



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월25일

(11) 등록번호 10-2270124

(24) 등록일자 2021년06월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07H 15/18 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07H 15/18 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7000483

(22) 출원일자(국제) 2014년06월10일

심사청구일자 2019년05월02일

(85) 번역문제출일자 2016년01월08일

(65) 공개번호 10-2016-0023770

(43) 공개일자 2016년03월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/041636

(87) 국제공개번호 WO 2014/200964

국제공개일자 2014년12월18일

(30) 우선권주장

61/833,258 2013년06월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20040030108 A1

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

더 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실베이니아

미국 19104-6283 펜실베이니아주 필라델피아 스위트
200 체스트넛 스트리트 3160

더 스크립스 리서치 인스티튜트

미국 캘리포니아주 92037 라 줄라 노스 토리 파
인 로드 10550

(72) 발명자

크리스토퍼도-솔로미도 델포

미국 19403 펜실베이니아주 이글빌 윈드스웨스트 레인
7017

니콜라우 키리아코스 씨.

미국 92037 캘리포니아주 라 줄라 블랙골드 로드
9625

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항

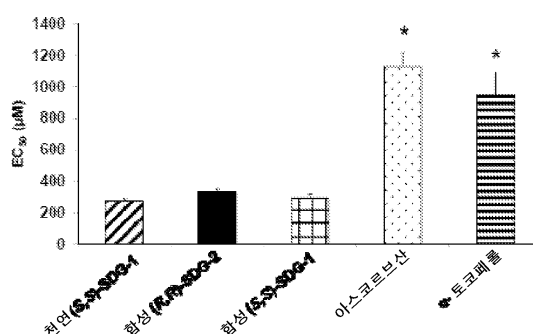
심사관 : 조호정

(54) 발명의 명칭 (S,S)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 및 (R,R)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드
의 제조

(57) 요약

본 발명은 (S,S)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 및 (R,R)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드를 제조하는 방법 및 그 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도3



(72) 발명자

발리우린 로만 에이.

미국 30309 조지아주 아틀란타 #1105 275 13번 스트리트

시몬스 니콜라스

미국 77019 텍사스주 휴스턴 웨스트 웹스터 1622

허레취 필립 엠.

미국 77003 텍사스주 휴스턴 2020 텍사스 애비뉴 #1428

(56) 선행기술조사문헌

US20030060420 A1

US06806356 B

US20130203688 A1

US06911330 B

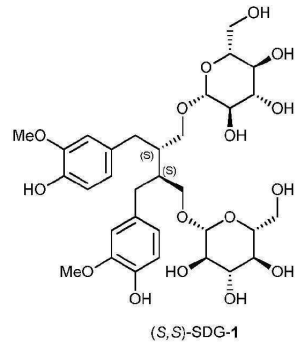
JP2010057367 A

명세서

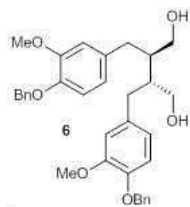
청구범위

청구항 1

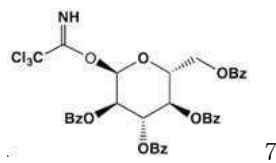
식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 방법으로서:



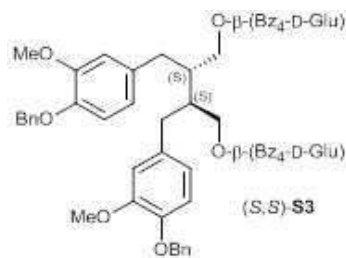
(a) 식 (6)의 화합물:



을 식 (7)의 화합물:

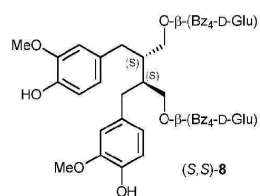


과 반응시켜 식 ((S,S)-S3)의 화합물:



을 제조하는 단계;

(b) 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((S,S)-8)의 화합물:

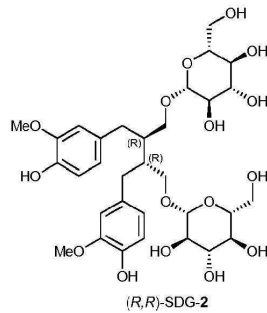


을 제조하는 단계; 및

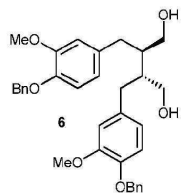
(c) 상기 식 ((*S,S*)-8)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((*S,S*)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

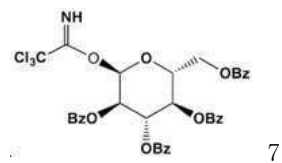
식 ((*R,R*)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 방법으로서:



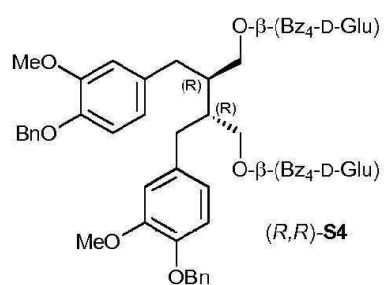
(a) 식 (6)의 화합물:



을 식 (7)의 화합물:

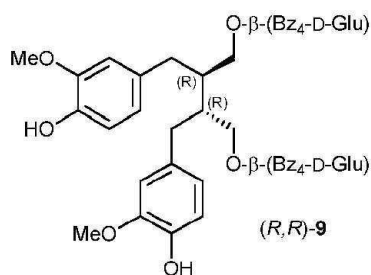


과 반응시켜 식 ((*R,R*)-S4)의 화합물:



을 제조하는 단계;

(b) 상기 식 ((*R,R*)-S4)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((*R,R*)-9)의 화합물:



을 제조하는 단계; 및

(c) 상기 식 ((R,R)-9)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 반응은 루이스 산, 또는 TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트; trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate)의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 반응은 활성화된 분자체의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 절단은 MeOH 중에서 H_2 및 Pd/C의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 분리 절차는 분취 박층 크로마토그래피를 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

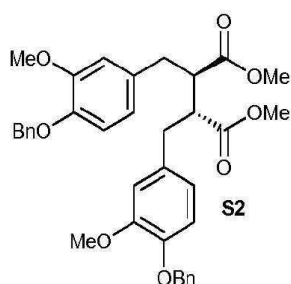
상기 탈보호는 NaOMe 및 MeOH의 용액에서 수행되는, 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 식 (6)의 화합물은

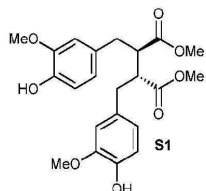
식 (S2)의 화합물:



을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되고,
선택적으로, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)인, 방법.

청구항 9

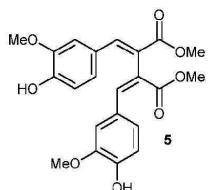
제8항에 있어서,
상기 식 (S2)의 화합물은
식 (S1)의 화합물:



을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되고,
선택적으로, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH인, 방법.

청구항 10

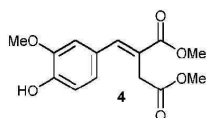
제9항에 있어서,
상기 식 (S1)의 화합물은
식 (5)의 화합물:



을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되고,
선택적으로, 상기 환원제는 H₂ 및 Pd/C인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,
상기 식 (5)의 화합물은
식 (4)의 화합물:



을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을
제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,
상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 리튬의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 리튬은 리튬 와이어의 형태인, 방법.

청구항 14

제11항에 있어서,

상기 식 (4)의 화합물은 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 석시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 리튬 와이어의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

발명의 설명

기술 분야

정부 이권

[0001]

[0002] 본 발명은 미국 국립 보건원에 의해 수여된 과제 번호 R01 CA133470 및 RC1AI081251 하에 정부 지원에 의해 부분적으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 특정 권리를 갖는다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 (S,S)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 및 (R,R)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드를 제조하는 방법, 뿐만 아니라 상기 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

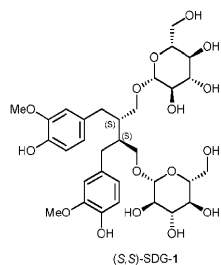
[0005] 이온화 방사선은 살아있는 유기체에서 광범위한 유해한 효과를 초래한다. 인간은, 진단 및 치료적 방사선 투과 절차 동안, 전자 디바이스를 사용하는 경우, 핵 사고의 배후 방사선으로부터, 그리고 시르(sir) 및 우주 여행 동안 방사선에 노출된다. 현재 세계적인 발전은, 잠재적으로 수많은 사람을 치명적인 양의 방사선에 노출시킬 수 있는 위험한 수단으로 테러리즘을 추가로 확립했다. 따라서, 방사선 노출 전에 및 방사선 노출 후 치료로서 투여될 수 있는 방사선보호 제제를 밝히는 것은 매우 중요하다.

[0006] 천연 생성물 및 그것의 유사체는 방사선보호물의 발견 및 발전을 위한 유망한 선두 물질로서 점점 더 고려된다. 세코이소라리시레시놀 및 메소-세코이소라리시레시놀의 (2R,3R)- 및 (2S,3S)- 거울상이성질체 둘 모두는 식물에서 검출되었지만, (2R,3R)-[(-)세코이소라리시레시놀]-이성질체만이 풍부하게 존재한다. 이 화합물은 아마씨로부터의 추출에 의해 이용가능하지만, 필요한 차후의 정제는 평범하지 않은 장황한 공정이다. 따라서, 쉽게 입수되는 상업적 물질로부터 에난티오퍼어 세코이소라리시레시놀을 제조하는 간단한 및 거울상이성질체선택적 합성법을 개발하려는 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0007] **발명의 요약**

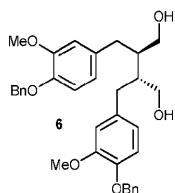
[0008] 본 발명은 식 ((S,S)-SDG-1) ((S,S)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드-1)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고



[0009] ,

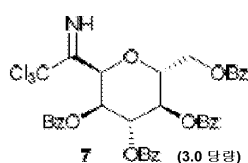
[0010] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0011] (a) 식 (6)의 화합물



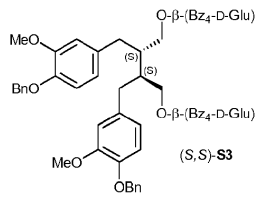
[0012]

[0013] 을 식 (7)의 화합물



[0014]

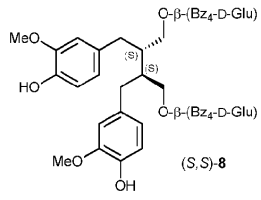
[0015] 과 반응시켜 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계



[0016]

[0017]

(b) 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 단계



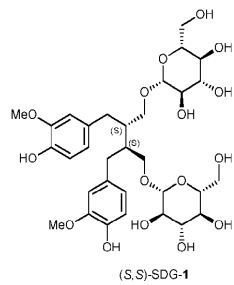
[0018]

[0019]

(c) 상기 식 ((S,S)-8)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 단계.

[0020]

본 발명은 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



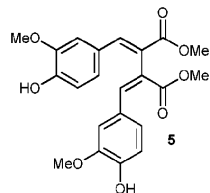
[0021]

[0022]

상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0023]

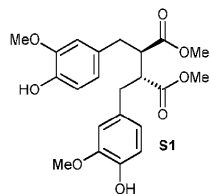
(a) 식 (5)의 화합물



[0024]

[0025]

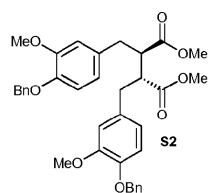
을 환원제와 반응시켜 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계



[0026]

[0027]

(b) 상기 식 (S1)의 화합물을 벤질화제와 반응시켜 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계

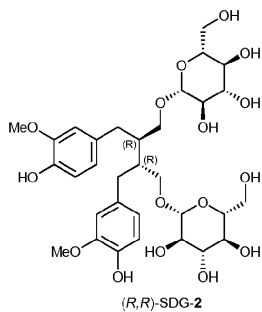


[0028]

[0029]

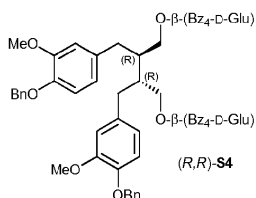
(c) 상기 식 (S2)의 화합물을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계;

- [0030] (d) 상기 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물과 반응시켜 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계;
- [0031] (e) 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 단계; 및
- [0032] (f) 상기 식 ((S,S)-8)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0033] 본 발명은 추가로, 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0034] (a) 식 (S2)의 화합물을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계;
- [0035] (b) 상기 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물과 반응시켜 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계;
- [0036] (c) 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 단계; 및
- [0037] (d) 상기 식 ((S,S)-8)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0038] 본 발명은 추가로, 식 ((R,R)-SDG-2) (R,R)-세코이소라리시레스놀 디글루코사이드-2)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,

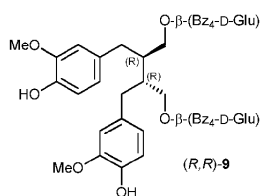


- [0039] ,
- [0040] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

- [0041] (b) 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계



- [0042]
- [0043] (a) 상기 식 ((R,R)-S4)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 단계



- [0044] ; 및

- [0045] (c) 상기 식 ((R,R)-9)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0046] 본 발명은 추가로, 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0047] (a) 식 (5)의 화합물을 환원제와 반응시켜 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계;
- [0048] (b) 상기 식 (S1)의 화합물을 벤질화제와 반응시켜 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계;

- [0049] (c) 상기 식 (S2)의 화합물을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계;
- [0050] (d) 상기 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계;
- [0051] (e) 상기 식 ((R,R)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 단계; 및
- [0052] (f) 상기 식 ((R,R)-9)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0053] 본 발명은 추가로, 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0054] (a) 식 (S2)의 화합물을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계,
- [0055] (b) 상기 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계;
- [0056] (c) 상기 식 ((R,R)-S4)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 단계; 및
- [0057] (d) 상기 식 ((R,R)-9)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0058] 본 발명은 추가로, 식 (6)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다: (a) 식 (S2)의 화합물을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0059] 본 발명은 추가로, 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다: 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물과 반응시켜 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0060] 본 발명은 추가로, 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0061] (a) 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물과 반응시켜 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계;
- [0062] (b) 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 상기 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0063] 본 발명은 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다: 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0064] 본 발명은 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:
- [0065] (a) 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계;
- [0066] (b) 상기 식 ((R,R)-S4)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0067] 본 발명은 추가로, 조성물, 예컨대 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0068] 본 발명은 추가로, 조성물, 예컨대 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0069] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 예시 및 도면으로부터 분명할 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 구체적인 예는, 본 발명의 사상 및 범위 내에서 다양한 변화 및 변형이 이러한 상세한 설명으로부터 당해분야의 숙련자에게 분명할 것이기 때문에, 본 발명의 바람직한 구현예를 명시하더라도, 실례로써만 제공되는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0070] 도면의 간단한 설명

도 1은 디하이드록시 화합물 6의 ORTEP 묘사를 도시한다.

도 2는 합성 (S,S)-SDG-1 및 (R,R)-SDG-2의 환원력을 실증한다. 700nm에서의 흡광도의 증가는 환원력의 증가를 명시한다. 결과는 평균 \pm 표준 편차 ($n = 3$)로서 주어진다. $*p < 0.05$ 천연 (S,S)-SDG-1, 합성 (R,R)-SDG-2, 및 합성 (S,S)-SDG-1보다 유의미하게 더 낮음; $**p < 0.05$ 합성 (R,R)-SDG-2, 합성 (S,S)-SDG-1, 아스코르브산 및 α -토코페롤보다 유의미하게 더 높음.

도 3은 합성 (S,S)-SDG-1 및 (R,R)-SDG-2의 환원력을 실증한다. 반응 속도는 1-100 μ M의 농도 범위에서 선형이

다. 선형회귀 방정식은 EC_{50} 을 결정하는데 사용했다. 결과는 평균 \pm 표준 편차 ($n = 3$)로서 주어진다. 천연 (S,S)-SDG-1, 합성 (R,R)-SDG-2 및 합성 (S,S)-SDG-1은 서로 유의미하게 상이하지 않았다. $*p < 0.05$ 천연 (S,S)-SDG-1, 합성 (R,R)-SDG-2 및 합성 (S,S)-SDG-1보다 유의미하게 더 높음.

도 4는 천연 (S,S)-SDG-1, 합성 (S,S)-SDG-1 및 (R,R)-SDG-2, 아스코르브산, 및 α -토코페롤의 DPPH 유리 라디칼 소거(scavenging) 활성을 도시한다. 라디칼 소거 활성은 517 nm에서의 DPPH의 흡광도에서의 감소로서 측정되었다. 결과는 평균 \pm 표준 편차 ($n = 3$)로서 주어진다. $*p < 0.05$ 모든 다른 화합물보다 유의미하게 더 낮음, $**p < 0.05$ 천연 (S,S)-SDG-1보다 유의미하게 더 낮음.

도 5는 천연 (S,S)-SDG-1, 합성 (S,S)-SDG-1 및 (R,R)-SDG-2, 아스코르브산, 및 α -토코페롤의 DPPH 유리 라디칼 소거 활성을 도시한다. 선형회귀 방정식은 EC_{50} 을 결정하는데 사용했다. 반응 속도는 1-100 μ M의 농도 범위에서 선형이다. 결과는 평균 \pm 표준 편차 ($n = 3$)로서 주어진다. 천연 (S,S)-SDG-1, 합성 (R,R)-SDG-2, 합성 (S,S)-SDG-1, 및 α -토코페롤은 유의미하게 상이하지 않았다. $*p < 0.05$ 천연 (S,S)-SDG-1, 합성 (R,R)-SDG-2, 합성 (S,S)-SDG-1, 및 α -토코페롤보다 유의미하게 더 높음.

