



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0021520
(43) 공개일자 2014년02월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7012551
- (22) 출원일자(국제) 2011년10월24일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년05월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2011/002796
- (87) 국제공개번호 WO 2012/052843
국제공개일자 2012년04월26일
- (30) 우선권주장
61/405,882 2010년10월22일 미국(US)

- (71) 출원인
위니베르시떼 드 스트라스부르
프랑스공화국 에프-67000 스트라스부르, 튀 블레
즈 파스칼, 4
르 샹트르 나셔날 드 라 르셰르쉐 씨앙띠피끄
프랑스 에프-75794 파리 쉐텍스 16 튀 미셸-안지
3
- (72) 발명자
빈상제호 니콜라
프랑스 에프-67000 스트라스부르 튀 장자크 루소
30
바흐뤼용가 소피아
프랑스 에프-67000 스트라스부르 튀 장자크 루소
30
- (74) 대리인
김용인, 석혜선

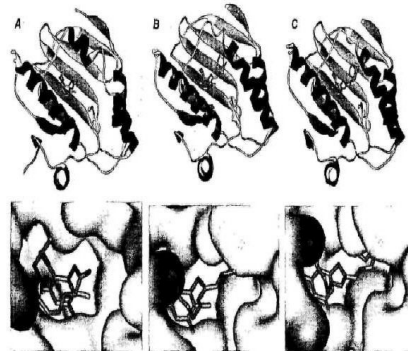
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 HSP90 관련 질환의 치료에 유용한 포코옥심 킨주게이트

(57) 요약

본 발명은 천연물 라디시콜(radicol), 포코닌(pochonin), 포코옥심(pochoxime), 및 이들 합성의 새로운 유도체, 유사체, 및 중간체를 포함한다. 또한 본 발명은 본 화합물을 포함하는 제약학적 조성물 및 키나아제의 저해제와 열충격 단백질 90 (HSP90)으로 알려진 효소 패밀리의 저해제로서 화합물의 용도를 제공한다.

대표도

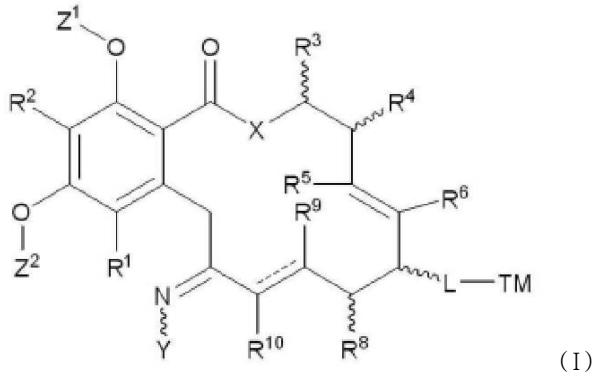


HSP90의 저해제 (화합물 A - pdc 1190), 포코닌 B (화합물 B - pdc 3100) 및 포코옥심 C (화합물 C - pdc 800)의 3D 구조

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 및/또는 이의 전구약물:



여기서:

X는 O, S 또는 NR이고;

Y는 -OR, -O-(CH₂)_mCOOR, -O-(CH₂)_mCON(R)₂, -N(R)₂, -N(R)SOR 또는 -N(R)SO₂R이며, 여기서, 질소 원자에 결합된 기는 Z- 또는 E-배열로 있을 수 있고;

Z¹ 및 Z²는 독립적으로 수소 또는 -(CH₂)-O-R^Z이고;

R^Z는 임의로 치환된 알킬이고;

R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, OR, N(R)₂, SR, 아지도, 니트로, 시아노, 지방족, 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, -S(O)_pR, -S(O)₂R, -SO₂N(R)₂, -N(R)SO₂R, -N(CO)R, -N(CO)N(R)₂, -N(CO)OR, -O(CO)R, -(CO)R, -(CO)OR, -(CO)N(R)₂, -O(CO)OR, 또는 -O(CO)N(R)₂이고;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 지방족, 알킬아릴, 아르알킬, 아릴, 헤테로알킬, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, OR, N(R)₂, SR, -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -O(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN(R)C(O)CH₂)_pR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN₃, -O(CH₂)_mN₃-(CH₂)_mN(R)₂, -(CH₂)_mOR, -(CH₂)_mS(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mS(O)₂(CH₂)_pR, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_pN(R)₂, 또는 -(CH₂)_mN(R)SO₂(CH₂)_pR이고; 그리고

각각의 R은 독립적으로 수소, 지방족, 아미노, 아지도, 시아노, 니트로, 알킬아미노, 디알킬아미노, OH, 알콕시, 카르보닐아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르보닐옥시, 카르복시, 아실, 아릴, 알카릴, 벤질을 포함하는 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 보호기이거나; 또는 동일한 질소 상에서 2개의 R은 질소와 함께 합쳐져서 5 내지 8 원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며; 여기서 기는 하나 이상의 R 치환기를 함유하고; 여기서 R은 임의로 치환되며, 그리고 각각의 R은 동일하거나 상이할 수 있고;

m 및 p은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

탄소원자 관련 R⁹ 및 R¹⁰ 사이의 선택은 단일 또는 이중 결합을 명시하며, 여기서 원자가 요구는 추가적인 수소 원자에 의해 충족되고; 그리고

L은 -O-, -N(R)-, -S-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-, -O-C(=O)-O-, -O-C(=O)-N(R)-, -N(R)-C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-N(R)-, -C(=O)-O-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -N(R)-N(R)-, -C(=N-NR₂)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-, -C(=N-NR₂)-N(R)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-N(R)-, -C(=NR)-, -N(R)-C(=NR)-, -C(=NR)-N(R)-, -N(R)-C(=NR)-N(R)-, -C(=S)-, -O-C(=S)-, -C(=S)-O-, -N(R)-C(=S)-, -C(=S)-N(R)-, -O-C(=S)-O-, -O-C(=S)-N(R)-, -N(R)-C(=S)-O-, 및 -N(R)-C(=S)-N(R)-로 구성된 기에서 선택된 연결 모이어티이고; 그리고

TM은 생리학적 조건 하에 생물학적 위치(biological situs)에 특이적으로 결합하는 표적 모이어티이거나; 또는 대안적으로, L-TM은 산소- 또는 질소-계 관능기인 기이고; 그리고 단서 조항으로, 구조 화학식 (I)은 표 X에 열거된 화합물을 포함하지 않음.

청구항 2

제 1 항에 있어서, X는 O 또는 NR인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1 항 또는 2 항에 있어서, Y는 -OR, -O-(CH₂)_mCOOR 또는 -O-(CH₂)_mCON(R)₂인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 저급 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, R¹은 수소, 할로젠, 또는 저급 알킬이고; 그리고 R²는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R^z는 저급 알킬, 알콕시-치환 저급 알킬, 또는 아릴-치환 저급 알킬인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

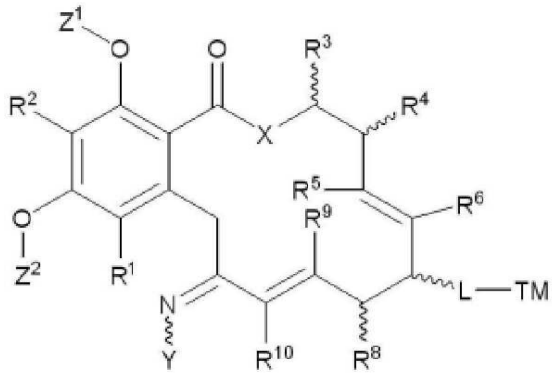
제 6 항에 있어서, R^z는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 메톡시-에틸, 메톡시-메틸, 클로로메틸, 또는 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항에 있어서, L-TM은 산소 또는 질소-계 관능기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 (II)를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:



여기서,

X는 O, S 또는 NR이고;

Y는 -OR, -O-(CH₂)_mCOOR, -O-(CH₂)_mCON(R)₂, -N(R)₂, -N(R)SOR 또는 -N(R)SO₂R이며, 여기서 질소 원자에 결합된 기는 Z- 또는 E-배열로 있을 수 있고;

Z¹ 및 Z²는 독립적으로 수소 또는 -(CH₂)-O-R^Z이고;

R^Z는 임의로 치환된 알킬이고;

R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 알킬이고;

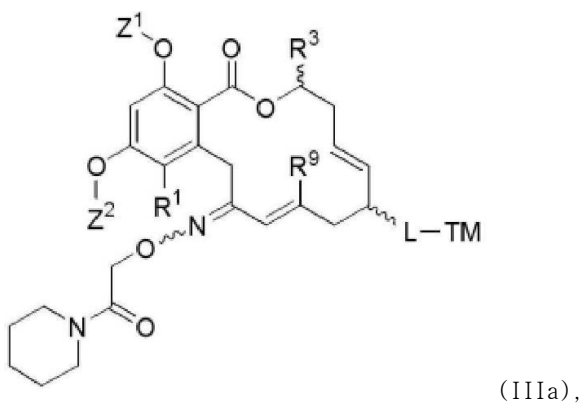
R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 알킬이고;

L은 -O-, -N(R)-, -S-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-, -O-C(=O)-O-, -O-C(=O)-N(R)-, -N(R)-C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-N(R)-, -C(=O)-O-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -N(R)-N(R)-, -C(=N-NR₂)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-, -C(=N-NR₂)-N(R)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-N(R)-, -C(=NR)-, -N(R)-C(=NR)-, -C(=NR)-N(R)-, -N(R)-C(=NR)-N(R)-, -C(=S)-, -O-C(=S)-, -C(=S)-O-, -N(R)-C(=S)-, -C(=S)-N(R)-, -O-C(=S)-O-, -O-C(=S)-N(R)-, -N(R)-C(=S)-O-, 및 -N(R)-C(=S)-N(R)-로 구성된 기에서 선택된 연결 모이어티이고; 그리고

TM은 생리학적 조건 하에 생물학적 위치에 특이적으로 결합하는 표적 모이어티이거나; 또는 대안적으로, L-TM은 산소- 또는 질소-계 관능기인 기임.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IIIa)을 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:



여기서,

Z^1 및 Z^2 은 $-(CH_2)_n-O-R^Z$ 이고;

R^Z 는 임의로 치환된 알킬이고;

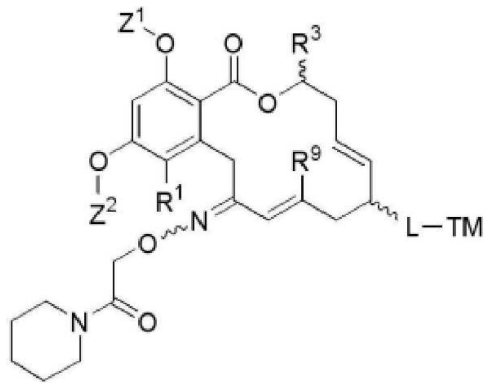
R^1 은 H, 할로겐, 또는 저급 알킬이고;

R^3 및 R^9 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고; 그리고

L-TM은 산소-계 관능기임.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IIIb)를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:



(IIIb),

여기서,

Z^1 및 Z^2 은 $-(CH_2)_n-O-R^Z$ 이고;

R^Z 는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고;

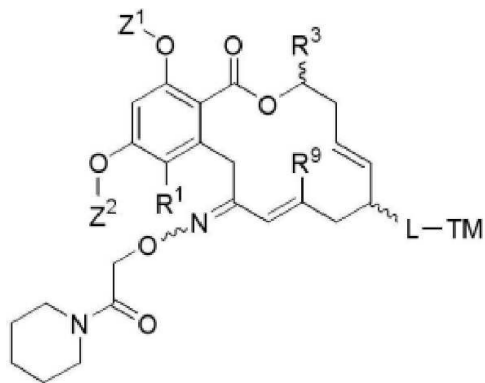
R^1 은 H, 할로겐, 또는 저급 알킬이고;

R^3 및 R^9 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고; 그리고

L-TM은 질소-계 관능기임.

청구항 12

제 9 항에 있어서, 화합물은 화학식 (IIIc)를 가지는 것을 특징으로 하는 화합물:



(IIIc),

여기서,

Z^1 및 Z^2 는 $-(CH_2)_n-O-R^Z$ 이고;

R^Z 는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고;

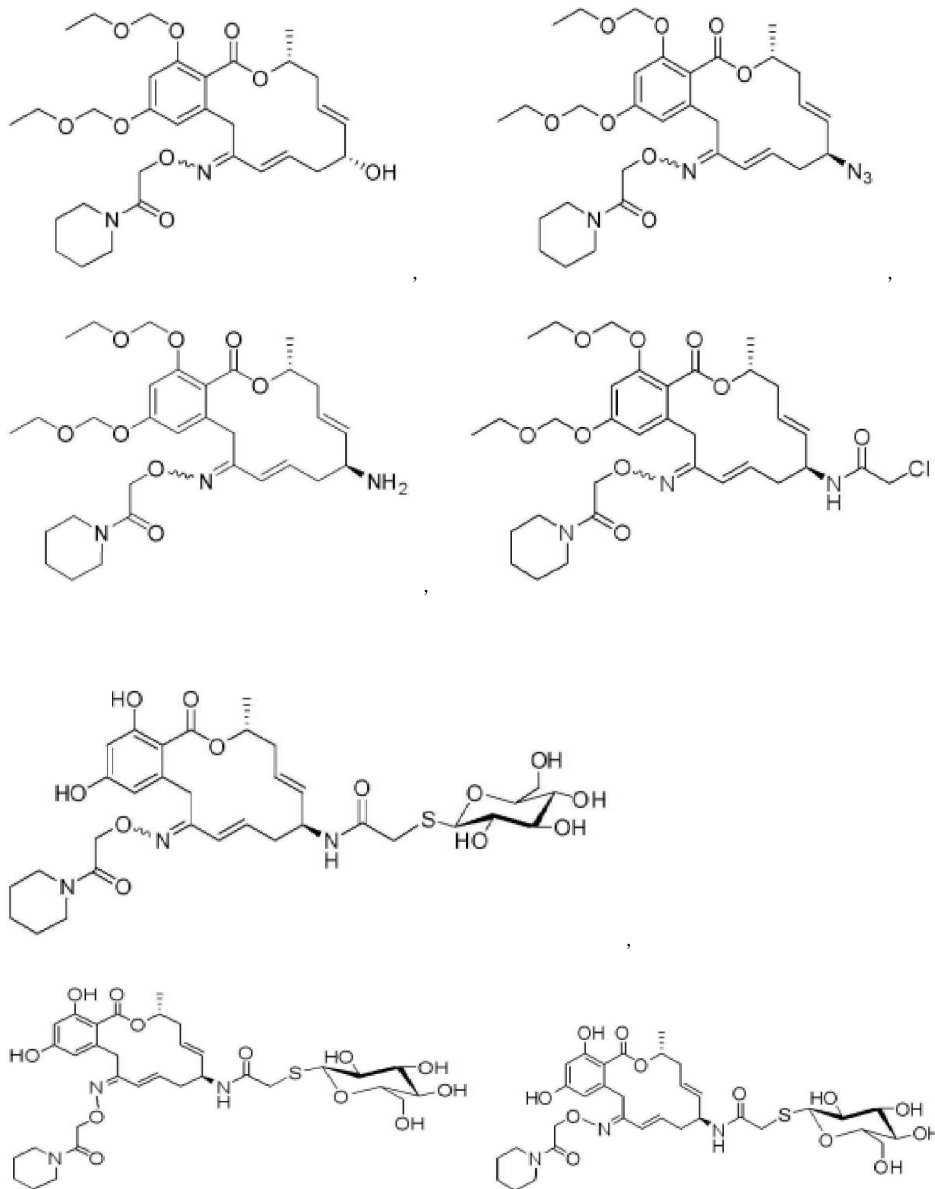
R^1 은 H, 할로겐, 또는 저급 알킬이고;

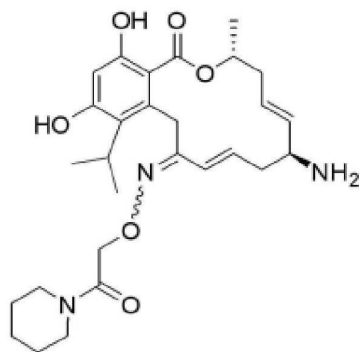
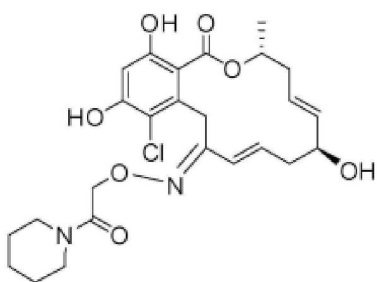
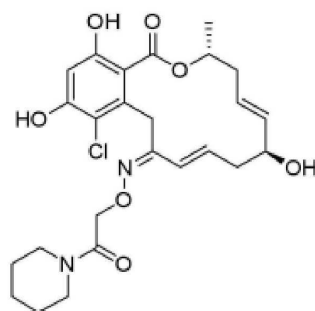
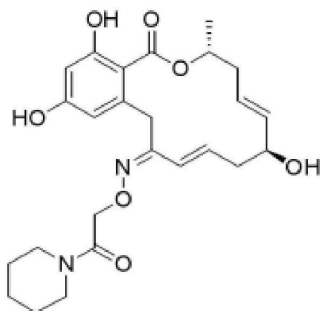
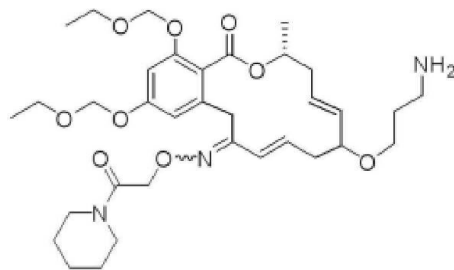
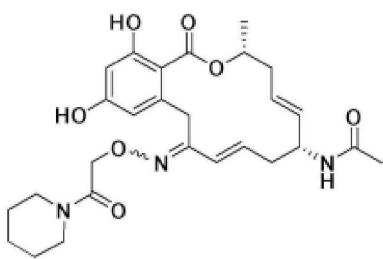
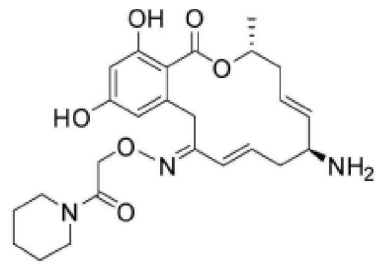
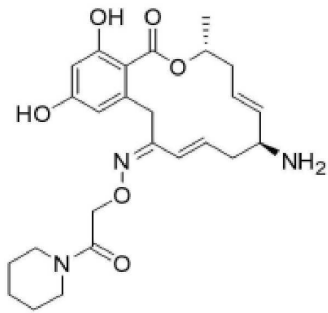
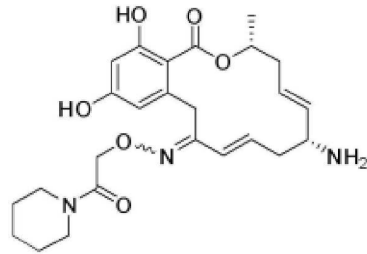
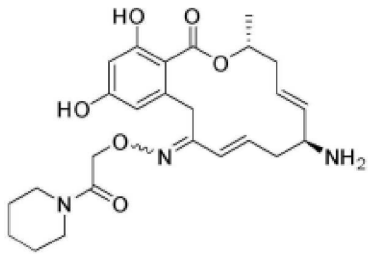
R^3 및 R^9 는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고; 그리고

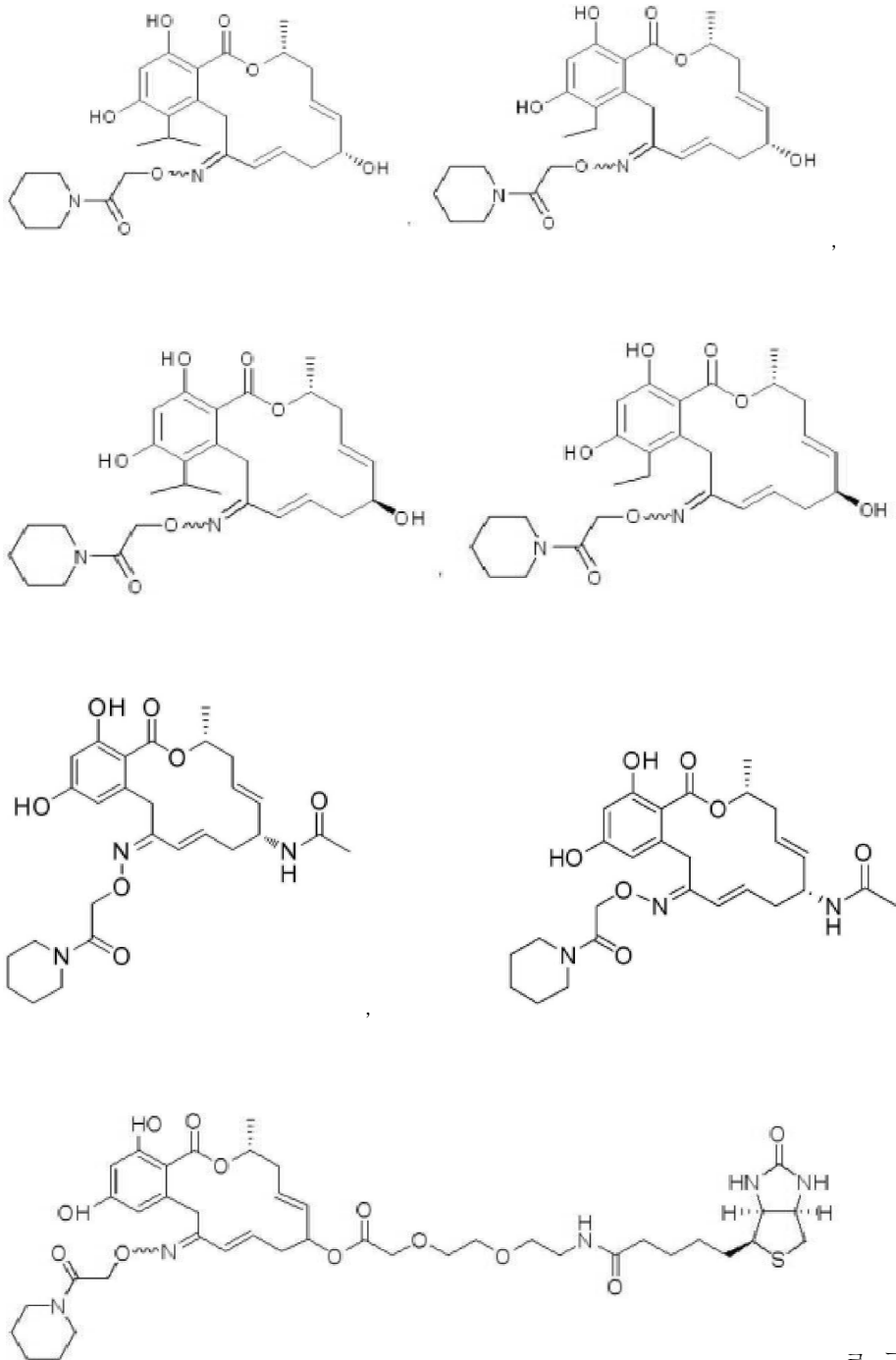
L은 $-O-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-N(R)-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R)-$, $-O-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-N(R)-$, $-N(R)-C(=O)-O-$, $-N(R)-C(=O)-N(R)-$, $-C(=O)-O-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R)-C(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)-$, $-N(R)-N(R)-$, $-C(=N-NR_2)-$, $-N(R)-C(=N-NR_2)-$, $-C(=N-NR_2)-N(R)-$, $-N(R)-C(=N-NR_2)-N(R)-$, $-C(=NR)-$, $-N(R)-C(=NR)-$, $-C(=NR)-N(R)-$, $-N(R)-C(=NR)-N(R)-$, $-C(=S)-$, $-O-C(=S)-$, $-C(=S)-O-$, $-N(R)-C(=S)-$, $-C(=S)-N(R)-$, $-O-C(=S)-O-$, $-O-C(=S)-N(R)-$, $-N(R)-C(=S)-O-$, 및 $-N(R)-C(=S)-N(R)-$ 로 구성된 기에서 선택된 연결 모이어티 이고; 그리고

TM은 생리학적 조건 하에 생물학적 위치에 특이적으로 결합하는 표적 모이어티임.

청구항 13







로 구성된 기에서 선택된 화합물;

또는 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 및/또는 이의 전구약물.

청구항 14

본 명세서에서 설명된 바와 같은 도식 2에 의해 예시화된 화합물로 구성된 기에서 선택된 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 및/또는 이의 전구약물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물 및 제약학적으로 허용되는 담체.

청구항 16

질환을 앓는 환자를 치료하는 방법에 있어서, 제 1 항의 화합물의 유효량을 질환을 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질환은 키나아제 및 열충격 단백질 90 (Heat Shock Protein 90, HSP90)에 의해 매개되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 질환은 자가면역 질환, 염증성 질환, 신경성 또는 신경퇴행성 질환, 암, 심장혈관계 질환, 알레르기, 천식, 또는 호르몬-관련 질환인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 암은 고형 종양, 혈인성 종양, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 정소암, 비뇨생식기 관 암, 식도암, 후두암, 교모세포종, 위암, 피부암, 각질극세포종, 폐암, 편평세포암종, 대세포 암종, 소세포 암종, 폐선암, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 여포상선암, 미분화암, 유두암, 정상피종, 흑색 종, 육종, 방광암, 간암 및 담즙관암, 신장암, 골수성 질환, 림프성 질환, 호지킨병, 모발세포암, 구강암, 인두 암, 구순암, 설암, 구강암, 인두암, 소장암, 결장-직장암, 대장암, 직장암, 뇌암, 및 중추신경계암, 또는 백혈 병인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 염증성 질환은 내피세포의 과도한 또는 비정상적인 자극, 죽상동맥경화증, 혈관 기능부전, 비정상적인 상처 치유, 염증성 및 면역 질환, 베타트병, 통풍 또는 통풍성 관절염, 류마티스성 관절염을 동반한 비정상적인 혈관형성, 피부 질환, 건선, 당뇨망막병증, 미숙아망막증, 수정체후 섬유증식증, 황반병증, 각막 이 식편 거부, 신생혈관성 녹내장 또는 오슬러 웨버 증후군인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

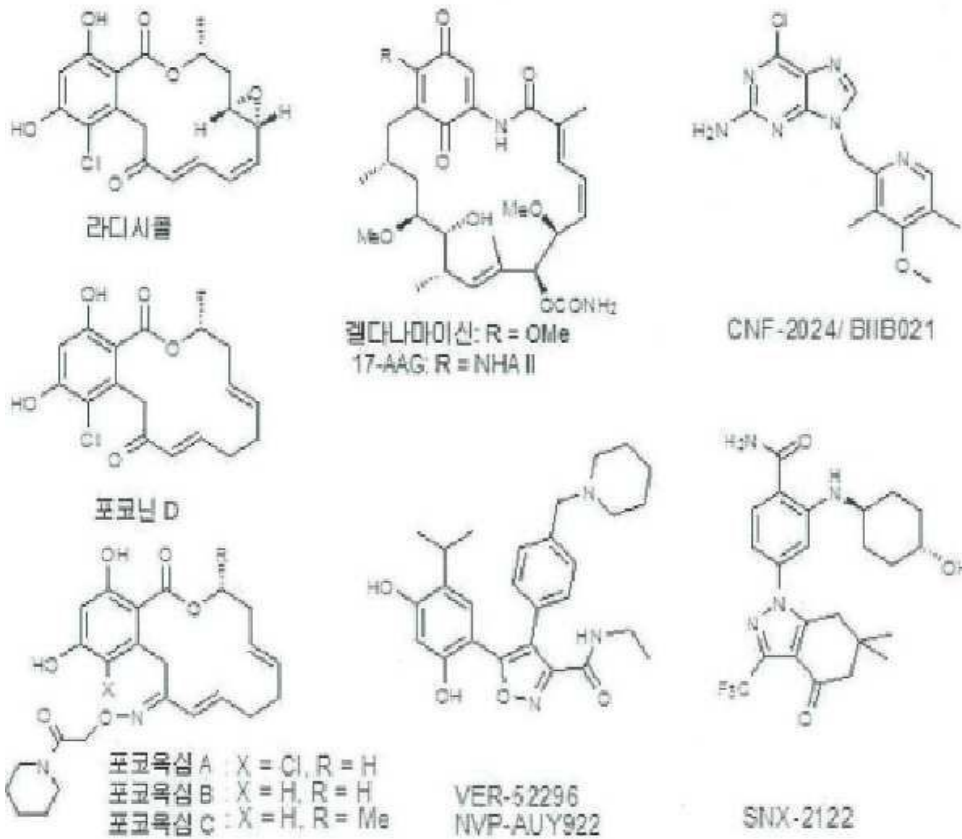
[0001] 본 출원은 2010년 10월 22일에 제출되고 "POCHOXIME CONJUGATES USEFUL FOR THE TREATMENT OF HSP90 RELATED PATHOLOGIES"로 명명되는 미국 가출원 번호 제 61/405,882호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 개시는 모든 목적을 위해 그 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다. 또한 본 출원은 2007년 8월 10일에 제출되고 "Macrocyclic Compounds Useful as Inhibitors of Kinase and HSP90"으로 명명된 국제 출원 번호 제 PCT/US2007/017754호; 및 2009년 1월 15일에 제출되고 "Synthesis of Resorcylic Acid Lactones Useful as Therapeutic Agents"로 명명된 국제 출원 번호 제PCT/US2009/031149호와 관련되며, 이들 각각의 개시는 모든 목적을 위해 그 전체로 참조로서 본 명세서에 편입된다.

[0002] 본 발명은 천연물 라디시콜(radicicol), 포코닌(pochonin), 포코옥심(pochoxime), 및 이들 합성의 새로운 유도 체, 유사체, 및 중간체에 관한 것이다. 또한 본 발명은 키나아제의 저해제와 열충격 단백질 90 (HSP90)으로 공 지된 효소 패밀리의 저해제로서 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 열충격 단백질 90 (The heat shock protein 90, HSP90)은 최근 매우 유망한 치료적 표적으로서 부각되었다.^[1-3] 이러한 고발현 샤페론(chaperone)의 외견상 편재하는 기능에도 불구하고, 입체구조적으로 화학변화를 일으키기 쉬운 단백질을 안정화하는 데 있어서 상기 샤페론의 역할은 다양한 질환에서의 조짐을 갖는다. HSP90의 저해제 는 다수의 암 조짐,^[4, 5] 신경퇴행성 질환,^[6-10] 감염성 질환,^[11] 및 염증-관련 질환^[12]에 광범위하게 유효한 것으로 나타났다. Hsp90의 ATPase 활성도를 방해하는 두 가지 천연물인, (하기 기법 1에서 나타난 바와 같은) 라디 시콜 및 겔다나마이신(geldanamycin)은 발암 과정에서 HSP90의 역할 및 이의 저해제의 치료학적 잠재력을 이해 하는 것에서 중요한 역할을 하였다.^[13-15] 하지만, 어느 천연물도 임상 적용에 대해 약물학적 특성이 허용되지 않 는다. 의학 화학의 노력은 새로운 스캐폴드(scaffold), 가령 푸린^[16, 17] (CNF-2024), 레조르시놀-이속사졸^[18-20] (VER-52296) 및 2-아미노벤즈아미드^[21, 22] (SNX 2112)의 발견을 야기하였고, 상기 스캐폴드는 현재 임상 또는 전 임상 개발 중이다.^[5] 하지만, 천연 약리작용단(pharmacophore)의 약물학적 특성 및 효능을 개선하는 것이 중요 한 것으로 남아있다. 실제로, 가장 상급 임상 후보자는 겔다마이신의 반합성 유도체인, 17AAG이다 (3, 도 1).^[23, 24] 최근에, 디메톡시하이드로퀴논 기능을 가진 또 다른 반 합성 유도체는 전구약물로서 작용하지만 17AAG보 다 더 나은 약물학적 특성을 가지는 것으로 보고되었다.^[25]

[0004] 도식 1. 상이한 약리작용단을 나타내는 선택된 HSP90 저해제.



[0005]

[0006]

본 발명은 포코닌 D가 라디시콜의 활성도를 개관한 이의 단순화된 약리작용단을 나타낸다는 것을 앞서 증명하였다^[26]. 추가적으로, 세포 효능에서의 상당한 개선은 옥심(oxime)의 형성을 통하여 달성될 수 있었다.^[27] 실제로, (상기 도식 1에서 나타난 바와 같은) 포코옥심 A, B, 및 C는 낮은 nM 농도에서 SKBR3 세포주내 클라이언트 단백질(client protein) 저하를 유도하는, 지금까지 보고된 가장 강력한 HSP90 저해제들 중 하나이며, 그리고 포코옥심 A 처리는 BT474 유방 종양세포를 내포하는 이중이식에서 종양 퇴화를 야기한다.

[0007]

본 출원은 인간 HSP90 α와의 포코옥심 A 및 B의 공동-결정화에 의해 얻어진 결정 구조 및 C-6 변형을 가진 포코옥심 유사체의 비대칭 합성뿐만 아니라 포코옥심의 다양성을 증대하는 화합물 라이브러리를 제공한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

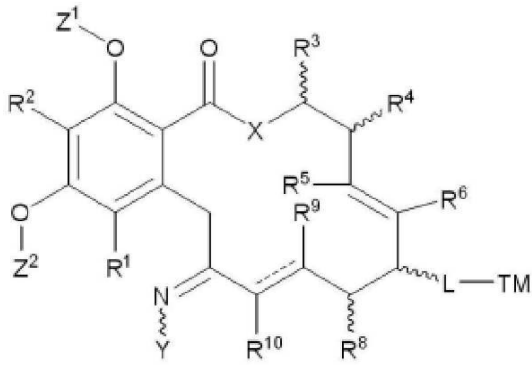
[0008]

본 발명은 상기한 문제를 해결하는 것을 목적을 한다.

과제의 해결 수단

[0009]

한 가지 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 및/또는 이의 전구약물을 제공한다:



[0010]

[0011] 여기서:

[0012] X는 O, S 또는 NR이고;

[0013] Y는 -OR, -O-(CH₂)_mCOOR, -O-(CH₂)_mCON(R)₂, -N(R)₂, -N(R)SOR 또는 -N(R)SO₂R이며, 여기서, 질소 원자에 결합된 기는 Z- 또는 E-배열로 있을 수 있고;

[0014] Z¹ 및 Z²는 독립적으로 수소 또는 -(CH₂)-O-R^Z이고;

[0015] R^Z는 임의로 치환된 알킬이고;

[0016] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, OR, N(R)₂, SR, 아지도, 니트로, 시아노, 지방족, 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, -S(O)R, -S(O)₂R, -SO₂N(R)₂, -N(R)SO₂R, -N(CO)R, -N(CO)N(R)₂, -N(CO)OR, -O(CO)R, -(CO)R, -(CO)OR, -(CO)N(R)₂, -O(CO)OR, 또는 -O(CO)N(R)₂이고;

[0017] R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, 할로젠, 아지도, 니트로, 시아노, 지방족, 알킬아릴, 아르알킬, 아릴, 헤테로알킬, 알킬헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, OR, N(R)₂, SR, -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -O(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -O(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN(R)C(O)CH₂)_pR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN₃, -O(CH₂)_mN₃-(CH₂)_mN(R)₂, -(CH₂)_mOR, -(CH₂)_mS(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mS(O)₂(CH₂)_pR, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_pN(R)₂, 또는 -(CH₂)_mN(R)SO₂(CH₂)_pR이고; 그리고

[0018] 각각의 R은 독립적으로 수소, 지방족, 아미노, 아지도, 시아노, 니트로, 알킬아미노, 디알킬아미노, OH, 알콕시, 카르보닐아미노, 아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르보닐옥시, 카르복시, 아실, 아릴, 알카릴, 벤질을 포함하는 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 또는 보호기이거나; 또는 동일한 질소 상에서 2개의 R은 질소와 함께 합쳐져서 5 내지 8 원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며; 여기서 기는 하나 이상의 R 치환기를 함유하고; 여기서 R은 임의로 치환되며, 그리고 각각의 R은 동일하거나 상이할 수 있고;

[0019] m 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0020] 탄소원자 관련 R⁹ 및 R¹⁰ 사이의 채선은 단일 또는 이중 결합을 명시하며, 여기서 원자가 요구는 추가적인 수소 원자에 의해 충족되고; 그리고

[0021] L은 -O-, -N(R)-, -S-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-, -O-C(=O)-O-, -O-C(=O)-N(R)-, -N(R)-C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-N(R)-, -C(=O)-O-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)-,

-N(R)-N(R)-, -C(=N-NR₂)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-, -C(=N-NR₂)-N(R)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-N(R)-, -C(=NR)-, -N(R)-C(=NR)-, -C(=NR)-N(R)-, -N(R)-C(=NR)-N(R)-, -C(=S)-, -O-C(=S)-, -C(=S)-O-, -N(R)-C(=S)-, -C(=S)-N(R)-, -O-C(=S)-O-, -O-C(=S)-N(R)-, -N(R)-C(=S)-O-, 및 -N(R)-C(=S)-N(R)-로 구성된 그룹에서 선택된 연결 모이어티(linkage moiety)이고

[0022] TM은 생리학적 조건 하에 생물학적 위치(biological situs)에 특이적으로 결합하는 표적 모이어티(targeting moiety)이거나; 또는 대안적으로, L-TM은 산소- 또는 질소-계 관능기인 기이다.

[0023] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함한 제약학적 조성물을 제공한다.

[0024] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량을 질환을 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 질환을 앓는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 질환은 키나아제 및 열충격 단백질 90 (HSP90)에 의해 매개된다. 한 가지 구체예에서, 질환은 자가면역 질환, 염증성 질환, 신경성 또는 신경퇴행성 질환, 암, 심장혈관계 질환, 알레르기, 천식, 또는 호르몬-관련 질환이다.

발명의 효과

[0025] 본 발명의 내용 중에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1. HSP90과의 라디시콜 (패널 A - pdb: 1bgq), 포코옥심 A (패널 B - pdb: 3inw) 및 포코옥심 B (패널 C - pdb: 3inx)의 공동-결정 구조.

도 2. 포코옥심 A1B5C1D1 (IC₅₀)의 세포 효능. SkBr3 세포내 Her-2의 고갈은 18시간 동안 저해체로 처리되었다.

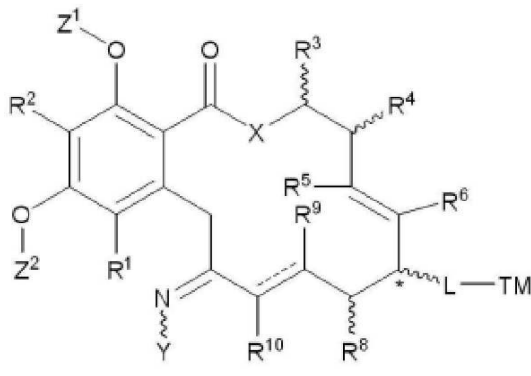
도 3. 포코닌 E 및 이의 C-6 에피머 (epi-포코닌 E) 사이의 주요 분화성 양성자 NMR 신호.

도 4. 포코옥심 F **10a(6-R)**의 X-선 결정학적 구조.

도 5. HSP90에 포코옥심 E **10b-R**(상부) 및 epi-포코닌 E **10b-S**(하부)의 도킹(Docking).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 발명은 본 명세서에서 설명된 바와 같은 포코옥심 유도체를 제공한다. 한 가지 구체예에서, 본 화합물은 구조 화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), 및 (IIIc) 그리고 임의의 아속 및 이의 종을 가지며, 여기서 표적 모이어티는 연결 모이어티를 통하여 알릴 탄소 6에 첨가된다. 구체적으로, 알릴 탄소 6은 하기 구조 화학식 (I)에 나타난 바와 같은 "L"에 공유 결합된 탄소 원자 (*로 표시됨)를 나타낸다:



[0029] 여기서 여러 가지 치환기는 본 발명의 개요 부분에서 상기 설명된 바와 동일함.

