

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0110013
C07C 61/35 (2006.01) (43) 공개일자 2006년10월23일

(21) 출원번호	10-2006-7020613(분할)		
(22) 출원일자	2006년10월02일		
(62) 원출원	특허10-2001-7014545		
	원출원일자 : 2001년11월14일	심사청구일자	2005년05월12일
번역문 제출일자	2006년10월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/013202	(87) 국제공개번호	WO 2000/73253
국제출원일자	2000년05월12일	국제공개일자	2000년12월07일

(30) 우선권주장	60/134,295	1999년05월14일	미국(US)
	60/186,853	2000년03월03일	미국(US)

(71) 출원인 니리어스 파마슈티컬즈, 인크.
미합중국 캘리포니아 92121 샌디에고 토운 센터 드라이브 9393 스위트 120
더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미합중국, 94607-5200 캘리포니아, 오클랜드, 프랭클린 스트리트 1111, 5th 플로어

(72) 발명자 펠레디노, 마이클
미합중국 캘리포니아 92024 인시너터스 포츨너 랜취 로우드 3357
티오도라키스, 임마누엘, 에이
미합중국 캘리포니아 92212-1980 샌디에고 카미니토 테르비소3905

(74) 대리인 채윤

심사청구 : 없음

(54) 신규한 인터루킨-1 및 종양사멸인자-α의 조절인자들, 상기조절인자들의 합성 및 상기 조절인자들의 사용 방법

요약

식 (II) 및 (IIB)의 화학 구조를 가지며 그들의 프로드럭 에스테르 및 산 첨가 염을 가지고, 또한 인터루킨-1 및 종양사멸인자-α의 조절인자로서 유용하며, 그리하여 다양한 질병의 치료에 유용한 화합물들이 개시되었으며, 여기서 R 기들은 청구 범위에서 정의된다.

대표도

도 14

색인어

아칸토산, 인터루킨-1, 종양사멸인자-알파, 딜스-알더 반응

명세서

도면의 간단한 설명

본 발명의 특정 바람직한 실시예들이 도면에서 설명된다. 도면들은 단지 본 발명의 특정 바람직한 실시예들 및/또는 특정 바람직한 제조 방법 및/또는 본 발명의 이용을 설명하는 것일 뿐이다. 도면들은 여기서 기술되고 청구되는 발명의 범위를 제한하기 위한 것으로 의도되지 않는다.

도1은 아칸토산 및 아칸토산 메틸 에스테르, 아칸토산의 입체 화학적 모습, 및 본 발명의 특정 화합물들의 골격 타입 모습을 도시한다.

도2는 본 발명의 특정 화합물들의 역합성적(retrosynthetic) 분석 및 전략적 결합의 회합(association)들을 도시한다.

도3은 본 발명의 특정 화합물들의 AB 고리의 구성에 대한 선택된 접근을 나타내는데, 이는 (□)포도카프르산의 합성에 대한 벤커트(Wenkert) 접근; (□)포도카프르산의 합성에 대한 웰치(Welch) 접근; 및 (□)포도카프르산의 합성에 대한 드 그로(DeGrot) 접근을 포함한다.

도4는 본 발명의 특정 화합물들 및 아칸토산의 AB 고리 시스템의 합성에 대한 개략적인 합성도(합성도 1)를 나타낸다.

도5는 아칸토산 및 본 발명의 특정 화합물들의 합성이 완료될 수도 있도록 하는 합성도(합성도 2)를 나타낸다.

도6은 발명의 상세한 설명에서 기술된 바와 같은 디엔(42)의 최소화된 삼차 모델을 나타낸다.

도7은 본 발명의 바람직한 실시예의 상세한 설명에서 나타난 바와 같은 촉매(49)의 적용 및 개발, 비대칭 딜스-알더 반응에 대한 합성도(합성도 3)를 나타낸다.

도8은 비대칭 딜스-알더 방법론에 기초하여 본 발명의 특정 화합물들 및 식(I)의 화합물의 합성에 대한 합성도(합성도 4)를 나타낸다.

도9는 올레아놀산 및 그의 유도체와 본 발명의 특정 화합물들의 구조 활성 관계 및 구조 활성 관계 연구의 초점을 나타낸다.

도10은 화합물 1의 구조 활성 연구 및 구조적 변경에 대하여 특정된 위치를 나타낸다.

도11은 구조 활성 관계 연구 및 화학 생물학적 연구에 사용하기 위한, 화합물 1의 유사체들의 바람직한, 대표적인 예들을 나타낸다.

도12는 광(photo) 친화 표식(labeling) 연구를 위한 화합물 1의 특정 바람직한 대표적 유도체들을 나타낸다.

도13은 화합물 1의 컨주게이트(conjugate) 및/또는 다이머(dimer)들의 특정 바람직한 대표적 예들을 나타낸다.

도14는 여기서 TTL1 및 도 17에서 TTL3로 특정된, 본 발명의 특정 화합물들의 완전한 화학적 합성을 나타낸다.

도15는 도17에서 TTL3로 특정된, 본 발명의 바람직하게 ^{14}C -표지된 화합물의 화학적 합성을 나타낸다.

도16은 식(I) 화합물의 완전한 화학적 합성을 나타낸다.

도17은 본 발명의 특정 화합물들의 합성의 요약 및 이들 화합물들의 물리적 특성을 나타낸다. 화합물 TTL1, TTL2, TTL3 및 TTL4는 이 도면에서 나타난 바와 같이 정의된다.

도18은 실시예 1의 합성 요약을 나타낸다.

도19는 (-)아칸토산 및 (+)피마르산의 구조들을 나타낸다.

도20은 실시예 1의 (-)아칸토산의 역합성적 분석을 나타낸다.

도21은 실시예 1-6 에서 기술한 바와 같은 식(IIb)의 바람직한 화합물들의 합성도(합성도 5)를 나타낸다. 각 단계의 시약, 조건, 및 퍼센트 수율은 다음과 같았다: (a) 0.1 당량 PTSA (CH_2OH)₂, 벤젠, 80°C, 4시간, 90%; (b) 2.2 당량 Li, 액체 NH_3 , 1.0 당량 tBuOH, -78 내지 -30°C, 30분 후 이소프렌 (과량), -78 내지 50°C; 1.1 당량 NC-CO₂Me, Et₂O, -78 내지 0°C, 2 시간, 55%; (c) 1.1 당량 NaH, HMPA, 25°C, 3 시간; 1.1 당량 MoMCl, 25°C, 2 시간, 95%; (d) 7.0 당량 Li, 액체 NH_3 , -78 내지 -30°C, 20분; CH_3I (과량), -78 내지 -30°C, 1 시간, 61%; (e) 1N HCl, THF, 25°C, 15분, 95%; (f) 1.6 당량 Li 아세틸리드, Et₂O, 25°C, 1 시간, 91%; (g) 린들러(Lindlar) 촉매 (무게 당 20%), H₂, 디옥산/피리딘 10/1, 25°C, 10분, 95%; (h) 4.4 당량 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 벤젠/THF 4/1, 80°C, 5 시간, 95%; (i) 13 당량 화합물 103, 니트(neat), 8 시간, 25°C, 100%; (j) 1.4 당량 NaBH_4 , THF MeOH; 10/1, 30 분, 25°C, 94%; (k) 1.1 당량 p-Br-C₆H₄COCl, 1.5 당량 피리딘, 0.1 당량 DMAP, CH_2Cl_2 , 25°C, 2 시간, 화합물 116 에 대하여 95%, 화합물 117 에 대하여 97%.

도22는 깨끗하게 보기 위하여 수소 원자들만을 나타낸, 화합물 116 및 117에 대한 ORTEP 도면의 Chem3D 도시를 나타낸다.

도23은 실시예 1의 (-)아칸토산의 트리시클릭(tricyclic) 핵의 합성도(합성도 6)를 나타낸다. 각 단계의 시약, 조건 및 퍼센트 수율은 다음과 같다: (a) 3.0 당량 PhSH, 0.05 당량 AIBN, 크실렌, 120°C, 18 시간, 86%; (b) 1.1 당량, POCl_3 , HMPA, 25°C, 1 시간; 1.1 당량 피리딘, 150°C, 18 시간, 81%; (c) 3.0 당량 화합물 103, 0.2 당량 SnCl_4 (CH_2Cl_2 내 1M), CH_2Cl_2 , -20 내지 0°C, 20 시간, 84%; (d) 1.4 당량 NaBH_4 , EtOH, 25°C, 30 분; (e) 라니(Raney) 니켈 (과량), THF, 65°C, 10 분 91% (두 단계에 걸쳐); (f) 1.3 당량 데스-마틴(Dess-Martin) 피아이오디난(periodinane), CH_2Cl_2 , 25°C, 30 분; (g) 2.7 당량 $\text{P}_3\text{PhCH}_3\text{Br}$, 2.2 당량 NaHMDS (THF 내 1.0), THF, 25°C, 18 시간, 86% (두 단계에 걸쳐); (h) 3.0 LiBr, DMF, 160°C, 3 시간, 93%.

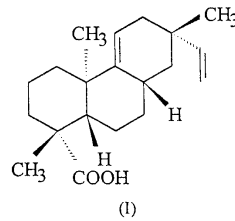
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

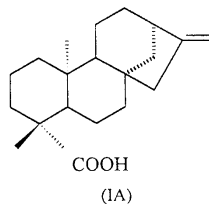
본 발명은 여러 질병 및 질병의 증상들의 치료에 효과적인 신규한 화합물 및 이들의 제약학적 조성물을 포함하는, 화합물 및 제약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 천연 산물 및 새로운, 구조적으로 관련된 화합물의 합성에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 예컨대, 염증, 암, 악액질(cachexia), 심장 혈관 질환, 당뇨병, 중이염, 부비강염(sinusitis) 및 이식 거부(transplant rejection)의 치료에 효과적인 화합물 및 이들의 제약학적 조성물의 제조 방법 및 이들의 유사체에 관한 것이다.

대한민국 제주도에서 고유하게 발견되는 *아칸토파낙스 코레아눔*(*Acanthopanax koreanum*) 나카이(Nakai)(*아랄리아세: Araliaceae*)는, 전통적으로, 예컨대, 신경통(neuralgia), 중풍(paralysis), 및 요통(lumbago)의 치료에 사용되어 왔다. 식(I)의 화학 구조를 가지는 화합물인 아칸토산(acanthoic acid)을 비롯한 여러 유용한 성분들이 이 나무의 뿌리 껍질에서 분리되었다. 또한, 식(I) 화합물의 특정 유사체들, 예컨대 COOH 기가 메탄올기로 치환된 것, 메틸-아세틸 에테르로 치환된 것, 메틸기로 치환된 것, 및 메틸-에스테르로 치환된 것들 각각 또한 *아칸토파낙스 코레아눔* 나카이(*Araliaceae*)의 뿌리 껍질에서 분리되었다. Kim, Y.H. and Chung, B.S., J. Nat. Pro. 51, 1080-83 (1988)을 참조하라. (이들 유사체들의 적절한 화학명들이 상기 인용문에 기재되어 있다.) 상기 인용문 및 여기서 언급되는 다른 모든 특허 및 인쇄된 공보들은, 전체적으로, 여기에 참고 문헌으로 포함된다.



