(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0119732
(43) 공개일자 2012년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
B01J 23/44 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0037888
(22) 출원일자 2011년04월22일
심사청구일자 2011년04월22일

(71) 출원인
(주) 한켐
대전광역시 유성구 테크노11로 55-11 (탑립동)
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
김건철
대전광역시 유성구 유성대로1679번길 8-5 (전민동)
김영광
대전광역시 서구 월평동로 45, 전원상가 2층 (월평동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김원준

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 **마이토신 골격구조의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 항암활성을 나타내는 마이토마이신의 유도체 군인 마이토신(mitosene)의 골격구조를 제조하는 방법에 관한 것으로 보다 상세하게는, 6-(2-브로모페닐아미노)-2-헥신 유도체(6)를 하기 팔라듐(Pd) 촉매에 의한 분자내 이고리화 반응시키는 것에 의해 제조하는 것을 특징으로 하는 마이토신 골격구조(7)의 제조방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

이상조

대전광역시 유성구 어은로 57, 110동 106호 (어은동, 한빛아파트)

서명준

대전광역시 유성구 은구비로 31, 열매아파트 502동 2001호 (지족동)

박희석

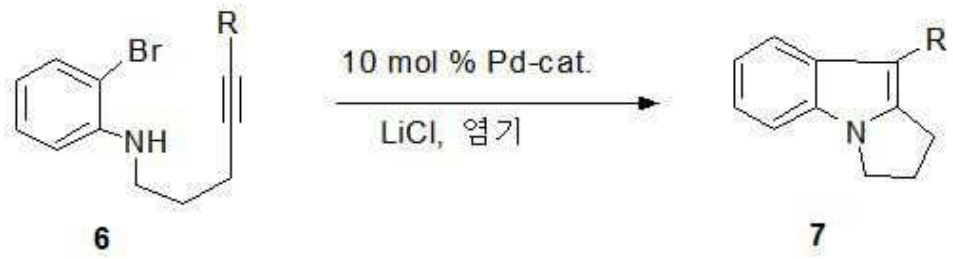
대전광역시 유성구 구즉로 25, 317동 401호 (송강동, 송강그린아파트)

특허청구의 범위

청구항 1

6-(2-브로모페닐아미노)-2-헥신 유도체(6)를 하기 반응식 1의 팔라듐(Pd) 촉매에 의한 분자내 이고리화 반응시키는 것에 의해 제조하는 것을 특징으로 하는 마이토신 골격구조(7)의 제조방법.

<반응식 1>



이때, R = H, 페닐, 알콜시 페닐, 디알콕시 페닐, 아세트아미노페닐, 알킬 카르복실레이트.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 반응에서 염기로 K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3를 사용하는 것을 특징으로 하는 마이토신 골격구조(7)의 제조방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 반응의 용매는 N,N-디메틸포름알데히드(DMF)인 것을 특징으로 하는 마이토신 골격구조의 제조방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 팔라듐 촉매는 $Pd(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$ 또는 $Pd(PPh_3)_4$인 것을 특징으로 하는 마이토신 골격구조의 제조방법.

명 세 서

기 술 분 야

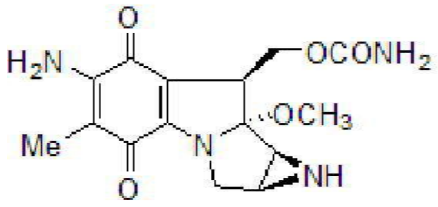
[0001] 본 발명은 항암활성을 나타내는 마이토마이신의 유도체 군인 마이토신(mitosene)의 골격구조를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

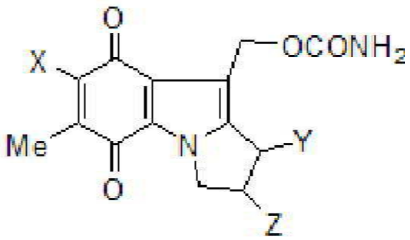
[0002] 마이토신마이신은 방선균(放線菌)의 일종인 스트렙토미세스 카이스피토수스(*Streptomyces caespitosus*) 또는 스트렙토미세스 라벤두리에(*Streptomyces lavendulae*)의 배양액에서 분리해 낸 물질로, 항암활성을 나타내어 암종이나 육종 을 비롯하여 백혈병?호지킨병 등의 치료에 사용되고 있다. 또한 항박테리아 활성을 나타내는 것으로도 알려져 있다.