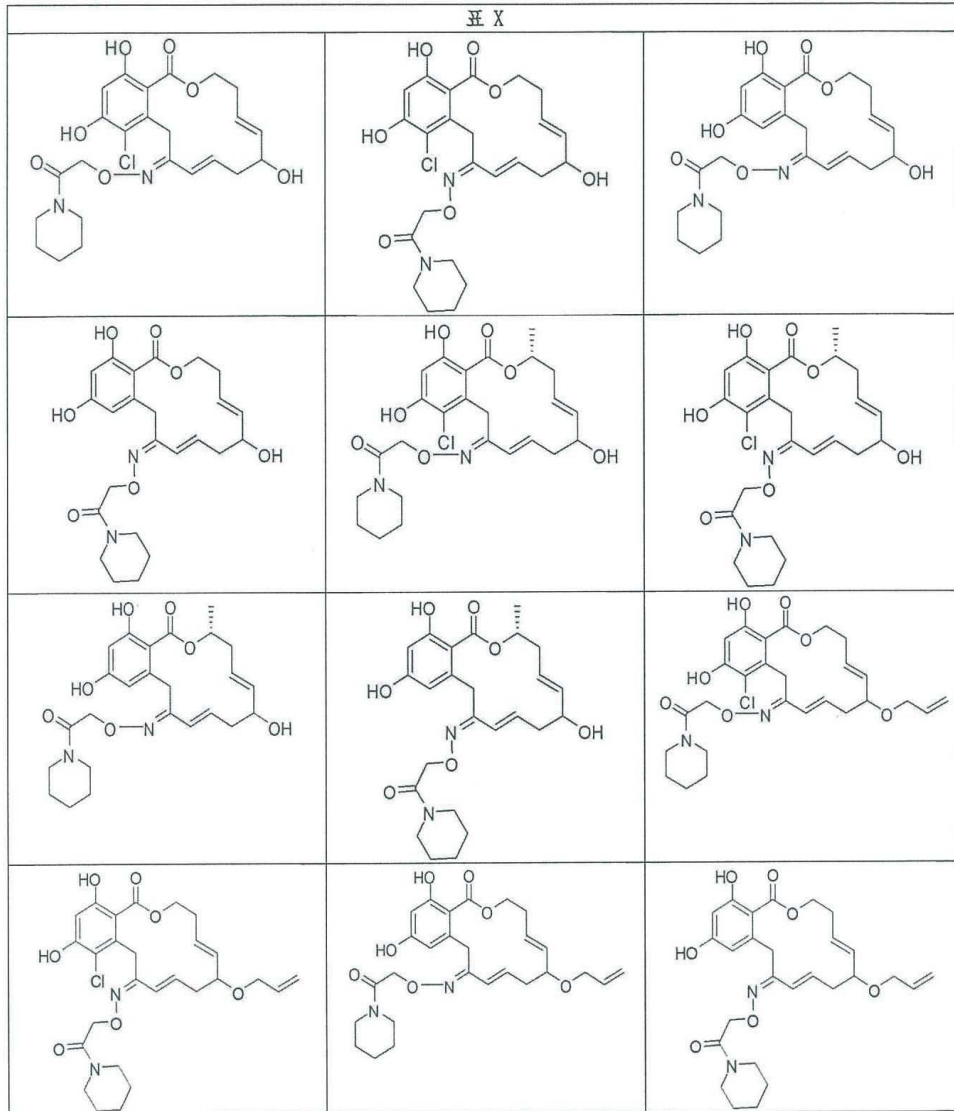
[0030] 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 용어 "표적 모이어티"는 생리학적 조건 하에 생물학적 위치에 특이적으로 결합하는 분자 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 표적 모이어티는 세포 또는 선택된 세포 유형의 정의된 모집단에 결합할 수 있다. 표적 모이어티는 수용체, 올리고뉴클레오티드, 효소 기질, 항원 결정기, 또는 표적 세포나 세포 모집단 상에 또는 그 안에 존재하는 기타 결합 부위에 또한 결합 할 수 있다. 몇 가지 구체예에서, 표적 모이어티는 항체, 항체 단편, 또는 주어진 수용체 결합 부위에 특이적인 물질을 포함한다. 다른 구체예에서, 리간

드 또는 표적 모이어티는 수용체-특이적 펩티드, 탄수화물, 단백질, 지질, 뉴클레오시드, 펩티드 핵산, 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가적 구체예에서, 리간드 또는 표적 모이어티는 유기 화합물이다.

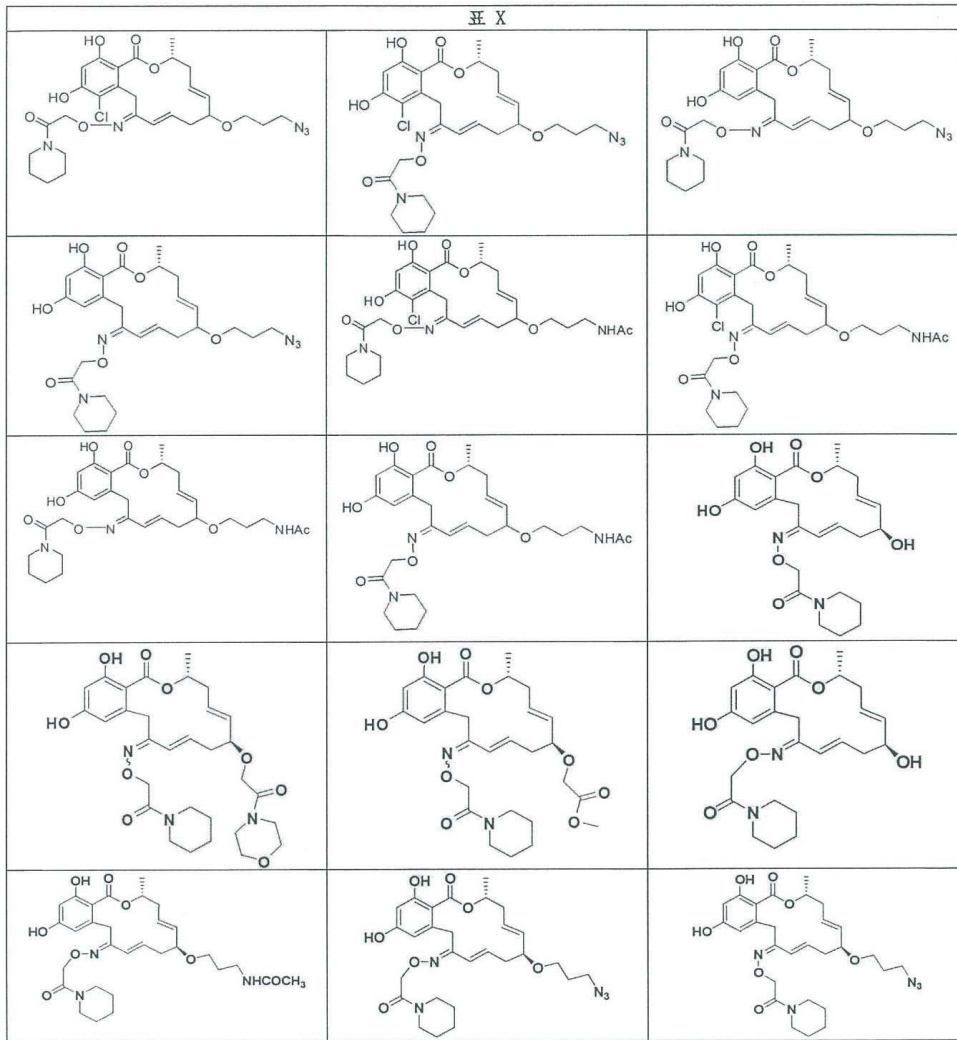
- [0031] 표적 모이어티는 약물학적 특성을 증진시키거나 또는 활성 수송 메커니즘을 구체적으로 활용하는데 사용되어 컨쥬게이트(conjugate), 가령 세포 표면 수용체와 상호작용하는 것으로 공지된 글루코오스 또는 비오틴 또는 펩티드를 이용하여 특정 세포 유형에서 약물의 농도를 높일 수 있다. 표적기는 에테르, 에스테르, 카보네이트, 티오 에테르, 티오에스테르, 아민, 아마이드, 요소, 카보네이트 요소, 티오요소, 이민, 하이드라진, 하이드라존 등을 통하여 연결될 수 있다.
- [0032] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "질소-계 관능기"는 수소, 탄소, 할로젠, 질소, 산소, 황 등 중 어느 하나 이상을 포함하여 질소 및 다른 원자(들)을 함유한 유기 모이어티를 나타내며, 여기서 질소 원자는 알릴 탄소 6과 공유 결합으로 부착된다. 질소-계 관능기의 예시는 아미노, 아지드, N-알킬 치환된 아미노, N,N-디알킬 치환된 아미노, 아실 치환된 아미노 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 알킬 및 아실 각각은 임의로 치환된다.
- [0033] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "질소-계 관능기"는 수소, 탄소, 할로젠, 질소, 산소, 황 등 중 어느 하나 이상을 포함하여 질소 및 다른 원자(들)을 함유한 유기 모이어티를 나타내며, 여기서 산소 원자는 알릴 탄소 6과 공유 결합으로 부착된다. 질소-계 관능기의 예시는 하이드록실, 알콕시, 아실 치환된 산소 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 알킬 및 아실 각각은 임의로 치환된다.
- [0034] 한 가지 구체예에서, 본 발명은 상기 설명된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 및/또는 이의 전구약물을 제공한다.
- [0035] 한 가지 구체예에서, 구조 화학식 (I)는 아래 열거된 화합물을 포함하지 않는다:

[0036]

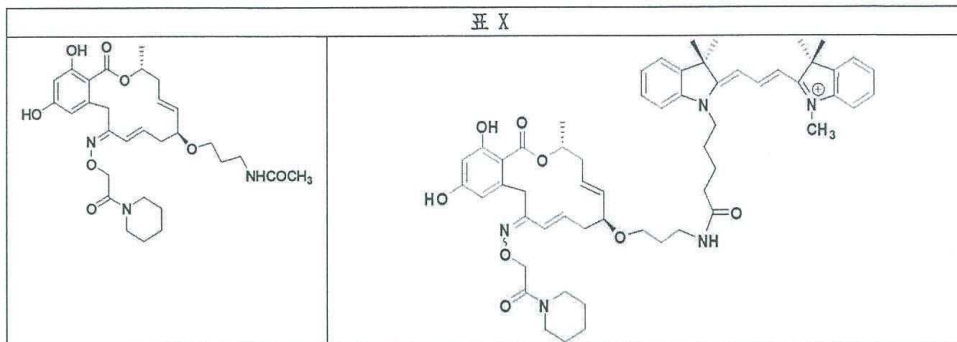
[표 X]



[0037]



[0038]



[0039]

[0040]

[0041]

[0042]

[0043]

[0044]

[0045]

구조 화학식 (I)의 한 가지 구체예에서, X는 O 또는 NR이다.

구조 화학식 (I)의 한 가지 구체예에서, Y는 -OR, -O-(CH₂)_mCOOR 또는 -O-(CH₂)_mCON(R)₂이다.

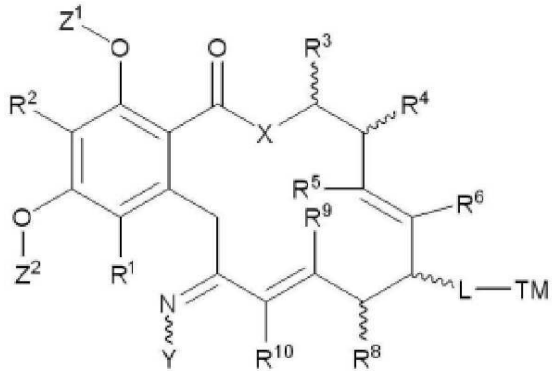
구조 화학식 (I)의 한 가지 구체예에서, R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 저급 알킬이다.

구조 화학식 (I)의 한 가지 구체예에서, R¹은 수소, 할로겐, 또는 저급 알킬이고, R²는 수소이다.

구조 화학식 (I)의 한 가지 구체예에서, R²는 저급 알킬, 알콕시-치환된 저급 알킬, 또는 아릴-치환된 저급 알킬이다. 한 가지 구체예에서, R²는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 메톡시-에틸, 메톡시-메틸, 클로로메틸, 또는 벤질이다.

구조 화학식 (I)의 한 가지 구체예에서, L-TM은 산소 또는 질소-계 관능기이다.

[0046] 구조 화학식 (I)의 한 가지 구체예에서, 화합물은 구조 화학식 (II)로 나타낼 수 있다:
 [0047] 있다:



[0048] (II);

[0049] 여기서

[0050] X는 O, S 또는 NR이고;

[0051] Y는 -OR, -O-(CH₂)_mCOOR, -O-(CH₂)_mCON(R)₂, -N(R)₂, -N(R)SOR 또는 -N(R)SO₂R이며, 여기서 질소 원자에 결합된 기는 Z- 또는 E-배열로 있을 수 있고;

[0052] Z¹ 및 Z²는 독립적으로 수소 또는 -(CH₂)-O-R^Z이고;

[0053] R^Z는 임의로 치환된 알킬이고;

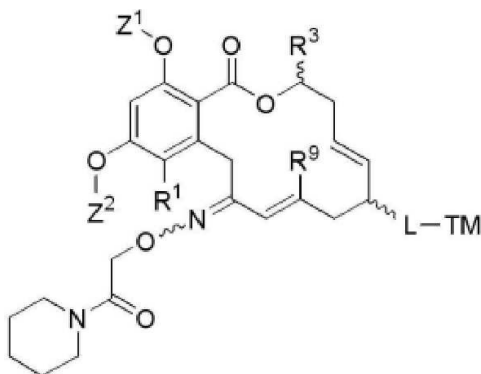
[0054] R¹ 및 R²는 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 알킬이고;

[0055] R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 알킬이고;

[0056] L은 -O-, -N(R)-, -S-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-, -O-C(=O)-O-, -O-C(=O)-N(R)-, -N(R)-C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-N(R)-, -C(=O)-O-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -N(R)-N(R)-, -C(=N-NR₂)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-, -C(=N-NR₂)-N(R)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-N(R)-, -C(=NR)-, -N(R)-C(=NR)-, -C(=NR)-N(R)-, -N(R)-C(=NR)-N(R)-, -C(=S)-, -O-C(=S)-, -C(=S)-O-, -N(R)-C(=S)-, -C(=S)-N(R)-, -O-C(=S)-O-, -O-C(=S)-N(R)-, -N(R)-C(=S)-O-, 및 -N(R)-C(=S)-N(R)-로 구성된 기에서 선택된 연결 모이어티 이고; 그리고

[0057] TM은 생리학적 조건 하에 생물학적 위치에 특이적으로 결합하는 표적 모이어티이거나; 또는 대안적으로, L-TM은 산소- 또는 질소-계 관능기인 기입.

[0058] 구조 화학식 (II)의 한 가지 구체예에서, 화합물은 구조 화학식 (IIIa)로 나타낼 수 있다:

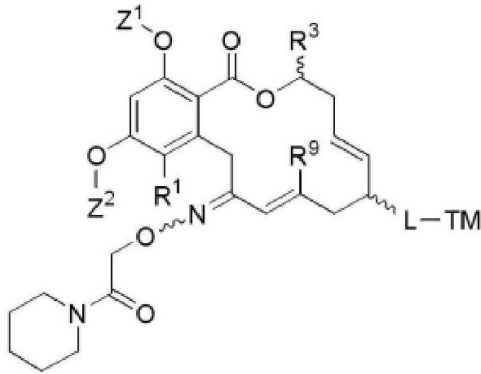


[0059] (IIIa),

[0060] 여기서, Z¹ 및 Z²은 -(CH₂)-O-R^Z이고; R^Z는 임의로 치환된 알킬이고; R¹은 H, 할로젠, 또는 저급 알킬이고; R³ 및

R⁹는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고; 그리고 L-TM은 산소-계 관능기임.

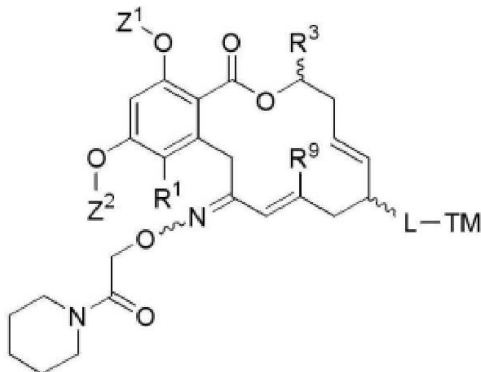
[0061] 구조 화학식 (II)의 한 가지 구체예에서, 화합물은 구조 화학식 (IIIb)로 나타낼 수 있다:



[0062] (IIIb),

[0063] 여기서, Z¹ 및 Z²는 -(CH₂)-O-R^Z이고; R^Z는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고; R¹은 H, 할로젠, 또는 저급 알킬이고; R³ 및 R⁹는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고; 그리고 L-TM은 질소-계 관능기임.

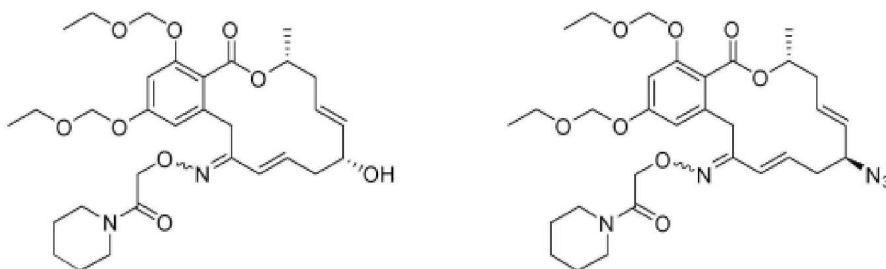
[0064] 구조 화학식 (II)의 한 가지 구체예에서, 화합물은 구조 화학식 (IIIc)로 나타낼 수 있다:



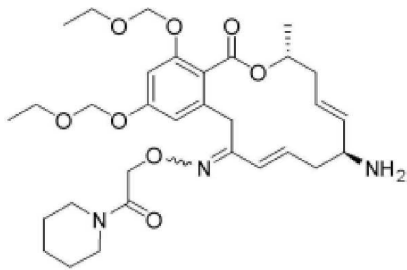
[0065] (IIIc),

[0066] 여기서, Z¹ 및 Z²는 -(CH₂)-O-R^Z이고; R^Z는 수소 또는 임의로 치환된 알킬이고; R¹은 H, 할로젠, 또는 저급 알킬이고; R³ 및 R⁹는 독립적으로 H 또는 저급 알킬이고; 그리고 L은 -O-, -N(R)-, -S-, -C(=O)-, -O-C(=O)-, -C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-, -O-C(=O)-O-, -O-C(=O)-N(R)-, -N(R)-C(=O)-O-, -N(R)-C(=O)-N(R)-, -C(=O)-O-C(=O)-, -C(=O)-N(R)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -N(R)-N(R)-, -C(=N-NR₂)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-, -C(=N-NR₂)-N(R)-, -N(R)-C(=N-NR₂)-N(R)-, -C(=NR)-, -N(R)-C(=NR)-, -C(=NR)-N(R)-, -N(R)-C(=NR)-N(R)-, -C(=S)-, -O-C(=S)-, -C(=S)-O-, -N(R)-C(=S)-, -C(=S)-N(R)-, -O-C(=S)-O-, -O-C(=S)-N(R)-, -N(R)-C(=S)-O-, 및 -N(R)-C(=S)-N(R)-로 구성된 기에서 선택된 연결 모이어티이고; 그리고 TM은 생리학적 조건 하에 생물학적 위치에 특이적으로 결합하는 표적 모이어티임.

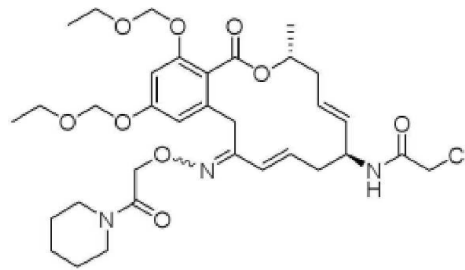
[0067] 특정 구체예에서, 본 발명은



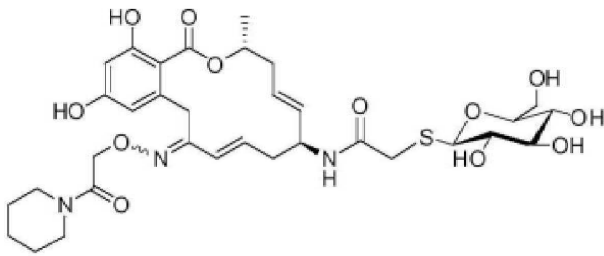
[0068]



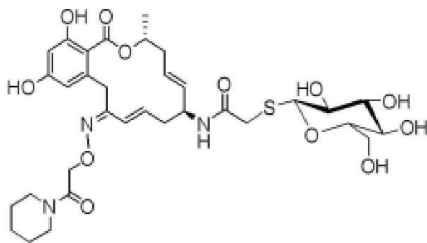
[0069]



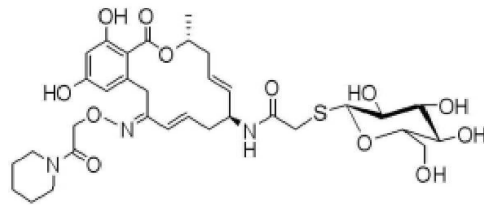
[0070]



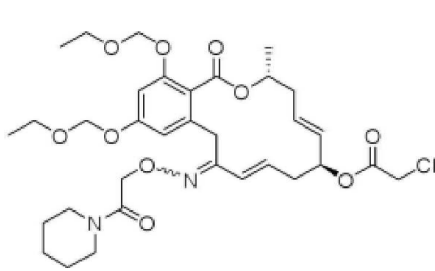
[0071]



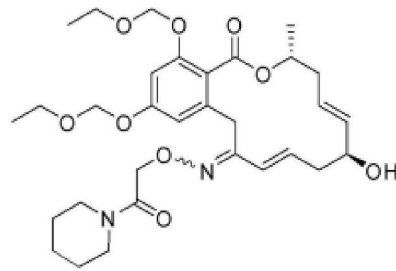
[0072]



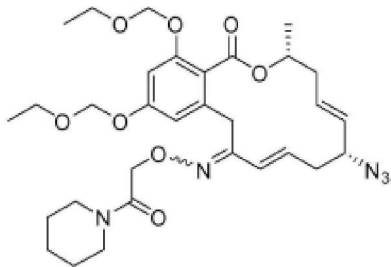
[0073]



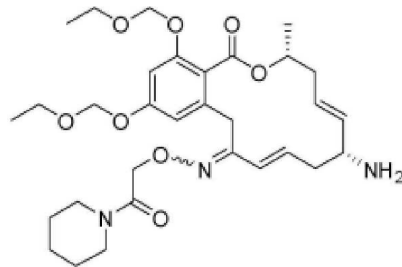
[0074]



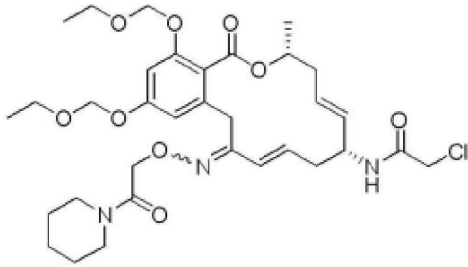
[0075]



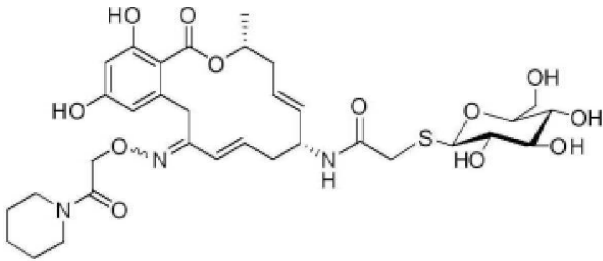
[0076]



[0077]

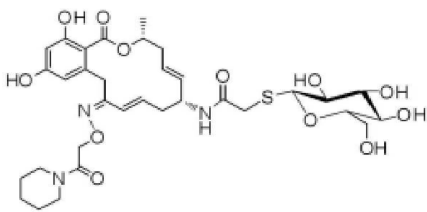


[0078]

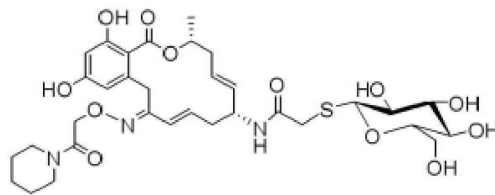


[0079]

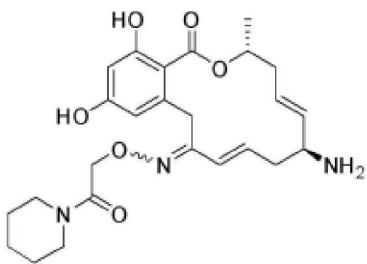
[0080]



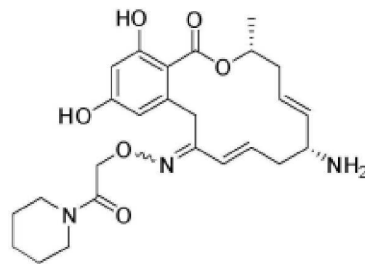
[0081]



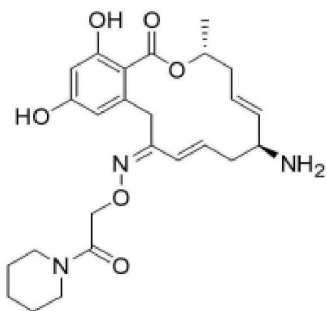
[0082]



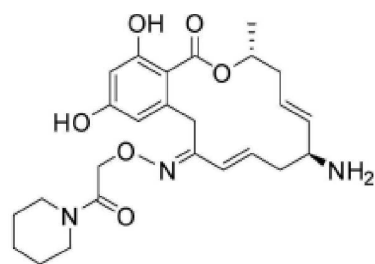
[0083]



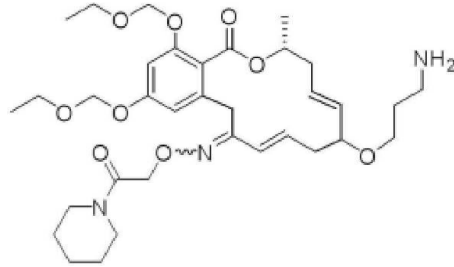
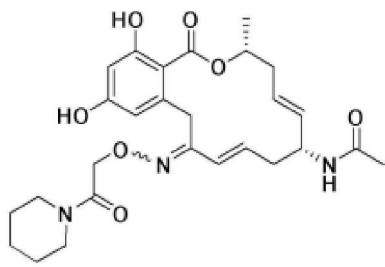
[0084]



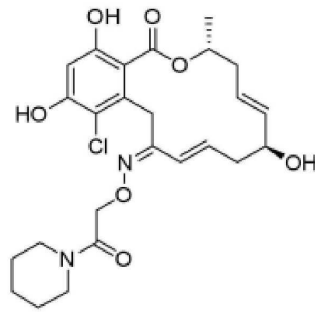
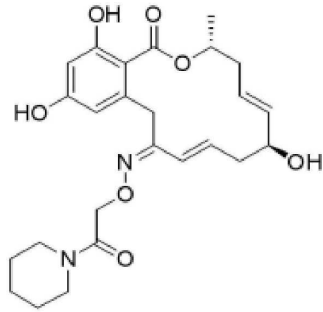
[0085]



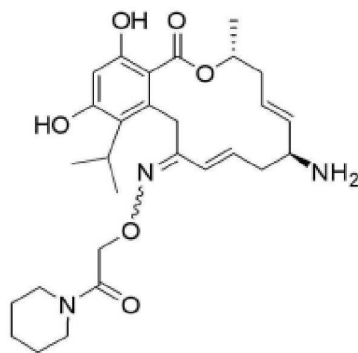
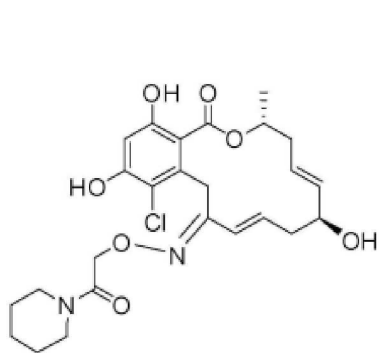
[0086]



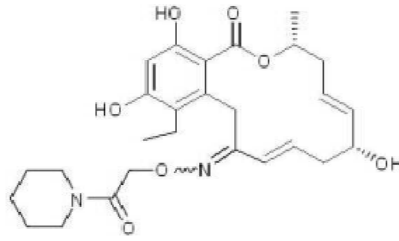
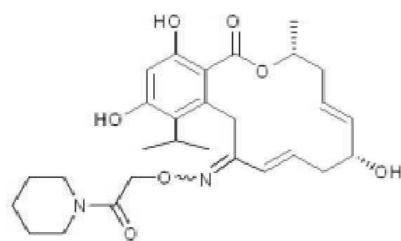
[0087]



[0088]

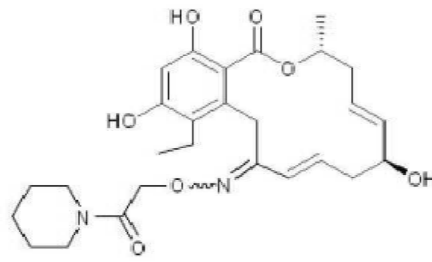
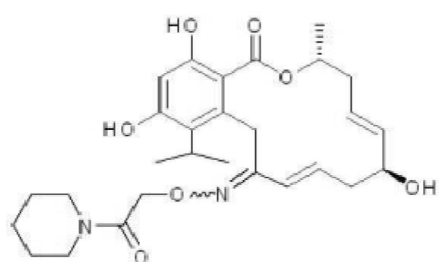


[0089]



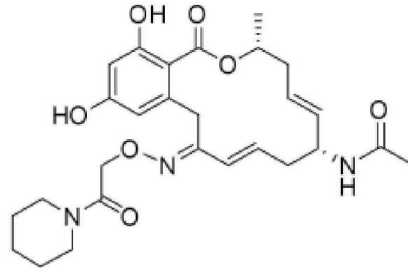
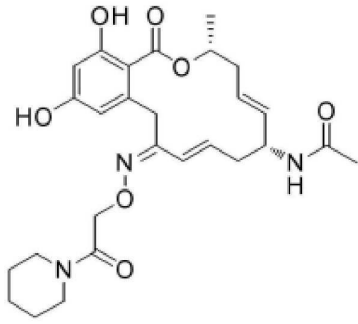
[0090]

[0091]



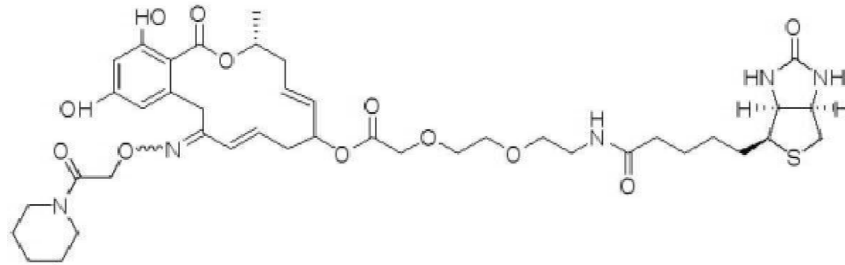
[0092]

[0093]



[0094]

[0095]



[0096]

로 구성된 기에서 선택된 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 염, 용매화합물, 및/또는 이의 전구약물을 제공한다.

[0097]

용어 "a" 및 "an"은 수량의 제한을 의미하지 않지만, 적어도 한 가지 참고 항목의 존재를 의미한다. 용어 "a" 및 "an"은 "하나 이상" 또는 "적어도 한 가지"와 상호교환으로 사용된다. 용어 "또는" 및 "및/또는"은 기능어로서 사용되어 두 단어 또는 표현이 함께 또는 개별적으로 쓰이는 것을 명시한다. 용어 "포함하여", "갖는", "포함하는", 및 "함유하는"은 개방형 용어 (즉, "포함하지만, 이에 제한되지 않는"을 의미)로서 해석되기 위함이다. 동일한 성분 또는 특성으로 지향되는 모든 범위의 끝점은 포괄적이고 그리고 독립적으로 병합가능하다.

[0098]

용어 "본 발명의 화합물(들)", "이들 화합물", "이러한 화합물(들)", "화합물(들)", 및 "본 화합물(들)"은 본 명세서에 개시된 구조 화학식, 가령 화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), 및 (IIIc)에 의해 포함되는 화합물을 나타내며, 상기 화학식은 본 명세서에서 개시된 구조인 이들 화학식 내에 있는 임의의 특정한 화합물을 포함한다. 화합물은 그것들의 화학 구조 및/또는 화학 명칭에 의해 식별될 수 있다. 화학 구조 및 화학 명칭이 상충할 때, 화학 구조는 화합물의 식별의 결정요인이다. 추가적으로, 본 화합물은 CK2 단백질의 생물학적 활성도를 저해할 수 있고, 그렇게 함으로써 "저해제(들)" 또는 "CK2 저해제(들)"로서 본 명세서에서 또한 언급된다. 본 명세서에서 설명된 임의의 특정한 화합물을 포함하는, 화학식 (I), (II), (IIIa), (IIIb), 및 (IIIc)의 화합물은 예시적인 "저해제"이다. 본 발명의 화합물의 설명은 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 화학 결합의 원리에 의해 제한된다. 따라서, 다수의 치환기 중 하나 이상으로 기가 치환될 수 있는 경우, 이러한 치환은 화학 결합의 원리를 준수하기 위하여 그리고 선천적으로 불안정한 및/또는 주위 조건, 가령 수용성, 중성, 및 여러 가지 공지된 생리학적 조건 하에 불안정해지기 쉬운 것으로서 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 화합물을 제공하기 위하여 선택된다. 예를 들어, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 화학 결합의 원리에 따라 고리 헤테로원자를 통하여 나머지 분자에 부착되며, 따라서 선천적으로 불안정한 화합물을 방지한다.

[0099]

본 명세서내 용어가 범위 (즉 C₁₋₆알킬)로서 식별될 때마다, 범위는 독립적으로 범위의 각 요소를 나타낸다. 비제한 예시로서, C₁₋₆알킬은 독립적으로, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, 또는 C₆알킬을 의미한다. 유사하게도, 하나 이상의 치환기가 "에서 독립적으로 선택된" 기로 언급될 때, 이것은 각각의 치환기가 그 기의 임의의 요소가 될 수 있다는 것, 그리고 이들 기의 임의의 조합이 기로부터 분리될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, R¹ 및 R²가 X, Y, 및 Z에서 독립적으로 선택될 수 있다면, 이것은 기 R¹은 X이고 R²는 X이고; R¹은 X이고 R²는 Y이고; R¹은 X이고 R²는 Z이고; R¹은 Y이고 R²는 X이고; R¹은 Y이고 R²는 Y이고; R¹은 Y이고 R²는 Z이고; R¹은 Z이고 R²는 X이고; R¹은 Z이고 R²는 Y이고; 그리고 R¹은 Z이고 R²는 Z 임을 개별적으로 포함한다.

- [0100] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "지방족"은 전형적으로는 C_1 내지 C_{18} , 그리고 특정한 구체예로 C_1 내지 C_{10} 또는 C_1 내지 C_6 의, 완전하게 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 유닛을 함유하지만 방향족은 아닌, 직선형-사슬, 분지형 또는 환형 탄화수소를 의미한다. 예를 들어, 적합한 지방족기는 치환된 또는 비치환된 선형, 분지형 또는 고리형 알킬, 알케닐, 알키닐기 및 이의 혼성체, 가령 (사이클로알킬)알킬, (사이클로알케닐)알킬 또는 (사이클로알킬)알케닐을 포함한다. 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용된, 용어 "알킬", "알콕시", "하이드록시알킬", "알콕시알킬", 및 "알콕시카르보닐"은 1 내지 12개 탄소 원자를 함유한 직선형 및 분지형 사슬 둘 모두를 포함한다. 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용된, 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 1 내지 12개 탄소 원자를 함유한 직선형 및 분지형 사슬 둘 모두를 포함할 것이다. 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용된, 용어 "사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸를 포함하지만 이제 제한되지 않는, 완전하게 포화되거나 또는 하나 이상의 불포화 유닛을 함유하지만, 방향족은 아닌, 환형 C_3 - C_{12} 탄화수소를 포함할 것이다. 지방족기는 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 예를 들어, 참조로서 본 명세서에 편입된, Greene, *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에서 교시된 바와 같이, 필요에 따라 비보호되거나, 또는 보호된, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카르복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카르복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 티올, 이민, 설펜산, 설페이트, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모일, 에스테르, 카르복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포틸, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할로겐화물, 무수물, 옥심, 하이드로진, 카바메이트, 포스포산, 포스페이트, 포스포네이트, 또는 본 화합물의 약물학적 활성도를 저해하지 않는 기타 실행가능한 관능기를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 하나 이상의 모이어티로 임의로 치환될 수 있다.
- [0101] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 전형적으로는 C_1 내지 C_{18} 그리고 특정한 구체예로 C_1 내지 C_{10} 또는 C_1 내지 C_6 의 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 포화된 직선형, 분지형, 또는 환형, 일차, 이차, 또는 삼차 탄화수소를 나타내고, 그리고 구체적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸을 포함한다. 알킬기는 용어 "지방족"에 대해 상기 명시된 바와 같이 치환될 수 있다.
- [0102] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "저급 알킬"은, 달리 명시되지 않는 한, 치환된 및 비치환된 형태를 둘 다 포함하는, 임의로 치환된 C_1 내지 C_6 포화 직선형, 분지형, 또는 적합하다면, 환형 (예를 들어, 사이클로프로필) 알킬기를 나타낸다.
- [0103] 알킬기의 구체적인 예시는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, 부틸, 이차부틸, 이소부틸, 삼차부틸, 사이클로부틸, 1-메틸부틸, 1,1-디메틸프로필, 펜틸, 사이클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 사이클로펜틸, 헥실, 이소헥실, 및 사이클로헥실이다. 달리 명시되지 않는 한, 알킬기는 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 예를 들어, Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd Ed., 1999에서 교시된 바와 같이, 필요에 따라 비보호되거나, 또는 보호된, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카르복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카르복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 티올, 이민, 설펜산, 설페이트, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파모일, 에스테르, 카르복실산, 아마이드, 포스포닐, 포스피닐, 포스포틸, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할로겐화물, 무수물, 옥심, 하이드로진, 카바메이트, 포스포산, 포스페이트, 포스포네이트, 또는 본 화합물의 약물학적 활성도를 저해하지 않는 기타 실행가능한 관능기로 구성된 기에서 선택된 하나 이상의 모이어티로 비치환되거나 또는 치환될 수 있다.
- [0104] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 클로로, 브로모, 요오도, 및 플루오로를 포함한다.
- [0105] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "키랄"은 화합물의 거울상에 포개놓을 수 없는 특성을 가진 화합물을 포함한다.
- [0106] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "호변이성체"는 묘사된 구조와 평형을 이루는 것으로 해당 분야에서 인식된 대체 구조를 의미한다. 예를 들어, 하기 엔올 구조는 케톤 구조의 호변이성체이고 케톤 구조와 평형을 이루는 것으로 인식된다.



- [0107]
- [0108] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "용매화합물" 또는 "제한학적으로 허용되는 용매화합물"은 화학식 I, I', II, II', III, III', IV 또는 V 중 어느 한 가지 화합물 또는 표 1에 도시된 화합물의 하나 이상의 분자에 대한 하나 이상의 용매 분자의 회합으로부터 형성된 용매화합물이다. 용어 용매화합물은 수화물 (가령, 반-수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다.
- [0109] 용어 "알킬티올"은 명시된 탄소 개수의 직선형 또는 분지형 사슬 알킬 설파이드, 가령, 예를 들어, C₁₋₄ 알킬티오, 에틸티오, -S-알킬, -S-알케닐, -S-알키닐 등을 나타낸다.
- [0110] 용어 "알킬아미노" 또는 "아릴아미노"는 하나 또는 두 개의 알킬 또는 아릴 치환기를 각각 가진 아미노기를 나타낸다. 본 출원에서 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 알킬이 적합한 모이어티일 때, 치환되거나 비치환되든 상관없이, 이는 저급 알킬이다.
- [0111] 용어 "알킬설포닐"은 명시된 탄소 원자수의 직선형 또는 분지형 알킬 설포, 예를 들어 C₁₋₆알킬설포닐 또는 메틸설포닐을 의미한다.
- [0112] 용어 "알콕시카르보닐"은 명시된 탄소 원자수의 카르복실산 유도체의 직선형 또는 분지형 사슬 에스테르, 가령 예를 들어, 메톡시카르보닐, MeOCO-를 나타낸다.
- [0113] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "니트로"는 -NO₂를 의미하고; 용어 "설프히드릴"은 -SH를 의미하고; 그리고 용어 "설포닐"은 -SO₂를 의미한다.
- [0114] 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 치환된 및 비치환된 형태를 모두 포함하는, 알킬 모이어티를 나타내며, 여기서 적어도 하나의 포화된 C-C 결합은 이중 또는 삼중 결합으로 대체된다. 따라서, C₂₋₆알케닐은 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 또는 5-헥세닐일 수 있다. 유사하게, C₂₋₆알키닐은 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 또는 5-헥시닐일 수 있다.
- [0115] 용어 "알킬렌"은 화학식 -(CH₂)_n-의 포화된, 직선형 사슬, 2가 알킬 라디칼을 포함하며, 여기서 "n"은 1 내지 12의 어떠한 정수일 수 있다.
- [0116] "알킬", "알콕시", "알케닐", "알키닐" 등은 직선형 사슬 및 분지형 기를 둘 다 포함한다. 하지만, 개별적인 라디칼, 가령 "프로필"에 대한 언급은 직선형-사슬 라디칼만 수용하는 반면에, 분지형 사슬 이성질체, 가령 "이소프로필"은 구체적으로 그 자체로서 명명된다.
- [0117] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 그리고 달리 명시되지 않는 한 용어 "알릴"은 각각의 고리에서 최대 8 원까지의 임의의 안정한 단환, 이환, 또는 삼환 탄소 고리를 나타내며, 여기서 적어도 하나의 고리는 허켈 4n+2 규칙 (Huckel 4n+2 rule)에 의해 정의된 바와 같은 방향족, 그리고 특히 페닐, 바이페닐, 또는 나프틸이다. 상기 용어는 치환된 및 비치환된 모이어티를 둘 다 포함한다. 아릴기는 하나 이상의 모이어티로 임의로 치환될 수 있다. 치환기의 예시는 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 예를 들어, Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Second Edition, 1991에서 교시된 바와 같이, 필요에 따라 비보호되거나, 또는 보호된, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 카르복실, 아실, 아실옥시, 아미노, 아미도, 카르복실 유도체, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설프산, 티올, 이민, 설페이트, 설포닐, 설파닐, 설피닐, 설파이드, 에스테르, 카르복실산, 아마이드, 포스페이트, 포스포닐, 포스포닐, 포스포릴, 포스핀, 티오에스테르, 티오에테르, 산 할로겐화물, 무수물, 옥심, 하이드로진, 카바메이트, 포스포산, 포스페이트, 포스포네이트를 포함한다.
- [0118] 용어 "알카릴" 또는 "알킬아릴"은 아릴 치환기를 가진 알킬기 또는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 아릴기를 통해 분자에 연결된 알킬기는 나타낸다. 용어 "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 알킬 치환기로 아릴기 치환된 아릴

기 또는 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 통해 분자에 연결된 아릴기를 나타낸다.

