 173.7, 79.5, 58.0, 51.2, 33.4, 31.7, 24.1 (2C). MS (ESI) *m/z*: 205 .1 (M+1), 227.1 (M+Na⁺).

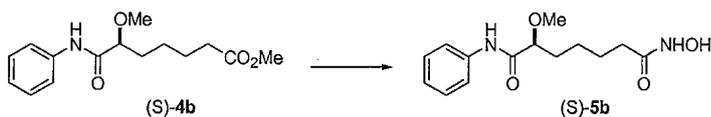
[0281]



[0282]

6-(S)-메톡시-6-페닐카바모일-헥산산 메틸 에스테르 [(S)-4b]. 아닐리드 (S)-4b를 일반적인 과정(방법 1B)에 따라서, 카르복실산 16, 아닐린(0.23 mL, 2.55 mmol), EDC(1.71 g, 8.93 mmol), HOBt(0.45 g, 3.32 mmol) 및 무수 CH₂Cl₂(9.0 mL) 중 DIEA(1.56 mL, 8.93 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(7:3 헥산/EtOAc) 정제하여, 순수한 아닐리드 (S)-4b(0.38 g)를 얻은 노란색 오일로서 79% 수율로 단리하였다: $[\alpha]_D^{20} -72.6$ (c 0.8, CHCl₃). ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 분석 결과는 라세미 4b에 대해 보고된 바와 일치하였다.

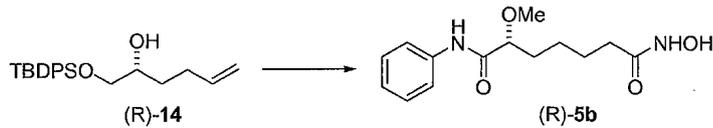
[0283]



[0284]

2-(S)-메톡시헵탄디오산 7-히드록시아미드 1-페닐아미드 [(S)-5b]. 히드록삼산 (S)-5b는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 (S)-4b로부터 출발하여 99% 수율로 제조하였다. 연한 노란색 오일: $[\alpha]_D^{20} -75.0$ ° (c 0.1, CHCl₃). ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 분석 결과는 라세미 5b에 대해 보고된 것과 일치하였다. HPLC *t_R* = 5.28

분. HRMS (ES+) C₁₄H₂₀N₂O₄ calcd for [MH]⁺ 281.14958, found 281.14932.



[0285]

[0286] 2-(*R*)-메톡시헵타디오산 7-히드록시아미드 1-페닐아미드 [(*R*)-5b]. 히드록삼산 (*R*)-5b는 거울상 이성질체 (*S*)-5b에 대해 앞서 기술한 과정에 따라서 알콜 (*R*)-14(Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Reynolds, D. J. Chem. Eur. J. Org. Chem. 2002, 8, 1621-1636)로부터 출발하여 제조하였다. 연한 노란색 오일: [α]_D²⁰ +74.7 (c 0.6, CHCl₃). ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR 분석 결과는 라세미 5b에 대해 보고된 것과 일치하였다. HPLC t_R = 4.00 분. HRMS (ES+) C₁₄H₂₀N₂O₄ calcd for [MH]⁺ 281.14958, found 281.14913.

[0287]

실시예 6

[0288]

거울상 순수한 8 탄소 장쇄 선형 ω-알콕시 유도체의 제조

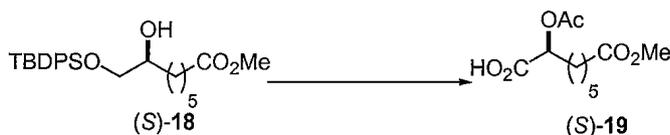


[0289]

[0290] 8-(*tert*-부틸디페닐실라닐옥시)-7-(*S*)-히드록시옥탄산 메틸 에스테르 [(*S*)-18]. 올레핀 (*S*)-17(Dixon, D. J.; Ley, S. V., Tate, E. W. J. Chem. Soc, Perkin Trans. I 1998, 3125-3126)(2.50 g, 6.78 mmol)에 대해 일반적인 과정 4A에 따라 교차 치환 반응을 수행하고, 이를 무수 CH₂Cl₂(13.5 mL) 중 Grubbs 2차 촉매(172 mg, 0.203 mmol) 존재하에서 메틸 아크릴레이트(7.3 mL, 81.36 mmol)와 커플링시켰다. 플래시 크로마토그래피(85:15 헥산/EtOAc)로 정제하여, 불포화 메틸 에스테르 중간체를 무색 오일로서 95% 수율(2.75 g)로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69-7.67 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 6.95 (at, J = 15.6, 7.0 Hz, 1H), 6.82 (dt, J = 15.6, 1.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 10.1, 7.5 Hz, 2H), 2.21 (dd, J = 13.0, 6.3 Hz, 2H), 2.10 (b, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.09 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.7, 148.8, 135.2 (4C), 132.7 (2C), 129.5 (2C), 127.5 (4C), 120.8, 71.2, 67.5, 51.1, 31.7 (2C), 26.5 (3C), 23.6, 18.9. MS (ESI) m/z: 444.2 (M+18).

[0291]

상기 올레핀 중간체를 일반적인 과정(방법 6A)에 따라 수소화하였다. 플래시 크로마토그래피(8:2 헥산/EtOAc)하여, 포화 에스테르 (*S*)-18(2.34 g)을 무색 오일로서 86% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69-7.67 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (b, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 6H), 1.09 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.9, 135.2 (4C), 132.8 (2C), 129.5 (2C), 127.4 (4C), 71.5, 67.6, 51.1, 33.6, 32.2, 28.8, 26.5 (3C), 24.8, 24.5, 18.9. MS (ESI) m/z: 446.2 (M+18).



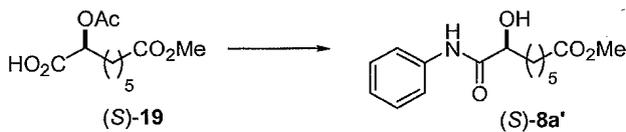
[0292]

[0293] 2-(*S*)-아세트옥시옥탄디오산 8-메틸 에스테르 [(*S*)-19]. 아르곤 분위기 하에서 무수 피리딘(14.0 mL) 중 알콜 (*S*)-18(2.30 g, 5.37 mmol)의 용액에, 아세트산 무수물을 교반하면서 부가하고(0.61 mL, 6.4 mmol), 이어서 DMAP(66 mg, 0.54 mmol)를 부가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 반응물을 NH₄Cl(aq, sat.)로 급냉하고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 모든 배합된 유기 추출물을 건조(MgSO₄), 진공 농축하고 플래시 크로마토그래피(85:15 헥산

/EtOAc) 정제하여 아세테이트 중간체(2.58 g)를 얻은 노란색 오일로서 98% 수율로 얻었다: $[\alpha]_D^{20} -10.0$ (c 0.6, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70-7.67 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 6H), 5.01 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.38-1.27 (m, 4H), 1.07 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 135.3 (2C), 135.2 (2C), 133.1, 133.0, 129.4, 129.3, 127.3 (4C), 73.9, 64.6, 51.1, 33.6, 29.9, 28.6, 26.4 (3C), 24.5, 24.4, 20.8, 18.9. MS (ESI) m/z : 471.3 (M+1), 493.3 (M+Na⁺).

[0294] THF(49.0 mL) 중 상기 완전하게 보호된 디올 중간체(2.30 g, 4.89 mmol)의 용액을 아르곤 하에 0°C에서 TBAF/AcOH(1:1, THF 중 ca 1M, 5.69 mL, 5.38 mmol) 용액으로 처리하였다. 실온으로 승온시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 출발 물질이 완전하게 전환될 때까지 TLC로 모니터링하였다. 3시간 후, 이 반응이 완결된 것으로 판단하고, NH_4Cl (aq, sat.)로 급냉시키고 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO_4), 감압 농축하고 플래시 크로마토그래피(농도 구배 1 : 1~8:2 EtOAc/헥산)로 정제하여 무색 오일로서 1.11 g의 탈실릴화 알콜 중간체를 얻었다(97% 수율): $[\alpha]_D^{20} \sim 0$ (c 1.6, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.91 (ddd, $J = 13.2, 6.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 12.0, 3.3$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (dd, $J = 12.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 (b, 1H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.38-1.31 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 171.1, 75.0, 64.3, 51.2, 33.5, 29.9, 28.5, 24.6, 24.3, 20.8. MS (ESI) m/z : 233.2 (M+1), 255.1 (M+Na⁺).

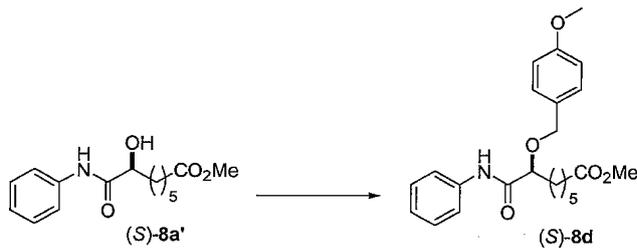
[0295] 상기 알콜 중간체를 아세톤(48.5 mL)에 용해시키고 NaHCO_3 (14.1 mL)의 15% 수용액을 0°C에서 부가한 후, 고체 NaBr (99 mg, 0.96 mmol) 및 TEMPO(15 mg, 0.10 mmol)를 부가하였다. 이어서 TCCA(2.22 g, 9.56 mmol)를 30분간 0°C에서 점적하였다. 이 혼합물을 실온에 도달시키고 완료될때까지 교반한 후(3시간), 2-프로판올을 부가하였다. 상기 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 진공 농축시킨 후, H_2O 에 용해시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO_4)시키고, 용매를 감압하에 제거하여 비정질 백색 고체로서 카르복실산 (S)-19를 얻었으며, 이를 추가 정제없이 다음 반응에 사용하였다: $[\alpha]_D^{20} -11.2$ (c 1.3, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.65 (b, 1H), 5.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.36 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 175.0, 173.9, 170.4, 71.4, 51.2, 33.5, 30.3, 28.2, 24.4, 24.2, 20.2. MS (ESI) m/z : 241.1 (M+1).



[0296] 7-(S)-히드록시-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 [(S)-8a']. 무수 CH_2Cl_2 (24 mL) 중에서 카르복실산 19 및 아닐린(0.65 mL, 7.13 mmol)을 일반적인 과정(방법 1B)에 따라 커플링하였다. 플래시 크로마토그래피(7:3 헥산/EtOAc)로 정제하여, 순수한 아닐리드 중간체(1.07 g)를 얻은 노란색 오일로서 70% 수율로 단리하였다: $[\alpha]_D^{20} -32.6$ (c 0.43, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 169.4, 167.5, 136.6, 128.7 (2C), 124.4, 119.7 (2C), 73.7, 51.2, 33.5, 31.2, 28.2, 24.2, 24.0, 20.7. MS (ESI) m/z : 322.1 (M+1).

[0298] 무수 MeOH (23.6 mL)에 용해된 상기 중간체에 고체 KCN(108 mg, 1.67 mmol)을 아르곤 분위기하에서 부가하고 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고 미정제물을 플래시 크로마토그래피(농도 구배 6:4~3:7 헥산/EtOAc)로 정제하여, 얻은 노란색 고체로서 0.92 g의 유리 알콜 (S)-8a'(99%)를 얻었다:

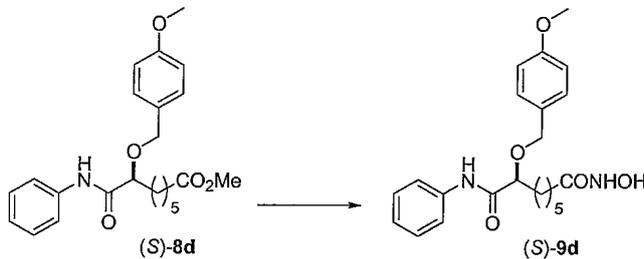
$[\alpha]_D^{20} -37.1$ (c 0.3, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 분석 결과는 라세미 8a'에 대해 보고된 것과 일치하였다.



[0299]

[0300]

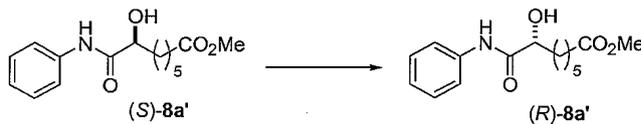
(S)-7-(4-메톡시벤질옥시)-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 [(S)-8d]. 에테르 (S)-8d는 39% 수율로 알콜 (S)-8a'으로부터, 일반적인 과정(방법 2B)에 따라 제조하였다. 연한 노란색 오일, $[\alpha]_D^{20} -52.5$ (c 0.8, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 분석 결과는 라세미 8d에 대해 보고된 것과 일치하였다.



[0301]

[0302]

2-(S)-(4-메톡시벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 [(S)-9d]. 히드록삼산 (S)-9d는 상응하는 메틸 에스테르 (S)-8d로부터 99% 수율로, 일반적인 과정 6A에 따라 제조하였다. 연한 노란색 오일: $[\alpha]_D^{20} -50.0$ (c 0.05, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 분석 결과는 라세미 9d에 대해 보고된 것과 일치하였다. HPLC $t_R = 5.71$ 분. HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 401.20710, found 401.20572.



[0303]

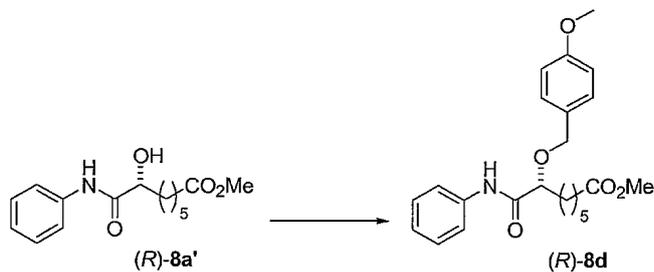
[0304]

7-(R)-히드록시-7-페닐카바모일헵탄산 메틸 에스테르 [(R)-8a']. 무수 톨루엔(22.4 mL) 중 알콜 (S)-8a'(0.50 g, 1.79 mmol), *p*-니트로벤조산(0.45 g, 2.69 mmol), 및 Ph_3P (0.70 g, 2.69 mmol)의 용액에, 아르곤 하에 0°C에서 교반하면서 DIAD(0.53 mL, 2.69 mmol)를 점적하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 출발 물질의 전환이 완료될때까지 반응시켰다. 2시간 후, 용매를 감압 제거하고 잔류물을 플래시 크로마토그래피(6:4 헥산/EtOAc)로 정제하여 중간체 *p*-니트로벤조에이트(0.64 g)를 노란색 고체로서 얻었다: $[\alpha]_D^{20} -46.0$ (c 0.1, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.43 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 166.8, 163.6, 150.5, 136.5, 134.1, 130.6 (2C), 128.7 (2C), 124.6, 123.5 (2C), 119.7 (2C), 75.1, 51.2, 33.4, 31.1, 28.1, 24.2, 24.1.

