



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0100844  
(43) 공개일자 2007년10월11일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.<br/>A61K 31/18(2006.01) A61P 13/08(2006.01)<br/>A61P 35/00(2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7020245<br/>(22) 출원일자 2007년09월04일<br/>심사청구일자 없음<br/>번역문제출일자 2007년09월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/000746<br/>국제출원일자 2006년01월28일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/081994<br/>국제공개일자 2006년08월10일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>10 2005 005 397.1 2005년02월05일 독일(DE)</p> | <p>(71) 출원인<br/>에르테에스 로만 테라피-시스템에 아게<br/>독일연방공화국, 56626 안테르나흐, 로만슈트라<br/>제 2</p> <p>(72) 발명자<br/>호프만, 한스-라이네르<br/>독일, 56566 누비드, 부르고프스트라제 123<br/>마취호, 루돌프<br/>독일, 35041 말부르크, 암 하센퀴펠 18 에이<br/>바니아흐마드, 아리아<br/>독일, 말부르크 35043, 베테비에세 11</p> <p>(74) 대리인<br/>한양특허법인</p> |
|---|---|

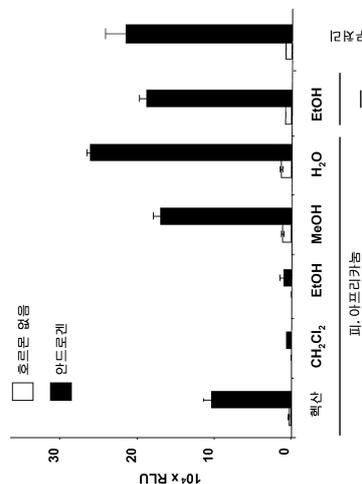
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) N-부틸벤젠술폰아미드의 분리, 벤젠술폰아미드 유도체의합성, 및 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암 중의치료를 위한 N-부틸벤젠술폰아미드 및 벤젠술폰아미드유도체의 용도

(57) 요약

본 발명은 생물 재료로부터 N-부틸벤젠술폰아미드(NBBS)의 분리를 위한 방법, 벤젠술폰아미드 유도체의 화학적 합성, 및 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암증을 치료하기 위한, 및 이의 치료를 위한 약제의 제조에서의 NBBS 및 벤젠술폰아미드 유도체의 용도뿐만 아니라 상기 질환을 치료하기 위한 활성 물질의 개발을 위한 선도 물질로서의 NBBS 및 벤젠술폰아미드 유도체의 용도에 관한 것이다.

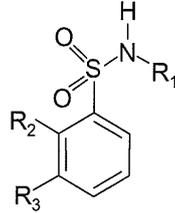
대표도 - 도1



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

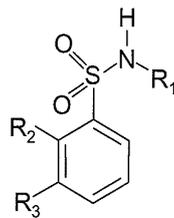
양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 하기 식의 벤젠술폰아미드 유도체의 용도.



여기서 R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로젠화된 C<sub>1</sub> 잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.

**청구항 2**

양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 하기 식의 벤젠술폰아미드 유도체의 용도.



여기서 R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로젠화된 C<sub>1</sub> 잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.

**청구항 3**

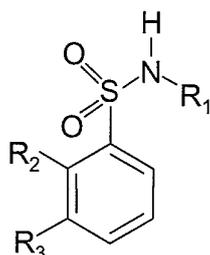
청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 전립선 암종은 안드로겐 길항제로의 치료에 대해 내성을 갖는 것을 특징으로 하는 용도.

**청구항 4**

청구항 3에 있어서, 상기 안드로겐 길항제는 바이칼루타미드(bicalutamide), 플루타미드(flutamide), 하이드록시플루타미드(hydroxyflutamide), 닐루타미드(nilutamide) 및 사이프로테론 아세테이트(cyproterone acetate)를 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

**청구항 5**

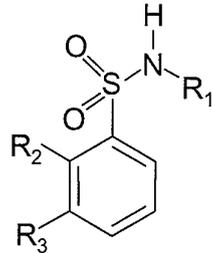
양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 활성 물질의 개발을 위한 선도 물질로서의, 하기 식의 벤젠술폰아미드 유도체의 용도.



여기서 R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub> 잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.

**청구항 6**

하기 식의 벤젠술폰아미드 유도체를 적어도 하나 함유하는 것을 특징으로 하는 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 약제학적 제제.



여기서 R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub> 잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.

**청구항 7**

- a. 생물 재료를 작은 조각으로 분해하는 단계,
- b. 상기 생물 재료를 1가의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알코올 및 고휘발성, (부분적으로) 할로겐화된 C<sub>1</sub> 탄화수소를 포함하는 군으로부터 선택된 용매로 추출하는 단계,
- c. 상기 추출물을 분획화하는 단계,
- d. N-부틸벤젠술폰아미드를 함유하는 분획물로부터 N-부틸벤젠술폰아미드를 분리하는 단계를 포함하는, 생물 재료로부터 N-부틸벤젠술폰아미드를 분리하기 위한 방법.

**청구항 8**

청구항 7에 있어서, 상기 생물 재료는 아프리카 서양자두나무 *피.아프리카나*(*P. africana*)의 나무 껍질인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 9**

청구항 7 또는 청구항 8에 있어서, 상기 추출은 일련의 연속적인, 증가하는 극성의 용매들에 의한 선택적인 추출인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 10**

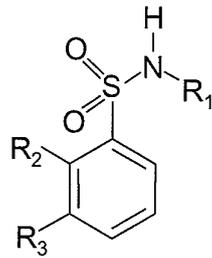
청구항 7 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추출물의 분획화는, 증가하는 극성의 용리제와 구배 역스트로그래피(*gradient extrography*)를 사용하여 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 11**

청구항 7 내지 청구항 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 분획물로부터 N-부틸벤젠술폰아미드의 분리는 분취용(*preparative*) HPLC를 사용하여 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 12**

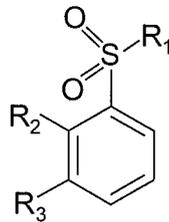
하기 식으로 특징되는, 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료용 벤젠술폰아미드 유도체.



여기서 R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub> 잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.

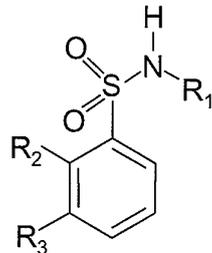
### 청구항 13

하기 식의 벤젠술폰산 유도체가 일차 지방족 아민으로 변환되어, 반응 생성물을 디클로로메탄 또는 에테르로 흔들어 내는 것을 특징으로 하는,



(여기서, R<sub>1</sub>은 할로젠, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub>-잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.)

하기 식의 벤젠술폰아미드 유도체의 제조를 위한 방법.



(여기서 R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub> 잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.)

### 청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 일차 지방족 아민은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 지방족 탄화수소, 바람직하게는 부틸아민 또는 제라닐아민을 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

## 명세서

### 기술분야

<1> 본 발명은 생물 재료로부터 N-부틸벤젠술폰아미드(NBBS)의 분리 방법 및 벤젠술폰아미드 유도체의 화학적 합성에 대한 방법, 및 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료 또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 및 상기 질환의 치료를 위해 사용되는 작용제의 개발을 위한 기본 물질로서의 NBBS 및 벤젠술폰아미드 유도체의 용

도에 관한 것이다.

### 배경 기술

- <2> 양성 전립선 증후군(benign prostate syndrome, BPS) 또는 양성 전립선 비대증(benign prostatic hyperplasia, BPH)으로도 불리는 전립선의 양성 비대(enlargement), 및 전립선암 (= 전립선 암종)은 나이가 들수록 남성에게 발생하는 가장 흔한 질환이다.
- <3> 60세 이상의 남성의 약 50%가 양성 형태의 전립선 비대에 시달리고 있다.
- <4> 양성 전립선 비대증은, 서방 국가의 중년 남성에게 발생하는 가장 흔한 암이며, 남성에서 암에 의한 사망 원인 중 두번째로 가장 흔한 전립선암의 진전에 밀접하게 관련된다.
- <5> BPH 및 전립선암은 특히, 전립선의 진행적인 비대가 특징이다. 전립선의 비대는 요도(urethra)를 점점 좁게 하는 것(=폐쇄)과, 방광出口的 폐쇄를 증가를 일으켜, 배뇨시 문제가 된다. 진전된 단계에서의 요도의 완전한 폐쇄, 소위 무뇨증(anuria)은 즉시 치료를 요구하는 위급상황의 원인이 된다.
- <6> 전립선의 성장은 남성호르몬인 안드로겐에 의해 조절된다.
- <7> 전립선 암종의 효과적인 치료를 위한 여러 방법이 있으나, 그 중 호르몬 치료가 효과적이다. 암이 한번 파종되면(disseminated), 전립선암의 치료는 더 이상 불가능하다. 이는 최초 진단시의 환자의 1/3과 같은 수만큼에 적용된다. 이 경우, 종양 성장 억제 및 수반하는 호소 증상들의 경감이 치료의 초점이다. 안드로겐 수용체의 전이활성 기능을 방해하기 위해 남성호르몬(테스토스테론)의 생성을 억제하여, 일시적인 성장 억제를 달성할 수 있다.
- <8> 통용되는 치료들의 주요 목적은 안드로겐 수용체(AR)를 불활성화하는 것이다. 남성의 성 분화(sex differentiation)를 조절하는 안드로겐 수용체는 남성 생식능의 원인이며, 정상적인 전립샘(prostate gland)의 성장을 촉진할 뿐만 아니라, 전립선 암세포의 증식 또한 촉진한다. 따라서, 안드로겐 수용체는 전립선 암종 치료의 중요한 목표가 된다.
- <9> 그러나, 통용되는 치료들은 전립선 암종이 이 치료에 대해 결국 내성을 나타낼 것이기 때문에 명백하게 제한적이다.
- <10> AR은 안드로겐에 결합할 때 AR-응답성 유전자의 발현을 유도한다. 안드로겐 수용체의 불활성화는 안드로겐 합성의 감소 또는 안드로겐 길항제의 투여에 의해 달성된다. 지금까지, 바이칼루타미드(bicalutamide), 플루타미드(flutamide), 하이드록시플루타미드(hydroxyflutamide, OH-F), 닐루타미드(nilutamide) 및 사이프로테론 아세테이트(cyproterone acetate, CPA)가 전립선암의 치료를 위해 사용되었다. 이들 물질들은 인간 안드로겐 수용체의 전이활성의 불활성화를 목표로 투여된다.
- <11> 그러나, 결국 치료 동안 전립선 암종은 호르몬 결핍에 대한 내성을 나타내며 재성장하기 시작한다. 치료에도 불구하고 안드로겐 수용체는 존재하며 여전히 활성인 채로 남아있는 것이 밝혀졌다. 이 현상에 대한 근원은 대부분 불명확한 채로 남아있다.
- <12> 그러나, BPH 및/또는 전립선 암종의 성공적인 치료를 위한 신규한 활성 물질이 필요함은 명백하다.
- <13> 전립선 비대에 수반되는 증상을 치료하기 위한 식물 추출물은 통상적으로 다수의 나라에 널리 퍼져있다. 가장 흔히 사용되는 추출물은 아프리카 서양자두(plum) 나무(파이게움 아프리카눔, *Pygeum africanum*)로부터의 추출물로서, 이는 보다 최근의 명명법에 의한 *Prunus africana* (Hook. F.) Kalkm., 톱야자(*Serenoa repens*) 및 호박(*Cucurbita pepo*)으로도 불린다. 이들 식물로부터의 친유성(lipophilic) 추출물은 스테롤, 포화 및 불포화 지방산뿐만 아니라 n-도코사놀(n-docosanol)을 함유한다. 작용의 정확한 메커니즘은 아직 알려지지 않았다; 그러나, 전립선 비대와 관련된 증상의 개선이, 상기 추출물에 함유된 양적 주성분인 스테롤 화합물 베타-시토스테롤에 기인하는 것으로 추정되어 왔다.
- <14> 아프리카 서양자두 나무로부터의 추출물의 효능에 대한 대부분의 임상 연구는 그의 나무껍질로부터의 클로로포름 추출물을 사용하여 수행되었다. 이 클로로포름 추출물은 특히, 파이토스테롤(phytosterol), 단쇄(short-chain) 불포화지방산(라우르산, 미리스트산) 및 장쇄(long-chain) 불포화지방산(올레산, 리놀레산)을 함유한다. 이는 BPH의 증상 치료를 위해 독일을 제외한 이탈리아, 프랑스 및 다른 유럽 국가들에서 타데난(Tadenan<sup>®</sup>)이라는 명칭하에 인가되었다.