- [0119] 용어 "알콕시"는 부착된 산소 라디칼을 갖는 직선형 또는 분지형 사슬 알킬기를 의미하며, 상기 알킬기는 명시된 탄소의 개수 또는 이 범위 내에서 임의의 개수를 갖는다. 예를 들어, "-O-알킬", C₁₋₄알콕시, 메톡시 등.
- [0120] 용어 "아실"은 화학식 C(O)R'의 기를 포함하며, 여기서 R'은 직선형, 분지형, 또는 환형 알킬 (저급 알킬 포함), 아미노산의 카르복실레이트 잔기, 페닐을 포함한 아릴, 헤테로아릴, 알카릴, 벤질을 포함한 아르알킬, 메톡시메틸을 포함한 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 가령 페녹시메틸; 또는 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, C₁내지 C₄알킬 또는 C₁내지 C₄알콕시로 임의로 치환된 페닐을 포함한 아릴, 설포네이트 에스테르, 가령 알킬 또는 메탄설포닐을 포함한 아르알킬 설포닐, 모노, 디 또는 트리포스페이트 에스테르, 트리틸 또는 모노메톡시-트리틸, 치환된 벤질, 알카릴, 벤질을 포함한 아르알킬, 메톡시메틸을 포함한 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 가령 페녹시메틸이다. 아릴기는 페닐기를 최적으로 포함한다. 비-제한 구체예에서, 아실기는 아세틸, 트리플루오로아세틸, 메틸아세틸, 사이클로프로필아세틸, 사이클로프로필-카르복시, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 헥사노일, 헵타노일옥타노일, 네오-헵타노일, 페닐아세틸, 2-아세톡시-2-페닐아세틸, 디페닐아세틸, α-메톡시-α-트리플루오로메틸-페닐아세틸, 브로모아세틸, 2-니트로-벤젠아세틸, 4-클로로-벤젠아세틸, 2-클로로-2,2-디페닐아세틸, 2-클로로-2-페닐아세틸, 트리메틸아세틸, 클로로디플루오로아세틸, 퍼플루오로아세틸, 플루오로아세틸, 브로모디플루오로아세틸, 메톡시아세틸, 2-티오펜아세틸, 클로로설포닐아세틸, 3-메톡시페닐아세틸, 페녹시아세틸, 사차-부틸아세틸, 트리클로로아세틸, 모노클로로-아세틸, 디클로로아세틸, 7H-도데카플루오로-헵타노일, 퍼플루오로-헵타노일, 7H-도데카-플루오로헵타노일, 7-클로로도데카플루오로-헵타노일, 7-클로로-도데카플루오로-헵타노일, 7H-도데카플루오로헵타노일, 7H-도데카-플루오로헵타노일, 노나-플루오로-3,6-디옥사-헵타노일, 노나플루오로-3,6-디옥사헵타노일, 퍼플루오로헵타노일, 메톡시벤조일, 메틸 3-아미노-5-페닐티오펜-2-카르복실, 3,6-디클로로-2-메톡시-벤조일, 4-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-벤조일, 2-브로모-프로피오닐, 오메가-아미노카프릴, 데카노일, n-펜타데카노일, 스테아릴, 3-사이클로헵탈-프로피오닐, 1-벤젠-카르복실, 0-아세틸만데릴, 피바로일 아세틸, 1-아다만탄-카르복실, 사이클로헥산-카르복실, 2,6-피리딘디카르복실, 사이클로프로판-카르복실, 사이클로부탄-카르복실, 퍼플루오로사이클로헥실 카르복실, 4-메틸벤조일, 클로로메틸 이속사조릴 카르보닐, 퍼플루오로사이클로헥실 카르복실, 크로토닐, 1-메틸-1H-인다졸-3-카르보닐, 2-프로페닐, 이소발레릴, 1-피롤리딘카르보닐, 4-페닐벤조일을 포함한다.
- [0121] 용어 "아실아미노"는 "-N(R')-C(=O)-R' "의 구조를 가진 기를 포함하며, 여기서 R' 각각은 독립적으로 상기 설명된 바와 같다.
- [0122] 용어 "에테르"는 구조 "-C(=O)-O-R' " 또는 " O-C(=O)-R' "의 기를 포함하며, 여기서 R'은 직선형, 분지형, 또는 환형 알킬 (저급 알킬을 포함), 아미노산의 카르복실레이트 잔기, 페닐을 포함한 아릴, 헤테로아릴, 알카릴, 벤질을 포함한 아르알킬, 메틸메톡시를 포함한 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 가령 페녹시 메틸; 또는 치환된 알킬 (저급 알킬을 포함), 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도 C₁ 내지 C₄알킬 또는 C₁ 내지 C₄알콕시로 임의로 치환된 페닐을 포함한 아릴, 설포네이트 에스테르, 가령 알킬 또는 메탄설포닐을 포함한 아르알킬 설포닐, 모노, 디 또는 트리포스페이트 에테르, 트리틸 또는 모노메톡시-트리틸, 치환된 벤질, 알카릴, 벤질을 포함한 아르알킬, 메톡시메틸을 포함한 알콕시알킬, 아릴옥시알킬, 가령 페녹시메틸이다. 아릴기는 페닐기를 최적으로 포함한다.
- [0123] 용어 "헤테로원자"는 헤테로사이클릭 화합물의 구조에서 탄소 또는 수소 이외의 원자를 포함하며, 이들의 비제한 예시는 질소, 산소, 황, 인 또는 붕소이다.
- [0124] 용어 "카르보닐"은 구조 "-C(=O)-X-R' " 또는 " X-C(=O)-R' "의 기를 포함하며, 여기서 X는 O, S, 또는 결합이고, 그리고 R 각각은 독립적으로 "에스테르"에 대해 상기 정의된 바와 같다.
- [0125] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", 또는 "헤테로사이클릭"은 하나 이상의 고리 탄소, 바람직하게는 1 내지 4개가 헤테로원자로 각각 대체되는, 4 내지 14 원, 바람직하게는 5 내지 10 원을 가진 비-방향족 고리 시스템을 포함한다. 헤테로사이클릭 고리의 예시는 3-1H-벤즈이미다졸-2-원, (1-치환된)-2-옥소-벤즈이미다졸-3-일, 2-테트라하이드로-푸라닐, 3-테트라하이드로푸라닐, 2-테트라하이드로피라닐, 3-테트라하이드로피라닐, 4-테트라-하이드로피라닐, [1,3]-디옥살라닐, [1,3]-디티오아닐, [1,3]-디옥사닐, 2-테트라-하이드로-티오펜, 3-테트라하이드로티오펜, 2-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 4-모르폴리닐, 2-티오모르폴리닐, 3-티오모르폴리닐, 4-티오모르폴리닐, 1-피롤리디닐, 2-피롤리디닐, 3-피롤리디닐, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-피페리디닐, 4-티아졸리디닐, 디아졸로닐, N-치환된 디아졸로닐, 1-프탈이미디닐, 벤즈옥사닐, 벤조피롤리디닐, 벤조피페리디닐, 벤즈옥솔라닐, 벤조티올라닐, 및

벤조티아닐을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"의 범위 내에서 또한 포함되는 것은 비-방향족 헤테로원자-함유 고리가 하나 이상의 방향족 또는 비-방향족 고리, 가령, 인돌리닐, 크로마닐, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로퀴놀리닌에서 융합되는 기이며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 비-방향족 헤테로-함유 고리이다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", 또는 "헤테로사이클릭"은, 포화되거나 또는 부분적으로 비포화되는지에 상관없이, 임의로 치환된 고리를 또한 나타낸다.

[0126] "헤테로아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에서 단독으로 또는 더 큰 모이어티의 일부로서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14 원을 갖는 헤테로방향족 고리 기를 나타낸다. 헤테로아릴 고리의 예시는 2-푸라닐, 3-푸라닐, 3-푸라자닐, N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 5-이미다졸릴, 3-이속사졸릴1, 4-이속사졸릴1, 5-이속사졸릴1, 2-옥사디아졸릴, 5-옥사디아졸릴, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 1-피라졸릴, 2-피라졸릴, 3-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 5-테트라졸릴, 2-트리아졸릴, 5-트리아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤조트리아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 인다졸릴, 이소인돌릴, 아크리디닐, 및 벤조이속사졸릴을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"의 범위 내에서 또한 포함되는 것은 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 방향족 또는 비-방향족 고리에 융합되는 기이며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 헤테로방향족 고리이다. 예시는 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 피리도 [3,4-d]피리미디닐을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 임의로 치환되는 고리를 또한 나타낸다. 용어 "헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴 고리" 또는 용어 "헤테로방향족"과 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0127] 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "아미노"는 구조 "-N(R)₂"로 나타내는 모이어티를 포함하고, 그리고 알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 및/또는 설포닐기로 임의로 치환된 일차, 이차 및 삼차 아민을 포함한다. 따라서 (R)₂는 두 개의 수소 원자, 두 개의 알킬 모이어티, 또는 하나의 수소 및 하나의 알킬 모이어티를 나타낼 수 있다.

[0128] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "아미도"는 아미노-치환된 카르보닐이지만, 반면에 용어 "아미디노"는 구조 "-C(=NH)-NH₂"를 가진 기를 의미한다.

[0129] 용어 "상대이온"은 전기적 중성을 유지하기 위하여 반대로 하전된 이온 종(ionic species)을 수반하는 음으로 또는 양으로 하전된 이온 종을 나타낸다. 음으로 하전된 상대이온은 클로로, 브로모, 요오도, 플루오로, 포스페이트, 아세테이트, 포르메이트, 설포네이트, 트리플루오로아세테이트 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조네이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운테카노에이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 무기 상대이온 및 유기 상대이온을 포함한다. 양으로 하전된 상대이온은 알칼리 금속 (가령, 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속 (가령, 마그네슘), 암모늄 및 N⁺(C₁₋₄알킬)₄ 상대이온을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0130] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "사차 아민"은 양으로 하전된 질소를 가진 사차 암모늄 염을 포함한다. 그들은 관심 화합물내 염기성 질소와 적절한 4차화제(quaternizing agent), 가령 예를 들어 메틸이오다이드 또는 벤질이오다이드 사이의 반응에 의해 형성된다. 사차 아민을 수반한 적절한 상대이온은 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 클로로, 브로모 및 요오도 이온을 포함한다.

[0131] 용어 "치환된"은 하나 이상의 명명된 치환기, 가령, 예를 들어 할로, 하이드록실, 티오, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 니트로, 시아노, 아지도, 아미노, 카르복사미도 등으로의 다양한 치환 정도를 포함한다. 다수의 치환기 가능성이 존재하는 경우, 화합물은 개시된 치환기 또는 청구된 치환기 중 하나 이상으로, 서로 독립적으로 치환될 수 있고, 개별적으로 또는 복수로 적용될 수 있다.

[0132] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 그리고 달리 정의되지 않는 한 용어 "보호된"은 산소, 질소, 또는 인 원자가

첨가되어 이의 추가 반응 또는 기타 목적을 방지하는 기를 나타낸다. 매우 다양한 산소 및 질소 보호기는 유기 합성의 분야에서 통상의 기술자에게 공지된다.

- [0133] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "보호기"는 헤테로원자, 가령 산소 또는 질소를 포함하는 반응기에 부착되어 반응기가 반응에 참가하는 것을 방지할 수 있는 기를 나타낸다. 예를 들어, Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd Ed., 1999에서 교시된 임의의 보호기가 사용될 수 있다. 적합한 보호기의 예시는 알콕시알킬기, 가령 에톡시메틸 및 메톡시메틸; 실릴 보호기, 가령 삼차-부틸디메틸 실릴 (TBS), 페닐디메틸실릴, 트리메틸실릴 (TMS), 2-트리메틸실릴에톡시메틸 (SEM) 및 2-트리메틸실릴에틸; 및 벤질 및 치환된 벤질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0134] 본 명세서에서 그리고 상기 언급된 기의 여러 가지 가능한 입체이성질체는 달리 명시되지 않는 한, 개별적인 용어 및 예시의 의미 내에 있다는 것으로 이해된다. 구체적인 예시로서, "1-메틸-부틸"은 (R) 및 (S) 형태 둘 모두에서 존재하고, 따라서, (R)-1-메틸-부틸 및 (S)-1-메틸-부틸 둘 모두는 달리 명시되지 않는 한, 용어 "1-메틸-부틸"에 포함된다.
- [0135] 용어 "환자"는 인간 및 동물 개체를 포함한다.
- [0136] "유효량"은 화합물이 환자에게 투여될 때, 이로인 결과 달성되는 화합물의 양 또는 대안적으로, 생체내 또는 시험관 내에서 바람직한 활성도를 갖는 화합물의 양이다. 증식성 질환의 경우, 이로인 임상 결과는 치료의 부재와 비교하여 질병 또는 질환과 연관된 증상의 정도 또는 심각도에서의 감소 및/또는 환자 수명 및/또는 생활의 질에서의 증가를 포함한다. 예를 들어, 암을 앓는 개체에 대하여, "이로인 임상 결과"는 치료의 부재와 비교하여 종양 질량의 감소, 종양 증식률의 감소, 전이 감소, 암과 연관된 증상의 심각도 감소 및/또는 개체의 수명 증가를 포함한다. 개체에게 투여된 화합물의 정확한 양은 질병 또는 질환의 유형 및 심각도 그리고 환자의 특성, 가령 일반적인 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물에 대한 내성에 의존할 것이다. 또한 증식성 질환의 정도, 심각도 및 유형에도 의존할 것이다. 숙련된 기술자는 이들 및 기타 요인에 따라서 적절한 용량을 결정할 수 있을 것이다.
- [0137] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "키나아제-저해량"은 본 명세서에서 설명된 방법으로 검사된 바와 같이 대조군과 비교하여 키나아제 효소를 저해하는 화합물의 양을 나타낸다.
- [0138] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "HSP 90-저해량"은 본 명세서에서 설명된 방법으로 검사된 바와 같이 대조군과 비교하여 HSP90을 저해하는 화합물의 양을 나타낸다.
- [0139] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "생물학적 샘플"은 세포 배양물 또는 이의 추출물; 시험관내 분석에 적합한 효소의 제조; 포유류에서부터 얻은 생체조직 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 배설물, 정액, 눈물, 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을, 제한 없이, 포함한다.
- [0140] 용어 "암"은 고형 종양 및 혈인성 종양을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며 그리고 다음 암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 정소암, 비뇨생식기관 암, 식도암, 후두암, 교모세포종, 위암, 피부암, 각질극세포종, 폐암, 편평세포암종, 대세포 암종, 소세포 암종, 폐선암, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 여포상선암, 미분화암, 유두암, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광암, 간암 및 담즙관암, 신장암, 골수성 질환, 림프성 질환, 호지킨병, 모발세포암, 구강암 및 인두 (구두)암, 구순암, 설암, 구강암, 인두암, 소장암, 결장-직장암, 대장암, 직장암, 뇌암, 및 중추신경계암, 또는 백혈병. 용어 "암"은 원발성 암, 치료 후 암, 및 전이성 암을 포함한다.
- [0141] 용어 "제약학적으로 허용되는 담체"는 본 발명의 화합물과 함께 환자에게 투여되는, 그리고 이의 약물학적 활성도를 파괴하지 않는 비-독성 담체, 어쥘반트(adjutant), 또는 비히클(vehicle)을 나타낸다.
- [0142] "부형제"는 화합물과 함께 투여되는 희석제, 어쥘반트, 비히클, 또는 담체를 나타낸다.
- [0143] 용어 "HSP90-매개 질병" 또는 "HSP90-매개 질환"은 HSP90이 기능하는 것으로 공지된 질환을 나타낸다. 상기 질환은 염증성 질환, 비정상적인 세포 증식, 자가면역 질환, 국소성 빈혈, 피부 경화증, 다발성근염, 전신성 낭창, 류마티스성 관절염, 간경화증, 켈로이드(keloid) 형성, 간질성 신염, 및 폐섬유증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 섬유성 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다 (Strehlow, WO 02/02123; PCT/US01/20578).
- [0144] 용어 "제약학적으로 허용되는 염" 및 "전구약물"은 본 명세서를 통틀어 환자에게 투여시, 본 명세서에서 설명된 화합물을 제공하는 화합물의 어떠한 제약학적으로 허용되는 형태 (가령, 염, 에스테르, 포스페이이트 에스테르,

에스테르의 염 또는 관련된 기)를 설명하기 위해 사용된다. 화합물이 안정한 비독성 산 또는 염기 염을 형성하기 위해 충분히 염기성 또는 산성인 경우, 염으로서 화합물의 투여가 적절할 수 있다. 용어 제약학적으로 허용되는 염 또는 착물(complex)은 본 발명의 화합물의 바람직한 생물학적 활성도를 보유하고 최소한의 바람직하지 않은 독소의 효과를 나타내는 염 또는 착물을 나타낸다.

- [0145] 이러한 염의 비-제한적 예시는 (a) 무기산, 가령 설페이트, 니트레이트, 염산, 포스페이트 등으로 형성된 산 부가염이다. 예를 들어, 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산염 등의 첨가에 의해 형성되었다. 추가적으로, 유기산으로 형성된 염은 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타르 트레이트, 석시네이트, 벤조네이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트, 및 α-글리세로포스페이트 염, 가령, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 석신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 팜산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설포산, 나프탈렌디설포산, 및 폴리갈락투론산을 포함하여, 본 발명에 의해 포함된다. 또한 본 발명은 금속 양이온, 가령 아연, 칼슘, 비스무스, 바륨, 마그네슘, 알루미늄, 구리, 코발트, 니켈, 카드뮴, 나트륨, 칼륨, 리튬 등으로 형성된 것, 또는 암모니아, N,N-디벤질에틸렌디아민, D-글루코사민, 테트라에틸암모늄, 또는 에틸렌디아민으로부터 형성된 양이온으로 형성된 것을 포함하는 (b) 염기 부가염; 또는 (c) (a)와 (b)의 조합; 가령, 아연 탄네이트염 등을 포함한다. 또한 본 정의에서 포함되는 것은 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 제약학적으로 허용되는 사차염이며, 이는 화학식 $-NR^+A^-$ 의 사차 암모늄염을 구체적으로 포함하고, 여기서 R은 상기 정의된 바와 같고 A는 클로라이드, 브로마이드, 이오다이드, -O-알킬, 툴루엔설포네이트, 메틸설포네이트, 설포네이트, 포스페이트, 또는 카르복실레이트 (가령, 벤조네이트, 석시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 말레이트, 시트레이트, 타르 트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시나모에이트, 만델로에이트, 벤질오에이트, 및 디페닐아세테이트를 포함하는 상대이온이다.
- [0146] 제약학적으로 허용되는 염은 해당 분야에서 잘 공지된 표준 절차를 이용하여, 예를 들어 아민과 같은 염기 화합물을 생리학적으로 허용되는 음이온을 제공하는 적절한 산과 충분히 반응시킴으로써 얻어질 수 있다.
- [0147] 제약학적으로 허용되는 "전구약물"은 본 발명의 화합물을 형성하기 위해 숙주 내에서 대사작용이 일어나는, 예를 들어 가수분해되거나 산화되는, 화합물을 나타낸다. 전구약물의 전형적인 예시는 활성 화합물의 기능적 모이 어티 상에서 생물학적으로 불안정한 보호기를 가진 화합물을 포함한다. 전구약물은 산화, 감소, 아민화, 탈아민화, 수산화, 탈수산화, 가수분해, 수분증발(dehydrolyzed), 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 포스포릴화, 탈포스포릴화되어 활성 화합물을 생성할 수 있는 화합물을 포함한다. 예를 들어, 적합한 전구약물은 가수분해되어 산을 형성하는 카르복실산의 에스테르 또는 아마이드일 수 있다. 전구약물의 비-제한 예시는 알킬 또는 메틸, 에틸, 프로필, 벤질 및 치환된 벤질 에스테르 또는 아마이드를 포함하는, 아르알킬 에스테르 또는 아마이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한 전구약물은 화합물의 포스페이트 에스테르를 포함한다.
- [0148] 입체이성질현상 및 다형현상
- [0149] 키랄 중심을 가진 본 발명의 화합물은 광학적으로 활성 및 라세미형 내에서 존재 및 분리될 수 있다. 본 발명은 본 발명의 혼합물의 임의의 라세미형, 광학적으로-활성형, 부분입체이성질체 형태, 다형성 형태, 또는 입체이성질체 형태, 또는 이의 혼합을 포함하며, 이들은 본 명세서에서 설명된 유용한 특성을 가지고 있다.
- [0150] 한 가지 구체예에서, 화합물은 본 명세서에서 설명된 공정 또는 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 합성 변형법을 사용하여 비대칭 합성에 의해 광학적으로 활성인 것으로 제조된다.
- [0151] 광학적으로 활성인 물질을 얻기 위한 다른 방법이 해당 분야에 공지되고, 그리고 적어도 다음 단계를 포함한다.
- [0152] i) 결정체의 물리적 분리--각각의 거울상이성질체의 거시적인 결정체가 수공으로 분리되는 기술. 분리된 거울상이성질체의 결정체가 존재한다면, 즉 물질이 복합체라면, 그리고 결정체가 육안으로 구분된다면 이 기술이 사용될 수 있다;
- [0153] ii) 동시 결정화--각각의 거울상이성질체가 라세미체(racemate)의 용액으로부터 각각 결정화되는 기술, 후자가 고형 상태에서 복합체일때만 가능;
- [0154] iii) 효소적 분할--효소와의 거울상이성질체를 위한 반응의 상이한 속도에 의한 라세미체의 부분적 또는 완전한 분리의 기술;
- [0155] iv) 효소적 비대칭 합성--합성의 적어도 한 단계는 효소 반응을 이용하여 바람직한 거울상이성질체의 거울상이성질체적으로 순수하거나 풍부한 합성 전구물질을 얻는 합성 기술;

- [0156] v) 화학적 비대칭 합성--바람직한 거울상이성질체가 생성물내 비대칭 (즉, 분자비대칭성)을 만드는 조건 하에 비키이랄(achiral) 전구물질로부터 합성되며, 이는 키이랄 촉매 또는 키이랄 보조제를 사용하여 달성되는 합성 기술;
- [0157] vi) 부분입체이성질체 분리--라세미 화합물이 각각의 거울상이성질체를 부분입체이성질체로 전환하는 거울상이성질체적으로 순수한 시약 (키이랄 보조제)과 반응되는 기술. 이후 결과적 부분입체이성질체는 그들의 현재 더 뚜렷한 구조적 차이 및 추후 제거되는 키이랄 보조제에 의하여 크로마토그래피 또는 결정화로 분리되어 바람직한 거울상이성질체를 얻는다;
- [0158] vii) 1- 및 2-차 비대칭 변형--라세미체로부터의 부분입체이성질체는 평형을 유지하여 바람직한 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 용액내 우위를 산출하거나 바람직한 거울상이성질체로부터의 부분입체이성질체의 바람직한 결정화는 평형을 동요시켜 결국에 원칙적으로는 모든 물질이 바람직한 거울상이성질체로부터 결정 부분입체이성질체로 전환되도록 하는 기술. 이후 바람직한 거울상이성질체는 부분입체이성질체로부터 방출된다;
- [0159] viii) 속도론적 분할--이 기술은 운동 조건 하에 키이랄, 비-라세미 시약 또는 촉매와의 거울상이성질체의 동일하지 않은 반응 속도에 의하여 라세미체의 부분적 또는 완전한 분할 (또는 부분적으로 분할된 화합물의 추가적 분할)의 달성을 나타낸다;
- [0160] ix) 비-라세미 전구물질로부터의 거울상이성질체특이성 합성--바람직한 거울상이성질체는 비-키이랄 개시 물질 (starting material)로부터 얻고 그리고 입체화학적 통합이 합성의 과정에 걸쳐 절충되지 않거나 오직 최소한으로만 절충되는 합성 기술;
- [0161] x) 키이랄 액체 크로마토그래피--라세미체의 거울상이성질체가 고정상과의 그들의 상이한 상호작용에 의하여 액체 이동상에서 분리되는 기술. 고정상은 키이랄 물질로 만들어질 수 있고 이동상은 추가적인 키이랄 물질을 함유하여 상이한 상호작용을 야기할 수 있다;
- [0162] xi) 키이랄 기체 크로마토그래피--고정된 비-라세미 키이랄 흡착상을 함유한 칼럼과의 기체 이동상내 그들의 상이한 상호작용에 의하여 라세미체가 휘발되고 거울상이성질체는 분리되는 기술;
- [0163] xii) 키이랄 용매를 이용한 추출--거울상이성질체가 특정한 키이랄 용매 내로 하나의 거울이성질체의 바람직한 용해에 의하여 분리되는 기술; 또는
- [0164] xiii) 키이랄 막을 가로지르는 이동--라세미체가 얇은 막 장애물과 접촉하여 배치되는 기술. 전형적으로 장애물은 두 부분으로 혼합 유체를 분리하며, 한쪽은 라세미체를 함유하고, 그리고 구동력, 가령 농도 또는 압력 차이는 막 장애물을 가로지르는 바람직한 이동을 야기한다. 분리는 라세미체의 오직 한 가지 거울상이성질체만 통과하도록 허용하는 막의 비-라세미체 키이랄 성질의 결과로서 발생한다.
- [0165] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제약학적 조성물 (즉, 제제)을 제공한다. 제약학적 조성물은 명세서에서 설명된 바와 같이, 적어도 한 가지 제약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 혼합된, 본 발명의 화합물을 포함한다. 흔히, 조성물은 적어도 두 가지 제약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함한다.
- [0166] 본 발명의 조성물 및 방법이 인간 환자를 위해 치료요법에서 전형적으로 사용될 것이지만, 그것들은 또한 수의학에서도 사용되어 유사하거나 동일한 질환을 치료할 수 있다. 조성물은 예를 들어, 영장류 및 길들여진 포유류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 포유류를 치료하는데 사용될 수 있다. 조성물은 예를 들어, 초식동물을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 하나 이상의 약물의 기하학 및 광학 이성질체를 포함하며, 여기서 약물 각각은 이성질체 또는 하나 이상의 정제된 이성질체의 라세미 혼합물이다.
- [0167] 본 발명에서 사용하는데 적합한 제약학적 조성물은 활성 성분이 유효량으로 함유되어 의도한 목적을 달성하는 조성물을 포함한다. 유효량의 결정은 해당 분야에서, 특히, 본 명세서에서 제공된 상세한 개시에 비추어, 통상의 기술자의 능력으로 쉽게 할 수 있다.
- [0168] 상기 설명된 화합물의 임의의 적합한 제제가 투여를 위해 제조될 수 있다. 임의의 적합한 투여 경로는 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 경피, 국부적, 피하 경로 및 흡입을 포함하지만, 이에 제한되지 않고 사용될 수 있다. 치료될 개체, 투여 방식, 및 바람직한 치료 유형 -- 가령, 방지, 예방, 치료요법에 따라서; 화합물은 이들 파라미터와 일치하는 방식으로 조제된다. 각각의 투여 경로의 적합한 제제의 제조는 해당 분야에 공지된다. 이러한 조제 방법 및 기술의 요약은 Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, Mack Publishing Co., Easton, PA에서 찾고, 이는 본 참조로서 명세서에 편입된다. 약물 조제의 다른 예시는 Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980에서 찾을 수 있다. 각각의 물

질의 조제 또는 두 가지 물질의 조합의 조제는 희석제, 그리고, 몇 가지 경우에는 어쥬반트, 완충제, 보존제 등을 일반적으로 포함할 것이다. 투여될 물질은 리포솜 조성물로 또는 마이크로에멀전(microemulsion)으로서 또한 투여될 수 있다.

- [0169] 주사를 위해, 제제는 액체 용액 또는 현탁액으로서 또는 주사하기에 앞서 액체내 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태로서 또는 에멀전으로서 종래의 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤 등을 포함한다. 이러한 조성물은 비독성량의 보조제 물질, 가령 습윤제 또는 에멀전화제, pH 완충화제 등, 가령, 예를 들어, 나트륨 아세테이트, 소르비탄 모노아루레이트 등을 또한 함유할 수 있다.
- [0170] 약물에 대한 여러 가지 일관된 방출 시스템이 또한 고안되었고, 그리고 본 발명의 화합물에 적용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제5,624,677호를 참고하고, 이의 방법은 참조로서 본 명세서에 편입된다.
- [0171] 전신적인 투여는 비교적 비침습적인 방법, 가령 좌제, 경피 패치, 경점막 전달 및 비강내 투여의 용도를 또한 포함할 수 있다. 또한 경구 투여는 본 발명의 화합물에 적합하다. 적합한 형태는 해당 분야에서 이해되는 바와 같이, 시럽제, 캡슐제, 정제를 포함한다.
- [0172] 효과적인 분량은 종래 기술의 용도에 의해 그리고 유사한 환경 하에 얻은 결과를 관찰함으로써 쉽게 결정될 수 있다. 효과적인 분량의 결정에서, 환자의 종; 이의 크기, 연령, 및 일반적인 건강; 관여되는 특정 질환; 관여된 정도 또는 질환의 심각도; 개별적인 환자의 반응; 투여된 특정 화합물; 투여 방식; 투여된 제조물의 생체이용률 특징; 선택된 복용 양생법; 및 수반 약물의 용도를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 많은 요인이 고려된다. 동물 또는 인간 개체에게 투여를 위해, 상기 설명된 화합물의 적절한 용량은 종종 0.01 내지 1500 mg/kg, 그리고 가끔 0.1 내지 10 mg/kg이다. 용량 수준은 질환의 성질, 약물 효능, 환자의 상태, 의사의 판단, 그리고 투여의 빈도 및 방식에 의존한다; 하지만, 이러한 파라미터의 최적화는 해당 분야내 일반적인 수준의 기술 내에 있다.
- [0173] 본 명세서에서 설명된 모든 조건에 대한 전형적인 전신적 용량은 단일 일일량 또는 분할된 일일량으로서 일일 체중 0.01 mg/kg 내지 1500 mg/kg의 범위에 있는 것들이다. 상기 설명된 조건에 대한 바람직한 용량은 일일당 0.5 내지 1500 mg의 범위에 있다. 바람직한 조건에 대한 더욱 특정하게 바람직한 용량은 일일당 5 내지 750 mg의 범위에 있다. 또한 전형적인 용량은 단일 일일량 또는 분할된 일일량으로서, 0.01 내지 1500, 0.02 내지 1000, 0.2 내지 500, 0.02 내지 200, 0.05 내지 100, 0.05 내지 50, 0.075 내지 50, 0.1 내지 50, 0.5 내지 50, 1 내지 50, 2 내지 50, 5 내지 50, 10 내지 50, 25 내지 50, 25 내지 75, 25 내지 100, 100 내지 150, 또는 150 이상 mg/kg/일의 범위에 있을 수 있다. 한 가지 구체예에서, 화합물은 약 1 내지 약 5, 약 5 내지 약 10, 약 10 내지 약 25 또는 약 25 내지 약 50 mg/kg의 분량으로 주어진다. 국부적 투여를 위한 전형적인 용량은 활성 화합물의 중량으로 0.001 내지 100%의 범위에 있는 것들이다.
- [0174] 화합물은 유닛 용량 형태 당 활성 성분 약 7 내지 3000 mg, 약 70 내지 1400 mg, 또는 약 25 내지 1000을 함유하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 용량 형태의 유닛으로 편의상 투여된다. 예를 들어, 약 50 내지 1000 mg의 경구 용량은 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000 mg의 하나 또는 다수의 용량 형태를 포함하여, 주로 간편하다. 더 낮은 용량, 예를 들어, 약 10 내지 100 또는 1 내지 50 mg이 바람직할 수 있다. 또한 0.1-50 mg, 0.1-20 mg, 또는 0.1-10 mg의 용량이 고려된다. 추가적으로, 더 낮은 용량은 비-경구 경로로, 예를 들어, 주사 또는 흡입으로 투여되는 경우 활용될 수 있다.
- [0175] 화합물은 충분한 시간 동안 투여되어 치료되어야 할 질환과 연관된 바람직하지 않은 증상 및 임상적 증후를 완화시킨다.
- [0176] 활성 화합물은 심각한 독성 효과의 부재에서 생체내 화합물의 치료학적 양을 환자에게 전달하는데 충분한 양으로 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제에 포함된다. 이들 제약학적 조성물에서 사용될 수 있는 제약학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 해당 분야에 공지된다. 그것들은 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 가령 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 가령 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화된 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 용매, 염 또는 전해질, 가령 프로타민 설페이트, 디나트륨 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 나트륨 클로라이드, 아연 염, 실리케이트, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 오일, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 제약학적으로 허용되는 비활성은 성분 및 비율이 선택되어 품질수명, 안정성, 약물 부하, 전달 부위, 용해율, 자가-에멀전화, 방출물의 조절 및 방출 부위, 및 물질대사를 포함하지만 이에 제한되지 않는 제제의 바람직한 특징을 최적화하는 하나 이상의 부형제의 혼합물을

함유할 수 있다.

- [0177] 제제는 해당 분야에 공지된 여러 가지 기술에 의해 조제될 수 있다. 조제 기술의 예시는 문헌 간행물에서 그리고 문헌, 가령 Rong Liu, 2000, Interpharm Press에 의해 집필된 "Water-insoluble drug formulation"에서 찾을 수 있다.
- [0178] 약물 조성물내 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 불활성화, 및 배출물 그리고 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 기타 요인에 의존할 것이다. 또한 용량 값이 완화되어야할 질환의 심각도에 따라 다양할 것이라는 점이 주목된다. 임의의 특정 개체에 대하여, 특정 복용 양생법은 개별적인 필요에 따라 그리고 사람에게 투여하는 것 또는 조성물의 투여를 감독하는 것의 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 한다는 점, 그리고 본 명세서에서 제시된 용량 범위는 오로지 예시적이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시예에 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 점이 추가로 이해된다. 활성 성분은 일회 투여될 수 있거나, 또는 다수의 더 작은 용량으로 나누어 변화하는 시간 간격에 투여될 수 있다.
- [0179] 본 명세서에서 설명된 화합물은 키나아제에 의해 매개되거나 HSP90에 의해 매개된 질환의 치료 또는 예방에 특히 유용하다. 한 가지 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 화합물은 암 전이를 포함하여, 증식성 질환의 치료 또는 예방에 유용하다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 설명된 화합물은 키나아제 또는 HSP90과 연관되는 염증성 또는 자가면역 질환의 치료 또는 예방에 유용하다.
- [0180] 본 발명의 측면은 암을 치료하는데 유용한 화합물 및 조성물에 관한 것이다.
- [0181] 본 발명의 또 다른 측면은 다음 암의 치료에 관한 것이다: 유방암, 난소암, 자궁경부암, 전립선암, 정소암, 비뇨생식기관 암, 식도암, 후두암, 교모세포종, 위암, 피부암, 각질극세포종, 폐암, 편평세포암종, 대세포 암종, 소세포 암종, 폐선암, 골암, 결장암, 선종, 췌장암, 선암종, 갑상선암, 여포상선암, 미분화암, 유두암, 정상피종, 흑색종, 육종, 방광암, 간암 및 담즙관암, 신장암, 골수성 질환, 림프성 질환, 호지킨병, 모발세포암, 구강암 및 인두 (구두)암, 구순암, 설암, 구강암, 인두암, 소장암, 결장-직장암, 대장암, 직장암, 뇌암, 및 중추신경계암, 또는 백혈병.
- [0182] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물의 유효량을 암을 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하기 위한 방법이다.
- [0183] 혈관형성은 새로운 혈관을 형성하기 위한 내피 세포의 증식에 의해 특징지어진다 (종종 혈관신생이라고도 불림). 내피 세포의 유사분열 저해는 혈관형성의 저해를 야기한다. 따라서 본 발명의 또 다른 측면은 바람직하지 않은 혈관형성을 포함하는, 바람직하지 않은 유사분열의 저해에 관한 것이다. 본 명세서에서 정의된 바와 같이, 바람직하지 않은 유사분열로 특징되는 포유류 질환은 내피 세포의 과도한 또는 비정상적인 자극 (가령, 죽상동맥경화증), 고형 종양 및 종양 전이, 양성 종양, 예를 들어, 혈관종, 트라코마, 및 화농성 육아종, 혈관 기능부진, 비정상적인 상처 치유, 염증성 및 면역 질환, 베체트병, 통풍 또는 통풍성 관절염, 류마티스성 관절염을 동반한 비정상적인 혈관형성, 피부 질환, 가령 건선, 당뇨병망막병증 및 기타 안구 혈관형성 질환, 가령, 미숙아망막증 (수정체후 섬유증식증), 황반병증, 각막 이식편 거부, 신생혈관성 녹내장 및 오슬러 웨버 증후군(오슬러-웨버-렌두 병)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0184] 기타 바람직하지 않은 혈관형성은 포배기의 배란 및 착상을 포함하여 정상적인 과정을 수반한다. 상기 설명된 조성물은 배아 착상에 요구되는 자궁 혈관화를 감소시키거나 방지함으로써 피임약(birth control agent)으로서 사용될 수 있다. 따라서, 상기 설명된 조성물은 포배기의 배란 및 착상을 차단 또는 월경을 차단 (무월경을 유도)하는데 사용될 수 있다.
- [0185] 혈관신생을 유도하는 바람직하지 않은 유사분열과 연관된 질환은 본 발명에 따라 치료될 수 있다. 이러한 질환은 안구 신혈관 질환, 당뇨병성 망막증, 미숙아망막증, 각막 이식편 거부, 신생혈관성 녹내장 및 수정체후 섬유증식증, 유행성 각막결막염, 비타민 A 결핍, 콘택트렌즈 과착용증후군, 아토피성 각막염, 상부 대뇌변연계 각막염, 이식편 건성 각막염, 쇼그렌 증후군, 여드름 장미증, 필렉테눌로시스 (phlyctenulosis), 매독, 마이코박테리아(*Mycobacteria*)감염, 지질 퇴화, 화학 화상, 박테리아성 궤양, 곰팡이성 균류, 헤르페스 심플렉스 (*Herpes simplex*)감염, 헤르페스 조스터(*Herpes zoster*)감염, 원생동물 감염, 카포시 육종, 무늬 궤양, 테리엔 변연 변성, 변연 각질용해증, 정신적 외상, 류마티스성 관절염, 진신성 낭창, 다발성동맥염, 웨그너 육아종증, 공막염, 스티븐-존슨 질환, 유천포창, 방사상 각막절개, 및 각막 이식편 거부를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0186] 혈관신생을 포함한 바람직하지 않은 유사분열과 연관된 기타 질환은 본 발명에 따라 치료될 수 있다. 이러한 질환

환은 겸상 적혈구 빈혈증, 유육종, 탄력섬유성 위황색증, 과제트병, 정맥 폐색, 동맥 폐색, 경동맥 폐쇄성 질환, 만성 포도막염/유리체염, 라임병, 진신성 홍반성 낭창, 일스병, 베체트병, 망막염 또는 맥락막염을 야기하는 감염, 추정 안 히스토플라스마증 증후군 (presumed ocular histoplasmosis), 베스트병, 근시, 시신경 유두소와, 스타르가르트병, 주변 포도막염, 만성 망막 박리, 과점도 증후군, 톡스플라스마증, 및 레이저시술 후 합병증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 기타 질환은 피부 조홍과 연관된 질환 (홍채 및 앞방각(angle)의 혈관신생) 및 당뇨병과 연관되는지에 상관없이, 모든 형태의 증식성 유리체망막변증을 포함한 섬유성혈관 또는 섬유조직의 비이상적인 증식에 의해 야기된 질환을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0187] 본 발명의 또 다른 측면은 내피 세포의 과도한 또는 비정상적인 자극 (가령, 죽상동맥경화증), 고형 종양 및 종양 전이, 양성 종양, 예를 들어, 혈관종, 청신경종, 트라코마, 및 화농성 육아종, 혈관 기능부전, 비정상적인 상처 치유, 염증성 및 면역 질환, 베체트병, 통풍 또는 통풍성 관절염, 류마티스성 관절염을 동반한 비정상적인 혈관형성, 피부 질환, 가령 건선, 당뇨망막병증 및 기타 안구 혈관형성 질환, 가령, 미숙아망막증 (수정체후 섬유증), 황반병증, 각막 이식편 거부, 신생혈관성 녹내장 및 오슬러 웨버 증후군(오슬러-웨버-렌두 병)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 염증성 질환의 치료에 관한 것이다. 기타 바람직하지 않은 혈관형성은 포배기의 배란 및 착상을 포함하여 정상적인 과정을 수반한다. 따라서, 상기 설명된 조성물은 포배기의 배란 및 착상을 차단 또는 월경을 차단 (무월경을 유도)하는데 사용될 수 있다.
- [0188] 본 발명의 또 다른 측면은 환자내 HSP90 활성도를 저해하는 방법에 관한 것이며, 이는 본 발명의 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구약물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명은 HSP90에 의해 매개된 질환을 치료하기 위한 방법을 또한 제공한다.
- [0189] 본 발명의 또 다른 측면은 환자내 오로라 A(Aurora A) 활성도를 저해하는 방법에 관한 것이며, 이는 본 발명의 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구약물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0190] 본 발명의 또 다른 측면은 GSK-3-매개 질환을 GSK-3 저해제로 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이며, 이는 본 발명의 화합물, 제약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구약물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0191] 본 발명의 한 가지 측면은 병든 환자내 글리코겐 합성을 강화 및/또는 글루코오스의 혈중농도를 낮추는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약학적 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 이 방법은 특히 당뇨병 환자에게 유용하다. 또 다른 방법은 알츠하이머 질환의 진행을 멈추거나 또는 느리게 하는데 유용한 하이퍼포스포릴화 Tau 단백질의 생성을 저해하는 단계에 관한 것이다. 또 다른 방법은 정신분열증을 치료하는데 유용한 β-카테닌의 포스포릴화를 저해하는 단계에 관한 것이다.
- [0192] 본 발명의 또 다른 측면은 생물학적 샘플내 GSK-3 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 생물학적 샘플을 화학식 I, II, III, IVa 또는 IVb의 GSK-3 저해제와 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0193] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자내 GSK-3 활성도를 저해하는 방법에 관한 것이다.
- [0194] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, CDK-2-매개 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0195] 본 발명의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 또는 환자내 CDK-2 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0196] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, ERK-2-매개 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0197] 본 발명의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 또는 환자내 ERK-2 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0198] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, AKT-매개 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0199] 본 발명의 또 다른 측면에서 생물학적 샘플 또는 환자내 AKT 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0200] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필

으로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, Src-매개 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

- [0201] 본 발명의 또 다른 측면에서 생물학적 샘플 또는 환자내 Src 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0202] 본 발명의 또 다른 측면은 Lck-매개 질환을 Lck 저해제로 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0203] 본 발명의 또 다른 측면에서 생물학적 샘플 또는 환자내 Lck 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0204] 본 발명의 또 다른 측면은 Abl-매개 질환을 Abl 저해제로 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0205] 본 발명의 또 다른 측면에서 생물학적 샘플 또는 환자내 Abl 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0206] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, cKit-매개 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0207] 본 발명의 또 다른 측면에서 생물학적 샘플 또는 환자내 cKit 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0208] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, Flt3-매개 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0209] 본 발명의 또 다른 측면에서 생물학적 샘플 또는 환자내 Flt3 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0210] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물, 또는 이의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, KDR-매개 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0211] 본 발명의 또 다른 측면에서 생물학적 샘플 또는 환자내 KDR 활성도를 저해하는 것에 관한 것이며, 이의 방법은 본 발명의 화합물, 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0212] 단백질 키나아제를 저해하는데 효과적인 양은 저해제의 부재에서 효소의 활성도와 비교하여 측정가능한 키나아제 활성도 저해를 야기하는 양이다. 임의의 방법은 저해, 가령, 예를 들어, 하기 설명된 생물학적 검사 실시예 (Biological Testing Examples)를 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0213] 상기 설명된 바와 같은 본 발명의 화합물은 해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법, 기술, 및 재료를 사용하여, 가령, 예를 들어, March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4.sup.th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 3.sup.rd Ed., Vols. A and B (Plenum 1992), 및 Green and Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 2.sup.nd Ed. (Wiley 1991)에서 설명된 바와 같이, 합성될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 이의 중간체를 제조하는데 유용한 개시 물질은 공급원, 가령, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.), Maybridge (Cornwall, England), Asinex (Winston-Salem, NC), ChemBridge (San Diego, CA), ChemDiv (San Diego, CA), SPECS (Delft, The Netherlands), Timtec (Newark, DE)으로부터 상업적으로 이용가능하거나, 또는 잘-공지된 합성 방법으로 제조될 수 있다 (가령, Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry," Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany; Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis," Volumes 1-21, Wiley Interscience; Trost et al., "Comprehensive Organic Synthesis," Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry," Volumes 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," 3d Edition, John Wiley & Sons, 1995를 참고). 본 화합물 및/또는 이의 개시 물질의 합성을 위한 기타 방법은 해당 분야에서 설명되거나 또는 통상의 기술자에게 쉽게 명확해질 것이다. 시약 및/또는 보호기에 대한 대체물은 상기 제공된 참조에서 그리고 통상의 기술자에게 잘 공

지된 기타 개요에서 밝혀질 수 있다.