[0305]

무수 MeOH(10.0 mL)에 용해된 상기 중간체에 고체 KCN(49 mg, 0.75 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 부가하고 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거하고, 미정제물을 플래시 크로마토그래피(농도 구배 6:4~4:6 헥산/EtOAc)로 정제하여 연한 노란색 고체로서 0.42 g의 거울상 이성질체 (R)-8a'(2단계에 대

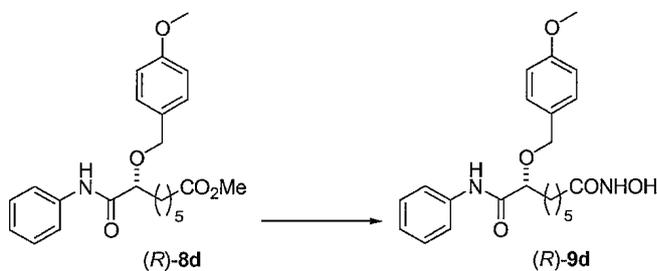
해 83% 수율)를 얻었다: $[\alpha]_D^{20} +37.5$ (c 0.2, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 분석 결과는 라세미 및 (S)-거울상 순수한(enatiopure) 8a'에 대해 보고된 것과 일치하였다.



[0306]

(R)-7-(4-메톡시벤질옥시)-7-페닐카바모일 헵탄산 메틸 에스테르 [(R)-8d]. 에테르 (R)-8d는 39% 수율로 알콜 (R)-8a'로부터, 일반적인 과정(방법 2B)에 따라 제조하였다. 연한 노란색 오일: $[\alpha]_D^{20} +51.7$ (c 0.2, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 분석 결과는 라세미 및 (S)-거울상 순수한 8d에 대해 보고된 것과 일치하였다.

[0307]



[0308]

2-(R)-(4-메톡시벤질옥시)옥탄디오산 8-히드록시아미드 1-페닐아미드 [(R)-9d]. 히드록삼산 (R)-9d는 상응하는 메틸 에스테르 (R)-8로부터 99% 수율로, 일반적인 과정 6A에 따라 제조하였다. 연한 노란색 오일: $[\alpha]_D^{20} +47.3$ (c 0.1, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 분석 결과는 라세미 및 (S)-거울상 순수한 9d에 대해 보고된 것과 일치하였다. HPLC $t_R = 7.72$ 분. HRMS (ES+) $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 401.20710, found 401.20561.

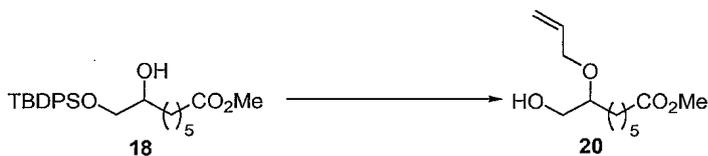
[0309]

[0310]

실시예 7

[0311]

지방족 테테르를 함유하는 거대고리 히드록삼산의 제조



[0312]

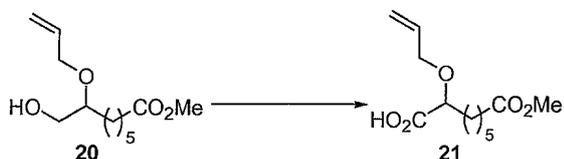
(±)-7-알릴옥시-8-히드록시옥탄산 메틸 에스테르 (20). 아르곤 분위기 하에 실온에서 시클로헥산(35.0 mL) 중 라세미 알콜 18(2.20 g, 5.13 mmol)의 교반 용액에, 새롭게 제조한 알릴 트리클로로아세트이미데이트 용액 (Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A.; Sullivan, K. A.; Gillig, J. R.; Neel, D. A.; Rito, C. J.; Jirousek, M. R. J. Org. Chem. 1998, 63, 1961-1973)(시클로헥산 중 1 M 용액, 10.26 mL)을 부가한 후, 트리플루오로메탄설포산(TfOH , 0.11 mL, 50 $\mu\text{l/g}$ 알콜)을 부가하였다. 72시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하여 침전물을 제거하고, 이 침전물을 석유 에테르로 세정하고, 여과물은 진공 농축시켰다. 얻어진 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~1:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 1.78 g O-알릴 에테르 중간체(74% 수율)를 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29-7.70 (m, 4H), 7.47-7.40 (m, 6H), 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 10.3, 1.6$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.7, 5.5$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 12.7, 5.9$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 10.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 10.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.33 (t, $J =$

[0313]

7.5 Hz, 2H), 1.68- 1.58 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.34-1.27 (m, 4H), 1.09 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.9, 135.3 (4C), 134.1, 133.2 (2C), 129.3 (2C), 127.3 (4C), 116.2, 79.2, 70.9, 65.8, 51.1, 33.7, 31.2, 28.9, 26.5 (3C), 24.7, 24.5, 18.8. MS (ESI) *m/z*: 486.3 (M+18).

[0314]

상기 완전하게 보호된 중간체를 아르곤 하에서 무수 THF(36.0 mL)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF, THF 중 1.0 M 용액, 4.18 mL)를 0°C에서 서서히 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 출발 물질이 완전하게 소비될 때까지 TLC로 모니터링하였다. 2시간 후, 반응물을 NH₄Cl(aq, sat.)로 급냉하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄), 진공 농축하여 미정제물을 얻고 이를 플래시 크로마토그래피(농도 구배 7:3~1:1 헥산/EtOAc)로 정제하였다. 알콜 20(0.86 g)을 무색 오일로서 99% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 10.3, 1.5 Hz, 1H), 4.05 (dt, J = 6.6, 1.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 11.5, 6.2 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 12.2, 6.0, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.94 (b, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 134.6, 116.6, 79.1, 70.2, 63.8, 51.1, 33.6, 30.3, 28.9, 24.7, 24.4. MS (ESI) *m/z*: 231.1 (M+1).



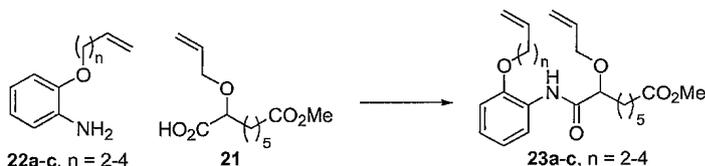
[0315]

[0316]

(±)-2-알릴옥시옥탄디오산 8-메틸 에스테르 (21). 아르곤 분위기 하에 -78°C에서 CH₂Cl₂(64.0 mL) 중 옥살릴 클로라이드(0.97 mL, 11.07 mmol)의 용액에, CH₂Cl₂(11.0 mL) 중 DMSO(1.05 mL, 14.76 mmol)의 용액을 점적하였다. 10분 후, CH₂Cl₂(20.0 mL) 중 알콜 20(0.85 g, 3.69 mmol)의 용액을 동일 온도에서 부가하였다. 1시간 후, Et₃N(5.14 mL, 36.90 mmol)을 부가하고, -78°C에서 30분간 연속 교반한 후, 이 반응물이 실온에 도달하도록 1시간 동안 두었다. NH₄Cl(aq, sat.)을 부가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄), 진공 농축하고 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피(7:3 헥산/EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 순수한 알데히드 중간체(0.83 g)를 99% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 12.6, 5.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.6, 5.9 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 203.4, 173.7, 133.5, 117.8, 83.0, 71.2, 51.1, 33.5, 29.5, 28.5, 24.3, 24.1. MS (ESI) *m/z*: 229.1 (M+1).

[0317]

아세톤(36.0 mL) 중 상기 알데히드 중간체의 용액을 0°C에서 Jones 시약(4.80 mL, 27.0 g 산화크롬(VI), 23.0 mL H₂SO₄, 및 75.0 mL 로부터 제조함)으로 처리하였다. 0°C에서 15분 이후, 이 반응물을 MeOH(180 mL)로 급냉하고, EtOAc 및 물로 분리하였다. 유기층을 10% NaHSO₄, 10% Na₂S₂O₃, 물로 세정하고, 건조(MgSO₄) 및 진공 농축하여 비정질의 백색 고체로서 카르복실산 21(0.88 g, 99% 수율)을 얻었고 이를 추가 정제없이 사용하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.20 (b, 1H), 5.92, (ddt, J = 17.0, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.36 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 111 A, 173.8, 133.2, 118.1, 77.0, 71.3, 51.2, 33.6, 31.9, 28.4, 24.3 (2C). MS (ESI) *m/z*: 245.1 (M+1).



[0318]

[0319]

(±)-7-알릴옥시-7-(2-부트-3-에닐옥시페닐카바모일)헵탄산 메틸 에스테르 (23a), (±)-7-알릴옥시-7-(2-펜트-4-에닐옥시페닐카바모일) 헵탄산 메틸 에스테르 (23b), (±)-7-알릴옥시-7-(2-헥스-5-에닐옥시페닐카바모일)헵탄산 메틸 에스테르 (23c). 아닐리드 23a는 일반적인 과정(방법 1B)에 따라서, 카르복실산 21(0.25 g, 1.02 mmol), 아닐린 22a(Beckwith, A. L. J.; Gara, W. B.; J. Chem. Soc, Perk. Trans. I 1975, 593-600)(0.28 g, 1.73 mmol), EDC (0.68 g, 3.57 mmol), HOBT(0.18 g, 1.35 mmol) 및 무수 CH₂Cl₂(5.0 mL) 중 DIEA(0.62 mL, 3.57 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~7:3 헥산/EtOAc)로 정제하여 연한 노란색 오일로서 아닐리드 23a(0.30 g)를 75% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.6 Hz, 1H), 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.3, 6.7, 1H), 5.36 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 17.2, 2.8 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 4.19-4.04 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.61 (ddd, J = 13.2, 6.6, 1.1 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 15.4 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 147.1, 133.4, 126.8, 123.5, 120.7, 119.3, 117.5, 117.1, 110.5, 80.0, 71.3, 67.2, 51.1, 33.6, 33.3, 32.5, 28.6, 24.4, 24.3. MS (ESI) m/z: 390.2 (M+1).

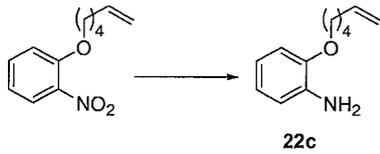
[0320]

아닐리드 23b는 일반적인 과정(방법 1B)에 따라서, 카르복실산 21(0.25 g, 1.02 mmol), 아닐린 22b(Beckwith, A. L. J.; Meijs, G. F. J. Org. Chem. 1987, 52, 1922-1930; 대체적으로, 22b는 일반적인 과정 2C2 및 후속 방법 3A2를 포함하는 2단계 반응으로 수행한 후 *o*-니트로페놀 및 5-펜텐-1-올로부터 94% 총수율로 제조하였다)(0.31 g, 1.73 mmol), EDC(0.68 g, 3.57 mmol), HOBT(0.18 g, 1.35 mmol) 및 무수 CH₂Cl₂(5.0 mL) 중 DIEA(0.62 mL, 3.57 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~75:25 헥산 /EtOAc)로 정제하여 아닐리드 23b(0.28 g)를 연한 노란색 오일로서 69% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.04 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H), 5.86 (ddt, J = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 11.9, 1.7 Hz, 1H), 4.19-4.01 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.34 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 147.2, 137.1, 133.3, 126.8, 123.5, 120.6, 119.2, 117.5, 115.1, 110.5, 80.0, 71.3, 67.3, 51.1, 33.6, 32.5, 29.7, 28.6, 28.0, 24.4, 24.2. MS (ESI) m/z: 404.2 (M+1).

[0321]

아닐리드 23c는 일반적인 과정(방법 1B)에 따라서, 카르복실산 21(0.25 g, 1.02 mmol), 아닐린 22c(0.33 g, 1.73 mmol), EDC(0.68 g, 3.57 mmol), HOBT(0.18 g, 1.35 mmol) 및 CH₂Cl₂(5.0 mL) 중 DIEA(0.62 mL, 3.57 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~8:2 헥산/EtOAc)로 정제하여 아닐리드 23c(0.33 g)를 연한 노란색 오일로서 78% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.09 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (ddt, J = 16.8, 10.7, 5.7 Hz, 1H), 5.84 (ddt, J = 17.1, 10.0, 6.7 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.06 (m, 3H), 3.91 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 147.3, 137.9, 133.3, 123.5, 120.5, 119.2, 117.4, 114.6, 110.4, 81.5, 80.0, 71.3,

67.9, 51.1, 33.6, 33.0, 32.5, 28.6, 28.3, 24.9, 24.4, 24.3. MS (ESI) m/z : 418.3 (M+1).



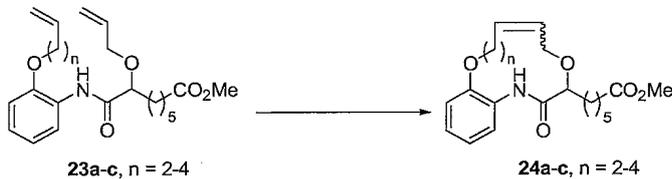
[0322]

[0323]

2-헥스-5-에닐옥시페닐아민 (22c). 아닐린 22c는, *o*-니트로페놀(1.00 g, 7.19 mmol), 6-브로모-1-헥센(7.76 mmol) 및 H₂O(2.9 mL) 중 Na₂CO₃(0.46 g, 4.31 mmol)로부터 출발하여 일반적인 과정(방법 2C1)에 따라서 합성한 상응하는 1-니트로-2-헥스-5-에닐옥시벤젠으로부터 출발하여 61% 수율로 제조하였다. 오렌지색 오일: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.84 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (ddt, J = 17.0, 10.3, 6.7 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.2, 0.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 1.87 (dt, J = 6.8, 6.4 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.1, 138.0, 133.6 (2C), 125.2, 119.7, 114.6, 114.0, 69.0, 32.9, 28.0, 24.7.