<15> *피. 아프리카나(P. Africana)*로부터의 클로로포름 추출물을 사용하는, 무효약으로 제어되는 단기 연구는 중등도의 임상적 효능을 실제로 나타내었지만, BPH에 대한 그들의 개념은 국제 심의회(international consultation)의 최소 요건과 전혀 일치하지 않았다. 이러한 이유로, 이들 연구의 명백한 평가는 유감스럽게도 불가능하다.

**발명의 상세한 설명**

<16> 본 발명의 목적은 양성 또는 악성 전립선 비대, 즉 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 신규한 활성 물질을 제공하는 것이다.

<17> 이 목적은 아프리카 서양자두 나무 *피. 아프리카나*의 나무 껍질로부터 항안드로겐 활성을 갖는 물질의 분리, 및 이들 물질의 구조적 변이체의 합성에 의해 달성된다.

<18> 놀랍게도, 물질 *N*-부틸벤젠술폰아미드(NBBS)는 *피. 아프리카나*의 나무 껍질로부터 분리되었고, 이 물질은 강한 항안드로겐 활성을 갖는 것이 밝혀졌다. NBBS는 심지어 하이드록시플루타미드(hydroxyflutamide)로의 치료에 반응하지 않는 전립선암세포의 성장을 억제할 수 있다.

<19> NBBS는 친유성 물질로, 폴리아미드 및 코폴리아미드의 제조에서 가소제로서 사용되고, 또한 술포닐 카르바메이트 제조체의 합성에도 사용된다. NBBS는 사실상 물에 용해되지 않으나, 알코올 및 벤젠에서는 중등도의 용해도를 나타낸다. NBBS는 환경에서 매우 안정적이고 잔존한다. 따라서, NBBS는 이전에 지하수, 강물, 포도주(wine) 및 눈(snow)에서 100 µg/l까지의 농도로 발견되었다. 그러므로, BPH의 치료에서 활성 물질로서 NBBS를 사용할 때, 예견되는 독성 문제는 거의 없다.

<20> 그러나, NBBS는 그의 항안드로겐 효능을 이유로 BPH 및/또는 전립선암을 치료할 수 있는 화합물이다. NBBS는 적어도, BPH 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 새로운 활성 물질의 개발에서 선도 물질로서 알맞을 것이다.

<21> 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 신규한 항안드로겐 활성 물질의 제공의 목적은, 부틸 측쇄 및 벤젠 고리가 치환체로 변경된 NBBS의 술폰아미드 유도체의 제공에 의해 또한 달성된다.

<22> BPH 및/또는 전립선 암종의 치료에 효과적인, *피. 아프리카나*의 성분 또는 *피. 아프리카나*의 나무 껍질로부터의 성분을 식별하기 위해, 상기 나무 껍질은 여러 용매로 선택적으로 추출되고, 수득된 상기 추출물은 리포터(reporter) 유전자 기반의 시험에서, 인간의 호르몬-활성화된 안드로겐 수용체의 활성의 억제에 대한 그들의 효능을 측정함으로써 항안드로겐 활성에 대해 조사되었다.

<23> 시험에서 *피. 아프리카나*의 나무 껍질의 물 추출물 및 메탄올 추출물은 항안드로겐 활성을 나타내지 않음을 밝혀졌다. 선택적인 헥산 추출물만이, 추출물로 처리하지 않은 대조군에 비해 안드로겐-유도 루시페라제 활성이 약 절반에 이르렀다.

<24> 시험에서 에탄올 추출물 및 염화 메틸렌 추출물은 안드로겐 유도 루시페라제 활성을 거의 완벽하게 막았다. 이들 두 추출물은 가장 높은 생물학적 활성을 나타내었다.

<25> *피. 아프리카나*로부터의 항안드로겐 활성 물질을 추가로 확인하기 위해, 선택적 염화 메틸렌 추출물을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 분획화하였다. 결과 분획을 리포터 유전자-기반 시험으로 그들의 항안드로겐 활성을 재검사하였다. 이 시험 결과의 일부를 도 2에 나타내었다. 특히 F7 및 F8 분획이 세포 배양 시험에서 항안드로겐 효과를 나타내었다.

<26> 두 분획물은 추가 분석에 사용되었다. 분취용(preparative) HPLC를 사용하여, 분석 자료에 나타난 바와 같이, *N*-부틸벤젠술폰아미드를 분획 F8로부터 분리하였다.

<27> 세포 배양 시험에서 *N*-부틸벤젠술폰아미드는 안드로겐 유도 루시페라제 효과를 억제하였다(도 3 참조). NBBS의 활성을 우르솔산, 올레아놀산, 페룰산, 벤조산 및 베타-시토스테롤 화합물들의 효과와 비교하였으며, 이들은 *피. 아프리카나*에 또한 함유되어 있으며, *피. 아프리카나*로부터 추출된 알려진 식물 유래 약물(Tadenan<sup>®</sup>)의 효능에 대한 원인으로 또는 적어도 가능한 후보자로서 검토되고 있다. 이 비교 시험의 결과는 도 3에 나타내었다.

<28> 베타-시토스테롤을 제외하고, 비교 화합물의 어떤 것도 안드로겐 유도 리포터 유전자 활성에 대한 유의한 영향을 가지지 않았다.

<29> *N*-부틸벤젠술폰아미드는, 이 식물 종(species)로부터의 규격화된 클로로폼 추출물의 효능의 원인이 되는 것으로

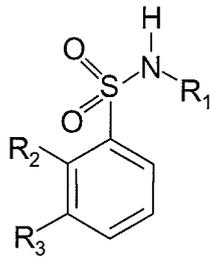
고려되는 *피. 아프리카나*로부터의 물질의 항안드로젠 활성보다 더 높은 항안드로젠 활성을 가진다.

- <30> 따라서 본 발명은 양성 전립선 비대증의 치료를 위한 NBBS의 용도 및 양성 전립선 비대증을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 NBBS의 용도에 관한 것이다.
- <31> 전립선 세포 및 전립선암세포의 성장은 원래 안드로젠 의존적이다. NBBS의 안드로젠 길항 작용이 세포 성장에도 영향을 미치는지 시험하기 위해, 인간 전립선암세포주 LNCaP가 사용되었으며, 이의 성장은 안드로젠 의존적인 것으로 알려져 있다. LNCaP 세포는 NBBS의 존재하에 배양되었다. 도 4는 이미 처리 5일째에 100  $\mu$ M의 NBBS로 처리된 세포가 무처리된 세포에 비해 뚜렷하게 느린 증식을 나타냄을 보여준다. 이 효과는 처리 8일째에 더욱 두드러졌다. 10  $\mu$ M NBBS의 존재하에서도, LNCaP 세포는 처리 8일째에 둔화된 성장을 나타내는 반면, OH-F의 처리는 세포 증식을 둔화시키지 않았다. 후자는 LNCaP 세포가 인간 AR의 리간드 결합 도메인 내 점돌연변이를 가지며, 이것이 OH-F가 이들 세포 내에서 항안드로젠으로서 작용하는 것을 막기 때문일 것이다.
- <32> 이들 테이타는 NBBS의 안드로젠 길항 작용이 변이된 인간 안드로젠 수용체에도 효과적임을 나타낸다. 따라서, NBBS는 LNCaP 세포의 성장을 억제할 수 있다. 그 결과, NBBS는 하이드록시플루타미드와 같은 알려진 항안드로젠 활성 작용제에 내성을 갖는 전립선 암종들을 치료하는데도 사용될 수 있다.
- <33> 따라서, 본 발명은 또한, 전립선 암종의 치료를 위한 NBBS의 용도 및 전립선 암종, 특히 예를 들어, 바이칼루타미드, 플루타미드, 하이드록시플루타미드, 닐루타미드 또는 사이프로테론 아세테이트와 같은 알려진 안드로젠 길항제로의 모든 치료에 대해 내성을 갖는 전립선 암종의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.
- <34> 본 발명의 추가적인 내용은 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 신규한 활성 물질의 개발에서 선도 물질로서의 NBBS의 용도이다.
- <35> 또한, 본 발명은 생물 재료, 특히 아프리카 서양자두나무 *피. 아프리카나*의 나무 껍질로부터 NBBS를 분리하는 방법에 관한 것이다.
- <36> 상기 방법에서, 상기 식물 물질은 처음에 작은 조각으로 분해된 후, NBBS가 녹는 용매로 추출되고, 예를 들어, 적절한 크로마토그래피 방법을 이용하고, 용매를 제거하여 물질을 함유하는 분획물로부터 NBBS를 분리하는 분획화 수단에 의해, NBBS를 상기 결과 추출물로부터 정제한다.
- <37> 추출은 바람직하게는 극성이 증가되는 일련의 연속적인 용매를 이용한 선택적 추출로서 수행된다. 상기 추출물의 분획화는 바람직하게는 용리제의 극성이 증가되는 구배 엑스트로그래피(extrography)를 이용하여 수행된다. NBBS의 분리는 실질적으로 NBBS를 함유하는 분획물로부터 분취적 HPLC에 의해 일어날 수 있다.
- <38> 이 방법으로, 선택적 염화 메틸렌 추출물로부터 항안드로젠성, 친유성 물질인 NBBS를 분리할 수 있었다. 분석으로 나타내어진 바와 같이, NBBS는 역시 항안드로젠 작용을 나타내는 에탄올 추출물에도 함유되었다.
- <39> 그러므로, 식물 재료로부터 NBBS의 추출을 위한 적합한 용매는 1가(univalent)의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알코올 (하나 내지 네개의 탄소 원자를 갖는 알코올), 및 고휘발성, (부분적으로) 할로젠화된 C<sub>1</sub> 탄화수소, 바람직하게는 염화 메틸렌 및 클로로포름을 포함하는 군으로부터 선택되는 용매이다.
- <40> 바람직한 크로마토그래피 방법은 실리카겔 및 분취용 HPLC에 의한 칼럼 크로마토그래피 분획화이다.
- <41> 또한, 양성 전립선 확대증 및/또는 전립선 암종을 치료하기 위해 제공되는 신규한 활성 물질의 목적은 *피. 아프리카나*로부터 분리된 NBBS를 기초로 한 이 화합물의 추가적인 구조적 변이체의 합성에 의해 달성되었다.
- <42> NBBS의 구조적 변이체의 합성은 염화 아릴술폰산 및 일차 지방족 아민으로부터 직접적으로 시작된다. 아민과 산염화물의 반응은 용매없이, 막자를 사용하는 막자사발 내에서 두 성분을 단순 혼합하는 것으로 일어날 수 있다. 그러나, 상기 NBBS 구조적 변이체들의 경우, 두 출발 화합물이 대부분 액체 형태로 존재하기 때문에, 교반기, 환류냉각기, 온도계 및 적하깔대기를 갖춘 3구 플라스크가 바람직하다. 과량의 아민을 사용하였으며, 교반하며 염화 술폰산을 천천히 적하하였다. 상기 반응은 고발열성이며, 정량적으로 이뤄진다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후, 물을 첨가하였으며, 상기 반응 산물은 디클로로메탄으로 흔들어 냈다(shake out). 상기 반응의 진행은 박막 크로마토그래피로 모니터(monitor)되었다.
- <43> 아민: 염화 술폰산의 비율은 반응에서 2:1이었다; 기체인 아민류의 경우, 메틸 아민 및 에틸 아민의 수용액이 사용되었으며 산염화물에 비해 4배 당량의 아민이 사용되었다.
- <44> 염화 술폰산과 일차 지방족 아민의 이 반응에서, 자유 전자쌍이 친핵체(nucleophile)로서 염화 술폰산의 황을

공격한다. 상기 반응 산물과 별개로, 이는 또한 과량의 아민을 양자화하는 염산을 생산한다. 아민염은 술폰아미드를 디클로로메탄으로 흔들어서 낼 때 수상(aqueous phase)에 잔류하여, 분리될 수 있다.