[0214] 본 화합물의 제조는 하나 이상의 보호 및 탈보호 단계 (가령, 아세탈기의 형성 및 제거)를 포함할 수 있다. 적합한 보호기 선별을 위한 안내는, 예를 들어, Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Wiley Interscience, 1999에서 찾을 수 있다. 추가적으로, 상기 제조는 여러 가지 정제, 가령 칼럼 크로마토그래피, 플래시 크로마토그래피, 박층크로마토그래피 (TLC), 재결정, 증류, 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 등을 포함한다. 또한, 화학 반응 생성물의 식별 및 정량화를 위한 화학 분야에서 잘 공지된 여러 가지 기술, 가령 양성자 및 탄소-13 핵 자기 공명 (^1H 및 ^{13}C NMR), 적외선 및 자외선 분광법 (IR 및 UV), X-선 결정학, 원소 분석 (EA), HPLC 및 질량분광학 (MS)도 사용될 수 있다. 상기 제조는 화학 분야에 잘 공지된 보호 및 탈보호, 정제 및 식별 및 정량화의 임의의 기타 방법을 또한 수반할 수 있다.

[0215] 본 화합물의 합성 실시예는 하기 일반적인 및 특정한 도식에서 설명된다. 해당 분야의 통상의 기술자는 상기 논의된 방법에 따라서 다음 실시예로부터 본 발명의 합성을 쉽게 유도할 수 있다.

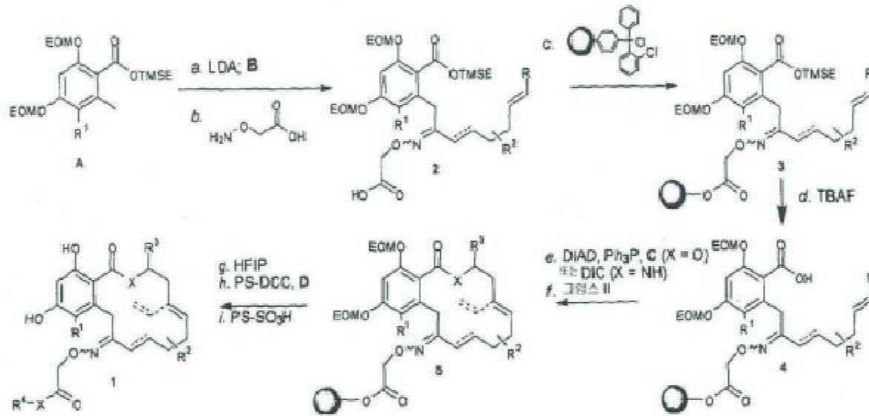
[0216] 포코닌 옥심 유사체의 라이브러리(library) 제조:

[0217] 몇 가지 구체예에서, 라이브러리의 합성 계획은 앞서 발달된 화학^[27]에 기반하였고 그리고 고체상 합성 및 폴리머-결합 시약의 용도에 영향을 준다. 포코옥심의 SAR을 넓히기 위해, 다양성의 네가지 포인트를 가진 라이브러리가 구상되었으며 (1, 도식 2 참고), 이는 단편 **A**와**B**의 방사성 커플링(coupling), 그 다음 옥심 형성 및 단편 **C** 그리고 이후 **D**의 도입에서 기인한다. 단편 **A** 내지 **D**의 선택은 본 발명자^[27-29]의 예비구조-활성도 데이터 및 상이한 크기 및 추가적인 작은 치환기를 통하여 거대환(macrocyclic)의 입체구조적 프로파일에 편향하는 목적에 기반하였다. 아릴 모이어티 (단편 **A**)에 관하여, 예비 실험은 양쪽 페놀의 변형이 바람직하지 않지만; 하지만, R¹에서 염소의 존재 또는 부재는 활성도에서 미묘한 영향이 있었으며, 대체물 둘 모두는 라이브러리 내에 포함되었다는 것을 나타내었다. 거대환의 하부 (단편 **B**로부터 파생됨)에 관하여, 본 발명자^[27] 및 다른 이들^[30]은 포화된 단편 **B2**가 용인되지만, 추가적 치환은 조사되지 않았고 그리고 세 가지 새로운 조합 (**B3-5**)이 포함되었다는 것을 앞서 밝혀냈다. 거대환의 상부 (단편 **C**)에 관하여, 8회의 변형은 락톤 (**C1-2, C4**) 또는 락탐 (**C3**), 상이한 거대환 크기 (**C5-6**) 및 일반적인 엔도사이클릭 알켄보다는 복분해 생성물로서 디엔을 제공하는 알킨 (**C8**)을 초래하는 것으로 간주되었다. 마지막 그룹 (**D**)은 가장 큰 다양성을 포함하여 최적의 옥심 치환기를 탐지하였다.^[27, 31, 32]

[0218] **도식 2. 라이브러리 및 라이브러리 단편 구조의 합성 계획**

(10 당량)로 차후 처리 동안 DMAP와 함께 격리되어 EOM 탈보호 (두 단계 동안 >75% 단리된 수득률)를 수행하였다. 모든 순열이 추구되지는 않았지만, 각각의 단편 중 적어도 하나의 예를 함유한 라이브러리를 제조하였다. 모든 화합물을 PTLC로 정제하였지만, R₁와 동일하지 않다면 전형적으로 매우 유사한 옥심의 E 및 Z 이성질체를 분리하는데 아무런 효과를 나타내지 않았다. 모든 생성물의 순도를 LC/MS로 평가하였고, 라이브러리의 샘플을 NMR로 분석하였다. 일반적으로, 옥심 기하학의 1:1 E:Z 혼합물로서 화합물을 얻었다.

[0221] 도식 3



[0222]

[0223] 시약 및 조건: a) LDA(2.0당량), B(0.9당량), THF, -78°C, 20 분, 50-85%; b) H₂NOCH₂CO₂H(5.0당량), 40°C, py, 24-48시간, 85-95%; c) PS-C1Tr-Cl(3.0당량), Et iPr₂N(6.0당량), CH₂Cl₂, 23°C, 24시간; 이후 AcOH (20 당량), 23°C, 24시간; d) TBAF(4.0당량), 23°C 4 시간; e) C(5.0당량), Ph₃P(2.0당량), DIAD (2.0 당량), 톨루엔, 23°C 12시간; f) 그럽스 II (0.06 당량), CH₂Cl₂, 120°C MW, 3x45분; g) HFIP/CH₂Cl₂ 1/4, 23°C, 3시간, 5단계에 걸쳐 20-30%; h) PS-DCC(3.0당량), DMAP (cat), D(2.0당량), 23°C 72시간; i) PS-SO₃H(10당량), MeOH, 23°C 4시간, 2단계 동안 >75% (>90% 전환).

[0224] 17AAG의 플루오레세인 표지 유사체와의 경쟁 분석[34]을 사용하여 그리고 세포 효능의 약역학적 마커로서 Her-2를 사용한 세포 분석^[35]에서 인간 HSP90α에 대한 이의 친화도를 위해 이 라이브러리의 하위집합을 선별하였다. 본 발명자는 Z 이성질체가 E 이성질체보다 덜 강하지만 (특히 세포 분석에서), 하지만, E/Z 비가 라이브러리 내에서 일관성 있기 때문에, 얻은 결과는 질적으로 유의미하다는 것을 앞서 관찰하였다. 결과는 하기 표 1에 요약되고 단일 점 변형으로서 또는 기타 변형과 결합하여 잘 용인하는 변형에 관하여 흥미로운 기회를 나타낸다. 앞서 주목된 바와 같이, 비치환된 아릴 고리 (A1) 및 염소화된 아릴 고리 (A2)를 가진 화합물에 대한 활성도에서 오직 중간 정도의 차이가 있다 (항목 1 대 항목 41). 하지만, 이는 기타 변형과 결합하여 유의미해질 수 있다. 예를 들어, 염소 원자의 존재는 조합 A2C2가 A1C2보다 HSP90에 대한 이의 친화도에서 대략 5배 더 강한 단편 C2와 결합하여 바람직하다 (항목 3 대 42, 30 대 47 및 34 대 49). 다른 한편으로는, B4와 결합하여 바람직하지 않다 (항목 36 대 50 및 38 대 52). 거대환의 하부에 대하여, α, β-컨쥬게이트된 옥심은 체계적으로 포화된 것 (B1대 B2)보다 더 나은 것이다. β 위치 (B3) 또는 γ 위치 (B4)에서의 추가적인 메틸렌 그리고 γ 위치 (B5)에서의 하이드록실기는 라이브러리로부터의 가장 적합한 리간드 중에 있는 조합 A1B3C4D1 (항목 35), A1B4C4D1 (항목 38) 및 A1B5C1D1 (항목 40)로 일반적으로 잘 용인된다. 거대환의 상부에 대하여, 일반적으로 키랄 메틸기 (C1) 또는 단순 일차 에스테르 (C4)를 갖는 화합물의 활성도 간에 차이는 거의 없었다. 탄소 2 (C2 및 C7)에서 더 긴 알킬 사슬은 몇 가지 순열 (항목 42 및 45)에서 용인되지만 단편 B4 (항목 51)와는 그렇지 않았다. 락탐 (C3)에 대한 락톤의 변형은 친화도에서 상당한 감소를 초래하였고 (항목 43 대 41) 그리고 상이한 거대환 크기 (C5를 가진 13-원 고리 및 C6을 가진 15-원 고리)도 또한 감소된 친화도를 초래하였다. 탄소 4에서 비닐기로 치환된 생성물을 제공하는 단편 C8도 또한 친화도에서 상당한 감소를 초래하였다 (항목 46). 본 발명자는 지방족 아미드가 단편 D에 대해 최고의 활성도를 제공하였지만, 아미드의 이러한 더 큰 패널은 구조-활성도 관계를 개선했다는 것에 이미 주목하였다. 피페리딘 고리 상의 치환기는 β (D3) 및 δ (D4) 위치에서 잘 용인되지만 α 위치 (D2, D5, D6)에서 또는 너무 큰 치환기 (D7 및 D8)를 가질 때는 그렇지 않았다. 5- (D15-17) 또는 7-원 고리 (D23) 그리고 비환형(acyclic) 이차 아미드 (D18-21, D25)는 감소된 친화도를 초래한다. 하나의 변형은 친화도에서 약간의 개선을 제공하였다: 디하이드로피페리딘 D9 (항목 11).

[0225] [표 1]

포코클릭스의 HSP90 진화도 (EC₅₀ (μM) 및 통계 분석(r²)) 및 약역학적 (EC₅₀, μM) 평가 (하룻밤 동안 저해제로 처리된 SkBr3 세포내 Her-2 고갈의 측정)

항목	화합물		진화도 (μM)	r ²	PD (μM)		
1	A1	C1	D1	0.034	0.996	≤5	
2			D18	0.54	0.994		
3		C2	D1	0.588	0.991	>10	
4			D2	0.886	0.997		
5		B1	C4	D3	0.06	0.991	≤0.1
6				D4	0.07	0.983	≤0.5
7				D5	0.243	0.994	<1
8				D6	0.238	0.99	<5
9				D7	2.24	0.99	>10
10				D8	5.757	0.995	>10
11				D9	0.022	0.988	≤0.5
12				D10	0.124	0.995	≤0.5
13				D11	0.07	0.998	≤0.5
14				D12	0.64	0.997	≤5
15				D13	>10	0.991	
16				D14	0.337	0.995	≤5
17				D15	0.128	0.997	≤1
18				D16	0.119	0.982	≤1
19				D17	0.219	0.998	≤0.5
20				D18	0.196	0.991	≤1
21		D19	0.094	0.982	≤5		
22		D20	0.162	0.993	≤1		
23		D21	2.992	0.993	>10		
24		D22	0.057	0.984	≤1		
25		D23	0.14	0.991			
26		D24	0.155	0.987	≤5		
27		D25	0.116	0.98	≤1		
28		D26	0.372	0.994	≤10		
29	B2	12*	D1	0.159	0.971		
30		C2	D1	1.936	0.9965	>10	
31	B3	C6		3.027	0.989	>10	
32		C1	D18	0.2	0.989	≤1	
33		C2	D1	0.196	0.994	≤1	
34			D18	4.663	0.993	>10	
35	B4	C4	D1	0.046	0.976	≤0.5	
36		C1		0.032	0.91		
37		C2	D1	0.811	0.988		
38		C4		0.021*	0.988	≤0.5	

[0226]

항목	화합물			친화도 (μM)	r^2	PD (μM)		
39		C5		0.587	0.987	≤ 5		
40	B5	C1	D1	0.020*	0.965			
41	B1	C1	D1	0.039	0.996			
42		C2		0.096	0.994	≤ 5		
43		C3		0.198	0.98	≤ 1		
44		C5		0.182	0.984	≤ 5		
45		C7		0.079	0.931			
46		C8		0.432	0.985	≤ 1		
47		B2		C2	D1	0.543	0.981	≤ 5
48		C4			0.51	0.986	≤ 10	
49	B3	C2	D18	0.9	0.976	>10		
50	B4	C1	D1	0.154	0.995	≤ 1		
51		C2		1.751	0.998	≤ 10		
52		C4		0.17	0.976	≤ 5		
53		C5		1.722	0.996	>10		
54		C6		0.599	0.995	>10		
55		B5		C1		0.01*	0.98	
56		C4		0.018*	0.98			
57	라디시콜			0.156	0.997			
58	17-AAG			0.033	0.978			

* 분석은 20 nM 의 HSP90 을 사용하여 수행되고, 20 nM 이하 IC₅₀ 은 확실하게 측정될 수 없다는 사실에 기반

[0227]

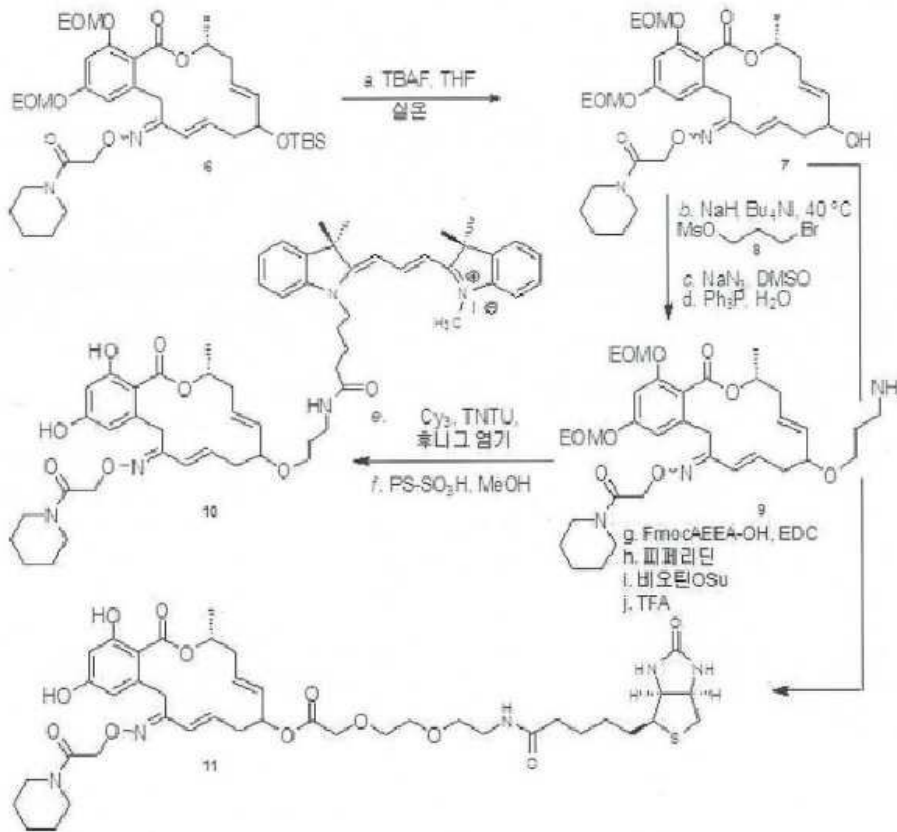
[0228]

라디시콜에 결합된 N-말단부 HSP90의 공동-결정 구조 (1bgq, 도 1, 패널 A)^[36]는 아포-HSP90(1yer)의 구조^[37]와 매우 유사하다. HSP90의 ATP-결합 포켓의 유사한 입체구조를 나타내는 기능적으로 관련된 ER 샤페론 GRP94 (1u0z)^[38]에 대해 결정 구조가 또한 재보고되었다. 이와 같이, HSP90과의 라디시콜의 여러 가지 레소르실라이드 유사체의 공동-결정 구조가 HSP90의 유사한 입체구조에 결합하는 것으로 또한 보고되었다.^[30] 도킹(docking), 결합 자유 에너지 계산 및 효모 HSP90을 이용한 NMR¹⁵N화학적 이동을 사용한 포코옥심의 결합 방식에 대한 본 발명자의 연구는 라디시콜에 대해 유사한 결합 방식을 제시하였다.^[39] 하지만, 상기 연구는 포코닌 D에서 포코옥심까지 활성도의 상당한 개선에 대한 근거는 제공하지 않았다. 포코닌 D의 케톤이 작은 비어있는 포켓 쪽으로 향해 있지만, 도킹 실험은 큰 치환기, 가령 포코옥심 A, B, 및 C에 존재하는 피페리딘 아미드를 가진 옥심으로의 이의 전환이 결합 포켓에 들어맞기에 너무 커서 결합 포켓의 바깥에 배치된다는 점을 제시하였다. 두 배 물 초과의 리간드를 사용하여 인간 HSP90 α 의 N-말단 도메인과의 포코옥심 A 및 B의 공동결정화는 1.95 Å (pdb ID: 3inw) 및 1.75 Å (pdb ID: 3inx)에서 각각 회절되는 결정체를 제공하였다 (통계 분석에 대한 추가 정보를 참고). 둘 모두의 경우에서, 저해제는 계산된 전자 밀도에서 명료하게 배치될 수 있다. 구조 둘 모두의 분석은 근접한 α -나선을 취하는 Ile104 내지 Ala124의 펩티드 조각을 가진 "ATP-lid"에서 상당한 재배열을 나타내었다 (도 1, 패널 B 및 C). 이 재배열은 Met98, Leu103, Phe138 및 Trp162의 결사슬의 접점에서 대형 친액성 포켓을 만들며, 여기서 피페리딘 모이어티는 Trp162의 아릴 모이어티와 Met98의 결사슬 사이에 끼여있다. 따라서 재배열은 옥심 치환기와의 바람직한 상호작용에 대한 기회, 그리고 이에 따라, 포코옥심 활성도의 개선 그리고 피페리딘 아미드와 같은 하이드록실아민 상에서 친유성기의 선호도에 대한 근거를 만든다. 포코닌 및 라디시콜의 결합 방식 간의 유사성에 기반하여, 라디시콜에 대한 이들 결과의 추정은 옥심의 이점을 또한 설명할 수 있다.^[31,32] HSP90 입체구조에서의 유사한 변화가 몇 가지 푸린-계 저해제 PU3 (pdb ID 1uym)^[37]에 대해 주목되었지만, 하지만 후기의 경우에, Met98, Leu103 및 Trp162에 의해 만들어진 포켓은 적게 열려있고 전체 피페리딘 고리보다는 메톡시기만을 수용한 반면에, Ph138의 아릴 고리는 PU3의 벤질 모이어티에 대한 π -스태킹(stackings) 상호작용에 포함된다. 이와 같이, 대표적인 2-아미노벤즈아미드 (pdb ID: 3d0b)^[40]의 공동 결정 구조는 "ATP-lid"에서 근접한 α -나선을 갖는 것으로 나타났지만, 이는 Met98 및 Trp162 사이의 친유성 상호작용을 활용하는 것은 아니다.

[0229] 이 구조에 기반하여, 알릴 위치에서, 가령 단편 **B4** 및 **B5**를 포함하는 화합물에서의 치환은 용매를 지향해야 한다. 포코옥심 A, B, 및 C에 대해 상대적으로 수성 용해도를 개선하고 마커 또는 친화도 태그로 저해제를 표지하기 위한 요령을 제공해야 하기 때문에, 알릴 위치 (탄소 6)에서 하이드록실 치환을 내포하는 화합물 **1_{A1B5C1D1}**은 가장 흥미로운 것으로 생각되었다. HPLC로 분리가능한 것으로 입증된, 4개의 부분입체이성질체의 혼합물 (탄소 6에서 각각 입체화학을 갖는 2개의 옥심 기하학)로서 이 화합물을 제조하였다. 흥미롭게도, *E* 및 *Z* 옥심은 NMR에 의해 쉽게 인식가능했지만, 반면에 알릴릭 하이드록실기의 상이한 키랄성으로부터 유래한 부분입체이성질체는 매우 유사한 NMR을 가져서 이의 입체화학을 추측할 수 없었다. 4개의 이성질체를 이들의 세포 효능을 위해 검사하였다 (도 2). 앞서 주목된 바와 같이, 옥심의 *E* 이성질체는 *Z* 옥심보다 상당히 더 강력했다 (60 내지 100배). 두 개의 상이한 부분입체이성질체 사이의 활성도 (약 10 배)에서 또한 주목할 만한 차이가 있었는데, 여기서 가장 강력한 화합물은 5 nM에서 활성으로 되며 이것이 이 화합물을 지금까지 가장 강력한 포코옥심이 되게 한다 (도킹에 기반하여 R 이성질체로서 시험적으로 부여됨).

[0230] 이 새롭게 식별된 유사체의 유도체를 제조하기 위하여, 알릴릭 하이드록실기 상에서의 실릴 보호기를 내포하는 화합물 **6**을 앞서 개발된 프로토콜 (상세한 합성 프로토콜에 대한 추가 설명을 참고)에 따라 제조하였다.^[29] 도식 4에서 나타난 바와 같이, TBAF를 사용한 **6**의 선별적 실릴 탈보호는 알킬화, 아지드 변위 및 분해를 통하여 짧은 연결자를 도입한 **7**을 제공하여 아민**9**를 제공하였다. Cy3을 이용한 **9**의 표지화, 그 다음 EOM 탈보호는 포코옥심-Cy3 컨주게이트 **10**을 제공하였다. 대안적으로, 짧은 PEG 연결자에 커플링, Fmoc 탈보호, 비오틴에 커플링 및 TFA를 이용한 전반적인 탈보호를 포함한 4 단계 순서를 통하여 화합물 **7**을 비오틴으로 표지하였다. 이러한 경우, 설폰산 수지를 이용한 전반적인 탈보호가 PEG-에스테르의 트랜스-에스테르화를 초래하였다는 점을 주목해야 한다. 인간 HSP90 α에 대한 이들 유도체의 친화도는 30 nM 미만인 것으로 밝혀졌고 이는 에테르 또는 에스테르의 형태로 플루오로포어(fluorophore) 또는 비오틴에 대한 연결자가 결합을 일으키지 않는다는 것을 제시한다.

[0231] 도식 4



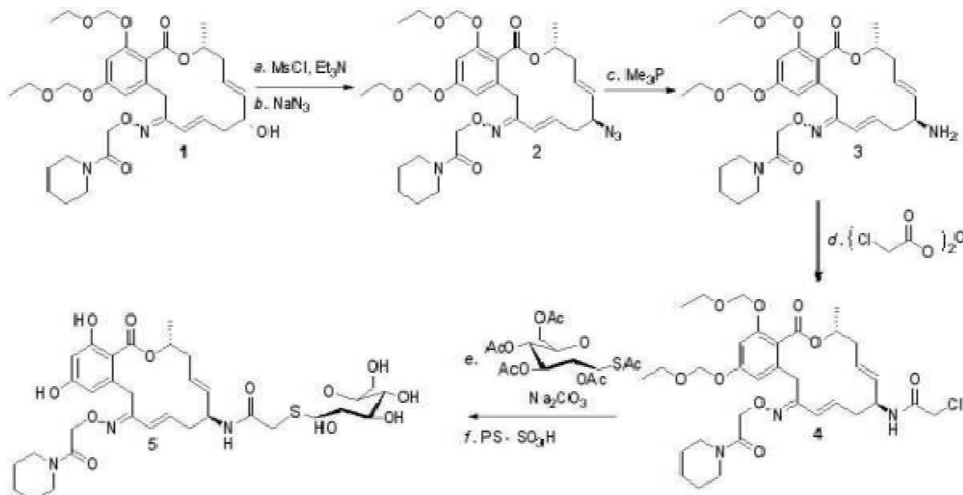
[0232]

[0233] 시약 및 조건: a) TBAF(1.5당량), THF, 0-23 °C, 3시간, 88%; b) NaH(7.2당량), 0 °C, 이후 Bu₄NI(1.1당량) MsO(CH₂)₃Br(4.7당량), 0-40 °C, 3시간; c) NaN₃(11당량), DMSO, 60 °C, 2시간, 2 단계를 걸쳐 50 %; d) Ph₃P(2.0당량), THF/H₂O(9:1) 40 °C, 24시간, 54%; e) Cy-3(1.5당량), TNTU (1.35 당량), *i*Pr₂EtN(3.0당량) 0-23

℃, 1시간, 95%; f) PS-SO₃H(10당량), MeOH, 40 ℃, 2시간, >90%; g) FmocAEEA-OH(2.0당량), EDC (2.0 당량), 4-DMAP (0.1 당량), CH₂Cl₂, 23℃, 22시간, 50%; h) DMF내 20% 피페리딘, 10 분, 20 ℃, >95%; i) 비오틴-OSu (1.2 당량), Et₃N(4.6당량), DMF, 23 ℃, 12시간, 60%; TFA/크레졸 (4:1), 10 분, 23 ℃, >95%. FmocAEEA-OH = Fmoc-8-아미노-3,6-디옥사옥타논산.

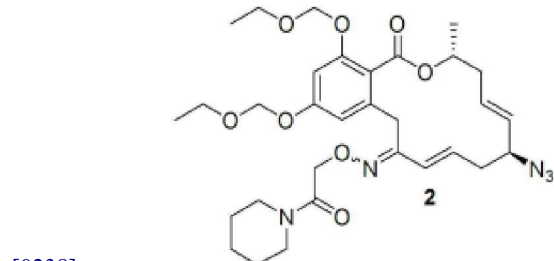
[0234] 포코옥심의 연장된 라이브러리는 증진된 활성도를 가진 여러 가지 유사체의 식별을 초래하였다. 거대한 상의 탄소 6에서 하이드록실기의 도입은 10 nM 미만의 세포 효능을 나타내는, 지금까지 가장 강력한 포코옥심을 제공하였다. 인간 HSP90 α 와의 포코옥심 A 및 B의 공동-결정 구조는 밀접하게 관련된 라디시콜보다 포코옥심이 HSP90의 상이한 입체구조에 결합한다는 것을 나타낸다. 이러한 대안적인 결합 방식이 상이한 생물학적 활성도로 이해해야 할지에 대한 여부는 현재 조사 중이다. 친화도 태그 또는 마커를 이용한 유도체의 식별은 이러한 시도를 보조해야 하고 진단 및 이미징화에 유용한 것으로 입증할 수 있다. 최종적으로, 본 명세서에서 보고된 구조에 의해 예시화된 바와 같은 인간 HSP90의 "ATP-lid" 영역^[41] 내 유연성은 저해제의 설계에서 중요한 고려사항이 되어야 한다. 추가적으로, HSP의 상이한 파라로그(paralog) 또는 상이한 종으로부터의 HSP 중에 단백질의 이러한 영역 내 유연성에서의 차이가 활용되어 선택적인 저해를 달성할 수 있다.

[0235] 도식 5. 아미노포코옥심 3 및 글리코포코옥심 유도체 5의 합성.



[0236]

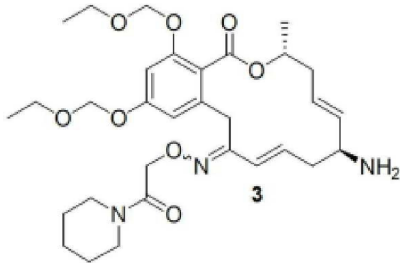
[0237] 시약 및 조건: a) MsCl (4.0 당량), Et₃N(5.0당량), CH₂Cl₂, 0-23℃, 7시간; b) NaN₃(10당량), DMF, 23℃, 24시간, 두 단계에 걸쳐 87%; c) Me₃P(4.0당량), THF:H₂O(5:1), 23℃, 5시간, 74%; d) (ClCH₂CO)₂(5.0당량), *i*-Pr₂EtN(5.0당량), CH₂Cl₂, 0℃, 10분, 82%; e) 테트라-*O*-아세틸-1-*S*-아세틸-1-티오-β-D-글루코피라노스 (3.0 당량), Na₂CO₃(15당량), MeOH, 23℃, 6시간; f) PS-SO₃H(10당량), 23℃, 16시간, 두 단계에 걸쳐 그리고 HPLC 분리 후 30%.



[0238]

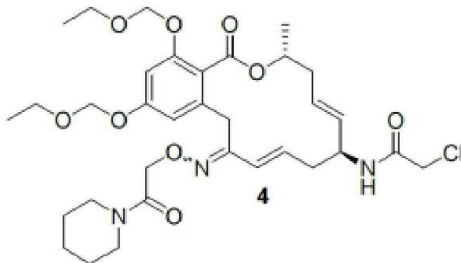
[0239] **아지드 2의 제조.** 디클로로메탄 (5.0 mL)에서 알코올 1 (1.0 당량, 100 mg, 0.17 mmol)을 용해시켰고 그 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 트리에틸아민 (5.0 당량, 100 L, 0.85 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (4.0 당량, 52 μL, 0.68 mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 23℃에서 7시간 동안 교반하였고, 이후 포화된 수성 NaHCO₃으로 퀀칭하였다. 추출한 유기상을 소금물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 여과시키고 그리고 용매를 감압 하에 농축시켜 황색 잔류물을 남겼다. DMF (5.0 mL)에서 미정제 메실레이트를 용해시켰고, 나트륨 아지

드 (10 당량, 111 mg, 1.7 mmol)를 첨가하였고 23°C에서 교반하였다. 24시간 후 반응 혼합물을 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 1:1EtOAc/헥산)으로 잔류물이 정제하여, 무색 오일로서 아지드 **2** (87 mg, 두 단계에 걸쳐 87%)를 제공하였다. $R_f = 0.3$ (1:1 EtOAc/헥산); ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ = 6.87 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.74-6.73(m, 2H), 6.66(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.60(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.15(d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.04-5.92(m, 2H), 5.75-5.69(m, 2H), 5.42(dt, $J=15.6, 4.4$ Hz, 2H), 5.24-5.19(m, 10H), 4.84(d, $J=3.2$ Hz, 4H), 4.26(d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.18-4.17(m, 2H), 3.71-3.68(m, 8H), 3.61-3.58(m, 6H), 3.48-3.42(m, 6H), 2.53-2.49(m, 2H), 2.42-2.34(m, 5H), 1.71-1.59(m, 12H), 1.45(dd, $J=6.0, 1.6$ Hz, 6H), 1.30-1.20(m, 12H)ppm; HRMS(MALDI-TOF) m/z [M+H]⁺ C₃₁H₄₄N₅O₈에 대한 계산값: 614.3112; 측정값: 614.3139



[0240]

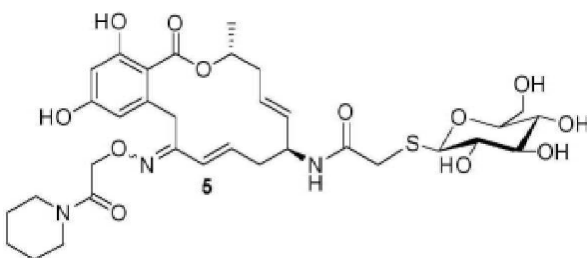
[0241] **아민 3의 합성.** THF:H₂O(5.5mL, 5:1)의 혼합물내 아지드 **2** (1.0 당량, 83.6 mg, 0.136 mmol)의 용액에 Me₃P(4.0 당량, 0.54 mL, THF내 1M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 23°C에서 교반하였고 이후 감압 하에 농축시켰다. 이후 화합물을 역상으로 정제하여 이성질체의 혼합물로서 74% 수득률 (59 mg, 100 μmol)로 아민 **3**을 수득하였다. HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + H]⁺ C₃₁H₄₆N₃O₈에 대한 계산값: 588.3207; 측정값: 588.3212.



[0242]

[0243] **클로라이드 4의 합성.** 디클로로메탄 (5.0 mL)에서 아민(59 mg, 100 μmol)을 용해시켰고 0°C까지 냉각시켰고, *i*-Pr₂EtN(5.0당량, 88 μL, 500 μmol) 및 클로로아세트무수물 (5.0 당량, 84 mg, 500 μmol)을 순차적으로 첨가하였고 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 퀀칭하였고 소금물로 세척하였고, 진공 내에서 건조 및 증발시켰다. 플래시 크로마토그래 (SiO₂, 6:4EtOAc/헥산)로 잔류물을 정제하여, 클로라이드 **4** (55 mg, 82%)를 제공하였다. $R_f = 0.15$ (1:1 EtOAc/헥산); ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ = 6.82 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.65-6.64(m, 2H), 6.56(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.48(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.12(d, $J=16.8$ Hz, 1H), 5.96-5.80(m, 2H), 5.43-5.42(m, 1H), 5.41-5.40(m, 1H), 5.23-5.21(m, 2H), 5.15-5.09(m, 10H), 4.75(s, 4H), 4.58(bs, 2H), 4.42(d, $J=15.2$ Hz, 1H), 3.98(d, $J=2.0$ Hz, 4H), 3.68-3.59(m, 8H), 3.52-3.34(m, 10H), 3.09(d, $J=15.2$ Hz, 1H), 2.38-2.31(m, 8H), 1.58-1.44(m, 12H), 1.35(d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.20-1.11(m, 12H)ppm.

[0244]

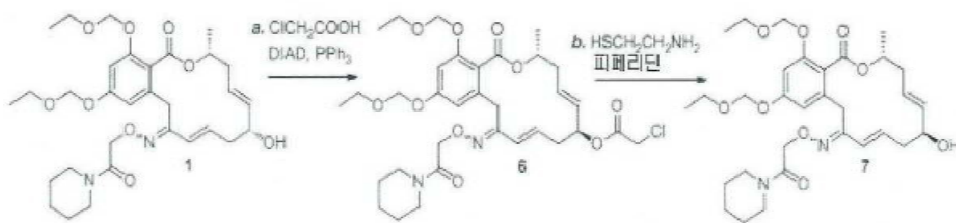


[0245] **티오 글리코시드 5의 합성.** 메탄올 (2.0 mL)에서 테트라-*O*-아세틸-1-*S*-아세틸-1-티오-β-D-글루코피라노스 (3.0 당량, 82 mg, 0.201 mmol)를 용해시켰다. 탄산나트륨 (15 당량, 105 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였고 3시간 동안 23°C에서 교반하였고 이후 클로라이드 **3** (1.0 당량, 45 mg, 0.67 mmol)을 첨가하였고 3시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, Dowex 50WX2-100 수지로 중화시켰고, 그리고 진공 내에서 증발시켰다. 메탄올 (3.0 mL)에서 미정제 생성물을 용해시켰고 그리고 PS-SO₃H(10당량, 223 mg, 3.0 mmol/g)를 첨가하였고 16시간 동안 23°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 그리고 진공 내에서 증발시켰다. 옥심 이성질체를 HPLC [Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 9.4 mm x 25 mm 칼럼; 유속 3.0 mL/분; 아세트오니트릴 (0.01% TFA)에서 80% 내지 40% H₂O(0.01%TFA)선형 구배]로 분리하여 티오 글리코시드 **5** (Z-이성질체: 6.0 mg; E-이성질체: 7.9 mg)를 제공하였다.

[0246] 글리코코옥심 **5** Z-이성질체 ¹H NMR (CD₃OD,400MHz) δ = 6.81 (d, J=16Hz,1H), 6.33(d,J=2.4Hz,1H), 6.20(d,J=2.4Hz,1H), 6.19-6.11(m,1H), 5.72-5.64(m,1H), 5.49(dd,J = 15.2, 6 Hz, 1H), 5.36-5.29 (m, 1H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.43 (d, J=4.8Hz,1H), 4.02(d,J=15.2Hz,1H), 3.88(d,J=11.6Hz,1H), 3.68-3.61(m,4H), 3.60-3.55(m,4H), 3.31-3.28(m,4H), 3.25(t,J=8.4Hz,1H), 2.64-2.59(m,1H), 2.50-2.40(m,2H), 2.30-2.23(m,1H), 1.73-1.62(m,6H), 1.47(d,J=6.4Hz,3H)ppm; ¹³CNMR(CD₃OD,100MHz) δ 174.6, 173.5, 172.4, 164.8, 164.4, 159.4, 144.2, 141.6, 135.9, 130.5, 124.4, 113.1, 111.1, 104.8, 89.0, 84.8, 82.0, 76.9, 75.2, 75.1, 74.0, 65.5, 55.1, 49.7, 46.7, 41.9, 40.5, 38.1, 36.4, 30.0, 29.2, 27.9, 22.2 ppm; HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + H]⁺C₃₃H₄₆N₃O₁₂S에 대한 계산값: 708.2724; 측정값: 708.2712.

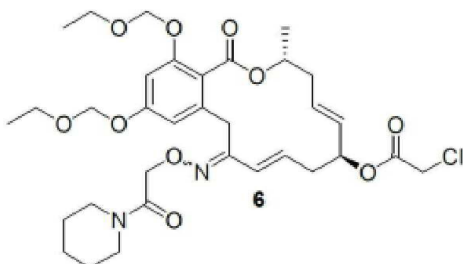
[0247] 글리코코옥심 **5** E-이성질체 ¹H NMR (CD₃OD,400MHz) δ = 6.09-6.07 (m, 2H), 5.96-5.82 (m, 2H), 5.57-5.49 (m, 1H), 5.31 (dd, J = 15.6, 6.4 Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 4H), 3.75 (d, J = 11.2Hz, 1H), 3.66 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.40-3.36 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 4H), 3.10 (t, J = 9.2Hz, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.59-1.58 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm; ¹³CNMR(CD₃OD,100MHz) δ 170.5, 169.7, 168.1, 161.1, 158.1, 139.3, 133.5, 132.0, 127.4, 126.6, 108.1, 100.9, 85.0, 80.8, 78.1, 73.0, 71.4, 71.3, 70.1, 61.5, 51.4, 45.8, 42.8, 37.8, 36.4, 32.4, 29.0, 26.1, 25.3, 24.0, 18.2 ppm; HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + H]⁺C₃₃H₄₆N₃O₁₂S에 대한 계산값: 708.2724; 측정값: 708.2738.