[0324]

상기 니트로벤젠 중간체를 일반적인 과정(산/염기 워크업)에 따라서 아닐린 유도체 22c로 환원시켰다. 대안적으로, 22c는 일반적인 과정 2C2과 후속 방법 3A2를 포함하는 2단계 반응을 수행하여 *o*-니트로벤젠으로부터 93% 총 수율로 제조하였다. 오렌지색 오일(61% 수율): ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.79 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 5.86 (ddt, J = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 17.1, 1.9, 1H), 5.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (b, 2H), 2.16 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.61 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 146.2, 138.2, 135.9, 120.6, 118.1, 114.7, 114.4, 110.1, 67.6, 33.1, 28.5, 25.1. MS (ESI) m/z : 192.1 (M+1).



[0325]

[0326]

(±)-(E/Z)-6-(6-옥소-6,7,12,13-테트라히드로-5H,9H-8,14-디옥사-5-아자벤조-시클로도데센-7-일)헥산산 메틸 에스테르 (24a), (±)-(E/Z)-6-(6-옥소-6,7,9,12,13,14-헥사히드로-5H-8,15-디옥사-5-아자벤조시클로트리데센-7-일)헥산산 메틸 에스테르 (24b), (±)-(E/Z)-6-(6-옥소-6,7,12,13,14,15-헥사히드로-5H,9H-8,16-디옥사-5-아자벤조시클로테트라데센-7-일)헥산산 메틸 에스테르 (24c). 거대고리 올레핀 24a는 일반적인 과정 5A에 따라서 상응하는 디올레핀 전구체 23a로부터 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 8:2~7:3 헥산/EtOAc) 정제하여, 순수한 거대고리물 24a를 분리되지 않은 45:54 *cis/trans* 혼합물의 연한 노란색 오일로서 78% 수율로 얻었다: HPLC t_R = 6.82 분, *cis* 이성질체; 7.03 분, *trans* 이성질체. ¹H-NMR (C₆D₆, 400 MHz), 2 이성질체: δ 9.49 (s, 1H, *cis* 이성질체), 9.23 (s, 1H, *trans* 이성질체), 9.10 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H, *trans* 이성질체), 8.95 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, *cis* 이성질체), 7.06 (m, 2H, *cis* + *trans* 이성질체s) 6.97 (m, 2H, *cis* + *trans* 이성질체), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, *trans* 이성질체), 6.80 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H, *cis* 이성질체), 5.83 (ddd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H, *cis* 이성질체), 5.64 (ddd, J = 14.7, 7.2 Hz, 1H, *trans* 이성질체), 5.38 (m, 2H, *cis* + *trans* 이성질체), 4.29 (dd, J = 11.5, 7.0 Hz, 1H, *cis* 이성질체), 3.93-3.81 (m, 6H, *cis* + *trans* 이성질체), 3.72-3.64 (m, 2H, *cis* + *trans* 이성질체), 3.53 (m, 1H, *cis* 이성질체), 3.46 (s, 6H, *cis* + *trans* 이성질체), 3.41 (dd, J = 11.7, 7.5 Hz, 1H, *trans* 이성질체), 2.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H, *trans* 이성질체), 2.16 (t, J = 7.8 Hz, 2H, *cis* 이성질체), 2.09-2.17 (m, 8H, *cis* + *trans* 이성질체), 1.66-1.37 (m, 10H, *cis* + *trans* 이성질체s), 1.30-1.22 (*cis* + *trans* 이성질체). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz), 2 이성질체: δ 173.8 (2C), 171.9, 171.0, 149.3, 147.9, 134.3, 131.5, 130.6, 129.4, 128.9, 126.7, 124.4, 124.0, 122.8, 122.5, 120.9, 120.4, 117.4, 117.1, 83.7, 80.4, 73.5, 72.8, 71.4, 65.1, 51.1 (2C), 33.9,

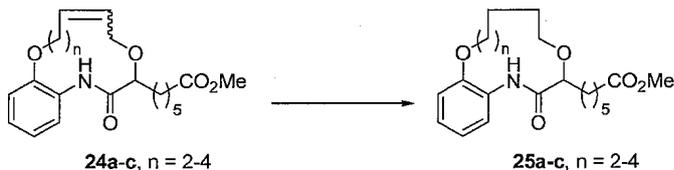
33.6 (2C), 33.0, 32.3, 28.6, 28.5, 24.9, 24.8 (2C), 24.4 (2C). MS (ESI) m/z : 362.1 (M+1).

[0327]

거대고리 올레핀 24b는 일반적인 과정 5A에 따라서 상응하는 디올레핀 전구체 23b로부터 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 85:15~7:3 헥산/EtOAc)로 정제하여, 순수한 거대고리물 24b를 10:90 *cis/trans* 비분리 혼합물의 무색 오일로서 98% 수율로 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), *trans* 이성질체: δ 9.24 (s, 1H), 8.49 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.04 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 6.98, (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.10 (ddd, $J = 14.9, 7.1$ Hz, 1H), 5.67 (dt, $J = 15.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.23-1.89 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.38 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 171.3, 146.8, 135.8, 127.1, 124.4, 123.3, 120.5, 118.9, 109.8, 82.2, 71.2, 68.9, 51.1, 33.7, 33.2, 31.1, 28.7, 28.5, 25.0, 24.5. MS (ESI) m/z : 376.1 (M+1).

[0328]

거대고리 올레핀 24c는 일반적인 과정 5A에 따라서, 상응하는 디올레핀 23c로부터 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 9:1~7:3 헥산/EtOAc) 정제하여, 순수한 거대고리물 24c를 분리되지 않은 46:54 *cis/trans* 혼합물의 연한 노란색 오일로서 99% 수율로 얻었다: HPLC $t_R = 8.07$ 분, *cis* 이성질체; 8.24 분, *trans* 이성질체. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 2 이성질체: δ 9.26 (s, 1H, *trans* 이성질체), 9.06 (s, 1H, *cis* 이성질체), 8.49 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, *trans* 이성질체), 8.40 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, *cis* 이성질체), 7.10-7.95 (m, 4H, *cis + trans* 이성질체), 6.91 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, *trans* 이성질체), 6.85 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, *cis* 이성질체), 5.95 (dt, $J = 15.2, 7.0$ Hz, 1H, *trans* 이성질체), 5.80-5.73 (m, 2H, *cis + trans* 이성질체), 5.68 (dt, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 1H, *cis* 이성질체), 4.45 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, *cis* 이성질체), 4.37 (dd, $J = 11.9, 4.7$ Hz, 1H, *trans* 이성질체), 4.17 (m, 1H, *cis* 이성질체), 4.04 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, *trans* 이성질체), 3.98 (m, 2H, *cis + trans* 이성질체), 3.87 (m, 2H, *cis + trans* 이성질체), 3.81 (dd, $J = 8.3, 3.4$ Hz, 1H, *cis* 이성질체), 3.76 (dd, $J = 9.7, 4.8$ Hz, 1H, *trans* 이성질체), 3.68 (s, 6H, *cis + trans* 이성질체), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, *cis + trans* 이성질체), 2.17-2.03 (m, 4H, *cis + trans* 이성질체s), 2.00-1.36 (m, 24H, *cis + trans* 이성질체). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8 (2C), 171.1, 170.4, 147.6 (2C), 136.2, 133.7, 126.2, 126.2, 124.6, 123.6, 123.5, 123.2, 120.7, 120.4, 119.5, 119.1, 110.8, 110.1, 81.8, 81.3, 72.3, 70.5, 69.0, 66.3, 51.1 (2C), 33.7 (2C), 33.3, 33.2 (2C), 31.1, 28.6 (2C), 26.1, 25.9, 25.7, 25.6, 24.9, 24.8 24.6 (2C). MS (ESI) m/z : 390.2 (M+1).



[0329]

[0330]

(±)-6-(6-옥소-6,7,9,10,11,12-헥사히드로-5H-8,13-디옥사-5-아자벤조시클로-운데센-7-일)헥산산 메틸 에스테르 (25a), (±)-6-(6-옥소-6,7,10,11,12,13-헥사히드로-5H,9H-8,14-디옥사-5-아자벤조시클로도데센-7-일)헥산산 메틸 에스테르 (25b), (±)-6-(6-옥소-6,7,9,10,11,12,13,14-옥타히드로-5H-8,15-디옥사-5-아자벤조시클로트리데센-7-일)헥산산 메틸 에스테르 (25c). 거대고리 올레핀 24a(0.15 g, 0.42 mmol)는 일반적인 과정(방법 6A)에 따라 수소화하였다. 플래시 크로마토그래피(7:3 헥산/EtOAc) 정제하여, 포화 거대고리물 25a(0.12 g)를 무색 오일로서 81% 수율로 얻었다: HPLC $t_R = 7.44$ 분. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.17 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 4.26 (dt, $J = 11.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.05 (dt, $J = 11.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.78-1.34 (m, 12 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.8, 171.4, 148.4, 130.8, 124.0, 123.7, 120.3, 119.2, 81.6, 75.4, 67.3, 51.1, 33.6, 33.2, 28.5, 27.2, 26.1, 24.9, 24.4, 19.7. MS (ESI) m/z : 364.1 (M+1).

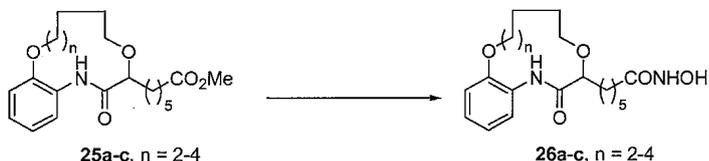
[0331]

거대고리 25b는 상기 기술한 과정에 따라서, 99% 수율로 제조하였다. 무색 오일: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ

9.25 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.99 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 4.39 (ddd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 3.96 (dt, J = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.61, (m, 2H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.95-1.74 (m, 6H), 1.72-1.61 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 5H), 1.42-1.36 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 171.0, 147.1, 127.9, 123.4, 121.4, 119.2, 112.9, 81.4, 69.8, 68.5, 51.1, 33.7, 33.1, 28.6, 28.2, 26.4, 24.8, 24.7, 24.4, 23.4. MS (ESI) *m/z*: 378.2 (M+1).

[0332]

거대고리물 25c는 상기 기술한 과정에 따라서, 90% 수율로 제조하였다. 무색 오일: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.97 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.52 (dt, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11-1.78 (m, 3H), 1.76-1.62 (m, 8H), 1.57-1.46 (m, 3H), 1.45-1.30 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 171.0, 147.3, 126.6, 123.3, 120.4, 118.8, 109.7, 81.4, 70.6, 69.5, 51.1, 33.7, 33.0, 29.4, 29.0, 28.6, 26.7, 25.3, 24.6, 24.5, 23.9. MS (ESI) *m/z*: 392.2 (M+1).



[0333]

[0334]

(±)-6-(6-옥소-6,7,9,10,11,12-헥사히드로-5H-8,13-디옥사-5-아자벤조시클로데센-7-일)헥산산 히드록시아미드 (26a), (±)-6-(6-옥소-6,7,10,11,12,13-헥사히드로-5H,9H-8,14-디옥사-5-아자벤조시클로데센-7-일)헥산산 히드록시아미드 (26b), (±)-6-(6-옥소-6,7,9,10,11,12,13,14-옥타히드로-5H-8,15-디옥사-5-아자벤조시클로트리데센-7-일)헥산산 히드록시아미드 (26c). 히드록삼산 26a는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 25a로부터 출발하여 99% 수율로 제조하였다. 무색 오일: HPLC *t_R* = 5.49 분. ¹H-NMR (δ₆-DMSO, 400 MHz) δ 10.34 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.18 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.76 (dd, J = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.47 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.26 (m, 2H). ¹³C-NMR (δ₆-DMSO, 100 MHz) δ 171.3, 169.1, 148.7, 130.9, 124.5, 123.6, 121.0, 119.0, 81.0, 75.2, 67.5, 33.0, 32.3, 28.4, 27.1, 26.0, 25.1, 24.8, 19.8. HRMS (ES+) C₁₉H₂₈N₂O₅ calcd for [MH]⁺ 365.20710, found 365.20708.

[0335]

히드록삼산 26b는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 25b로부터 출발하여 99% 수율로 제조하였다. 무색 오일: HPLC *t_R* = 6.02 분. ¹H-NMR (δ₆-DMSO, 400 MHz) δ 10.35 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.51 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 1.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.80-1.56 (m, 6H), 1.52-1.23 (m, 10H). ¹³C-NMR (δ₆-DMSO, 100 MHz) δ 170.8, 169.2, 147.2, 128.0, 123.9, 121.5, 118.6, 114.1, 80.7, 70.0, 68.8, 32.8, 32.3, 28.4, 28.2, 26.2, 25.1, 24.7 (2C), 23.5. HRMS (ES+) C₂₀H₃₀N₂O₅ calcd for [MH]⁺ 379.22275, found 379.22294.

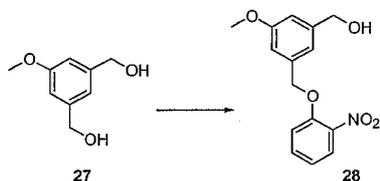
[0336]

히드록삼산 26c는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 25c로부터 출발하여 99% 수율로 얻었다. 무색 오일: HPLC *t_R* = 6.54 분. ¹H-NMR (δ₆-DMSO, 400 MHz) δ 10.36 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.97 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 3.58 (m, 2H), 1.93 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.92-1.70 (m, 6H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.55-1.43 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 6H). ¹³C-NMR (δ₆-DMSO, 100 MHz) δ 170.6 (2C), 147.4,

126.6, 123.9, 120.4, 118.2, 111.1, 80.6, 70.9, 69.4, 32.6, 32.3, 29.3, 28.7, 28.5, 27.0, 25.3, 25.1, 24.4, 24.1. HRMS (ES+) C₂₁H₃₂N₂O₅ calcd for [MH]⁺ 393.23840, found 393.23842.