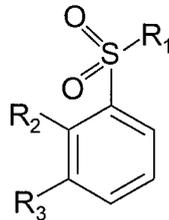
- <45> 이와 같이 상이한 알킬쇄를 갖는 일련의 *N*-모노알킬벤젠술폰아미드가 처음으로 준비되었다. 액체 염화 벤젠술폰산 및 상응하는 일차 아민 성분이, 개시 물질로서 사용되었다. 여러 알킬쇄를 갖는 술폰아미드의 구조식들도 5에 나타내었다. *N*-제라닐-벤젠-술폰아미드 (S4) 또한 거기에 나타내었다. 이 물질은 테르페노이드 잔쇄 때문에 향상된 막투과성을 기대하여 합성되었다.
- <46> 합성된 술폰아미드의 후 연속물은, 방향기의 치환 유도 (S5 및 S6) 및 말단 하이드록시기를 갖는 아미노알킬쇄의 변화 (S7 및 S8) 둘 모두를 포함한다.
- <47> 화합물 S5 및 S6는, 화합물 S1 내지 S7, S9 내지 S12와 동일한 방식으로, *N*-부틸아민과, 염화 4-톨루엔술폰산 및 염화 4-플루오로벤젠술폰산으로부터 개시되어 생성된다.
- <48> 화합물 S7 및 S8의 합성은, 여기서 에탄올아민의 하이드록시기가 아미노기와 경쟁하기 때문에 이 방법으로 수행될 수 없다. 따라서, 술폰산 아미드와 별개로 술폰산 에스테르도 어느 정도 생성된다.
- <49> 그러나, S7 및 S8의 합성은 처음에 1 당량의 염화 벤젠술폰산 및 염화 4-플루오로벤젠술폰산을 각각, 2.2 당량의 에탄올아민과, 오르토-자일렌에서 5시간동안 환류하에서 처리하는 것에 의해 성공하였다. 상기 반응의 완료 후, 농후한 액체를 기부에 가라앉히고; 이 액체를 분리하였다. 이 액체는, 과량의 아민 및 그 산성 성질로 인해, 탈양성자화 형태로 존재하고, 유기상으로부터 분리된 술폰아미드였다. 대조적으로, 술폰산 에스테르는 산성 성질을 가지지 않으며, 자일렌상에 녹아있는 채로 남아있다. 따라서, 맑은 용액을 수득할 때까지 상기 분리된 술폰아미드에 수성 알칼리를 첨가하였다. 상기 술폰아미드를 농축 염산으로 산성화하여 노란 시럽(syrup)의 정제된 형태로 침전시켰다. 상기 술폰아미드의 분리 후, 거기에 아세톤을 첨가하였다. 그것으로 술폰아미드를 용해하고, 산성화 단계에서 형성되고 공동침전되어 기부 앙금으로 잔류한 염화나트륨을 여과하여 제거할 수 있었다. 상기 아세톤을 회전 증발기에서 제거하고, 정제된 산물을 수득하였다.
- <50> NBBS의 구조적 변이체의 3차 연속물은 항안드로겐 물질 2-하이드록시플루타미드의 구조로부터 유래하였다. 2-하이드록시플루타미드는 플루타미드의 활성 대사 산물이다 (Fugerel<sup>®</sup>).
- <51> *메타*-위치에서 트리플루오로메틸기의 도입은 상기 분자의 친유성을 향상시킨다. 이는 세포막 투과에 대한 향상된 능력을 보증한다. S13 및 S14에서, *파라*-위치에서의 부가적인 니트로기는 친유성을 추가적으로 향상시킨다. 제라닐 측쇄는 생물학적 막 내에서의 고정을 향상시킨다.
- <52> S10 및 S14의 합성은 3-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드 및 4-니트로-3-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드 각각과 *N*-부틸아민 및 *N*-제라닐아민 각각으로부터 개시되어 수행되었다. 4-니트로-3-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드는 실온에서 고체이므로, 디클로로메탄이 용매로서 사용될 수 있었다.
- <53> AR-매개 전이활성의 억제에 대한 벤젠술폰아미드 유도체의 효능을 시험하기 위해, 10 μM 농도의 상기 합성된 화합물 각각을 NBBS의 효능과 비교하였다 (도 6). 10 μM 농도의 NBBS와, 고농도(3x10<sup>-8</sup> M)의 R1881을 사용한 군에서는 AR-매개 전이활성의 특이적 억제를 나타내지 않았다.
- <54> 사용된 농도에서의 화합물 S1 내지 S3 및 S5 내지 S8은 NBBS의 항안드로겐 활성을 초과하는 유의한 항안드로겐 활성을 전혀 나타내지 않는다. 상기 화합물 S1 내지 S3 및 S5 내지 S8의 변형은, 부틸 측쇄의 단축(S1 내지 S3 및 S7) 또는 벤젠 고리의 *파라*-위치에서의 치환 (S5, S6 및 S8) 어느쪽이든 포함한다. 이들 화합물의 항안드로겐 활성에 대한 결과는, 벤젠술폰아미드 유도체의 항안드로겐 효과를 위한 측쇄의 길이 및 *파라*-위치에서의 비치환된 벤젠고리의 존재의 중요성을 나타낸다.
- <55> 놀랍게도, 부틸 측쇄를 펜틸 또는 제라닐기로 교체하여 상기 측쇄를 연장하는 것으로 (S4 및 S9) 항안드로겐 활성을 강화된 것은, 소수성 측쇄가 항안드로겐 활성에 중요함을 나타낸다. 그러나, 라우릴기를 도입하여 측쇄를 추가적으로 연장한 것은 (S12) 안드로겐 길항 효과를 약화시켰다. 따라서, 소수성만을 향상시키는 것은 NBBS의 항안드로겐 효능을 향상시키는데 충분하지 않다.
- <56> 놀랍게도, 벤젠 고리의 *메타*-위치에서의 치환 또한 항안드로겐 활성을 향상시키며(S10, S11, S13 및 S14), 물질 S14와 S11, 및 S13과 S10의 항안드로겐 효과의 비교에 의해 증명된 바에 의하면, 벤젠고리의 *파라*-위치에서의 추가적 치환은 *메타*-위치에서의 치환된 화합물의 증가된 항안드로겐 활성에 유의한 영향을 미치지 않는다.

<57> 따라서, 본 발명의 내용은 하기 화학식의 벤젠술폰아미드 유도체의 제조를 위한 방법으로서,



<58>

<59> 여기서 R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub> 잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타내고, 상기 방법은 하기 화학식의 벤젠술폰산 유도체가 일차 지방족 아민으로 변환되고, 바람직하게는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 지방족 탄화수소를 포함하는 군으로부터 선택되는 일차 지방족 아민을 갖는 반응 생성물은 디클로로메탄으로 흔들어 내는 것을 특징으로 한다. 일차 지방족 아민으로서 특히 바람직하게는 부틸아민 또는 제라닐아민이 사용된다.



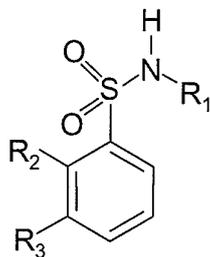
<60>

<61> 여기서, R<sub>1</sub>은 할로겐, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub>-잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.

<62> 또한 상기 합성 화합물이, 할로겐화 용매가 사용되는 것 때문에 약물 허가의 획득에 실패하는 것을 방지하기 위해, 상기 반응 생성물을 에테르로 흔들어 낸다.

<63> "지방족"(aliphatic)은 탄소 원자가 직쇄 또는 분지쇄로 배열되고, 포화 및/또는 불포화 C-C 결합 및/또는 기능을 함유하는 유기 화합물뿐만 아니라 단 하나의 탄소 원자를 함유하는 유기 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.

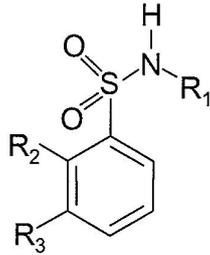
<64> 따라서, 본 발명의 추가적 내용은 하기 화학식에 의해 특정화되는, 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 벤젠술폰아미드 유도체로서,



<65>

<66> 여기서, R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub> 잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.

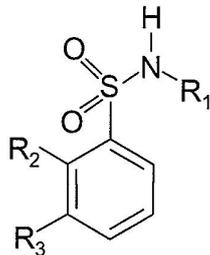
<67> 본 발명은 또한 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 용도, 및 이의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도, 및 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한, 특히 안드로겐 길항제로의 치료에 내성을 갖는 전립선 암종을 치료하기 위한 추가적/신규 활성 물질의 개발을 위한 선도 물질로서의, 하기 화학식의 벤젠술폰아미드 유도체의 용도에 관한 것으로,



<68>

<69> 여기서, R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub> 잔기, 그리고 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.

<70> 본 발명의 추가적 내용은 적어도 하나의, 하기 화학식의 벤젠술폰아미드 유도체를 함유하는 것을 특징으로 하는, 양성 전립선 비대증 및/또는 전립선 암종의 치료를 위한 약제학적 제제로서,



<71>

<72> 여기서, R<sub>1</sub>은 지방족 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>12</sub> 탄화수소, R<sub>2</sub>는 수소 또는, 완전히 또는 부분적으로 할로겐화된 C<sub>1</sub> 잔기, 및 R<sub>3</sub>는 수소 또는 니트로기를 나타낸다.

**실시예**

<79> 실시예 1: 식물 재료의 추출

<80> 아프리카 서양자두 나무(*피. 아프리카눔*)의 건조된 나무 껍질을 분쇄하고, 1.73 kg의 분쇄된 나무 껍질을 울트라 투락스(Ultra Turrax)를 사용하여 (빙냉한) 1 l의 n-헥산 중에서 균질화하였다. 식물 재료를 칼럼(Merck Prepbar<sup>®</sup> 400 x 100 mm) 내에 충전하고, 실온에서, 25.0 l의 n-헥산, 26.0 l의 염화 메틸렌, 25.0 l의 메탄올(MeOH) 및 12.5 l의 물로 선택적으로 연속 추출하였다. 결과 추출물의 용매를 40°C의 진공 내에서 증발시켰다. 이로써 선택적 헥산 추출물 4.80 g, 선택적 염화 메틸렌 추출물 11.03 g, 선택적 메탄올 추출물 116.81 g 및 선택적 물 추출물 7.00 g을 수득하였다.

<81> 에탄올 추출물의 제조를 위해, 300.00 g의 *피. 아프리카눔*의 나무 껍질을 분쇄하고, 각각 5.0 l의 에탄올(EtOH)로 3번 추출하였다. 0.7 μm 기공 크기의 여과지를 통해 상기 추출물을 여과한 후, 회전식 증발기를 이용하여 40 °C에서 상기 전체 추출물로부터 상기 용매를 제거하였다. 상기 결과 추출물의 건조 질량은 16.02 g이었다.

<82> 실시예 2: 염화 메틸렌 추출물의 분획화(fractionation)

<83> *파이게움 아프리카눔*의 선택적 염화 메틸렌 추출물을 실리카 겔(Macherey-Nagel Si60, 15-25 μm)로 분획화하였다. 이 목적을 위해 상기 추출물을 2000 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 0.7 μm 기공 크기의 여과지(Schleicher & Schull)를 통해 여과시켰다. 상기 추출물에 25 g의 실리카 겔 (Merck Si60, 0.063 - 0.2mm)을 첨가한 후, 상기 용매를 40°C의 진공 내에서 증발시켰다. 이렇게 코팅된 실리카 겔을 건조 충전된 실리카 겔 칼럼(Merck Prepbar<sup>®</sup> 400 x 100 mm)의 상부에 올리고, 120 ml·분<sup>-1</sup>의 유동 속도로, 0분 헥산(100:0), 50분 헥산(100:0), 350분 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100:0), 500분 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100:0), 700분 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH(80:20), 750분 MeOH(100:0), 800분 MeOH(100:0), 850분 H<sub>2</sub>O(100:0), 885분 H<sub>2</sub>O(100:0)의 선형 구배로 용리하였다. 상기 크로마토그래피로 245 nm 파장의 UV광에 의해 검출된 35 분획을 수득하였다.