도 6은 화합물 4의 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 스펙트럼을 보여준다.

도 7은 화합물 5의 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 스펙트럼을 보여준다.

도 8은 화합물 S1의 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 스펙트럼을 보여준다.

도 9는 화합물 S2의 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 스펙트럼을 보여준다.

도 10은 화합물 6의 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 스펙트럼을 보여준다.

도 11은 1:1 (S,S)-S3/(R,R)-S4의 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 스펙트럼을 보여준다.

도 12는 화합물 (S,S)-8의 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 스펙트럼을 보여준다.

도 13은 화합물 (R,R)-9의 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 스펙트럼을 보여준다.

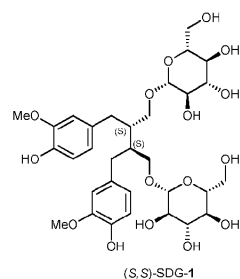
도 14는 화합물 (S,S)-SDG-1의 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) 스펙트럼을 보여준다.

도 15는 화합물 (R,R)-SDG-2의 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) 및 ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) 스펙트럼을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

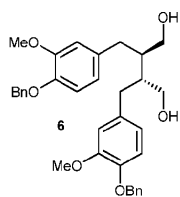
발명의 상세한 설명

본 발명은 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



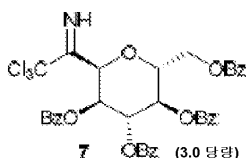
상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0075] (c) 식 (6)의 화합물을



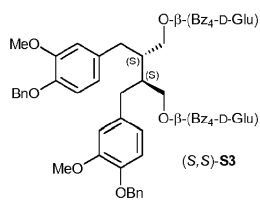
[0076]

[0077] 식 (7)의 화합물



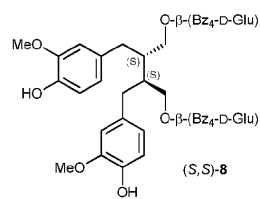
[0078]

[0079] 과 반응시켜 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계



[0080]

[0081] (b) 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 단계



[0082]

[0083] (c) 상기 식 ((S,S)-8)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 단계.

[0084] 일부 구현예에서, 상기 반응은 루이스산의 존재에서 수행된다. 어떤 구현예에서, 상기 루이스산은 TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트; trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate)이다. 일부 구현예에서, 상기 반응은 활성화된 분자체의 존재에서 수행된다.

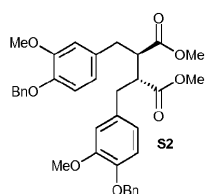
[0085] 일부 구현예에서, 상기 절단은 H₂ 및 Pd/C의 존재에서 MeOH에서 수행된다.

[0086] 일부 구현예에서, 상기 분리 절차는 분취 박층 크로마토그래피를 사용하여 수행된다.

[0087] 일부 구현예에서, 상기 탈보호는 NaOMe 및 MeOH의 용액에서 수행된다.

[0088] 일부 구현예에서, 상기 식 (6)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0089] 식 (S2)의 화합물

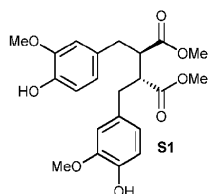


[0090]

[0091] 을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)이다.

[0092] 일부 구현예에서, 상기 식 (S2)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0093] 식 (S1)의 화합물

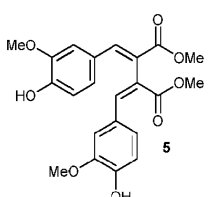


[0094]

[0095] 을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH이다.

[0096] 일부 구현예에서, 상기 식 (S1)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0097] 식 (5)의 화합물

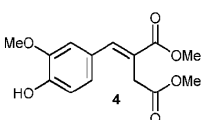


[0098]

[0099] 을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 환원제는 H₂ 및 Pd/C이다.

[0100] 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0101] 식 (4)의 화합물

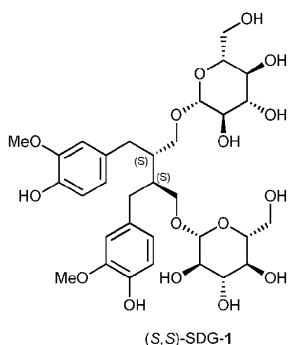


[0102]

[0103] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬의 존재에서 수행된다 (예를 들면, 리튬 와이어). 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0104] 일부 구현예에서, 상기 식 (4)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 석시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

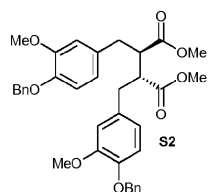
[0105] 본 발명은 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



[0106]

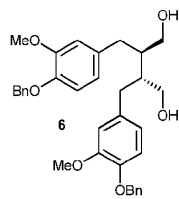
[0107] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0108] (a) 식 (S2)의 화합물



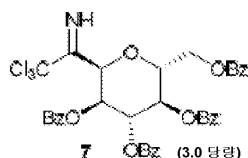
[0109]

[0110] 을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계



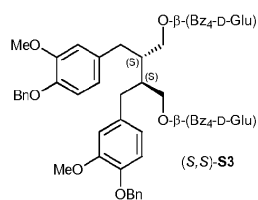
[0111] ;

[0112] (b) 상기 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물



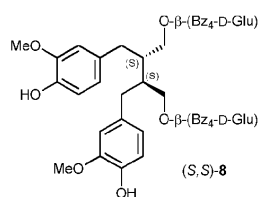
[0113]

[0114] 과 반응시켜 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계



[0115] ;

[0116] (c) 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 단계



[0117] ; 및

[0118] (d) 상기 식 ((S,S)-8)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 단계.

[0119] 일부 구현예에서, 상기 단계 (a)의 반응은 TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트)의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 단계 (a)의 반응은 활성화된 분자체의 존재에서 수행된다.

[0120] 일부 구현예에서, 상기 절단은 MeOH 중 H₂ 및 Pd/C의 존재에서 수행된다.

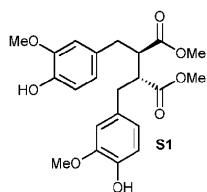
[0121] 일부 구현예에서, 상기 분리 절차는 분취 박층 크로마토그래피를 사용하여 수행된다.

[0122] 일부 구현예에서, 상기 탈보호는 NaOMe 및 MeOH의 용액에서 수행된다.

[0123] 일부 구현예에서, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)이다.

[0124] 일부 구현예에서, 상기 식 (S2)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0125] 식 (S1)의 화합물

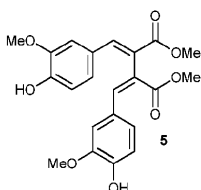


[0126]

[0127] 을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 형성하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH이다.

[0128] 일부 구현예에서, 상기 식 (S1)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0129] 식 (5)의 화합물

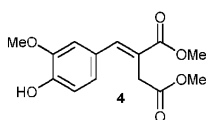


[0130]

[0131] 을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 환원제는 H₂ 및 Pd/C이다.

[0132] 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0133] 식 (4)의 화합물



[0134]

[0135] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계.

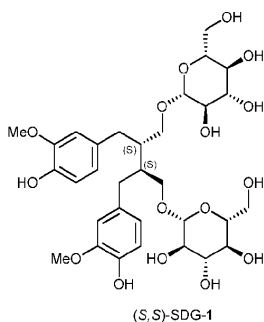
[0136] 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다.

[0137] 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0138] 일부 구현예에서, 상기 식 (4)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 석시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계.

[0139] 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

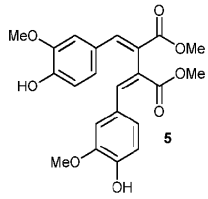
[0140] 본 발명은 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



[0141]

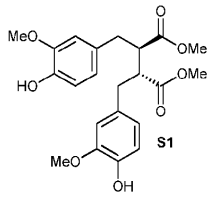
[0142] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0143] (a) 식 (5)의 화합물



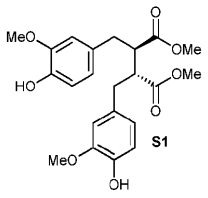
[0144]

[0145] 을 환원제와 반응시켜 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계



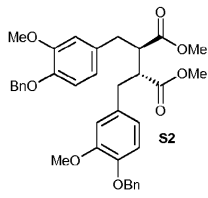
[0146]

[0147] (b) 상기 식 (S1)의 화합물



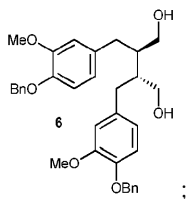
[0148]

[0149] 을 벤질화제와 반응시켜 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계



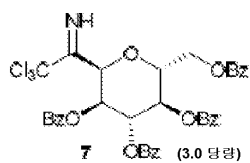
[0150]

[0151] (c) 상기 식 (S2)의 화합물을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계



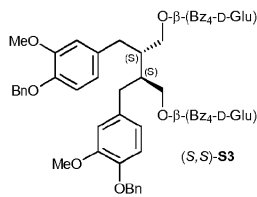
[0152]

[0153] (d) 상기 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물



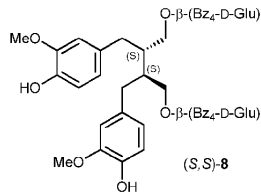
[0154]

[0155] 과 반응시켜 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계



[0156]

[0157] (e) 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 단계

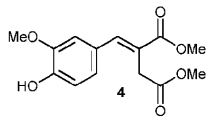


[0158] ; 및

[0159] (f) 상기 식 ((S,S)-8)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((S,S)-SDG-1)의 화합물을 제조하는 단계.

[0160] 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

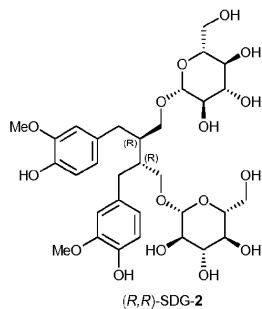
[0161] 식 (4)의 화합물



[0162]

[0163] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계.

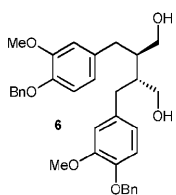
[0164] 본 발명은 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



[0165] ,

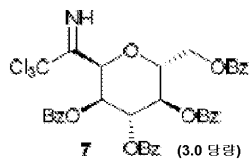
[0166] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0167] (a) 식 (6)의 화합물을



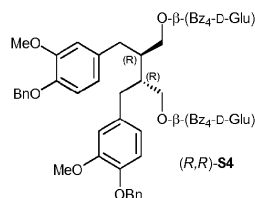
[0168]

[0169] 식 (7)의 화합물



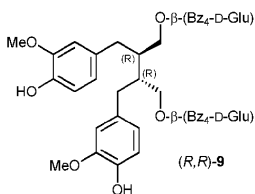
[0170]

[0171] 과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계



[0172]

[0173] (b) 상기 식 ((R,R)-S4)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 단계



[0174]

; 및

[0175] (c) 상기 식 ((S,S)-9)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 단계.

[0176] 일부 구현예에서, 상기 반응은 루이스산의 존재에서 수행된다. 어떤 구현예에서, 상기 루이스산은 TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트)이다.

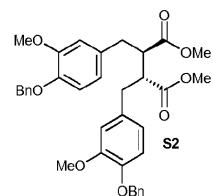
[0177] 일부 구현예에서, 상기 반응은 활성화된 분자체의 존재에서 수행된다.

[0178] 일부 구현예에서, 상기 절단은 MeOH 중 H₂ 및 Pd/C의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 분리 절차는 분취 박층 크로마토그래피를 사용하여 수행된다.

[0179] 일부 구현예에서, 상기 탈보호는 NaOMe 및 MeOH의 용액에서 수행된다.

[0180] 일부 구현예에서, 상기 식 (6)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0181] 식 (S2)의 화합물



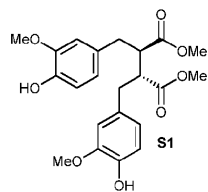
[0182]

[0183] 을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계.

[0184] 일부 구현예에서, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)이다.

[0185] 일부 구현예에서, 상기 식 (S2)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0186] 식 (S1)의 화합물

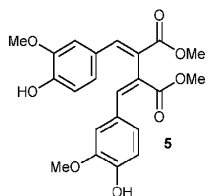


[0187]

[0188] 을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH이다.

[0189] 일부 구현예에서, 상기 식 (S1)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0190] 식 (5)의 화합물

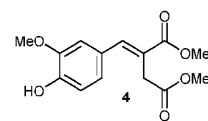


[0191]

[0192] 을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 환원제는 H₂ 및 Pd/C이다.

[0193] 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0194] 식 (4)의 화합물



[0195]

[0196] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계.

[0197] 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬의 존재에서 수행된다 (예를 들면, 리튬 와이어).

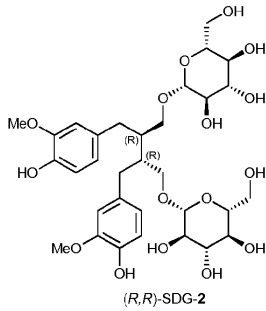
[0198] 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0199] 일부 구현예에서, 상기 식 (4)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 석시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계.

[0200] 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다.

[0201] 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

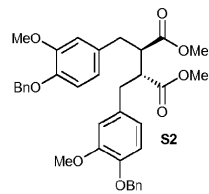
[0202] 본 발명은 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



[0203]

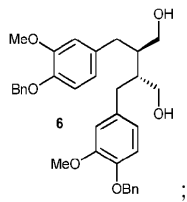
[0204] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0205] (a) 식 (S2)의 화합물



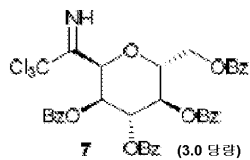
[0206]

[0207] 을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계



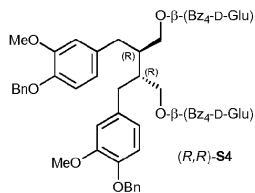
[0208]

[0209] (b) 상기 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물



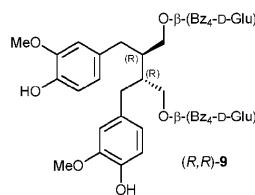
[0210]

[0211] 과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계



[0212]

[0213] (c) 상기 식 ((R,R)-S4)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 단계



[0214]

[0215] (d) 상기 식 ((R,R)-9)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 단계.

[0216] 일부 구현예에서, 상기 단계 (a)의 반응은 TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트)의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 단계 (a)의 반응은 활성화된 분자체의 존재에서 수행된다.

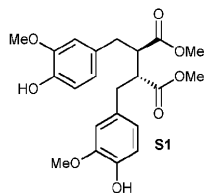
[0217] 일부 구현예에서, 상기 절단은 MeOH 중 H_2 및 Pd/C의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 분리 절차는 분취 박층 크로마토그래피를 사용하여 수행된다.

[0218] 일부 구현예에서, 상기 탈보호는 NaOMe 및 MeOH의 용액에서 수행된다.

[0219] 일부 구현예에서, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)이다.

[0220] 일부 구현예에서, 상기 식 (S2)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0221] 식 (S1)의 화합물

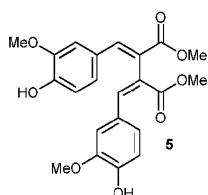


[0222] 을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 형성하는 단계.

[0223] 일부 구현예에서, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH이다.

[0224] 일부 구현예에서, 상기 식 (S1)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0225] 식 (5)의 화합물

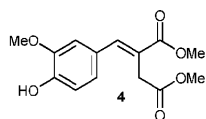


[0226] 을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계.

[0227] 일부 구현예에서, 상기 환원제는 H_2 및 Pd/C이다.

[0228] 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

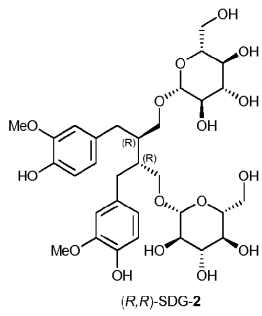
[0229] 식 (4)의 화합물



[0230] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H_2SO_4 의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0231] 일부 구현예에서, 상기 식 (4)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 식시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H_2SO_4 의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0232] 본 발명은 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



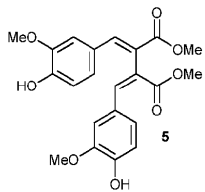
[0236]

[0237]

[0238]

상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

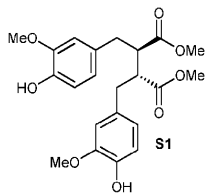
(a) 식 (5)의 화합물



[0239]

[0240]

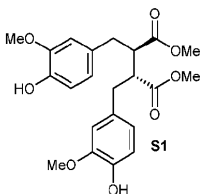
을 환원제와 반응시켜 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계



[0241]

[0242]

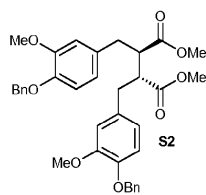
(b) 상기 식 (S1)의 화합물



[0243]

[0244]

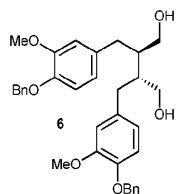
을 벤질화제와 반응시켜 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계



[0245]

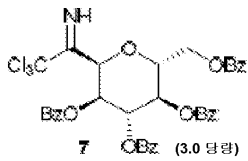
[0246]

(c) 상기 식 (S2)의 화합물을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계



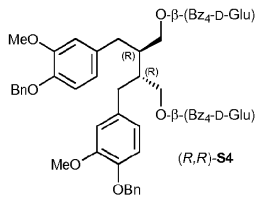
[0247]

[0248] (d) 상기 식 (6)의 화합물을 식 (7)의 화합물



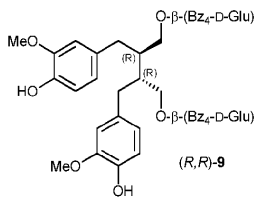
[0249]

[0250] 과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계



[0251]

[0252] (e) 상기 식 ((R,R)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 단계

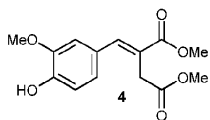


[0253]

[0254] (f) 상기 식 ((R,R)-9)의 화합물을 탈보호하여 상기 식 ((R,R)-SDG-2)의 화합물을 제조하는 단계.