아칸토산으로도 알려진 식(I)의 화합물은, 예컨대 진통(analgesic) 및 항염증(anti-inflammatory) 활성을 비롯한, 일정한 약학적 효과를 가지는 것으로 보고되고 있다. 식(I)의 화합물은 또한 매우 낮은 독성을 나타내는데, 쥐(rat)에게 투여된 경우 1000 mg/kg 이 최소 치사량(MLD: minimum lethal dose)이다. Lee, Y.S., "Pharmacological Study for (-)-Pimaric-9(11),15-Diene-19-oic Acid, A Component of *Acanthopanax koreanum* Nakai," 대한민국, 서울대학교 약학대학, 박사학위 논문(1990)을 참조하라. 식(I)의 화합물 및/또는 그것의 자연 발생적 유사체들은 백혈구 이동 및 프로스타글란딘 E₂(PGE₂) 합성을 억제함으로써 이들 알려진 약학적 효과를 나타낼 수 있을 것이며, 또한 인터루킨-1(IL-1) 및 종양사멸 인자-α(TNF-α: Tumor Necrosis Factor-α) 모두의 생산에 대한 추정되는 이펙터(effector)이다. 또한, 아칸토산의 제조 방법 및 면역 질병의 치료를 위한 아칸토산의 이용이 국제특허출원 WO 95/34300 (1995. 12. 21.)에 기재되어 있다.

또한, 식(IA)의 화합물인 카우라노산(kauranoic acid) 및 식(IA) 화합물의 대응하는 메틸-에스테르 유사체, 및 식(IA) 화합물의 메탄올 환원 유사체 또한 *아칸토파낙스 코레아눔* 나카이(*Araliaceae*)의 뿌리 껍질에서 분리되었다. Kim, Y.H. and Chung, B.S., J. Nat. Pro., 51, 1080 (1988)을 참조하라. (카우라노산, (-)-kaur-16-en-19-oic acid의 적절한 화학명 및 카우라노산의 알려진 유사체들이 이 인용문에 기재되어 있다.)



종양사멸인자-α(이하, "TNF-α" 또는 "TNF") 및/또는 인터루킨-1(이하, "IL-1")는 다양한 생화학적 경로에서 서로 관련되어 있으며, 따라서, TNF-α 및/또는 IL-1 활성 또는 생산의 조절인자들, 특히 TNF-α 및/또는 IL-1 활성의 새로운 조절인자 또는 IL-1 또는 TNF-α 중 어느 하나의 생산에 영향을 미치는 새로운 화합물들이 매우 요구되고 있다. 그러한 화합물들 및 화합물 족들(classes)은 인간의 면역 체계를 유지하는데 있어서, 및 예컨대, 결핵성 늑막염, 류머티스성 늑막염 및 종래에는 면역성 질병으로 생각되지 않았던 질병들, 즉 암, 심장 혈관 질환, 피부 붉음(skin redness), 바이러스 감염, 당뇨병 및 이식 거부 반응 등과 같은 질병의 치료에 가치가 있을 것이다.

종양사멸인자-α 및 인터루킨-1의 생산을 조절하기 위한 여러 가지 접근들이 알려져 있지만, 종양사멸인자-α 및 인터루킨-1의 생산을 조절하기 위한 새로운 접근법, 화합물들, 및 제약학적 제제들에 대한 요구는 매우 높으며, 당 분야의 기술자들에 의하여 오랫동안 연구되어 왔다.

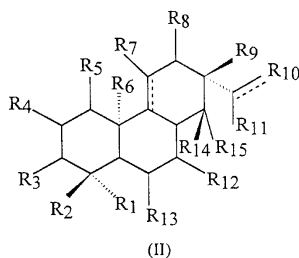
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명은 식 (I) 및 (IA)의 화합물들과, 식 (I) 및 (IA) 화합물들의 새로운 유사체를 비롯한 그들의 구조적 유사체들의 합성 및 반합성(semi-synthetic)적 제조 방법을 제공하는 것을 일 목적으로 한다.

본 발명의 또다른 목적은 식(IIB)의 화학 구조를 가지는 화합물을 제공하는 것 및 식(IIB)의 화학 구조를 가지는 화합물의 합성 및 반합성 제조 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명의 화합물들은, 예컨대, 식(II)의 화학 구조를 가지는 화합물들 및 식(IIA)의 화학 구조를 가지는 화합물들을 포함한다. 식(II)의 화학 구조를 가지는 화합물들에 대하여, 본 발명은 다음 화합물을 포함한다:



상기 식에서 R 기는 다음과 같이 정의된다: R₃-R₅, R₇, R₈, R₁₁-R₁₃ 은 수소가 아니고, R₂ 또는 R₆ 또는 R₉는 메틸이 아니거나 또는 R₁₀ 이 CH₂가 아니라면, R₁은 수소, 할로젠, COOH, C₁-C₁₂ 카르복실산, C₁-C₁₂ 아실 헬라이드, C₁-C₁₂ 아실 잔기, C₁-C₁₂ 에스테르, C₁-C₁₂ 이차 아마이드, (C₁-C₁₂)(C₁-C₁₂) 삼차 아마이드, C₁-C₁₂ 알콜, (C₁-C₁₂)(C₁-C₁₂) 에테르, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 치환된 알케닐, 및 C₅-C₁₂ 아릴로 구성되는 군으로부터 선택된다; 그러나, 모든 R₃-R₅, R₇, R₈, R₁₁-R₁₃ 이 수소이고, R₂, R₆ 및 R₉ 각각이 메틸이고, R₁₀ 이 CH₂ 이면, R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 카르복실산, C₁-C₁₂ 아실 헬라이드, C₁-C₁₂ 아실 잔기, C₂-C₁₂ 에스테르, C₂-C₁₂ 이차 아마이드, (C₁-C₁₂)(C₁-C₁₂) 삼차 아마이드, C₂-C₁₂ 알콜, 메틸-아세틸 에테르가 아닌 (C₁-C₁₂)(C₁-C₁₂) 에테르, C₂-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 치환된 알케닐, 및 C₂-C₁₂ 아릴로부터 선택된다.

R₂ 및 R₉ 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 치환된 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, C₁-C₁₂ 아실, C₁-C₁₂ 알콜, 및 C₅-C₁₂ 아릴로부터 선택된다.

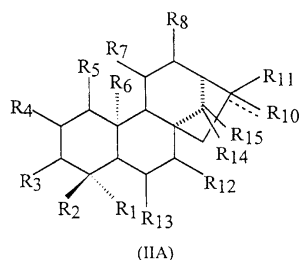
R₃-R₅, R₇, R₈, 및 R₁₁-R₁₃ 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 치환된 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 및 C₅-C₁₂ 아릴로부터 선택된다. 특히 바람직한 실시예에서는, R₁₁은 C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 치환된 알킬이고, 모든 다른 R 기는 수소이다.

R₆는 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 치환된 알케닐, 및 C₂-C₁₂ 알키닐로부터 선택된다.

R₁₀은 수소, 할로젠, CH₂, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 치환된 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 치환된 알케닐, C₁-C₁₂ 알콜, 및 C₅-C₁₂ 아릴로부터 선택된다.

R₁₄ 및 R₁₅은 각각 별도로 수소, 할로젠, CH₂, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 치환된 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 치환된 알케닐, C₁-C₆ 알콜, 및 C₅-C₆ 아릴로부터 선택된다.

식(IIA)의 화학 구조를 가지는 화합물에 대해서는, 본 발명은 다음 화합물을 포함한다:



상기 식에서, R_3 - R_5 , R_7 , R_8 , R_{11} - R_{13} 이 수소가 아니고, R_2 또는 R_6 가 메틸이 아니고, R_{10} 이 CH_2 가 아니거나, 또는 R_{10} 이 CH_2OH 가 아니고 R_{11} 이 OH가 아니면, R_1 은 수소, 할로젠, $COOH$, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 헬라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_1 - C_{12} 에스테르, C_1 - C_{12} 이차 아미드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아미드, C_1 - C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되지만;

모든 R_3 - R_5 , R_7 , R_8 , R_{11} - R_{13} 이 수소이고, R_2 및 R_6 가 각각 메틸이고, R_{10} 이 CH_2 또는 CH_2OH 이면, R_1 은 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 헬라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_2 - C_{12} 에스테르, C_1 - C_{12} 이차 아미드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아미드, C_2 - C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_2 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, 및 C_2 - C_{12} 치환된 알케닐로부터 선택되고;

R_2 는 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, C_1 - C_{12} 아실, C_1 - C_{12} 알콜, 및 C_5 - C_{12} 아틸로부터 선택되고;

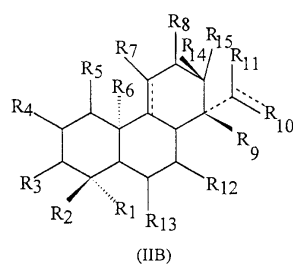
R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, 및 C_5 - C_{12} 아틸로부터 선택된다. 특히 바람직한 실시예들에서는, R_{11} 은 C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 치환된 알킬이고, 모든 다른 R 기는 수소이다.

R_6 는 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2 - C_{12} 알키닐이고;

R_{10} 은 수소, 할로젠, CH_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 치환된 알케닐, C_1 - C_{12} 알콜, 및 C_5 - C_{12} 아틸이고;

R_{14} 및 R_{15} 은 입체 특이적(stereo-specific)일 수 있고, 또한 각각 별도로, 수소, 할로젠, CH_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 치환된 알케닐, C_1 - C_6 알콜, 및 C_5 - C_6 아틸로부터 선택된다.

예를 들어 여기서 TTL1, TTL2, TTL3, TTL4 및 이들의 유사체로 명명되는 식(IIB)의 화학 구조를 가지는 상기 화합물들에 대하여, 본 발명은 다음 화합물을 포함한다:



여기서, R기는 다음과 같이 정의된다: R_1 은 수소, 할로젠, $COOH$, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 헬라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_1 - C_{12} 에스테르, C_1 - C_{12} 이차 아미드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아미드, C_1 - C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_5 - C_{12} 아틸로 구성되는 군으로부터 선택된다. 이러한 조건 하에서, R_1 은 바람직하게, $COOH$, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 헬라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, 및 C_1 - C_{12} 에스테르로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 $COOH$ 및 C_1 - C_6 에스테르로부터 선택된다.

R_2 및 R_9 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, C_1 - C_{12} 아실, C_1 - C_{12} 알콜, 및 C_5 - C_{12} 아틸로부터 선택된다.

R_3 - R_5 , R_7 , R_8 , 및 R_{11} - R_{13} 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, 및 C_5 - C_{12} 아릴로부터 선택된다. 특히 바람직한 실시예들에서, R_{11} 은 C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 치환된 알킬이고, 모든 다른 R 기는 수소이다.

R_6 는 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2 - C_{12} 알키닐로부터 선택된다.

R_{10} 은 수소, 할로젠, CH_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 치환된 알케닐, 및 C_2 - C_{12} 알코올, 및 C_5 - C_{12} 아릴로부터 선택된다.

R_{14} 및 R_{15} 는 입체-특이적이며 별도로 수소, 할로젠, CH_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 치환된 알케닐, C_1 - C_6 알코올, 및 C_5 - C_6 아릴로부터 선택된다.