[0248] **도식 6. 미츠노부(Mitsunobu)를 통한 알코올 배열의 도치**



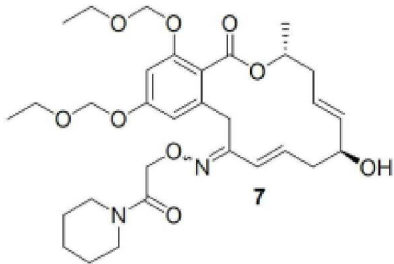
[0249]

[0250] 시약 및 조건: a) ClCH₂COOH(4.0당량), PPh₃(4.4당량), DIAD (4.4 당량), THF, 0 - 23°C, 14 시간, 77%; b) HSCH₂CH₂NH₂(4.0당량), 피리딘 (2.0 mL), Et₃N(1.0mL)MeOH,45°C,24시간, 83%.



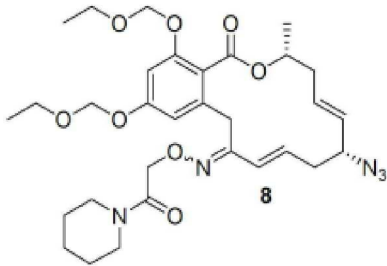
[0251]

[0252] **화합물 6의 합성:** THF (5 mL)내 알코올 1 (1.0 당량, 200 mg, 0.34 mmol), 클로로아세트산 (4.0 당량, 127 mg, 1.36 mmol) 및 트리페닐포스핀 (4.4 당량, 391 mg, 1.49 mmol)의 교반된 얼음-냉각 용액에, DIAD (4.4 당량, 0.294 mL, 1.49 mmol)를 점적하여 첨가하였고 14시간 동안 23°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 내에서 증발시켰고 그리고 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 3:7내지 1:1 EtOAc/헥산)로 정제하여, 에스테르 6 (173 mg, 77%)을 제공하였다. *R_f*=0.32(1:1EtOAc/헥산). HRMS (MALDI-TOF) *m/z* [M + H]⁺C₃₃H₄₆C1N₂O₁₀에 대한 계산값: 665.2763; 측정값: 665.2719.



[0253]

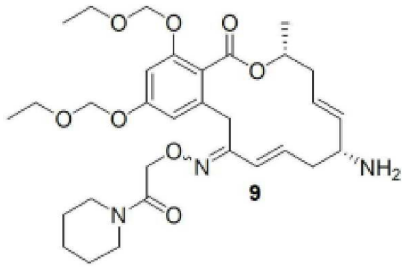
[0254] **알코올 7의 합성:** 메탄올 (3.0 mL)내 에스테르 6 (1.0 당량, 163 mg, 0.245 mmol)의 용액에, 피리딘 (2.0 mL), 트리에틸아민(1.0 mL) 및 시스타민 (4.0 당량, 77 mg, 0.98 mmol)을 첨가하였고 그리고 결과적 혼합물을 24시간 동안 45°C에서 교반하였다. 이후 용매를 진공 내에서 증발시켰고 그리고 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 1:1내지 7:3 EtOAc/헥산)로 정제하여, 알코올 7 (120 mg, 83%)을 제공하였다. *R_f* = 0.11 (8:2 EtOAc/헥산); ¹HNMR(CDC1₃, 400MHz) δ = 6.88 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.74-6.72 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.07-5.91 (m, 2H), 5.64-5.53 (m, 4H), 5.21 (s, 8H), 5.20-5.16 (m, 2H), 4.83 (s, 4H), 4.46-4.42 (m, 3H), 3.78-3.69 (m, 10H), 3.60-3.59 (m, 6H), 3.46-3.42 (m, 6H), 3.28 (d, *J* = 15.2Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 8H), 1.68-1.58 (m, 12H), 1.46 (d, *J*=6Hz, 6H), 1.30-1.20(m, 12H); HRMS(MALDI-TOF)*m/z*[M+H]⁺C₃₁H₄₅N₂O₉에 대한 계산값: 589.3047; 측정값: 589.3033.



[0255]

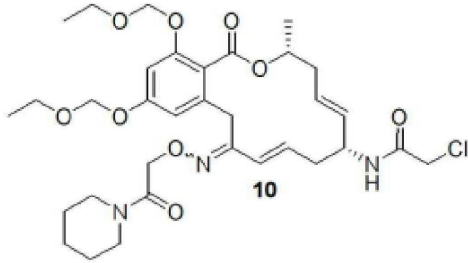
[0256] **아지드 8의 합성.** 아지드 2에 대해 동일한 절차에 따라 아지드8을 얻었다. *R_f* = 0.3 (1:1 EtOAc/헥산); ¹HNMR(CDC1₃, 400MHz) δ = 6.87 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.74-6.72 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.14 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.78-5.60 (m, 4H), 5.40-5.34 (m, 2H), 5.24 (s, 8H), 5.20-5.14 (m, 2H), 4.83 (s, 4H), 4.53 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 10H), 3.61-3.57 (m, 5H), 3.48-3.39 (m, 5H), 3.11 (d, *J*=14.8Hz, 1H), 2.52-2.48(m, 2H), 2.42-2.35(m, 5H), 1.68-1.58(m, 12H), 1.46(d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.30-1.20 (m, 12H) ppm; HRMS (MALDI-TOF) *m/z* [M + H]⁺C₃₁H₄₄N₅O₈에 대한 계산값: 614.3112; 측정값: 614.3126

[0257]



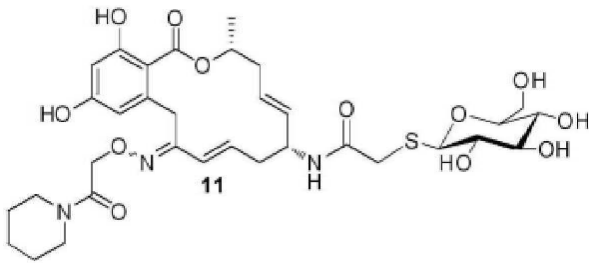
[0258]

[0259] **아민 9의 합성.** 아민 3에 대해 동일한 절차에 따라 아민9를 얻었다. HRMS (MALDI-TOF) m/z $[M + H]^+$ $C_{31}H_{46}N_3O_8$ 에 대한 계산값: 588.3207; 측정값: 588.3225.



[0260]

[0261] **클로라이드 10의 제조.** 클로라이드 6에 대하여 이전에 설명된 바와 같이 동일한 절차에 따라 아민9을 클로라이드 10으로 변형시켰다. HRMS (MALDI-TOF) m/z $[M + H]^+$ $C_{33}H_{46}ClN_2O_{10}$ 에 대한 계산값: 664.2763; 측정값: 664.2760.



[0262]

[0263] **티오 글리코시드 11의 합성.** 화합물 5의 합성에 대해 동일한 절차에 따라 글리코포코옥심 유도체 11을 제조하였다. 미정제 생성물을 HPLC HPLC [Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 9.4 mm x 25 mm 칼럼; 유속 3.0 mL/분; 아세트오닐트릴 (0.01% TFA)내 80% 내지 40% H₂O(0.01%TFA)선형 구배]로 정제하여 티오 글리코시드 11 (Z-이성질체: 4.7 mg; E-이성질체: 5.9 mg)을 제공하였다.

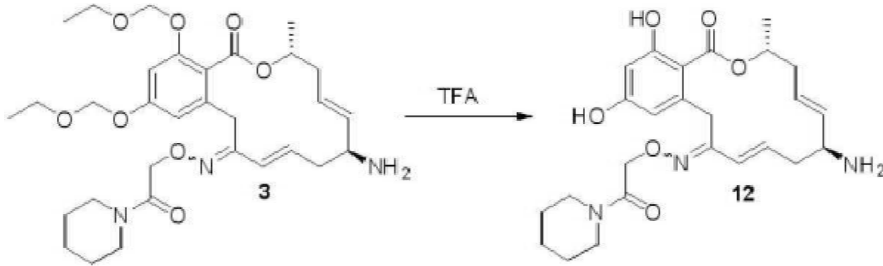
[0264]

글리코포코옥심 11 Z-이성질체 ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ = 6.69 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 2Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2Hz, 1H), 5.95-5.87 (m, 1H), 5.54-5.46 (m, 1H), 5.29 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 4.70 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.75 (d, J = 12Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 5H), 3.38 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.18-3.17 (m, 4H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.43-2.22 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 3H) ppm; ¹³CNMR(CD₃OD, 100MHz) δ 170.3, 169.2, 168.3, 160.3, 158.8, 155.2, 139.3, 137.7, 131.9, 129.3, 120.0, 110.9, 106.8, 100.8, 85.1, 80.8, 78.1, 73.0, 70.9, 69.7, 61.5, 52.6, 48.5, 45.8, 42.8, 39.0, 38.7, 37.4, 35.5, 34.5, 32.5, 26.0, 23.9 ppm. HRMS (MALDI-TOF) m/z $[M + H]^+$ $C_{33}H_{46}N_3O_{12}S$ 에 대한 계산값: 708.2724; 측정값: 708.2747.

[0265]

글리코포코옥심 11 E-이성질체 ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ = 6.21 (s, 1H), 6.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.97-5.89 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.88 (d, J = 11.6 Hz, 1H),

3.66-3.62 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.47-3.44 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 6H), 1.45 (d, $J = 6$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR(CD_3OD , 100MHz) δ 170.2, 169.1, 168.0, 160.2, 157.9, 137.8, 134.0, 131.8, 129.5, 126.8, 106.8, 100.6, 85.0, 80.8, 78.0, 72.9, 71.5, 71.0, 70.0, 61.5, 52.8, 48.5, 45.9, 42.8, 39.1, 36.9, 32.5, 28.2, 26.1, 25.3, 24.0, 19.0 ppm; HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}$ 에 대한 계산값: 708.2724; 측정값: 708.2790.

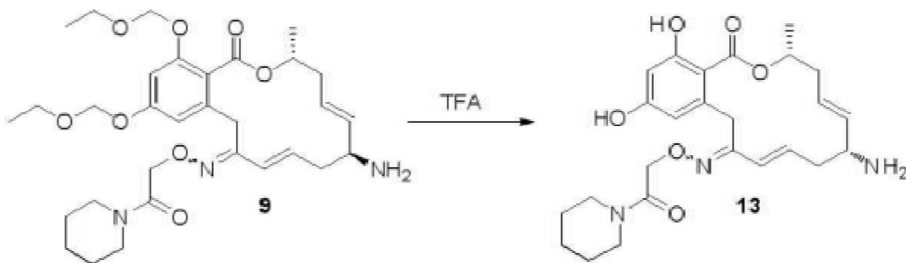


[0266]

[0267] **아민 12의 합성.** TFA/*m*-크레졸 1:1 (200 μL /200 μL)에서 아민 **3** (15 mg)을 용해시켰고 그리고 5분 동안 RT에서 교반하였다. 반응 혼합물을 10 mL H_2O 로 희석하였고, 동결건조시켰고 그리고 HPLC [Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 9.4 mm x 25 mm 칼럼; 유속 2.0 mL/분; 아세토니트릴 (0.01% TFA)내 80% 내지 60% H_2O (0.01%TFA)선형 구배]로 정제하여 0.9 mg의 순수한 아민 **12** Z 이성질체 ($R_t = 12.2$ 분) 및 1.8 mg의 아민 **12** E 이성질체 ($R_t = 13.4$ 분)를 얻었다.

[0268] 아민 **12** Z-이성질체 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) $\delta = 6.67$ (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.29(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.54-5.47 (m, 2H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 6H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm. HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대한 계산값: 472.2369; 측정값: 472.2332

[0269] 아민 **12** E-이성질체 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) $\delta = 6.45$ (s, 1H), 6.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.55-5.50 (m, 3H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.91-4.79 (m, 2H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.37 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.56(s, 2H), 3.37(s, 2H), 2.73-2.65(m, 2H), 2.46-2.21(m, 4H), 1.99(s, 3H), 1.66-1.59 (m, 6H), 1.44 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)ppm; HRMS(MALDI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$ 에 대한 계산값: 472.2369; 측정값: 472.2353

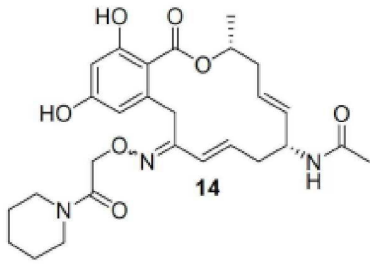


[0270]

[0271] **아민 13의 합성.** TFA/*m*-크레졸 2:1 (100 μL /50 μL)에서 아민 **9** (10 mg)를 용해시켰고 그리고 5분 동안 RT에서 교반하였다. 두 가지 이성질체를 분리하기 위한 시도로서 반응 혼합물을 10 mL H_2O 로 희석하였고, 동결건조시켰고 그리고 HPLC [Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 9.4 mm x 25 mm 칼럼; 유속 2.0 mL/분; 아세토니트릴 (0.01% TFA)내 80% 내지 60% H_2O (0.01%TFA)선형 구배]로 정제하였으나, 성과 없이 이성질체 (1.7 mg)의 혼합물로서 아민 **13**을 제공하였다;

^1H NMR(CD_3OD , 400MHz) $\delta = 6.91$ (d, $J=16\text{Hz}$, 1H), 6.27(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.19(s, 3H), 6.12(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.91-5.78 (m, 4H), 5.46-5.40 (m, 2H), 5.29-5.23 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.49 (m, 13H), 2.69-2.47 (m, 8H), 2.34-2.28 (m, 4H), 1.72-1.71 (m, 6H), 1.63-1.62 (m, 6H), 1.47 (d, $J=6\text{Hz}$, 6H)ppm; HRMS(MALDI-

TOF)m/z[M+H]⁺C₂₅H₃₄N₃O₆에 대한 계산값: 472.2369; 측정값: 472.2324.



[0272]

[0273]

아세트아미드 14의 합성. 디클로로메탄 (1 mL)에서 아민 9를 용해시켰고 그리고 0℃까지 냉각시켰으며, *i*-Pr₂EtN(5.0당량, 1.9 μL, 0.085 mmol) 및 아세트릭 무수물 (5.0 당량, 8.6 μL, 0.08 mmol)을 순차적으로 첨가하였고 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 퀀칭하였고 소금물로 세척하였고, 진공 내에서 건조 및 증발시켰다. 메탄올 (3 mL)에서 미정제 아세트릴 유도체를 용해시켰고 그리고 PS-SO₃H(10.0당량, 56 mg, 0.17 mmol, 3.0 mmol/g)를 첨가하였고 16시간 동안 23℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고, 그리고 진공 내에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 HPLC [Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 9.4 mm x 25 mm 칼럼; 유속 2.0 mL/분; 아세트니트릴 (0.01% TFA)내 70% 내지 50% H₂O(0.01%TFA)선형 구배]로 정제하여 아세트아미드 14 (Z-이성질체: Rt = 13.8 분, 5.4 mg; E-이성질체: Rt = 14.7 분, 5.8 mg)를 제공하였다.

[0274]

아세트아미드 14 Z-이성질체: ¹H NMR (CDCl₃,400MHz) δ = 6.67 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.54-5.47 (m, 2H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 15.2Hz, 1H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 6H), 1.43 (d, *J*=6.4Hz,3H)ppm.HRMS(MALDI-TOF)m/z[M+H]⁺C₂₇H₃₆N₃O₇에 대한 계산값: 514.2475; 측정값: 514.2400.

[0275]

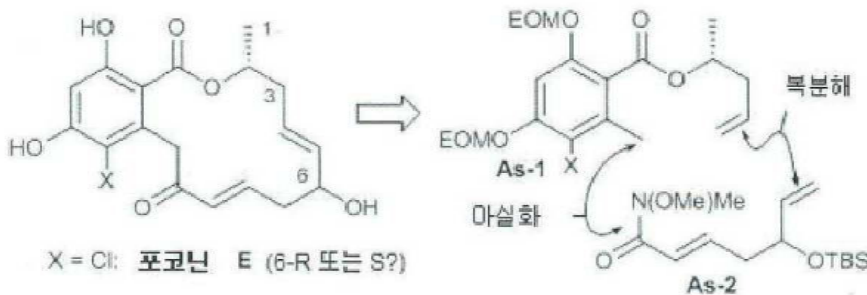
아세트아미드 14 E-이성질체: ¹H NMR (CDCl₃,400MHz) δ = 6.45 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.55-5.50 (m, 3H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.91-4.79 (m, 2H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.37 (d, *J*=4.4Hz,1H), 3.56(s,2H), 3.37(s,2H), 2.73-2.65(m,2H), 2.46-2.21(m,4H), 1.99(s,3H), 1.66-1.59(m,6H), 1.44(d,*J*=6.4Hz,3H)ppm; HRMS(MALDI-TOF)m/z[M+H]⁺C₂₇H₃₆N₃O₇에 대한 계산값: 514.2475; 측정값: 514.2464

[0276]

포코닌 옥심 유사체의 비대칭 합성:

[0277]

도식 7. 포코닌 E의 합성을 위한 분리.



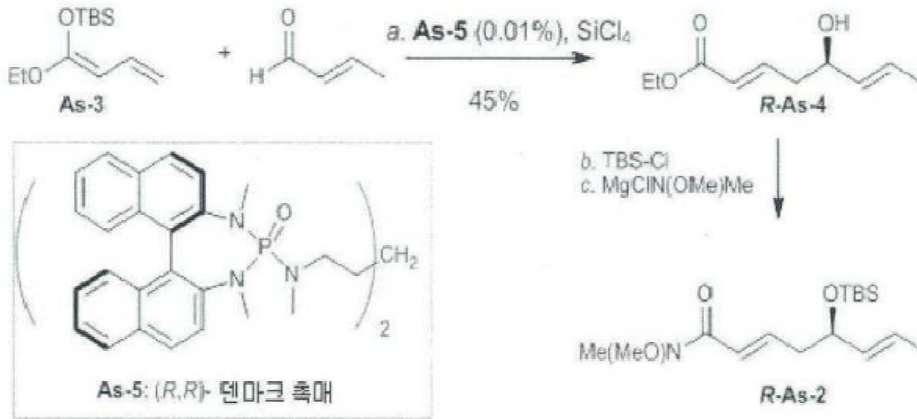
[0278]

[0279]

포코닌 E 및 F의 비대칭 합성을 구상하여 도식 7에 나타난 바와 같이 진행하였고 상기 비대칭 합성은 이전 포코닌 합성의 논리에 기반하였으며 이에 따라 *S* 또는 *R* 입체화학을 가진 공지된 단편 As-1 및 키랄 단편 As-2를 요구하였다. 단편 As-2는 키랄루이스 염기와의 약한 루이스산의 활성화를 위해 덴마크 그룹에 의해 개발된 방법론을 사용하여 편의상 접근될 수 있다. 이 반응의 두드러진 특징은 극히 낮은 촉매 로딩 (1 mol %)이었고 비닐위치 친핵체(vinyllogous nucleophile)로 얻은 고 거울상이성질체 초과량과 연관된 우수한 레지오선택성 (regioselectivity)이다. 실질적인 관점에서, 촉매의 거울상이성질체는 둘 다 상업적으로 이용가능하다.

하지만, 요구된 2-부텐알 기질은 비닐위치 친핵체에 대해 앞서 보고되지 않았고 그리고 지방족 아크릴 알데하이드는 불량한 기질이 되는 경향이 있다. 덴마크 촉매(Denmark's catalyst)에 의해 촉매된 2-부텐알 및 SiCl₄와의 비닐위치 실릴렌을 에테르 **As-3**의 반응은 45% 수득물의 유일한 레지오이성질체로서 바람직한 화합물 **As-4**를 제공하였다 (도식 8). 2-부텐알에 대한 반응의 저 수득물은 실릴 엔올 에테르에 대해 앞서 주목되었다. 이후 하기 알코올기는 TBS 에테르로서 보호되었고 웨인레브 아민의 마그네슘 클로라이드의 작용 하에 우수한 수득물로 하기 에스테르가 웨인레브 아미드로 전환되었다. (*S,S*)-**As-5** 촉매를 사용하여 (*R,R*)-**As-5** 촉매 그리고 이의 거울상이성질체 *S*-**As-2**를 시작으로 하여 *R*-**As-2** 입체이성질체를 제조하였다.

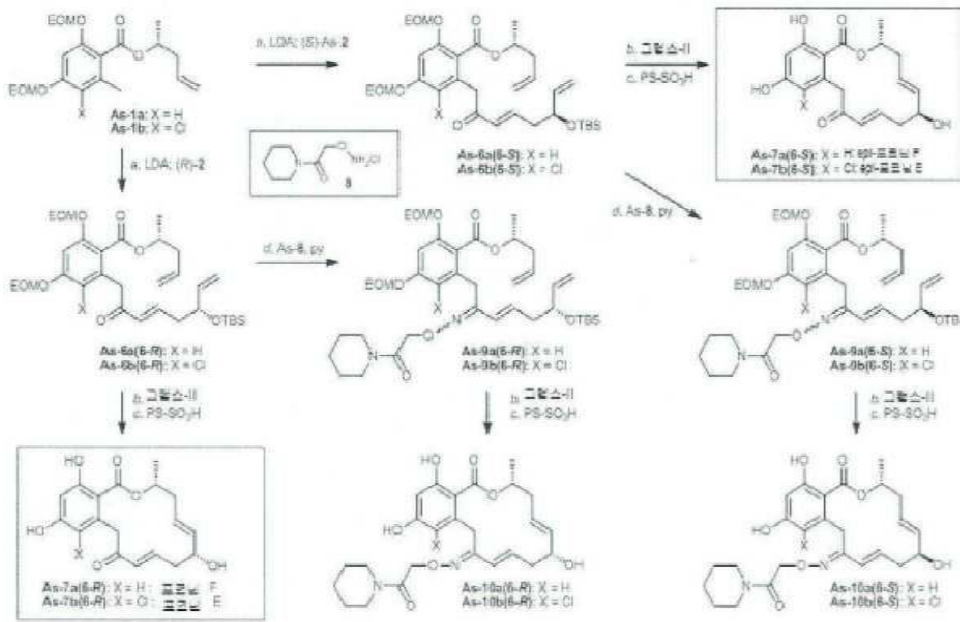
[0280] **도식 8. 주요 단편 As-2의 합성.** a) **As-3**(2.0당량), 2-부텐알 (1.0 당량), **As-5**(0.01mol%), SiCl₄(1.1당량), CH₂Cl₂, -78°C, 1시간, 45%; b) TBSCl(1.5당량), 이미다졸(1.5 당량), DMF, 23°C, 16 시간, 89%.



[0281]

[0282] 도식 9에 나타난 바와 같이, 중간체 **As-1a** 및 **As-1b**를 LDA로 각각 처리하여 벤질 위치를 탈양성자화하였고 그리고 *R*-**As-2** 또는 *S*-**As-2**와의 반응에 관여하여 허용가능한 수득물로 그리고 이 변형의 이전 이용과 일치하는 생성물 **As-6a** 및 **As-6b**를 각각 얻었다. 특히, α, β 컨주게이트된 시스템으로부터 하이드록실 에테르의 δ-제거는 LDA의 초과에도 불구하고 반응의 염기성 조건 하에 관찰되지 않았다. **As-6**의 이성질체 및 아릴 치환기의 각각의 순열을 위한 2세대 그룹스 촉매 (그룹스 II)의 작용 하에 환화(cyclization) 그 다음 부수적인 실릴 에테르의 탈보호와 함께 EOM의 설폰산 촉매된 탈보호는 포코닌 E (**As-7b**) 및 포코닌 F (**As-7a**) 각각의 두 개의 상이한 부분입체이성질체를 제공하였다. 놀랍게도, 복분해의 수득물 (48%-65%)은 알릴 치환이 부족한 이전의 경우에서보다 더 낮았다. 특히 2-(아미노옥시) 피페리딜 아세트아미드로, 포코닌 D 케톤에서 옥심(포코옥심)으로의 전환은 Hsp90에 대한 친화도에서의 상당한 개선 및 Hsp90 클라이언트의 고갈을 촉진하는데 있어서의 세포 효능을 제공한다라는 것을 나타내었다. 포코닌 E 및 F의 포코옥심 유사체 및 이들의 에피머의 제조를 위해, 중간체 **As-6a** 및 **As-6b**를 피리딘내 2-(아미노옥시) 피페리딜 아세트아미드 **As-8**과 응축시켜 옥심 기하학의 혼합물로서 생성물 **As-9a** 및 **As-9b** 각각의 에피머 둘 모두를 제공하였다. 케톤 **As-6a** 및 **As-6b**와 대조적으로, 옥심 **As-9**는 복분해에서 우수한 수득물을 제공하였다 (75-95%). 설폰산 수지의 작용 하에 전반적인 탈보호는 포코옥심 E 및 F의 E 및 Z 옥심 이성질체의 분리될 수 있는 혼합물 그리고 이들의 에피머를 제공하였다 (각각 **As-10b** 및 **As-10a**).

[0283] **도식 9. 포코닌 E 및 F [As-7(6-S)]의 합성, epi-포코닌 E 및 F [As-7(6-R)] 및 상응하는 포코옥심 As-10으로의 이들의 전환.** a) **As-1a** 또는 **As-1b**(1.0당량), *R*-**As-2** 또는 *S*-**As-2** (0.9 당량), LDA (2.2 당량), -78°C, 15분, 52-75% b) 그룹스 II (0.5 mol%), 톨루엔 (80°C) 또는 CH₂Cl₂(환류액), 5-8시간, 48-100% c) PS-SO₃H(10당량), 23°C, 16 시간, 47-57%; d) **As-8**(6.0당량), 피리딘, 45°C, 48 시간, 53-75%.



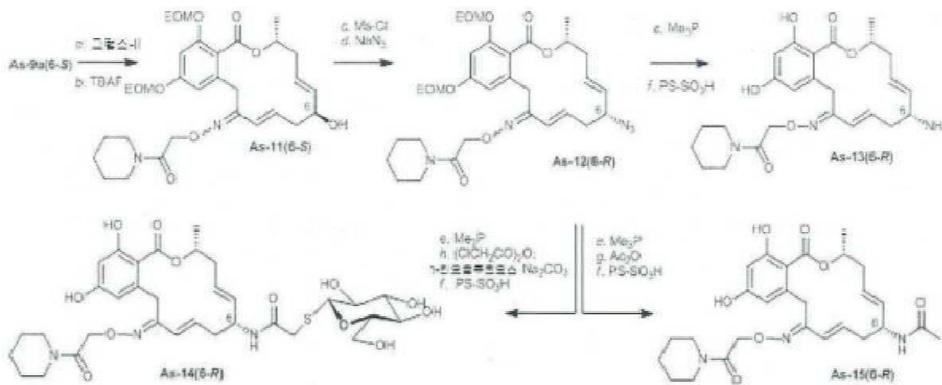
[0284]

[0285]

C-6 하이드록실에서 R 및 S 입체화학 둘 모두를 갖는 포코닌 E 및 F에 접근할 때, 합성 화합물의 NMR을 천연물과 비교하였다 (표2). 중소수화 메탄올에서, 포코옥심 E의 NMR내 가장 현저한 차이는 탄소 1 양성자의 화학적 이동이었다. S-이성질체에 대하여, 이 양성자는 C-4 및 C-5의 두 개의 알켄 양성자 사이에 있었던 반면에 R 이성질체에 대하여, 알켄 양성자의 약간 높은 장소에 있었다 (도 3). 또한 주목할만한 것은 C-11의 양성자 둘 모두 사이의 화학적 이동에서의 차이이다. S-이성질체의 경우에, 그들은 충분히 분해되어 예상되는 이중항 쌍을 제공한다. R-이성질체의 경우에, 그들은 가까이 있으며 명백한 단일항 상태를 나타내는 이들의 분할만 제공한다. 중수소화 아세톤에서 보고된 포코닌 F의 경우에서, C-1 양성자 간의 구별은 덜 두드러지지만 C-11 양성자 간의 유사한 차이는 양쪽 양성자 사이의 화학적 이동에서 더 큰 차이를 갖는 S-이성질체로 가시화된다. C-6에서의 합성에 피머 및 천연물 양쪽 사이의 NMR 비교는 천연 화합물이 C-6에서 R 입체화학을 갖는다는 결론을 야기한다. 포코닌 F 에피머가 수득된 중간체로부터 발산되는 포코옥심 이성질체 As-10a(E-옥심 이성질체)의 결정화는 회절 결정체를 제공하고 (도 4) 그리고 C-6에서 R 입체화학을 분명하게 보여주었다.

[0286]

도식 10. 아미노포코옥심 F 및 이의 유도체의 합성. a)As-9a(6-S)(1.0당량), 그룹스 II (0.2 mol%), CH₂Cl₂, 환류액, 8시간, 87%; b)As-9a(6-S)(1.0당량), TBAF (5.0 당량), THF, 23°C, 3시간, 72%; c)As-11(6-S)(1.0당량), MsCl(4.0당량), Et₃N(5.0당량), CH₂Cl₂, 0 내지 23°C, 7시간; d)NaN₃(10당량), DMF, 23°C, 24시간, 2 단계 동안 74%; e)Me₃P(4.0당량), THF:H₂O(5:1), 23°C, 5시간; f)PS-SO₃H(10당량), 23°C, 16시간, As-12로부터 As-13에 대하여 62%, As-12로부터 As-14에 대하여 52% 그리고 As-12로부터 As-15에 대하여 64%; g)(Ac)₂O(5.0당량), *i*-Pr₂EtN(5.0당량), CH₂Cl₂, 0°C, 10분; h) *i*.(ClCH₂CO)₂O(5.0당량), *i*-Pr₂EtN(5.0당량), CH₂Cl₂, 0°C, 10; ii. 테트라-*O*-아세틸-1-*S*-아세틸-1-티오-β-D-글루코피라노스 (3.0 당량), Na₂CO₃(15당량), MeOH, 23°C, 6시간.



[0287]

[0288]

포코옥심 스캐폴드의 C-6 위치에서 변형을 추가로 탐구하기 위한 노력에서, As-9a의 복분해 환화로부터 얻은 환

전히 보호된 포코옥심을 TBAF로 처리하여 실릴기를 선택적으로 제거하였고 따라서 As-11을 제공하였다. 하이드록실기를 두 단계에서 아지드로 전환시켜 (Ms-Cl; NaN₃) 트리메틸포스핀을 갖는 아미노기로 분해된 As-12를 얻었다. 따라서 실폰산 수지를 이용한 EOM 기의 전반적인 탈보호는 C-6 아미노 포코옥심 As-13을 제공하였다. 팔라듐을 사용하여 하이드록실을 전환하기 위한 대안적인 전략은 생산적이지 않은 이의 아세틸화 또는 탄소화 형태를 통하여 π -알릴 화학을 촉매하였다. 아민으로의 분해에 따라, 주요 아지드 As-12는 클로로아세트아미드 및 1- β -티오글루코오스에 대한 컨쥬게이트로서 또한 유도체화되어 As-14를 제공할 수 있었다. 단순 아세틸화를 이용한 동일한 서열은 As-15를 제공하였다. 도식 10에서의 화학은 S 이성질체 As-9a를 시작으로 하여 나타났지만, 동일한 절차는 R 이성질체로 수행하여 따라서, C-6에서 S 이성질체로서 생성물 As-13 내지 As-15를 제공하였다. 모든 생성물은 크로마토그래피로 분리한 옥심 기하학의 혼합물로서 얻어졌다.

[0289]

그 다음 앞서 보고된 경쟁 분석을 사용하여 인간 Hsp90 α 에 대한 포코옥심의 친화도를 측정하였다. 동시에, C-6에서 변형의 입체구조적 프로파일 상에서의 영향을 화합물 As-10(염소를 갖는 그리고 갖지 않는 6-S 및 6-R부분 입체이성질체) 및 As-13(6-S 및 6-R부분입체이성질체)에 대하여 평가하였다. 각각의 분자를 CHARMM 프로그램내 머크 분자력장(Merck molecular Force Field)을 가진 분자 동력학으로 자극하여 이의 입체구조적 프로파일을 분석하였다. 앞서 설명된 바와 같이 이 분석은 세 가지 주요 입체구조의 식별을 야기하였다: 라디시콜 및 포코옥심 유도체의 생물활성 입체구조인, L-형 입체구조 (도 5를 참고), 본질적으로 평면 (P-형)의 입체구조, 및 거대환은 방향족 환의 반대쪽 옆에 위치된다는 사실로써 주로 L-형과는 상이한 L'-형 입체구조, L'-형 형태이성질체는 모든 연구된 분자에 대하여 에너지적으로 가장 바람직한 것으로 밝혀졌고 그리고 화합물 As-10a-6R의 결정 구조 (도 4)에서 확실히 관찰되었다. 분자에 따라서, L-형 입체구조는 0.8 내지 2.7 kcal mol⁻¹에 의해 에너지적으로 바람직하지 않았다 (표 2). 추가적으로, 포코옥심 A 및 B와의 Hsp90의 공동-결정체 (각각 pdb ID: 2INW 및 3INX)로 관찰된 Hsp90 입체구조에 기반한, Autodock 4, AutodockVina 및 EADock의 "끌어당기는 빈 공간 (Attracting cavities)" 알고리즘을 사용하여 각각의 화합물을 Hsp90에 도킹시켰다. 모든 프로그램은 세 가지 검사 화합물 (라디시콜, 및 포코옥심 A 및 B)에 대하여 X-선 결정학에 의해 정해진 실험적 결합 방식을 재현하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 이들 접근법의 효율성을 설명한다. EADock의 "끌어당기는 빈 공간" 접근법은 새로운 포코옥심 유도체에 대한 3INW 리간드의 결합 방식과 유사한 결합 방식을 예측하였고, 따라서 도킹 절차를 도입하기 위해 주어진 입력 분자(input molecule)의 개시 입체구조(starting conformation)가 어떤 것이든 간에, L-형 형태이성질체를 적용시켰다. 이들 포즈는 L-형 형태이성질체를 사용하여 시작한 Autodock 4 및 AutodockVina런으로 확인하였다. 포코옥심 거대환의 입체구조 공간의 하위-최적 탐구에 기인하여, P-형 형태이성질체로부터 시작한 Autodock 4 및 AutodockVina 런은 더욱 바람직하지 않은 스코어(score)를 나타내는 비결합된 포즈를 야기하였다 (데이터는 나타나지 않음). 새로운 포코옥심 유도체의 결합 친화도를, 이들의 계산된 결합 방식에서, 앞서 설명된 접근법을 사용하여 평가하였다. 결과는 실험적으로 결정된 친화도와 일치하였다. 표 2에서 나타난 바와 같이, C-6 위치에서의 치환은 생물활성 입체구조를 적용하기 위해 발생하는 에너지 페널티에 관하여 바람직하지 않은 영향을 갖는다. 이에 관하여, As-10a-6R의 결정학 구조로부터 얻은 거대환의 입체구조는 생물활성 입체구조가 아니라는 점에 주목하는 것이 흥미롭다. 관찰된 가장 확연한 에너지 페널티는 R-입체화학내 C-6에서 아미노기에 대한 것이다. 아미노기가 양성자화되고 생리학적 pH가 이 치환기를 상응하는 하이드록실보다 더욱 입체적으로 요구성인 것으로 만든다는 사실은 이 시리즈 내에서 가장 큰 크게 계산된 에너지 페널티 (2.68 kcal/mol)를 야기한다. 이에 부응하여, 이 화합물은 Hsp90에 대해 가장 바람직하지 않은 친화도를 갖는다 (상응하는 하이드록실 치환 유사체에 대한 38 nM와 비교하여 229 nM). 글리칸 (As-14)을 이용한 C-6 아미노기의 치환은 생물활성 입체구조를 적용하는 것의 에너지 페널티를 최소화하는 S 입체화학 (R이성질체에 대하여 32 nM 대 90 nM)으로 바람직하게 용인된다. Hsp90내 포코옥심 F 및 이의 C-6 에피머의 도킹은, R입체화학 (포코옥심 F)에서, 하이드록실기가 용매 쪽으로 향하지만, S-입체화학 (epi-포코옥심 F)에서는, 아스파르트산 잔기로부터 떨어져 있는 수소-결합 내에 있다는 것을 나타낸다 (도 5). 이 상호작용은 포코옥심 F의 이러한 이성질체가 시리즈에서 가장 강력한 것 (14 nM)이라는 사실을 합리화할 수 있었다. 유사하게도, epi-아미노포코옥심 E는 아미노포코옥심 E보다 Hsp90에 대해 상당히 더 나은 친화도를 가지며 또한 Hsp90의 Asp54와의 이러한 추가적 상호작용으로부터 이익을 얻어야한다는 점에 주목하는 것이 흥미롭다.

[0290]

[표 2]

도표 3 E 및 F에 상응하는 장이온 C-6 핵자기 공명 1H NMR 데이터의 비교.



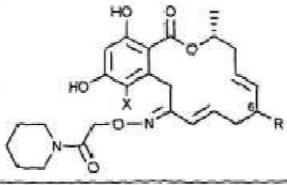
신호	장 이온 C-6 핵자기 공명 1H NMR 데이터 (F)		장 이온 C-6 핵자기 공명 1H NMR 데이터 (S)	
	δ_{H} , multiplicity, integration	assignment	δ_{H} , multiplicity, integration	assignment
1	1.19 d (6.4)	1.28 d (6.7)	1.19 d (6.4)	1.28 d (6.7)
2	5.20 m	5.38 m	5.25 m	5.38 m
3	2.47 ddd (4.3, 7.6, 3.7)	2.65 ddd (4.0, 7.9, 4.3)	2.47 ddd (12.2, 9.8, 3.8)	2.65 ddd (14.0, 7.9, 4.3)
4	2.16 ddd (4.3, 7.6, 5.6)	2.24 ddd (4.0, 7.9, 4.3)	2.21 ddd (12.2, 5.2, 1.4)	2.24 ddd (14.0, 7.9, 4.3)
5	5.38 d (15.3, 7.6)	5.52 d (15.3, 8.1)	5.38 ddd (15.1, 9.8, 5.2)	5.52 d (15.3, 7.9)
6	5.23 dd (15.3, 6.1)	5.37 m	5.09 dd (15.1, 7.5)	5.37 m
7	4.24 m	4.41 m	4.09 m	4.41 m
8	2.38 ddd (12.8, 7.3, 3.4)	2.48 ddd (14.0, 7.3, 4.0)	2.44 m	2.48 ddd (14.0, 7.3, 4.0)
9	2.25 d (12.8, 7.3)	2.34 d (12.8, 8.4)	2.00 d (11.7, 10.1)	2.34 d (14.0, 8.5)
10	6.69 d (15.9, 7.3)	6.73 ddd (15.9, 8.5, 7.3)	6.61 ddd (15.8, 10.1, 8.0)	6.73 ddd (15.9, 8.5, 7.3)
11	5.80 d (15.9)	5.85 d (15.9)	5.74 d (15.8)	5.85 d (15.9)
12	4.14 d (11.7)	4.04 d (16.5)	4.06 d (17.8)	4.04 d (16.5)
13	4.10 d (11.7)	3.88 d (16.5)	3.91 d (17.8)	3.88 d (16.5)
14	6.35 s	6.30 d (2.4)	6.39 s	6.31 d (2.4)
15				

[0291]

[0292]

[표 3]

생물활성 입체구조, 예상되는 K_D 및 측정 K_D 를 적용하기 위한 계산된 자유 에너지 페널티.

	생물활성 입체구조를 적용하기 위한 에너지 페널티 (kcal/mol)	계산된 K_D SwissParam (nM)	인간 HSP90 α 에 대한 측정 K_D (nM)
라디칼	0.0		140
포코옥심 D: X=Cl; R=H	0.36	35	22
<i>epi</i> -포코옥심 E (As-10b): X=Cl; R=S-OH	0.98	42	38
포코옥심 E (As-10b): X=Cl; R=R-OH	0.78	43	34
<i>epi</i> -포코옥심 F (As-10a): X=H; R=S-OH	2.07	25	14
포코옥심 F (As-10a): X=H; R=R-OH	1.45	32	22
<i>epi</i> -어미노포코옥심 E (As-13): X=H; R=S-NH ₂	1.96	33	34
어미노포코옥심 E (As-13): X=H; R=R-NH ₂	2.68	29	229
As-14(6-R)	NC	NC	90
As-14(6-S)	NC	NC	32
As-15(6-R)	NC	NC	343

[0293]

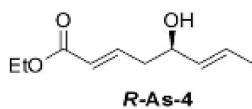
[0294]

본 명세서에 제시된 축약된 합성법은 알릴릭 하이드록실기 (C-6)에서 포코닌 E 및 F 그리고 이들의 에피머에 대한 신속한 접근을 제공하였다. 천연물 및 합성 화합물의 보고된 양성자 NMR 데이터 간의 비교는 R-이성질체가 되도록 하이드록실기의 입체화학을 명백하게 확립하였다. 더욱이, 설명된 화학은 중요한 치료학적 목표인, Hsp90 저해를 위한 이 약리작용단의 구조 활성도 관계에 대한 추가 탐구가 가능하였다. C-6에서 변형에 의해 적용된 바람직하지 않은 입체구조 편향에도 불구하고, *epi*-포코옥심 F (As-10a)는 포코옥심 시리즈에서 가장 강력한 Hsp90 리간드 (14 nM)로서 나타나며, 이는 Hsp90내 아스파르트산 잔기와의 생산적 수소 결합의 형성에 의해 합리화될 수 있다. 최종적으로, 포코옥심-글루코오스 퀴누게이트 As-14(6-S)가 강력한 Hsp90 리간드 (32 nM)인 것으로 나타났고 활성 흡수 메커니즘에 의해 대사작용적 요구성 악성 세포에 대해 저해제를 지시하는데 유용할 수 있다.