[0337] 실시예 8

[0338] 2차 방향족 고리가 삽입된 거대고리 히드록삼산의 제조



[0339]

[0340] **[3-메톡시-5-(2-니트로펜옥시메틸)페닐] 메탄올 (28)**. 니트로펜옥시 유도체 28을 일반적인 과정(방법 2C2)에 따라서, 알콜 27(Zimmerman, H. E.; Jones II, G. J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 2753-2761)(1.23 g, 7.31 mmol), *o*-니트로페놀(1.22 g, 8.78 mmol), Ph₃P(2.36 g, 8.78 mmol) 및 무수 THF(94.0 mL) 중 DIAD(1.73 mL, 8.78 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 1:1~6:4 EtOAc/헥산) 정제하여, 니트로펜옥시 화합물 28(1.29 g)을 노란색 고체로서 61% 수율로 단리하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (at, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (at, J = 1.1, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.70 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.87 (t, J = 5.1 Hz, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.9 (2C), 151.5, 142.6, 137.1, 133.8, 125.4, 120.4, 116.9, 114.7, 111.9, 111.1, 70.5, 64.7, 55.0.

[0341]

[0342] **2-(3-메톡시-5-비닐벤질옥시)페닐아민 (29)**. CH₂Cl₂ 중 벤질 알콜 28(1.20 g, 4.15 mmol) 및 피리디늄 디크로메이트(PDC, 2.34 g, 6.23 mmol)의 용액을 아르곤 분위기 하에 실온에서 교반하였다. 18시간 이후, 이 반응 혼합물을 실리카 겔/Celite® 패드를 통해 여과하고 EtOAc로 세정하였다. 여과물을 진공 농축하고 플래시 크로마토그래피(농도 구배 1:1~6:4 EtOAc/헥산)로 여과하여 순수한 알데히드 중간체(1.09 g)를 얻은 노란색 고체로서 91% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.0 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H); 7.10 (dt, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.91 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 191.5, 160.2 (2C), 151.2, 137.9, 137.7, 133.9, 125.5, 120.7 (2C), 118.7, 114.6, 112.5, 69.7, 55.3.

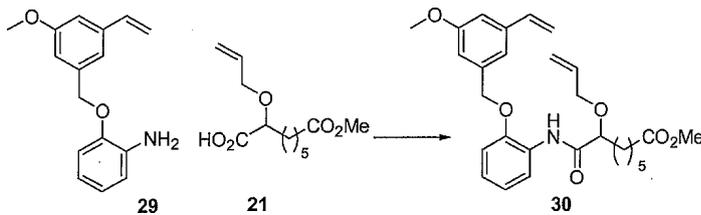
[0343]

아르곤 하에 무수 THF(27.0 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(2.03 g, 5.67 mmol)의 용액에, 0°C에서 NaHMDS(THF 중 1.0 M 용액, 5.29 mL)를 첨가하였다. 15분 동안 동일 온도에서 교반한 후, THF(20.0 mL) 중 상기 알데히드 중간체의 용액을 서서히 부가하고 노란색 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 3시간 후, 반응이 완료된 것으로 판단하고, H₂O로 급냉하고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄), 진공 농축하고 플래시 크로마토그래피 정제(7:3 헥산/EtOAc)하였다. 순수한 올레핀 중간체(1.60 g)를 오렌지색 오일로서 99% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (dt, J = 7.8 1.1 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.8 (2C), 151.5, 139.0, 137.0, 136.0, 133.8, 125.4, 120.3, 116.7,

114.7, 114.4, 111.3, 111.2, 70.4, 55.0.

[0344]

상기 니트로벤젠 중간체를 일반적인 과정 3A1(수성 워크업 및 추출) 또는 방법 3A2에 따라서 아닐린 유도체 29로 환원시켰다. 플래시 크로마토그래피(CH₂Cl₂ 100%)한 후, 순수한 아닐린 29(0.78 g)를 오렌지색 오일로서 87% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.11 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 17.2, 11.1 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (b, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.7 (2C), 146.1, 138.9, 138.6, 136.2, 121.2, 118.1, 117.7, 114.9, 114.3, 112.3, 111.8, 110.6, 69.9, 55.0. MS (ESI) *m/z*: 256.1 (M+1).



[0345]

[0346]

(±)-7-알릴옥시-7-[2-(3-메톡시-5-비닐벤질옥시)페닐카바모일] 헵탄산 메틸 에스테르 (30). 아닐리드 31은 일반적인 과정(방법 1B)에 따라서, 카르복실산 21(0.25 g, 1.02 mmol), 아닐린 29(0.39 g, 1.53 mmol), EDC(0.68 g, 3.57 mmol), HOBt (0.18 g, 1.35 mmol) 및 무수 CH₂Cl₂(5.0 mL) 중 DIPEA(0.62 mL, 3.57 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 8:2~75:25 헥산/EtOAc)하여, 아닐리드 30을 연한 노란색 오일로서 60% 수율로 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H); 7.08-6.89 (m, 6H); 6.71 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H); 5.80 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.75 (ddt, J = 17.1, 10.4, 5.6 Hz, 1H); 5.31 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 24.1, 12.6, 5.4 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 7.2, 4.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.35 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.6, 159.7, 147.0, 139.0, 137.7, 136.1, 133.1, 127.0, 123.6, 121.1, 119.5, 117.6 (2C), 114.4, 112.2, 111.1, 110.8, 79.8, 71.4, 70.1, 54.9, 51.1, 33.6, 32.5, 28.6, 24.4, 24.3. MS (ESI) *m/z*: 482.3 (M+1).

[0347]

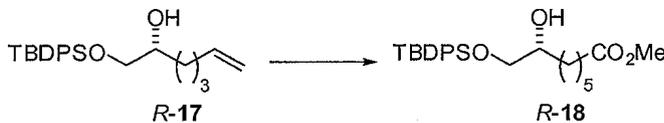
[0348]

(±)-6-(19-메톡시-11-옥소-3,13-디옥사-10-아자트리시클로[15.3.1.04,9]헥시코사-1(21),4(9),5,7,15,17,19-헵타엔-12-일)헥산산 메틸 에스테르 (31). 거대고리 올레핀 31은 일반적인 과정 5A에 따라서, 상응하는 디올레핀 전구체 30로부터 제조하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 8:2~1:1 헥산/EtOAc) 정제하여, 순수한 거대고리 31을 단독 *cis* 이성질체로서 52% 수율(83%, 2회)로 얻었다. 연한 노란색 오일: HPLC *t_R* = 7.92 분. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.05 (ddd, J = 10.6, 6.9 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.42 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.5, 159.3, 147.2, 138.5, 137.3, 135.9, 128.2, 125.6, 123.7, 121.9, 119.5, 118.4, 113.7, 112.3, 111.0, 83.9, 70.9, 68.4, 55.0, 51.2, 33.7 (2C), 28.5, 25.0, 24.5. MS (ESI) *m/z*: 454.2 (M+1).

[0354] (±)-6-(19-메톡시-11-옥소-3,13-디옥사-10-아자트리시클로[15.3.1.04,9] 헤니코사-1(21),4(9),5,7,17,19-헥사엔-12-일)헥산산 히드록시아미드 (34). 히드록삼산 34는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 33으로부터 99% 수율로 제조하였다. 무색 오일: HPLC t_R = 6.08 분. $^1\text{H-NMR}$ (δ_6 -DMSO, 400 MHz) δ 10.35 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.20 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 11.67 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.20-1.29 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (δ_6 -DMSO, 100 MHz) δ 170.4, 169.1, 159.1, 148.6, 143.1, 138.5, 129.2, 124.8, 122.5, 121.3, 120.7, 118.1, 113.2, 111.3, 81.0, 74.0, 67.9, 55.0, 32.3, 31.9, 31.5, 29.1, 28.5, 25.1, 24.0. HRMS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ calcd for $[\text{MH}]^+$ 451.23331, found 451.23297. Mol. Wt.: 456,53.

[0355] 실시예 9

[0356] 지방족 테테르에 아미노기가 삽입된 거대고리 히드록삼산의 제조



[0357]

[0358] 8-(*tert*-부틸디페닐실라닐옥시)-7-(*R*)-히드록시옥탄산 메틸 에스테르 [(*R*)-18]. 거울상 순수한 (*R*)-18은 거울상 이질체 (*S*)-18에 대해 기술한 것과 동일한 과정에 따라서 올레핀 (*R*)-17로부터 제조하였다. 무색 오일: $^1\text{H-NMR}$ 및 $^{13}\text{C-NMR}$ 분석 결과는 (*S*)-18에 대해 보고된 것과 일치하였다.



[0359]

[0360] 7-(*S*)-아지도-8-(*tert*-부틸디페닐실라닐옥시)옥탄산 메틸 에스테르 [(*S*)-35]. DEAD(0.64 mL, 톨루엔 중 40% wt, 1.40 mmol) 및 DPPA(0.39 mL, 1.40 mmol)의 용액에, 무수 톨루엔(3.7 mL) 중 알콜 (*R*)-18(400 mg, 1.07 mmol)를 0°C에서 아르곤 분위기하에 점적한 후, PPh_3 (0.37 g, 1.40 mmol)을 추가하였다. 반응물을 서서히 실온으로 승온시키고, 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고 미정제 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (9:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 아지드 (*S*)-35(0.36 g, 85% 수율)를 무색 오일로 얻었다: $[\alpha]_D^{20}$ -12.9 (c 1.3, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.72-7.69 (m, 4H), 7.47-7.41 (m, 6H), 3.73 (dd, J = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 10.6, 6.8 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 3H), 1.34-1.26 (m, 3H), 1.11 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 173.7, 135.2 (4C), 132.7 (2C), 129.4 (2C), 127.4 (4C), 66.6, 63.4, 51.1, 33.5, 29.8, 28.5, 26.4 (3C), 25.3, 24.3, 18.8. MS (ESI) m/z : 4542 (M+1).



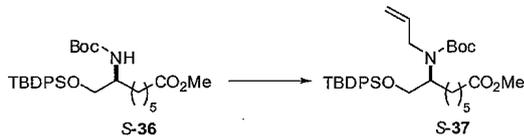
[0361]

[0362] 7-(*S*)-*tert*-부톡시카르보닐아미노-8-(*tert*-부틸디페닐실라닐옥시)옥탄산 메틸 에스테르 [(*S*)-36]. 아지드 (*S*)-35(0.35 g, 0.77 mmol)를 MeOH(7.7 mL)에 용해시키고, 탄소 상 10% 팔라듐 촉매(0.1 mg/mmol)를 추가하였다. 반응 용기를 흡입으로 진공화하고 완전하게 H_2 로 퍼징(3회)한 후, 얻어진 비균질 혼합물을 H_2 풍선 하에 교반하였다. 18시간 후, H_2 를 비우고, 촉매를 여과해 내고, 여과물을 감압하에 농축하여 미정제 아민 중간체(0.33 g,

99% 수율)를 얻어서 임의 정제없이 다음 반응에 사용하였다. 분석 목적으로, 순수한 아민 중간체를 플래시 크로마토그래피(100% EtOAc)하여 단리하였다. 무색 오일: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70-7.67 (m, 4H), 7.45-7.39 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (dd, J= 9.9, 4.1 Hz, 1H), 3.43 (dd, J= 9.9, 7.2 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 4H), 1.35-1.26 (m, 4H), 1.09 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 135.2 (4C), 132.3 (2C), 129.3 (2C), 127.3 (4C), 68.7, 52.6, 51.0, 33.6, 33.2, 28.9, 26.5 (3C), 25.4, 24.5, 18.9. MS (ESI) *m/z*: 428.3 (M+1).

[0363]

무수 CH₂Cl₂ 중 상기 미정제 아민(0.33 g, 0.77 mmol)의 용액에, BoC₂O(0.20 g, 0.92 mmol)를 일부분 부가하고, 이 반응물을 24시간 동안 교반 하에 방치하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 미정제물을 플래시 크로마토그래피(9:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 순수한 N-Boc 보호화 아민 (S)-36(0.37 g, 90% 수율)을 얻었다: [α]_D²⁰ -8.5 (c 1.1, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.61-1.65 (m, 4H), 7.45-7.40 (m, 6H), 4.65 (bs, 1H), 3.73-3.58 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.34-1.24 (m, 3H), 1.10 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 155.2, 135.2 (4C), 133.0 (2C), 129.4, 129.3, 127.3 (4C), 65.3 (2C), 51.0, 33.6, 31.4, 28.7, 28.1 (4C), 26.6 (3C), 25.3, 24.5, 18.6. (MS (ESI) *m/z*: 528.4 (M+1).



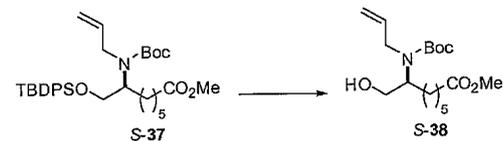
[0364]

[0365]

7-(S)-알릴-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-8-(*tert*-부틸디페닐실라닐옥시)옥탄산 메틸 에스테르 [(S)-37]. 보호된 아민 (S)-36(0.36 g, 0.68 mmol)을 아르곤 하에 무수 DMF(5.0 mL)에 용해시키고, 용액을 얼음 배스 상에서 냉각시켰다. NaH(82 mg, 미네랄 유 중 60% wt 분산물, 2.05 mmol)를 교반하면서 조심스럽게 점적한 후, 곧바로 알릴요오다이드(0.37 mL, 4.09 mmol)를 부가하였다. 이 반응물을 동일 온도에서 1시간 동안 교반하고, 이 시간 후 NH₄Cl(aq, sat.)을 조심스럽게 부가하였다. 10분간 실온에서 교반한 후, 이 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 염수로 세정한 후, 건조(MgSO₄)하고 진공하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(9:1 헥산/EtOAc)하여 N-Boc-알릴아민 (S)-37(0.35 g, 89% 수율)을 무색 오일로서 얻었다: [α]_D²⁰ -6.4 (c 1.0, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), 아트로포이성질체(atropoisomer)의 혼합물, δ 7.68-7.67 (m, 4H), 7.47- 7.38 (m, 6H), 5.99-5.80 (m, 1H), 5.19-5.00 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 122 H), 3.99-3.55 (m, 4 1/2 H), 3.68 (s, 3H), 2.30 (bt, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 12H), 1.32-1.23 (m, 3H), 1.08 (s, 9H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 173.7, 155.4, 136.2 + 135.6 (1C), 135.2 (4C), 133.2 (2C), 129.3 (2C), 127.3 (4C), 115.4 + 114.8 (1C), 78.8, 64.7 + 64.4 (1C), 57.8 + 56.9 (1C), 51.0, 33.6, 28.6, 28.1 (4C), 26.7, 26.4 (3C), 25.6, 24.4, 18.9. MS (ESI) *m/z*: 568.4 (M+1).