[0255] 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

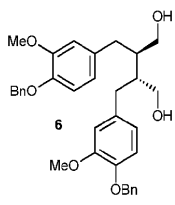
[0256] 식 (4)의 화합물



[0257]

[0258] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계.

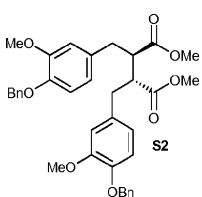
[0259] 본 발명은 식 (6)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



[0260]

[0261] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0262] 식 (S2)의 화합물

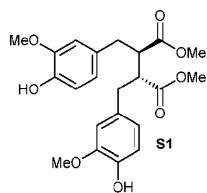


[0263]

[0264] 을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)이다.

[0265] 일부 구현예에서, 상기 식 (S2)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0266] 식 (S1)의 화합물

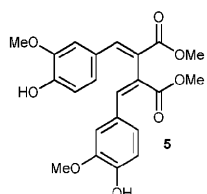


[0267]

[0268] 을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH이다.

[0269] 일부 구현예에서, 상기 식 (S1)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0270] 식 (5)의 화합물

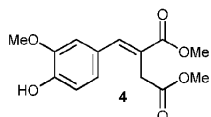


[0271]

[0272] 을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 환원제는 H₂ 및 Pd/C이다.

[0273] 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0274] 식 (4)의 화합물

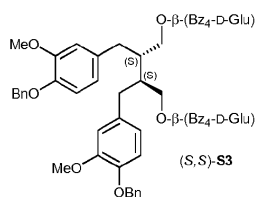


[0275]

[0276] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0277] 일부 구현예에서, 상기 식 (4)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 석시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

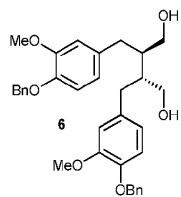
[0278] 본 발명은 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



[0279]

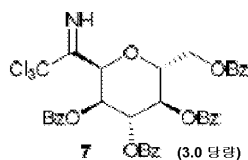
[0280] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0281] 식 (6)의 화합물



[0282]

[0283] 을 식 (7)의 화합물



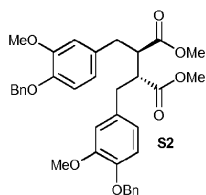
[0284]

[0285] 과 반응시켜 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계.

[0286] 일부 구현예에서, 상기 반응은 루이스산의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 루이스산은 TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트)이다. 일부 구현예에서, 상기 반응은 활성화된 분자체의 존재에서 수행된다.

[0287] 일부 구현예에서, 상기 식 (6)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0288] 식 (S2)의 화합물

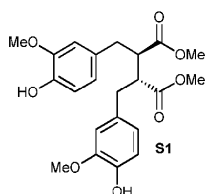


[0289]

[0290] 을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)이다.

[0291] 일부 구현예에서, 상기 식 (S2)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0292] 식 (S1)의 화합물

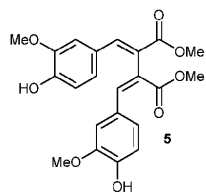


[0293]

[0294] 을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH이다.

[0295] 일부 구현예에서, 상기 식 (S1)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0296] 식 (5)의 화합물

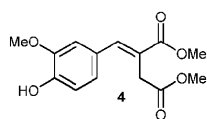


[0297]

[0298] 을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 환원제는 H_2 및 Pd/C이다.

[0299] 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0300] 식 (4)의 화합물

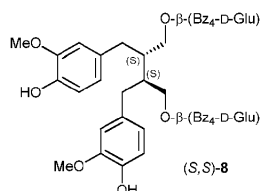


[0301]

[0302] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H_2SO_4 의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0303] 일부 구현예에서, 상기 식 (4)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 석시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H_2SO_4 의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

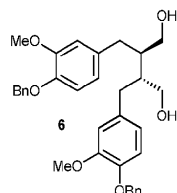
[0304] 본 발명은 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



[0305]

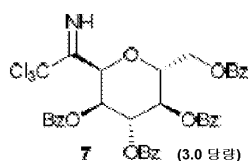
[0306] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0307] (a) 식 (6)의 화합물



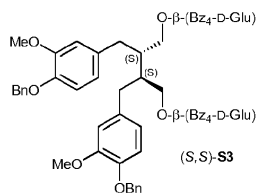
[0308]

[0309] 을 식 (7)의 화합물



[0310]

[0311] 과 반응시켜 식 ((S,S)-S3)의 화합물을 제조하는 단계



[0312]

[0313]

(b) 상기 식 ((S,S)-S3)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 상기 식 ((S,S)-8)의 화합물을 제조하는 단계.

[0314]

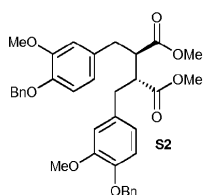
일부에서, 상기 반응은 TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트)의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 반응은 활성화된 분자체의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 절단은 MeOH 중 H_2 및 Pd/C의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 분리 절차는 분취 박층 크로마토그래피를 사용하여 수행된다.

[0315]

일부 구현예에서, 상기 식 (6)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0316]

식 (S2)의 화합물



[0317]

[0318]

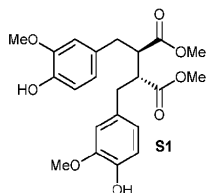
을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)이다.

[0319]

일부 구현예에서, 상기 식 (S2)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0320]

식 (S1)의 화합물



[0321]

[0322]

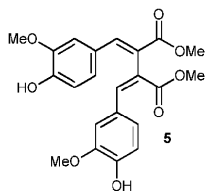
을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH이다.

[0323]

일부 구현예에서, 상기 식 (S1)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0324]

식 (5)의 화합물



[0325]

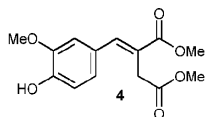
[0326]

을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 환원제는 H_2 및 Pd/C이다.

[0327]

일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0328] 식 (4)의 화합물

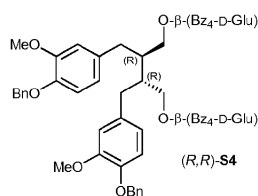


[0329]

[0330] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0331] 일부 구현예에서, 상기 식 (4)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 석시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

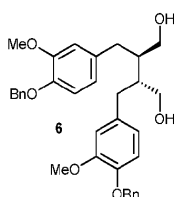
[0332] 본 발명은 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



[0333]

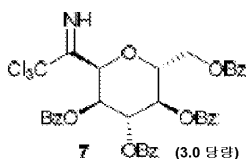
[0334] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0335] (a) 식 (6)의 화합물



[0336]

[0337] 을 식 (7)의 화합물



[0338]

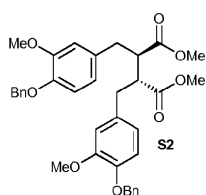
[0339] 과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계

[0340] 일부 구현예에서, 상기 반응은 TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트)의 존재에서 수행된다.

[0341] 일부 구현예에서, 상기 반응은 활성화된 분자체의 존재에서 수행된다.

[0342] 일부 구현예에서, 상기 식 (6)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0343] 식 (S2)의 화합물

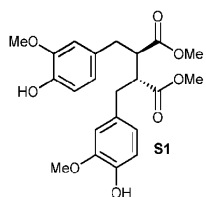


[0344]

[0345] 을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)이다.

[0346] 일부 구현예에서, 상기 식 (S2)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0347] 식 (S1)의 화합물

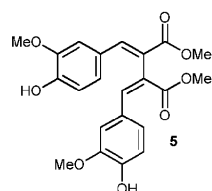


[0348]

[0349] 을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH이다.

[0350] 일부 구현예에서, 상기 식 (S1)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0351] 식 (5)의 화합물

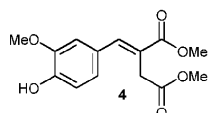


[0352]

[0353] 을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 환원제는 H₂ 및 Pd/C이다.

[0354] 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0355] 식 (4)의 화합물

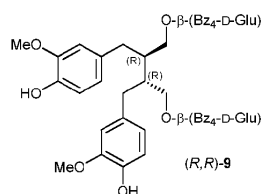


[0356]

[0357] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0358] 일부 구현예에서, 상기 식 (4)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 석시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

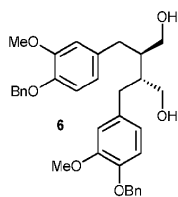
[0359] 본 발명은 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 방법을 제공하고,



[0360]

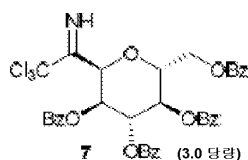
[0361] 상기 방법은 아래의 단계를 포함한다:

[0362] (a) 식 (6)의 화합물을



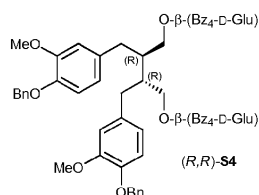
[0363]

[0364] 식 (7)의 화합물



[0365]

[0366] 과 반응시켜 식 ((R,R)-S4)의 화합물을 제조하는 단계



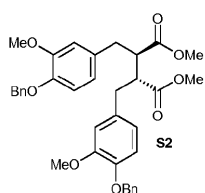
[0367]

[0368] (b) 상기 식 ((R,R)-S4)의 화합물의 벤질 에테르를 절단하고, 그 다음 분리 절차를 수행하여 식 ((R,R)-9)의 화합물을 제조하는 단계.

[0369] 일부 구현예에서, 상기 반응은 TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트)의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 반응은 활성화된 분자체의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 절단은 MeOH 중 H₂ 및 Pd/C의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 분리 절차는 분취 박층 크로마토그래피를 사용하여 수행된다.

[0370] 일부 구현예에서, 상기 식 (6)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0371] 식 (S2)의 화합물

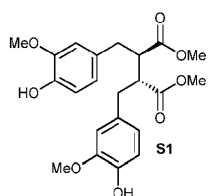


[0372]

[0373] 을 환원제와 반응시켜 식 (6)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 환원제는 THF 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH)이다.

[0374] 일부 구현예에서, 상기 식 (S2)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0375] 식 (S1)의 화합물

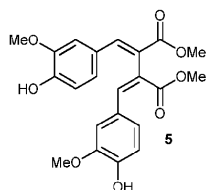


[0376]

[0377] 을 벤질화제와 반응시켜 상기 식 (S2)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 벤질화제는 BnBr 및 NaH이다.

[0378] 일부 구현예에서, 상기 식 (S1)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0379] 식 (5)의 화합물

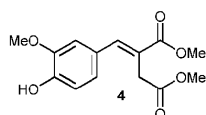


[0380]

[0381] 을 환원제와 반응시켜 상기 식 (S1)의 화합물을 제조하는 단계. 어떤 구현예에서, 상기 환원제는 H₂ 및 Pd/C이다.

[0382] 일부 구현예에서, 상기 식 (5)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0383] 식 (4)의 화합물



[0384]

[0385] 을 스토프 축합 반응으로 바닐린과 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하여 상기 식 (5)의 화합물을 제조하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0386] 일부 구현예에서, 상기 식 (4)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 바닐린을 스토프 축합 반응을 통해 메틸 석시네이트와 반응시키고, 그 다음 에스테르화 반응을 수행하는 단계. 일부 구현예에서, 상기 스토프 축합 반응은 MeOH에서 그리고 리튬 와이어의 존재에서 수행된다. 일부 구현예에서, 상기 에스테르화 반응은 H₂SO₄의 존재에서 MeOH와 함께 수행된다.

[0387] 용어 "반응하는"은 화학 시스템의 열역학 및 동역학에 따라 그것의 분자 상호작용 및 화학적 변환을 가능케 하는 방식으로 명시된 시약들을 합치는 것을 지칭하는 것으로 의도된다. 반응은, 특히 고체 시약에 대해, 시약 중 적어도 하나가 적어도 부분적으로 가용성인 적절한 용매 또는 용매들의 혼합물을 사용하여 촉진될 수 있다. 반응은 전형적으로 원하는 화학적 변환을 초래하기에 적합한 조건 하에서 적합한 시간 동안 수행된다.

[0388] 본원에 기재된 공정은 상기 기재된 합성 경로를 거쳐 다른 적합한 개시 물질을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 공정은 또한 적합한 보호 그룹을 추가하거나 제거하기 위해 상기 기재된 단계 전 또는 후에 추가의 단계를 포함할 수 있다. 또한, 다양한 합성 단계는 원하는 화합물을 제공하기 위해 대안적인 배열 또는 순서로 수행될 수 있다.

[0389] 일 측면에서, 본 발명은 상업적으로 이용가능한 화합물, 예를 들면, 바닐린으로부터 출발하는 (S,S)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((S,S)-SDG-1) 및 (R,R)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((R,R)-SDG-2) 둘다의 제조를 위한 간결한 경로를 제공한다. 화합물 ((S,S)-SDG-1) 및 ((R,R)-SDG-2)은 아마씨에서의 생물활성 성분이다. 두 화합물은 모두 강한 환원력을 갖고 하이드록실, 페옥실, 및 DPPH (2,2-디페닐-1-피크릴히드라질) 유리 라디칼에 대해 고 유리 라디칼 소거 활성을 갖는다.

[0390] 본 발명의 공정은 실질적으로 순수한 화합물 (S,S)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((S,S)-SDG-1) 및 화합물 (R,R)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((R,R)-SDG-2)를 산출할 수 있다. ((S,S)-SDG-1)의 경우, "실질적으로 순수한"은 화합물 ((S,S)-SDG-1)이 형성되거나 검출되는 환경으로부터 적어도 실질적으로 분리됨을 의미한다. 실질적인 순도는 적어도 약 80.0중량%, 또는 적어도 약 85.0중량%, 또는 적어도 약 90.0중량%, 또는 적어도 약 95.0중량%, 또는 적어도 약 97.0중량%, 또는 적어도 약 98.0중량%, 또는 적어도 약 99.0중량%, 또는 적어도 약 99.2중량%, 또는 적어도 약 99.4중량%, 또는 적어도 약 99.6중량%, 또는 적어도 약 99.8중량%, 또는 적어도 약 99.9중량%, 또는 심지어 약 100중량%의 화합물을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. ((R,R)-SDG-2)의

경우, "실질적으로 순수한"은 화합물 ((*R,R*)-SDG-2)이 형성되거나 검출되는 환경으로부터 적어도 실질적으로 분리됨을 의미한다. 실질적인 순도는 적어도 약 80.0중량%, 또는 적어도 약 85.0중량%, 또는 적어도 약 90.0중량%, 또는 적어도 약 95.0중량%, 또는 적어도 약 97.0중량%, 또는 적어도 약 98.0중량%, 또는 적어도 약 99.0중량%, 또는 적어도 약 99.2중량%, 또는 적어도 약 99.4중량%, 또는 적어도 약 99.6중량%, 또는 적어도 약 99.8중량%, 또는 적어도 약 99.9중량%, 또는 심지어 약 100중량%의 화합물을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

[0391] "약제학적 조성물"은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 화합물을 함유하는 제형이다. 일부 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 벌크 또는 단위 투약 형태이다. 단위 투약 형태는, 예를 들면, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 다양한 형태들 중 어느 것이다. 단위 용량의 조성물 중 활성 성분 (예를 들면, 본 발명의 화합물 또는 그것의 염, 용매화물, 다형체, 또는 전구약물의 제형)의 양은 효과적인 양이며 수반되는 특정한 치료에 따라서 가변적이다. 당해분야의 숙련가는 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 소정의 변화가 일어나는 것이 때때로 필요함을 이해할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 의존적일 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 구강, 설하, 늑막내, 척추강내, 비강내 등을 포함하는 다양한 경로가 고려된다. 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투약 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 일부 구현예에서, 활성 화합물을 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 및 필요한 임의의 보존제, 버퍼, 또는 추진제와 혼합한다.

[0392] "대상체"는 포유동물, 예를 들면, 인간, 반려 동물 (예를 들면, 개, 고양이, 새 등), 농장 동물 (예를 들면, 소, 양, 돼지, 말, 가금류 등) 및 실험실 동물 (예를 들면, 랫트, 마우스, 기니아 피그, 새 등)을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다.

[0393] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "약제학적으로 허용가능한"은, 타당한 의료 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/유해 비율에 상응하는, 화합물, 물질, 조성물, 캐리어 및/또는 투약 형태를 나타낸다.

[0394] "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고 비독성이며 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 약제학적 조성물을 제조하는데 유용한 부형제를 의미하며, 수의적 용도 뿐만 아니라 인간 약제학적 용도에 허용가능한 부형제를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 하나 이상의 그와 같은 부형제를 포함한다.