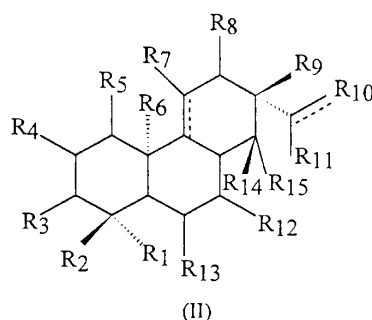
다양한 R 기들, 가장 특히 R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 은 또한 시클릭 체계로 형성되도록 선택될 수 있음을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, R_{13} 및 R_{12} 모두는 에틸렌 잔기일 수 있고, 식(IIb)의 화합물 내에서 6개 원자로 구성되는 부가적인 또 하나의 고리를 생성하는 그들의 각 말단 탄소들 사이의 공유적 C-C 결합을 포함할 수 있다. 또 하나의 예로서, 식(IIb)의 다양한 R 기들, 특히 R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 기들에 대하여 적합한 화학 잔기들을 선택함으로써, 비스-시클릭(bis-cyclic) 고리들을 형성할 수도 있다.

본 발명의 화합물들은 식(II), (IIA), 및 (IIB) 화합물들의 프로드럭(prodrug) 에스테르, 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 산-첨가(acid-addition) 염들, 및 선택적으로 제약학적으로 허용 가능한 담체와 함께, 그들의 프로드럭 에스테르와 그들의 산-첨가 염들을 비롯한 상기 화합물들의 치료적으로 효과적인 양을 함유하는 제약학적 조성물들을 포함한다. 그러한 조성물들은, 예컨대, 면역 및 자가면역(auto-immune) 질병의 치료에 있어서, 항염(anti-inflammatory) 진통제로서, 항암제로서, 또는 항 종양제로서 유용하며, 또한 심장 혈관 질환, 피부 붉음, 바이러스 감염, 당뇨병, 중이염, 부비강염 및/또는 이식 거부 반응 등의 치료에 유용하다. 특히, 식 (II), (IIA), 및 (IIB), 또는 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물의 프로드럭 에스테르 및 산-첨가 염의 치료적으로 효과적인 양을 함유하는 제약학적 조성물은 항암제, 항 종양제, 항 바이러스제로서 사용할 수 있으며, 또한 심장 질환 질병, 피부 붉음, 바이러스 감염, 당뇨병, 중이염, 부비강염 및/또는 이식 거부 반응 등의 치료에 유용할 수 있다.

본 발명은 또한 상기한 화합물 및 그들의 유사체들의 새로운 합성 방법을 제공하는데, 상기 방법은, 둘 또는 그 이상의 고리를 가지는 디엔(diene)을 디에노필(dienophile) 화합물과 반응시켜 셋 또는 그 이상의 고리를 가지는 결과 화합물을 생성하도록 딜스-알더(Diels-Alder) 반응을 수행하는 과정과; 원하는 합성 화합물을 생성하는 과정을 포함하여 구성된다. 딜스-알더 반응은, 디엔 및 디에노필의 선택과 함께, 본 발명의 여러 화합물들을 합성함에 있어서의 융통성을 부여하며, 또한 임상 시험을 포함한 생물학적 어세이에 사용하기 위한, 본 발명 화합물들의 복잡한 화학 라이브러리의 사용을 가능하게 한다.

바람직한 실시예에 대한 상세한 설명

본 발명의 특정 화합물들은 식(II)로 나타낸 화학 구조를 가진다.



식(II) 화합물의 R-기들은 다음과 같은 방법으로 선택될 수 있다. (1) 임의의 R_3 - R_5 , R_7 , R_8 , R_{11} - R_{13} 은 수소가 아니고, (2) R_2 , R_6 또는 R_9 는 메틸이 아니거나, 또는 (3) R_{10} 이 CH_2 가 아니라면, R_1 은 수소, 할로젠, $COOH$, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 헬라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_1 - C_{12} 에스테르, C_1 - C_{12} 이차 아마이드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아마이드, C_1 - C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_5 - C_{12} 아틸로 구성되는 군으로부터 선택된다. 이러한 조건 하에서, R_1 은 바람직하게 $COOH$, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 헬라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, 및 C_1 - C_{12} 에스테르로부터 선택되고, 가장 바람직하게는, $COOH$ 및 C_1 - C_6 에스테르로부터 선택된다.

그러나, (1) 모든 R_3 - R_5 , R_7 , R_8 , R_{11} - R_{13} 이 수소이고, (2) R_2 , R_6 및 R_9 이 각각 메틸이고, 그리고 (3) R_{10} 이 CH_2 이면, R_1 은 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 헬라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_2 - C_{12} 에스테르, C_2 - C_{12} 이차 아마이드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아마이드, C_2 - C_{12} 알콜, 메틸-아세틸 에테르가 아닌 $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_2 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2 - C_{12} 아틸로부터 선택된다. 이러한 조건 하에서, R_1 은 바람직하게 C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 헬라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, 및 C_2 - C_{12} 에스테르로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 C_4 - C_8 에스테르이다.

R_2 및 R_9 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, C_1 - C_{12} 아실, C_1 - C_{12} 알콜, 및 C_5 - C_{12} 아틸로부터 선택된다. 바람직하게, R_2 및 R_9 은 각각 별도로 알킬 및 알케닐 잔기로부터 선택된다. 가장 바람직하게, R_2 및 R_9 은, 식(II) 화합물의 바람직한 실시예에서 R_2 또는 R_9 중 어느 하나가 메틸이고 다른 하나는 메틸이 아닐지라도, 각각 메틸 잔기이다.

R_3 , R_5 , R_7 , R_8 , 및 R_{11} - R_{13} 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, 및 C_5 - C_{12} 아틸로부터 선택된다. 바람직하게, R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 은 각각 수소이거나 C_1 - C_6 알킬이고, 가장 바람직하게 R_{11} 은 R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 은 각각 수소이다. 그럼에도 불구하고, 식(II) 화합물의 바람직한 실시예들에서 다른 것들이 수소가 아닐 수 있어도, R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 중 어느 하나 또는 여러 개는 수소일 수 있다.

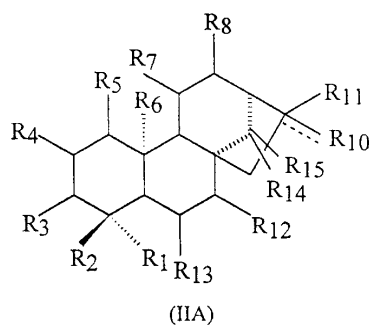
R_6 는 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2 - C_{12} 알키닐로부터 선택된다. 바람직하게, R_6 는 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬로부터 선택된다. 더욱 바람직하게, R_6 는 C_1 - C_6 알킬이고, 가장 바람직하게, R_6 는 메틸이다.

R_{10} 은 수소, 할로젠, CH_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 치환된 알케닐, C_1 - C_{12} 알콜, 및 C_5 - C_{12} 아틸로부터 선택된다. 식(II) 화합물의 나머지 잔기들에 R_{10} 을 결합시키는 것은 바람직하게 C-C 이중 결합이나, C-C 단일 결합, C-H 단일 결합, 또는 다른 원자간 단일 결합일 수 있다. 바람직하게, R_{10} 은 CH_2 또는 CH_2R' 이며, 여기서 R' 은 C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 치환된 알킬이다. 가장 바람직하게, R_{10} 은 CH_2 이다.

R_{14} 및 R_{15} 은 각각 별도로 수소, 할로젠, CH_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 치환된 알케닐, C_1 - C_6 알콜, 및 C_5 - C_6 아틸로부터 선택되며, 수소와 함께, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬이 가장 바람직하다.

다양한 R기들, 가장 특히 R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , 및 R_{11} - R_{13} 은 시클릭 체계가 형성되도록 선택될 수 있음도 알 수 있을 것이다. 예컨대, R_{13} 및 R_{12} 둘 다는 에틸렌 잔기일 수 있고, 식(II)의 화합물에서 6개의 원소로 구성되는 부가적인 고리를 생성하는, 그들 각 말단 탄소들 사이의 공유 C-C 결합을 포함할 수 있다. 또다른 실시예로서, 식(II)의 다양한 R 기들, 특히 R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 에 대하여 적절한 화학 잔기들을 선택함으로써, 비스-시클릭(bis-cyclic) 고리를 형성할 수도 있다.

본 발명의 특정 바람직한 화합물들은 하기 식(IIA)로 나타낸 구조를 갖는다:



식(IIA) 화합물의 R 기들은 다음과 같은 방법으로 선택될 수 있다. R₃-R₅, R₇, R₈, R₁₁-R₁₃ 의 어떤 것도 수소가 아니고, R₂ 또는 R₆가 메틸이 아니고, R₁₀ 이 CH₂가 아니거나, 또는 R₁₀ 이 CH₂OH가 아니고 R₁₁ 이 OH가 아니면, R₁은 수소, 할로젠, COOH, C₁-C₁₂ 카르복실산, C₁-C₁₂ 아실 할라이드, C₁-C₁₂ 아실 잔기, C₁-C₁₂ 에스테르, C₁-C₁₂ 이차 아미드, (C₁-C₁₂)(C₁-C₁₂) 삼차 아미드, C₁-C₁₂ 알콜, (C₁-C₁₂)(C₁-C₁₂) 에테르, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 치환된 알케닐로 구성된 군으로부터 선택된다. 이러한 조건에서, R₁은 바람직하게 COOH, C₁-C₁₂ 카르복실산, C₁-C₁₂ 아실 할라이드, C₁-C₁₂ 아실 잔기들, 및 C₁-C₁₂ 에스테르로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 COOH 및 C₁-C₆ 에스테르로부터 선택된다.

모든 R₃-R₅, R₇, R₈, R₁₁-R₁₃ 이 수소이고, R₂ 및 R₆ 가 각각 메틸이고, R₁₀ 이 CH₂ 또는 CH₂OH 이면, R₁은 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 카르복실산, C₁-C₁₂ 아실 할라이드, C₁-C₁₂ 아실 잔기, C₂-C₁₂ 에스테르, C₁-C₁₂ 이차 아미드, (C₁-C₁₂)(C₁-C₁₂) 삼차 아미드, C₂-C₁₂ 알콜, (C₁-C₁₂)(C₁-C₁₂) 에테르, C₂-C₁₂ 알킬, C₂-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, 및 C₂-C₁₂ 치환된 알케닐로부터 선택된다. 이러한 조건 하에서, R₁은 바람직하게 C₁-C₁₂ 카르복실산, C₁-C₁₂ 아실 할라이드, C₁-C₁₂ 아실 잔기, 및 C₂-C₁₂ 에스테르로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 C₄-C₈ 에스테르이다.

R₂는 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 치환된 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, C₁-C₁₂ 아실, C₁-C₁₂ 알콜, 및 C₅-C₁₂ 아릴로부터 선택된다. 바람직하게, R₂ 및 R₉ 은 각각 별도로 알킬 및 알케닐 잔기들로부터 선택된다. 가장 바람직하게, R₂ 및 R₉ 은, 비록 식(IIA) 화합물의 바람직한 실시예들에서 R₂ 및 R₉ 중 어느 하나가 메틸이고 나머지 하나는 메틸이 아니라 할지라도, 각각 별도로 메틸 잔기이다.