[0295]

일반적인 기술. 달리 명시되지 않는 한, 무수물 조건 하의 건조 용매로 질소 대기 하에 모든 반응을 수행하였다. 상업적으로 이용가능한 알루미늄 칼럼 (Innovative technology, Inc., MA)으로 통하여 이들을 통과 시킴으로써 무수 용매를 얻었다. 가시화제로서 UV 빛 그리고 10% 에탄올 포스포몰리브덴산 또는 바닐린 (vanillin) 용액 및 현상화제로서 열을 사용하여 0.25 mm E. Merck 실리카 겔 플레이트 (60F-254) 상에서 수행된 LC-MS 또는 박층 크로마토그래피(TLC)로 반응을 모니터링하였다. E. Merck 실리카 겔 (60, 입자 크기 0.040-0.063 mm)을 플래시 크로마토그래피를 위해 사용하였다. 400 (¹H), 100(¹³C)MHz에서 브루커 어드밴스-400(Bruker Advance-400) 기기 상에 NMR 스펙트럼을 기록하였다. 화학적 이동은 백만분율 (parts per million, ppm)으로 주어지고 내부 기준으로서 잔여 비중소화 용매를 사용하여 눈금을 매겼다. 다음 약어는 다양성을 설명하는데 사용하였다: s = 단일항, d = 이중항, dd = 이중항들의 이중항, t = 삼중항, q = 사중항, m = 다중항, b = 광대 (broad). Agilent 1100 HPLC를 사용하여 LC-MS를 기록하였다. 달리 명시되지 않는 한, 0.5 mL/분의 유속에서 8 분 내에 95% H₂O(0.5%HCO₂H)내지 100% MeCN의 선형 용리 구배로 Supelco C8 (5 cm x 4.6mm, 5 mm 입자) 칼럼을 사용하였다. (S,S)-텐마크 촉매: (S,S)-N,N'-비스[4,5-디하이드로-3,5-디메틸-4-(3H-디나프토[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]-2-옥소-디아자포스페피노)]-N,N'-디메틸-1,5-펜탄디아민, DMF = N,N-디메틸포름아미드, 그룹스 II = 벤질리덴[1,3 - 비스 (2, 4, 6 - 트리메틸페닐) - 2 - 이미다졸리디리덴] 디클로로 (트리사이클로헥실포스핀) 루테늄, PS-SO₃H=설폰산 폴리스티렌, TBAI = 테트라부틸알루미늄 이오다이드, TBS = t-부틸 디메틸실릴, TBSCl: t-부틸 디메틸실릴 클로라이드, TFA = 트리플루오로아세트산, THF = 테트라하이드로퓨란.

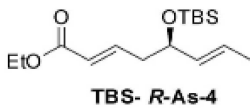
[0296]



[0297]

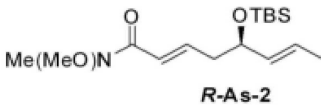
거울상이성질체적으로 순수한 알돌 부가물 R-As-4의 합성. 화염 건조 25 ml 두 개 목 둥근 바닥 플라스크(flame dried 25 ml two necked round bottomed flask)를 질소 대기 하에 (R,R)-텐마크 촉매 (8.4 mg, 0.01 mmol,

0.01%), 크로톤알데하이드 (84 μ l, 1.0 mmol, 1.0 당량), 및 5.0 mL의 건조 CH_2Cl_2 로 충전하였다. 이 용액을 건조 얼음-아세톤 조(ice-acetone bath)로 -78°C 에 이르기까지 냉각시켰다. 교반 5분 후 SiCl_4 (123 μ l, 1.1mmol, 1.1당량)를 점적하여 첨가하였고, 그리고 용액을 추가로 5분 동안 교반하였다. 이 용액에 깨끗한 실릴케텐 아세탈 **As-3**(293mg, 1.2mmol, 1.2당량)을 5분에 걸쳐 점적 방식으로 첨가하였다. 3시간 후, 2.0 ml의 건조 메탄올내 Et_3N (459 μ l, 3.3mmol, 3.3당량)을 -78°C 에서 캐놀라(cannula)로 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였고, 이후 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ 용액 (10 mL)으로 퀴칭하였고, 그리고 추가로 한 시간 동안 계속 교반하였다. 이후 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x30mL)로 추출하였고 그리고 결합된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 감압 하에 용매의 여과 및 증발 그 다음 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 80/20 석유 에테르/EtOAc)는 45% 수득물 (86 mg)의 황색 오일로서 바람직한 화합물 **R-As-4**를 제공하였다. $R_f=0.18$ (80/20석유 에테르/EtOAc); ^1H (CDCl_3 , 400MHz, 23°C) $\delta=6.99$ (dt, $J=15.0, 7.2\text{Hz}$, 1H); 6.46(dd, $J=15.0, 1.6\text{Hz}$, 1H); 5.76(m, 1H); 5.56(m, 1H); 4.25-4.11(m, 3H); 2.46-2.43(m, 2H); 1.73(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); 1.32(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)ppm; OH신호가 사라짐. ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz, 25°C) $\delta=166.3, 144.7, 132.9, 127.7, 123.8, 71.51, 60.2, 40.1, 17.6, 14.2$ ppm.



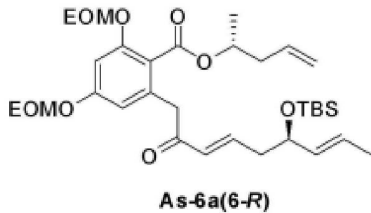
[0298]

[0299] **보호된 알돌 부가물 TBS-R-As-4의 합성.** 실온에서 건조 DMF (5.0 mL)내 알돌 부가물 **R-As-4** (163 mg, 0.814 mmol, 1.0 당량)의 용액에 이미다졸(72 mg, 1.053 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 교반 5분 후 TBSCl (147.2 mg, 0.976 mmol, 1.2 당량)을 첨가하였고 16시간 동안 교반하였다. 용매의 증발 후, 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 90/10 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 89% 수득물 (216 mg)의 보호된 알코올 **TBS-R-As-4**를 제공하였다. $R_f=0.82$ (80/20석유 에테르/EtOAc); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, 23°C) $\delta=6.99$ (dt, $J=15.0, 7.2\text{Hz}$, 1H); 6.46(dd, $J=15.0, 1\text{Hz}$); 5.76(m, 1H); 5.56(m, 1H); 4.25-4.11(m, 3H); 2.46-2.43(m, 2H); 1.73(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); 1.32(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); 0.91(s, 9H); 0.06(d, $J=7.6\text{Hz}$, 6H)ppm; ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz, 25°C) $\delta=166.4, 145.7, 133.7, 125.8, 123.1, 72.5, 60.1, 41.4, 25.8(\text{x}3), 25.6, 17.5, 14.2, -4.3, -4.8$ ppm.



[0300]

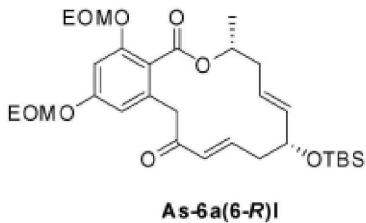
[0301] **웨인레브 아마이드 R-As-2의 합성.** 건조 THF (8.0 mL)내 보호된 알코올 **TBS-R-As-4**(215mg, 0.688mmol, 1.0당량)의 용액에, N,O-디메틸하이드록실아민 *하이드로클로라이드염*(100 mg, 1.032 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였고 이후 현탁액을 NaCl-얼음조로 -20°C 까지 냉각시켰다. 이후 반응 혼합물에 *i*-PrMgCl (1.376 mL, 2.752 mmol, 4.0 당량)을 점적하여 첨가하였고 그리고 반응물을 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ 용액 (10 mL)으로 퀴칭하기에 앞서 10분 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 펜탄 (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 소금물 (10 mL)로 세척하였고, 그리고 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 용매의 여과 및 증발 후, 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 80/20 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 93% 수득물 (200 mg)의 황색 오일로서 웨인레브 아마이드 **R-As-2**를 제공하였다. $R_f=0.34$ (80/20석유 에테르/EtOAc); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, 23°C) $\delta=6.99$ (dt, $J=15.2, 7.2\text{Hz}$, 1H); 6.46(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H); 5.65(m, 1H); 5.49(m, 1H); 4.22-4.181(m, 1H); 3.71(s, 3H); 3.26(s, 3H); 2.49-2.38(m, 2H); 1.70(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); 0.91(s, 9H); 0.067(d, $J=8.8\text{Hz}$, 6H)ppm. ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz, 25°C) $\delta=166.7, 144.1, 133.8, 125.7, 120.6, 77.2, 72.6, 61.6, 41.8, 32.3, 25.9, 18.1, 17.5, -4.3, -4.7$ ppm.



[0302]

[0303]

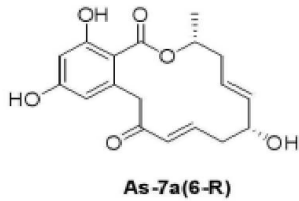
아실화 화합물 As-6a(6-R)의 합성: -78°C 에서 무수 THF (1.5 mL)내 에스테르 **As-1a**(79mg, 0.224mmol, 1.5당량)의 용액을 캐놀라를 통해 신선하게 제조된 LDA (0.352 M, 0.352 mmol, 2.2 당량)로 처리하였다. 25분 후, -78°C 에서 THF (1.5 mL)내 웨인레브 아미드 **R-As-2**(45mg, 0.144mmol, 1.0당량)의 용액을 주사기로 첨가하였다. 이후 결과적 혼합물을 20분 동안 교반하였고 그리고 반응물을 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ 용액의 첨가로 킨칭하였다. 23°C 까지 따뜻하게 하자마자, 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였고 그리고 결합된 유기층을 소금물 (30 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조시켰고 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (90/10 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 52% 수득률 (43 mg)의 황색 오일로서 **As-6a(6-R)**을 제공하였다. $R_f = 0.48$ (80/20 석유 에테르/EtOAc); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}, 23^{\circ}\text{C}) \delta = 6.93\text{--}6.86$ (m, 1H); 6.84 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.56(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H); 6.21(d, $J=16\text{Hz}$, 1H); 5.90–5.80(m, 1H); 5.64–5.55(m, 1H); 5.45(dd, $J=15.2, 6.4\text{Hz}$, 1H); 5.22(s, 2H); 5.21(s, 2H); 5.19–5.08(m, 3H); 4.20–4.15(m, 1H); 3.94(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H); 3.86(d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H); 3.75–3.71(m, 4H); 2.49–2.31(m, 4H); 1.70(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H); 1.32–1.21(m, 6H); 0.90(s, 9H); 0.05(d, $J=5.2\text{Hz}$, 6H)ppm. $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz}, 25^{\circ}\text{C}) \delta = 195.8, 167.1, 159.1, 156.3, 144.4, 134.9, 133.9, 133.7, 131.1, 126.0, 118.7, 117.6, 111.2, 102.5, 93.5, 93.0, 72.5, 71.0, 64.3, 53.4, 45.3, 41.7, 40.2, 29.7, 25.8$ (x 3), 19.4, 18.2, 17.5, 15.1, $-4.26, -4.78$ ppm.



[0304]

[0305]

화합물 As-6a(6-R)I의 합성: 톨루엔 (10.0 mL)내 **As-6a(6-R)**(140mg, 0.231mmol, 1.0당량)의 용액을 20분 동안 가스 제거하였고 80°C 까지 가열하였다. 그룹스 II 촉매 (10.0 mg, 11 μmol , 0.05 당량)를 첨가하였고 5시간 동안 80°C 에서 교반하였다. 23°C 에 이르기까지 냉각 후, 반응물을 12시간 동안 DMSO (57 μL , 촉매에 대해 60 당량)로 처리하였다. 이후 혼합물을 실리카 패드를 통하여 통과시켰고, 석유 에테르/EtOAc 1:1 그리고 이후 1:2로 세척하였다. 결합된 여과물을 감압 하에 농축시켰고 그리고 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (90/10 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 65% 수득률 (84 mg)의 **As-6a(6-R)I**를 제공하였다. $R_f = 0.28$ (80/20 석유 에테르/EtOAc) $^1\text{H}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}, 23^{\circ}\text{C}) \delta = 6.71$ (s, 1H), 6.54–6.49 (m, 2H), 5.92 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 5.41–5.28(m, 2H), 5.15(s, 2H), 5.13–5.12(m, 3H), 4.01–3.99(m, 1H); 3.96(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 3.70–3.62(m, 4H), 3.46(d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 2.40–2.21(m, 4H), 1.37(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.20–1.13(m, 6H), 0.81(s, 9H), -0.00 (s, 3H), -0.02 (s, 3H)ppm. $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz}, 25^{\circ}\text{C}) \delta = 197.5, 167.7, 159.1, 156.2, 145.7, 136.1, 134.9, 131.2, 127.7, 118.3, 109.5, 102.2, 93.4, 93.0, 73.1, 71.1, 64.5, 64.4, 44.2, 40.9, 39.4, 25.8$ (x 3), 20.2, 18.1, 15.0 (x 2), $-4.37, -4.75$ ppm.



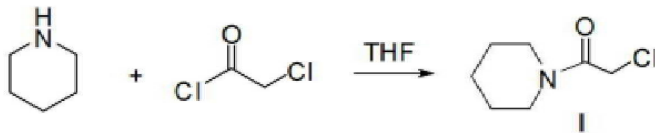
[0306]

[0307]

As-7a(6-R)의 합성. 이소프로판올 (1.0 mL)내 As-6a(6-R)I(10.0mg,0.017mmol,1.0당량)의 용액에 설폰산 수지 (33.6 mg, 0.102 mmol, 6.0 당량, 3.0 mmol/g)를 첨가하였고 이후 현탁액을 16시간 동안 40℃에서 가열하였다. 이후 반응 혼합물을 여과시켰고 그리고 수지를 CH₂Cl₂(5.0mL)및 MeOH (5.0 mL)로 행구었다. 감압 하에 용매의 제거 후, 잔여물을 예비 TLC로 정제하여 55 % 수득물 (3.1 mg)의 As-7a(6-R)을 제공하였다. R_f =0.22(60/40EtOAc/석유 에테르)¹H(CDCl₃,400MHz,23℃) δ=11.2(s,1H), 9.07(s,1H), 6.65-6.57(m,1H), 6.19-6.17(m,2H), 5.77(d,J=16.0Hz,1H), 5.43-5.36(m,1H), 5.28-5.21(m,2H), 4.29-4.28(m,1H), 3.92(d,J=16.8Hz,1H), 3.86(d,J=16.8Hz,1H), 2.53(ddd,J=11.6,7.2,4Hz,1H), 2.38-2.32(m,1H), 2.25-2.22(m,1H), 2.17-2.09(m,1H), 1.16(d,J=6.4Hz,3H)ppm, 한 가지 OH 신호는 가시적이지 않다. ¹³CNMR(CDCl₃,100MHz,25℃) δ=196.7,176.0,165.8,163.0,144.9,141.2,137.6,132.5,125.1,113.2,106.6,102.7,72.8,72.1,48.3,40.7,37.1,18.6ppm.

[0308]

하이드록실 아민 As-8의 합성을 위한 일반적인 절차:

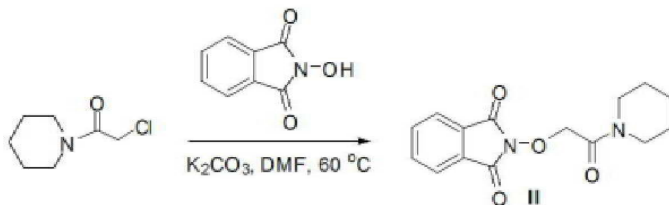


[0309]

[0310]

화합물 I의 합성: THF (1000 mL)내 피페리딘 (51.9 ml, 525 mmol, 2.1 당량)의 용액에 클로로아세트 클로라이드 (19.9 ml, 250 mmol, 1.0 당량)를 질소 조건 하에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 23℃까지 따뜻하게 하였고, 그리고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl용액으로부터 EA (2 x 500 ml)로 추출하였고, 결합된 유기층을 소금물 (300 mL)로 세척하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압 하에 여과 및 증발 후, 얻은 미정제 생성물 (36.4g, 90%)을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 바로 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃,400MHz,25℃) δ 4.06 (s, 2H), 3.54 (t, J=5.5Hz,2H),3.43(t,J=5.2Hz,2H),1.70-1.60(m,4H),1.60-1.51(m,2H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃,100MHz,25℃)164.9,47.5,43.4,41.3,26.4,25.5,24.4ppm.

[0311]

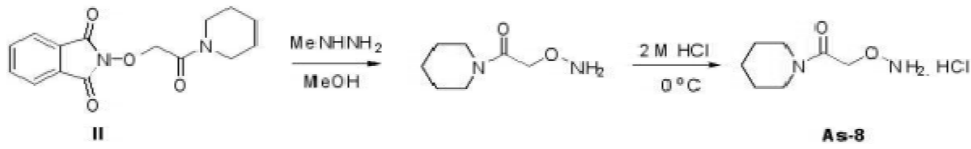


[0312]

화합물 II의 합성: DMF (600 mL)내 N-하이드록시프탈이미드 (44.0 g, 270 mmol, 1.2 당량)의 용액에, K₂CO₃(46.6g,337mmol,1.5당량)을 부분적으로 첨가하여, 다량의 고형물을 형성하였다. 이후 DMF (50 mL)내 I (36.4 g, 225 mmol, 1.0 당량)의 용액을 주사기로 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 60-65℃까지 가열하였다. 감압 하에 용매를 증발시켰고, 그리고 얻은 잔여물을 CH₂Cl₂ 및 포화 NH₄Cl용액으로부터 추출하였고, 결합된 유기층을 소금물로 세척하였고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 증발 동안에 침전된 바람직한 생성물은, 여과 후, 70% 수득률의 백색 고형물로서 II를 제공하였다. ¹H NMR (CDCl₃,400MHz,25℃) δ 7.86-7.71 (m, 4H), 4.84 (s, 2H), 3.63 (t, J=5.3Hz,2H), 3.57(t,J=5.4Hz,2H), 1.74-1.65(m,4H), 1.65-1.57(m,2H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃,100MHz,25

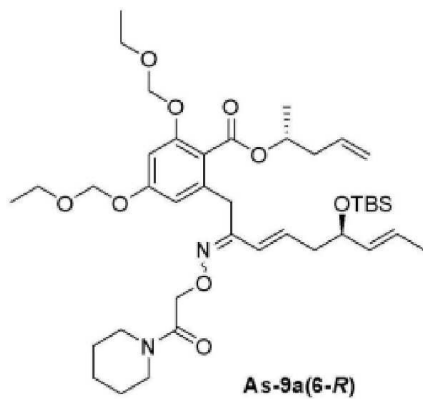
°C)164.0,163.0(x2), 134.7(x2), 128.8(x2), 123.7(x2), 75.9, 46.9, 43.1, 26.3, 25.3, 24.5ppm.

[0313] **하이드록실 아민 As-8의 합성**



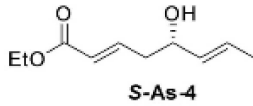
[0314]

[0315] MeOH (270 mL)내 II (38.9 g, 135 mmol, 1.0 당량)의 현탁액에 MeNHNH₂(7.55mL,142mmol,1.05당량)을 0°C에서 주사기로 첨가하였다. 반응물을 23°C까지 따뜻하게 하였고 그리고 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰고, 물 (150mL)를 첨가하였고 그리고 고형물을 여과시켰다 물의 제거 후, 미정제 생성물을 MeOH (150 mL)에서 재용해시켰고, 농축된 HCl (25.0 ml, 12 mmol/mL, 2.0 당량)을 0°C에서 점적하여 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, 용매를 증발시켰고 그리고 얻은 잔여물을 MeOH 및 에테르로부터 재결정화하여 73% 수득물 (20.2 g)의 백색 고형물을 제공하였다. ¹HNMR(CDCl₃,400MHz,25°C) δ 4.89(bs,4H), 3.60(t,J=5.4Hz,2H), 3.34(t,J=5.4Hz,2H), 1.77-1.68(m,2H),1.68-1.56(m,4H)ppm. ¹³CNMR(CD₃OD,100MHz,25°C)167.4, 71.5, 46.6, 44.0, 27.3, 26.6, 25.3ppm.



[0316]

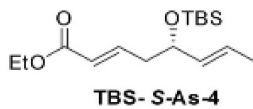
[0317] **옥심 As-9a(6-R)의 합성.** N₂조건 하에 45°C에서 피리딘 (3.0 mL)내 As-6a(6-R)(53mg,0.090mmol,1.0당량)의 교반된 용액에, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 As-8(53mg,0.270mmol,3.0당량)을 48시간에 걸쳐 두 부분으로 첨가하였다. 그 시간 후, 피리딘을 증발시켰고 이후 CH₂Cl₂(30mL)에서 잔여물을 용해시켰고, 포화 NH₄Cl_{aq}(10.0mL)으로 세척하였고 그리고 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압 하에 용매의 여과 및 증발, 그 다음 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 60/40 내지 50/50 구배, 석유 에테르/EtOAc)는 1:1 비율의 E/Z 이성질체 혼합물로서 75% 수득물 (50 mg)의 바람직한 화합물 As-9a(6-R)(무색 오일)을 제공하였다. R_f = 0.36 (50/50 석유 에테르/EtOAc); ¹HNMR(CDCl₃,400MHz,23°C) δ = 6.79-6.75 (m, 3H); 6.56 (d, J=2.0Hz,1H); 6.44(d,J=2.0Hz,1H); 6.19-6.12(m,2H); 6.07-6.00(m,1H); 5.91-5.81(m,2H); 5.26-5.21(m,6H); 5.21-5.12(m,12H); 4.78(s,2H); 4.75(s,2H); 4.06-4.01(m,2H); 3.88(s,4H); 3.76-3.66(m,8H); 3.60-3.54(m,4H); 3.45(m,2H); 3.31-3.29(m,2H); 2.42-2.21(m,8H); 1.63-1.44(m,20H); 1.37-1.34(m,6H); 1.26-1.20(m,12H); 0.85(s,18H); -0.02(m,12H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃,100MHz,25°C) δ = 167.28, 167.24, 167.0, 166.7, 159.1, 158.8, 157.2, 155.55, 155.51, 154.5, 138.2, 137.6, 136.1, 134.2, 133.9, 133.8, 133.77, 133.75, 128.1, 125.4, 120.5 (x 2), 118.4, 118.3, 117.8, 117.7, 109.3, 109.03, 101.5, 101.4, 93.4 (x 2), 93.2, 93.1, 73.2, 73.0, 72.9, 72.5, 71.0 (x 2), 64.3 (x 2), 64.2 (x 2), 46.1, 46.0, 42.9, 42.7, 42.4 (x 2), 40.2 (x 2), 34.1 (x 2), 28.0 (x 2), 26.4, 26.3, 25.5 (x 3), 25.4 (x 3), 24.6, 24.5, 19.6, 19.5, 18.2, 18.1, 17.5, 17.3, 15.1 (x 2), 15.0 (x 2), -4.38, -4.40, -4.81 (x 2) ppm.



[0322]

[0323]

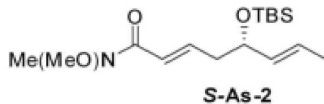
거울상이성질체적으로 순수한 알돌 부가물 S-As-4의 합성. 화염 건조 25 ml 두 개 목 둥근 바닥 플라스크를 (S,S)-덴마크 촉매(8.5 mg, 0.01 mmol, 0.01%), 크로톤알데하이드 (85 μ l, 1.0 mmol, 1.0 당량), TBAI (73 mg, 0.2 mmol, 20%) 및 5.0 mL의 건조 CH_2Cl_2 로 충전하였다. 이 용액을 건조 얼음-아세톤 조로 -78°C 에 이르기 까지 냉각시켰다. 교반 5분 후 SiCl_4 (123 μ l, 1.1mmol, 1.1당량)를 점적하여 첨가하였고, 그리고 용액을 추가로 5 분 동안 교반하였다. 이 용액에, 깨끗한 실릴케텐 아세탈 As-3(458mg, 2.0mmol, 2.0당량)을 5분에 걸쳐 점적 방식으로 첨가하였다. 30분 후, 2.0 mL의 건조 메탄올내 Et_3N (459 μ l, 3.3mmol, 3.3당량)을 -78°C 에서 캐놀라로 첨가 하였고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였고, 이후 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (10mL)으로 퀴칭하였고, 그리고 1시간 동안 더 계속 교반하였다. 이후 혼합물을 CH_2Cl_2 (3x30mL)로 추출하였고 그리고 결합된 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 감압 하 용매의 여과 및 증발 그 다음 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 80/20 석유 에테르/EtOAc)는 52% 수득물 (103 mg)의 황색 오일로서 바람직한 화합물 **S-As-4**를 제공하였다. $R_f=0.18$ (80/20석유 에테르/EtOAc); ^1H (CDCl_3 , 400MHz, 23°C) $\delta=6.99$ (dt, $J=15.0, 7.2\text{Hz}$, 1H); 6.46(dd, $J=15.0, 1.6\text{Hz}$, 1H); 5.76(m, 1H); 5.56(m, 1H); 4.25-4.11(m, 3H); 2.46-2.43(m, 2H); 1.73(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); 1.32(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)ppm, OH 신호는 가시적이지 않다. ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz, 25°C) $\delta=166.3$, 144.7, 132.9, 127.7, 123.8, 71.5, 60.2, 40.1, 17.6, 14.2ppm.



[0324]

[0325]

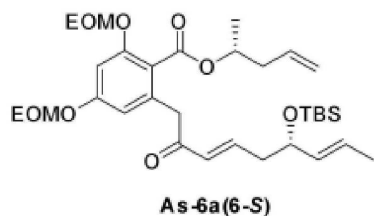
보호된 알돌 부가물 TBS-S-As-4의 합성. 건조 DMF (5.0 mL)내 **S-As-4** (173.5 mg, 0.867 mmol, 1.0 당량)의 용액에, 이미다졸(94.45 mg, 1.387 mmol, 1.5 당량)을 실온에서 첨가하였다. 교반 5분 후 TBSCl (196 mg, 1.3 mmol, 1.3 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 용매의 증발 후, 잔여 물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 90/10 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 97% 수득물 (252 mg)의 **TBS-S-As-4**를 제공하였다. $R_f=0.82$ (80/20석유 에테르/EtOAc); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, 23°C) $\delta=6.99$ (dt, $J=15.0, 7.2\text{Hz}$, 1H); 6.46(dd, $J=15.0\text{Hz}$, 1H); 5.76(m, 1H); 5.56(m, 1H); 4.25-4.11(m, 3H); 2.46-2.43(m, 2H); 1.73(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); 1.32(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); 0.91(s, 9H); 0.06(d, $J=7.6\text{Hz}$, 6H)ppm. ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz, 25°C) $\delta=166.4$, 145.7, 133.7, 125.8, 123.1, 72.5, 60.1, 41.4, 25.7, 18.1, 17.5, 14.2, -2.9, -4.3, -4.8ppm.



[0326]

[0327]

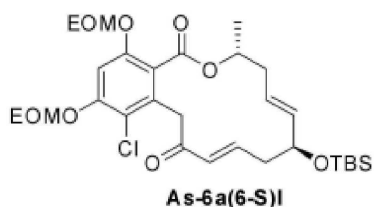
웨인레브 아마이드 S-As-2의 합성. 건조 THF (5.0 mL)내 **TBS-S-As-2**(252mg, 0.846mmol, 1.0당량)의 용액에, N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드염 (123.7 mg, 1.268 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였고 이후 이 현탁액을 NaCl-얼음조로 -20°C 까지 냉각시켰다. 이후 반응 혼합물에 *i*-PrMgCl (1.692 mL, 3.384 mmol, 4.0 당량)을 점적하여 첨가하였고 그리고 반응물을 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ (10mL)으로 퀴칭하기에 앞서 10분 동안 교반하였다. 이후, 반응물을 헥산 (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 결합된 유기층을 소금물 (10 mL)로 세척하였고, 그리고 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 휘발물의 여과 및 증발 후, 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 80/20 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 82% 수득물 (216 mg)의 황색 오일로서 웨인레브 아마이드 **S-As-2**를 제공하였다. $R_f=0.34$ (80/20석유 에테르/EtOAc); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, 23°C) $\delta=6.99$ (dt, $J=15.2, 7.2\text{Hz}$, 1H); 6.46(d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H); 5.65(m, 1H); 5.49(m, 1H); 4.22-4.181(m, 1H); 3.71(s, 3H); 3.26(s, 3H); 2.49-2.38(m, 2H); 1.70(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); 0.91(s, 9H); 0.07(d, $J=8.8\text{Hz}$, 6H)ppm. ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz, 25°C) $\delta=166.7$, 144.1, 133.8, 125.7, 120.6, 77.2, 72.6, 61.6, 41.8, 32.3, 25.9, 18.1, 17.5, -4.3, -4.7 ppm.



[0328]

[0329]

화합물 As-6a(6-S)의 합성. -78℃에서 무수 THF (1.5 mL)내 에스테르 **As-1a**(84mg, 0.234mmol, 1.5당량)의 용액을 캐놀라를 통해 신선하게 제조된 LDA (0.352 M, 0.352 mmol, 2.2 당량)로 처리하였다. 30분 후, -78℃에서 THF (1.5 mL)내 웨인레브 아마이드 **S-As-2** (50 mg, 0.160 mmol, 1 당량)의 용액을 주사기로 첨가하였다. 이후 결과적 혼합물을 25분 동안 교반하였고 그리고 반응물을 포화 NH₄Cl_{aq} 용액의 첨가로 퀀칭하였다. 23℃까지 따뜻하게 하자마자, 반응 혼합물을 EtOAc (2x30 mL)로 추출하였고, 그리고 결합된 유기층을 소금물 (30 mL)로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시켰고, 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (90:10 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 69% 수득률 (64.5 mg)의 황색 오일로서 **As-6a(6-S)**를 제공하였다. R_f=0.48(80/20석유 에테르/EtOAc); ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz, 23℃) δ = 6.93-6.84 (m, 2H); 6.52 (s, 1H); 6.21 (d, J=16Hz, 1H); 5.9-5.8(m, 1H); 5.6-5.4(m, 1H); 5.4-5.3(m, 1H); 5.3(s, 4H); 5.3-5.1(m, 3H); 4.2-4.1(m, 1H); 3.9-3.7(m, 2H); 3.8-3.7(m, 4H); 2.5-2.3(m, 4H); 1.7(d, J=6.4Hz, 3H); 1.32-1.19(m, 10H); 0.89(s, 9H); 0.05(d, J=5.2Hz, 6H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃, 100MHz, 23℃) δ = 195.8, 167.1, 159.0, 156.3, 144.5, 134.9, 133.9, 133.8, 133.6, 131.1, 125.9, 117.5, 111.2, 102.5, 93.5, 93.0, 72.5, 71.0, 64.4, 64.3, 45.3, 41.7, 40.2, 25.8, 19.4, 18.1, 17.5, 15.1, 15.0, 14.9, -4.30, -4.34, -4.8 ppm.



[0330]

[0331]

화합물 As-6a(6-S)I의 합성: 톨루엔 (1.0 mL)내 **As-6a(6-S)**(28.4mg, 0.048mmol, 1.0당량)의 용액을 20분 동안 가스 제거하였고 그리고 80℃까지 가열하였다. 그립스 II 촉매 (2.0 mg, 24 μmol, 0.05 당량)를 첨가하였고 5시간 동안 80℃에서 교반하였다. 23℃에 이르기까지 냉각 후, 반응물을 24시간 동안 DMSO (11 μL, 촉매에 대해 60 당량)로 처리하였다. 혼합물을 실리카 패드를 통하여 통과시켰고, 50/50 석유 에테르/EtOAc로 세척하였고 이후 25/75로 세척하였다. 결합된 여과물을 감압 하에 농축시켰고 그리고 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (90/10 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 44.4% 수득률 (10.2 mg)의 **As-6a(6-S)I**를 제공하였다. R_f =0.28(80/20석유 에테르/EtOAc) ¹H(CDCl₃, 400MHz, 23℃) δ = 6.77 (s, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.96 (d, J=16.0Hz, 1H), 5.66-5.61(m, 1H), 5.47-5.42(m, 1H), 5.23-5.19(m, 5H), 4.38-4.37(m, 1H), 4.08(d, J=14.8Hz, 1H), 3.77-3.69(m, 4H), 3.51(d, J=14.8Hz, 1H), 2.45-2.30(m, 4H), 1.43(d, J=6.0Hz, 3H), 1.28-1.21(m, 6H), 0.89(s, 9H), 0.05(s, 6H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃, 100MHz, 25℃) δ = 197.5, 167.7, 159.1, 156.2, 145.7, 136.1, 134.9, 131.2, 127.7, 118.3, 109.5, 102.2, 93.4, 93.0, 73.1, 71.1, 64.5, 64.4, 44.2, 40.9, 39.4, 25.8 (x 3), 20.2, 18.1, 15.0 (x 2), -4.37, -4.75 ppm.

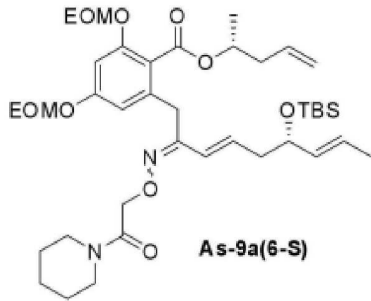


[0332]

[0333]

As-7a(6-S)의 합성. 이소프로판올 (1.0 mL)내 **As-6a(6-S)I**(12.2mg, 0.021mmol, 1.0당량)의 용액에, 설펜산 수지

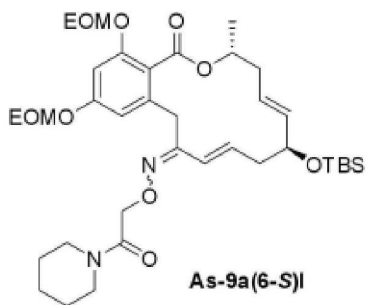
(41 mg, 0.126 mmol, 6.0 당량, 3.0 mmol/g)를 첨가하였고 그리고 현탁액을 16시간 동안 40℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고 그리고 수지를 CH₂Cl₂(5.0mL) 및 MeOH (5.0 mL)로 행구었다. 감압 하에 용매의 제거 후, 잔여물을 예비 TLC로 정제하여 57% 수득물 (5.1 mg,)의 **As-7a(6-S)**를 제공하였다. R_f = 0.24(40/60석유 에테르/EtOAc)¹H(CDCl₃,400MHz,25℃) δ = 11.4 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 6.58-6.50 (m, 1H), 6.21-6.19 (m, 2H), 5.73 (d, J=15.6Hz,1H), 5.39-5.33(m,1H), 5.21-5.13(m,2H), 4.15-4.10(m,1H), 4.01(d,J=16.8Hz,1H), 3.55(d,J=16.8Hz,1H), 2.60-2.53(m,1H), 2.41-2.35(m,1H), 2.21-2.18(m,1H), 2.17-2.14(m,1H), 1.18(d,J=6.4Hz,3H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃,100MHz,23℃) δ = 196.6, 171.2, 166.4, 163.2, 144.3, 141.2, 137.6, 131.7, 125.7, 113.1, 106.3, 102.9, 73.2, 72.5, 49.0, 40.8, 37.1, 18.2 ppm.



[0334]

[0335]

개쇄 옥심 As-9a(6-S)의 합성. N₂하에 45℃에서 피리딘 (5.0 mL)내 **As-6a(6-S)**(64mg,0.108mmol,1.0당량)의 교반된 용액에, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 **As-8**(64mg,0.233mmol,2.0당량)을 24시간에 걸쳐 두 부분으로 첨가하였다. 피리딘의 증발 후, CH₂Cl₂(30mL)에서 잔여물을 용해시켰고, 포화 NH₄Cl_{aq}(10mL)으로 세척하였고 그리고 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압 하에 용매의 여과 및 증발 후, 그 다음 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 60/40 내지 50/50 구배, 석유 에테르/EtOAc)는 1/1 비율의 E/Z 이성질체 혼합물로서 75% 수득물 (56 mg)의 바람직한 화합물 **As-9a(6-S)**(무색 오일)를 제공하였다. R_f = 0.36 (50/50 석유 에테르 /EtOAc); ¹HNMR(CDCl₃,400MHz,23℃) δ = 6.79-6.78 (m, 3H); 6.55 (d, J=2.0Hz,1H); 6.44(d,J=2.0Hz,1H); 6.19-6.11(m,2H); 6.07-5.09(m,1H); 5.91-5.81(m,2H); 5.50-5.23(m,6H); 5.21-5.10(m,11H); 4.78(d,J=12.4Hz,4H); 4.06-4.01(m,2H); 3.9-3.82(m,4H); 3.76-3.66(m,8H); 3.60-3.53(m,4H); 3.45-3.43(m,2H); 3.31-3.29(m,2H); 2.53-2.23(m,8H); 1.63-1.44(m,20H); 1.37-1.20(m,18H); 0.85(s,18H); -0.01-0.03(m,12H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃,100MHz,23℃) δ = 167.2, 166.9, 166.7 (x 2), 159.1, 158.8, 157.2, 155.5, 154.5, 154.2, 138.2, 137.6, 136.1, 134.1, 133.9, 133.8, 133.75, 133.72, 128.1, 125.4, 120.5 (x 2), 117.75, 117.7, 109.3, 109.0, 101.5, 101.4, 93.4 (x 2), 93.2, 93.1, 73.2, 72.9, 72.8, 72.5, 71.0, 70.9, 64.3 (x 2), 64.2 (x 2), 46.0, 45.9, 42.9, 42.8, 42.7, 42.3, 40.2 (x 2), 34.1 (x 2), 27.9 (x 2), 26.4, 26.3, 25.8 (x 3), 25.7(x 3), 25.5, 25.4, 24.54, 24.5, 19.6, 19.5, 18.2, 18.1, 17.5, 17.4, 15.1 (x 2), 15.0 (x 2), -4.3, -4.4, -4.8 (x 2) ppm.

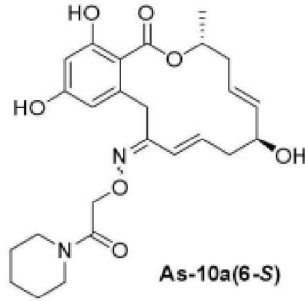


[0336]

[0337]

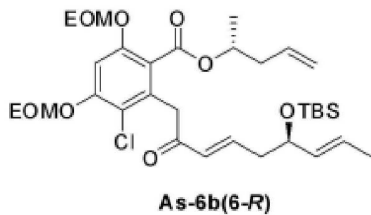
보호된 포코옥심 As-9a(6-S)I의 합성: N₂의 증기 하에, 무수 CH₂Cl₂(7.0mL)내 개쇄 옥심 **As-9a(6-S)**(50mg,0.067mmol,1.0당량)의 용액을 환류로 가열하였다. 이 용액에 1.0 mL의 CH₂Cl₂ 내 그립스 II 촉매 (0.2 mol %, 11.4 mg)을 첨가하였고, 그리고 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온까지 냉각시킨 후 그 다음

셀라이트의 패드에 걸쳐 여과시켜 촉매를 제거하였다. 감압 하에 용매의 증발 후, 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 50/50 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여, 1/1 비율의 E/Z 이성질체 혼합물로서 83% 수득물 (39 mg)의 바람직한 화합물 **As-9a(6-S)I**(무색 오일)을 제공하였다. $R_f = 0.31$ (60/40 EtOAc/석유 에테르); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}, 23^\circ\text{C}) \delta = 6.73\text{--}6.69$ (m, 4H); 6.06 (bs, 1H); 6.12-6.07 (m, 1H); 6.05-5.99 (m, 2H); 5.67-5.60 (m, 2H); 5.48 (bs, 1H); 5.44 (bs, 1H); 5.23 (bs, 8H); 4.86 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H); 4.81(d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H); 4.36-4.32(m, 2H); 3.75-3.70(m, 8H); 3.65-3.56(m, 4H); 3.48-3.38(m, 4H); 2.46-2.24(m, 8H); 1.67-1.59(m, 12H); 1.46(d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H); 1.30-1.20(m, 20H); 0.88(s, 18H); 0.042(s, 12H)ppm.



[0338]

[0339] **포코옥심 As-10a(6-S)의 합성.** 메탄올 (2.0 mL)내 **As-9a(6-S)I**(20.0mg, 0.021mmol, 1.0당량)의 용액에, 설펜산 수지(111 mg, 0.34 mmol, 10 당량, 3.0 mmol/g)를 첨가하였고 16시간 동안 실온에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고 이후 수지를 CH_2Cl_2 (5.0mL) 및 MeOH (5.0 mL)로 행구었다. 감압 하에 용매의 제거 후, 잔여물을 HPLC (50분 이내 물 내 20-80% CH_3CN 구배, 유속: 2 mL/분, DiscoveryR HS C18, 5 μm , 5 cm x 10.0 mm)로 정제하여 포코옥심 **As-10a(6-S)**(Z-이성질체: 2.4 mg; E-이성질체: 2.8 mg)를 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (Z-이성질체, MeOD- d_4 , 400 MHz) $\delta = 6.70$ (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.13-6.04 (m, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.64 (dd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 1H), 5.33-5.27 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.14-4.13 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 6H), 1.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (MeOD- d_4 , 100MHz, 25 $^\circ\text{C}$) $\delta = 170.0, 169.7, 162.4, 157.2, 142.0, 140.0, 136.8, 126.9, 121.0, 108.9, 102.3, 72.8, 72.6, 72.4, 64.7, 47.2, 44.2, 40.5, 39.2, 35.2, 27.4, 26.7, 25.4, 25.2, 19.6$ ppm. $^1\text{H NMR}$ (E-이성질체, CDCl_3 , 400MHz) $\delta = 6.22$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.19(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.05-5.99 (m, 1H), 5.91 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 5.46 (dd, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.83 (d, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), 3.61-3.51 (m, 4H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.71-1.70 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 6H), 1.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (MeOD, 100MHz, 25 $^\circ\text{C}$) $\delta = 171.0, 169.4, 162.6, 159.7, 140.9, 137.0, 135.8, 127.8, 126.8, 109.6, 102.3, 72.8, 72.7, 72.74, 64.7, 47.3, 44.2, 40.3, 39.1, 30.2, 27.5, 26.7, 25.4, 25.2, 19.5$ ppm.