[0395] 본 발명의 구현예는 또한 (*S,S*)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((*S,S*)-SDG-1)를 포함하는 조성물을 포함한다. 바람직하게는, 이들 조성물은 (*S,S*)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((*S,S*)-SDG-1) 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 상기 조성물 및 약제학적 조성물은 실질적으로 순수한 (*S,S*)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((*S,S*)-SDG-1)와 함께 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물 및 약제학적 조성물은 적어도 90% DE, 바람직하게는 적어도 95% DE, 더 바람직하게는 적어도 98% DE, 및 더욱더 바람직하게는 적어도 99% DE 및 가장 바람직하게는 약 100% DE의 부분입체이성질체 과잉 (DE)을 갖는다. 상기 조성물 및 약제학적 조성물은 또한 화합물들의 부분입체이성질체 형태들의 혼합물 (예를 들면, 라세미 혼합물 또는 60:40, 70:30, 80:20 또는 90:10의 ((*R,R*)-SDG-2)에 대한 ((*S,S*)-SDG-1)의 비를 갖는 혼합물)로서 제조될 수 있다.

[0396] 본 발명의 구현예는 또한 (*R,R*)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((*R,R*)-SDG-2)를 포함하는 조성물을 포함한다. 바람직하게는, 이들 조성물은 (*R,R*)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((*R,R*)-SDG-2) 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 상기 조성물 및 약제학적 조성물은 실질적으로 순수한 (*R,R*)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 ((*R,R*)-SDG-2)와 함께 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물 및 약제학적 조성물은 적어도 90% DE, 바람직하게는 적어도 95% DE, 더 바람직하게는 적어도 98% DE, 및 더욱더 바람직하게는 적어도 99% DE 및 가장 바람직하게는 약 100% DE의 부분입체이성질체 과잉 (DE)을 갖는다. 상기 조성물 및 약제학적 조성물은 또한 화합물들의 부분입체이성질체 형태들의 혼합물 (예를 들면, 라세미 혼합물 또는 60:40, 70:30, 80:20 또는 90:10의 ((*S,S*)-SDG-1)에 대한 ((*R,R*)-SDG-2)의 비를 갖는 혼합물)로서 제조될 수 있다.

[0397] 본 설명 전체에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나 포함하는 것으로 기재되는 경우, 조성물은 또한 상기 인용된 성분으로 본질적으로 구성되거나 상기 인용된 성분으로 구성되는 것으로 고려된다. 유사하게, 공정 단계가 특정 공정 단계를 갖거나 포함하는 것으로 기재되는 경우, 공정은 또한 상기 인용된 처리 단계로 본질적으로 구성되거나 상기 인용된 처리 단계로 구성된다. 게다가, 단계들의 순서 또는 어떤 행위를 수행하는 순서는 본 발명이

작동가능하게 존속되는 한 중요하지 않음이 이해되어야 한다. 게다가, 2 이상의 단계 또는 행위가 동시에 수행될 수 있다.

[0398] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예를 더 완전히 실증하기 위해 제공된다. 그러나, 하기 실시예가 결코 본 발명의 넓은 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

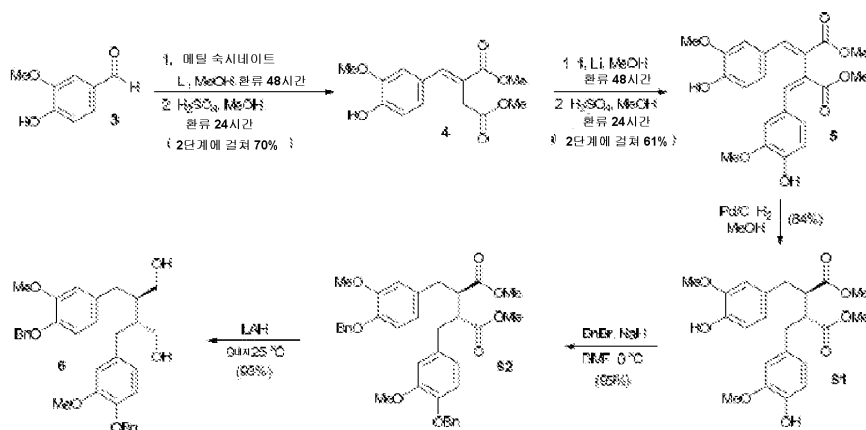
[0399] 실시예

[0400] 화학적 반응의 일반적인 절차

[0401] 모든 반응은, 다르게 지적되지 않으면, 무수 조건하에서 무수 용매로 아르곤 대기 하에 수행했다. 무수 테트라하이드로푸란 (THF), 디메틸포름아미드 (DMF), 및 메틸렌 클로라이드 (CH_2Cl_2)는 상업적으로 이용가능한, 미리-건조된, 산소-비함유 제형을 활성화 알루미늄 카를럼을 통해 통과시켜 수득되었다. 수율은, 다르게 언급되지 않으면, 크로마토그래피적으로 및 분광학적으로 (^1H NMR) 균질한 물질을 나타낸다. 시약은, 다르게 언급되지 않으면, 최고 상업적 품질로 구매되고 추가 정제 없이 사용되었다. 반응은 시각화 제제로서 UV 광을 사용하고 현상제로서 포스포몰리브덴산 및 세륨 설페이트의 에탄올성 용액, 및 가열을 사용하여 0.25 mm E. Merck 실리카겔 플레이트 (60F-254) 상에서 수행된 박층 크로마토그래피 (TLC)에 의해 모니터링되었다. E. Merck 실리카겔 (60, 입자 크기 0.040-0.063 mm)을 플래시 칼럼 크로마토그래피에 사용했다. 분취 박층 크로마토그래피 (PTLC) 분리를 다르게 지적되지 않으면 0.25 또는 0.50 mm E. Merck 실리카겔 플레이트 (60F-254) 상에서 수행했다. NMR 스펙트럼을 Bruker DRX-600 기기상에 기록하고 내부 참조로서 중수소화되지 않은 잔류 용매를 사용하여 보정했다. 하기 약어는 다중도를 설명하는 사용했다: s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, m = 다중항. IR 스펙트럼을 Perkin-Elmer 스펙트럼 100 FT-IR 분광기상에 기록했다. 고-분해 질량 스펙트럼 (HR-MS)을 ESI (전기분무 이온화)를 사용하여 VG ZAB-ZSE 질량 분광검정기상에 기록했다.

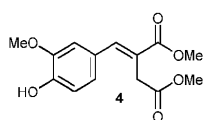
[0402] 도식 1은 (S,S)-세코이소라리시레스놀 디글루코사이드 및 (R,R)-세코이소라리시레스놀 디글루코사이드의 제조를 위한 중간체 화합물인, 화합물 (6)의 합성에 사용된 반응 경로를 보여준다.

[0403] 도식 1: 화합물 (6)의 합성



[0404]

[0405] 실시예 1: 페놀 4의 형성



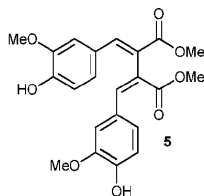
[0406]

[0407] MeOH (450 mL) 중 바닐린 **3** (14.0 g, 92.1 mmol, 1 당량) 및 디메틸 석시네이트 (12.13 mL, 92.1 mmol, 1 당량)의 용액에, 리튬 와이어 (1.79 g, 257.9 mmol, 2.8 당량)을, 발열을 조절하기 위해 빙육과 함께 서서히 적가했다. 초기 리튬이 완전히 용해된 후, 더 많은 리튬 (1.98 g, 285.5 mmol, 3.1 당량)을 서서히 적가하고 완전히 용해될 때까지 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 환류에서 48 시간 동안 가열했다. 용매를 실온으로 냉각한 후, 대부분의 메탄올을 회전증발기 상에서 농축으로 제거했다. EtOAc (1000 mL)을 부가하고 용액을 2 M 수성 HCl 용액 (700 mL), H_2O (3×1000 mL), 그 다음 염수 (200 mL)로 세정했다. 그 다음 유기물 층을 건조시키고

(MgSO₄), 여과하고 농축했다. 조 물질을 MeOH (230 ml)에서 용해시키고, H₂SO₄ (1 mL)을 부가하고, 및 용액을 환류에서 밤새 가열했다. 다음 날 아침에 냉각 시, NaHCO₃ (3.0 g)을 부가하여 H₂SO₄을 케칭하고 용액을 회전증발기로 주로 농축했다. EtOAc (500 ml)을 부가하고 용액을 H₂O (2 × 200 mL), 그 다음 염수 (100 mL)로 세정했다. 그 다음 유기물 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축하여 갈색 오일을 얻었다. 소량의 CH₂Cl₂에서 용해시키고 그 다음 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 1:9 → 2:8 → 3:7 → 4:6 → 5:5 에테르:헥산)로 **4** (18.0 g, 64.2 mmol, 70% 수율, 비할당된 올레핀 기하학)을 황백색 고형물로서 제공했다. **4**: R_f = 0.17 (실리카, 에테르:헥산 1:1); IR (필름): ν_{max} = 3422, 1702, 1514, 1434, 1258, 1195 1159, 1093, 1030, 924, 821 770, 729 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.79 (s, 1 H), 6.90-6.85 (m, 3 H), 6.19 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 2H) ppm; ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 171.94, 168.13, 146.80, 146.61, 142.38, 126.96, 123.39, 123.31, 114.76, 111.80, 55.85, 52.24, 52.20, 33.61 ppm; HRMS (ESI-TOF): C₁₄H₁₆O₆ [M + H]⁺에 대한 계산치: 280.102, 실측치 281.1022.

[0408]

실시예 2: 디에스테르 5의 합성



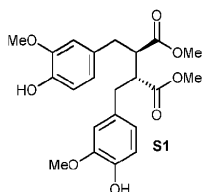
[0409]

[0410]

MeOH (200 mL) 중 디에스테르 **4** (15.00 g, 53.52 mmol, 1 당량) 및 바닐린**3** (8.14 g, 53.52 mmol, 1 당량)의 용액에, 리튬 와이어 (2.6 g, 374.6 mmol, 7 당량)을 발열을 조절하기 위해 빙욕과 함께 서서히 적가하고 완전히 용해될 때까지 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 환류에서 48 시간 동안 가열했다. 용매를 실온으로 냉각한 후, 대부분의 메탄올을 회전증발기 상에서 농축으로 제거했다. EtOAc (200 mL)을 부가하고, 용액을 2 M 수성 HCl 용액 (500 mL)로 산성화하고, 및 그 다음 EtOAc (2 × 200 mL)로 추출했다. 조합된 유기물을 H₂O (2 × 200 mL), 그 다음 염수 (200 mL)로 세정하고, 및 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축했다. 잔류물을 MeOH (300 mL)에서 용해시키고, 농축 H₂SO₄ (1 mL)을 부가하고, 및 용액을 환류에서 밤새 가열했다. 다음 날 아침에 냉각 시, NaHCO₃ (3.0 g)을 부가하여 H₂SO₄을 케칭하고 용액을 회전증발기로 주로 농축했다. EtOAc (400 ml)을 부가하고 용액을 H₂O (2 × 200 mL), 그 다음 염수 (100 mL)로 세정했다. 그 다음 유기물 층을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축했다. 소량의 CH₂Cl₂에서 용해시키고, 그 다음 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 2:1:7 → 3:1:6 → 4:1:5 EtOAc:CH₂Cl₂:헥산)로 **5** (13.6 g, 32.8 mmol, 61% 수율, 비할당된 올레핀 기하학)을 황오렌지 고형물로서 제공했다. **5**: R_f = 0.28 (실리카, EtOAc:헥산 1:1); IR (필름): ν_{max} = 3388, 1696, 1588, 1509, 1431, 1209, 1157, 1029, 817, 733 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.86 (s, 2 H), 7.11 (d, J = 1.64 Hz, 2 H), 7.04 (dd, J = 8.48, 1.72 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.38 Hz, 2 H), 6.08 (s, 2 H), 3.7 (s, 6 H), 3.69 (s, 6 H) ppm; ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 168.00, 147.59, 146.54, 142.64, 127.10, 125.38, 124.06, 114.71, 111.52, 55.77, 52.51 ppm; HRMS (ESI-TOF): C₂₂H₂₂O₈ [M + H]⁺에 대한 계산치: 415.1387, 실측치 415.1378.

[0411]

실시예 3: 디에스테르 S1의 합성



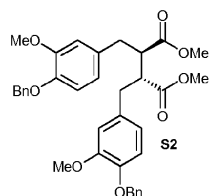
[0412]

[0413]

MeOH (120 mL) 중 **5** (5.00 g, 12.07 mmol, 1 당량)의 용액을 진공에 간단히 노출하여 아르곤 대기로 포화시키고 아르곤으로 몇 번 역충전했다. 탄소상 팔라듐 (중량에 의한 10% Pd, 0.500 g)을 부가하고 용액을 진공으로 H₂ 대기로 포화시키고/H₂를 역충전했다. 용액을 밤새 교반했다. 다음날 아침 용액을 아르곤 대기 하에 두었고, CH₂Cl₂ (400 mL)을 부가하고, 및 용액을 1 시간 동안 교반되도록 했다. 그 다음 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 (1.5 in, MeOH 및 CH₂Cl₂로 세정함), 및 여과물을 농축했다. 수득한 고형물을 소량의 CH₂Cl₂에서 용해시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피 (2:8:1 → 3:7:1 → 4:6:1 EtOAc:헥산:CH₂Cl₂)로 정제하여 **S1** (4.24 g, 10.1 mmol, 84%)을 황백색 고형물로서 얻었다. **S1**: *R*_f = 0.24 (실리카, EtOAc:헥산:CH₂Cl₂ 4:6:1); IR (필름): ν_{\max} = 3440, 2951, 1726, 1514, 1432, 1267, 1198, 1151, 1121, 1029, 817, 797 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 6.78 (d, *J* = 8.09 Hz, 2 H), 6.58 (d, *J* = 8.09 Hz, 2 H), 6.45 (s, 2 H), 5.65 (s, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 3.64 (s, 6 H), 3.00–2.94 (m, 2 H), 2.92–2.82 (m, 4 H) ppm; ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 174.03, 146.49, 144.21, 130.41, 121.88, 114.18, 111.26, 55.73, 51.86, 47.67, 35.38 ppm; HRMS (ESI-TOF): C₂₂H₂₆O₈ [M + H]⁺에 대한 계산치: 419.17, 실측치 419.1700.

[0414]

실시예 4: 벤질 에테르 S2의 합성



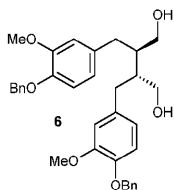
[0415]

[0416]

빙욕으로 0 °C에서 냉각된 DMF (24 mL) 중 **S1** (1.00 g, 2.39 mmol, 1 당량)의 용액에, NaH (0.201 g, 5.02 mmol, 60% 분산물, 2.1 당량)을 서서히 부가하고 용액을 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. BnBr (910 μ L, 7.65 mmol, 3.2 당량)을 1 분에 걸쳐 부가하고, 및 용액을 0 °C에서 4 시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 H₂O (300 mL) 및 EtOAc (100 mL)에 부었다. 유기 층을 H₂O (3 \times 200 mL) 및 염수 (1 \times 50 mL)로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 농축했다. 수득한 고형물을 소량의 CH₂Cl₂에서 용해시키고 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 9:1:1 → 8:2:1 헥산:EtOAc:CH₂Cl₂)로 정제하여 **S2** (1.36 g, 2.27, 95% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. **S2**: *R*_f = 0.23 (실리카, EtOAc:헥산 3:7); IR (필름): ν_{\max} = 2949, 1730, 1512, 1453, 1253, 1225, 1138, 1023, 733 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.45–7.40 (m, 4 H), 7.38–7.33 (m, 4H), 7.31–7.27 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.12 Hz, 2 H), 6.59 (d, *J* = 1.69 Hz, 2 H), 6.53 (dd, *J* = 8.12, 1.69 Hz, 2 H), 5.12 (s, 4H), 3.80 (s, 6 H), 3.61 (s, 6 H), 3.03–2.85 (m, 6 H) ppm; ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 174.00, 149.58, 146.87, 137.37, 131.74, 128.65, 127.93, 127.37, 121.09, 114.05, 112.73, 71.14, 56.00, 51.91, 47.91, 35.32 ppm; HRMS (ESI-TOF): C₃₆H₃₈O₈ [M + H]⁺에 대한 계산치: 599.2639, 실측치 599.2651.