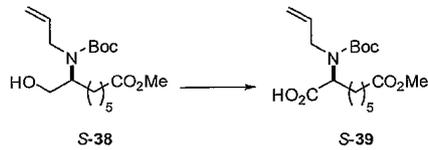
[0366]

[0367]



7-(S)-알릴-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-8-히드록시옥탄산 메틸 에스테르 [(S)-38]. THF(6.0 mL) 중 완전하게 보호된 아미노 알콜 (S) 37(0.34 g, 0.60 mmol)을 아르곤 하에 0°C에서 TBAF/AcOH의 용액(1:1, THF 중 ca 1M, 0.90 mL, 0.90 mmol)으로 처리하였다. 실온으로 승온시킨 후, 반응 혼합물을 실온에서 교반하고 출발 물질이 완전하게 전환될 때까지 TLC로 모니터링하였다. 24시간 후, 이 반응이 완료된 것으로 판단하고, NH₄Cl(aq, sat.)로 급냉하고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)하고, 감압하에 농축한 후 플래시 크로마토그래피(1:1 헥산/EtOAc)로 정제하여, 무색 오일로서 0.20 g 알콜 (S)-38을 얻었다(97% 수율): [α]_D²⁰ -1.5 (c 0.4, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 5.90-5.78 (m, 1H), 5.19-5.10 (m, 2H), 3.80-3.59 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 2.82 (bs, 1H), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.64- 1.58 (m, 2H), 1.5-1.52 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39-1.26 (m, 4H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 173.7, 135.2 (2C), 115.9, 79.7, 58.6, 51.0, 33.6 (2C), 28.6 (2C), 28.0 (3C), 25.6, 24.4 (2C). MS (ESI) *m/z*: 330.3(M+1).



[0368]

[0369]

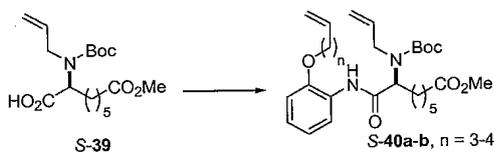
2-(S)-(알릴-*tert*-부톡시카르보닐아미노)옥탄디오산 8-메틸 에스테르 [(S)-39]. -78℃에 아르곤 분위기 하에서 옥살릴 클로라이드의 용액(0.87 mL, CH₂Cl₂ 중 2.0 M 용액, 1.74 mmol)에, CH₂Cl₂(11.5 mL) 중 DMSO(0.17 mL, 2.32 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, CH₂Cl₂(3.3 mL) 중 알콜 (S)-38(0.19 g, 0.58 mmol)의 용액을 동일 온도에서 부가하였다. 1시간 후, Et₃N(0.80 mL, 5.77 mmol)을 부가하고, -78℃에서 30분간 연속 교반하고, 이어서 이 반응물이 1시간 동안 실온에 도달하게 하였다. NH₄Cl(aq, sat.)를 부가하고, 이 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조(MgSO₄)하고, 진공 농축한 후 얻어진 잔류물을 플래시 크로마토그래피(8:2 헥산/EtOAc)로 정제하여 무색 오일로서 순수한 알데히드 중간체(0.18 g)를 93% 수율로 얻었다: [α]_D²⁰ -56.2 (c 0.7, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 9.56 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.35-4.25 (bdd, 1/2 H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 3.58-3.51 (bdd, 1A H), 2.32 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.48-1.33 (m, 13H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 199.8 + 199.4 (1C), 173.7, 155.0 + 154.9 (1C), 134.0 + 133.6 (1C), 118.1 + 117.0 (1C), 81.1 + 80.1 (1C), 65.3, 51.2, 50.7, 49.7, 33.5 (2C), 27.8 (3C), 24.3 (2C). MS (ESI) *m/z*: 328.2 (M+1).

[0370]

아세톤(5.5 mL) 중 상기 알데히드 중간체의 용액을 0℃에서 Jones 시약(0.73 mL, 27.0 g 산화크롬(VI), 23.0 mL H₂SO₄, 및 75.0 mL 물로 제조)으로 처리하였다. 0℃에서 15분 후, 반응물을 ⁱPrOH(27.0 mL)로 급냉하고, EtOAc 및 물로 분리하였다. 유기층을 10% NaHSO₄, 10% Na₂S₂O₃, 물로 세정하고, 건조(MgSO₄) 및 진공 농축하여 비정질 백색 고체로서 카르복실산 21(0.20 g, 99% 수율)을 얻었으며, 이를 후속 정제없이 다음 반응에 사용하였다: [α]_D²⁰ -23.0 (c 0.9, CHCl₃). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 9.00 (b, 1H), 6.00-5.80 (m, 1H), 5.30-5.11 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 1A H), 4.15-4.11 (m, 1/2 H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.78-3.61 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.32 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.47- 1.32 (m, 13H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 177.0 + 176.1 (1C), 173.8, 155.9 + 149.5 (1C), 134.3, 117.2 + 116.4 (1C), 80.6, 68.2, 59.2 + 58.7 (1C), 51.2, 50.1 + 49.3 (1C), 33.6 (2C), 27.9 (3C), 24.3 (2C). MS (ESI) *m/z*: 344.3 (M+1).

[0371]

[0372]



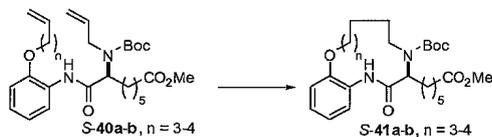
7-(S)-알릴-*tert*-부톡시카르보닐아미노)-7-(2-펜트-4-에닐옥시페닐카바모일)헵탄산 메틸 에스테르 [(S)-40a]. 아미드 (S)-40a는 일반적인 과정(방법 1B2)에 따라서, 산 (S)-39(0.1 g, 0.29 mmol), DEBPT(0.17 g, 0.58 mmol), DIPEA(0.1 mL, 0.58 mmol) 및 무수 THF(10.0 mL) 중 아닐린 22b(51 mg, 0.29 mmol)으로부터 출발하여 얻었다. 통상의 워커업 및 플래시 크로마토그래피(9:1 헥산/EtOAc)를 수행하여, 순수한 (S)-40a(95 mg, 65% 수

을)를 연한 노란색 오일로서 단리하였다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 8.66 (bs, 1H), 8.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (bt, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.05- 6.72 (m, 1H), 6.87 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.81-5.03 (m, 2H), 5.10 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.78-4.60 (m, 12Z H), 4.32-4.08 (m, 1A H), 4.04 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.91-3.68 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 2.01-2.95 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 4H), 1.56-1.30 (m, 12H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 173.8, 169.0, 155.0, 146.9, 137.1, 135.2, 129.4, 127.4, 123.2, 120.5, 119.2, 116.3 + 115.2 (1C), 110.5, 67.4, 51.1, 36.2, 33.6 (2C), 29.6 (2C), 28.6, 27.9 (3C), 26.5, 24.2 (2C). MS (ESI) m/z : 503.3 (M+1).

[0373]

7-(S)-알릴-tert-부톡시카르보닐아미노)-7-(2-헥스-5-에닐옥시페닐카바모일)헵탄산 메틸 에스테르 [(S)-40b]. 아미드 (S)-40b는 일반적인 과정(방법 1B2)에 따라서, 산 (S)-39(0.1 g, 0.29 mmol), DEBPT(0.17 g, 0.58 mmol), DIPEA(0.1 mL, 0.58 mmol) 및 무수 THF(10.0 mL) 중 아닐린 22c(56 mg, 0.29 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 통상의 워크업 및 플래시 크로마토그래피(9:1 헥산/EtOAc)를 수행하여, 순수한 (S)-40a(88 mg, 59% 수율)를 연한 노란색 오일로서 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 8.65 (bs, 1H), 8.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.05- 5.76 (m, 1H), 5.85 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.32-4.90 (m, 2H), 5.05 (dd, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.73-4.61 (m, 1A H), 4.33-4.05 (m, 1A H), 4.03 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.91-3.69 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.16 (dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 2H), 2.16-2.00 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.78- 1.56 (m, 5H), 1.48-1.30 (m, 13H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 173.8, 169.1, 155.0, 146.9, 137.9, 123.2 (3C), 120.5, 119.2, 114.6 (2C), 110.5, 68.0, 51.1, 36.2, 33.6 (2C), 33.0 (2C), 28.6, 28.2, 26.9 (3C), 24.8, 24.4, 24.3 (2C). MS (ESI) m/z : 517.4 (M+1).

[0374]



[0375]

7-(S)-(5-테톡시카르보닐-펜틸)-6-옥소-6,7,9,10,11,12,13,14-옥타히드로-5H-15-옥사-5,8-디아자벤조시클로트리데센-8-카르복실산 tert-부틸 에스테르 [(S)-41a]. 포화 거대고리 (S)-41a는 일반적인 과정 5A 및 후속하는 중간체 거대고리 올레핀의 수소화를 포함하는 2단계 반응순으로, 상응하는 디엔 전구체 (S)-40a(50 mg, 0.1 mmol)로부터 제조하였다. 제1 단계 후, 중간체 거대고리 올레핀(40 mg, 84% 수율)을 이성질체의 혼합물로 무색 오일로서 얻었다(플래시 크로마토그래피: 7:3 헥산/EtOAc): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, E/Z 이성질체의 혼합물, δ 8.46 (bs, 1H), 8.31 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02 (dt, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.03-5.72 (m, 2H), 4.50-4.25 (m, 12Z H), 4.21-4.01 (m, 2H), 3.91-3.78 (m, 1A H), 3.69 (m, 3H), 3.50-3.29 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.19- 2.09 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.49-1.32 (m, 12H). MS (ESI) m/z : 475.4 (M+1).

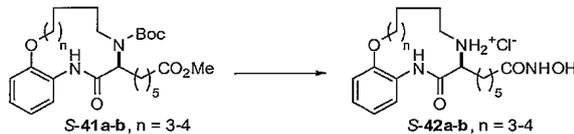
[0376]

상기 거대고리 올레핀 중간체를 탄소상 3% 팔라듐 촉매(0.1 mg/mmol) 존재하에 일반적인 과정(방법 6A)에 따라서 4시간 동안 수소화하였다. 플래시 크로마토그래피(7:3 헥산/EtOAc) 정제하여, 순수한 (S)-41a(40 mg, 99% 수율)를 무색 오일로서 얻었다: $[\alpha]_D^{20} -69.3$ (c 0.6, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 8.53 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.20-3.85 (m, 3H), 7.72-3.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.15-2.87 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H) 2.30-2.19 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 6H), 1.72-1.50 (m, 5H), 1.49- 1.27 (m, 13H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 173.8, 169.2, 154.9, 145.9, 127.1, 121.9, 120.7 (2C), 119.1, 109.9 (2C), 80.6, 70.0, 53.3, 51.1, 33.6 (2C), 28.8, 28.7, 27.8 (3C), 27.2, 26.3, 25.4, 24.5. MS (ESI)

m/z : 477.4 (M+1).

[0377] 7-(S)-(5-메톡시카르보닐펜틸)-6-옥소-6,7,10,11,12,13,14,15-옥타히드로-5H,9H-16-옥사-5,8-디아자벤조시클로테트라데센-8-카복실산 tert-부틸 에스테르 [(S)-41b]. 포화 거대고리 (S)-41b는 일반적인 과정 5A 및 후속 중간체 거대고리 올레핀의 수소화를 포함하는 2단계 반응으로 상응하는 디엔 전구체 (S)-40b(45 mg, 0.09 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 제1 단계 이후, 중간체 거대고리 올레핀(35 mg, 82% 수율)을 이성질체의 혼합물로서 무색 오일로 얻었다(플래시 크로마토그래피: 75:25 헥산/EtOAc): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, E/Z 이성질체의 혼합물, δ 8.63 (bs, 1H), 8.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (bt, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.00-5.75 (m, 2H), 4.58-4.21 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.92-3.82 (m, 1Z2 H), 3.80-3.71 (m, 1A H), 3.69 (s, 3H), 3.57-3.39 (m, 1H), 2.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.32- 2.15 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 4H), 1.53-1.24 (m, 15H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, E/Z 이성질체의 혼합물, δ 173.8, 169.3, 153.9, 147.2, 136.1, 127.4, 125.9, 125.0, 123.0 (2C), 120.5, 118.4, 110.1, 80.6, 69.1, 51.2, 33.6 (2C), 28.9, 28.7, 27.7 (3C), 26.1, 26.0, 24.5 (2C). MS (ESI) m/z : 489.4 (M+1).

[0378] 상기 거대고리 올레핀 중간체를 탄소상 3% 팔라듐 촉매(0.1 mg/mmol) 존재하에 일반적인 과정(방법 6A)에 따라서 4시간 동안 수소화하였다. 플래시 크로마토그래피(75:25 헥산/EtOAc)하여, 순수한 (S)-41a(35 mg, 99% 수율)를 무색 오일로서 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 8.60 (bs, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.23-4.10 (m, 1H), 4.09-3.89 (m, 2H), 3.82-3.51 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.20-2.85 (m, 1H), 2.51-2.34 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15-1.78 (m, 4H), 1.76-1.59 (m, 5H), 1.56-1.19 (m, 17H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 173.8, 169.5, 155.2, 146.7, 127.1, 123.0, 120.4 (2C), 118.6, 109.4 (2C), 80.6, 69.8, 62.7, 51.2, 33.7 (2C), 29.0, 28.9, 27.7 (3C), 27.6, 26.5, 24.7, 24.5 (2C). MS (ESI) m/z : 491.4 (M+1).



[0379]

[0380] 6-(6-옥소-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-데카히드로-15-옥사-5,8-디아자벤조시클로트리데센-7-(S)일)헥산산 히드록시아미드 히드록실라이드 [(S)-42a]. 히드록삼산 (5)-42a는 일반적인 과정 7A와 후속 N-Boc 보호물의 산성 절단을 포함하는 2단계 반응으로, 상응하는 N-BOC 보호된 메틸 에스테르 전구체 (S)-41a(40 mg, 0.08 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 제1 단계 이후, 히드록삼산 중간체(40 mg, 99% 수율)를 무색 오일로서 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 9.50-8.50 (b, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.84 (dt, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 2H), 4.05- 3.80 (m, 1H), 3.80-3.55 (m, 1H), 3.22-2.87 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 3H), 1.95-1.51 (m, 10H), 1.49-1.27 (m, 13H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 170.8, 169.3, 155.3 + 155.1 (1C), 147.0, 127.3, 123.0 (2C), 118.1, 110.0 (2C), 80.7, 70.0, 63.2, 32.2, 28.6, 28.4, 28.1, 27.8 (3C), 27.1, 25.9, 25.4, 24.6, 21.4. MS (ESI) m/z : 478.4 (M+1).