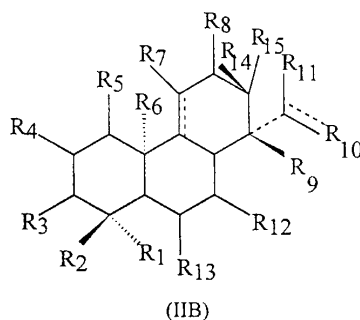
R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ 및 R₁₁-R₁₃ 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 치환된 알케닐, C₂-C₁₂ 알키닐, 및 C₅-C₁₂ 아릴로부터 선택된다. 바람직하게, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ 및 R₁₁-R₁₃ 은 각각 수소, 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 가장 바람직하게는 R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ 및 R₁₁-R₁₃ 은 각각 수소이다. 그럼에도 불구하고, 식(IIA) 화합물의 바람직한 실시예들에서 나머지 기들이 수소가 아닐 수 있어도, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ 및 R₁₁-R₁₃ 중 어느 하나 또는 여러 개는 수소일 수 있다.

R₆는 수소, 할로젠, C₁-C₁₂ 알킬, C₁-C₁₂ 치환된 알킬, C₂-C₁₂ 알케닐, C₂-C₁₂ 치환된 알케닐, 및 C₂-C₁₂ 알키닐로부터 선택된다. 바람직하게, R₆는 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다. 더욱 바람직하게, R₆는 C₁-C₆ 알킬이고, 가장 바람직하게는, R₆는 메틸이다.

R₁₀은 수소, 할로젠, CH₂, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 치환된 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 치환된 알케닐, C₁-C₁₂ 알콜, 및 C₅-C₁₂ 아릴로부터 선택된다. 식(IIA) 화합물의 나머지 잔기들에 R₁₀을 결합시키는 것은 바람직하게 C-C 이중 결합이나, C-C 단일 결합, C-H 단일 결합, 또는 다른 원자간 단일 결합일 수 있다. 바람직하게, R₁₀은 CH₂ 또는 CH₂R' 이며, 여기서 R' 은 C₁-C₆ 알킬, 또는 C₁-C₆ 치환된 알킬이다. 가장 바람직하게, R₁₀은 CH₂이다.

다양한 R기들, 가장 특히 R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , 및 R_{11} - R_{13} 은 시클릭 체계가 형성되도록 선택될 수 있음도 알 수 있을 것이다. 예컨대, R_{13} 및 R_{12} 둘 다는 에틸렌 잔기일 수 있고, 식(IIA)의 화합물에서 6개의 원자로 구성되는 부가적인 고리를 생성하는, 그들 각 말단 탄소들 사이의 공유 C-C 결합을 포함할 수 있다. 또다른 실시예로서, 식(IIA)의 다양한 R 기들, 특히 R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 에 대하여 적절한 화학 잔기들을 선택함으로써, 비스-시클릭(bis-cyclic) 고리를 형성할 수도 있다.

여기서 TTL1, TTL2, TTL3, 및 TTL4 로 명명된 화합물들을 비롯하여 본 발명의 특정 바람직한 화합물들은 하기 식(IIB)에 기재된 화학 구조를 가진다:



식(IIB) 화합물의 R 기들은 다음과 같은 방법으로 선택될 수 있다; R_1 은 수소, 할로젠, COOH , C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 할라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_1 - C_{12} 에스테르, C_1 - C_{12} 이차 아미드, $(\text{C}_1$ - $\text{C}_{12})$ (C_1 - C_{12}) 삼차 아미드, C_1 - C_{12} 알콜, $(\text{C}_1$ - $\text{C}_{12})$ (C_1 - C_{12}) 에테르, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_5 - C_{12} 아릴로 구성되는 군으로부터 선택된다. 이러한 조건 하에서, R_1 은 바람직하게, COOH , C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 할라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, 및 C_1 - C_{12} 에스테르로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 COOH 및 C_1 - C_6 에스테르로부터 선택된다.

R_2 및 R_9 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, C_1 - C_{12} 아실, C_1 - C_{12} 알콜, 및 C_5 - C_{12} 아릴로부터 선택된다. 바람직하게, R_2 및 R_9 은 각각 별도로 알킬 및 알케닐 잔기들로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 식(IIB) 화합물의 바람직한 실시예들에서 R_2 및 R_9 중 어느 하나가 메틸이고 다른 하나는 메틸이 아니라 할지라도, R_2 및 R_9 은 각각 메틸 잔기들일 수 있다.

R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐 및 C_5 - C_{12} 아릴로부터 선택된다. 바람직하게, R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 은 각각 수소이거나 C_1 - C_6 알킬이고, 가장 바람직하게는 R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 은 각각 수소이다. 그럼에도 불구하고, 식(IIB) 화합물의 바람직한 실시예들에서 나머지 기들이 수소가 아닐 수 있어도, R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 및 R_{11} - R_{13} 중 어느 하나 또는 여러 개는 수소일 수 있다.

R_6 는 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2 - C_{12} 알키닐로부터 선택된다. 바람직하게, R_6 는 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬로부터 선택된다. 더욱 바람직하게, R_6 는 C_1 - C_6 알킬이고, 가장 바람직하게는 R_6 는 메틸이다.

R_{10} 은 수소, 할로젠, CH_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알콜, 및 C_5 - C_{12} 아릴로부터 선택된다. 식(IIB) 화합물의 나머지 잔기들에 R_{10} 을 결합시키는 것은 바람직하게 C-C 이중 결합이나, C-C 단일 결합, C-H 단일 결합, 또는 다른 원자간 단일 결합일 수 있다. 바람직하게, R_{10} 은 CH_2 또는 $\text{CH}_2\text{R}'$ 이며, 여기서 R' 은 C_1 - C_6 알킬, 또는 C_1 - C_6 치환된 알킬이다. 가장 바람직하게, R_{10} 은 CH_2 이다.

다양한 R 기들, 가장 특히 R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ 및 R₁₁-R₁₃ 은 또한 시클릭 체계로 형성되도록 선택될 수 있음을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, R₁₃ 및 R₁₂ 모두는 에틸렌 잔기일 수 있고, 식(IIb)의 화합물 내에서 6개 원자로 구성되는 부가적인 또 하나의 고리를 생성하는 그들의 각 말단 탄소들 사이의 공유적 C-C 결합을 포함할 수 있다. 또 하나의 예로서, 식(IIb)의 다양한 R 기들, 특히 R₃, R₄, R₅, R₇, R₈ 및 R₁₁-R₁₃ 기들에 대하여 적합한 화학 잔기들을 선택함으로써, 비스-시클릭(bis-cyclic) 고리들을 형성할 수도 있다.

정의

여기 사용된 바로서, 용어 "알킬"은 분지되지 않거나 분지된, 임의의 포화 탄화수소로서, 바람직하게는 C₁-C₆ 분지되지 않고 포화된 비치환 탄화수소를 의미하며, 가장 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소부틸, 및 삼차(tertiary) 부틸을 의미한다. 치환된 포화 탄화수소 중에는, C₁-C₆ 모노- 및 디-, 및 프리-할로젠 치환된 포화 탄화수소 및 아미노-치환된 탄화수소가 바람직하고, 퍼플루오로메틸, 퍼클로로메틸, 퍼플루오로-tert-부틸, 및 퍼클로로-tert-부틸이 가장 바람직하다. 용어 "치환된 알킬"이란 분지되거나 분지되지 않은 임의의 치환된 포화 탄화수소를 의미하며, C₁-C₆ 알킬 이차 아민, 치환된 C₁-C₆ 이차 알킬 아민, 및 분지되지 않은 C₁-C₆ 알킬 삼차(tert) 아민이 "치환된 알킬"이라는 정의 내에 있으나, 바람직하지는 않다. 용어 "치환된 알킬"은 분지되거나 분지되지 않은, 임의의 치환된 포화 탄화수소를 의미한다. 시클릭 화합물들, 시클릭 탄화수소 및 헤테로 원소들을 포함하는 시클릭 화합물들 모두 "알킬"이라는 의미 내에 있다.

여기 사용된 바로서, 용어 "치환된"이란 기능성(functional) 기에 의한 임의의 수소 원자의 치환을 의미한다.

여기 사용된 바로서, 용어 "기능성 기"란 그것의 일반적인 정의를 가지며, 할로젠 원자, C₁-C₂₀ 알킬, 치환된 C₁-C₂₀ 알킬, 퍼할로젠화된 알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 시아노, 및 니트로로 구성된 군으로부터 바람직하게 선택되는 화학 잔기들을 의미한다. 기능성 기들은 또한 -SR_s, -OR_o, -NR_{n1}R_{n2}, -

N⁺R_{n1}R_{n2}R_{n3}, -N=N-R_{n1}, -P⁺R_{n1}R_{n2}R_{n3}, -COR_c, -C(=NOR_o)R_c, -CSR_c, -OCOR_c, -OCONR_{n1}R_{n2}, -OCO₂R_c, -CONR_{n1}R_{n2}, -C(=N)NR_{n1}R_{n2}, -CO₂R_o, -SO₂NR_{n1}R_{n2}, -SO₃R_o, -SO₂R_o, -PO(OR_o)₂, -NR_{n1}CSNR_{n2}R_{n3}로부터 선택될 수도 있다. 이들 기능성 기들 R_{n1}, R_{n2}, R_{n3}, R_o 및 R_s의 치환체들은 바람직하게, 각각 별도로, 수소 원자, C₁-C₂₀ 알킬, 치환된 C₁-C₂₀ 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되며, 지방족 또는 방향족 헤테로사이클의 일부를 구성할 수 있다. R_c는 바람직하게, 수소 원자, C₁-C₂₀ 알킬, 치환된 C₁-C₂₀ 알킬, 퍼할로젠화된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 벤질, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴 및 시아노로 구성된 군으로부터 선택된다.

여기 사용된 바로서, 용어 "할로젠" 및 "할로젠 원자"은 원소 주기율표의 컬럼 17의 레디오-스테이블(radio-stable)한 원자들 중 임의의 하나를 의미하며, 바람직하게는, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 의미하고, 불소 및 염소가 특히 바람직하다.

여기 사용된 바로서, 용어 "알케닐"은 임의의 분지되거나 분지되지 않고, 치환되거나 치환되지 않은, 불포화 탄화수소를 의미하며, C₁-C₆ 분지되지 않은 모노-불포화 및 디-불포화된 불포화 탄화수소가 바람직하며, 모노-불포화, 디-할로젠 치환된 탄화수소가 가장 바람직하다. 용어 "치환된 알케닐"은 임의의 분지되거나 분지된, 하나 또는 그 이상의 기능성 기로써 치환된 치환된 불포화 탄화수소로서, 분지되지 않은 C₂-C₆ 알케닐 이차 아민, 치환된 C₂-C₆ 이차 알케닐 아민, 및 분지되지 않은 C₂-C₆ 알케닐 삼차 아민들은 "치환된 알킬"의 정의 내에 있다. 용어 "치환된 알케닐"은 임의의 분지되거나 분지된, 치환된 불포화 탄화수소를 의미한다. 시클릭 화합물들, 포화되지 않은 시클릭 탄화수소 및 헤테로 원자를 가지는 시클릭 화합물들은 모두 "알케닐"의 의미 내에 있다.