[0003] 마이토마이신은 다양한 유도체가 있으며 이 중 화학식 1의 마이토마이신 C의 활성이 가장 강력하다. 그러나 마

이토마이신 C는 오심?구토?혈구감소 등 부작용이 심하고 독성이 많기 때문에, 활성을 유지하면서도 독성이 낮은 유도체를 얻기 위하여 유사한 구조를 갖는 유도체를 합성하고 활성 및 독성을 평가하는 시도들이 활발하게 진행되고 있다. 이 중 합성적 관심의 대상이 되는 유도체 군으로서 마이토신(mitosene) 유도체를 들 수 있으며, 이 마이토신 골격구조(skeleton)을 근간으로 방향족 부분이나 곁가지에 다양한 치환체를 접목하여 활성을 연구하는 노력이 지속되고 있다.



1 Mitomycin C



2 Mitosene skeleton

[0004]

[0005] 다양한 유도체의 합성과 신약개발을 위해서는 골격구조를 용이하게 합성할 수 있는 방법의 개발이 필수적으로 요구되고 있는데, 마이토신 골격구조의 효과적인 합성방법이 개발되어 있지 않아 이에 관한 연구가 중요하게 인식되고 있다.

[0006] 마이토신의 합성에 있어 가장 핵심이 되는 것은 [1,2-α]indole 링 구조를 구축하는 것으로, 종래기술에 의한 마이토신의 합성은 대부분 단계적으로 링을 추가해 나가는 방법에 의해 골격구조를 형성한다. 분자 내 이고리화반응(bicyclization)에 의해 마이토신을 제조하는 방법으로는 Hiroi 등(Synlett 2001, 263)이 발표한 팔라듐 촉매에 의한 알렌(allene) 화합물의 고리화 반응에 의한 방법이 유일하다. 그러나 알렌 화합물은 그 자체로 제조가 어렵기 때문에 위의 반응 역시 적용이 제한된다는 단점이 있다.

[0007] 이에 보다 쉽게 얻을 수 있는 반응물질을 사용하여, 간단한 공정에 의해 보다 광범위한 유도체의 합성에 적용이 가능한 마이토신의 합성 방법의 개발이 요구된다.

[0008] 알킨 화합물들은 상업적으로 혹은 알려진 Sonogashira 반응에 의해 용이하게 얻을 수 있다. 알킨 화합물과 2-할로겐화 아닐린 유도체를 이용한 분자간 인돌화합물 합성 반응과 이를 이용한 인돌 화합물의 작용기 확장 연구는 많은 연구가 이루어져 왔으나(Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* 2005, *105*, 2873), 마이토신의 합성에 대한 연구는 보고된 바 없다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) Synlett 2001, 263.

(비특허문헌 0002) Chem. Rev. 2005, 105, 2873.

(비특허문헌 0003) Tetrahedron Letters, 1987, 28, 675

발명의 내용

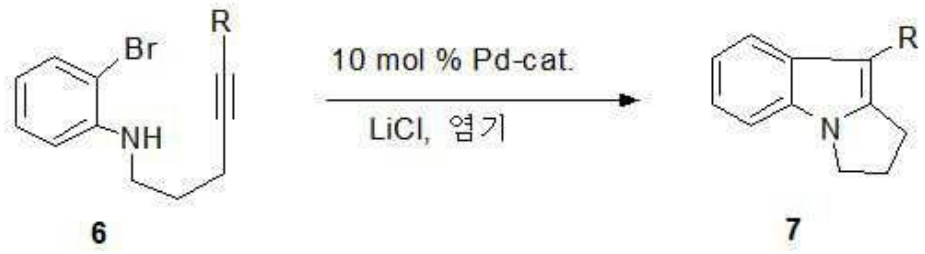
해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 마이토마이신의 다양한 유도체의 합성과 신약개발을 위한 기초로서 효율적인 마이토신 골격구조의 제조방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은, 6-(2-브로모페닐아미노)-2-헥신 유도체(6)를 하기 반응식 1의 팔라듐(Pd) 촉매에 의한 분자내 이고리화 반응시키는 것에 의해 제조하는 것을 특징으로 하는 마이토신 골격구조(7)의 제조방법에 관한 것이다.