[0417]

실시예 5: 디올 6의 합성



[0418]

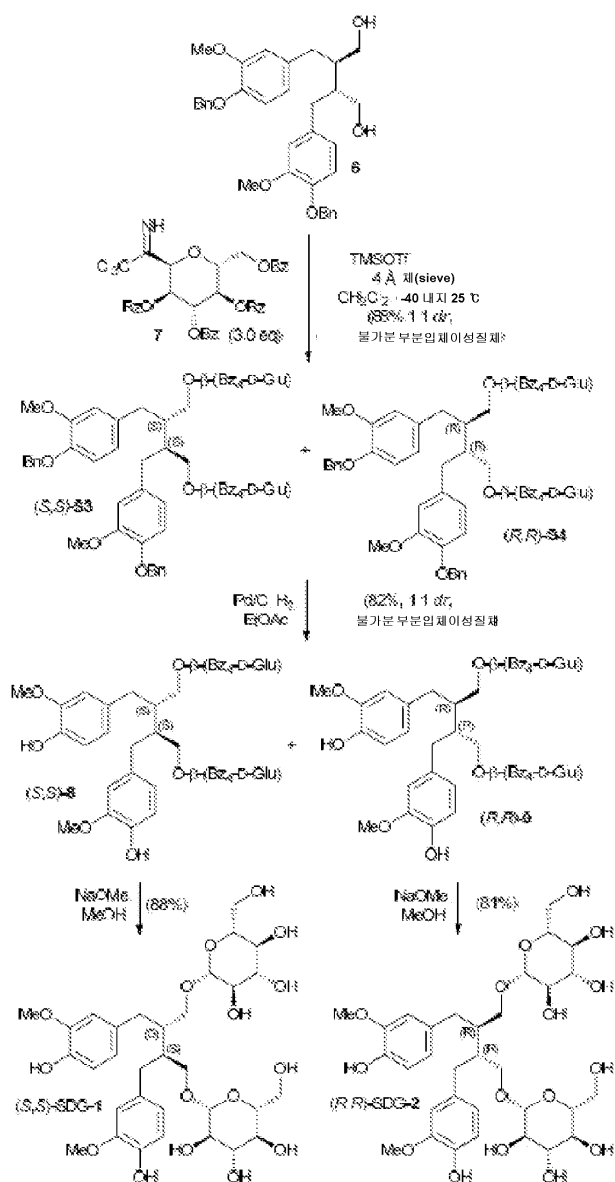
[0419]

THF (6 mL) 중 **S2** (0.341 g, 0.570 mmol, 1 당량)의 용액에 0 °C에서, 리튬 알루미늄 하이드라이드 (THF 중 1 M 용액, 1.14 mL, 1.14 mmol, 2 당량)을 적가했다. 용액을 밤새 25 °C가 되도록 했다. 수득한 혼합물을 H₂O (200 mL) 및 EtOAc (100 mL)를 함유하는 플라스크에 부었다. 그 다음 로첸 염의 50 mL의 수성 포화 용액을 부가하고 혼합물을 층들이 쉽게 분리가능할 때까지 교반했다. 그 다음 유기 층을 H₂O (2 \times 100 mL) 및 염수 (1 \times

50 mL)로 세정하고, 및 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 농축했다. 수득한 고형물을 소량의 CH_2Cl_2 에서 용해시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 5:5:1 \rightarrow 7:3:1 \rightarrow 8:2:1 EtOAc:헥산: CH_2Cl_2)로 정제하여 디올 6 (0.286 g, 0.527 mmol, 93% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다. 6: R_f = 0.2 (실리카, 6:4 EtOAc:헥산); IR (필름): ν_{max} = 3287, 2933, 1510, 1453, 1259, 1223, 1137, 1009, 733, 695 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ = 7.47–7.42 (m, 4 H), 7.40–7.34 (m, 4 H), 7.33–7.28 (m, 2 H), 6.78 (d, J = 8.15 Hz, 2 H), 6.69 (s, 2 H), 6.62 (d, J = 8.15 Hz, 2 H), 5.11 (s, 4 H), 4.09 (s, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 3.78 (d, J = 11.07 Hz, 2 H), 3.49 (d, J = 11.07 Hz, 2 H), 2.80–2.72 (m, 2 H), 2.69–2.62 (m, 2 H), 1.86 (s, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 149.47, 146.38, 137.29, 133.87, 128.51, 127.80, 127.28, 121.02, 114.02, 112.79, 71.12, 60.19, 55.96, 43.79, 35.81 ppm; HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$]에 대한 계산치: 543.2741, 실측치 543.2741.

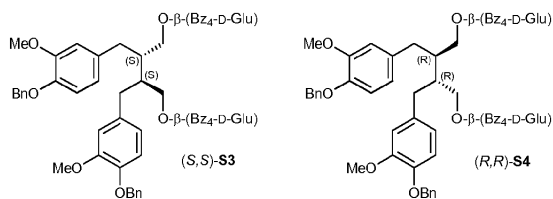
[0420] 도식 2는, 화합물 (6)로부터 시작하여 (*S,S*)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드 및 (*R,R*)-세코이소라리시레시놀 디글루코사이드의 합성에서 사용된 반응 경로를 보여준다.

[0421] 도식 2: 화합물 (6)로부터의 ((*S,S*)-SDG-1) 및 ((*R,R*)-SDG-2)의 합성



[0422]

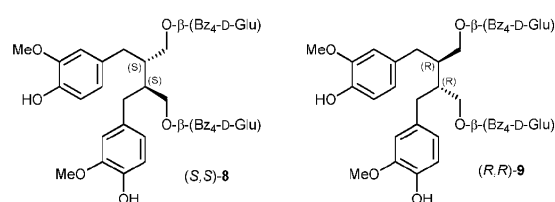
[0423] 실시예 6: 글리코실화된 이성질체 (S,S)-S3 및 (R,R)-S4의 합성



[0424]

[0425] 플라스크에 디올 **6** (0.408 g, 0.751 mmol, 1 당량) 및 트리클로로아세트이미데이트 **7**³ (1.67 g, 2.25 mmol, 3 당량)을 충전하고 벤젠 공비혼합물 (3 × 10 mL)로 건조시켰다. 활성화된 4 Å 분자체 (0.800 g) 및 CH₂Cl₂ (7.5 mL)을 부가하고 용액을 1 시간 동안 교반했다. -40 °C로 냉각한 후, TMSOTf (트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트) (54 μL, 0.300 mmol, 0.4 당량)을 적가하고 반응 혼합물을 밤새 25 °C로 따뜻하게 했다. 다음날 아침, NEt₃ (200 μL)을 부가하고 혼합물을 실리카 패드를 통해 여과하고 (1 in, EtOAc로 세정함), 그리고 농축했다. 수득한 조 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 9:1:1 → 8:2:1 → 7:2:2 헥산:EtOAc:CH₂Cl₂)로 정제하여 부분입체이성질체 (S,S)-S3 및 (R,R)-S4의 1:1 불가분의 혼합물 (1.128 g, 0.664 mmol, 88% 수율)을 얻었다. (S,S)-S3/(R,R)-S4: R_f = 0.22 (실리카, 7:2:1 헥산:EtOAc:CH₂Cl₂); IR (필름): ν_{max} = 2941, 1727, 1601, 1511, 1451, 1262, 1092, 1026, 708 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 8.04 (d, J = 7.70 Hz, 4H), 8.01 (d, J = 7.62 Hz, 4 H), 7.98-7.91 (m, 12 H), 7.87-7.81 (m, 12 H), 7.57-7.26 (m, 68 H), 6.61 (d, J = 8.26 Hz, 2 H), 6.49 (s, 2 H), 6.44 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.42-6.38 (m, 4 H), 6.23 (d, J = 8.14 Hz, 2 H), 5.93 (t, J = 10.07 Hz, 2 H), 5.81 (t, J = 9.68 Hz, 2 H), 5.72 (t, J = 10.07 Hz, 2 H), 5.67 (t, J = 9.68 Hz, 2 H), 5.56 (t, J = 7.72 Hz, 2 H), 5.45 (t, J = 8.24 Hz, 2 H), 5.08 (s, 8 H), 4.72 (dd, J = 12.19, 2.70 Hz, 2 H), 4.66 (d, J = 8.22 Hz, 2 H), 4.61 (dd, J = 12.19, 3.08 Hz, 2 H), 4.49-4.42 (m, 4 H), 4.39 (d, J = 7.70 Hz, 2 H), 4.14-4.08 (m, 2 H), 3.98-3.93 (m, 2 H), 3.92-3.87 (m, 2 H), 3.74 (s, 6 H), 3.70 (s, 6 H), 3.65-3.61 (m, 2 H), 3.40-3.34 (m, 2 H), 3.24-3.18 (m, 2 H), 2.56-2.45 (m, 6 H), 2.41-2.34 (m, 2 H), 1.85 (s, 2 H), 1.73 (s, 2 H) ppm; ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ = 166.20, 166.19, 165.93, 165.90, 165.29, 165.16, 164.98, 149.38, 149.35, 146.32, 146.20, 137.56, 133.73, 133.66, 133.56, 133.53, 133.45, 133.37, 133.34, 133.28, 129.93, 129.91, 129.86, 129.84, 129.76, 129.66, 129.64, 129.38, 129.30, 128.95, 128.92, 128.91, 128.60, 128.58, 128.55, 128.53, 128.42, 127.83, 127.81, 127.39, 127.32, 121.38, 121.19, 113.61, 112.70, 112.51, 101.31, 101.23, 73.06, 72.93, 72.12, 72.10, 72.06, 71.99, 71.05, 71.00, 69.89, 69.81, 69.61, 69.32, 63.07, 62.98, 55.94, 55.93, 41.00, 40.78, 35.35, 35.14 ppm; HRMS (ESI-TOF): C₁₀₂H₉₀O₂₄ [M + H]⁺에 대한 계산치: 1699.5895, 실측치 1699.5917.

[0426] 실시예 7: 페놀(S,S)-8 및 (R,R)-9

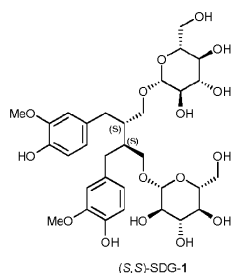


[0427]

[0428] EtOAc (3.6 mL) 중 (S,S)-S3 및 (R,R)-S4 (0.612 g, 0.360 mmol, 1 당량)의 1:1 혼합물을 진공에 간단히 노출하여 아르곤 대기로 포화시키고 아르곤으로 몇 번 역충전했다. 탄소상 팔라듐 (중량에 의한 10% Pd, 0.120 g)을 부가하고 용액을 진공으로 H₂로 포화시키고/H₂를 역충전했다. 25 °C에서 36 시간 동안 교반한 후, 용액을 아르곤 대기 하에 두었고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 (1.5 in, EtOAc 및 CH₂Cl₂로 세정함), 그리고 여과물을 농축했다. 수득한 고형물을 소량의 CH₂Cl₂에서 용해시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카, 3:7 → 4:6 → 5:5 EtOAc:헥산)로 정제하여 탈벤질화된 글리코사이드 (0.470 g, 0.309 mmol, 86% 수율)을 부분입체이성질체의 1:1 혼합물로서 얻었다. 부분입체이성질체를 분취 박-층 크로마토그래피 (실리카, 2 mm, 다중 플레이트, 7:20

EtOAc:헥산, >10 용출 시행)로 분리하여 (S,S)-**8** 및 (R,R)-**9**을 황백색 고형물로서 얻었다. (S,S)-**8**: $R_f = 0.10$ (4:6 EtOAc:헥산); $[\alpha]_D^{32} = +1.2$ (EtOAc, $c = 4.3$); IR (필름): $\nu_{\max} = 3460, 2938, 1729, 1514, 1451, 1265, 1023, 1061, 1027, 709 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.03$ (d, $J = 8.42 \text{ Hz}$, 4 H), 7.92 (d, $J = 8.22 \text{ Hz}$, 4 H), 7.83 (d, $J = 7.48 \text{ Hz}$, 8 H), 7.58–7.46 (m, 6 H), 7.45–7.27 (m, 18 H), 6.62 (d, $J = 7.90 \text{ Hz}$, 2 H), 6.43 (dd, $J = 7.90, 1.16 \text{ Hz}$, 2 H), 6.38 (d, $J = 1.16 \text{ Hz}$, 2 H), 5.80 (t, $J = 9.57 \text{ Hz}$, 2 H), 5.64 (t, $J = 9.57 \text{ Hz}$, 2 H), 5.44 (t, $J = 9.74 \text{ Hz}$, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 4.62 (dd, $J = 12.09, 2.98 \text{ Hz}$, 2 H), 4.44 (dd, $J = 12.09, 5.17 \text{ Hz}$, 2 H), 4.41 (d, $J = 8.03 \text{ Hz}$, 2 H), 3.96 (m, 2 H), 3.69 (s, 6 H), 3.64 (dd, $J = 9.38, 2.82 \text{ Hz}$, 2 H), 3.21 (dd, $J = 9.43, 4.13 \text{ Hz}$, 2 H), 2.48 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 4 H), 1.71 (s, 2 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.26, 165.92, 165.35, 165.05, 146.27, 143.64, 133.60, 133.49, 133.38, 133.37, 132.41, 129.95, 129.88, 129.85, 129.78, 129.67, 129.30, 128.94, 128.60, 128.57, 128.45, 122.01, 113.83, 111.49, 101.37, 72.96, 72.15, 72.00, 69.89, 69.54, 63.16, 55.82, 40.87, 35.26$ ppm; HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{88}\text{H}_{78}\text{O}_{24}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 1519.4956, 실측치 1519.4937. (R,R)-**9**: $R_f = 0.10$ (4:6 EtOAc:헥산); $[\alpha]_D^{32} = +4.8$ (EtOAc, $c = 4.1$); IR (필름): $\nu_{\max} = 3457, 2942, 1726, 1262, 1026, 707 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.00$ (d, $J = 7.62 \text{ Hz}$, 4 H), 7.97 (d, $J = 7.71 \text{ Hz}$, 4 H), 7.93 (d, $J = 7.98 \text{ Hz}$, 4 H), 7.62 (d, $J = 7.71 \text{ Hz}$, 4 H), 7.56–7.27 (m, 24 H), 6.45 (d, $J = 7.95 \text{ Hz}$, 2 H), 6.29 (s, 2 H), 6.24 (d, $J = 7.95 \text{ Hz}$, 2 H), 5.91 (t, $J = 9.82 \text{ Hz}$, 2 H), 5.70 (t, $J = 9.67 \text{ Hz}$, 2 H), 5.54 (t, $J = 9.23 \text{ Hz}$, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 4.71 (dd, $J = 11.87, 3.29 \text{ Hz}$, 2 H), 4.62 (d, $J = 7.92 \text{ Hz}$, 2 H), 4.42 (dd, $J = 12.14, 4.72 \text{ Hz}$, 2 H), 4.11–4.06 (m, 2 H), 3.85 (dd, $J = 9.53, 3.46 \text{ Hz}$, 2 H), 3.65 (s, 6 H), 3.34 (dd, $J = 9.70, 4.68 \text{ Hz}$, 2 H), 2.47–2.40 (m, 2 H), 2.37–2.30 (m, 2 H), 1.82 (s, 2 H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 166.23, 165.95, 165.34, 165.21, 146.33, 143.54, 133.56, 133.50, 133.36, 133.30, 132.44, 129.96, 129.92, 129.87, 129.65, 129.42, 128.98, 128.66, 128.55, 128.44, 121.98, 113.66, 111.12, 101.25, 73.07, 72.15, 72.08, 69.88, 69.78, 62.97, 55.78, 40.67, 35.50$ ppm; HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 1519.4956, 실측치 1519.4947.

[0429] 실시예 8: 세코이소라리시레시놀 디글루코사이드(S,S)-SDG-1의 합성



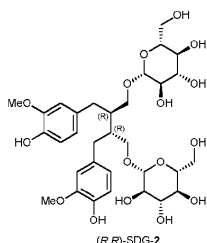
[0430]

[0431]

건조 (S,S)-**8** (0.043 g, 0.028 mmol, 1 당량)를 수용하는 플라스크에, MeOH (0.4 M, 2 mL, 28 당량) 중 NaOMe의 새롭게 제조된 용액을 부가하고 용액을 60 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 그 다음 용액을 실리카의 패드를 통해 여과하고 (0.5 in, MeOH로 세정함), 그리고 여과물을 농축했다. 수득한 고형물을 분취 박-층 크로마토그래피 (실리카, 2 mm, 9:1 → 7:3 CH_2Cl_2 :MeOH, 그 다음 5:5 CH_2Cl_2 :MeOH, 플레이트 길이의 반)로 정제하고, 그 다음 역상 실리카 (100 Å, C_{18})의 작은 플러그를 통과시켜 (S,S)-SDG-1 (0.017 g, 0.025 mmol, 88% 수율)을 황백색 고형물로서 제공했다. (S,S)-SDG-1: $R_f = 0.57$ (실리카, 1:1 CH_2Cl_2 :MeOH); $[\alpha]_D^{32} = 0.3$ (MeOH, $c = 1.2$); IR (필름): $\nu_{\max} = 3340, 2950, 1601, 1515, 1372, 1270, 1070, 1015, 798 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.65$ (d, $J = 8.05 \text{ Hz}$, 2 H), 6.59 (d, $J = 1.31 \text{ Hz}$, 2 H), 6.56 (dd, $J = 8.05, 1.31 \text{ Hz}$, 2 H), 4.24 (d, $J = 7.42 \text{ Hz}$, 2 H), 4.08 (dd, $J = 10.09, 5.58 \text{ Hz}$, 2 H), 3.85 (dd, $J = 12.00, 2.43 \text{ Hz}$, 2 H), 3.73 (s, 6 H), 3.69 (dd, $J = 11.85, 5.55 \text{ Hz}$, 2 H), 3.50–3.45 (m, 2 H), 3.38–3.28 (m, 4 H), 3.27–3.19 (m, 4 H),

2.69 (dd, $J = 13.82, 6.72$ Hz, 2 H), 2.61 (dd, $J = 13.82, 7.98$ Hz, 2 H), 2.12 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.69, 145.35, 133.93, 122.89, 115.63, 113.51, 104.77, 78.16, 77.89, 75.25, 71.69, 71.18, 62.79, 56.25, 41.20, 35.60$ ppm; HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_{16}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]에 대한 계산치: 687.2858, 실측치 687.2856.