여기 사용된 바로서, 용어 "알콜"은 임의의 분지되거나 분지되고, 포화되거나 포화되지 않은 알콜을 의미하며, C₁-C₆ 분지되지 않고 포화된 비치환된 알콜이 바람직하며, 메틸, 에틸, 이소부틸, 및 삼차-부틸 알콜이 가장 바람직하다. 치환되고, 포화된 알콜 중에서는, C₁-C₆ 모노- 및 디- 치환된 포화 알콜이 바람직하다. 용어 "알콜"은 치환된 알킬 알콜, 및 치환된 알케닐 알콜을 포함한다.

여기 사용된 바로서, 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소 고리를 일컫는 "치환된 아릴", "헤테로아릴", 및 "치환된 헤테로아릴"이라는 용어를 모두 포함하며, 바람직하게 고리를 구성하는 다섯개 또는 여섯개 원자들을 가진다. 용어 "헤테로아릴" 및 "치환된 헤테로아릴"은 적어도 하나의 탄소 원자와 함께 고리 내에, 예컨대 산소, 황, 또는 질소 원자와 같은 적어도 하나의 헤테로 원자가 존재하는 것을 일컫는다. 가장 일반적으로 "아릴", 그리고 "치환된 아릴", 보다 구체적으로 "헤테로아릴" 및 "치환된 헤테로아릴"은 바람직하게 다섯개 또는 여섯개의 원자들을 가지는 방향족 탄화수소 고리를 일컬으며, 가장 바람직하게는 고리를 구성하는 여섯개의 원자를 가지는 방향족 탄화수소 고리를 일컫는다. 용어 "치환된 아릴"은, 예컨대 알킬, 아릴, 알콕시, 아자이드, 아민, 및 아미노 기로써 치환된, 모노 및 폴리-치환된 아릴을 포함한다. "헤테로아릴" 및 "치환된 헤테로아릴"이라는 용어는, 별도로 사용된다면, 이들은 특히 고리 내에 적어도 하나의 탄소 원자와 함께, 예컨대 산소, 황, 또는 질소 원자와 같은 헤테로 원자가 하나 이상 존재하는 방향족 탄화수소 고리를 일컫는다.

용어 "에테르" 및 "알콕시"는 분지되지 않거나 분지되고, 치환되지 않거나 치환되고, 포화되지 않거나 포화되지 않은 에테르를 일컫는데, C_1-C_6 분지되지 않고 포화된 비치환 에테르가 바람직하며, 디메틸, 디에틸, 메틸-이소부틸, 및 메틸-삼차-부틸 에테르가 가장 바람직하다. 가장 일반적으로 용어 "에테르" 및 "알콕시", 및 보다 구체적으로 "시클로알콕시" 및 "시클릭 에테르"는 임의의 비 방향족 탄화수소 고리, 바람직하게는 고리를 구성하는 다섯개 내지 12 개 원자들을 가지는 방향족 탄화수소 고리를 일컫는다.

용어 "에스테르"는 임의의 분지되지 않거나 분지되고, 치환되지 않거나 치환되고, 포화되지 않거나 포화된 에스테르를 의미하며, C_1-C_6 분지되지 않고 포화된 비치환 에스테르가 바람직하며, 메틸 에스테르, 및 이소부틸 에스테르가 가장 바람직하다.

용어 "프로드럭(pro-drug) 에스테르", 특히 식(I)의 화합물의 프로-드럭 에스테르를 언급할 때의 "프로드럭 에스테르"는 생체 내에서, 예컨대 혈액 내에서의 가수 분해에 의하여, 재빨리 상기 화합물로 전환할 수 있는 상기 화합물의 화학적 유도체를 의미한다. 용어 "프로드럭 에스테르"는 생리적 조건 하에 가수분해되는 여러 에스테르-형성 기들 중 임의의 첨가에 의하여 형성되는, 본 발명 화합물의 유도체를 의미한다. 프로드럭 에스테르 기의 예들은 피보일록시메틸, 아세톡시메틸, 프탈리딜, 인다닐 및 메톡시메틸이 있으며, 당 분야에 알려진, (5-R-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸기를 비롯한 그와 같은 다른 기들도 포함한다. 프로드럭 에스테르 기의 다른 예들은, 예를 들어, T.Higuchi and V. Stella, in "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975)" 및 "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", edited by E.B.Roche, Pergamon Press: New York, 14-21 (1987) (카르복실기를 포함하는 화합물에 대한 프로드럭으로서 유용한 에스테르들의 예를 기재하고 있음)에서 찾아볼 수 있다.

특히 식(I)의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염을 일컬을 때의 용어 "제약학적으로 허용가능한 염"은, 화합물의 임의의 제약학적으로 허용가능한 염을 의미하며, 바람직하게 화합물의 산 첨가염을 의미한다. 제약학적으로 허용가능한 염의 바람직한 예들은 알칼리 금속염(나트륨 또는 칼륨), 알칼리 토금속염(칼슘 또는 마그네슘), 또는 암모니아 또는 제약학적으로 허용가능한 유기 아민, 예컨대 C_1-C_7 알킬아민, 시클로헥실아민, 트리에탄올아민, 에틸렌디아민 또는 트리스-(히드록시메틸)-아미노메탄으로부터 유도되는 암모늄 염이 있다. 기본 아민들인 본 발명의 화합물들에 대해서는, 제약학적으로 허용가능한 염들의 바람직한 예들은 제약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 산, 예컨대, 히드로할릭, 설푸릭, 포스포릭 산, 또는, 지방족 또는 방향족 카르복실 또는 술폰산들, 예컨대 아세트, 숙시닉, 락틱, 말릭, 타타릭, 시트릭, 아스코르빅, 니코티닉, 메탄설폰, p-톨루엔설폰 또는 나프탈렌설폰 산과 같은 산의 첨가염들이다. 본 발명의 바람직한 제약학적 조성물들은 제약학적으로 허용가능한 염 및 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 프로드럭 에스테르를 포함한다.

용어 "정제된", "실질적으로 정제된", 및 여기 사용된 "분리된"은 본 발명의 화합물들이 자연 상태에서 정상적으로 결합하고 있는 본 발명 화합물과 다른, 유사하지 않은 화합물을 포함하고 있지 않은 것을 의미하며, 그리하여 본 발명의 화합물은 적어도 0.5%, 1%, 5%, 10%, 또는 20%, 및 가장 바람직하게는 주어진 샘플 무게로써, 질량의 적어도 50%, 또는 75% 를 구성하도록 하는 것을 말한다. 하나의 바람직한 실시예에서, 이러한 용어들은 주어진 샘플 중량에 대하여, 질량으로, 적어도 95% 를 구성하는 본 발명 화합물을 일컫는다.

용어 "화합물", 및 "억제" 및 "감소시킴"과 같은 용어들을 수정할 때, 용어 "화합물" 및/또는 용어 "종양"을 수정할 때의 용어 "항암", "항 종양", 및 "종양-성장-억제"는 종양 또는 암 덩어리의 성장 속도를 적어도 저하시키는 것과 관련된 주 화합물의 존재를 의미한다. 보다 바람직하게, 용어 "항암", "항 종양", "종양-성장-억제", "억제" 및 "감소"는 적어도 종양 성장 또는 암 덩어리의 성장의 일시적 멈춤과 주 화합물의 존재 사이의 관계를 의미한다. 용어 "항암", "항 종양", "종양-성장-억제", "

억제" 및 "감소"는 또한, 특히 본 발명의 가장 바람직한 실시예에서, 적어도 중앙 질량에 있어서의 일시적인 감소와 주 화합물의 존재 사이의 관계를 일컫는다. 이러한 용어들은 동물, 특히 포유동물, 및 가장 특히 인간에 있어서의 다양한 질병 및 암을 언급한다.

용어 "피부 붉음(skin redness)"은 임의의 피부 붉음, 특히 신경성 원인을 갖는 만성적인 피부 붉음을 의미하며, EP 7744250 호에서의 의미에 제한되지는 않으나 그와 일치하며, 상기 공보는 전체가 본원에 참고 자료로서 포함된다.

용어 "바이러스 감염"은 리노바이러스(rhinovirus)를 비롯한 바이러스 근원의 임의의 감염을 의미하며, 바람직하게, 그러나 비배타적으로, 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인간 사이토메갈로바이러스, 헤파티티스 A, 헤파티티스 B, 및 헤파티티스 C 바이러스를 의미한다.

용어 "심장혈관질환"은 심장 및 혈관계의 다양한 질병들을 의미하며, 울혈성 심장병(congestive heart failure), 심장 기능 장애(cardiac dysfunction), 리퍼퓨전 상해(reperfusion injury), 및 다양한 알려진 말초 순환 장애를 포함하며 이들에 제한되지 않는다. "심장혈관질환"은 동물, 특히 포유동물, 및 가장 특히 인간에서의 그러한 질병을 일컫는다.

여기 사용된 바로서, 용어 "당뇨병"은 상승된 인슐린 수치, 인슐린 저항(Insulin Resistance) 또는 타입 1 당뇨병, 타입 2 당뇨병을 비롯한 당뇨병들과 관련된 다양한 질병 및 다양한 관련 상태들을 일컬으며, 스타인-레벤탈 증후(Stein-Leventhal Syndrome) 또는 다낭난소증후(Polycystic Ovary Syndrome: PCOS)를 포함하며 이들에 제한되지 않는다.

여기 사용된 바로서, 용어 "이식 거부"는 타가이식 거부(allograft rejection), 이종이식 거부(xenograft rejection), 및 자가이식 거부(autograft rejection)으로 알려진 관련 증후군 및 상태들을 언급하며, 본 발명의 바람직한 실시예에서는 인간-인간 자가이식 거부를 언급한다.

여기 사용된 바로서, 용어 "조절인자(modulator)" 또는 "조절(modulation)"은 조절된 화합물, 특히 피검체에 있어서 TNF- α 또는 IL-1의 생산 또는 존재를 변경시키기 위한 치료의 경로 또는 화합물의 능력을 일컫는다. 가장 바람직하게, "조절인자" 또는 "조절"은 조절된 화합물의 생산 또는 존재를 감소시키기 위한 치료의 경로 또는 화합물의 능력을 일컫는다.

여기 사용된 바로서, 용어 TTL1, TTL2, TTL3, TTL4 및 TTL5 는 다른 도면들 중에서도 특히 도 17에서 정의한 특이한 화학적 존재들을 일컫는다.

여기 사용된 모든 다른 화학적, 의학적, 약학적, 또는 다른 기술적인 용어들은 당 분야에서 통상의 지식을 가진 자들에 의하여 이해될 것과 같이 이해된다.