[0381] 상기 중간체는 일반적인 과정(방법 8A)에 따라서 N-탈보호화하였다. 순수한 (S)-42a(95% 수율)를 결정질의 백색 고체로서 얻었다: HPLC $t_R = 16.49$ 분. $[\alpha]_D^{20} +30.4$ (c 0.3, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.11- 4.01 (m, 2H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.33-3.18 (m, 1H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.19-1.93 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.62-1.40 (m, 7H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 169.1, 166.7, 153.7, 128.4, 127.6, 124.6, 120.2, 112.5, 79.8, 68.7, 58.9, 32.2, 29.9, 28.2, 25.9, 24.9, 24.5, 24.1, 23.5, 21.7. MS

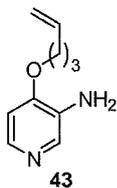
(ESI) m/z : 378.3 (M+1).

[0382] 6-(6-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-데카히드로-5H-16-옥사-5,8-디아자벤조시클로테트라데센-7-(S)-일)헥산 산 히드록시아미드 [(S)-42b]. 히드록삼산 (S)-42b는 일반적인 과정 7A 및 후속 N-Boc 보호물의 산성 절단을 포함하는 2단계 반응으로 상응하는 N-Boc 보호된 메틸 에스테르 전구체 (S)-41b(30 mg, 0.06 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 제1 단계 이후에, 히드록삼산 중간체(30 mg, 99% 수율)를 무색 오일로서 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 9.20-8.30 (b, 2H), 8.58 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.04 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 4.25-4.03 (m, 1H), 4.02-3.87 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 1H), 3.21-2.84 (m, 1H), 2.43-2.17 (m, 3H), 2.11-1.79 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 5H), 1.60-1.28 (m, 17H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz), 아트로포이성질체의 혼합물, δ 172.8, 169.7, 155.3, 146.8, 126.9, 123.2, 120.4 (2C), 118.7, 109.5 (2C), 80.7, 69.8, 62.6, 29.0 (2C), 27.7 (3C), 27.5 (2C), 27.4, 26.2, 24.8, 24.5, 24.2. MS (ESI) m/z : 492.2 (M+1).

[0383] 상기 중간체를 일반적인 과정(방법 8A)에 따라 N-탈보호하였다. 순수한 (S)-42a(96% 수율)는 결정질의 백색 고체로서 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 4H), 1.80-1.64 (m, 5H), 1.66- 1.44 (m, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 100 MHz) δ 169.0, 166.5, 152.9, 127.9, 126.5, 123.9, 119.9, 112.5, 67.5, 66.4, 59.4, 45.3, 30.2, 27.8, 26.7, 26.2, 25.5, 24.5, 24.1, 22.7, 22.0. MS (ESI) m/z : 392.1 (M+1).

[0384] 실시예 10

[0385] 지방족 테테르를 함유하는 거대고리, 복소방향족계 히드록삼산의 제조

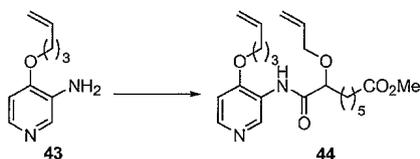


[0386]

[0387] 4-펜트-4-에닐옥시피리딘-3-일아민 (43). 아미노 피리딘 43은 일반적인 과정 2C2(플래시 크로마토그래피, 1 : 1 헥산/EtOAc, 60% 수율) 및 후속 방법 3A2에 따른 최종 O-알킬화 니트로피리딘 중간체의 환원을 포함하는 2단계 반응으로, 3-니트로-4-히드록시피리딘 및 5-펜텐-1-올로부터 출발하여 제조하였다(99% 수율).

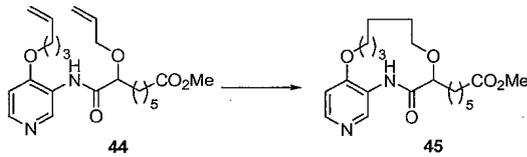
[0388] 3-니트로-4-펜트-4-에닐옥시피리딘 중간체: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 5.82 (ddt, J= 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, J= 17.1, 3.2 Hz, 1H), 5.03, (dd, J= 10.2, 1.5 Hz, 1H), 4.20 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.28 (bdd, J= 14.5, 7.0, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H). MS (ESI) m/z : 209.1 (M+1).

[0389] 43, 노란색 오일: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.00 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.86 (ddt, J = 17.0, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.03 (d, J= 10.3 Hz, 1H), 4.07 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 3.74 (bs, 2H), 2.26 (bdd, J = 13.9, 7.0 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 151.9, 141.0, 137.0, 136.0, 132.5, 115.2, 105.8, 66.9, 29.7, 27.7. MS (ESI) m/z : 179.1 (M+1).



[0390]

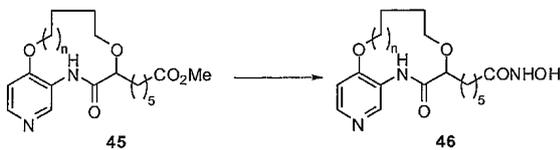
[0391] (±)-7-알릴옥시-7-(4-펜트-4-에닐옥시피리딘-3-일카바모일)헵탄산 메틸 에스테르 (44). 아미드 44는 일반적인 과정(방법 1B2)에 따라서, 산 21(0.1 g, 0.41 mmol), DEBPT (0.25 g, 0.82 mmol), DIPEA (0.14 mL, 0.82 mmol) 및 무수 THF(10.0 mL) 중 아미노피리딘 43(73 mg, 0.29 mmol)으로부터 출발하여 제조하였다. 통상의 워크업 및 플래시 크로마토그래피(농도 구배 헥산 중 7:3~100% EtOA)하여, 순수한 44(75 mg, 45% 수율)를 연한 노란색 오일로서 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.95 (ddt, J = 17.0, 10.6, 5.5 Hz, 1H), 5.85 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.11-5.04 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 4H), 3.94 (dd, J = 6.5, 4.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.40-1.36 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.8, 170.4, 153.1, 145.8, 140.7, 136.6, 133.1, 117.6, 115.5, 105.8, 79.8, 71.3, 67.5, 51.1, 33.6, 32.2, 29.5, 29.3, 28.5, 27.5, 24.4, 24.1. MS (ESI) *m/z*: 405.3 (M+1).



[0392]

[0393] (±)-6-(14-옥소-6,7,8,9,10,11,14,15-옥타히드로-13H-5,12-디옥사-2,15-디아자벤조시클로트리데센-13-일)헥산산 메틸 에스테르 (45). 포화 거대고리 45는 일반적인 과정 5A 및 후속 중간체 거대고리 올레핀의 수소화를 포함하는 2단계 반응으로 상응하는 디엔 전구체 44(50 mg, 0.12 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 제1 단계 이후, 중간체 거대고리 올레핀(21 mg, 45% 수율)을 *E/Z* 이성질체의 혼합물로서 얻었다(플래시 크로마토그래피: 농도 구배 EtOAc 0~10% 중 MeOH). 연한 노란색 오일: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), *E/Z* 이성질체의 혼합물, 주요 이성질체: δ 9.57 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.07- 6.01 (m, 1H), 5.76-5.64 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.03 (bt, J = 9.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.36-2.13 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.59- 1.47 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz), *E/Z* 이성질체의 혼합물, 주요 이성질체: δ 173.7, 171.3, 152.7, 145.8, 140.4, 135.7, 129.9, 111.1, 105.5, 82.2, 71.5, 69.3, 51.1, 33.6, 33.1, 30.9, 28.5, 28.3, 21.9, 24.4. MS (ESI) *m/z*: 377.2 (M+1).

[0394] 상기 거대고리 올레핀 중간체를 4시간 동안 탄소상 3% 팔라듐 촉매(0.1 mg/mmol) 존재하에 일반적인 과정(방법 6A)에 따라 수소화하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 CH₂Cl₂ 0~10% 중 MeOH)하여, 포화 거대고리 45(21 mg, 99% 수율)를 연한 노란색 오일로서 얻었다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.94-1.74 (m, 6H), 1.73-1.50 (m, 8H), 1.43-1.37 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 379.2 (M+1).



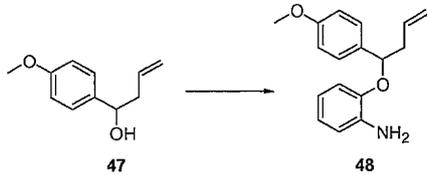
[0395]

[0396] (±)-6-(14-옥소-6,7,8,9,10,11,14,15-옥타히드로-13H-5,12-디옥사-2,15-디아자벤조시클로트리데센-13-일)헥산산 히드록시아미드 (46). 히드록시산 45는 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 45로부터 90% 수율로 제조하였다. 통상의 워크업 이후, 수성층을 진공 농축하고 잔류물을 MeOH에 용해시킨 후, 고체를 여과하였다. 용매를 증발시킨 후, 순수한 45를 비정질 고체로서 얻었다: HPLC *t_R* = 16.54 분. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.55 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.12 (t, J = 7.3

Hz, 2H), 2.01-1.85 (m, 6H), 1.74-1.58 (m, 6H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz), δ 172.4, 171.0, 160.9, 138.7, 130.3, 126.9, 109.3, 80.6, 72.0, 69.7, 32.4, 31.9, 28.0, 27.9, 25.4, 25.3, 24.8, 24.3, 23.0. MS (ESI) *m/z*: 380.2 (M+1).

[0397] 실시예 11

[0398] 의향고리 방향족 고리를 함유하는 거대고리 히드록삼산의 제조

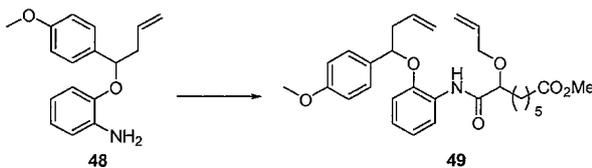


[0399]

[0400] (±)-2-[1-(4-메톡시페닐)부트-3-에닐옥시] 페닐아민 (48). 알콕시아닐린 48은 일반적인 과정 2C2 및 후속 니트로펜옥시 중간체의 아닐린 48로의 환원(방법 3A1)을 포함하는 2단계 반응으로 1-(4-메톡시페닐)부트-3-엔-1-올(47)로부터 출발하여 제조하였다(48% 총 수율).

[0401] 알콕시니트로벤젠 중간체(69% 수율), 노란색 오일: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.11 (dd, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 6.96-6.88 (m, 4H), 5.86 (ddt, J= 17.1, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.23 (dd, J= 7.1, 5.8 Hz, 1H), 5.12 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.0, 140.0, 133.1, 133.0, 131.4, 128.4 (2C), 122.0, 125.0, 119.8, 117.9, 115.9, 113.7 (2C), 88.9, 54.9, 42.4.

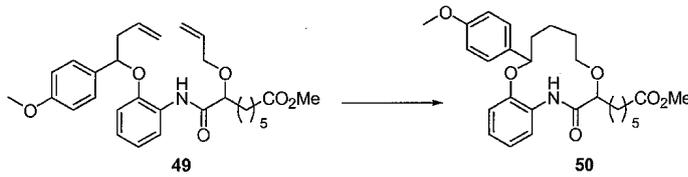
[0402] 알콕시아닐린 48(69% 수율), 오렌지색 오일: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 6.78-6.74 (m, 2H), 6.66-6.56 (m, 2H), 5.91 (ddt, J = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.22-5.12 (m, 3H), 4.30-3.58 (b, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 159.9, 146.5, 137.6, 135.3, 134.4, 128.0 (2C), 122.2, 119.2, 118.5, 116.1, 114.9, 114.8 (2C), 80.8, 56.1, 43.9. MS (ESI) *m/z*: 270.1 (M+1).



[0403]

[0404] (±)-7-알릴옥시-7-(2-[1-(4-메톡시페닐)부트-3-에닐옥시]-페닐카바모일)-헵탄산 메틸 에스테르 (49). 아닐리드 49는 일반적인 과정(방법 1B)에 따라서, 카르복실산 21(0.15 g, 0.61 mmol), 아닐린 48(0.25 g, 0.92 mmol), EDC(0.41 g, 2.14 mmol), HOBt(0.29 g, 2.14 mmol) 및 무수 CH₂Cl₂(2.0 mL) 중 DIPEA(0.37 mL, 2.14 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 정제(농도 구배 95:05~75:25 헥산/EtOAc)하여, 아닐리드 49(0.19 g, 69% 수율)를 부분입체 이성질체의 라세미 혼합물로서 단리하였다: ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), 부분입체 이성질체의 혼합물(1:1), δ 9.23, 9.18 (2s, 1 + 1H), 8.43-8.38 (m, 2 + 2H), 1.21 -1.1 A (m, 3 + 3H), 6.91-6.87 (m, 2 + 2H), 6.77-6.73, 6.72-6.69 (2m, 1 + 1H), 6.06-6.96 (m, 1 + 1H), 5.90-5.78 (m, 1 + 1H), 5.41 (dd, J= 17.2, 7.5 Hz, 1 + 1H), 5.27 (d, J= 10.4 Hz, 1 + 1H), 5.22-5.09 (m, 3 + 3H), 4.26-4.19 (m, 1 + 1H), 4.15-4.09 (m, 1 + 1H), 3.94 (dd, J= 11.2, 5.0 Hz, 1 + 1H), 3.81-3.80 (2s, 3 + 3H), 3.68 (s, 3 + 3H), 2.83- 2.75 (m, 1 + 1H), 2.68-2.60 (m, 1 + 1H), 2.34 (t, J= 7.4 Hz, 2 + 2H), 1.92-1.80 (m, 2 + 2H), 1.69-1.64 (m, 2 + 2H), 1.56-1.48 (m, 2 + 2H), 1.43-1.39 (m, 2 + 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz), 부분입체 이성질체의 혼합물 (1:1), δ 173.8 (2C), 170.5, 170.4, 158.8 (2C), 146.2 (2C), 133.5, 133.4, 133.3, 132.4, 132.0, 127.3, 127.2, 126.9 (2C), 126.7 (2C), 123.4, 123.3, 120.8, 120.7, 119.3,

119.1, 117.8, 117.7, 117.6, 117.5, 113.7 (2C), 113.5 (2C), 113.4, 112.9, 112.5, 80.2, 80.0, 79.8, 79.7, 71.4 (2C), 54.9 (2C), 51.1 (2C), 42.6, 42.2, 33.6 (2C), 32.6, 32.5, 28.6 (2C), 24.5 (2C), 24.3 (2C). MS (ESI) m/z : 496.1 (M+1).