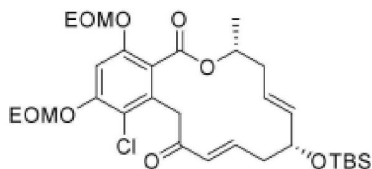


[0340]

[0341] **화합물 As-6b(6-R)의 합성:** -78 $^\circ\text{C}$ 에서 무수 THF (2.0 mL)내 에스테르 **As-1b**(144mg, 0.372mmol, 1.5당량)의 용액을 캐놀라를 통해 신선하게 제조된 LDA (0.545 M, 0.545 mmol, 2.2 당량)로 처리하였다. 25분 후, -78 $^\circ\text{C}$ 에서 THF (1.5 mL)내 웨인레브 아마이드 **R-As-2**(70mg, 0.224mmol, 1.0당량)의 용액을 주사기로 첨가하였다. 이후 결과적 혼합물을 25분 동안 교반하였고 그리고 반응물을 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ 용액의 첨가로 퀀칭하였다. 23 $^\circ\text{C}$ 까지 따뜻하게 하자마자, 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였고, 그리고 결합된 유기층을 소금물 (30 mL)로

세척하였고, Na₂SO₄로 건조시켰고, 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (90/10 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 64% 수득물 (89 mg)의 황색 오일로서 As-6b(6-R)을 제공하였다. R_f = 0.48 (70/30 석유 에테르/EtOAc); ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz, 23°C) δ = 7.08 (s, 1H); 6.93-6.85 (m, 1H); 6.17 (d, J=15.6Hz, 1H); 5.82-5.71(m, 1H); 5.61-5.52(m, 1H); 5.42(dd, J=15.6, 6.4Hz, 1H); 5.27(s, 2H); 5.17(s, 2H); 5.14-5.02(m, 3H); 4.18-4.14(m, 1H); 4.02(s, 2H); 3.74-3.68(m, 4H); 2.37-2.30(m, 4H); 1.66(d, J=6.4Hz, 3H); 1.25-1.18(m, 9H); 0.86(s, 9H); 0.021(d, J=8.4Hz, 6H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃, 400MHz, 25°C) δ = 194.3, 166.5, 154.5, 153.8, 144.4, 133.75, 133.72, 132.7, 131.0, 126.0, 120.4, 117.7, 117.6, 102.9, 93.9, 93.7, 72.5, 72.4, 64.6, 64.4, 42.7, 41.7, 40.1, 25.2 (x 3), 19.4, 18.2, 17.5, 15.03, 15.0, -4.23, -4.76 ppm.

[0342]

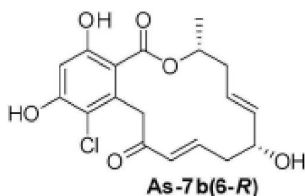


As-6b(6-R)I

[0343]

[0344]

화합물 As-6b(6-R)I의 합성. 톨루엔 (1.0 mL)내 As-6b(6-R)(34mg, 0.054mmol, 1.0당량)의 용액을 20분 동안 가스 제거하였고 80°C까지 가열하였다. 그룹스 II 촉매 (3.0 mg, 24 μmol, 0.05 당량)를 첨가하였고 5시간 동안 80°C에서 교반하였다. 23°C에 이르기까지 냉각 후, 반응물을 24시간 동안 DMSO (11 μL, 촉매에 대해 60 당량)로 처리하였다. 혼합물을 실리카 패드를 통하여 통과시켰고, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50/50로 세척하였고 이후 25/75로 세척하였다. 결합된 여과물을 감압 하에 농축시켰고 그리고 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (90/10 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 48% 수득물 (15.4 mg)의 As-6b(6-R)I를 제공하였다. R_f = 0.3(80/20석유 에테르/EtOAc) ¹H(CDCl₃, 400MHz, 23°C) δ = 7.11 (s, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 5.87 (d, J=15.6Hz, 1H); 5.47-5.39(m, 1H), 5.34(s, 2H), 5.33-5.31(m, 1H), 5.26(s, 2H), 5.18-5.14(m, 1H), 4.32-4.28(m, 1H), 4.03(d, J=17.2Hz, 1H), 3.86-3.67(m, 5H), 2.36-2.25(m, 4H), 1.36(d, J=6.8Hz, 3H), 1.30-1.23(m, 6H), 0.90(s, 9H), 0.07(s, 3H), 0.04(s, 3H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃, 100MHz, 23°C) δ = 195.6, 166.8, 154.6, 153.8, 143.6, 135.8, 132.8, 129.9, 126.2, 120.4, 117.8, 102.9, 93.9, 93.6, 72.6, 71.8, 64.8, 64.6, 44.6, 40.8, 39.0, 25.9 (x 3), 19.7, 18.1, 15.0 (x 2), -4.5, -4.8 ppm.



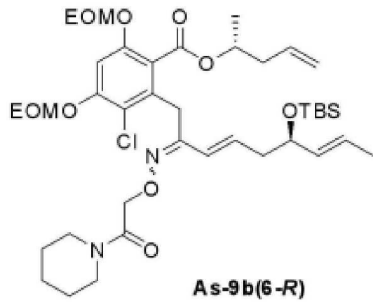
As-7b(6-R)

[0345]

[0346]

As-7b(6-R)의 합성. 이소프로판올 (1.0 mL)내 As-6b(6-R)I(11.2mg, 0.0188mmol, 1.0당량)의 용액에, 설폰산 수지 (37.0 mg, 0.1128 mmol, 6.0 당량, 3.0 mmol/g)를 첨가하였고 그리고 현탁액을 16시간 동안 40°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고 그리고 수지를 CH₂Cl₂(5.0mL) 및 MeOH (5.0 mL)로 행구었다. 감압 하에 용매의 제거 후, 잔여물을 예비 TLC (60/40 EtOAc/ 석유 에테르)로 정제하여 47% 수득물 (3.0 mg,)의 As-7b(6-R)을 제공하였다 R_f = 0.24(60/40EtOAc/석유 에테르); ¹H(CDCl₃, 400MHz, 23°C) δ=6.65-6.57(m, 1H), 6.39(s, 1H), 5.73(d, J=15.2Hz, 1H), 5.42-5.34(m, 1H), 5.27-5.21(m, 1H), 5.12-5.06(m, 1H), 4.12-4.11(m, 1H), 4.08(d, J=18Hz, 1H), 3.91(d, J=18Hz, 1H), 2.49-2.43(m, 2H), 2.24-2.16(m, 1H), 2.05-1.91(m, 1H), 1.18(d, J=6.4Hz, 3H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃, 100MHz, 25°C) δ = 198.7, 170.7, 163.1, 159.7, 145.2, 137.1, 131.7, 126.8, 116.6, 109.1, 104.0, 73.5, 73.2, 46.9, 41.0, 37.7, 30.7, 18.0p

pm.



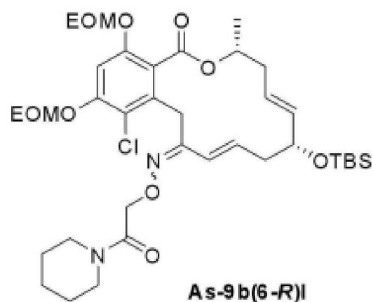
[0347]

[0348]

개쇄 옥심 As-9b(6-R)의 합성: N₂하에 45℃에서 피리딘 (3.0 mL)내 아실화 생성물 **As-6b(6-R)**(85mg, 0.136mmol)의 교반된 용액에, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 **As-8**(80mg, 0.408mmol)를 48시간에 걸쳐 두 부분으로 첨가하였다. 피리딘의 증발 후, CH₂Cl₂(30mL)에서 잔여물을 용해시켰고, 포화 NH₄Cl_{aq}(10mL)으로 세척하였고 그리고 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압 하에 용매의 여과 및 증발, 그 다음 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 60/40 내지 50/50 구배, 석유 에테르/EtOAc)는 53% 결합 수득물(41 mg)의 바람직한 화합물 **As-9b(6-R)**(무색 오일)을 제공하였다. 더욱 극성인 이성질체 (21 mg, 무색 오일) *R*_f=0.37(50/50석유 에테르/EtOAc); ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz, 23℃)(Z)-옥심 δ = 7.06 (s, 1H); 6.81 (d, *J*=16Hz, 1H); 6.29(m, 1H); 5.86-5.76(m, 1H); 5.31(s, 2H); 5.21(s, 2H); 5.15-5.07(m, 3H); 4.59(s, 2H); 4.16(m, 1H); 3.86(s, 2H); 3.89-3.73(m, 4H); 3.51(m, 2H); 3.32(m, 2H); 2.38-2.28(m, 4H); 1.70(d, *J*=6.4Hz, 3H); 1.68-1.48(m, 8H); 1.32-1.22(m, 12H); 0.90(s, 9H); 0.10(d, *J*=8.4Hz, 6H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃, 400MHz, 25℃) δ = 166.9, 166.4, 154.1, 153.2, 152.6, 136.0, 134.4, 134.0, 133.7, 125.6, 121.0, 120.8, 117.78, 117.7, 102.6, 94.0, 93.8, 73.07, 73.03, 71.2, 64.7, 64.6, 46.4, 42.9, 42.5, 40.1, 32.6, 26.4, 25.8(x3), 24.6, 19.3, 18.2, 17.57, 17.55, 15.06, -4.23, -4.77ppm.

[0349]

더 적은 극성인 이성질체 (20 mg, 무색 오일) *R*_f=0.48(50/50석유 에테르/EtOAc); ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz, 23℃)(E)-옥심 δ = 7.08 (s, 1H); 6.15-6.08 (m, 1H); 5.86-5.76 (m, 2H); 5.61-5.50 (m, 2H); 5.31 (s, 2H); 5.21 (s, 2H); 5.19-5.11 (m, 3H); 4.69 (s, 2H); 4.01-3.88 (m, 2H); 3.79-3.71 (m, 4H); 3.58-3.55 (m, 2H); 3.41-3.39 (m, 2H); 2.49-3.32 (m, 2H); 2.25-2.12 (m, 2H); 1.65-1.53 (m, 10H); 1.34-1.23 (m, 9H); 0.88 (s, 9H); -0.034 (d, *J*=8.4Hz, 6H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃, 400MHz, 23℃) δ = 166.9, 166.4, 154.1, 153.2, 152.6, 136.0, 134.4, 134.0, 133.7, 125.6, 121.0, 120.8, 117.78, 117.7, 102.6, 94.0, 93.8, 73.07, 73.03, 71.2, 64.7, 64.6, 46.4, 42.9, 42.5, 40.1, 32.6, 26.4, 25.8 (x 3), 24.6, 19.3, 18.2, 17.57, 17.55, 15.06, -4.23, -4.77 ppm.

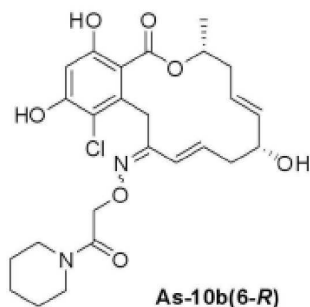


[0350]

[0351]

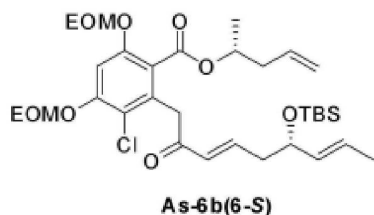
보호된 포코옥심 As-9b(6-R)I의 합성. N₂의 스트림 하에 가스 제거된 톨루엔 (3.5 mL)내 **As-9b(6-R)**(50.0mg, 0.066mmol)의 용액을 80℃까지 가열하였다. 이 용액에 그룹스 II 촉매 [2 x (0.05 mol %, 3.0 mg)]를 첨가하였고 그리고 혼합물을 8시간 동안 가열하였다. 용액을 실온까지 냉각하였고 이후 DMSO (31.0 μl, 촉매에 대해 60 당량)를 첨가하였다. 결과적 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였고, 이후 셀라이트의 패드에 걸쳐 여과시켜 촉매를 제거하였다. 감압 하에 용매의 증발 후, 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 석

유 에테르/EtOAc, 50/50)로 정제하여, 1/1 비율의 E/Z 이성질체 혼합물로서 63% 수득물 (31 mg)의 바람직한 화합물 **As-9b(6-R)I**(무색 오일)를 제공하였다. $R_f=0.36$ (50/50석유 에테르/EtOAc); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}, 23^\circ\text{C}) \delta = 7.05$ (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.59 (d, $J=16.4\text{Hz}$; 1H); 6.07-5.97(m, 3H); 5.31-5.28(m, 4H); 5.24-5.21(m, 4H); 5.12-5.08(m, 2H); 4.83-4.73(m, 4H); 4.28-4.23(m, 2H); 3.81-3.72(m, 8H); 3.60-3.56(m, 4H); 3.51-3.46(m, 4H); 2.41-2.07(m, 8H); 1.66-1.57(m, 12H); 1.46(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); 1.38(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); 1.30-1.21(m, 18H); 0.92(s, 18H); 0.04(s, 12H)ppm.



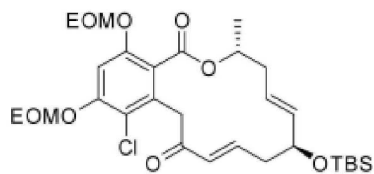
[0352]

[0353] **포코옥심 As-10b(6-R)의 합성.** 메탄올 (2.0 mL)내 **As-9b(6-R)I**(20.0mg, 0.021mmol, 1.0당량)의 용액에, 설폰산 수지 (111 mg, 0.34 mmol, 10 당량, 3.0 mmol/g)를 첨가하였고 16시간 동안 40°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고 그리고 수지를 CH_2Cl_2 (5.0mL) 및 MeOH (5.0 mL)로 행구었다. 감압 하에 용매의 제거 후, 잔여물을 HPLC (50분 이내 물 내 20-80% CH_3CN 구배, 유속: 2 mL/분, DiscoveryR HS C18, 5 μm , 5 cm x 10.0 mm)로 정제하여 포코옥심 **As-10a(6-R)**(Z-이성질체: 2.4 mg; E-이성질체: 2.8 mg)을 제공하였다. $^1\text{H NMR}$ (아세톤- d_6 , 400MHz, 23°C) $\delta = 6.58$ (s, 1H); 6.08 (m, 1H); 5.59 (m, 1H); 5.41 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H); 5.27(m, 2H); 4.80(s, 2H); 4.29(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H); 4.22(m, 1H); 4.15(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H); 3.54(m, 4H); 2.56 (m, 1H); 2.32(m, 1H); 2.18(m, 2H); 1.66(m, 4H); 1.53(m, 2H); 1.40(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)ppm, 3 OH신호는 가시적이지 않다. $^{13}\text{CNMR}$ (아세톤- d_6 , 100MHz, 23°C) $\delta = 169.21, 167.1, 157.8, 155.1, 138.6, 137.5, 133.1, 126.8, 124.7, 123.6, 115.2, 103.6, 74.0, 72.9, 71.8, 46.8, 43.2, 41.1, 38.3, 35.7, 32.0, 27.3, 26.3, 25.2, 18.8$ ppm.



[0354]

[0355] **As-6b(6-S)의 합성:** -78°C에서 무수 THF (1.5 mL)내 에스테르 **As-1b**(108mg, 0.279mmol, 1.5당량)의 용액을 캐를라를 통해 신선하게 제조된 LDA (0.409 M, 0.409 mmol, 2.2 당량)로 처리하였다. 30분 후, -78°C에서 THF (1.5 mL)내 웨인레브 아마이드 **S-As-2**(58mg, 0.180mmol, 1.0당량)의 용액을 주사기로 첨가하였다. 이후 결과적 혼합물을 25분 동안 교반하였고 그리고 반응물을 포화 $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ 용액의 첨가로 퀀칭하였다. 23°C에 이르기까지 따뜻하게 하자마자, 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였고 그리고 결합된 유기층을 소금물 (30 mL)로 세척하였고, Na_2SO_4 로 건조시켰고, 여과 및 농축시켰다. 잔여물은 플래시 크로마토그래피 (90/20 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 62% 수득물 (69.4 mg)의 황색 오일로서 **As-6b(6-S)**를 제공하였다. $R_f=0.48$ (80/20석유 에테르/ EtOAc); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}, 23^\circ\text{C}) \delta = 7.13$ (s, 1H); 6.97-6.90 (m, 1H); 6.22 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H); 5.86-5.76(m, 1H); 5.64-5.57(m, 1H); 5.47(dd, $J=15.2, 6.8\text{Hz}$, 1H); 5.32(s, 2H); 5.22(s, 2H); 5.20-5.07(m, 3H); 4.23-4.18(m, 1H); 4.07(s, 2H); 3.80-3.71(m, 4H); 2.49-2.30(m, 4H); 1.71(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); 1.30-1.23(m, 9H); 0.90(s, 9H); 0.070(d, $J=8.4\text{Hz}$, 6H)ppm. $^{13}\text{CNMR}(\text{CDCl}_3, 100\text{MHz}, 23^\circ\text{C}) \delta = 194.3, 166.5, 154.5, 153.8, 144.4, 133.75, 133.70, 132.4, 131.0, 125.9, 120.4, 117.7, 117.6, 102.8, 93.8, 93.7, 72.5, 71.4, 64.6, 64.4, 42.7, 41.7, 40.1, 25.8$ (x 3), 19.4, 18.2, 17.5, 15.0, 14.97, -4.2, -4.7 ppm.

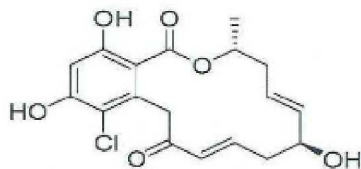


As-6b(6-S)I

[0356]

[0357]

화합물 As-6b(6-S)I의 합성: 톨루엔 (1.0 mL)내 As-6b(6-S)(34.0mg, 0.054mmol, 1.0당량)의 용액을 20분 동안 가스 제거하였고 80℃까지 가열하였다. 그룹스 II 촉매 (3.0 mg, 24 μmol, 0.05 당량)을 첨가하였고 5시간 동안 80℃에서 교반하였다. 23℃에 이르기까지 냉각 후, 반응물을 24시간 동안 DMSO (11 μL, 촉매에 대해 60 당량)로 처리하였다. 혼합물을 실리카 패드를 통하여 통과시켰고, 석유 에테르/에틸 아세테이트 50/50로 세척하였고 이후 25/75로 세척하였다. 결합된 여과물을 감압 하에 농축시켰고 그리고 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (90/10 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 35% 수득률 (11.2 mg)의 As-6b(6-S)I를 제공하였다. $R_f = 0.3(80/20$ 석유 에테르/EtOAc) $^1H(CDC1_3, 400MHz, 25^\circ C) \delta = 7.11 (s, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 5.87 (d, J=15.6Hz, 1H); 5.47-5.39(m, 1H), 5.34(s, 2H), 5.33-5.31(m, 1H), 5.26(s, 2H), 5.18-5.14(m, 1H), 4.32-4.28(m, 1H), 4.03(d, J=17.2Hz, 1H), 3.86-3.67(m, 5H), 2.36-2.25(m, 4H), 1.36(d, J=6.8Hz, 3H), 1.30-1.23(m, 6H), 0.90(s, 9H), 0.07(s, 3H), 0.04(s, 3H)ppm. $^{13}CNMR(CDC1_3, 100MHz, 23^\circ C) \delta = 195.6, 166.4, 154.6, 153.6, 143.4, 135.9, 132.7, 130.3, 125.0, 120.5, 117.8, 102.9, 93.9, 93.6, 72.0, 71.8, 64.7, 64.6, 44.5, 40.3, 38.2, 29.6, 25.8 (x 3), 18.1, 15.0 (x 2), -4.6, -4.9 ppm.$$

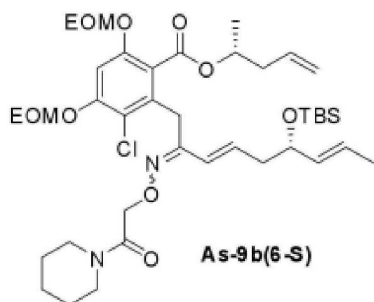


As-7b(6-S)I

[0358]

[0359]

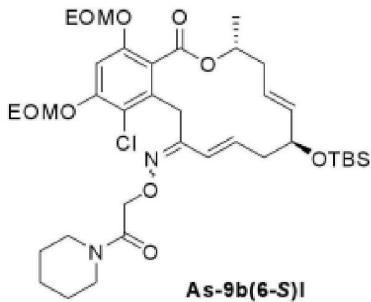
As-7b(6-S)의 합성: 이소프로판올 (1.0 mL)내 As-6b(6-S)I(11.2mg, 0.0188mmol, 1.0당량)의 용액에, 설펜산 수지 (37 mg, 0.1128 mmol, 6.0 당량, 3 mmol/g)를 첨가하였고 16시간 동안 40℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고 그리고 수지를 $CH_2Cl_2(5.0mL)$ 및 MeOH (5.0 mL)로 행구었다. 감압 하에 용매의 제거 후, 잔여물을 예비 TLC (40/60 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 47 % 수득률 (3.0 mg)의 As-7b(6-S)를 제공하였다. $R_f = 0.24(40/60$ 석유 에테르/EtOAc) $^1H(CDC1_3, 400MHz, 25^\circ C) \delta = 6.65-6.57 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.73 (d, J=15.2Hz, 1H), 5.42-5.34(m, 1H), 5.27-5.21(m, 1H), 5.12-5.06(m, 1H), 4.12-4.11(m, 1H), 4.08(d, J=18Hz, 1H), 3.91(d, J=18Hz, 1H), 2.49-2.43(m, 2H), 2.24-2.16(m, 1H), 2.05-1.91(m, 1H), 1.18(d, J=6.4Hz, 3H)ppm. $^{13}CNMR(CDC1_3, 100MHz, 25^\circ C) \delta = 198.7, 170.7, 163.1, 159.7, 145.2, 137.1, 131.7, 126.8, 116.6, 109.1, 104.0, 73.5, 73.2, 46.9, 41.0, 37.7, 30.7, 18.0 ppm.$$



As-9b(6-S)

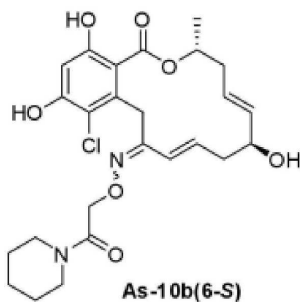
[0360]

[0361] **개쇄 옥심 As-9b(6-S)의 합성:** N₂하에 45°C에서 피리딘 (3.0 mL)내 As-6b(6-S)(41.5mg, 0.066mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 As-8(38.8mg, 0.200mmol, 3.0당량)을 48시간에 걸쳐 두 부분으로 첨가하였다. 피리딘의 증발 후, CH₂Cl₂(30mL)에서 잔여물을 용해시켰고, 포화 NH₄Cl_{aq}(10mL)로 세척하였고 그리고 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 감압 하에 용매의 여과 및 증발, 그 다음 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 60/40 내지 50/50 석유 에테르/EtOAc 구배)는 1/1 비율의 E/Z 이성질체 혼합물로서 53% 수득물 (27 mg)의 바람직한 화합물 As-9b(6-S)(무색 오일)를 제공하였다. *R*_f=0.57(40/60석유 에테르/EtOAc) ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz, 23°C) δ = 7.13-7.07 (m, 2H); 6.81 (d, *J*=16.4Hz, 1H); 6.28-6.21(m, 1H); 6.15-6.07(m; 1H); 5.87-5.72(m, 3H); 5.62-5.37(m, 4H); 5.31(s, 4H); 5.21(s, 4H); 5.19-5.10(m, 6H); 4.75(s, 2H); 4.59(s, 2H); 4.33-4.31(m; 2H); 4.15-4.11(m, 1H); 3.99-3.86(m, 4H); 3.81-3.71(m, 8H); 3.56-3.51(m, 4H); 3.41-3.39(m, 2H); 3.33-3.31(m, 2H); 2.44-2.11(m, 8H); 1.70-1.48(m, 20H); 1.32-1.19(m, 18H); 0.91(s, 9H); 0.87(s, 9H); 0.1-0.001(m, 12H)ppm. ¹³CNMR(CDCl₃, 100MHz, 23°C)(E/Z이성질체 혼합물) δ = 166.9, 166.7, 166.4, 166.2, 155.1, 154.6, 154.3, 154.2, 154.1, 153.9, 153.3, 153.2, 152.6, 135.9, 134.41, 134.38, 133.98, 133.87, 133.7, 133.5, 132.9, 125.6, 125.2, 121.1, 120.85, 120.82, 117.88, 117.78, 117.7, 102.8, 102.6, 102.5, 94.0, 93.99, 93.91, 93.8, 93.74, 93.72, 73.3, 73.1, 73.08, 73.03, 71.6, 71.2, 64.7, 64.6, 64.5, 64.4, 46.4, 46.2, 42.99, 42.94, 42.5, 42.4, 40.15, 40.09, 32.6, 26.5, 26.4, 26.3, 25.9 (x 3), 25.8 (x 3), 25.57, 25.52, 24.6, 24.5, 19.3, 19.26, 18.2, 17.57, 17.55, 15.1, 15.0, -4.2, -4.4, -4.6, -4.7 ppm.



[0362]

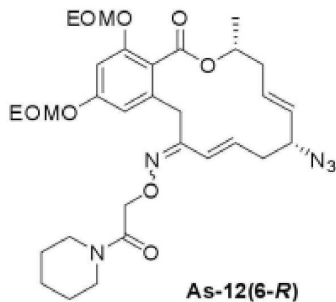
[0363] **보호된 포코옥심 As-9b(6-S)I의 합성.** N₂의 스트림 하에 가스 제거된 톨루엔 (3.5 mL)내 As-9b(6-S)(56.6mg, 0.074mmol)의 용액을 80°C까지 처리하였다. 이 용액에 그립스 II 촉매 [2 x (0.05 mol %, 3.15 mg)]를 첨가하였고 그리고 혼합물을 8시간 동안 가열하였다. 용액을 실온까지 냉각시켰고 이후 DMSO (31.53 μl, 촉매에 대해 60 당량)를 첨가하였다. 결과적 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였고, 이후 셀라이트의 패드에 걸쳐 여과시켜 촉매를 제거하였다. 감압 하에 용매의 증발 후, 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 석유 에테르/EtOAc, 50/50)로 정제하여, 1/1 비율의 E/Z 이성질체 혼합물로서 67% 수득물 (36 mg)의 바람직한 화합물 As-9b(6-S)I(무색 오일)를 제공하였다. *R*_f = 0.36 (50/50 석유 에테르/EtOAc); ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz, 23°C) δ = 7.05 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.59 (d, *J*=16.4Hz; 1H); 6.07-5.97(m, 3H); 5.31-5.28(m, 4H); 5.24-5.21(m, 4H); 5.12-5.08(m, 2H); 4.83-4.73(m, 4H); 4.28-4.23(m, 2H); 3.81-3.72(m, 8H); 3.60-3.56(m, 4H); 3.51-3.46(m, 4H); 2.41-2.07(m, 8H); 1.66-1.57(m, 12H); 1.46(d, *J*=6.4Hz, 3H); 1.38(d, *J*=6.4Hz, 3H); 1.30-1.21(m, 18H); 0.92(s, 18H); 0.04(s, 12H)ppm.



[0364]

[0365] **As-10b(6-S)의 합성:** 이소프로판올 (2.0 mL)내 As-9b(6-S)I(36mg, 0.048mmol, 1.0당량)의 용액에, 설포산 수지

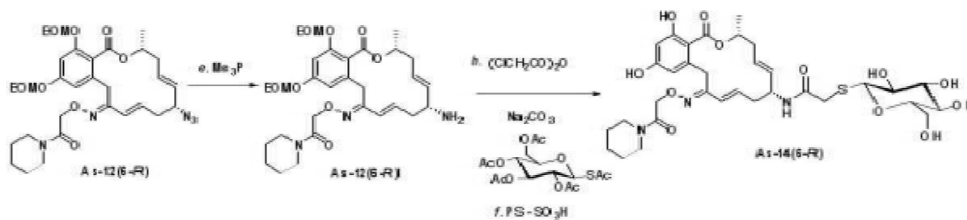
(95 mg, 0.293 mmol, 6.0 당량)를 첨가하였고 16시간 동안 40°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고 그리고 수지를 CH₂Cl₂(5.0mL) 및 MeOH (5.0 mL)로 세척하였다. 감압 하에 용매의 제거 후, 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (실리카 겔, 50/50 석유 에테르/EtOAc)로 정제하여 1/1 비율의 E/Z 이성질체 혼합물로서 77% 수득물 (19 mg)의 바람직한 화합물 As-10b(6-S)(무색 오일)를 제공하였다. R_f=0.69(30/70석유 에테르/ EtOAc). 그 다음 혼합물을 HPLC (50분 이내 물 내 20-80% CH₃CN 구배, 유속: 2 mL/분, DiscoveryR HS C18, 5 μm, 5 cm x 10.0 mm)로 정제하여 순수한 As-10b(6-S)를 제공하였다: ¹H(아세톤-d₆, 400MHz, 25°C) δ = 6.45(s, 1H), 5.95-5.88(m, 1H), 5.38-5.31(m, 1H), 5.18-5.11(m, 2H), 5.05(dd, J=15.2Hz, 8Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 4.15(d, J=17.2Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 4.02(d, J=17.2Hz, 1H), 3.42(m, 4H), 2.47-2.41(m, 1H), 2.31-2.27(m, 1H), 2.19-2.16(m, 1H), 1.79(m, 1H), 1.51-1.38(m, 6H), 1.24(d, J=6.4Hz, 3H)ppm. ¹³CNMR(아세톤-d₆, 100MHz, 25°C) δ = 169.20, 167.0, 158.2, 154.2, 139.0, 138.0, 137.5, 125.5, 123.2, 116.0, 109.3, 103.3, 73.5, 73.0, 70.7, 46.8, 43.1, 40.9, 36.8, 35.7, 31.0, 27.1, 26.3, 25.2, 18.8ppm.



[0366]

[0367]

아지드 As-12(6-R)의 합성: THF (3.0 mL)내 As-9a(6-S)I(200mg, 0.28mmol)의 용액을 0°C에서 THF (0.42 mL, 1M in THF, 1.5 당량)내 TBAF의 용액으로 처리하였다. 반응물을 실온에 도달하도록 하였고 3시간 동안 교반하였다. 이후 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 포화 NH₄Cl_{aq} 용액으로부터 추출하였고, 소금물 (15 mL)로 세척하였고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰고, 그리고 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 칼럼 (EtOAc)에 의한 정제는 72% 수득물 (120 mg)의 상용 TBS 탈보호된 알코올 As-11a(6-S)를 제공하였다. CH₂Cl₂(5.0mL)에서 알코올 As-11a(6-S)(110mg, 0.187mmol, 1.0당량)를 용해시켰고 그리고 용액을 0°C까지 냉각시켰다. 트리에틸아민 (130 μL, 0.93 mmol, 5.0 당량) 및 메탄 설포닐 클로라이드 (58 μL, 및 0.748 mmol, 4.0 당량)를 0°C에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 23°C에서 7시간 동안 교반하였고 이후 포화된 수성 NaHCO₃으로 퀀칭하였고 그리고 소금물로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시켰고, 여과시켰으며 그리고 용매를 감압 하에 농축시켜 황색 잔여물을 남겼다. DMF (5.0 mL)에서 조 메실레이트를 용해시켰고 NaN₃(204mg, 3.74mmol, 20당량)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 24시간 동안 23°C에서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 여과시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 70/30 내지 50/50 헥산/EtOAc 구배)로 정제하여, 무색 오일로서 두 단계 (85 mg)에 걸쳐 74%의 아지드 As-12(6-R)을 제공하였다. R_f = 0.3 (50/50 EtOAc/헥산); ¹HNMR(CDCl₃, 400MHz) δ = 6.87 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.74-6.72 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.14 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.78-5.60 (m, 4H), 5.40-5.34 (m, 2H), 5.24 (s, 8H), 5.20-5.14 (m, 2H), 4.83 (s, 4H), 4.53 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 10H), 3.61-3.57 (m, 5H), 3.48-3.39 (m, 4H), 3.11 (d, J=14.8Hz, 1H), 2.52-2.48(m, 2H), 2.42-2.35(m, 4H), 2.17-2.14(m, 2H), 1.68-1.58(m, 12H), 1.46(d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.30-1.20 (m, 12H) ppm.



[0368]

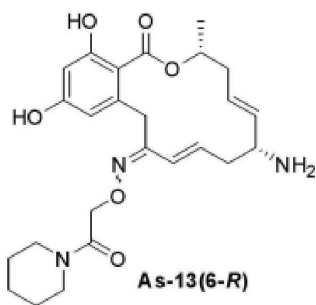
[0369]

글리코포코옥심 As-14(6-R)의 합성. THF: H₂O(5.5mL, 5:1)의 혼합물내 아지드 As-12(6-R)(80mg, 0.13mmol, 1.0당

량)의 용액에 Me₃P(0.52mL, 4.0당량, THF내 1M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 23℃에서 교반하였고 이후 감압 하에 농축시켰다. CH₂Cl₂(5mL)에서 조 아민 As-12(6-R)I를 용해시켰고 0℃까지 냉각시켰고, *i*-Pr₂EtN(0.1mL, 0.65mmol, 5.0당량) 및 클로로아세트 무수물 (0.11g, 0.65 mmol, 5.0 당량)을 순차적으로 첨가하였고 그리고 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NaHCO₃으로 퀴칭하였다. 이후 유기층을 소금물로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시켰고 그리고 감압 하에 농축시켰다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피 (SiO₂, 40/60헥산/EtOAc)로 정제하여 두 단계(39.1 mg)에 걸쳐 45.3%의 상응 클로라이드를 제공하였다. R_f=0.15(1:1EtOAc/헥산).

LC-MS: $m/z[M]^+$ C₃₃H₄₆CIN₃O₉에 대한 계산값: 663.29; 측정값: 662.85. 메탄올 (2.0 mL)내 테트라-*O*-아세틸-1-*S*-아세틸-1-티오-β-D-글루코피라노스 (72.7 mg, 0.17 mmol, 3.0 당량)의 용액에, 탄산나트륨 (93.5 mg, 0.88 mmol, 15.0 당량)을 첨가하였고 그리고 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다; 이후, 클로라이드 (39.1 mg, 0.058 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였고 교반을 추가로 3시간 동안 계속 하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고, Dowex 50WX2-100 수지로 증화시켰고 그리고 용매를 감압 하에 농축시켰다. 메탄올 (3.0 mL)에서 미정제 생성물을 용해시켰고 그리고 PS-SO₃H(193mg, 0.58mmol, 10.0당량, 3.0 mmol/g)를 첨가하였고 그리고 결과적 현탁액을 16시간 동안 23℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고, 그리고 용매를 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 HPLC (DAD 및 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 x 300 mm, 5 μm) 칼럼이 장착된 Agilent 1100 시리즈 HPLC (2.0 mL/분의 유속으로 35분 내에 70% H₂O 0.1% TFA 30% MeCN 0.1% TFA 내지 50% H₂O 0.1% TFA 50% MeCN 0.1% TFA 선형 구배)로 정제하여 두 단계에 걸쳐 52%의 티오 글리코시드 As-14(6-R)을 제공하였다. (Z-이성질체: 9.4 mg; E-이성질체: 11.8 mg). ¹HNMR(Z-이성질체, CD₃OD, 400MHz) δ = 6.69 (d, J=16Hz, 1H), 6.16(d, J=2.0Hz, 1H), 6.07(d, J=2.0Hz, 1H), 5.95-5.87(m, 1H), 5.54-5.46(m, 1H), 5.29(dd, J=15.2, 8.8Hz, 1H), 5.17-5.13(m, 1H), 4.70(d, J=4.0Hz, 2H), 4.28(d, J=10Hz, 1H), 4.13-4.07(m, 1H), 3.75(d, J = 12Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 5H), 3.38 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.18-3.17(m, 4H), 3.14-3.08(m, 2H), 2.43-2.22(m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.30 (d, J=6.0Hz, 3H)ppm(모든 OH 및 NH는 가시적이지 않음); ¹³CNMR(Z-이성질체, CD₃OD, 100MHz) δ 170.3, 169.2, 168.3, 160.3, 158.8, 155.2, 139.3, 137.7, 131.9, 129.3, 120.03, 106.8, 100.8, 85.1, 80.8, 78.1, 72.9, 71.3, 70.9, 69.7, 61.5, 52.6, 45.8, 42.8, 39.0, 38.7, 37.4, 34.5, 32.5, 26.0, 25.3, 23.9, 18.8 ppm.

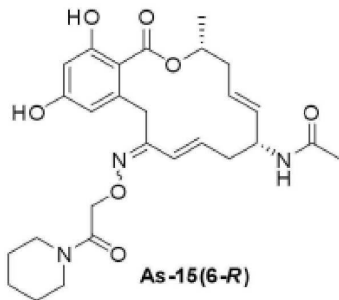
[0370] ¹H NMR (E-이성질체, CD₃OD, 400MHz) δ = 6.21 (s, 1H), 6.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.97-5.89 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.88 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.47-3.44 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.72-1.62 (m, 6H), 1.45 (d, J=6.0Hz, 3H)ppm(모든 OH 및 NH는 가시적이지 않음); ¹³CNMR(Z-이성질체, CD₃OD, 100MHz) δ 170.2, 169.1, 168.0, 160.2, 157.9, 137.9, 134.0, 131.8, 129.5, 126.8, 110.9, 106.8, 100.6, 85.0, 80.8, 78.0, 72.9, 71.5, 71.0, 70.0, 61.5, 52.8, 48.5, 45.9, 42.8, 39.1, 36.9, 32.5, 28.2, 26.1, 25.3, 23.9, 19.0 ppm.



[0371]

[0372] 아민 As-13(6-R)의 합성. TFA/m-크레졸 2:1 (100 μL/50 μL)에서 아민 As-12(6-R)I(10mg, 0.017mmol)를 용해시켰고 5분 동안 실온에서 교반하였다. 이후 반응 혼합물을 10 mL H₂O로 희석시키고 동결건조시켜 62% 수득률 (5.0 mg)의 아민 As-13(6-R)을 제공하였고 그리고 HPLC (DAD 및 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 x 300

mm, 5 μm) 칼럼이 장착된 Agilent 1100 시리즈 HPLC (2.0 mL/분의 유속으로 35분 내에 82% H₂O 0.1% TFA 18% MeCN 0.1% TFA 내지 64% H₂O 0.1% TFA 36% MeCN 0.1% TFA 선형 구배)로 정제하였다. ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ = 6.91 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.19 (s, 3H), 6.12 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.91-5.78 (m, 4H), 5.46-5.40 (m, 2H), 5.29-5.23 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 15.2Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 10H), 3.54-3.49 (m, 7H), 2.69-2.47 (m, 4H), 2.34-2.28 (m, 4H), 1.72-1.71 (m, 6H), 1.63-1.62 (m, 6H), 1.47 (d, *J*=6.0Hz, 6H)ppm.



[0373]

[0374]

아세트아미드 As-15(6-R)의 합성. CH₂Cl₂(1.0mL)에서 아민 As-12(6-R)I(20mg, 0.034mmol)를 용해시켰고 0℃까지 냉각시켰고, *i*-Pr₂EtN(3.8 μL, 0.17 mmol, 5.0 당량) 및 아세트 무수물 (17.2 μL, 0.17 mmol, 5.0 당량)을 순차적으로 첨가하였고 그리고 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이후 반응물을 수성 NaHCO₃으로 퀴칭하였고 그리고 유기층을 소금물로 세척하였고, Na₂SO₄로 건조시켰고 그리고 감압 하에 증발시켰다. 메탄올 (3.0 mL)에서 조 아세틸 유도체를 용해시켰고 그리고 PS-SO₃H(56mg, 0.17mmol, 10.0당량, 3.0 mmol/g)를 첨가하였고 16시간 동안 23℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시켰고, 그리고 진공 하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 HPLC (DAD 및 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 x 300 mm, 5 μm) 칼럼이 장착된 Agilent 1100 시리즈 HPLC (2.0 mL/분의 유속으로 35분 내에 70% H₂O 0.1% TFA 30% MeCN 0.1% TFA 내지 50% H₂O 0.1% TFA 50% MeCN 0.1% TFA 선형 구배)로 정제하여 아세트아미드 As-15(6-R)(2단계에 걸쳐- 64 %: Z-이성질체: 5.4 mg; E-이성질체: 5.8 mg)을 제공하였다. ¹HNMR(Z-이성질체, CDCl₃, 400MHz) δ = 6.67 (d, *J*=16.4Hz, 1H), 6.53(d, *J*=2.0Hz, 1H), 6.29(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.54-5.47 (m, 2H), 5.40-5.35 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.34 (d, *J*=15.6Hz, 1H), 3.82(d, *J*=15.2Hz, 1H), 3.55-3.54(m, 2H), 3.37(s, 2H), 2.71-2.66(m, 2H), 2.49-2.45(m, 2H), 2.33-2.25(m, 2H), 1.93(s, 3H), 1.66-1.58(m, 6H), 1.43(d, *J*=6.4Hz, 3H)ppm 두 가지 OH 신호는 가시적이지 않다.

[0375]

¹H NMR (E-이성질체, CDCl₃, 400MHz) δ = 6.45 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.55-5.50 (m, 3H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.91-4.79 (m, 2H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.46-2.21 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 6H), 1.44 (d, *J*=6.4Hz, 3H)ppm 두 가지 OH 신호는 가시적이지 않다.