인터루킨-1 (IL-1)

인터루킨-1(IL-1)은 광범위한 포유동물의 면역 및 염증 기작 및 다른 방어 기작, 특히 인간에서의 기작들에 참여하는 조절 인자이다. 예로서, Dinarello, D.A., FASEB J., 2, 108(1988)을 참조하라. 활성화된 마크로파아지에 의해 제조됨에 따라 처음 발견된 IL-1은 다양한 세포, 예컨대, 섬유모세포, 케라티노사이트(keratinocyte), T 세포, B 세포, 및 뇌의 성상세포 등에서 분비되며, CD4+ T 세포의 증식 자극(Mizel, S.B., Immunol. Rev., 63, 51 (1982)를 참조하라); T 세포 수용기인 TCR에 결합함으로써, 흉선(thymic) Tc 세포의 세포 사멸 효과의 자극(McConkey, D.J., et al., J. Biol. Chem., 265, 3009 (1990)을 보라); 예컨대 PEG2, 포스포리파제 A₂ (PLA₂) 및 콜라게나제와 같은 염증 기작에 참여하는 다양한 물질의 생산 유도(Dejana, E., et al., Bolid, 69, 695-699 (1987)을 보라); 간에서의 급성기(acute-phase) 단백질들의 생산 유도(Andus, T., et al., Eur. J. Immunol., 123, 2928 (1988)); 혈관계에서의 혈압 상승(Okusawa, S., et al., J. Clin. Invest., 81, 1162 (1988)을 보라); 및 예컨대 IL-6 및 TNF- α 와 같은 다른 시토킨들(cytokines)의 생산 유도(Dinarello, C.A., et al., J. Immunol., 139, 1902 (1987)을 보라)을 비롯한 여러 기능을 가지는 것으로 보고되고 있다. IL-1 조절 또한 류머티즘성 관절염(Nouri, A.M., et al., Clin. Exp. Immunol., 58, 402 (1984)을 보라); 이식 거부(Mauri and Teppo, Transplantation, 45, 143 (1988)을 보라); 및 패혈증(Cannon, J.G., et al., Lymphokine Res., 7, 457 (1988)을 보라)에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 또한 IL-1은 대량으로 투여되는 경우에는 열 및 통증을 유도할 수 있다(Smith, J., et al., Am. Soc. Clin. Oncol., 9, 710 (1990)을 보라).

동물 모델에서 패혈증, 관절염, 염증, 및 관련된 증상들의 발발은 자연 발생적인 IL-1 수용기 억제제들(IL-1 Ra)을 사용함으로써 IL-1이 그것의 수용기에 결합하는 것을 억제함으로써 감소될 수 있으며(Dinarello, C.A. and Thompson, R.C., Immunol. Today, 12, 404 (1991)을 보라), 특정 항체를 사용함으로써 IL-1의 활성을 억제할 수 있는 몇몇 방법들이 제시

되었다(Giovine, D.F.S. and Duff, G.W., Immunol. Today. 11, 13 (1990)을 보라). IL-6의 경우, 과량의 IL-6가 분비됨으로써 야기되는 골수종을 앓고 있는 환자에서의 골수 세포의 증식이 IL-6 또는 IL-6 수용체에 대한 항체를 사용함으로써 억제되었다(Suzuki, H., Eur. J. Immuno., 22, 1989 (1992)를 보라). 본 발명에 따라, 본 발명의 화합물에 의하여 유도되는 TNF- α 및 IL-1을 통하여 치료될 수 있는 질병 상태들은 지금까지 기술한 질병 상태들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

종양사멸인자- α (TNF- α)

인간 TNF- α 는 1985년에 처음 정제되었다. Aggarwal, B.B.; Kohr, W. J. "Human tumor necrosis factor, Production and characterization", J. Biol. Chem. 1985, 260, 2345-2354를 보라. 그 후 곧, TNF cDNA의 분자 클로닝 및 인간 TNF 로커스(locus)의 클로닝이 완성되었다. Pennica, D.; Nedwin, G.E.; Hayflick, J.S. et al. "Human necrosis factor precursor structure, expression and homology to lymphotoxin", Nature 1984, 312, 724-729, Wang, A.M.; Creasy, A.A.; Landner, M.B. "Molecular cloning of the complementary DNA for human Tumor Necrosis Factor", Nature 1985, 313, 803-806을 참조하라. TNF- α 는 주로 마크로파아지에 의해 생산되는 트리메릭(trimeric) 17-kDa 폴리펩티드이다. 이 펩티드는 처음에 26-kDa 트랜스멤브레인 단백질로서 발현되어 이로부터 17-kDa 서브유니트가 절단되어 TACE로서 알려진 효소에 의하여 단백질분해 절단된 후 분비된다. 이 작업은 TNF- α 의 방대하고 다면적인 생물학적 의미를 명확하게 하고 그것의 대량 생산을 목표로 하는 치료적 접근의 개발에 박차를 가하였다.

종양사멸인자- α (TNF- α)는 전형적으로 다양한 세포들, 예컨대, 활성화된 마크로파아지 및 섬유모세포에 의해 제조된다. TNF- α 는 IL-1 생산을 유도하고(Dinarello, D.A., FASEB J., 2, 108 (1988)을 보라), 섬유육종 L929 세포를 사멸시키고(Espevik and Nissen-Meyer, J. Immunol. Methods, 95, 99 (1986)을 보라); 섬유모세포의 증식을 자극하고(Sugarman; B.J., et al., Science, 230, 943 (1985)를 보라); PEG2 및 아라키돈산(이 둘은 모두 염증 반응에 관여할 수 있다)의 생산을 유도하고(Suttys, et al., Eur. J. Biochem., 195, 465 (1991)을 보라); 그리고 IL-6 또는 다른 성장 인자들의 생산을 유도하는 것(Van Hinsbergh, et al., Blood, 72, 1467 (1988))으로 보고되었다. TNF- α 또한 직접 또는 간접적으로, 속 플라즈모디움(Plasmodium)의 트리파노소마(trypanosoma) 주에 의해 옮겨지는 감염성 질병들과 같은 여러 질병들(Cerami, A., et al., Immunol. today, 9, 28 (1988)을 보라); 전신적 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus)(SLE) 및 관절염과 같은 자가면역 질병들(Fiers, W., FEBS, 285, 199 (1991)을 보라); 후천성 면역 결핍증(AIDS) (Mintz, M., et al., Am. J. Dis. Child., 143, 771 (1989)를 보라); 패혈증(Tracey, K. J., et al., Curr. Opin. Immunol., 1, 454 (1989)를 보라); 및 특정 타입의 감염들 (Balkwill, F.R., Cytokines in Cancer Therapy, Oxford University Press (1989)를 보라)에 관여하는 것으로 보고되고 있다.

TNF- α 및 염증 반응

감염 및 조직 손상은 염증 반응으로서 총체적으로 일컬어지는 면역 체계의 복잡한 반응들의 시작을 촉발시키는 생화학적 변화의 단계들을 유도한다. 이 반응의 발생은, 적어도 부분적으로는, 국부적인 혈관 확장 또는 혈관 침투력의 증대 및 혈관 내피의 활성화에 기초하며, 이는 백혈구 세포들이 효율적으로 순환하여 손상된 부위로 이동할 수 있도록 하며, 따라서 임의의 항원에 결합하여 파괴할 수 있는 기회를 증대시키는 것이다. 혈관 내피는 그 후 활성화되거나 또는 염증을 일으키는 것으로 생각된다. 일반적으로, 염증은 다양한 예기치 않은 자극들에 대한 반가운 면역 반응이며, 그와 같이 하여 그것은 빠른 시작 및 짧은 지속 기간(급성 염증)을 나타낸다. 그것의 지속적이거나 제어되지 않는 활성화(만성 염증)은, 그러나, 몸에 해로운 영향을 주며 패혈성 쇼크, 류머티즘성 관절염, 염증성 장염 및 울혈성 심장병과 같은 여러 면역 질병의 발병을 초래한다. "Tumor Necrosis Factors. The molecules and their emerging role in medicine" B. Beutler, Ed., Raven Press, N.Y., 1992, pages 1-590을 참조하라.

효과적인 면역 반응의 개시는 전형적으로 다양한 세포들의 활약 및 일련의 생물학적 이벤트의 현상들의 협응을 요구한다. 이 복잡한 세포간(intercellular) 협동 및 상호 작용은 총체적으로 시토킨(cytokine)으로 불리는 일단의 국부적으로 분비되는 저분자량 단백질들에 의하여 중재된다. 이 단백질들은 세포 표면 상의 수용체들에 결합하여 궁극적으로 표적 세포 내에서 유전자 발현을 변경시키는 신호 전달 경로를 발동시키고, 그리하여 효율적인 염증 반응을 조절한다.

시토킨들은 다형질발현(주어진 단백질이 상이한 세포에서는 상이한 효과를 발휘하는 것), 중복성(둘 혹은 그 이상의 시토킨들이 유사한 기능을 중재하는 것), 상승작용(두 시토킨의 조합 효과는 각각의 단백질의 효과의 합 보다 크다는 것), 및 길항 작용(한 시토킨의 효과는 다른 시토킨의 효과를 억제하는 것)의 특성들을 나타낼 수 있다. 이를 위하여, 어떤 시토킨들은 염증성(pro-inflammatory)(염증을 유도함)인데 반하여, 다른 시토킨들은 항 염증성(염증을 억제함)이다. 염증성 시토킨들의 류로는, 인터루킨-1(IL-1), 인터루킨-2(IL-2), 및 종양사멸인자-알파(TNF- α)가 있다. "Tumor Necrosis Factors. The molecules and their emerging role in medicine" B. Beutler, Ed., Raven Press, N.Y. 1992, pages 1-590을 참조하라. 이들 시토킨들은 염증 반응의 개시 이후 즉시 마크로파아지들에 의하여 분비되며, 응고를 유도하고, 혈관

침투력을 증가시키고 혈관 내피 세포 상에서 접합 분자들의 발현을 활성화한다(예를 들어, TNF- α 는 E-선택선(selection)의 발현을 자극하는데, 상기 분자는 뉴트로필(neutrophil)에 결합하여 이를 손상 부위로 끌고 간다. 연속하여, 그리고 전신적 면역 반응 동안에, 이들 시토킨들은 골수 및 간을 비롯한 몸의 여러 기관들에서 활동하여 백혈 세포의 증대된 생산 및 적합한 호르몬 및 급성기 단백질의 증대된 합성이 일어날 수 있도록 한다. 또한, 그들은 시상하부 상에서 작용하며 열을 유도하여 병원체의 성장을 억제하고 전반적인 면역 반응을 증가시키는 것을 돕는다.

TNF- α 및 다양한 질병 및 상태의 발명

다른 시토킨과 마찬가지로, TNF- α 는 숙주에게 완전히 이롭지도 완전히 해롭지도 않다. 오히려, 과정 중에 숙주가 효과적으로 숙주의 건강을 해치지 않으면서 침범하는 미생물들에 효과적으로 반응할 수 있도록 하기 위해서는, 그것의 생산 및 조절의 균형이 유지되어야 한다. 염증의 중재자로서, TNF- α 는 적절한 면역 반응을 일으킴으로써 박테리아 감염 및 조직 상해에 대항하여 싸우는 신체를 돕는다. 그러나, 그것의 과대 생산은 만성 염증을 일으키며, 신체에 해롭고 여러 질병들의 발병에 중요한 역할을 하게 되는데, 아래에 그러한 질병들을 요약하였다.