[0432] 실시예 9: 세코이소라리시레시놀 디글루코사이드(*R,R*)-SDG-2의 합성



[0433]

[0434] 건조 (*R,R*)-9 (0.041 g, 0.027 mmol, 1 당량)를 수용하는 플라스크에, MeOH (0.4 M, 2 mL, 28 당량) 중 NaOMe의 새롭게 제조된 용액을 부가하고 상기 용액을 60 시간 동안 25 °C에서 교반했다. 그 다음 용액을 실리카의 패드를 통해 여과하고 (0.5 in, MeOH로 세정함), 그리고 여과물을 농축했다. 수득한 고형물을 분취 박-층 크로마토그래피 (실리카, 2 mm, 9:1 → 7:3 CH_2Cl_2 :MeOH, 그 다음 5:5 CH_2Cl_2 :MeOH, 플레이트 길이의 반)로 정제하고, 그 다음 역상 실리카 (100 Å C_{18} , MeOH로 세정함)의 작은 플러그를 통과시켜 (*R,R*)-SDG-2 (0.015 g, 0.022 mmol, 81% 수율)을 황백색 고형물로서 제공했다. (*R,R*)-SDG-2: $R_f = 0.50$ (실리카, 1:1 CH_2Cl_2 :MeOH); $[\alpha]_D^{32} = 22.2$ (MeOH, $c = 1.0$); IR (필름): $\nu_{\text{max}} = 3336, 2949, 1651, 1409, 1014$ cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.66$ (d, $J = 8.06$ Hz, 2 H), 6.64 (d, $J = 1.63$ Hz, 2 H), 6.59 (dd, $J = 8.06, 1.63$ Hz, 2 H), 4.21 (d, $J = 7.82$ Hz, 2 H), 3.91 (dd, $J = 10.11, 5.69$ Hz, 2 H), 3.87 (dd, $J = 12.01, 2.01$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 6 H), 3.67 (dd, $J = 12.02, 5.47$ Hz, 2 H), 3.58 (dd, $J = 9.90, 5.36$ Hz, 2 H), 3.38-3.18 (m, 8 H), 2.76-2.62 (m, 4 H), 2.14-2.07 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.77, 145.37, 134.05, 122.83, 115.70, 113.56, 104.59, 78.19, 77.93, 75.19, 71.70, 70.62, 62.79, 56.32, 41.63, 35.62$ ppm; HRMS (ESI-TOF): $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_{16}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]에 대한 계산치: 687.2858, 실측치 687.2856.

[0435] 생물학적 검정 방법

[0436] 검정 키트

[0437] HORAC 검정 키트 (#TA30)를 Oxford Biomedical Research로부터 구매했다. ORAC 검정 키트 (#STA345)를 Cell Biolab (캘리포니아주 샌디에이고 소재)으로부터 입수했다. SDG 표준을 Chromadex Inc. (캘리포니아주 샌디에이고 소재)로부터 구매했다.

[0438] 환원력 활성 검정

[0439] 환원력의 결정을 Yen 및 Der (*J. Am. Oil Chem. Soc.* **1993**, 70, 383)에 의해 기재된 바와 같이 수행했다. 환원력 검정은, 칼륨 페리시아나이드 (Fe^{+3})와 반응하여 칼륨 페로시아나이드 (Fe^{+2})를 형성하고, 차후에 제이철 클로라이드와 반응하여 700 nm에서 최대 흡수를 갖는 제이철-제일철 착물을 생산하는 시험 화합물의 환원 포텐셜을 측정한다. 96-웰 마이크로플레이트에서 나트륨 인산염 버퍼 (0.1 M, pH 6.6) 중의 다양한 농도 (1-500 μM)의 시험 화합물을 취하고 칼륨 페리시아나이드 (1%)와 혼합했다. 샘플을 50°C에서 인큐베이션하고 동등 용적의 10% 트리클로로아세트산을 부가했다. 상부 층을 탈이온수 (1:1:2) 및 제이철 클로라이드 (0.1%)와 혼합했다. 700 nm에서의 흡광도를 Bio-Rad 마이크로플레이트 판독기 (Bio-Rad, 캘리포니아주 허큘리스 소재)상에서 판독했다. 흡광도 증가는 환원력 증가를 지시한다.

[0440] 하이드록실 라디칼 소거 포텐셜 (HORAC 검정)

[0441] 화학 시스템에서 하이드록실 라디칼을 소거하는 SDG의 능력을 Oxford Biomedical Research로부터 입수된 HORAC 검정 키트 (#TA30)를 사용하여 평가했다. 펜턴(Fenton) 반응에 의해 과산화수소로부터 하이드록실 라디칼을 산

출했다. 플루오레신의 산화를 형광 마이크로플레이트 판독기상에서 측정했다. 항산화제는 플루오레신 산화를 억제한다. 갈산은 보정 곡선을 위한 표준으로 사용되었다. 보정 곡선의 선형 부분에 피팅된 SDG 농도를 계산에 사용했다. SDG 농도는 8 μ M-1mM 범위에서 사용되었다. 하이드록실 라디칼에 대한 항산화제 능력을 갈산 동등물 (GAE)로 표현했다.

[0442] **퍼옥실 라디칼 소거 포텐셜 (ORAC 검정)**

[0443] 화학 시스템에서 퍼옥실 라디칼을 소거하는 SDG의 능력을 Cell Biolab (캘리포니아주 샌디에이고 소재)으로부터 입수된 ORAC 검정 키트 (#STA345)를 사용하여 평가했다. 퍼옥실 라디칼은 AAPH (2,2'-아조비스(2-아미디노프로판다하이드로클로라이드)에 의해 산출되었다. 플루오레신의 산화는 형광 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 측정했다. 항산화제는 플루오레신 산화를 억제한다. 트롤록스(Trolox)를 보정 곡선에 대한 표준으로 사용했다. 보정 곡선의 선형 부분에 피팅된 SDG 농도를 계산에 사용했다. SDG 농도는 8 μ M-1mM 범위에서 사용되었다. 퍼옥실 라디칼에 대한 항산화제 능력을 트롤록스 동등물 (TE)로 표현했다.

[0444] **DPPH 라디칼 소거 검정.**

[0445] DPPH 라디칼을 소거하는 SDG의 능력을 마이크로플레이트에서 사용하기 위한 약간의 변형과 함께 Moree 등 (*Free Rad. Antiox.* 2011, 1, 31)에 의해 기재된 바와 같이 평가했다. 간단히, 상이한 농도의 SDG 이성질체 및 다른 시험 화합물을 0.1 M 트리스 버퍼 (pH 7.4) 및 250 μ M DPPH 용액을 함유하는 96-웰 마이크로플레이트 중에서 200 μ L 배지와 함께 인큐베이션하고, 어둠 속에서 20분 동안 유지시켰다. 517 nm에서의 흡광도를 Bio-Rad 마이크로플레이트 판독기에서 판독했다. 비교를 위해 아스코르브산 및 α -토코페롤을 공지된 항산화제로서 사용했다. 라디칼 소거 활성을 DPPH 흡광도의 감소로서 측정하고 하기 방정식을 사용하여 계산했다: 백분율 억제 = $[O.D. 대조군 - O.D. 처리된] / O.D. 대조군 \times 100$.

[0446] **실시예 10: (S,S)-SDG-1 및 (R,R)-SDG-2의 환원력**

[0447] 합성 (S,S)-SDG-1, 합성 (R,R)-SDG-2, 천연 (S,S)-SDG-1, 아스코르브산 및 α -토코페롤의 환원력을, 수득한 제이철-제일철 착물의 흡광도에 의해 측정된 바와 같이, FeCl₃의 존재 하에 K₃FeCN₆의 환원에 의해 결정했다 (도 2). 합성 (S,S)-SDG-1, 합성 (R,R)-SDG-2 및 천연 (S,S)-SDG-1의 환원력은 고 농도에서 유의미하게 농도 의존적이었지만; 시험된 모든 농도에서 SDG는 공지된 항산화제 아스코르브산 및 α -토코페롤보다 비교할만한 또는 더 높은 환원력을 가졌으며, 200-500 μ M 범위에서의 효력이 주목할 만하게 증가했다. 환원력 및 기질 농도 사이의 선형 관계는 저 농도 (1-100 μ M)에서 관측되었고, 이는 5개의 화합물에 대해 회귀선 방정식을 확립시켰다. 이것은 환원력에 대한 반최대 효과적인 농도 (EC₅₀)의 계산을 가능하게 했다 (도 3). (S,S)-SDG-1 및 (R,R)-SDG-2에 대한 EC₅₀ (평균 \pm 표준 편차) 값은 각각 292.17 \pm 27.71 μ M 및 331.94 \pm 21.21 μ M이었다. 이들 값은 천연 (S,S)-SDG-1의 값 (EC₅₀ = 275.24 \pm 13.15 μ M)과 비교할만했지만 아스코르브산 (EC₅₀ = 1129.32 \pm 88.79 μ M) 및 α -토코페롤 (EC₅₀ = 944.62 \pm 148.00 μ M)에 의해 나타난 값보다 대략 3배 더 높았다.

[0448] **실시예 11: 하이드록실 및 퍼옥실 라디칼의 소거 능력**

[0449] 플루오레신 산화 억제에 의해 나타난 바와 같이 하이드록실 및 퍼옥실 라디칼을 소거하는 합성 (S,S)-SDG-1 및 (R,R)-SDG-2의 능력을 각각 하이드록실 라디칼 회피 능력 (HORAC, 갈산 표준) 및 퍼옥실 라디칼 흡광도 수용력 검정 (ORAC, 트롤록스 표준)에 의해 평가했다 (표 1). 하이드록실 라디칼에 의한 플루오레신 산화는 합성 (S,S)-SDG-1 및 합성 (R,R)-SDG-2에 의해 농도-의존 방식으로 감소되었으며 갈산보다 2배 더 높은 것으로 밝혀졌다. 그러나, 합성 (S,S)-SDG-1 활성은 천연 (S,S)-SDG-1과 상이했으며, 이는 미량의 불순물 때문일 가능성이 높다. 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판) 디하이드로클로라이드 (AAPH)를 사용하여 산출된 퍼옥실 라디칼에 의한 플루오레신 산화는 합성 (S,S)-SDG-1, (R,R)-SDG-2 및 천연 (S,S)-SDG-1의 존재하에 크게 감소되었으며, 트롤록스 표준에 비해 효력이 2배 증가했다 (표 1).

표 1

[0450]

표 1: 합성 및 천연 SDG의 항산화제 능력

번호	항산화제	히드록실 ^a 라디칼에 대하여 (GAE) ^c	페록실 ^b 라디칼에 대하여 (TE) ^d
1	천연 (S,S)-SDG-1	3.68±0.27	2.55±0.11
2	합성 (R,R)-SDG-2	1.96±0.27	2.20±0.10
3	합성 (S,S)-SDG-1	2.09±0.16	3.03±0.04

[0451]

^a HORAC 검정에 의해 결정됨; ^b ORAC 검정에 의해 결정됨; ^c 갈산 동등물; ^d 트롤록스 동등물.

[0452]

표 1에서, 펜턴 반응에 의해 과산화수소로부터 하이드록실 라디칼을 산출했다. 페록실 라디칼은 AAPH (2,2'-아조비스(2-아미디노프로판) 디하이드로클로라이드)에 의해 산출되었다. 플루오레신의 산화를 측정했다. 보정 곡선의 선형 부분에 피팅된 SDG 농도를 계산에 사용했다. 결과는 평균 ± 표준 편차 (n = 3)로 주어진다.

[0453]

실시예 12: (S,S)-SDG-1 및 (R,R)-SDG-2의 유리 라디칼 소거 활성

[0454]

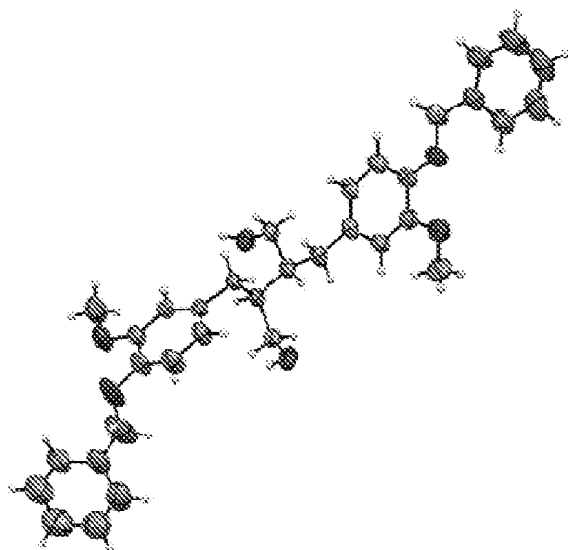
합성 (S,S)-SDG-1 및 (R,R)-SDG-2의 유리 라디칼 소거 활성을 2,2-디페닐-1-피크릴히드라질 (DPPH) 유리 라디칼 소거 검정을 사용하여 결정하고 천연 (S,S)-SDG-1, 아스코르브산 및 α-토코페롤의 것들과 비교했다 (도 4). 저 농도 (5-25 μM) 및 중간-농도 (50-100 μM) 범위에서, SDG는 유사한 소거 포텐셜을 나타냈지만; 고 농도 (250-500 μM)에서는, 합성 (S,S)-SDG-1에 의한 억제 (R,R)-SDG-2 및 천연 (S,S)-SDG-1에 의해 발휘된 억제보다 유의미하게 더 낮았다. 저-농도 및 중간- 농도 범위 (5-100 μM)에서의 포텐셜에 대한 회귀선을 확립하여 이들 화합물의 유리 라디칼 EC₅₀ 소거 활성을 결정할 수 있었다. 도 5에서 도시된 바와 같이, 합성 (R,R)-SDG-2 (123.63 ± 8.67 μM) 및 합성 (S,S)-SDG-1 (157.54 ± 21.3 μM)은 유의미하게 상이하지 않았다. 이들 값은 천연 (S,S)-SDG-1 (83.94 ± 2.80 μM) 및 α-토코페롤 (132.81 ± 12.57 μM)에 의해 나타난 값들과 유사했지만, 아스코르브산 (439.56 ± 11.81 μM)에 의해 나타난 값들보다 상당히 더 낮았다. 이들 결과는 SDG에 대해 보고된 것들과 비교할만하다 (Moree, S.; Khanum, S.A.; Rajesha, J. *Free Rad. Antiox.* **2011**, *1*, 31).

[0455]

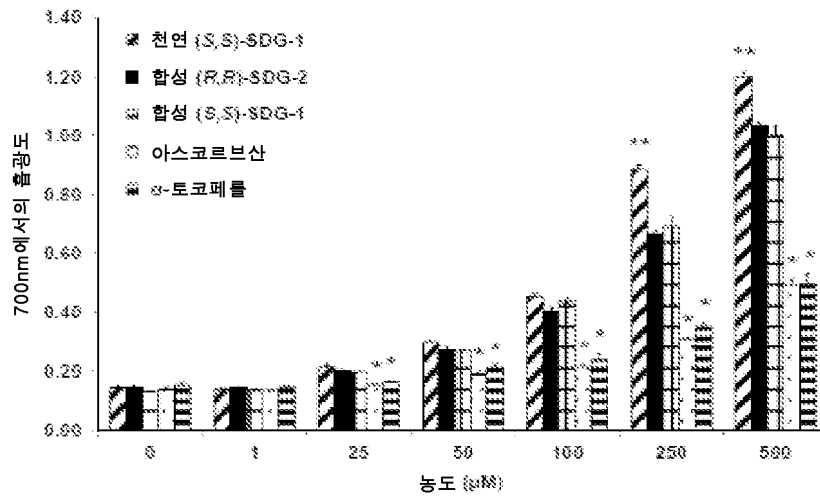
상기 기재된 구현예에 대한 변화가 그것의 넓은 발명적 개념으로부터 벗어나지 않고서 이루어질 수 있음이 당해 분야의 숙련가에게 인정될 것이며, 따라서, 본 발명은 개시된 특정한 구현예에 제한되지 않지만, 첨부된 청구항들에 의해 한정되는 본 발명의 사상 및 범위 내에 있는 변형을 포괄하는 것으로 의도됨이 이해된다.