<84> 표 1: *피. 아프리카나*의 선택적 염화 메틸렌 추출물의 분획화

분획	분	질량 (mg)	분획	분	질량 (mg)
F1	0-148	3	F19	615-630	799
F2	149-184	52	F20	631-638	292
F3	185-204	33	F21	639-659	1338
F4	205-229	63	F22	660-663	20
F5	230-238	14	F23	664-671	327
F6	239-261	61	F24	672-692	634
F7	262-266	30	F25	693-703	157
F8	267-293	243	F26	704-724	333
F9	294-331	380	F27	725-749	350
F10	332-338	17	F28	750-771	393
F11	339-356	164	F29	772-784	316
F12	357-369	119	F30	785-803	141
F13	370-373	38	F31	804-820	57
F14	374-375	71	F32	821-828	58
F15	376-562	110	F33	829-836	1
F16	563-581	44	F34	837-858	126
F17	582-592	24	F35	859-880	1
F18	593-614	1537			

<85>

<86> 실시예 3: *N*-부틸벤젠술폰아미드의 분리

<87> NBBS를 분획 F8로부터 분취용(preparative) HPLC(250 x 21mm, 100-5 C18 HD Macherey-Nagel, 22 ml · 분<sup>-1</sup>, 220 nm에서 UV 검출, 구배: 0분 (0.1% TFA를 첨가한) ACN-H<sub>2</sub>O ((20:80), 40분 ACN-H<sub>2</sub>O (80:20), 45분 ACN(100:0)) 로 분리하였다. NBBS를 12.6분부터 14.0분까지 수합하였다. 이의 구조를 <sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C NMR, EI-MS, HR-EI-MS, IR 및 UV 스펙트라를 기초로 하여 밝혔다.

<88> 실시예 4: 세포 배양 및 루시페라제(luciferase) 분석

<89> 내재적 안드로젠 수용체가 결핍된 원숭이 신장 세포, CV1 세포주를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서, 10%(v/v) 우태아혈청 (fetal calf serum), 페니실린(100 IU/ml) 및 스트렙토마이신(100 IU/ml)이 보충된 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium)에서 배양하였다.

<90> 트랜스펙션(transfection) 실험을 위해, 세포들을 6-웰 조직배양 플레이트(Nunc, Roskilde, Denmark) 상에 웰 당 1.2 x 10<sup>5</sup> 세포의 밀도로 파종하고, 텍스트란 코팅된 활성화탄으로 스트리핑된 혈청 10%(v/v)으로 보충된 DMEM 배지에서 키웠다. 파종 6시간 후, Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> 방법을 사용하여 상기 세포를 트랜스펙션하였다. 인간 안드로젠 수용체(hAR) 발현 벡터(0.2μg)를, 트랜스펙션 효능에 대한 내부 대조군으로서 1μg의 리포터 플라스미드 MMTV-luc 및 0.2μg의 사이토메갈로바이러스(cytomegalovirus, CMV)-유도 베타-갈락토시다제 발현 바이러스와 함께 코 트랜스펙션(cotransfected)하였다. 14시간 후 배지를, 지시된 추출물(도 1), 분획물(도 2) 또는 물질(도 3)과 함께 메틸트리에놀론(methyltrienolone, R1881, 최종 농도 3 x 10<sup>-10</sup>M)을 첨가하거나(도 1 내지 3의 검은 막대) 첨가하지 않은(도 1 내지 3의 하얀 막대) 것으로 교체하였다. 추가적인 48시간 후 세포를 수집하여 루시페라제 및 베타-갈락토시다제 활성을 분석하였다.

<91> 루시페린(luciferin)을 투여하여 562nm에서 광 방출을 측정하고, 루시페라아제 활성의 규격화(normalisation)를 위한 베타-갈락토시다제 활성치를 사용하여 상대적 광 유니트(relative light units, RLU)로서 표현하여 루시페라아제 활성을 측정하였다. 나타낸 모든 트랜스펙션 분석은 이중으로 수행하였으며, 적어도 두번 반복하였다.

<92> *피. 아프리카눔*의 나무 껍질로부터의 여러 추출물에서의 항안드로젠 활성의 측정을 위해, 상기 추출물들은 300

μg/ml의 농도로 사용하였다. 결과는 도 1에 나타내었다.

<93> 선택적 염화 메틸렌 추출물의 분획물에서의 항안드로겐 활성의 측정을 위해, 최종 농도 30 μg/ml에 상응하는 각각의 분획물 2μl를 사용하였다. 분획 F6 내지 F10은, 최종 농도 60 μg/ml에 상응하는 4μl로 추가적으로 시험하였다. 활성 분획 F7 및 F8은 추가적 시험에 사용하였다. 결과의 일부를 도 2에 나타내었다.

<94> 피. 아프리카눔의 화합물의 항안드로겐 활성의 비교를 위해 세포를, 세포 배양 배지 내 10<sup>-5</sup>M 최종 농도의 베타-시토스테롤, 벤조산, NBBS, 페룰산, 올레산 또는 우르솔산의 존재 하에 배양하였으며, 메틸트리에놀론(3x10<sup>-10</sup>M)의 존재 또는 부존재하에 배양하였다. 결과는 도 3에 나타내었다.

<95> 실시예 5: NBBS에 의한 인간 전립선 암종 세포의 성장 억제

<96> 인간 전립선 암종 세포(세포주 LNCaP)를 10%(v/v) 우태아혈청, 페니실린(100 IU/ml) 및 스트렙토마이신(100 IU/ml), 2 mM 글루타민 및 1mM 소듐 피루베이트(sodium pyruvate)로 보충된 RPMI-1640 배지에서 배양하였다.

<97> 세포 성장 분석을 위해 LNCaP 세포를 24-웰 조직배양 플레이트 상에 웰당 5 x 10<sup>3</sup> 세포의 밀도로 파종하고, 5% 우태아혈청으로 보충된 RPMI-1640 배지에서 배양하였다. 2일째, 상기 배양 배지를 교체하고, 에탄올/DMSO(대조군), NBBS(10 μM 및 100 μM) 또는 알려진 항안드로겐 하이드록시플루타미드(hydroxyflutamide, OH-F)(0.1 μM)을 첨가하여 세포에 처리하였다. 매 2일마다, 상기 배지 및 첨가물을 새로운 배지와 새로운 첨가 화합물로 교체하였다. 지시된 날에 세포를 트립신으로 떼어, 세포 계수 챔버(counting cell chamber)를 사용하여 계수하였다.

<98> 실시예 6: 메틸벤젠 술폰아미드(= S1) 합성

<99> IUPAC: N-메틸벤젠술폰아미드

<100> 실험식: C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>S (MW = 171.04)

<101> 합성:

<102> 31.06 g의 메틸아민(0.4 mol) 수용액 (40%)에 17.662 g의 염화벤젠술폰산(0.1 mol)을 교반하며 적하하여 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 20 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 흔들었다 (3 x 20 ml). 결합된(combined) 유기상을 물로 세척하고(2 x 20 ml), 감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.

<103> 외양: 무색 기름

<104> 수율: 15.940 g (93%)

<105> UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm: 220, 265

<106> IR (KBr) ν<sub>ax</sub> cm<sup>-1</sup>: 3300, 3070, 2980, 1450, 1320, 1160

<107> <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

<108> 7.80 (2H, d, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, C-2-H 및 C-6-H)

<109> 7.51 (1H, t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, C-4-H)

<110> 7.45 (2H, t, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, C-3-H 및 C-5-H)

<111> 4.87 (1H, s, N-H)

<112> 2.57 (3H, s, C-1' -H)

<113> <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):

<114> 138.8 (C-1)      29.3 (C-1' )

- <115> 132.7 (C-4)
- <116> 129.1 (C-3 및 C-5)
- <117> 127.2 (C-2 및 C-6)
- <118> EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):
- <119> 171 [M]<sup>+</sup> (81), 141 (52), 77 (100)
- <120> 고 정밀도의 질량 측정 (HR-EI-MS):
- <121> 예측치: [M]<sup>+</sup>에 대해 171.0354
- <122> 측정치: 171.0338
- <123> 실시예 7: 에틸벤젠술폰아미드(= S2)의 합성
- <124> IUPAC: *N*-에틸벤젠술폰아미드
- <125> 실험식: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (MW = 185.05)
- <126> 합성:
- <127> 25.76 g의 에틸아민 수용액(70%)에 17.662 g의 염화벤젠술폰산(0.1 mol)을 교반하며 적하하여 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 20 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 흔들어서 (3 x 20 ml). 결합된(combined) 유기상을 물로 세척하고(2 x 20 ml), 감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.
- <128> 외양: 무색 결정
- <129> 수율: 17.373 g (94%)
- <130> 융점 (°C): 51
- <131> UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm: 220, 264
- <132> IR (KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3300, 2980, 2940, 1450, 1320, 1160
- <133> <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <134> 7.81 (2H, *d*, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, C-2-H 및 C-6-H)
- <135> 7.51 (1H, *t*, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, C-4-H)
- <136> 7.45 (2H, *t*, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, C-3-H 및 C-5-H)
- <137> 4.43 (1H, *s*, N-H)
- <138> 2.95 (2H, *q*, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, C-1' -H)
- <139> 1.04 (3H, *t*, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, C-2' -H)
- <140> <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <141> 140.0 (C-1)      38.2 (C-1' )
- <142> 132.5 (C-4)      15.0 (C-2' )
- <143> 129.0 (C-3 및 C-5)
- <144> 127.0 (C-2 및 C-6)
- <145> EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):

- <146> 185 [M]<sup>+</sup> (67), 170 (100), 141 (87), 77 (55)
- <147> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <148> 계산치: [M]<sup>+</sup>에 대해 185.0511
- <149> 측정치: 185.0512
- <150> 실시예 8: 프로필벤젠술폰아미드 (= S3)의 합성
- <151> IUPAC: *N*-프로필벤젠술폰아미드
- <152> 실험식: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (MW = 199.07)
- <153> 합성:
- <154> 11.822 g의 프로필아민(0.2 mol)에 8.831 g의 염화벤젠술폰산(0.05 mol)을 교반하며 적하하여 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 20 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 흔들어서 (3 x 20 ml). 결합된(combined) 유기상을 물로 세척하고(2 x 20 ml), 감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.
- <155> 외양: 노란 기름
- <156> 수율: 9.571 g (96%)
- <157> UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm: 220, 265
- <158> IR (KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3290, 2970, 2940, 1450, 1320, 1160
- <159> <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <160> 7.81 (2H, *d*, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, C-2-H 및 C-6-H)
- <161> 7.50 (1H, *t*, <sup>3</sup>J = 3.3 Hz, C-4-H)
- <162> 7.45 (2H, *t*, <sup>3</sup>J = 3.0 Hz, C-3-H 및 C-5-H)
- <163> 4.81 (1H, *s*, N-H)
- <164> 2.84 (2H, *q*, <sup>3</sup>J = 4.0 Hz, C-1' -H)
- <165> 1.42 (2H, *m*, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, C-2' -H)
- <166> 0.78 (3H, *t*, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, C-3' -H)
- <167> <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <168> 140.1 (C-1)      45.0 (C-1' )
- <169> 132.5 (C-4)      23.0 (C-2' )
- <170> 129.1 (C-3 및 C-5)    11.0 (C-3' )
- <171> 127.0 (C-2 및 C-6)
- <172> EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):
- <173> 199 [M]<sup>+</sup> (39), 170 (100), 141 (84), 77 (51)
- <174> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <175> 계산치: [M]<sup>+</sup>에 대해 199.0667