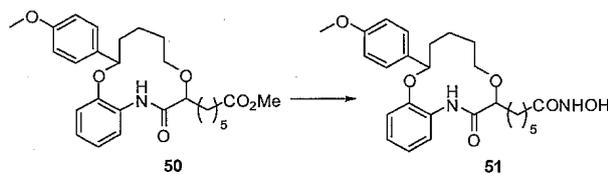
[0405]

[0406]

(±)-6-[13-(4-메톡시페닐)-6-옥소-6,7,10,11,12,13-헥사히드로-5H,9H-8,14-디옥사-5-아자벤조시클로도데센-7-일]-헥산산 메틸 에스테르 (50). 포화 거대고리 50은 일반적인 과정 5A 및 후속 피리딘 존재하에 중간체 거대고리 올레핀의 수소화를 포함하는 2단계 반응으로 상응하는 디엔 전구체 49(100 mg, 0.22 mmol)로부터 출발하여 제조하였다. 제1 단계 이후, 중간체 거대고리 올레핀(46 mg, 45% 수율)을 연한 노란색 오일로서 얻었다(*E/Z* 이성질체의 혼합물)(플래시 크로마토그래피, 농도 구배 헥산 10%~30% 중 EtOAc). MS (ESI) m/z : 468.3 (M+1).

[0407]

상기 거대고리 올레핀 중간체를 탄소 상 5% 팔라듐 촉매(0.1 mg/mmol) 및 무수 피리딘(40 μ l) 존재하에서 4시간 동안 일반적인 과정(방법 6A)에 따라 수소화하였다. 플래시 크로마토그래피(농도 구배 CH_2Cl_2 0~10% 중 MeOH) 이후, 45(46 mg, 99% 수율)를 연한 노란색 오일로서 얻었다: 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), 부분입체 이성질체의 혼합물, δ 9.33, 9.22 (2s, 1 + 1H), 8.43 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04-6.82 (m 4 + 4H), 6.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.1 Hz, 1 + 1H), 4.04 (dd, J = 9.5, 3.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.84-3.82 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 1H); 3.64-3.58 (m, 1 + 1H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.98- 1.86 (m, 4 + 4H), 1.83-1.75 (m, 1 + 1H), 1.73-1.64 (m, 3 + 3H), 1.57-1.36 (m, 5 + 5H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), 부분입체 이성질체의 혼합물, δ 173.8 (2C), 171.5, 170.7, 158.8, 158.6, 148.2, 147.3, 132.7, 132.5, 130.3, 130.0, 127.4 (2C), 126.6 (2C), 123.9, 123.8, 123.6, 123.0, 120.4, 120.2, 120.1, 119.5, 113.4 (2C), 113.3 (2C), 85.2 (2C), 81.7, 80.3, 68.3, 65.5, 54.9 (2C), 51.1 (2C), 34.1, 33.6 (2C), 33.4, 32.5, 30.2, 28.5, 28.5, 28.4, 27.1, 25.1, 25.0, 24.5, 24.4, 19.2, 16.6. MS (ESI) m/z : 470.1 (M+1).



[0408]

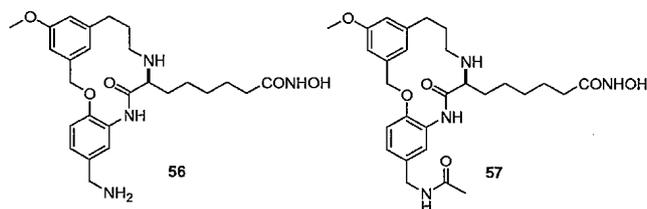
[0409]

(±)-6-[13-(4-메톡시페닐)-6-옥소-6,7,10,11,12,13-헥사히드로-5H,9H- 8,14-디옥사-5-아자벤조시클로도데센-7-일]-헥산산 히드록시아미드 (51). 히드록시아미드 51은 일반적인 과정 7A에 따라서, 상응하는 메틸 에스테르 50로부터 출발하여 93% 수율로 제조하였다. 무색 오일: HPLC t_R = 6.34 분 (minor), 6.55 분(major). 1H -NMR (δ 6 -DMSO, 400 MHz), 부분입체 이성질체의 혼합물, δ 10.37 (bs, 1 + 1H), 9.28 (d, J = 5.5 Hz, 1 + 1H), 8.69 (bs, 1 + 1H), 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1 + 1H), 7.35-7.29 (m, 2 + 2H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.98-6.87 (m, 3 + 4H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.07 (bs, 1 + 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.02-3.99 (dd, J = 8.5, 4.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.76-7.71 (m, 1H), 3.68-3.53 (m, 2 + 1H), 1.98-1.93 (m, 2+ 2H), 1.83-1.59 (m, 4 + 4H), 1.54-1.47 (m, 3 + 3H), 1.43-1.36 (m, 2 + 2H), 1.34- 1.27 (m, 5 + 5H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz), 부분입체 이성질체의 혼합물, δ 171.4, 171.2, 169.1 (2C), 158.7, 158.6, 149.9, 148.3, 133.7, 133.1, 130.5, 129.6, 127.4 (2C), 127.3 (2C), 125.2, 124.3, 123.7, 123.1, 122.3, 121.1, 119.8, 118.9, 113.8 (2C), 113.7 (2C), 84.6, 84.3, 81.2, 80.1, 68.8, 66.5, 55.1 (2C), 35.1, 33.2, 33.1, 32.3 (2C), 30.6, 28.5, 28.4, 27.2 (2C), 25.1

(2C), 24.8 (2C), 20.0, 17.3. HRMS (ES+) C₂₆H₃₄N₂O₆ calcd for [MH]⁺ 471.24896, found 451.24826.

[0410] 일반예 12

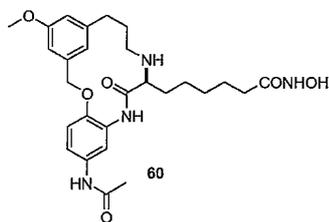
[0411] 아닐린드 고리상에 추가의 아미노기를 함유하는 거대고리 히드록삼산의 제조



[0412]

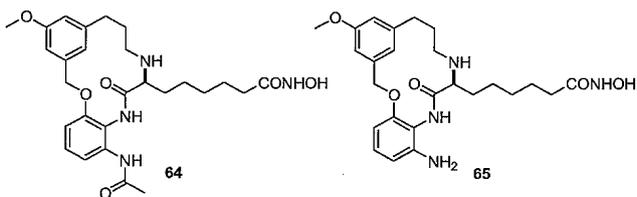
[0413] 거대고리 화합물 56, 57 및 이의 유사체는 벤질옥시아닐린 55로부터 출발하여 반응식 1에 기술한 일반적인 다단계 반응에 따라 수행하였다.

[0414] 벤질옥시아닐린 55는 *N*-보호화(예를 들어, BoC₂O, CH₂Cl₂, Et₃N), *O*-탈보호화(예를 들어, TBSCl, 이미다졸, CH₂Cl₂), 환원(예를 들어, BH₃ THF), 변형된 미츠노부 조건(DPPA, PPh₃, DIAD; Hughes, D. L. Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127; Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1) 또는 Merck 조건(DPPA, DBU, THF; Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J. Grabowski, E. J. J. J. Org. Chem. 1993, 58, 5886-5888) 하에서 아지드 형성, *O*-탈보호화(예를 들어, TBAF, THF), *O*-알킬화(방법 2C2) 및 후속 조작(PDC, 이어서 Wittig, 실시예 9 27~29의 전환, 반응식 7 참조), *N*-Boc 탈보호화(방법 8A), 아지드 환원(H₂, Pd-C 또는 PPh₃, THF, H₂O, Golobolov, Y. G.; Kasukhin, L. F. Tetrahedron 1992, 48, 1353-1406), *N*-보호화(e.g. BoC₂O, CH₂Cl₂) 또는 *N*-아세틸화(Ac₂O, py, DMAP)를 포함하는 6단계(반응식 11)에 따라서 시판되는 3-아미노-4-히드록시-벤조산 (52)으로부터 제조하였다.



[0415]

[0416] 거대고리 화합물 60 및 이의 유사체는 반응식 1에 기술한 일반적인 다단계 반응에 따라서 벤질옥시아닐린 59로부터 제조하였다. 아닐린 59는 *N,O*-2중보호된 벤조산 53의 Curtius 재배열 반응(Smith, P. A. S. Org. React. 1946, 337-349; Capson, T. L.; Poulter, C. D. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 3515-3518; Tichenor, M. S.; Trzupsek, J. D.; Kastrinsky, D. B.; Shiga, F.; Hwang, L; Boger, D. L. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 15683-15696) 및 후속 *N*-아세틸화(Ac₂O, Py, DMAP), *O*-탈보호화(e.g. TBAF, THF), *O*-알킬화(방법 2C2) 및 후속 조작(PDC, 이후 Wittig, 실시예 9의 27~29의 전환, 반응식 7 참조), *N*-탈보호화(방법 8A)를 포함하는 5단계 반응(반응식 12)으로 제조할 수 있다.

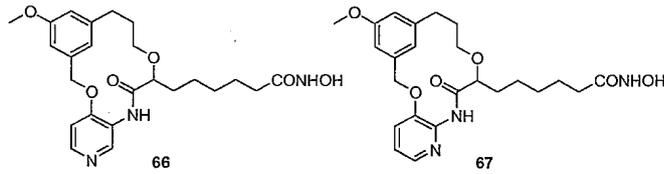


[0417]

[0418] 거대고리 화합물 64 및 65, 및 이의 유사체는 화합물 60에 대해 기술한 과정에 따라서, 시판되는 2-아미노-3-히드록시벤조산 (61)로부터 출발하여 제조할 수 있다(반응식 13).

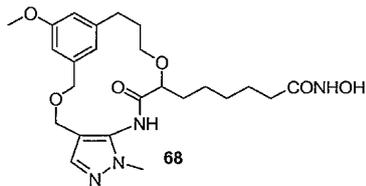
[0419] 일반예 13

[0420] 피리딘-, 피라졸로- 및 피롤-계 거대고리 히드록삼산의 제조



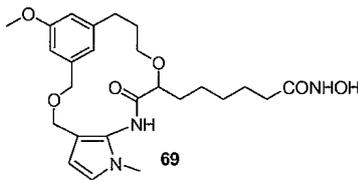
[0421]

[0422] 거대고리 화합물 66 및 67, 및 이의 유사체는 각각 시판되는 3-아미노-4-히드록시피리딘 및 2-아미노-3-히드록시피리딘으로부터 출발하여, 반응식 1에 기술한 일반적인 다단계 반응에 따라 제조하였다. 구체적으로, 화합물 46, 반응식 9, 실시예 10을 참조한다.



[0423]

[0424] 거대고리 68 및 이의 유사체는 4-(히드록시메틸)-1-메틸-1H-5-니트로피라졸(Hay, M.; Anderson, R. F.; Ferry, D. M.; Wilson, W. R.; Denny, W. A. J. Med. Chem. 2003, 46, 5533; Cheng, C-C. J. Heterocycl. Chem. 1972, 15, 1035)로부터 출발하여, 반응식 1에 기술한 일반적인 다단계 반응에 따라 제조하였다.

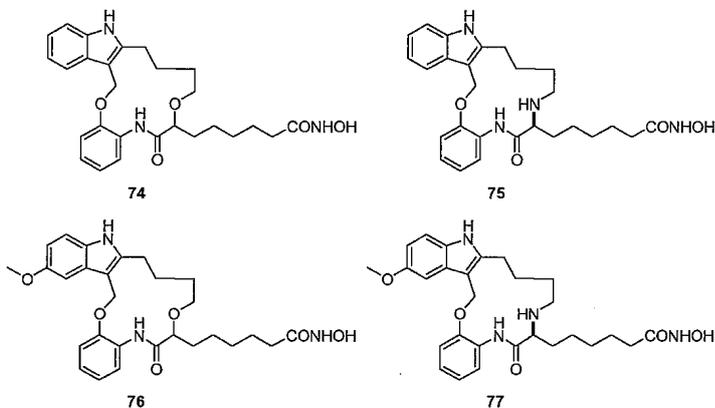


[0425]

[0426] 거대고리 69 및 이의 유사체는 3-히드록시메틸-1-메틸-1H-2-니트로피롤(Hay, M.; Anderson, R. F.; Ferry, D. M.; Wilson, W. R.; Denny, W. A. J. Med. Chem. 2003, 46, 5533; Tercel, M.; Lee, A. E.; Hogg, A.; Anderson, R. F.; Lee, H. H.; Siim, B. G.; Denny, W. A.; Wilson, W. R. J. Med. Chem. 2001 44, 3511)로부터 출발하여, 반응식 1에 기술한 일반적인 다단계 반응에 따라 제조하였다.

[0427] 일반예 14

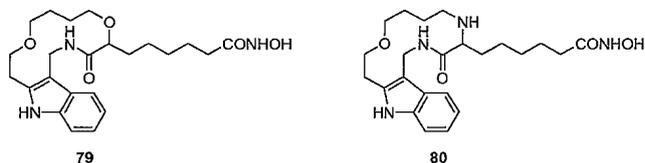
[0428] 인돌계 거대고리 히드록삼산의 제조



[0429]

[0430] 거대고리 화합물 74-77, 및 이의 유사체는 반응식 1에 기술한 일반적인 다단계 반응에 따라서, 적절한 (인돌-3-일메톡시)아닐린 73(반응식 14)로부터 출발하여 제조할 수 있다. 다음으로 아닐린 73은 적절하게 치환된 알릴인돌의 $TiCl_4$ 촉매하에서 Cl_2CHOMe 로 포뮬화하고(Bennasar, M.-L.; Zulaica, E.; Tummers, S. Tetrahedron Lett.