도면

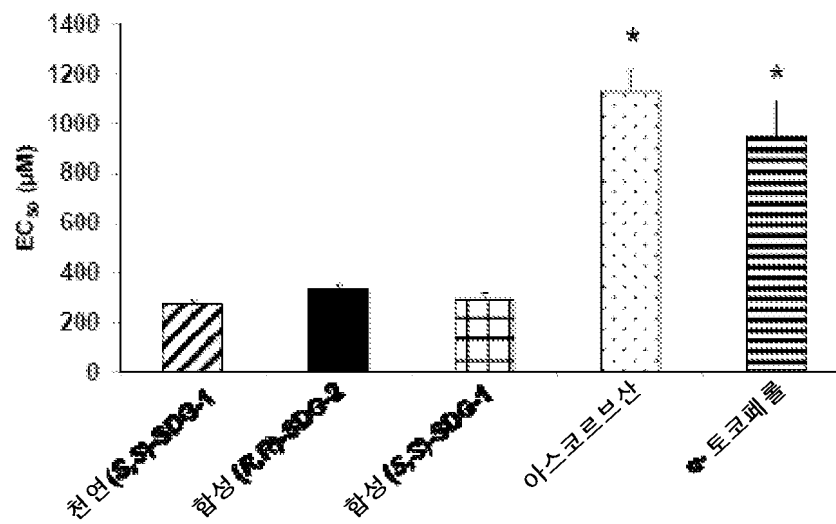
도면1



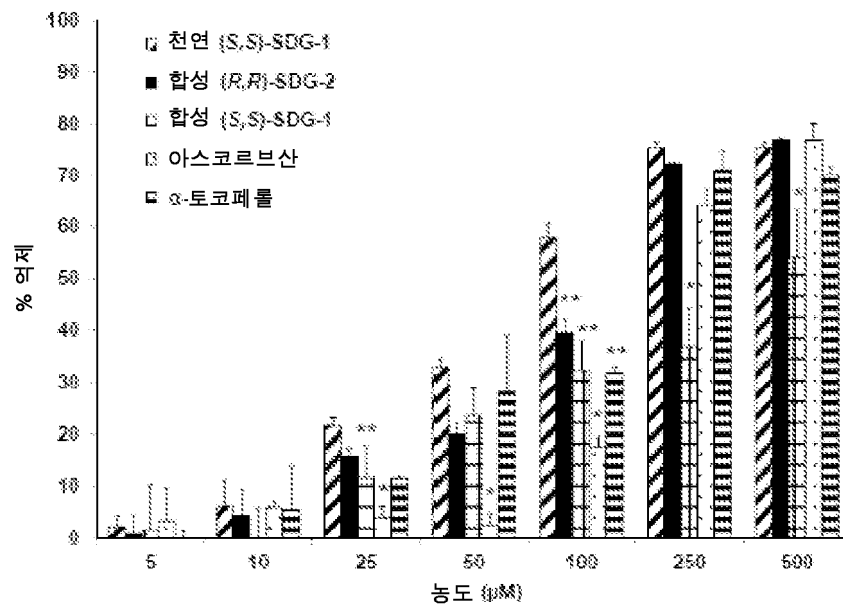
도면2



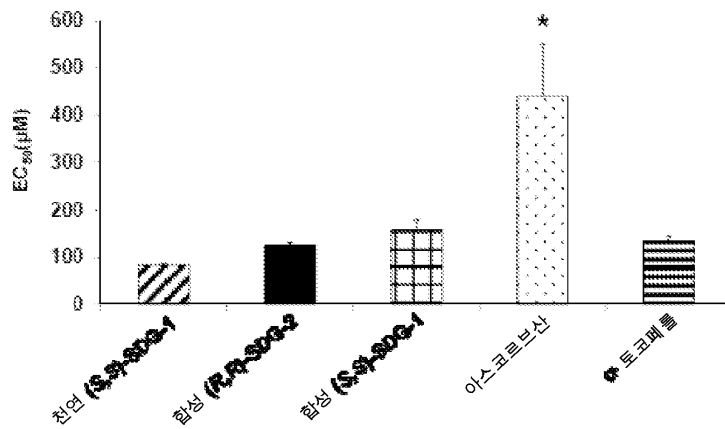
도면3



도면4

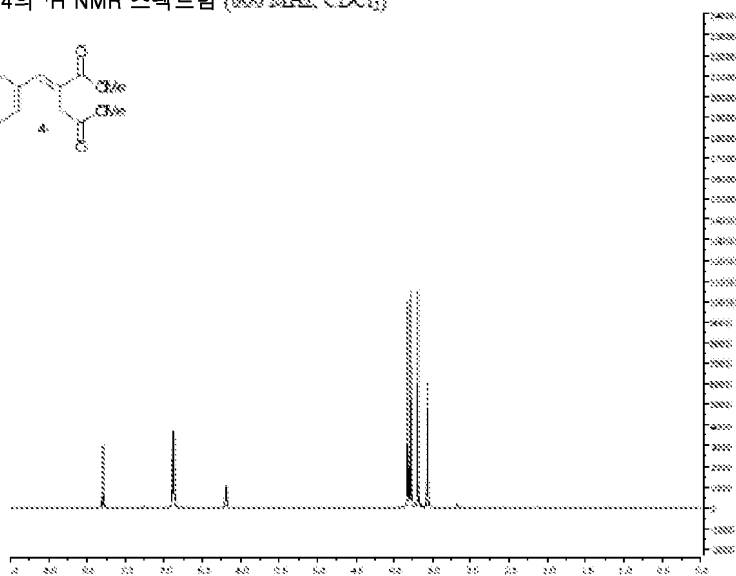
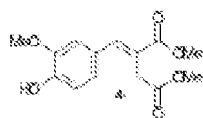


도면5

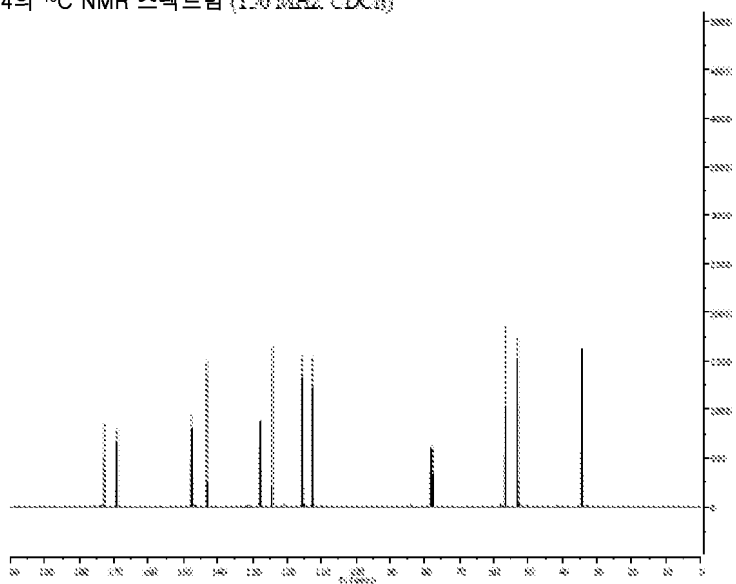


도면6

화합물 4의 ^1H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3)

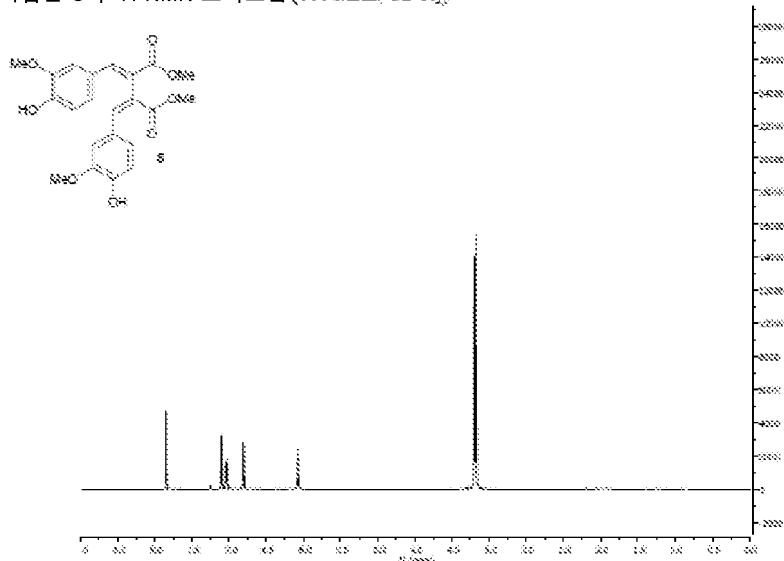


화합물 4의 ^{13}C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CDCl_3)

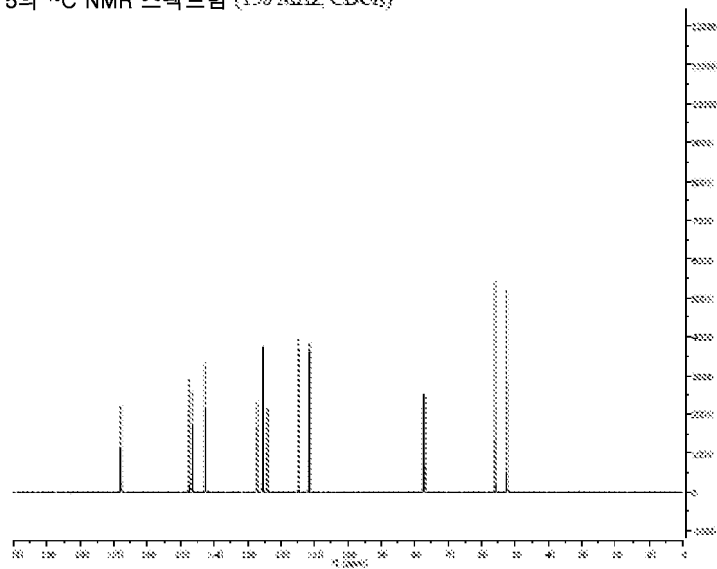


도면7

화합물 5의 ^1H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3)

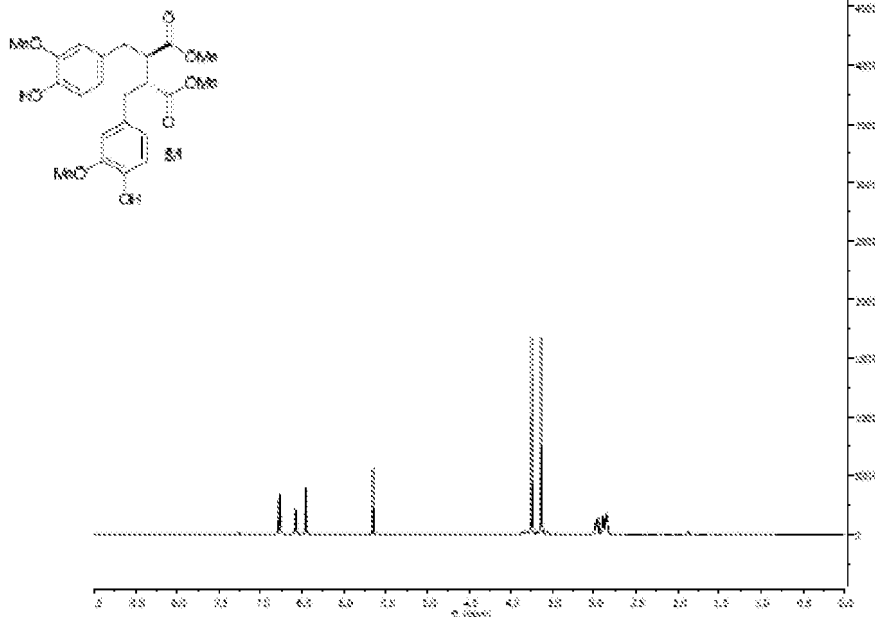


화합물 5의 ^{13}C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CDCl_3)

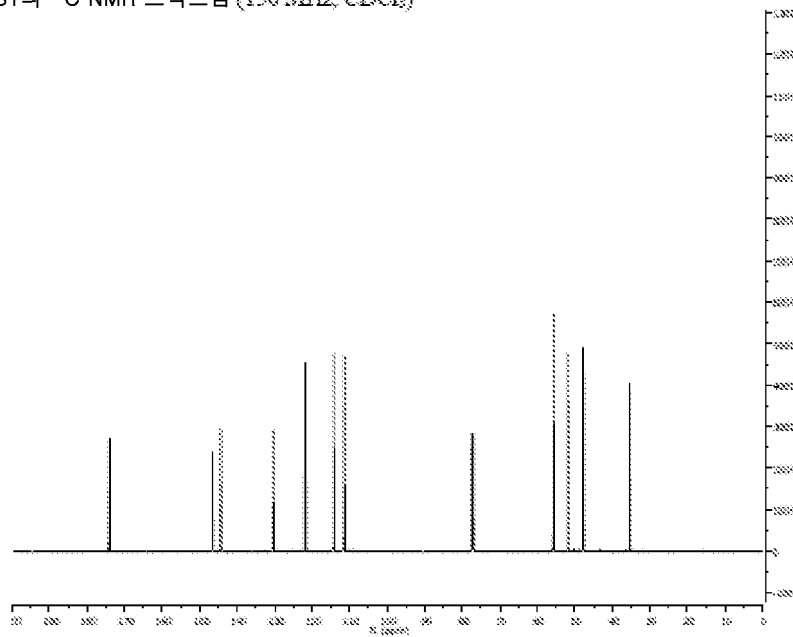


도면8

화합물 S1의 ^1H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3)

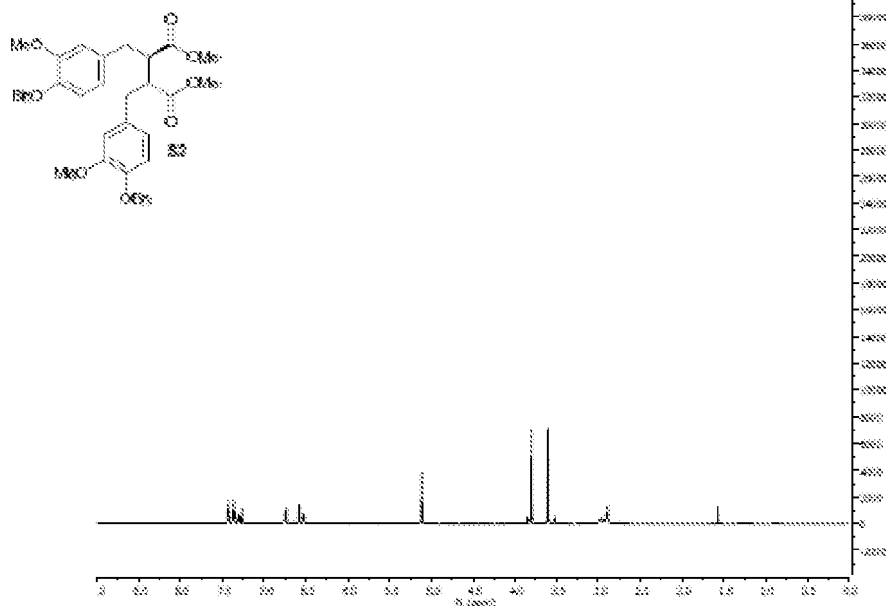


화합물 S1의 ^{13}C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CDCl_3)

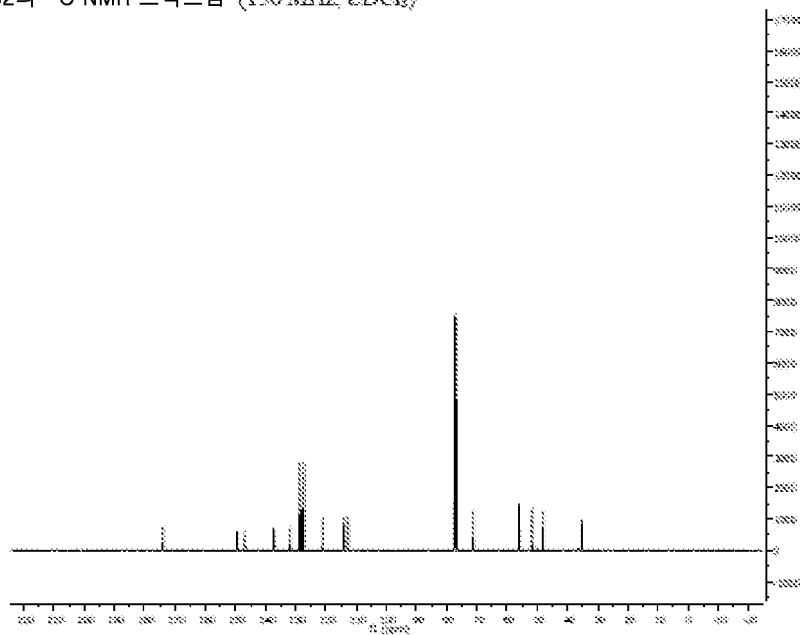


도면9

화합물 S2의 ^1H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3)

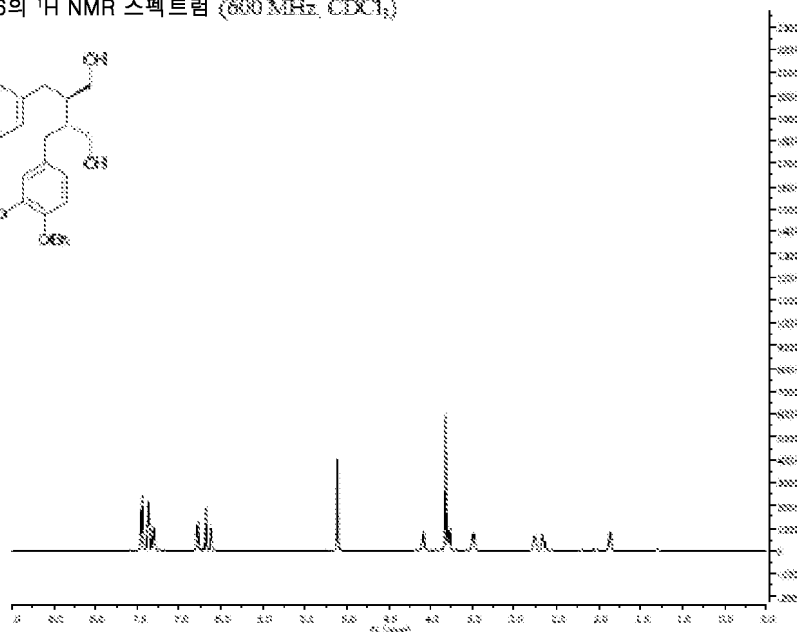
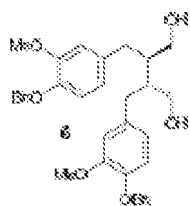


화합물 S2의 ^{13}C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CDCl_3)