[0376]

분자 동력학을 위한 방법

[0377]

해당 분야의 통상의 기술자에게 공지된 접근법을 사용하여 포코옥심 유도체의 입체구조적 프로파일을 분석하였다. 각각의 분자를 CHARMM 프로그램, 버전 c31b1에서 머크 분자력 장(Merck Molecular Force Field, MMFF94)을 갖는 분자 동력학으로 시뮬레이션하였다. 80의 유전 상수를 사용하여 단순한 방식으로 용매의 효과를 시뮬레이션하였다. 10 ns 동안 1000 K에서 시뮬레이션을 수행하였고 10 ps 간격으로 궤적으로부터 2000 프레임을 추출하였다. 입체구조 에너지 장벽이 방해되는 것을 보장하기 위해 고온을 이용하였다. CHARMM에서 2000 단계의 최대 경사 (SD) 알고리즘으로 각각의 프레임을 최소화하였고, 그리고 MMFF 에너지를 계산하였다. 결과적 2000개의 입체구조는 밀집되어 주요 입체구조를 결정하였다. 일차 클러스터(cluster)의 대표로서 가장 낮은 에너지 입체구조로부터 시작하여, 1 Å보다 낮은 평균 평균 제곱근 편차 (RMSD)를 갖는 모든 입체구조는 그 클러스터 내로 집단화되었다. 남아있는 입체구조의 가장 낮은 에너지 형태이성질체를 이차 클러스터를 위한 개시점으로서 간주하였고, 그리고 모든 화합물이 밀집될 때까지 본 공정을 반복하였다.

[0378]

세 가지 상이한 접근법: Autodock 4, AutodockVina 및 EADock에서 시행될 "끌어당기는 빈 공간" 라고 명명되는 개발적 알고리즘을 사용하여 HSP90 결합 부위에서의 포코옥심 유도체의 도킹을 수행하였다. 요컨대, 후자에서,

리간드의 연장된 입체구조를 단백질의 빈 공간에서 최소화하였고, 이는 MCSS의 방법과 유사한 접근법으로, 상이한 위치 및 방향으로부터 시작하였다. 최소화된 포즈는 최종적으로 밀집되었고 EADock의 점수화 기능에 따라서 순위를 매겼다. 본 알고리즘의 상세한 설명은 향후 학회논문의 주제가 될 것이다.

- [0379] 리간드를 제거한 후, HSP90 구조 (PDB ID 3INW)를 사용하여 모든 도킹 런(docking run)을 수행하였다. 3INW PDB 파일에 본래 존재하는 리간드 중앙에 중심이 있는 30 Å³정육면체 박스에서 도킹을 처리하였다. 도킹 계산에서 3INW 구조에 존재하는 두 개의 물 분자가 유지되었고, 이는 상기 물 분자가 모든 리간드에 존재하는 페놀기 및 HSP90의 잔기 Asp93 및 Ser52 사이의 수소 결합 가교의 존재에 기여하기 때문이다.
- [0380] 각각 최대 12'500'000 에너지 계산을 수반하는, 100 GA 런을 사용하여, Autodock 계산을 수행하였다. 완전 값 100을 사용하여 Vina 계산을 수행하였다. 모든 기타 파라미터를 위해 디폴트 값(Default value)을 사용하였다.
- [0381] 도킹 런의 두 가지 개별적인 시리즈를 사용하여 6개의 새로운 포코옥심, 그리고 PDB ID 3INW 및 3INX에 존재하는 두 개의 리간드, 및 라디시콜을 모두 도킹하였다. 첫 번째 시리즈에서, 라디시콜 및 3INW와 3INX 리간드에 대한 생물활성 입체구조, 및 새로운 포코옥심에 대한 P-형 형태이성질체로 도킹 소프트웨어가 공급되었다. 두 번째 시리즈에서, 모든 리간드에 대하여 생물활성 L-형 형태이성질체로 모든 도킹 프로그램이 공급되었다.
- [0382] MMFF94:
- [0383] Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 616-641.
- [0384] Halgren, T. A.; Nachbar, R. B. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 587-615
- [0385] Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 553-586.
- [0386] Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 520-552.
- [0387] Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490-519.
- [0388] CHARMM:
- [0389] Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 187-217
- [0390] Autodock 4:
- [0391] Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsee JD, Olson AJ. *J Comput Chem.* 2009 Dec; 30(16):2785-91.
- [0392] AutodockVina:
- [0393] Trott O, Olson AJ. *J Comput Chem.* 2010 Jan 30; 31(2):455-61.
- [0394] EADock:
- [0395] Grosdidier A, Zoete V, Michielin O. *J Comput Chem.* 2009 Oct; 30(13):2021-30.
- [0396] HSP90 친화도 생물학적 분석
- [0397] 형광 편광 Hsp90 α 경쟁 분석
- [0398] 플루오레세인-GA를 InvivoGen으로부터 구매하였고 DMSO에서 용해시켜 1 mM 용액을 만들었다. Hsp90 α를 Stressgen (SPP-776F)으로부터 구매하였다. 분석 완충액은 20 mM HEPES (K), pH 7.3, 50 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 20mMNa₂MoO₄, 0.01%터지톨(Tergitol) 용액 유형 NP-40, H₂O에서 70% (Sigma-Aldrich, NP40S)를 함유하였다. 각각 사용하기 전에, 0.1 mg/mL 소 감마 글로불린 (BGG; Calbiochem, 345876) 및 2 mM DTT (Fluka, 43817)를 새롭게 첨가하였다. 웰의 상부에서부터 검은색 96-웰 플레이트 (Corning, 3650)를 판독하는, 분자 장치 기기로 형광 편광 측정을 수행하였다. 측정은 530nm의 컷오프(cutoff)로 485 nm에서의 여기 (excitation) 및 538 nm에서의 방출(emission)로 이루어졌다. 편광 값은 등식 $mP = 1000 \times [(I_S - I_{SB}) - (I_P - I_{PB})] / [(I_S - I_{SB}) + (I_P - I_{PB})]$ 를 사용하여 계산하였으며, 여기서 I_S 는 평형 방출 강도이고, I_P 는 수직 방출 강도이고 그리고 I_{SB} 및 I_{PB} 는 백그라운드에 대한 값이다.

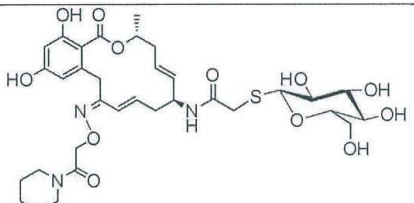
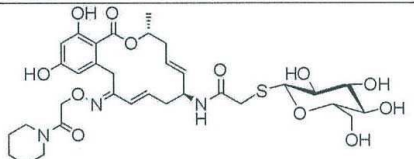
[0399] 10 mM의 농도의 DMS에서 화합물의 스톱 용액을 만들었다. 30 μ M로 시작하여 분석 완충액에서 3배 희석을 걸쳐 약물을 연속으로 희석하였다. GA-FITC 및 Hsp90을 각각 5 및 25 nM 농도로 첨가하였다. 총 반응 혼합물은 100 μ L였다. 플레이트를 어두운 곳에서 8시간 동안 4°C에서 흔들었고 이후 FP 값을 기록하였다. 단백질과 추적자를 함유한 웰 및 추적자만 함유한 웰 사이에서 100 mP의 창(window)을 관찰하였다. 측정된 FP 값 (mP)을 경쟁 농도에 대하여 플롯팅하였다. 50 %의 GA가 대체된 경우 경쟁 농도로서 EC50 값을 측정하였다.

[0400] 새로운 아미노 포코옥심 화합물에 대한 세포 분석 결과 - 실시예

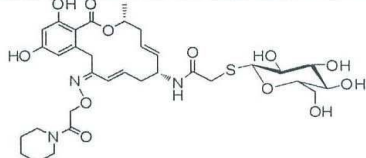
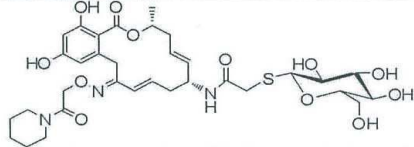
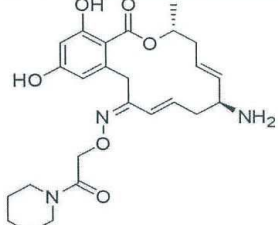
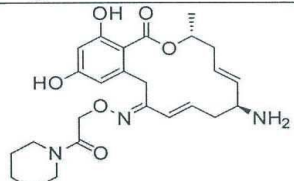
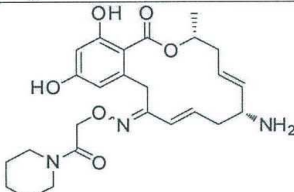
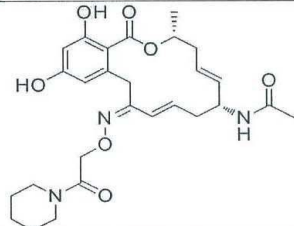
[0401] 100% DMSO에서 화합물을 용해시켜 10mM 스톱 용액을 만들었다. HER2+ BT474 유방 암종 세포를 10% FBS로 보충된, DMEM/F12 배지에서 배양하였다. 대수기(Log-phase) 증식 BT474 세포를 웰 당 1.5X10E4로 96 웰 플레이트에 접종하였다. 이 세포 밀도에서, BT474는 3일 내에 약 70-80% 합류에 도달하는 것으로 예측된다. 200 μ l (농도 범위 0.004-10 μ M)내 화합물 또는 비히클의 상이한 희석물을 세포에 첨가하였고 72시간 동안 배양하였다. 배양 완료시, 석션기(suction)로 배지를 부드럽게 제거하였고 100 μ l의 ATPlite 용액 (Perkin Elmer)을 각각의 웰에 첨가하였다. 96-웰 마이크로플레이트 발광 판독기를 사용하여 세포내 ATP 및 ATPlite 용액의 반응으로부터 발생된 발광을 탐지함으로써 생존가능한 세포를 측정하였다. 상대적인 발광 빛 유닛은 생존 가능한 세포내 ATP 양과 관련이 있다. 이중복으로 분석을 수행하였다. XLfit를 사용하여 IC50을 계산하였다. 하기 표 4에 나타난 IC50는 세개의 독립적인 실험으로부터의 평균 IC50이다.

[0402] [표 4]

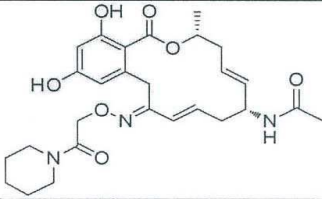
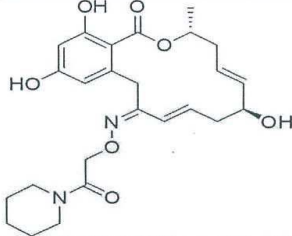

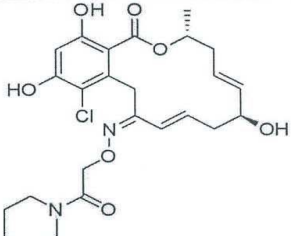
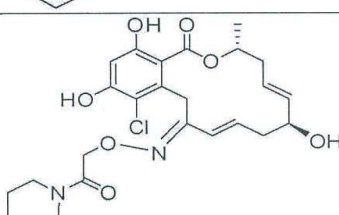
[0403] 본 화합물의 IC50

화합물	BT474 (IC50 μ M)에서의 증식 분석	화학 구조
5Z	> 10	
5E	7.84	

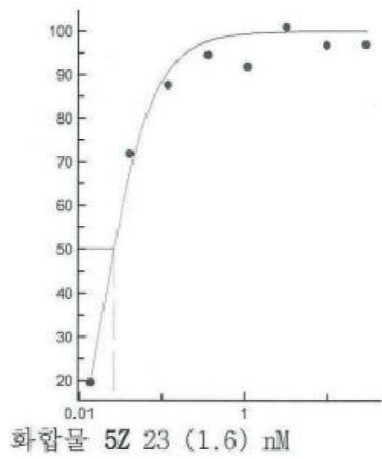
[0404]

화합물	BT474 (IC ₅₀ μ M)에서의 증식 분석	화학 구조
11Z	>10	
11E	4.76	
12Z	0.038	
12E	0.030	
13	0.097	
14Z	0.270	

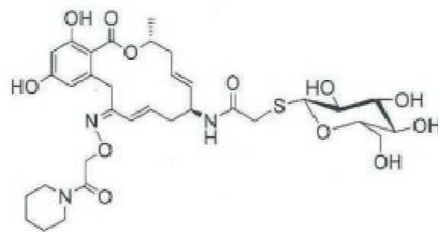
[0405]

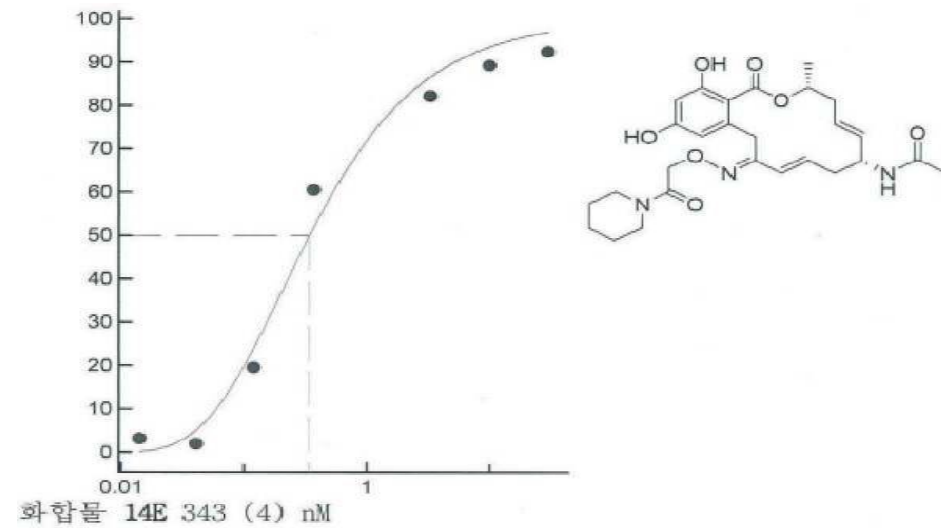
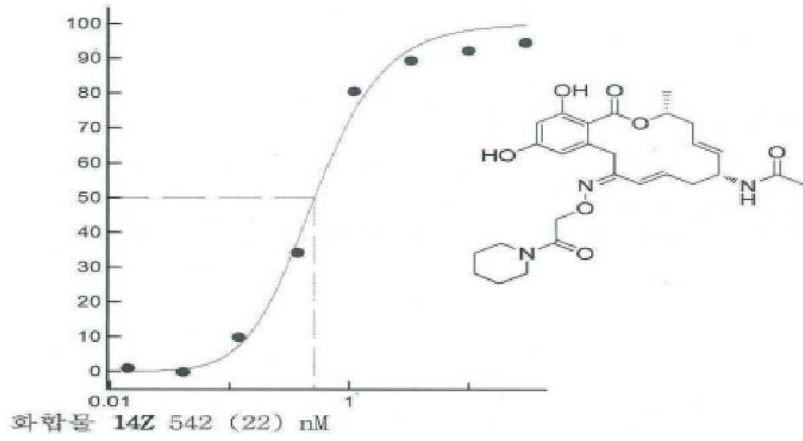
화합물	BT474 (IC ₅₀ μM)에서의 증식 분석	화학 구조
14E	0.223	
As-10a(6-S)-Z	0.026	
As-10a(6-S)-E	0.058	
As-10b(6-S)-Z	0.824	
As-10b(6-S)-E	0.027	

[0406]



[0407]





[0413]

[0414] 다수의 암세포주에서 상기 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 특정 예시화된 화합물을 위해 추가적인 증식 분석을 수행하였다. IC₅₀값은 하기 표 5에 나타난다.

[0415]

[표 5]

[0416]

본 화합물의 추가적인 IC₅₀

세포주	A1B5C1D1-1	A1B5C1D1-4	As-13(6S)-Z	As-13(6S)-E	As-10(a)(6S)-Z	As-10(a)(6S)-E	As-10(b)(6S)-E
HCC1569 유방 (Her2+; Her2i res)	0.160	0.087	0.175	0.140	0.1	0.377	0.187
HCC827 폐 (EGFR mut)	0.059	0.042	0.105	0.079	-	-	-
H1975 폐 (EGFR mut)	0.053	0.041	0.051	0.037	0.035	0.073	0.033
NCI-H2228 폐 (EML4-ALK+)	0.164	0.046	0.139	0.087	0.077	0.241	0.281
H23 폐	0.033	0.027	-	0.041	0.028	0.088	0.036
A549 폐	0.093	0.023	-	-	0.022	0.09	0.126
H460 폐	0.029	0.016	-	0.033	0.015	0.045	-
N87 위 (Her2+)	0.041	0.047	0.012	0.007	0.011	0.073	0.013
SKOV-3 난소 (Her2+)	0.042	0.031	-	0.033	0.025	0.067	0.045
A498 신장 (VHL mut)	0.04	0.024	0.166	0.18	0.024	0.099	0.037
RPMI8226 다발성 골수종	0.046	0.04	0.072	0.046	-	-	-
PC3 전립선	0.062	0.037	0.082	0.044	-	-	-
HCT116 결장	0.084	0.042	0.101	0.076	-	-	-
HT29 결장	1.23	1.3	0.092	0.033	-	-	-

[0417]

참고문헌

[0418]

[1] P. Workman, F. Burrows, L. Neckers, N. Rosen, *Ann.N.Y.Acad.Sci.* **2007**, *1113*, 202-216.

[0419]

[2] L. Neckers, K. Neckers, *Expert.Opin.Emerg.Drugs* **2005**, *10*, 137-149.

[0420]

[3] T. Taldone, W. Sun, G. Chiosis, *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2009**, *17*, 2225-2235.

[0421]

- [0422] [4] L. Whitesell, S. L. Lindquist, *Nat.Rev.Cancer***2005**,*5*,761-772.
- [0423] [5] T. Taldone, A. Gozman, R. Maharaj, G. Chiosis, *Curr.Opin.Pharmacol.***2008**,*8*,370-374.
- [0424] [6] A. Sittler, R. Lurz, G. Lueder, J. Priller, H. Lehrach, M. K. Hayer-Hartl, F. U. Hartl, E. E. Wanker, *Hum.Mol.Genet.* **2001**, *10*,1307-1315.
- [0425] [7] M. Waza, H. Adachi, M. Katsuno, M. Minamiyama, C. Sang, F. Tanaka, A. Inukai, M. Doyu, G. Sobue, *Nat.Med.***2005**,*11*,1088-1095.
- [0426] [8] W. Luo, F. Dou, A. Rodina, S. Chip, J. Kim, Q. Zhao, K. Moulick, J. Aguirre, N. Wu, P. Greengard, G. Chiosis, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA***2007**,*104*,9511-9516.
- [0427] [9] P. K. Auluck, N. M. Bonini, *Nat.Med.***2002**,*8*,1185-1186.
- [0428] [10] W. Luo, A. Rodina, G. Chiosis, *BMCNeurosci.***2008**, *9Suppl2*,S7.
- [0429] [11] R. Geller, M. Vignuzzi, R. Andino, J. Frydman, *GenesDev.***2007**,*21*,195-205.
- [0430] [12] J. W. Rice, J. M. Veal, R. P. Fadden, A. F. Barabasz, J. M. Partridge, T. E. Barta, L. G. Dubois, K. H. Huang, S. R. Mabbett, M. A. Silinski, P. M. Steed, S. E. Hall, *ArthritisRheum.***2008**,*58*,3765-3775.
- [0431] [13] S. V. Sharma, T. Agatsuma, H. Nakano, *Oncogene***1998**,*16*,2639-2645.
- [0432] [14] T. W. Schulte, S. Akinaga, S. Soga, W. Sullivan, B. Stensgard, D. Toft, L. M. Neckers, *CellStressChaperones***1998**,*3*,100-108.
- [0433] [15] L. Neckers, T. W. Schulte, E. Mimnaugh, *Invest.NewDrugs***1999**,*17*,361-373.
- [0434] [16] G. Chiosis, Y. Kang, W. Sun, *ExpertOpin.DrugDiscovery***2008**,*3*,99-114.
- [0435] [17] K. Lundgren, H. Zhang, J. Brekken, N. Huser, R. E. Powell, N. Timple, D. J. Busch, L. Neely, J. L. Sensintaffar, Y. C. Yang, A. McKenzie, J. Friedman, R. Scannevin, A. Kamal, K. Hong, S. R. Kasibhatla, M. F. Boehm, F. J. Burrows, *Mol.CancerTher.***2009**,*8*,921-929.
- [0436] [18] S. Y. Sharp, C. Prodromou, K. Boxall, M. V. Powers, J. L. Holmes, G. Box, T. P. Matthews, K.-M. J. Cheung, A. Kalusa, K. James, A. Hayes, A. Hardcastle, B. Dymock, P. A. Brough, X. Barril, J. E. Cansfield, L. Wright, A. Surgenor, N. Foloppe, R. E. Hubbard, W. Aherne, L. Pearl, K. Jones, E. McDonald, F. Raynaud, S. Eccles, M. Drysdale, P. Workman, *Mol.Cancer Ther.* **2007**, *6*,1198-1211.
- [0437] [19] E. McDonald, K. Jones, P. A. Brough, M. J. Drysdale, P. Workman, *Curr.Top.Med.Chem.***2006**,*6*,1193-1203.
- [0438] [20] S. A. Eccles, A. Massey, F. I. Raynaud, S. Y. Sharp, G. Box, M. Valenti, L. Patterson, A. de Haven Brandon, S. Gowan, F. Boxall, W. Aherne, M. Rowlands, A. Hayes, V. Martins, F. Urban, K. Boxall, C. Prodromou, L. Pearl, K. James, T. P. Matthews, K.-M. Cheung, A. Kalusa, K. Jones, E. McDonald, X. Barril, P. A. Brough, J. E. Cansfield, B. Dymock, M. J. Drysdale, H. Finch, R. Howes, R. E. Hubbard, A. Surgenor, P. Webb, M. Wood, L. Wright, P. Workman, *CancerRes.***2008**,*68*,2850-2860.
- [0439] [21] S. Chandarlapaty, A. Sawai, Q. Ye, A. Scott, M. Silinski, K. Huang, P. Fadden, J. Partridge, S. Hall, P. Steed, L. Norton, N. Rosen, D. B. Solit, *Clin.CancerRes.***2008**,*14*,240-248.
- [0440] [22] K. H. Huang, J. M. Veal, R. P. Fadden, J. W. Rice, J. Eaves, J. P. Strachan, A. F. Barabasz, B. E. Foley, T. E. Barta, W. Ma, M. A. Silinski, M. Hu, J. M. Partridge, A. Scott, L. G. DuBois, T. Freed, P. M. Steed, A. J. Ommen, E. D. Smith, P. F. Hughes, A. R. Woodward, G. J. Hanson, W. S. McCall, C. J. Markworth, L. Hinkley, M. Jenks, L. Geng, M. Lewis, J. Otto, B. Pronk, K. Verleysen, S. E. Hall, *J.Med.Chem.***2009**,*52*,4288-4305.
- [0441] [23] G. Chiosis, E. Caldas Lopes, D. Solit, *CurrOpinInvestigDrugs***2006**,*7*,534-541.
- [0442] [24] S. Modi, A. T. Stopeck, M. S. Gordon, D. Mendelson, D. B. Solit, R. Bagatell, W. Ma, J. Wheeler, N. Rosen, L. Norton, G. F. Cropp, R. G. Johnson, A. L. Hannah, C. A. Hudis, *J.Clin.Oncol.***2007**,*25*,5410-

5417.

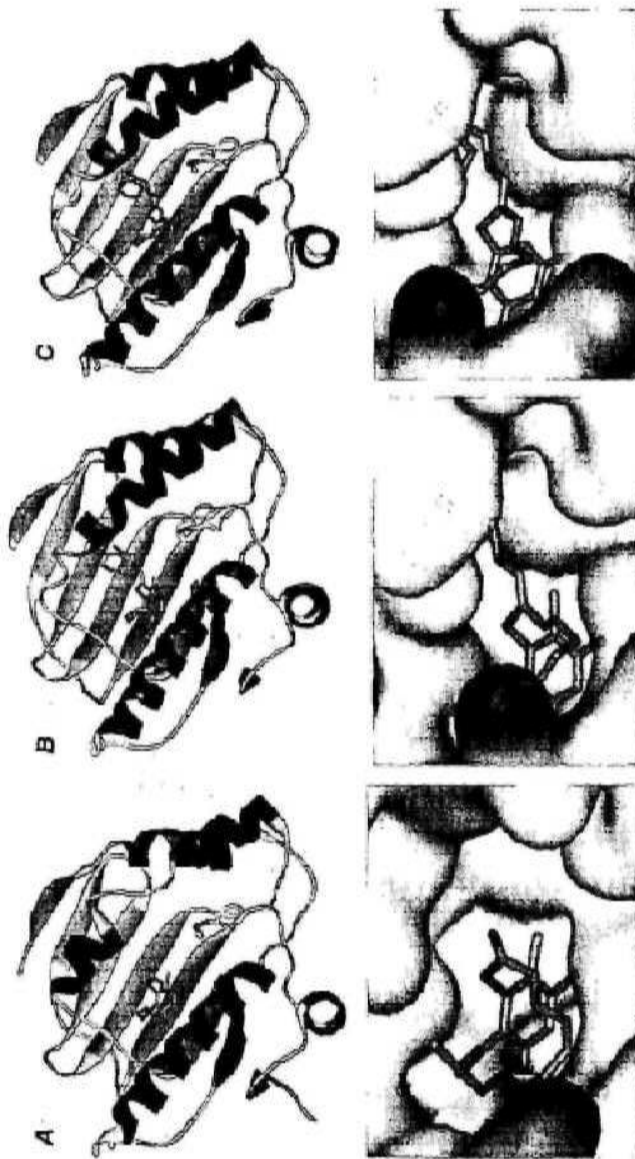
- [0443] [25] J. R. Sydor, E. Normant, C. S. Pien, J. R. Porter, J. Ge, L. Grenier, R. H. Pak, J. A. Ali, M. S. Dembski, J. Hudak, J. Patterson, C. Penders, M. Pink, M. A. Read, J. Sang, C. Woodward, Y. Zhang, D. S. Grayzel, J. Wright, J. A. Barrett, V. J. Palombella, J. Adams, J. K. Tong, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA***2006**, *103*,17408-17413.
- [0444] [26] E. Moulin, V. Zoete, S. Barluenga, M. Karplus, N. Winssinger, *J.Am.Chem.Soc.***2005**, *127*,6999-7004.
- [0445] [27] S. Barluenga, C. Wang, J. G. Fontaine, K. Aouadi, K. Beebe, S. Tsutsumi, L. Neckers, N. Winssinger, *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* **2008**, *47*,4432-4435; *Angew.Chem.***2008**, *120*,4504-4507.
- [0446] [28] P. Y. Dakas, S. Barluenga, F. Totzke, U. Zirrgiebel, N. Winssinger, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*,6899-6902; *Angew.Chem.***2008**, *119*,7023-7026.
- [0447] [29] E. Moulin, S. Barluenga, F. Totzke, N. Winssinger, *Chem.Eur.J.***2006**, *12*,8819- 8834; C.Wang, S.Barluenga, G.K.Koripelly, J.G.Fontaine, R.Chen, J.C.Yu,X.Shen, J.C.Chabala, J.V.Heck,A.Rubenstein, N.Winssinger, *Bioorg.Med.Chem.Lett.* **2009**, *19*,3836-3840.
- [0448] [30] N. Proisy, S. Y. Sharp, K. Boxall, S. Connelly, S. M. Roe, C. Prodromou, A. M. Slawin, L. H. Pearl, P. Workman, C. J. Moody, *Chem.Biol.***2006**, *13*,1203-1215.
- [0449] [31] Y. Ikuina, N. Amishiro, M. Miyata, H. Narumi, H. Ogawa, T. Akiyama, Y. Shiotsu, S. Akinaga, C. Murakata, *J.Med.Chem.***2003**, *46*,2534-2541.
- [0450] [32] S. Soga, L. M. Neckers, T. W. Schulte, Y. Shiotsu, K. Akasaka, H. Narumi, T. Agatsuma, Y. Ikuina, C. Murakata, T. Tamaoki, S. Akinaga, *CancerRes.***1999**, *59*,2931-2938.
- [0451] [33] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org.Lett.***1999**, *1*,953-956.
- [0452] [34] J. Kim, S. Felts, L. Llauger, H. He, H. Huezo, N. Rosen, G. Chiosis, *J.Biomol.Screen.***2004**, *9*,375-381.
- [0453] [35] W. Xu, E. Mimnaugh, M. F. Rosser, C. Nicchitta, M. Marcu, Y. Yarden, L. Neckers, *J.Biol.Chem.***2001**, *276*,3702-3708.
- [0454] [36] S. M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J. E. Ladbury, P. W. Piper, L. H. Pearl, *J.Med.Chem.***1999**, *42*,260-266.
- [0455] [37] L. Wright, X. Barril, B. Dymock, L. Sheridan, A. Surgenor, M. Beswick, M. Drysdale, A. Collier, A. Massey, N. Davies, A. Fink, C. Fromont, W. Aherne, K. Boxall, S. Sharp, P. Workman, R. E. Hubbard, *Chem.Biol.* **2004**, *11*,775-785.
- [0456] [38] K. L. Soldano, A. Jivan, C. V. Nicchitta, D. T. Gewirth, *J.Biol.Chem.* **2003**, *278*,48330-48338.
- [0457] [39] M. Spichy, A. Taly, F. Hagn, H. Kessler, S. Barluenga, N. Winssinger, M. Karplus, *Biophys.Chem.***2009**, *143*,111-123.
- [0458] [40] T. E. Barta, J. M. Veal, J. W. Rice, J. M. Partridge, R. P. Fadden, W. Ma, M. Jenks, L. Geng, G. J. Hanson, K. H. Huang, A. F. Barabasz, B. E. Foley, J. Otto, S. E. Hall, *Bioorg.Med.Chem.Lett.***2008**, *18*,3517-3521.
- [0459] [41] K. Richter, S. Moser, F. Hagn, R. Friedrich, O. Hainzl, M. Heller, S. Schlee, H. Kessler, J. Reinstein, J. Buchner, *J.Biol.Chem.***2006**, *281*,11301-11311.
- [0460] 본 명세서에서 언급된 바와 같은 모든 공개공보 및 특허 출원은 각각 개별적인 공개공보 또는 특허 출원이 참조로서 편입되는 것으로 구체적으로 그리고 개별적으로 명시된 것처럼, 동일한 범위에 대한 참조로서 편입된다.
- [0461] 전술한 상세한 설명은 명확한 해석만을 제공하였고 변형이 해당 분야에서 통상의 기술자에게 명백할 것이기 때문에 그것으로부터 불필요한 제한은 이해될 필요가 없다. 본 명세서에서 제공된 임의의 정보는 선행 기술 또는 현재 청구된 발명에 관련된 것이라는 점, 또는 구체적으로 또는 포괄적으로 참조된 임의의 공개공보는 선행 기술이라는 점을 인정하지 않는다.

[0462]

본 발명을 수행하기 위해 발명자에게 공지된 최상의 방식을 포함하여, 본 발명의 구체예가 본 명세서에서 설명되었다. 이의 바람직한 구체예의 변형은 전술한 설명의 독해시 해당 분야의 통상의 기술자에게 명확해질 수 있다. 본 발명자는 숙련된 기술자가 적절하게 이러한 변형을 이용할 것으로 예상하고, 그리고 본 발명자는 본 발명에 대해 본 명세서에서 구체적으로 설명된 바와 다르게 실시되는 것을 의도한다. 그러므로, 본 발명은 준거법에 의해 허용된 바와 같은 본 명세서에 첨부된 청구범위에서 열거된 내용의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 더욱이, 모든 가능한 변형에서 상기 설명된 요소의 임의의 조합은 본 명세서에서 달리 명시되지 않는 한 또는 문맥에서 명확하게 반박되지 않는 한 본 발명에 포함된다.

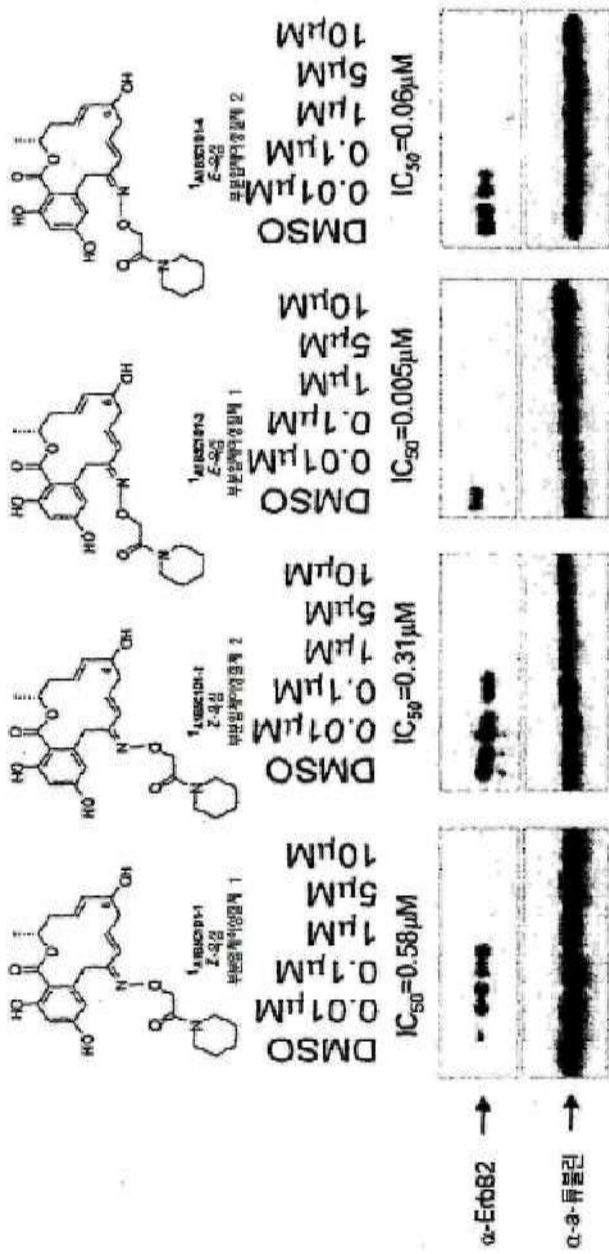
도면

도면1



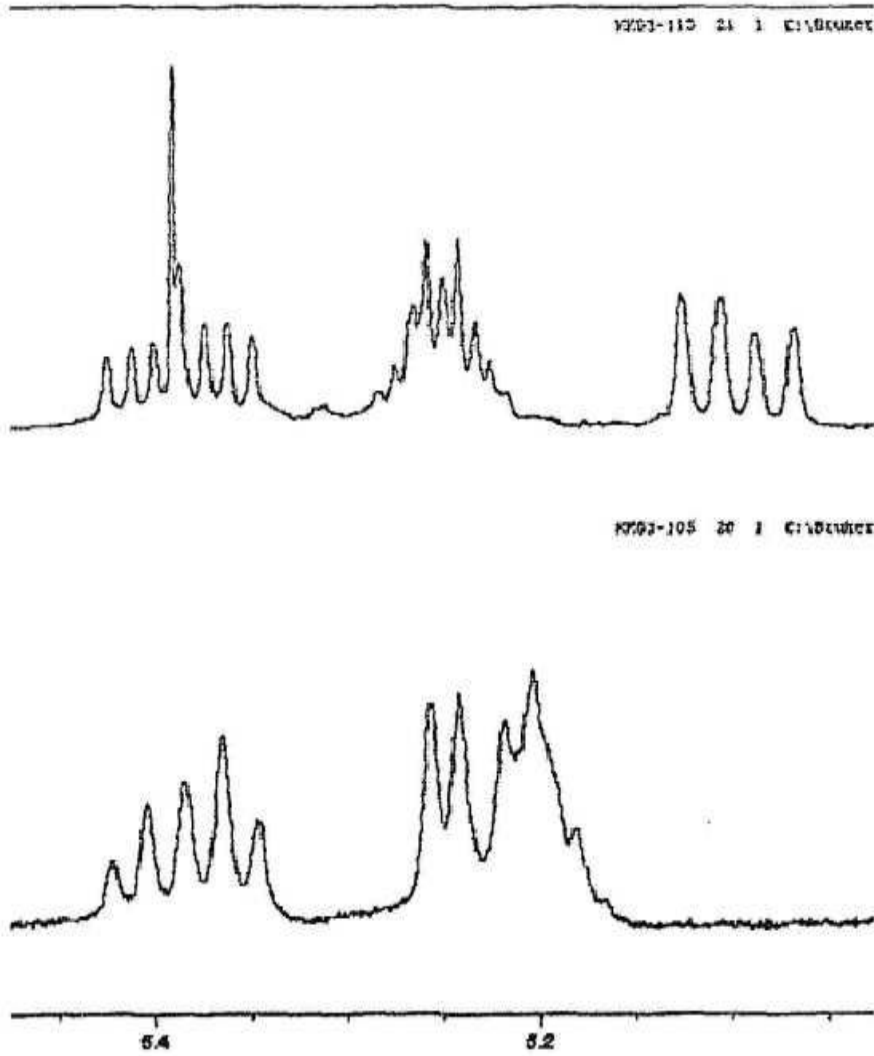
HSP90α의 라디칼 (pdb: 1bqf), 포코옥심 A (채널 B - pdb: 3inw) 및 포코옥심 B (채널 C - pdb: 3inx) 의 공동-결정 구조

도면2



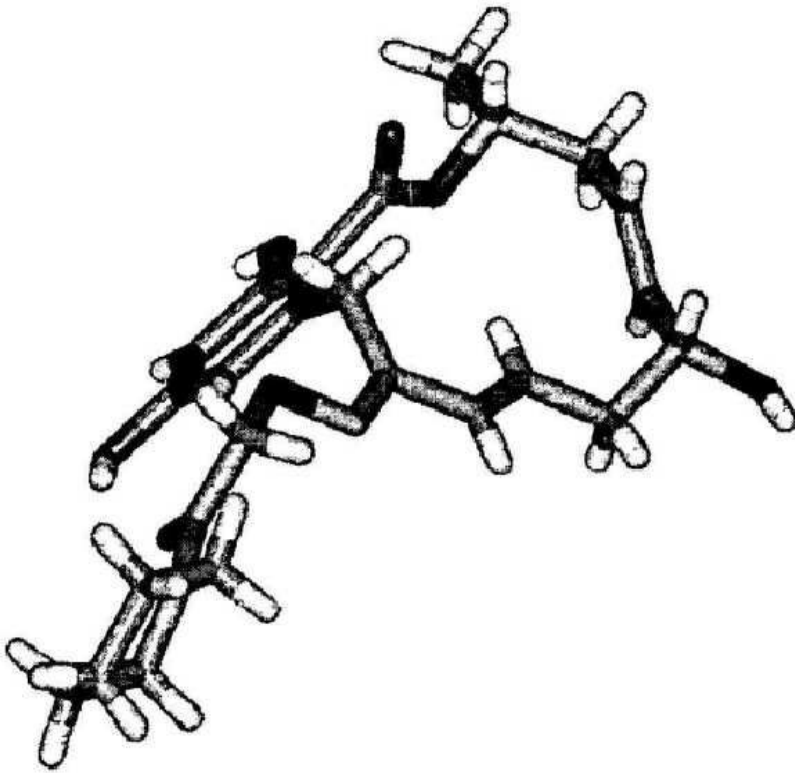
포도속신 AIB5C1D1 (C₆₀)의 세포 표능. SKBR3 세포내 H8r-2의 고결은 18시간 동안 개체제로 처리되었다.

도면3



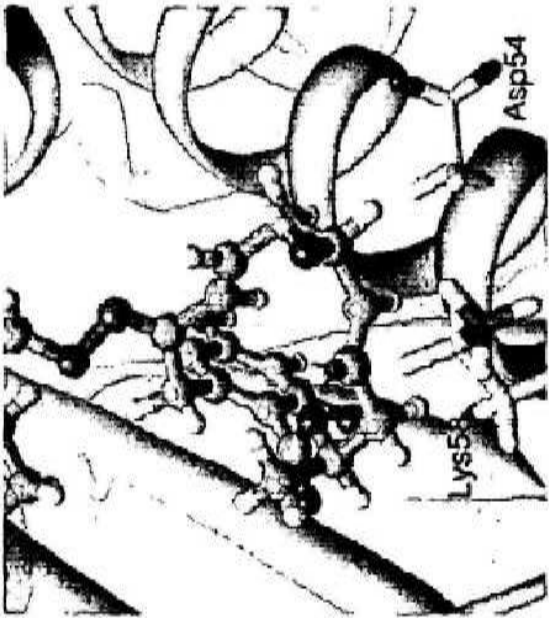
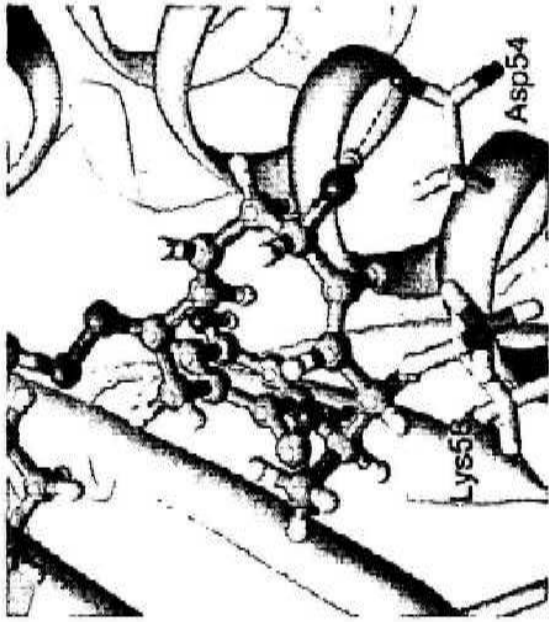
포코닌 E 및 이의 C-6 에피머 (*epi*-포코닌 E) 사이의 주요 분화성 양성자 NMR 신호

도면4



포코옥심 F 10a(6-*R*)의 X-선 결정학적 구조

도면5



HSP90에 포코옥심 E 10b-A (상부) 및 *epi*-포코닌 E 10b-S (하부)의 도강