2004, 45, 6283- 6285. For C2-allylation of substituted indols, see: Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* 2006, 8, 5481-5485; for the synthesis of substituted indols, see: Mahboobi, S.; Uecker, A.; Sellmer, A.; Cenac, C; Hoecher, H.; Pongratz, H.; Eichhorn, E.; Hufsky, H.; Trumpler, A.; Sicker, M.; Heidel, F.; Fisher, T.; Stocking, C; Elz, S.; Boehmer, F.-D.; Dove, S. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 3101-3115; Prieto, M.; Zurita, E.; Rosa, E.; Munoz, L.; Lloyd- Williams, P.; Giralt, E. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6812-6820), 이후 얻어진 알데히드를 알콜(NaBH₄)로 환원시키고, *o*-니트로페놀로 *O*-알킬화(방법 2C2)하며, 아닐린 유도체로 환원(방법 3A2)시켜 제조할 수 있다.



[0431]

[0432]

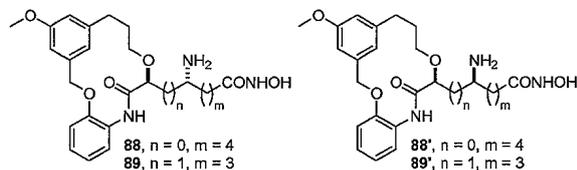
거대고리 화합물 79, 80은 반응식 1에 기술한 일반적인 다단계 반응에 따라서 적절한 2-(2-알릴옥시메틸)-3-메틸아미노 인돌 78(반응식 15)로부터 출발하여 제조할 수 있다. 인돌 78은 Merck 조건하에서 아지드로의 전환(DPPA, DBU, THF; Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J. Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 5886-5888), 이중 결합 산화적 절단과 후속 환원(OsO₄, NaIO₄, 다음으로 NaBH₄; 또는 O₃, 다음으로 NaBH₄ Hudlicky, M. *Oxidation in Organic Chemistry*, American Chemical Society, Washington, DC, 1990), *O*-알릴화(NaH, 알릴 요오다이드), 및 Staudinger 조건 하에서 아지드 환원(PPh₃, H₂O, THF, Golobolov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* 1992, 48, 1353-1406)을 포함하는 4단계 반응으로 적절한 2-알릴-3-히드록시메틸 인돌 72로부터 제조할 수 있다.

[0433]

일반예 15

[0434]

수베로일 사슬 상에 추가 아미노산 기를 함유하는 거대고리 히드록삼산의 제조



[0435]

[0436]

전체 설명

[0437]

거대고리 88, 88' 및 89, 89', 이들의 거울상 이성질체 및 유사체는 카르복실산 86, 86' 및 87, 87'로부터, 예를 들어, 벤질옥시 아닐린 29와의 커플링(방법 1B1 또는 1B2), 폐환 치환(방법 5A), 히드록삼산 형성(방법 7A), 아지드 및 이중 결합 동시 환원(H₂, Pd-C)을 포함하는, 반응식 16에 기술된 일반적인 다단계 반응에 따라서 제조할 수 있다.

[0438]

카르복실산 86, 87은 각각 거울상 순수한 2,3-*O*-이소프로필리덴 글리세르알데히드 81 (시판) 및 3,4-*O*-이소프로필리덴-3,4-디히드록시부타날 82(시판되는 4-(2-히드록시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란의 산화에 의해 얻음, e.g. PDC, CH₂Cl₂)로부터, 브라운 과정에 따른 입체 선택적 C-알릴화[(+)- 또는 (-)-Ipc₂B알릴, H₂O₂, NaOH, (a) Srebnik, M.; Rachamandran, P. V. *Aldrichimica Acta*, 1987, 20, 9-24. (b) Roush, W. R. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, L, Eds, Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 2, pp. 1-53; synthesis of 84: Nicolaou, K. C; Pihko, P. M.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Qian, W.; Uesaka, N.; Diedrichs, N.; Hinrichs, J.; Koftis, T. V.; Loizidou, E.; Petrovic, G.; Rodriguez, M.; Sarlah, D.; Zou, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2244], 적절한 올레핀 83a 또는 83b와의 교차 치환에 의한 C2 또는 C3 동족체화 및 후속 이중 결합의 수소화(방법 4A, 6A), C3 또는 C4에서 배열 반전에 의한 아지드 형성(DPPA, DIAD, PPh₃, Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 127; Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1), 아세토니드 보호화의 제거(AcOH), 1차 알콜의 선택적 보호화(TBDPSCl, 이미다졸), 2차 알콜의 *O*-알릴화(알릴 트리클로로아세트이미데이트, TfoH), 탈실릴화(TBAF) 및 1차 알콜의 산화(Swern, 이후 Jones 산화)(이러한 반응 순

서의 구체예는 반응식 6, 화합물 20을 참조한다)를 포함하는 반응 순서로 제조할 수 있다. 이성질체 88' 및 89'은 84, 85로부터 84', 85'으로의 C3 또는 C4에서 배열의 미츠노부 반전에 의해 제조할 수 있다.

- [0439] '선택적' 설명 (반응식 1을 참조하여 요약)
- [0440] 거대고리 화합물 88, 88', 및 89, 89', 이의 거울상 이성질체 및 유사체는 카르복실산 86, 87(반응식 16)로부터 출발하여, 반응식 1에 기술한 일반적인 다단계 반응에 따라서 제조할 수 있다.
- [0441] 카르복실산 86, 87은 각각 거울상 순수한 2,3-*O*-이소프로필리덴 글리세르알데히드 81(시판) 및 3,4-*O*-이소프로필리덴-3,4-디히드록시부타날 82(시판 4-(2-히드록시메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란의 산화에 의한, e.g. PDC, CH₂Cl₂)로부터, 브라운 과정에 따른 입체 선택적 C-알킬화[(+)- 또는 (-)-Ipc₂B알킬, H₂O₂, NaOH, (a) Srebnik, M.; Rachamandran, P. V. *Aldrichimica Acta*, 1987, 20, 9-24. (b) Roush, W. R. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, L, Eds, Pergamon Press: New York, 1991, Vol. 2, pp. 1-53; synthesis of 84: Nicolaou, K. C; Pihko, P. M.; Bernal, F.; Frederick, M. O.; Qian, W.; Uesaka, N.; Diedrichs, N.; Hinrichs, J.; Koftis, T. V.; Loizidou, E.; Petrovic, G.; Rodriguez, M.; Sarlah, D.; Zou, N. J. *Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2244], 적절한 올레핀 83a 또는 83b와의 교차 치환을 통한 C2 또는 C3 동족체화 및 후속 이중 결합의 수소화(방법 4A, 6A), C3 또는 C4에서 배열 반전을 통한 아지드 형성(DPPA, DIAD, PPh₃, Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.* 1996, 28, 127; Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981,1), 아세트온이드 보호화의 제거(AcOH), 1차 알코올의 선택적 보호화(TBDPSCl, 이미다졸), 2차 알코올의 *O*-알킬화(알킬 트리클로로아세트 이미네이트, TfOH), 탈실릴화(TBAF) 및 1차 알코올의 산화(Swern, 이후 Jones 산화)를 포함하는 반응 순서(이 반응 순서에 대한 구체예는 반응식 6, 화합물 20을 참조함)에 따라 제조할 수 있다. 이성질체 88' 및 89'는 84, 85으로부터 84', 85'로의 C3 또는 C4에서 배열의 미츠비시 반전을 통해 제조할 수 있다.
- [0442] 실시예 16
- [0443] 세포 독성 실험
- [0444] 세포 성장에 대한 상기 화합물들의 효능을 시험하기 위해서, NB4 인간 전골수구성 백혈병, NCI-H460 비-소세포 암종 세포 및 HCT-116 인간 결장 암종 세포를 사용하였다. NB4 및 NCI-H460 종양 세포를 10% 소혈청을 함유하는 RPMI 1640에서 성장시키는 한편, HCT-116 종양 세포는 10% 소혈청이 함유된 McCoy 5A(GIBCO)에서 성장시켰다.
- [0445] 종양 세포를 대략 10%의 최적 밀도로 96-웰 배양 플레이트에 접종하고 24시간 동안 부착 및 회복되도록 하였다. 이후, 다양한 용도의 상기 약물을 이들의 IC₅₀ 값(50%의 세포 생존을 억제하는 농도)을 산출하기 위해 각 웰에 부가하였다. 플레이트를 37°C에서 24시간 동안 항온배양하였다. 처리 종료시, NB4 종양 세포 현탁물에 대해서, 다음의 과정을 수행하였다: 1600 x g에서 10분 동안 원심분리하여 배지 배양물을 분리하고 상등액을 제거하였다. 250 μl PBS를 부가한 후, 플레이트를 1600 x g에서 10 분 동안 원심분리하고, 상등액을 제거하였다. 10% FCS를 함유하는 RPMI 1640 배양 배지 200 μl/웰을 부가하고 플레이트를 추가 48시간 동안 37°C에서 항온배양하였다. 플레이트를 1600 x g에서 10분 동안 원심분리로 분리하여 배양 배지를 제거하고 200 μl PBS 및 50 μl의 차가운 80% TCA를 부가하였다. 플레이트를 얼음 상에서 1시간 이상 동안 항온반응시켰다. TCA를 제거하고, 플레이트를 증류수에 3회 함침시키고 종이 상에서 건조시킨 후, 40°C의 온도조절 장치에 위치시켰다. 이어서, 1% 아세트산 중 0.4% 설포로다민 B 200 μl를 부가하였다. 이 플레이트를 추가 30분 동안 실온에서 항온 반응시켰다. 설포로다민 B를 제거하고, 플레이트를 세정하기 위해 1% 아세트산에 3회 함침시킨 후, 세정하고 종이 상에서 건조시켰다. 200 μl 트리스 10 mM을 부가하고, 플레이트를 20분간 교반시켰다. 생존한 세포는 540 nm에서 Multiskan 분광형광계를 통해 광학 밀도로서 측정하였다. 부착된 종양 세포(NCI-H460 및 HCT-116)에 대해서, 처리 종료시, 원심분리하지 않고 상등액을 제거하고 PBS를 3회 부가하여 플레이트를 세정한 것을 제외하고는 상기 언급한 과정을 수행하였다. 분석 마지막 날에도, 원심분리하지 않고 상등액을 제거하였다.
- [0446] 사멸된 세포량은 대조군 배양물과 비교한 설포로다민 B 결합의 감소 비율로서 산출하였다. IC₅₀ 값(50% 세포 생존을 억제하는 농도)은 "ALLFIT" 프로그램을 사용하여 산출하였다.
- [0447] 하기 표 1에서, NB4 종양 세포에 대해 평가한 세포독성 결과는 상기 화합물들이 NCI-H460 및 HCT116 세포(각각, 비-소세포 폐 및 결장 암종) 보다 NB4 전골수성 백혈병 세포에 대해 보다 약간 활성이 있는 것으로 확인되었다. 처리 24시간에, 상기 화합물들은 0.05 μM~20 μM 범위의 IC₅₀ 값으로 항증식성 효능을 나타냈다. 구체적으로, 여러 화합물들 예컨대 9a, 9b, 9d, (S)-9d, (R)-9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 9j, 9k, 9l, 9m, 13d, 26b, 26c, 32, 34(ST3265, ST3267, ST3269, ST3339, ST3338, ST3429, ST3430, ST3431, ST3432, ST3434, ST3435, ST3436,

ST3437, ST3270, ST3533, ST3534, ST3615, ST3616) 등이 상기 3종의 종양 세포주에 대해 평균 I_{C50} 값이 $< 1 \mu M$ 이었다.

[0448] [표 1] 종양 세포 NB4, NCI-H460 및 HCT-116에 대한 상이한 화합물의 세포독성

화합물		NB4	NCI-H460	HCT-116
		IC50±SD, μM		
5a	ST3239	3.7±0.6	13.7±2.6	8.6±0.2
5b	ST3234	3.5±0.4	5.7±0.5	5.0±0.1
(S)-5b	ST3336	3.5±0.3	7.8±0.5	6.8±0.3
(R)-5b	ST3337	4.0±0.6	9.6±0.5	7.8±0.5
5c	ST3236	4.5±0.4	8.6±0.3	4.3±0.2
5d	ST3235	9.6±0.8	14.7±1.6	12.4±0.2
5e	ST3233	4.1±0.3	10.4±1.2	8.5±0.3
5f	ST3238	>5	5.5±0.6	2.4±0.06
5g	ST3237	1.0±0.1	2.0±0.3	1.3±0.06
9a	ST3265	0.5±0.03	1.0±0.09	0.7±0.02
9b	ST3267	0.5±0.03	1.2±0.1	0.9±0.04
9c	ST3271	0.4±0.02	1.8±0.1	1.0±0.1
9d	ST3269	0.1±0.01	0.5±0.02	0.2±0.006
(S)-9d	ST3339	0.1±0.002	0.4±0.03	0.2±0.007
(R)-9d	ST3338	0.07±0.01	0.5±0.03	0.4±0.01
9e	ST3429	0.2±0.002	0.5±0.06	0.4±0.03
9f	ST3430	0.06±0.004	0.5±0.04	0.3±0.05
9g	ST3431	0.1±0.01	0.6±0.01	0.3±0.009
9h	ST3432	0.2±0.007	0.6±0.03	0.6±0.1
9i	ST3433	4.0±0.7	7.4±0.5	7.5±0.4
9j	ST3434	0.05±0.005	0.4±0.07	0.3±0.008

[0449]

9k	ST3435	0.2±0.009	0.7±0.04	0.7±0.08
9l	ST3436	0.2±0.02	1.0±0.09	0.5±0.06
9m	ST3437	0.1±0.04	0.3±0.04	0.3±0.01
13a	ST3266	0.9±0.1	3.6±0.8	1.6±0.05
13b	ST3268	0.8±0.03	1.9±0.1	1.1±0.009
13c	ST3272	0.6±0.06	1.5±0.3	1.0±0.05
13d	ST3270	0.3±0.03	0.7±0.03	0.5±0.1
26a	ST3532	0.6±0.1	2.0±0.1	0.7±0.1
26b	ST3533	0.3±0.03	1.0±0.05	0.6±0.03
26c	ST3534	0.4±0.02	0.6±0.02	0.3±0.03
32	ST3615	nd	0.9±0.08	0.4±0.03
34	ST3616	nd	0.9±0.06	0.7±0.01
(S)-42a	ST5511CL1	nd	1.1±0.07	0.8±0.07
46	ST5512AA1	nd	20	13±1.7

[0450]

[0451] nd = 측정안함