[0012] <반응식 1>



6 7

[0013]

[0014] 이때, R = H, 페닐, 알콜시 페닐, 디알콕시 페닐, 아세트아미노페닐, 알킬 카르복실레이트.

[0015] 상기 반응물인 6-(2-브로모페닐아미노)-2-헥신 유도체(6)는 용이하게 합성할 수 있으며, 예를 들어 Tetrahedron Letters, 1987, 28, 675에 기재된 방법에 의해 상업적으로 구입이 가능한 브로모아닐린 및 다양한 6-할로-1-알킨 유도체로부터 CBr_4와 Ph_3P을 이용한 할로겐화 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0016] 상기 염기는 무기 염기로서 바람직하게는 K_2CO_3 또는 Cs_2CO_3, 더욱 바람직하게는 K_2CO_3를 사용하는 것이 좋다. 염기의 사용량은 6-(2-브로모페닐아미노)-2-헥신 유도체(6)의 0.9~1.1당량을 사용하는 것이 바람직하다.

[0017] 상기 반응의 용매로는 , THF(tetrahydrofuran), DMF(N,N-디메틸포름알데하이드), DMAC(N,N-디메틸아세트아마이드)와 같이 반응물과 염기의 용해가 가능한 극성 유기용매를 사용하는 것이 바람직하다. 특히 DMF와 DMAC는 끓는점이 높아 100℃ 이상의 온도에서 반응이 용이하므로, 본 발명에 더욱 적합하다.

[0018] 상기 팔라듐 촉매는 $Pd(OAc)_2$, $Pd(dba)_2$ 또는 $Pd(PPh_3)_4$와 같이 종래 기술에서 커플링 반응에 널리 이용되고 있는 것을 사용할 수 있으며, 사전 실험에 의하면 그 중에서도 $Pd(PPh_3)_4$를 사용하는 경우 마이토신 골격구조가 더욱 효과적으로 생성되는 것을 확인할 수 있었다.

[0019] 이러한 본 발명의 마이토신 골격구조의 제조방법은 분자내 이고리화 반응에 의한 것으로, 비교예에서 볼 수 있듯이 Pd을 촉매로한 분자간 커플링에 의해서는 대부분의 반응물이 분해되어 마이토신 골격구조의 생성효율이 매우 낮았다.

발명의 효과

[0020] 이상과 같이 본 발명에 의하면 입수가 용이한 출발물질을 사용하여 분자내 이고리화 반응에 의하여 간단한 공정으로 마이토신 골격구조를 제조할 수 있으므로, 신약개발을 위한 다양한 마이토신 유도체의 합성과 대량생산에 유용하게 이용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이하 첨부된 사전실험과 실시예를 들어 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나 이러한 사전실험과 실시예는 본 발명의 기술적 사상의 내용과 범위를 쉽게 설명하기 위한 예시일 뿐, 이에 의해 본 발명의 기술적 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 또한 이러한 예시에 기초하여 본 발명의 기술적 사상의 범위 안에서 다양한

변형과 변경이 가능함은 당업자에게는 당연할 것이다.

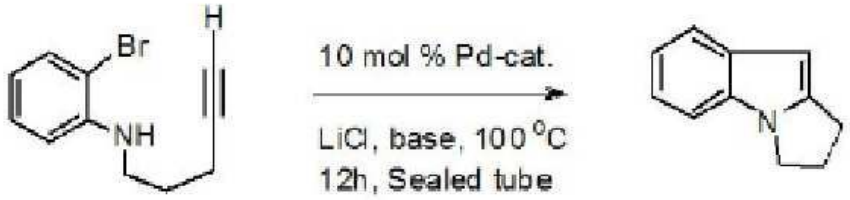
[0022] **실시예**

[0023] 하기 실시예에서 출발물질인 6-(2-브로모페닐아미노)-1-헥신 및 그 유도체들은 Tetrahedron Letters, 1987, 28, 675에 기재된 방법에 따라 브로모아닐린(Aldrich)와 해당 6-할로-1-알킨(Aldrich)로부터 CBr_4와 Ph_3P을 이용한 할로겐화 반응에 의해 합성하여 사용하였다.