- <176> 측정치: 199.0666
- <177> 실시예 9: 제라닐벤젠술폰아미드 (= S4)의 합성
- <178> IUPAC: *N*-[(2*E*)-3,7-디메틸옥타-2,6-디엔-1-일]벤젠술폰아미드
- <179> 실험식: C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S (MW = 293.14)
- <180> 합성:
- <181> 307 mg의 제라닐아민 (2 mmol)에 177 mg의 염화벤젠술폰산 (1 mmol)을 교반하며 적하하여 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 10 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 흔들어서 (3 x 10 ml). 결합된(combined) 유기상을 0.1 mM 염산으로 세척하고(3 x 5 ml), 감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.
- <182> 외양: 갈색을 띤 기름
- <183> 수율: 281 mg (96%)
- <184> UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm: 205, 221, 264
- <185> IR (KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3280, 2900, 1450, 1330, 1160
- <186> <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <187> 7.82 (2H, *d*, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, C-2-H 및 C-6-H)
- <188> 7.51 (1H, *t*, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, C-4-H)
- <189> 7.45 (2H, *t*, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, C-3-H 및 C-5-H)
- <190> 4.95 (2H, *m*, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, C-2'-H 및 C-6'-H)
- <191> 4.31 (1H, *t*, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, N-H)
- <192> 3.52 (2H, *q*, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, C-1'-H)
- <193> 1.90 (2H, *q*, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, C-5'-H)
- <194> 1.84 (2H, *t*, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, C-4'-H)
- <195> 1.60 (3H, *s*, C-3'-Me)
- <196> 1.50 (3H, *s*, C-7'-Me) 1.46 (3H, *s*, C-8' )
- <197> <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <198> 141.3 (C-3' ) 127.1 (C-2 및 C-6) 26.2 (C-8' )
- <199> 140.1 (C-1) 123.6 (C-2' ) 25.6 (C-7' -Me)
- <200> 132.6 (C-7' ) 118.5 (C-6' ) 17.7 (C-5' )
- <201> 131.9 (C-4) 41.0 (C-1' ) 16.2 (C-3' -Me)
- <202> 129.0 (C-3 및 C-5) 39.3 (C-4' )
- <203> EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):
- <204> 293 [M]<sup>+</sup> (47), 210 (72), 170 (100), 152 (83), 141 (80), 77 (46)
- <205> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):

- <206> 계산치:  $[M]^+$ 에 대해 293.1450
- <207> 측정치: 293.1413
- <208> 실시예 10: 부틸톨루엔술폰아미드 (= S5)의 합성
- <209> IUPAC: *N*-부틸-4-메틸벤젠술폰아미드
- <210> 실험식:  $C_{11}H_{17}NO_2S$  (MW = 227.10)
- <211> 합성:
- <212> 1.463 g의 부틸아민 (0.02 mol)에 1.908 g의 염화톨루엔술폰산 (0.01 mol)을 교반 및 가온하며 적하하여 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 10 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 흔들어서 (3 x 10 ml). 결합된(combined) 유기상을 물로 세척하고(3 x 5 ml), 감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.
- <213> 외양: 무색 기름
- <214> 수율: 2.071 g (91%)
- <215> UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  nm: 226, 263
- <216> IR (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3290, 2960, 1600, 1330, 1160
- <217>  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <218> 7.67 (2H, *d*,  $^3J = 8.5$  Hz, C-2-H 및 C-6-H)
- <219> 7.24 (2H, *d*,  $^3J = 8.0$  Hz, C-3-H 및 C-5-H)
- <220> 4.34 (1H, *t*,  $^3J = 5.5$  Hz, N-H)
- <221> 2.87 (2H, *q*,  $^3J = 6.5$  Hz, C-1' -H)
- <222> 2.36 (3H, *s*, C-4-Me)
- <223> 1.36 (2H, *m*,  $^3J = 8.0$  Hz, C-2' -H)
- <224> 1.21 (2H, *m*,  $^3J = 8.0$  Hz C-3' -H)
- <225> 0.78 (3H, *t*,  $^3J = 7.5$  Hz, C-4' -H)
- <226>  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <227> 142.2 (C-4) 42.9 (C-1' ) 13.5 (C-4' )
- <228> 137.0 (C-1) 31.5 (C-2' )
- <229> 129.6 (C-3 및 C-5) 21.5 (C-4-Me)
- <230> 127.1 (C-2 및 C-6) 19.6 (C-3' )
- <231> EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):
- <232> 227  $[M]^+$  (42), 184 (100), 155 (90), 91 (49)
- <233> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <234> 계산치:  $[M]^+$ 에 대해 227.0980
- <235> 측정치: 227.0986

- <236> 실시예 11: 부틸-4-플루오로벤젠술폰아미드 (= S6)의 합성
- <237> IUPAC: *N*-부틸-4-플루오로벤젠술폰아미드
- <238> 실험식: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>SF (MW = 231.07)
- <239> 합성:
- <240> 0.732 g의 부틸아민 (0.01 mol)에 0.973 g의 염화 4-플루오로벤젠술폰산(0.005 mol)을 교반 및 가온하며 적하하여 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 10 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 흔들어 냈다 (3 x 10 ml). 결합된(combined) 유기상을 물로 세척하고(2 x 5 ml), 감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.
- <241> 외양: 담갈색 고체
- <242> 수율: 1.081 g (93%)
- <243> 융점 (°C): 33
- <244> UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm: 221, 260
- <245> IR (KBr) λ<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 1600, 1500, 1330, 1150
- <246> <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <247> 7.81 (2H, *dd*, <sup>4</sup>J (H,F) = 5.0 Hz, <sup>3</sup>J (H,H) = 8.3 Hz, C-2-H 및 C-6-H)
- <248> 7.13 (2H, *t*, <sup>3</sup>J (H,F) = <sup>3</sup>J (H,H) = 8.3 Hz, C-3-H 및 C-5-H)
- <249> 4.26 (1H, *s*, N-H)
- <250> 2.89 (2H, *t*, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, C-1' -H)
- <251> 1.36 (2H, *m*, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, C-2' -H)
- <252> 1.22 (2H, *m*, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz C-3' -H)
- <253> 0.79 (3H, *t*, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, C-4' -H)
- <254> <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <255> 164.0 (C-4) 42.9 (C-1' )
- <256> 136.1 (C-1) 31.5 (C-2' )
- <257> 129.7 (C-2 및 C-6) 19.7 (C-3' )
- <258> 116.2 (C-3 및 C-5) 13.4 (C-4' )
- <259> EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):
- <260> 231 [M]<sup>+</sup> (20), 188 (100), 159 (86), 95 (44)
- <261> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <262> 계산치: [M]<sup>+</sup>에 대해 231.0729
- <263> 측정치: 231.0736
- <264> 실시예 12: 하이드록시에틸 벤젠술폰아미드 (= S7)의 합성
- <265> IUPAC: *N*-(2-하이드록시에틸)벤젠술폰아미드

- <266> 실험식:  $C_8H_{11}NO_3S$  (MW = 201.05)
- <267> 합성:
- <268> 8.831 g의 염화벤젠설포산 (0.05 mol) 및 6.720 g의 에탄올아민을 환류하에 140°C의 오르토-자일렌 30 ml에서 5 시간 동안 처리하였다. 냉각 후, 농후한 액체를 기부에 가라앉히고, 상기 액체를 분획 깔대기로 분리하였다. 상기 농후한 액체를 40 ml의 NaOH (10%)에 녹였다. 그 후, 생성물을 농축 염산을 사용하여 침전시키고, 분획 깔대기에서 분리하였다. 상기 생성물에 50 ml의 아세톤을 첨가하고, 상기 생성물을 여과하였다 (0.2  $\mu$ m). 감압하의 회전 건조기 상에서 아세톤을 제거하였다.
- <269> 외양: 노란색을 띤 기름
- <270> 수율: 2.739 g (27%)
- <271> UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  nm: 221, 265
- <272> IR (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 3290, 1450, 1320, 1160
- <273>  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <274> 7.81 (2H, *d*,  $^3J = 7.5$  Hz, C-2-H 및 C-6-H)
- <275> 7.51 (1H, *t*,  $^3J = 7.5$  Hz, C-4-H)
- <276> 7.46 (2H, *t*,  $^3J = 7.5$  Hz, C-3-H 및 C-5-H)
- <277> 5.26 (1H, *s*, N-H)
- <278> 3.64 (2H, *t*,  $^3J = 5.0$  Hz, C-2'-H)
- <279> 3.03 (2H, *q*,  $^3J = 5.0$  Hz, C-1'-H)
- <280> 2.31 (1H, *s*, O-H)
- <281>  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <282> 140.6 (C-1)      59.8 (C-2' )
- <283> 132.2 (C-4)      45.0 (C-1' )
- <284> 129.0 (C-3 및 C-5)
- <285> 126.3 (C-2 및 C-6)
- <286> EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):
- <287> 201 [ $M$ ]<sup>+</sup> (4), 170 (100), 141 (84), 77 (52)
- <288> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <289> 계산치: [ $M$ ]<sup>+</sup>에 대해 201.0460
- <290> 측정치: 201.0460
- <291> 실시예 13: 4-플루오로-하이드록시에틸벤젠설포나미드 (= S8)의 합성
- <292> IUPAC: 4-플루오로-N-(2-하이드록시에틸)벤젠설포나미드
- <293> 실험식:  $C_8H_{10}NO_3SF$  (MW = 219.04)
- <294> 합성:

- <295> 9.731 g의 염화 4-플루오로벤젠술포산 (0.05 mol) 및 6.720 g의 에탄올아민을 환류하에 140℃의 오르토-자일렌 30 ml에서 5시간 동안 처리하였다. 냉각 후, 농후한 액체를 기부에 가라앉히고, 상기 액체를 분획 깔대기로 분리하였다. 상기 농후한 액체를 40 ml의 NaOH (10%)에 녹였다. 그 후, 생성물을 농축 염산을 사용하여 침전시키고, 여과하였다 (0.7 μm). 상기 생성물을 물로 세척하였다 (3 x 5 ml).
- <296> 외양: 흰색 분말
- <297> 수율: 3.656 g (33%)
- <298> 융점 (°C): 77
- <299> UV (MeOH) λ<sub>max</sub> nm: 220, 270
- <300> IR (KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 3430, 1590, 1320, 1150
- <301> <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <302> 7.81 (2H, *dd*, <sup>4</sup>J (H,F) = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J (H,H) = 8.3 Hz, C-2-H 및 C-6-H)
- <303> 7.13 (2H, *t*, <sup>3</sup>J (H,F) = <sup>3</sup>J (H,H) = 8.3 Hz, C-3-H 및 C-5-H)
- <304> 5.03 (1H, *s*, N-H)
- <305> 3.66 (2H, *t*, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, C-2' -H)
- <306> 3.05 (2H, *t*, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, C-1' -H)
- <307> 1.96 (1H, *s*, O-H)
- <308> <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm):
- <309> 164.1 (C-4)      61.2 (C-2' )
- <310> 135.8 (C-1)      45.1 (C-1' )
- <311> 129.9 (C-2 및 C-6)
- <312> 116.4 (C-3 및 C-5)
- <313> EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):
- <314> 219 [M]<sup>+</sup> (5), 188 (100), 159 (91), 95 (56)
- <315> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <316> 계산치: [M]<sup>+</sup>에 대해 219.0365
- <317> 측정치: 219.0367
- <318> 실시예 14: 펜틸벤젠술포아미드 (= S9)의 합성
- <319> IUPAC: *N*-펜틸벤젠술포아미드
- <320> 실험식: C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S (MW = 227.10)
- <321> 합성:
- <322> 1.744 g의 펜틸아민 (0.02 mol)에 1.766 g의 염화벤젠술포산 (0.01 mol)을 교반하며 적하하여 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 10 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 흔들어 냈다 (3 x 10 ml). 결합된(combined) 유기상을 물로 세척하고(3 x 5 ml), 감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.
- <323> 외양: 담갈색 기름