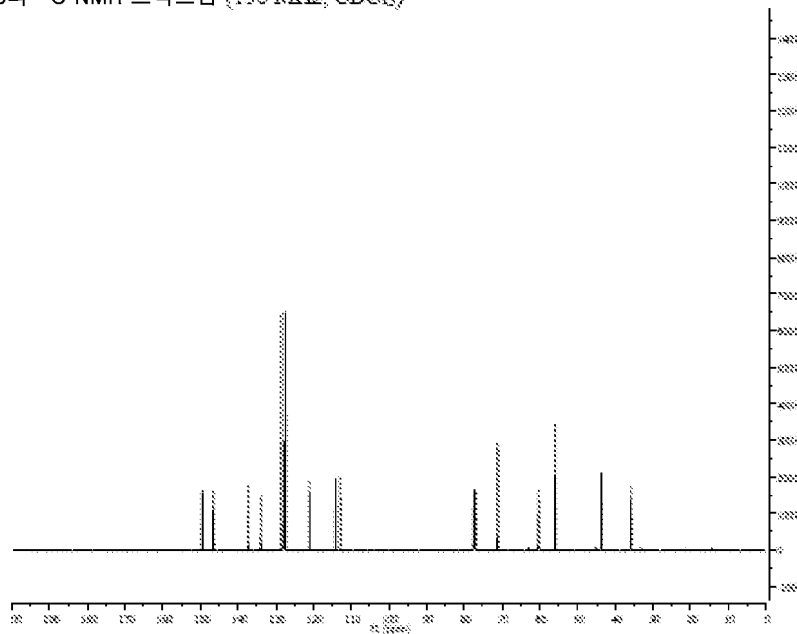


도면10

화합물 6의 ^1H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3)

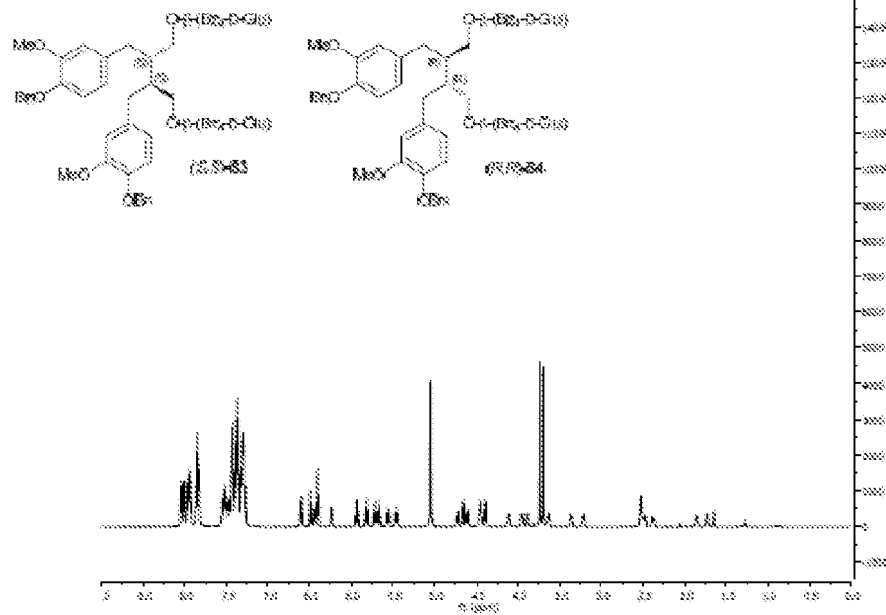


화합물 6의 ^{13}C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CDCl_3)

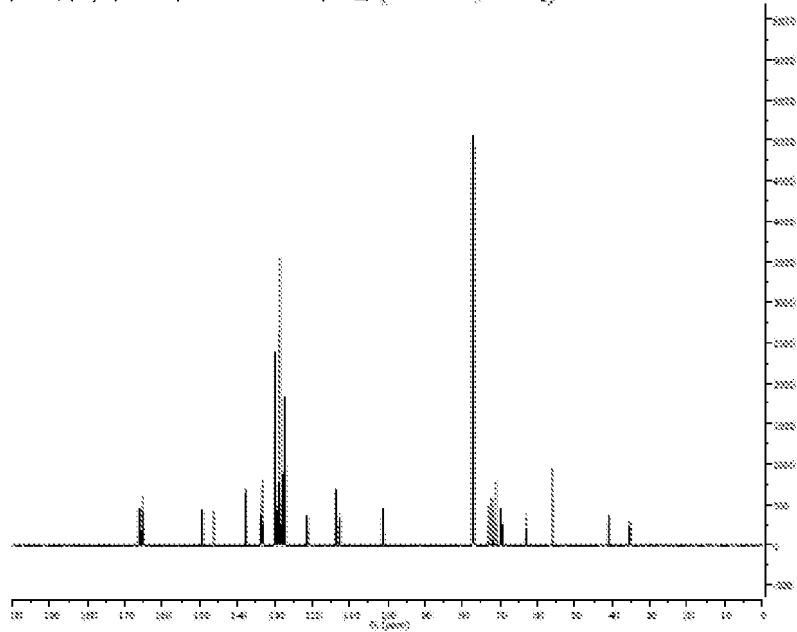


도면11

1:1 (S,S)-S3/(R,R)-S4의 ¹H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl₃)

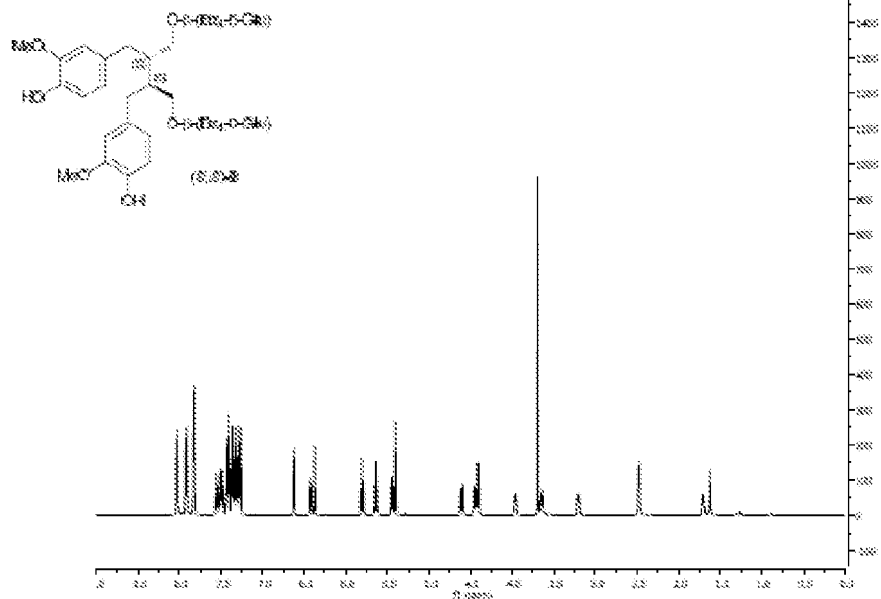


1:1 (S,S)-S3/(R,R)-S4의 ¹³C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CDCl₃)

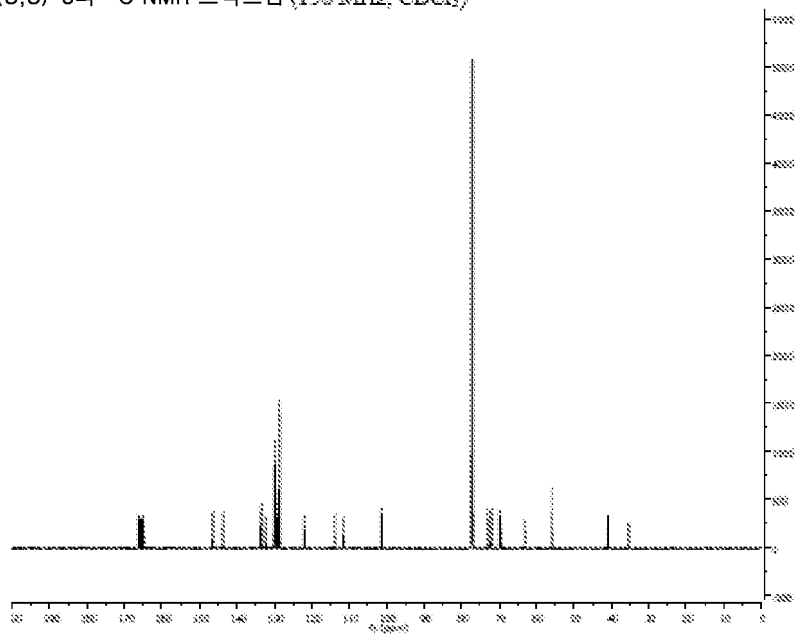


도면12

화합물 (S,S)-8의 ^1H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3)

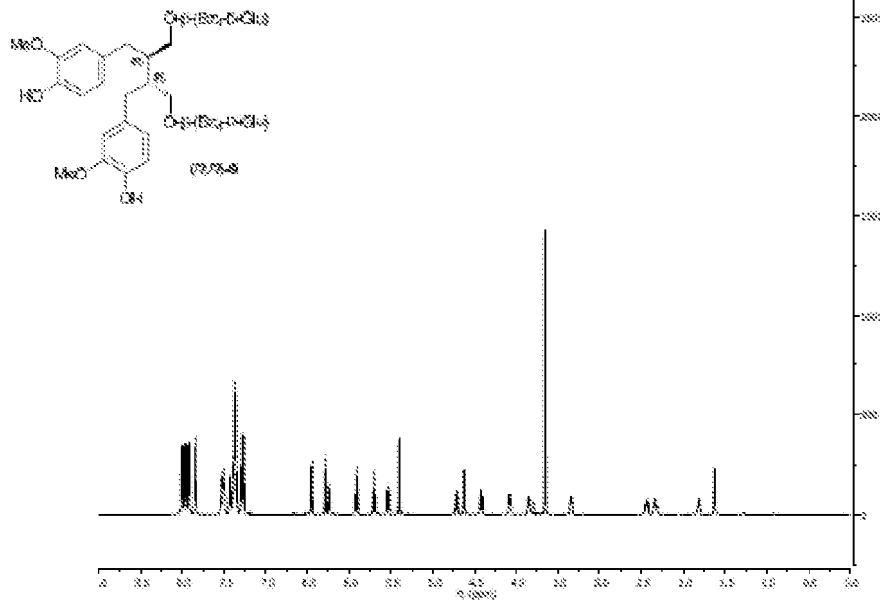


화합물 (S,S)-8의 ^{13}C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CDCl_3)

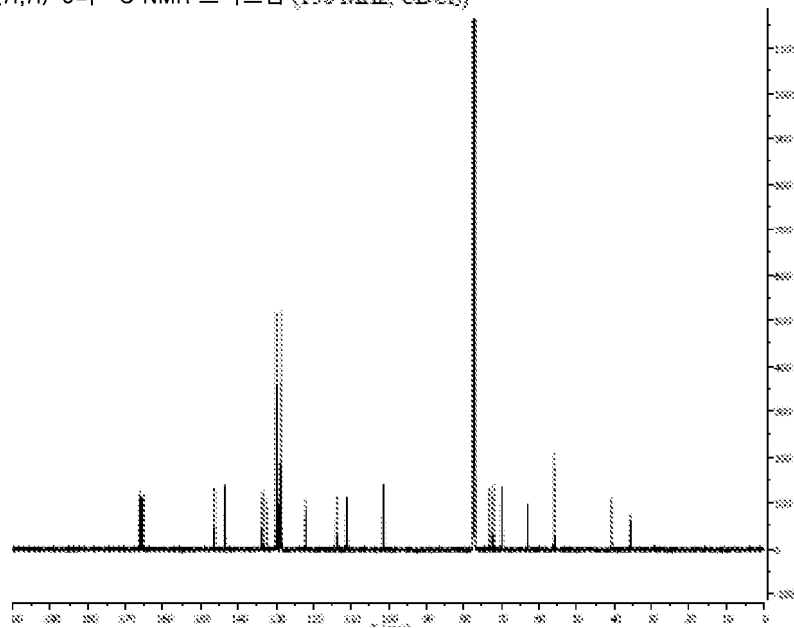


도면13

화합물 (R,R)-9의 ^1H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CDCl_3)

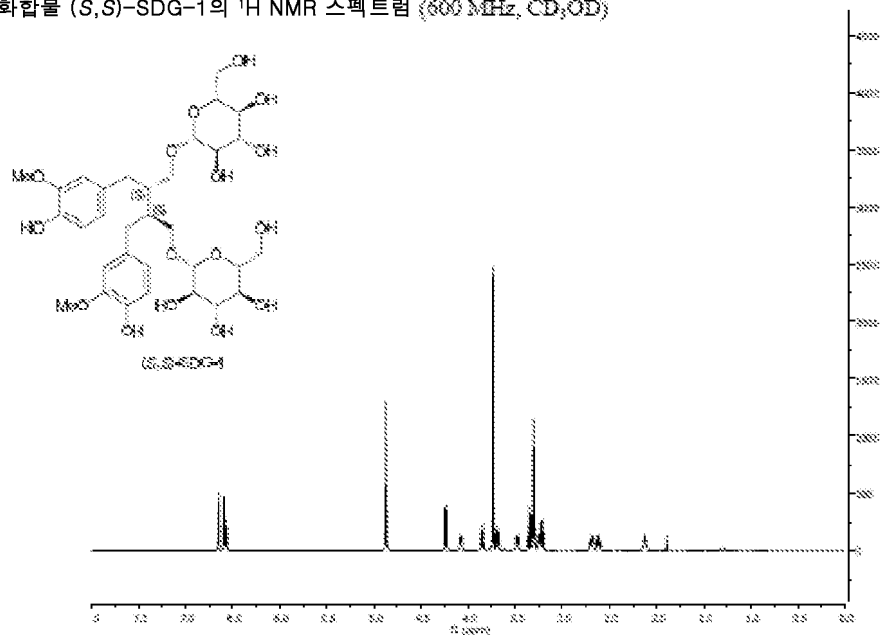


화합물 (R,R)-9의 ^{13}C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CDCl_3)

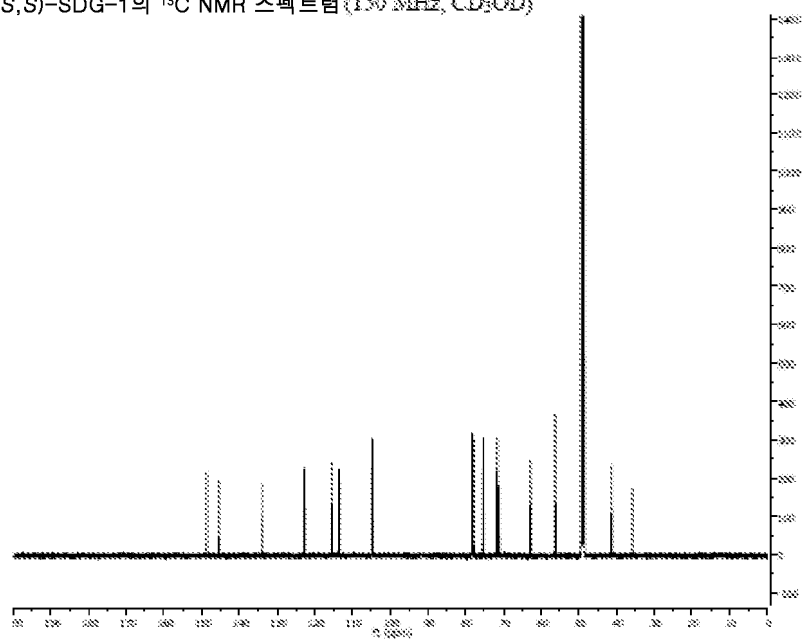


도면14

화합물 (S,S)-SDG-1의 ^1H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CD_3OD)

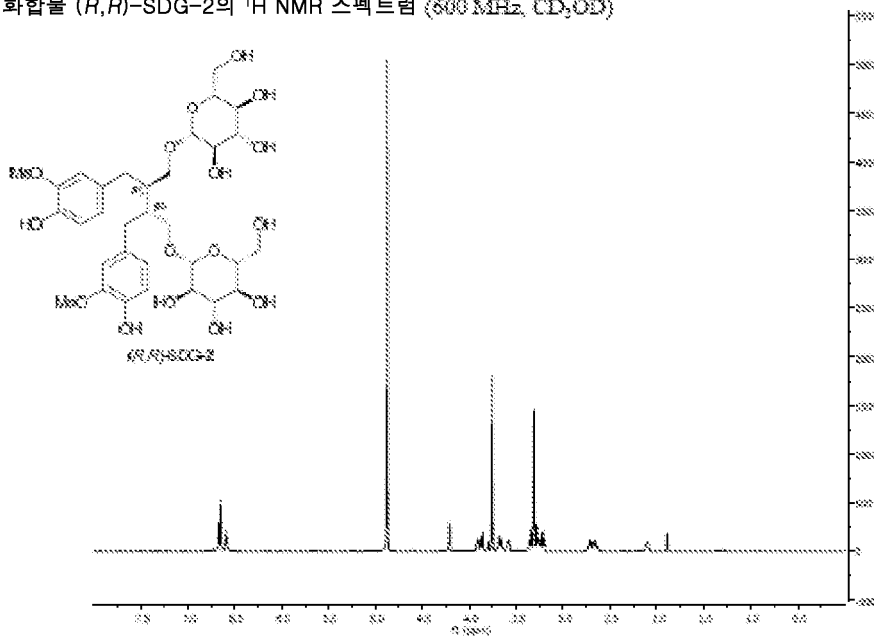


화합물 (S,S)-SDG-1의 ^{13}C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CD_3OD)



도면15

화합물 (R,R)-SDG-2의 ¹H NMR 스펙트럼 (600 MHz, CD₃OD)



화합물 (R,R)-SDG-2의 ¹³C NMR 스펙트럼 (150 MHz, CD₃OD)