[0024] **실시예 1 : 마이토신의 합성**

[0025] 6-(2-브로모페닐아미노)-1-헥신 1g을 200 mL의 파이렉스 유리 튜브에 넣고 50 mL의 하기 표 1에 기재된 용매를 사용하여 녹였다. 상기 용액에 LiCl 178 mg와 하기 표 1에 기재된 염기 2 mmol과 Pd 촉매 0.4 mmol을 넣고 밀봉한 후 100°C로 12시간 가열하였다. 반응이 완결되면 반응 용액을 100 mL 물로 희석하고 디에틸 에테르로 100 mL씩 3회 추출하였다. 유기용매층을 합하여 물과 포화 $NaHCO_3$용액을 사용하여 순차적으로 세척한 후 $MgSO_4$로 건조하여 여과하였다. 여과액을 감압 증류하여 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그라피로(헥산:에틸 아세테이트 9:1) 분리 정제하여 생성물 4를 얻고 그 수율을 표 1에 나타내었다.

표 1



5 4

Entry	Cat	Solvent	Base	Yield(%)
1	$Pd(OAc)_2$	THF	K_2CO_3	15
2	$Pd(OAc)_2$	DMF	Cs_2CO_3	13
3	$Pd(OAc)_2$[a]	DMF	K_2CO_3	23
4	$Pd(dba)_2$	DMF	K_2CO_3	16
5	$Pd(PPh_3)_4$	DMF	Cs_2CO_3	27
6	$Pd(PPh_3)_4$	DMF	K_2CO_3	58

[a]Ligand : PPh_3

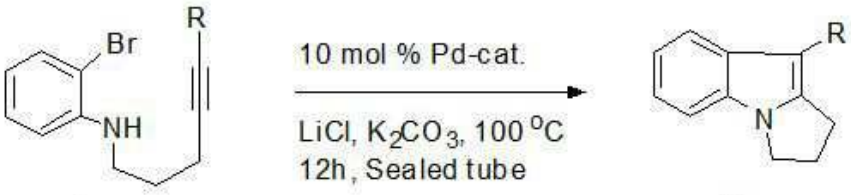
[0026]

[0027] 상기 표 1에서 Entry 3의 경우에는, PPh_3 1.6mmol을 촉매와 함께 넣어 반응시켰다. 표 1에서 확인할 수 있듯이, Entry 6의 반응 조건에서 가장 높은 수율로 마이토신 골격구조를 합성할 수 있었다.

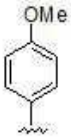
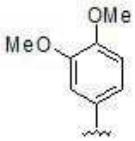
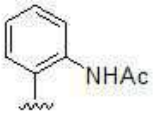
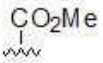
[0028] **실시예 2 : 마이토신의 유도체의 합성**

[0029] 6-(2-브로모페닐아미노)-2-헥신 대신 하기 표 2에 기재된 6-(2-브로모페닐아미노)-2-헥신 유도체를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1 표 1에 기재된 Entry 6의 반응조건과 동일한 조건에서 반응하여 마이토신 유도체를 합성하고, 컬럼 크로마토그라피로 (헥산:에틸 아세테이트 9:1) 분리 정제하여 마이토신 유도체 7a~7e를 얻었다.

표 2



6 7

Entry	R	Yield(%)
a		20
b		20
c		30
d		52
e		80

[0030]

[0031] **비교예 : 6-요오도-1-헥신과 2-브로모아닐린의 커플링에 의한 마이토신 유도체의 합성**

[0032] 6-요오도-1-헥신산 메틸에스테르 2.11g과 2-브로모아닐린 1.44g을 200 mL의 파이렉스 유리 튜브에 넣고 50 mL의 *N,N*-디메틸포름알데히드(DMF)에 녹였다. 상기 용액에 LiCl 178 mg, K_2CO_3 289mg, $Pd(PPh_3)_4$ 460mg을 넣고 밀봉하여 100°C로 12시간 가열하였다. 반응이 완결되면 반응액을 100 mL 물로 희석하고 디에틸 에테르로 100 mL씩 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 물로 세척하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 다시 한번 세척한 후 $MgSO_4$를 사용하여 건조시킨 후 여과하였다. 여과액을 감압 증류하고 컬럼 크로마토그라피로(헥산:에틸 아세테이트 9:1) 분리 정제하여 90mg(10%)의 생성물(7e)를 얻었다.