- <324> 수율: 2.193 g (96%)
- <325> UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 216, 264
- <326> IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2960, 2930, 1450, 1330, 1160
- <327>  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <328> 7.80 (2H, *d*,  $^3J = 7.0$  Hz, C-2-H 및 C-6-H)
- <329> 7.51 (1H, *t*,  $^3J = 7.0$  Hz, C-4-H)
- <330> 7.45 (2H, *t*,  $^3J = 7.0$  Hz, C-3-H 및 C-5-H)
- <331> 4.32 (1H, *s*, N-H)
- <332> 2.89 (2H, *q*,  $^3J = 7.0$  Hz, C-1' -H)
- <333> 1.39 (2H, *m*,  $^3J = 6.1$  Hz, C-2' -H)
- <334> 1.18 (2H, *m*,  $^3J = 3.0$  Hz, C-3' -H)
- <335> 1.17 (2H, *m*,  $^3J = 3.0$  Hz, C-4' -H)
- <336> 0.77 (3H, *t*,  $^3J = 7.0$  Hz, C-5' -H)
- <337>  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <338> 142.1 (C-1)      44.0 (C-1' )    14.2 (C-5' )
- <339> 133.5 (C-4)      30.3 (C-2' )
- <340> 130.1 (C-3 및 C-5)    29.8 (C-3' )
- <341> 127.9 (C-2 및 C-6)    23.2 (C-4' )
- <342> EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):
- <343> 227 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (81), 170 (100), 141 (82), 77 (48)
- <344> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <345> 계산치: [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup>에 대해 227.0976
- <346> 측정치: 227.0980
- <347> 실시예 15: 부틸-3-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드 (=S10)의 합성
- <348> IUPAC: *N*-부틸-3-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드
- <349> 실험식:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{SF}_3$  (MW = 281.07)
- <350> 합성:
- <351> 585 mg의 부틸아민 (8 mmol)에 978 mg의 염화 3-트리플루오로메틸벤젠술폰산 (4 mmol)을 교반하며 적하하여 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 20 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 흔들어서 냈다 (3 x 10 ml). 결합된(combined) 유기상을 물로 세척하고(3 x 5 ml), 감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.
- <352> 외양: 무색 기름

- <353> 수율: 1.112 g (99%)
- <354> UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 205, 220, 265
- <355> IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2960, 2940, 1610, 1330, 1160
- <356>  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <357> 8.07 (1H, s, C-2-H)
- <358> 7.99 (1H, d,  $^3J = 7.5$  Hz, C-4-H)
- <359> 7.77 (1H, d,  $^3J = 8.0$  Hz, C-6-H)
- <360> 7.62 (1H, t,  $^3J = 8.0$  Hz, C-5-H)
- <361> 2.93 (2H, t,  $^3J = 7.0$  Hz, C-1' -H)
- <362> 1.38 (2H, m,  $^3J = 7.3$  Hz C-2' -H)
- <363> 1.24 (2H, m,  $^3J = 7.3$  Hz, C-3' -H)
- <364> 0.79 (3H, t,  $^3J = 7.5$  Hz, C-4' -H)
- <365>  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <366> 140.4 (C-1) 128.2 (C-5) 30.5 (C-2' )
- <367> 130.6 (q,  $^2J$  (C,F) = 33 Hz, C-3) 123.1 (C-4)
- <368> 18.7 (C-3' )
- <369> 129.2 (C-2) 122.1 (q,  $^2J$  (C,F) = 220 Hz,  $\text{CF}_3$ )
- <370> 128.9 (C-6) 42.0 (C-1' ) 12.5 (C-4' )
- <371> EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):
- <372> 281 [ $\text{M}$ ] $^+$  (8), 238 (100), 209 (84), 145 (58)
- <373> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <374> 계산치: [ $\text{M}$ ] $^+$ 에 대해 281.0697
- <375> 측정치: 281.0705
- <376> 실시예 16: 제라닐-3-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드 (=S11)의 합성
- <377> IUPAC: *N*-[(2E)-3,7-디메틸옥타-2,6-디엔-1-일]-3-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드
- <378> 실험식:  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{SF}_3$  (MW = 361.13)
- <379> 합성:
- <380> 1.233 g의 염화 3-트리플루오로메틸벤젠술폰산(5 mmol)을, 40 ml의 디클로로메탄에 919 mg의 제라닐아민(6 mmol)을 녹인 것에 교반하며 적하하였다. 반응 종결 후, 여분의 아민을 염산(0.1 mM)으로 흔들어 냈다 (3 x 10 ml). 디클로로메탄을 감압하에 회전 증발기에서 제거한 후 생성물을 수득하였다.
- <381> 외양: 담갈색 기름

- <382> 수율: 1.770 g (98%)
- <383> UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 205, 220, 265
- <384> IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 2970, 2930, 1440, 1330, 1160
- <385>  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <386> 8.07 (1H, s, C-2-H)
- <387> 8.00 (1H, d,  $^3J = 8.0$  Hz, C-4-H)
- <388> 7.77 (1H, d,  $^3J = 8.0$  Hz, C-6-H)
- <389> 7.61 (1H, t,  $^3J = 8.0$  Hz, C-5-H)
- <390> 4.95 (2H, m,  $^3J = 7.0$  Hz, C-2' -H 및 C-6' -H)
- <391> 4.44 (1H, t,  $^3J = 6.0$  Hz, N-H)
- <392> 3.57 (2H, q,  $^3J = 6.5$  Hz, C-1' -H)
- <393> 1.89 (2H, q,  $^3J = 8.0$  Hz, C-5' -H)
- <394> 1.83 (2H, t,  $^3J = 8.0$  Hz, C-4' -H)
- <395> 1.59 (3H, s, C-3' -Me)
- <396> 1.49 (3H, s, C-7' -Me) 1.48 (3H, s, C-8' )
- <397>  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <398> 141.7 (C-3' ) 129.8 (C-6) 41.1 (C-1' ) 16.2 (C-3' -Me)
- <399> 141.6 (C-1) 129.2 (C-5) 39.3 (C-4' )
- <400> 131.9 (C-3) 124.2 (C-2' ) 26.1 (C-8' )
- <401> 131.6 (C-7' ) 123.5 (C-4) 25.6 (C-7' -Me)
- <402> 130.3 (C-2) 118.1 (C-6' ) 17.6 (C-5' )
- <403> EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):
- <404> 361  $[\text{M}]^+$  (39), 238 (100), 209 (67), 152 (75), 145 (58)
- <405> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <406> 계산치:  $[\text{M}]^+$ 에 대해 361.1323
- <407> 측정치: 361.1333
- <408> 실시예 17: 라우릴벤젠술폰아미드 (= S12)의 합성
- <409> IUPAC: *N*-도데실벤젠술폰아미드
- <410> 실험식:  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{S}$  (MW = 325.21)
- <411> 합성:
- <412> 디클로로메탄 10ml에 370 mg의 도데실아민(2 mmol)을 녹인 것에, 177 g의 염화벤젠술폰산(1 mmol)을 교반하며 적하하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 10 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 혼

들어 냈다 (3 x 10 ml). 결합된(combined) 유기상을 물로 세척하고(3 x 5 ml), 감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.

- <413> 외양: 무색 결정
- <414> 수율: 323 mg (99%)
- <415> 융점 (°C): 59-61
- <416> UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 221, 265
- <417> IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 2850, 1470, 1330, 1160
- <418>  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <419> 7.86 (2H, *d*,  $^3J = 8.0$  Hz, C-2-H 및 C-6-H)
- <420> 7.49 (1H, *t*,  $^3J = 6.9$  Hz, C-4-H)
- <421> 7.44 (2H, *t*,  $^3J = 8.0$  Hz, C-3-H 및 C-5-H)
- <422> 5.61 (1H, *t*,  $^3J = 6.0$  Hz, N-H)
- <423> 2.86 (2H, *q*,  $^3J = 7.0$  Hz, C-1' -H)
- <424> 1.39 (2H, *m*,  $^3J = 7.1$  Hz, C-2' -H)
- <425> 1.19 (18H, *m*, C-3' -H 내지 C-11' -H)
- <426> 0.82 (3H, *t*,  $^3J = 6.8$  Hz, C-12' -H)
- <427>  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <428> 139.9 (C-1) 43.0 (C-1' ) 13.9 (C-12' )
- <429> 132.4 (C-4) 31.7 (C-2' )
- <430> 128.7 (C-3 및 C-5) 29.2 (7C, *m*, C-3' 내지 C-10' )
- <431> 126.8 (C-2 및 C-6) 22.5 (C-11' )
- <432> EI-MS (70 eV): *m/z* (rel. int.):
- <433> 325 [ $\text{M}^+$ ] (9), 184 (88), 170 (100), 158 (58), 141 (64), 77 (21)
- <434> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <435> 계산치: [ $\text{M}^+$ ]에 대해 325.2076
- <436> 측정치: 325.2080
- <437> 실시예 18: 부틸-4-니트로-3-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드 (= S13)의 합성
- <438> IUPAC: *N*-부틸-4-니트로-3-(트리플루오로메틸)벤젠술폰아미드
- <439> 실험식:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}_3$  (MW = 326.05)
- <440> 합성:
- <441> 146 mg의 부틸아민 (2 mmol)에, 10 ml의 디클로로메탄에 290 mg의 염화 4-니트로-3-트리플루오로메틸벤젠술폰산 (1 mmol)을 녹인 것을 교반하며 적하하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 20 ml의 물을 첨가하고, 상기 반응 생성물을 디클로로메탄으로 흔들어 냈다 (3 x 10 ml). 결합된(combined) 유기상을 물로 세척하고(3 x 5 ml),

감압하에 회전 증발기에서 농축하였다.

- <442> 외양: 흰색 분말
- <443> 수율: 323 mg (99%)
- <444> 융점 (°C): 99
- <445> UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 205, 250
- <446> IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3280, 2960, 1550, 1430, 1310, 1160, 1150
- <447>  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <448> 8.28 (1H, s, C-2-H)
- <449> 8.19 (1H, d,  $^3J = 8.3$  Hz, C-5-H)
- <450> 7.98 (1H, d,  $^3J = 8.3$  Hz, C-6-H)
- <451> 4.62 (1H, s, N-H)
- <452> 3.03 (2H, q,  $^3J = 6.3$  Hz, C-1' -H)
- <453> 1.49 (2H, m,  $^3J = 7.3$  Hz C-2' -H)
- <454> 1.31 (2H, m,  $^3J = 7.3$  Hz, C-3' -H)
- <455> 0.87 (3H, t,  $^3J = 7.3$  Hz, C-4' -H)
- <456>  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <457> 149.9 (C-4) 126.8 (C-5) 31.7 (C-2' )
- <458> 144.9 (C-1) 125.0 (C-3) 19.6 (C-3' )
- <459> 131.8 (C-2) 123.5 (q,  $^2J$  (C,F) = 188 Hz,  $\text{CF}_3$ )
- <460> 126.9 (C-6) 43.2 (C-1' ) 13.4 (C-4' )
- <461> EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):
- <462> 326  $[\text{M}]^+$  (14), 285 (22), 283 (100), 254 (82), 190 (53), 55 (17)
- <463> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <464> 계산치:  $[\text{M}]^+$ 에 대해 326.0548
- <465> 측정치: 326.0553
- <466> 실시예 19: 제라닐-4-니트로-3-트리플루오로메틸-벤젠술폰아미드 (= S14)의 합성
- <467> IUPAC: *N*-[(2E)-3,7-디메틸옥타-2,6-디엔-1-일]-4-니트로-3-(트리플루오로메틸)-벤젠술폰아미드
- <468> 실험식:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}_3$  (MW = 406.12)
- <469> 합성:
- <470> 307 mg의 제라닐아민 (2 mmol)에, 20 ml의 디클로로메탄에 290 mg의 염화 4-니트로-3-트리플루오로메틸벤젠술폰산 (1 mmol)을 넣은 것을 교반하며 적하하였다. 상기 반응 완료 후, 여분의 아민을 염산 (0.1 mM)로 흔들어 냈다 (3 x 10 ml). 디클로로메탄을 감압하에 회전 증발기에서 제거한 후 생성물을 수득하였다.