박테리아 패혈성 쇼크. 이 질병은 전형적으로 특정 그람-음성 박테리아, 예를 들어 대장균(E.coli), 엔테로박터 애로젠(Enterobacter aerogenes) 및 나이세리아 메닝기티디스(Neisseria meningitidis)에 의하여 감염된 후 일어난다. 이들 박테리아들은 그들 세포벽 상에 마크로파아지가 IL-1 및 TNF- α 를 과대 생산하도록 자극하는 리포폴리사카라이드(lipopolysaccharides)(엔도톡신)를 가지며, 이것은 결국 패혈성 쇼크를 일으킨다. 때때로 치명적인 이 상태의 증상들은 혈압 강하, 열, 설사 및 광범위한 혈액 응고를 유도한다. 미국에서만, 이 상태가 매년 약 500,000 명 정도에게서 일어나며 70,000 명 이상을 사망하게 한다. 이 병을 치료하기 위한 연간 비용은 대략 50 내지 100 억불 정도이다.

류머티스성 관절염. 이것은 가장 흔한 인간 자가면역 질병으로서, 서구 인구의 약 1% 정도가 앓고 있으며 불구의 가장 중요한 원인이며, 심한 경우 사망으로 이끈다. Szekaneca, Z.; Kosh, A.E.; Kunkel, S.L.; Strieter, R.M. "Cytokines in rheumatoid arthritis. Potential targets for pharmacological applications". Clinical Pharmacol. 1998, 12, 377-390, Camussi, G.; Lupin, E. "The future role of anti-tumor necrosis factor products in the treatment of rheumatoid arthritis", Drugs 1998, 55, 613-620을 보라. 이 상태는 염증 및 활막(synovium)의 세포 증식에 의하여 특징되는데, 이는 인접 연골 기질로의 침범, 그것의 연속적인 진부름 및 궁극적으로 파괴를 초래한다. 이 염증 반응의 원인은 잘 이해되지 않지만, 증가된 TNF- α 및 IL-1이 연골 침식 부위에서 발견되었다. 보다 최근, 이 질병에서의 TNF- α 의 병리학적 역할이 광범위하게 연구되었으며 실험적으로 확증되었다. 또한, 임상 데이터는 TNF- α 의 중성화가 침식 과정을 감소시키기 위한 치료적 접근이 될 수도 있음을 제시하였다. 오늘날, 그러나, 현재의 치료법은, 일시적인 경감을 가져오기는 하나, 이 질병의 진행 또는 진행의 기초적인 기작을 변경하지는 못한다.

염증성 장염(Inflammatory bowel diseases) 및 관련 상태. 크론(Crohn)씨 병 및 궤양성 대장염을 비롯한 이 질병의 류는 쇠약성 질병들로서, 장 점막(intestinal mucosa) 및 프로프리야층의 만성 염증에 의해 특징된다. 이를 일으키는 원인은 알려지지 않았으나, 이들은 상당한 백혈구 침윤 및 수용성 중개체들의 국부적 생산과 관련되어 있다. 그러므로, TNF- α 는, 직접적인 세포독성 작용에 의하거나 또는 염증성 단계들의 협응으로서, 이 질병의 발병에 있어 중요한 중개체인 것으로 생각된다. 예를 들어, Armstrong, A.M.; Gardiner, K.R.; Kirk, S.J.; Halliday, M.J.; Rowlands, B.J. "Tumour necrosis factor and inflammatory bowel disease". Brit. J. Surgery 1997, 84, 1051-1058을 참조하라. 허용되는 동물 모델에서 기초한 데이터들 역시 TNF의 효과를 감소시키기 위한 인간 IBD에서의 치료적 연구를 위한 인론을 뒷받침한다. Van Deventer, S.J.H., "Tumour necrosis factor and Crohn's disease" Gut, 1997, 40, 443.

울혈성 심장병(Congestive heart failure). 시토킨들, 특히 TNF- α 의 활성화는 만성 심장병 및 급성 심근경색을 앓는 환자들에게서 나타난다. Ferrari, R. "Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine", Cardiovascular Res. 1998, 37, 554-559를 보라. 더욱이, TNF- α 는 심장 근세포에서 직접적으로 (이들 세포에 결합하고 유전적으로 다시 프로그래밍 함으로써) 및 간접적으로 (국부적 NO 생산, 이는 또한 세포 사멸을 이끈다) 세포 사멸사 과정을 촉발시키는 것으로 나타났다.

HIV 복제. HIV 복제는 유도성 전사인자 NF- κ B 에 의해 활성화되는데, 이는 결국 TNF- α 에 의해 유도된다. HIV 발현은 마크로파아지 세포주들 내 TNF 및 바이러스에 의해 만성적으로 감염된 T-세포들에 의해 유도될 수 있다. 소수의 AIDS-관련 카포시(Kaposi) 육종 환자들에 있어서, 재조합 TNF의 주입은, 바이러스의 복제 활성화의 지표인 HIV p24 항체 수준에 있어서의 증가를 야기하는 것으로 보였다. "Therapeutic modulation of cytokines" CRC Press, Inc., N.Y. 1996, pages 221-236을 보라. 이러한 결과들은 감염성 HIV 부과를 감소시키기 위한 TNF 방해자의 사용을 고려하기 위한 기초적 기조를 제공한다.

기타 TNF 중개된 질병들. TNF가 관련되었다는 증거가 되는 상태들에 대한 증가된 목록이 있다. "Therapeutic modulation of cytokines" CRC Press, Inc., N.Y. 1996, pages 221-236을 보라. 이식, 이식 대 숙주(graft-vs-host) 질병, 및 국소성 빈혈/리퍼퓨션(reperfusion) 상해와 같은 몇몇의 경우에, 병원체의 잠재적인 기작들은 다양한 조직 세포들에 대한 TNF- α 의 염증성 활성을 의미한다. 비-인슐린 의존적 당뇨병에 있어서의 인슐린 반응성의 억제와 같은 기타의 것들은 표준 염증성 모델 밖에 있는 것으로 생각되는 TNF- α 의 보다 선택적인 활성화에 관한 것이다. TNF- α 는 중이염(유혈을 수반하거나 수반하지 않는, 내부 귀 감염)에 걸린 환자에서 국부적으로 관찰되고 있다. 예를 들면, Willett, D.N., Rezaee, R.P., Billy, J.M., Tighe, M.A., and DeMaria, T.F., *Ann. Rhinol Laryngol*, 107(1998); Maxwell, K., Leonard, G., and Kreutzer, D.L., *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 123, p. 984(Sept. 1997)을 보라. 부비강염에 대해서는, 예를 들어, Nonoyana, T., Harada, T., Shinogi, J., Yoshimura, E., Sakakura, Y., *Auris Nasus Larynx*, 27(1), 51-58 (Jan 2000); Buehring I., Friedrich B., Schaff, J., Schmidt H., Ahrens P., Zielen S., *CLin ExpImmunol*, 109(3), 468-472, Sept 1997)을 보라.

치료적 접근으로서의 TNF- α 및 IL-1 조절

TNF- α 의 분리 이전에, 상기한 질병들에 대해 사용된 치료적 접근들은 만성 염증의 감소를 목표로 하는 것들이었으며, 이는 스테로이드계 및 비스테로이드계 항염증 치료에 기초하였다. 그러나, TNF- α 에 대한 우리의 최근 이해는 그것의 선택적인 억제에 기초한 대안적인 전략의 개발로 이끌었다. 이들 일반적인 전략들을 아래에 요약하였다.

스테로이드성 치료. 코르티코스테로이드(corticosteroid)의 사용을 포함하는 이 치료는 면역계 세포들의 활성 및 수에 있어서의 감소를 야기한다. 코르티코스테로이드의 작용 기작은 플라즈마 막의 횡단 및 세포질에 있는 수용체 상의 결합과 관련된다. 결과 복합체들은 그 후 그들이 특정 조절 DNA 서열에 결합하기 위한 세포의 핵으로 이동하게 되며, 그리하여 시토킨의 생산을 하향 조절한다. 최근 사용되고 있기는 하나, 이 전략은 몇 가지의 단점들을 가지고 있는데, 그것은 이 전략이 TNF- α 에 특이적인 것이 아니라 효과적인 면역 반응에서 중요한 역할을 담당할 수 있는 몇몇 다른 시토킨들까지도 하향 조절할 수 있기 때문이다. 더욱이, 스테로이드의 사용은 또한 암의 발병을 내포하기도 한다(예컨대, 전립선 암).

비스테로이드성 항염증 치료. 이 전략은 간접적으로 염증을 감소시키는 아스피린과 같은 화합물의 사용을 포함한다. 이는 주로 프로스타글란딘 및 트롬복산들의 제조를 일으키는 사이클로옥시제너제(cyclooxygenase)를 억제함으로써 수행된다. 이 작용은 혈관 침투를 감소시키고 일시적인 경감을 가져온다. 이 목적을 위하여, 이 전략은 시토킨의 생산을 조절하지는 않으며, 만성 염증과 관련된 질병에 있어서는 거의 또는 어떠한 효과도 가지지 않는다.

설계된 모노클로날 항-TNF 항체들. 이 전략은 TNF- α 에 결합하여 이를 중성화할 수 있는 모노클로날 항체의 선택과 관련된다. 예비적인 임상 연구는 어느 정도 긍정적인 결과를 나타내고는 있으나, 이 접근은 아직 초보 단계에 있으며 일반적으로 수용되고 있지는 않다. 주목해야 할 한가지 문제점은 모노클로날 항체가 쥐 기원의 것이며 인간에게서는 그들의 임상적 사용을 제한하는 항-이뮤노글로불린 면역 반응을 나타낸다는 점이다. TNF- α 에 대한 활성을 유지하면서 인간 면역 체계에 보다 쉽게 수용될 수 있는 쥐 항체의 "인간화된" 버전의 개발을 위한 재조합 설계 기술에 대한 연구가 추진되고 있다.

수용성 TNF- α 수용체들의 사용. TNF- α 에 대한 수용성 수용체의 사용은 새로운 치료적 접근법이다. 이들 수용체들이 TNF- α 에 결합하고 이를 중화시키기 위하여 개발되고 있기는 하지만, 그들은 또한 혈액 순환 내에서 그들의 수명을 연장 시킴으로써 그들의 활성을 증가시키기도 한다. 또한, 이 타입의 치료에 대한 장기간의 면역학적 반응도 평가되고 있다.

유전자 치료법. 이 접근법의 목적은 TNF- α 의 발현을 감소시킴으로써가 아니라 항염증 시토킨의 국부적 생산을 증가시킴으로써 염증을 감소시키고자 하는 것이다. 이 치료는 항염증 시토킨을 암호화하는 cDNA 발현 벡터들을 염증 부위에 직접 주사하는 것으로 이루어지며, 이는 TNF의 영향에 대하여 길항 작용을 할 수 있을 것이다. 이 방법의 효과는 현재 임상전 연구에서 연구되고 있으며, 면역 반응에 있어서의 그것의 장기적인 효과는 아직 알려지지 않고 있다.