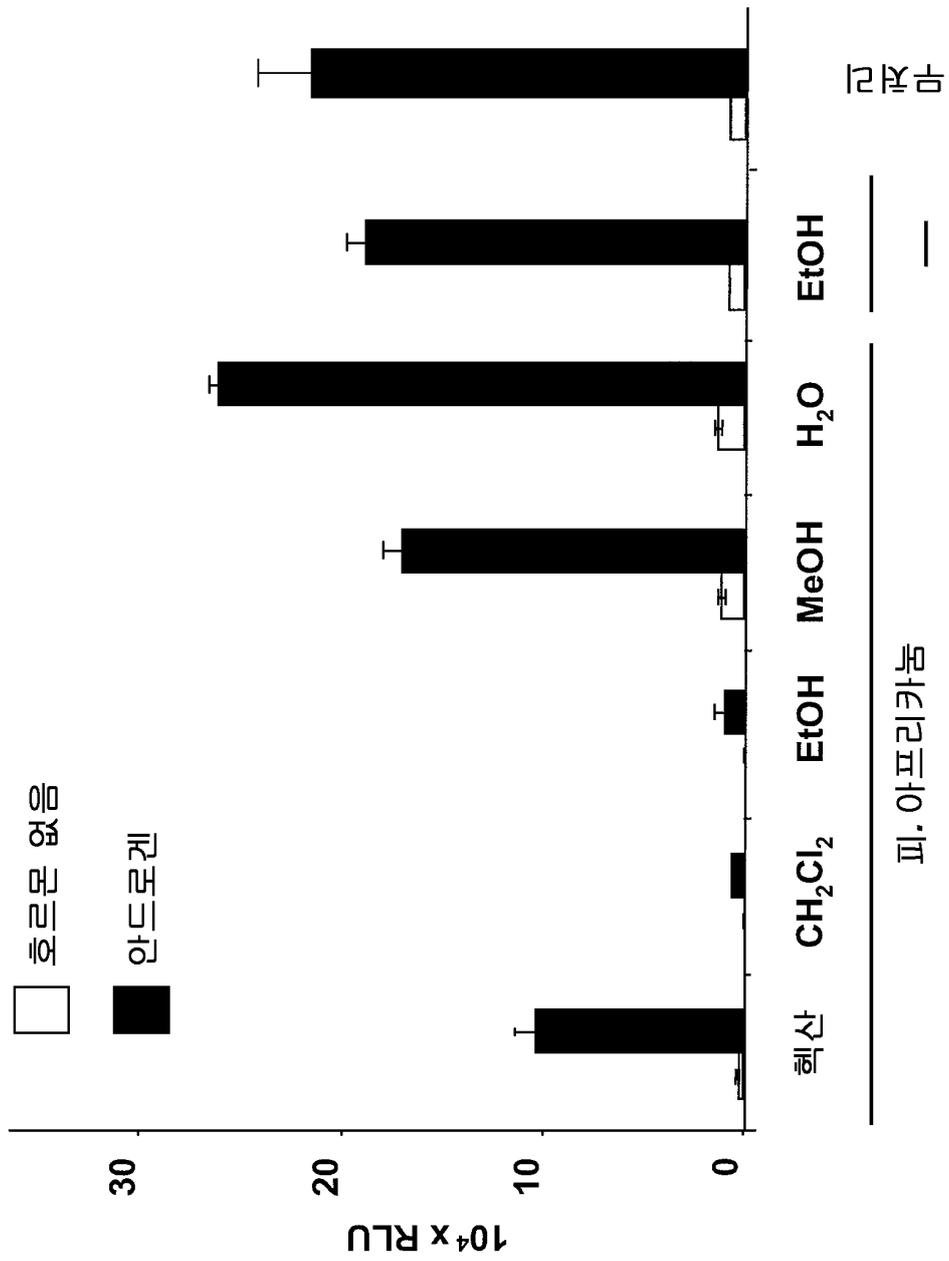
- <471> 외양: 노란색을 띠는 기름
- <472> 수율: 386 mg (95%)
- <473> UV (MeOH)  $\lambda_{\max}$  nm: 205, 250
- <474> IR (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 2920, 1610, 1430, 1160
- <475>  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <476> 8.23 (1H, s, C-2-H)
- <477> 8.14 (1H, d,  $^3J = 8.5$  Hz, C-5-H)
- <478> 7.92 (1H, d,  $^3J = 8.5$  Hz, C-6-H)
- <479> 4.97 (2H, m, C-2' -H 및 C-6' -H)
- <480> 4.48 (1H, t,  $^3J = 5.8$  Hz, N-H)
- <481> 3.63 (2H, q,  $^3J = 5.8$  Hz, C-1' -H)
- <482> 1.88 (2H, q,  $^3J = 7.5$  Hz, C-5' -H)
- <483> 1.85 (2H, t,  $^3J = 7.5$  Hz, C-4' -H)
- <484> 1.61 (3H, s, C-3' -Me)
- <485> 1.53 (3H, s, C-7' -Me) 1.50 (3H, s, C-8' )
- <486>  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):
- <487> 149.9 (C-4) 131.8 (C-7' ) 123.3 (C-2' ) 26.1 (C-8' )
- <488> 145.2 (C-1) 127.0 (C-6) 117.7 (C-6' ) 25.6 (C-7' -Me)
- <489> 142.4 (C-3' ) 126.9 (C-5) 41.2 (C-1' ) 17.6 (C-5' )
- <490> 132.1 (C-2) 124.7 (C-3) 39.3 (C-4' ) 16.2 (C-3' -Me)
- <491> EI-MS (70 eV):  $m/z$  (rel. int.):
- <492> 406  $[\text{M}]^+$  (77), 363 (55), 152 (96), 136 (51), 123 (100), 99 (99)
- <493> 고 정밀도의 질량 측정: (HR-EI-MS):
- <494> 계산치:  $[\text{M}]^+$ 에 대해 406.1174
- <495> 측정치: 406.1175

### 도면의 간단한 설명

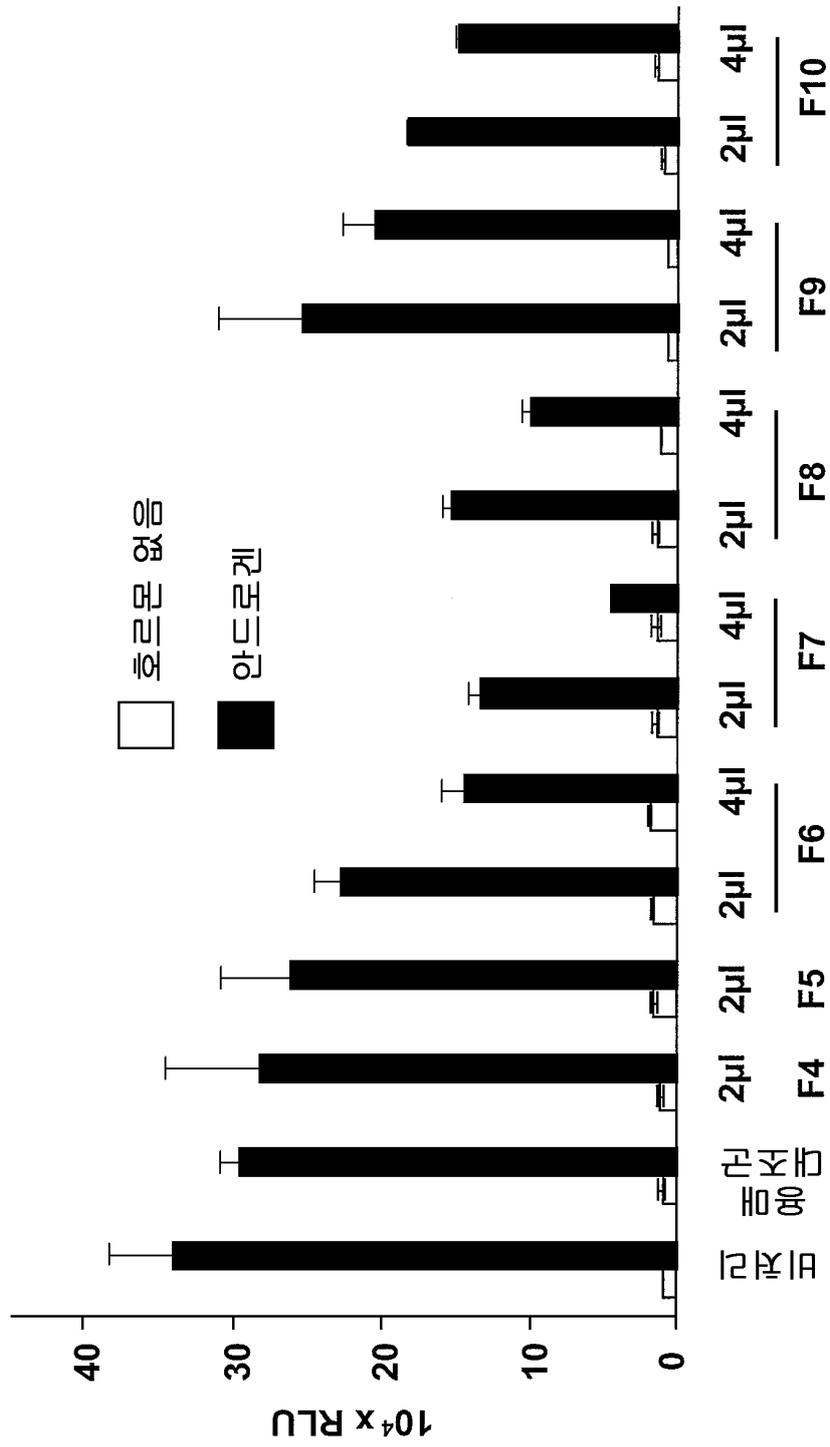
- <73> 도 1은 피.아프리카나의 상이한 추출물에 의한 안드로겐의 활성 억제를 나타낸다.
- <74> 도 2는 피.아프리카나의 선택적 염화 메틸렌 추출물의 분획물의 항안드로겐 효과를 나타낸다.
- <75> 도 3은 피.아프리카나에 함유된 화합물의 항안드로겐 효과의 비교를 나타낸다.
- <76> 도 4는 NBBS에 의한 인간 전립선 암종 세포의 성장의 억제를 도해한다.
- <77> 도 5는 합성된 벤젠술폰아미드 유도체의 구조식을 나타낸다.
- <78> 도 6은 합성된 벤젠술폰아미드 유도체의 항안드로겐 효과를 도해하는 도표를 나타낸다.

도면

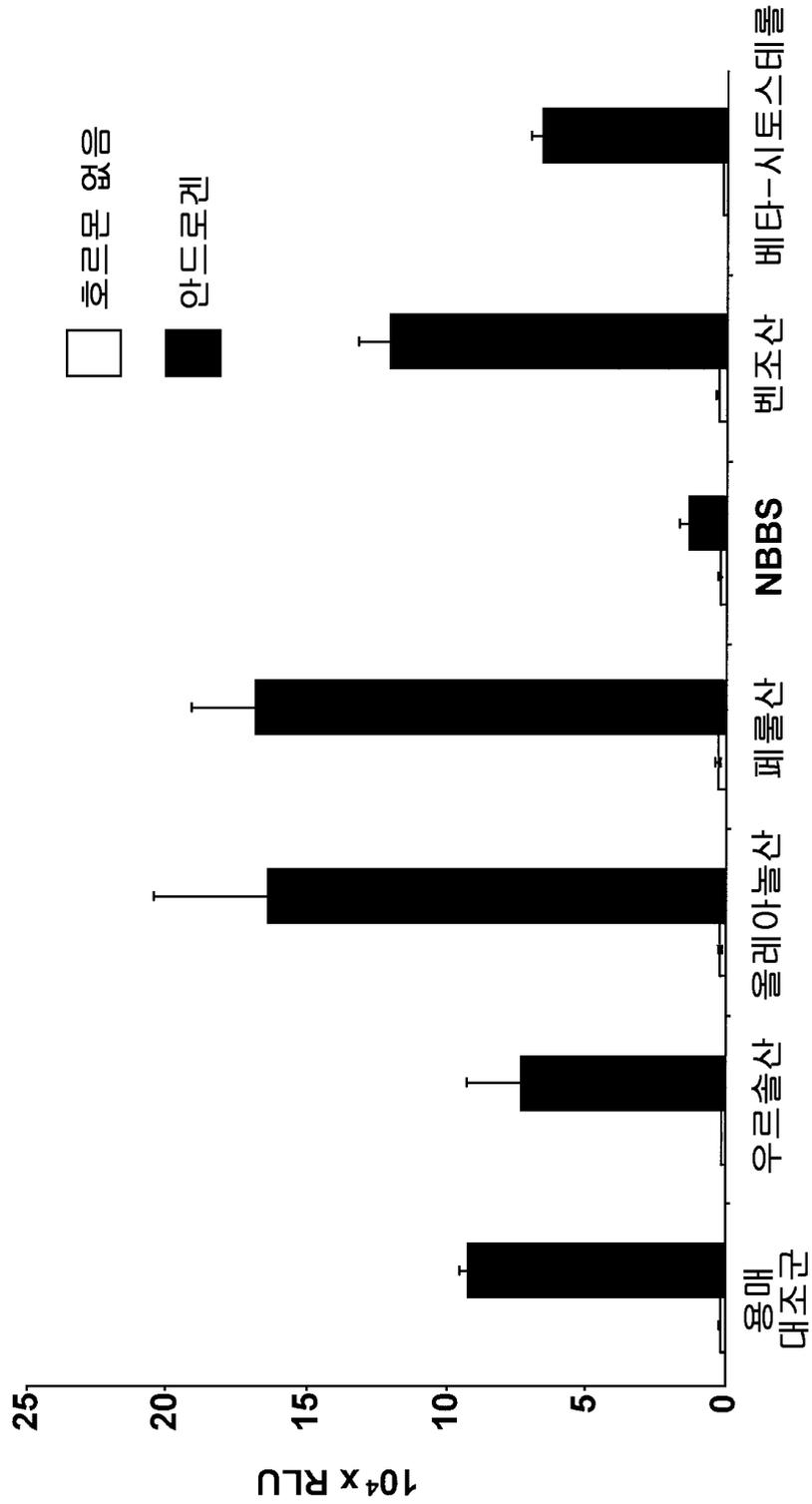
도면1



도면2

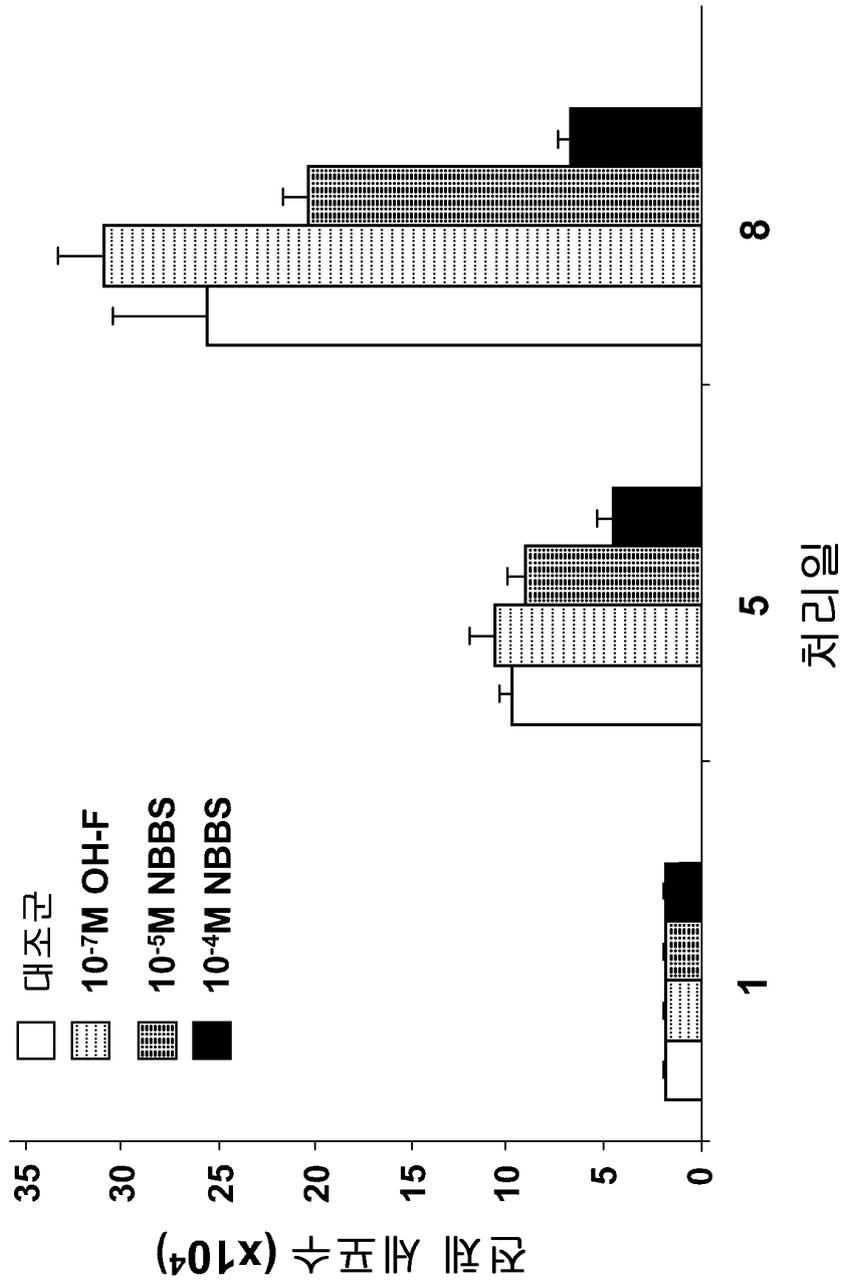


도면3

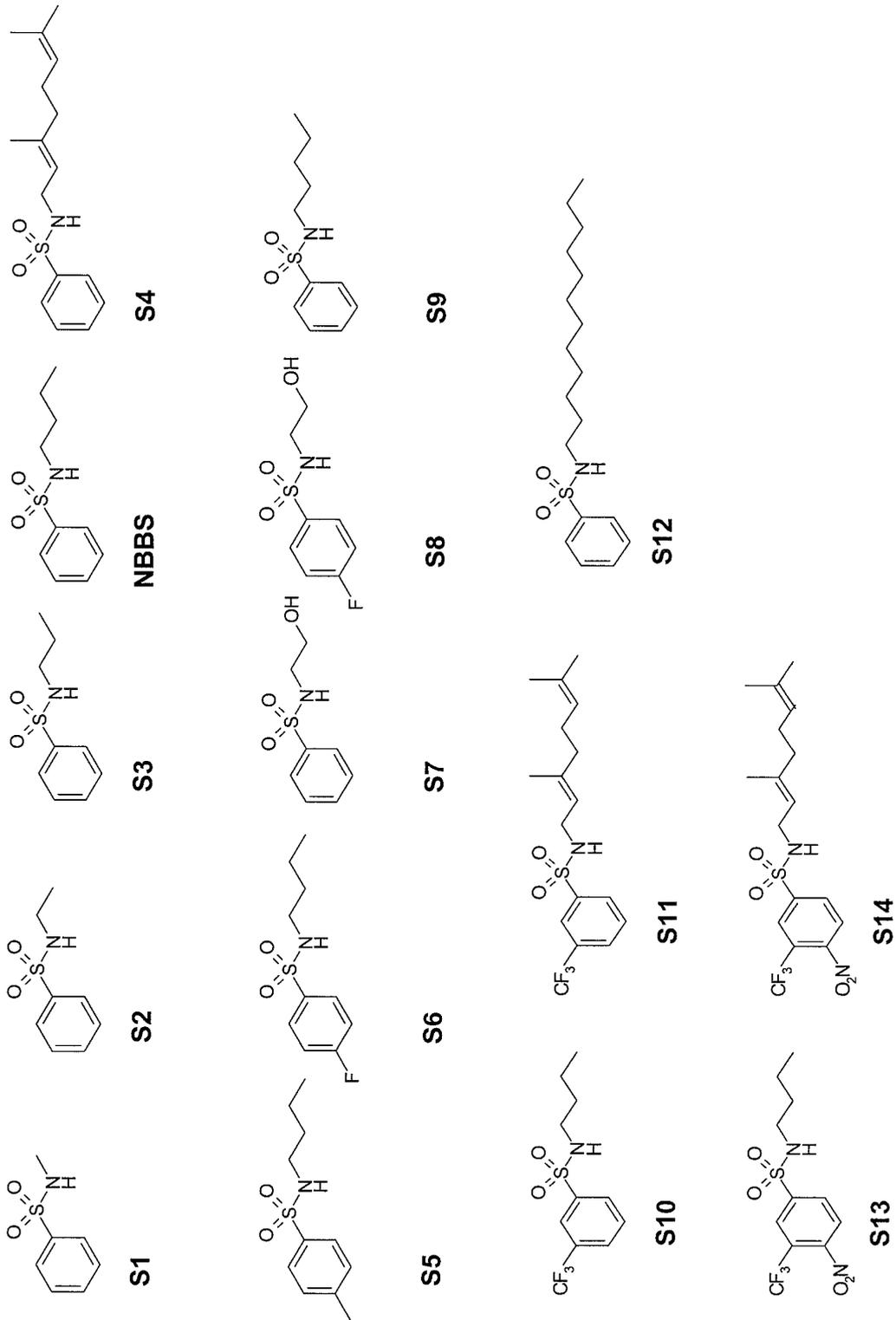


피·아프리카눔으로부터 분리한 화합물

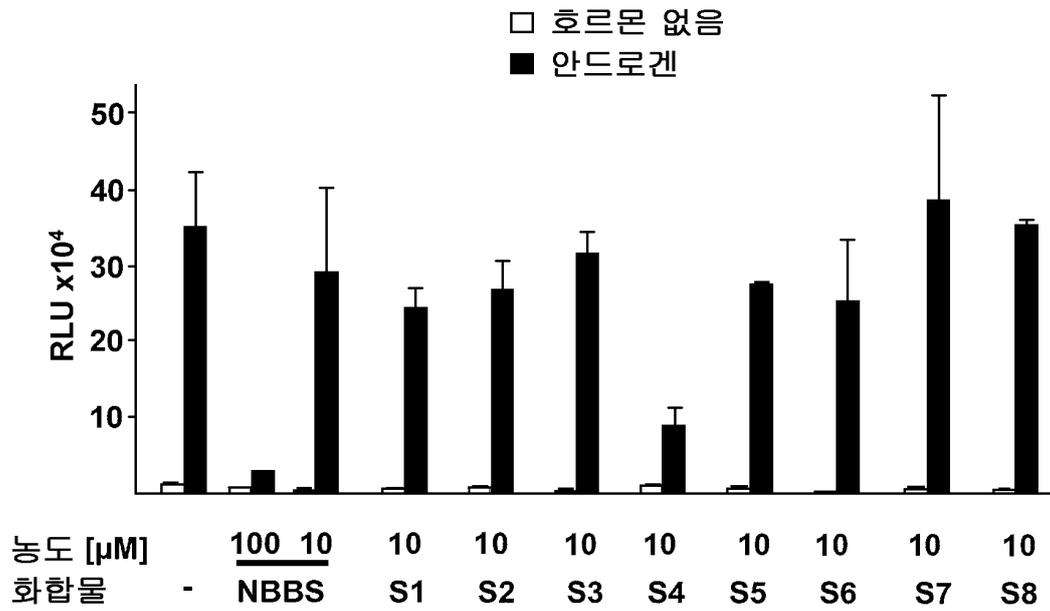
도면4



도면5



도면6A



도면6B