언급된 기타 질병 및 증상들. 부가적으로, TNF- α 및/또는 IL-1은 보다 최근에 맥관성 혈관내피 성장인자(VEGF)를 조절하는데 참여하는 것(E.M. Paleolog et al., *Arthritis & Rheumatism*, 41, 1258 (1998)을 보라), 및 결핵성 늑막염, 류머티스성 늑막염, 및 다른 면역 질환들에 참여하는 것(T. Soderblom, *Eur. Respir. J.*, 9, 1652 (1996)을 보라)으로 알려졌다. TNF- α 는 또한 멀티드러그 저항에 수반되는 단백질(MRP) 및 펩 저항 단백질(LRP)에 대한 특정 암 세포 유전자들의 발현에 영향을 미치는 것(V. Stein, *J. Nat. Canc. Inst.*, 89, 807 (1997)을 보라), 및 만성 및 울형성 심장병, 및 관련되는 심장 혈관 질병에 참여하는 것(예컨대, R. Ferrari, *Cardiovascular Res.*, 37, 554 (1998); C. Ceconi et al., *Prog. Cardiovascular Dis.*, 41, 25 (1998)을 보라), 및 직접 또는 간접적으로 바이러스 감염을 중개하는 것(D.K. Biswas, et al., *J. Acquired Immune Defic Syndr. Hum Retrovirol.*, 18, 426-34 (1998) (HIV-1 replication); R. LeNauor, et al., *Res.*

Virol., 145, 199-207 (1994) (same); T. Harrer, et al., J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 6, 865-71 (1993) (same); E. Fietz, et al., Transplantation, 58 (6), 675-80 (1994) (human cytomegalovirus (CMV) regulation); D.F.Zhang, et al., Chin. Med. J., 106, 335-38 (1993) (HCV and HBV infection)을 보라)으로 보고되었다. 또한, TNF- α 의 길항체들은 또한 신경성 피부 붉음의 치료에 유용한 것으로 나타났다. 유럽 특허 EPO-774250-B1 (to De Lacharriere et al.)을 보라.

TNF- α 는 또한 비만으로 진단받은 사람 또는 인슐린 저항을 나타내는 사람에게 있어서 증가된 수치로 발현되는 것으로 알려졌다며, 따라서, 당뇨병의 조절인자이다. Hotmisligil, G., Arner, P., Atkinson, R., Spiegelman, B. (1995), "Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in human obesity and insulin resistance. J. Clin. Invest. 95: 2409-2415를 보라. TNF- α 는 또한 이식 거부 반응의 중요한 조절 인자로 알려졌다. Imagawa, D., Milis, J., Olthoff, K., Derus, J.L., Chia, D., Sugich, L., Ozawa, M., Dempsey, R., Iwaki, Y., Levy, P., Terasaki, P., Busuttil, R. (1990) "The role of tumor necrosis factor in allograft rejection" Transplantation, vol. 50, No. 2, 219-225를 보라.

이러한 관찰들은 TNF- α 및/또는 IL-1의 생산에 선택적으로 영향을 미치는 화합물들의 류 및 새로운 전략 및/또는 새로운 화합물들을 발견하고자 하는 소망 및 중요성을 조명한다. 이러한 시토킨들을 선택적으로 억제하는 작은 분자들은, 따라서, 예컨대 활성 면역 체계를 유지하는데 있어서 및 질병에 기초한 염증을 치료하는데 있어서, 특히 의학 및 생물학적으로 중요하다.

본 발명의 합성의 바람직한 방법들

본 발명의 특정 실시예들은 식 (II), (IIA), 및 (IIB)의 화학 구조를 가지는 화합물들의 새로운 제조 방법, 및 예컨대 식 (I) 및 (IA) 화합물과 같은, 공지의 식 (II), (IIA), 및 (IIB)의 화학 구조를 가지는 화합물들의 알려진 유사체들의 새로운 제조 방법을 포함한다.

본 발명의 화합물들, 특히, 식 (II), (IIA) 및 (IIB)의 화학 구조를 가지는 화합물들은 합성 또는 반-합성적으로(semi-synthetically) 제조될 수 있다. 합성적으로 제조되면, 반응성 헬라이드 기를 가지는 비시클릭(bicyclic) 화합물들을 포함하며 이들에 제한되지 않는, 통상 구할 수 있는 출발 물질들이 사용된다. 본 발명의 적어도 세개의 고리를 가지는 화합물들은 다양한 고리 이류 반응에 따라 합성될 수 있다. 그러한 반응으로는 딜스-알더(Diels-Alder) 반응 및 디크만(Dieckmann) 응축(Condensation) 반응을 포함하며, 이들에 제한되지 않는다. 딜스-알더 반응은 바람직하게, 원하는 화합물의 세번째 고리가 형성되도록 하는 디엔 및 치환된 알케닐 잔기의 반응에 관련되는 것이다. 디크만 응축 반응은, 바람직하게 결과의 시클로케톤 잔기의 환원이 뒤따를 수 있다. 본 발명의 화합물들은 그와 같은 합성 방법 및 다른 공지의 합성 방법 후에, 크로마토그래피 또는 HPLC 및 당 분야의 기술자들에게 알려진 방법을 사용하여 분리되고 정제될 수 있다.

다르게는, 본 발명에 따라, 식 (I) 및 (IA)의 화학 구조를 가지는 화합물들, 및 이들의 특정 유사체 및 유도체들이, 아칸토파낙스 코레아눔 나카이(*Acanthopanax koreanum* Nakai)의 뿌리 껍질로부터, 적어도 아칸토파낙스를 포함하는 조추출물(crude extract)의 형태로 추출되고 분리될 수 있다. 그와 같은 추출물은 바람직하게 다음과 같은 방법에 따라 제조될 수 있다:

대략 1 킬로그램의 건조된 아칸토파낙스 코레아눔 나카이의 뿌리 껍질을 구하여 잘게 자르고 1L 내지 3L, 바람직하게는 2L의 적절한 용매, 가장 바람직하게는 메탄올로써 적신다. 이 혼합물을 20 $^{\circ}$ 내지 60 $^{\circ}$ 범위의 온도(상온에 유지할 수도 있다)에서 적어도 10 시간, 바람직하게는 12 시간 동안 유지한다. 그 후 상기 혼합물을 여과하여 여과액을 받았다. 이 공정을 적어도 두 번 더 반복하고, 합한 여과액들을 감압 하에 농축하여 추출물을 얻었다.

대략 100g의 추출물을 200mL 내지 400mL, 바람직하게는 300mL의 수용액, 바람직하게는 물과, 200mL 내지 400mL, 바람직하게는 300mL의 유기 용액, 바람직하게는 디에틸 에테르로써 분배한다. 그로부터 유기 분획물을 분리하여 감압 하에 농축하여 초(further) 추출물을 얻는다. 상기 초 추출물은 바람직하게 칼럼 크로마토그래피 및 더욱 바람직하게, 적합한 유기 용매, 바람직하게는 헥산 및 에틸 아세테이트를 용출액으로 사용하는 실리카겔 칼럼을 사용하여 정제하여, 정제된 아칸토파낙스를 얻는다.

이 분리된 식 (I) 및 (IA)의 화합물은 그 후 본 발명의 특정 화합물들, 특히 식 (II) 또는 (IIA)의 화학 구조를 가지는 화합물들을 얻기 위하여 합성적으로 수정된다. 예를 들어, 아칸토파낙스의 에스테르 R_1 유사체들은 아칸토파낙스의 카르복실산 잔기에 알킬 알코올의 산-촉매 친핵성(nucleophilic) 첨가에 따라 제조될 수 있다. 아칸토파낙스의 에테르 R_1 유사체들은 Williamson 에테르(Ether) 합성에 따른 알코올 또는 일차 알킬 헬라이드로부터 또는 일차 알코올 잔기의 환원을 통하여 형성될 수 있다. 아칸

토산의 킬, 알케닐, 및 알콜성 R₁₀ 유사체들은 알케닐기의 축매적 수소화를 통하여, 또는 바람직하게 HCl 또는 HBr 또는 다른 적절한 알킬 할라이드의 전자 친화적 첨가를 통하여 형성될 수 있다. 아칸토산의 다른 R 위치들에서의 치환 유사체들은, 원하는 반응을 자극할 수 있도록 적합한 반응성 기 및 관련된 보호기들이 사용된다면, 알킬 할라이드와 관련된 치환 반응에 의하여 형성될 수 있다. 이들 반응 및 다른 공지의 합성 반응에 따라, 본 발명 화합물들의 전 범위의 제조는, 그들 화합물들에 대한 기재가 여기 주어지는 것을 고려하면, 당 분야에 통상의 지식을 가진 자들의 범위 내에 있다.

일반식 (I), (IA), (II), (IIA) 및 (IIB)를 비롯한 본 발명 화합물들의 제조에 대한 전-합성적(Fully-synthetic) 접근법도 여기 기술된다. 이 합성은 하나 이상의 아칸토산 및 그의 유사체들에 대한 하나 이상의 역합성적(retrosynthetic) 분석, 방사선 표지된 아칸토산 및 그의 유사체들의 합성, 일반식 (I), (IA), (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 이량체(dimer) 및 컨주게이트(conjugates)의 합성을 포함한다. 당 분야에 통상의 지식을 가진 자들은 이러한 접근들이 카우라노산(kauranoic acid) 및 그의 유사체들에도 충분히 적용될 수 있음을 알 수 있을 것이다.

식 (I)의 화합물 및 그의 자연 발생적 유사체들

대한민국 제주도에서 고유하게 발견되는 아칸토파낙스 코레아눔 나카이(Araliaceae)의 뿌리 껍질은 전통적으로 강장제 및 진정제로서 사용되었으며, 또한 류머티즘 및 당뇨병의 치료에 사용되어 왔다. 이 전통 의학에 대한 그들의 연구 중에, 정(Chung) 및 동료들은 그의 약학적으로 활성인 추출물로부터 두 가지의 신규한 트리시클릭 디터펜(diterpenes)들인 아칸토산(화합물 1) 및 그의 메틸 에스테르(화합물 2)(도 1에 나타난 바와 같다)를 확인하였다. Kim, Y.H.; Chung, B.S.; Sankawa, U. "Pimaradiene diterpenes from *Acanthopax Koreanum*". J. Nat. Prod. 1988, 51, 1080-1083을 보라. 아칸토산은 피마란(pimarane)(3)이다. 그러나, 피마란족의 다른 구성원들과는 완전히 다르게, 화합물 1은 BC 고리 체계의 연결의 독특한 형태를 제공하는 C₈ 과 C₁₀ 중심 사이에서 특이한 입체 화학적 관계에 의하여 구별된다.

본 발명 이전에는, 식(I)의 구조를 가지는 화합물 또는 그의 유사체들의 제조에 대한 어떠한 완전한 화학적 합성법도 존재하지 않았다. 중요하게, 식(I)의 화학 구조, 화합물 1(도1)은 항 염증성 약으로서의 생물학적 프로필을 가진다. 특히, 활성화된 (염증이 있는) 단핵백혈구/마크로파지들을 가지고 한 시험관 내 연구는 화합물 1(48 시간 동안 대략 0.1 내지 1.0 마이크로그램/ml)로의 치료가 약 90%의 TNF- α 및 IL-1 생산의 억제를 가져왔음을 밝혔다. 이 억제는 농도 의존적이고 시토킨-특이적이었는데, 이는 동일한 조건 하에서 IL-6 또는 IFN- γ (인터페론 감마)는 영향을 받지 않았기 때문이다. 아칸토산의 시험관 내 효과가 규폐증(만성 폐 염증) 및 경변증(간 염증 및 간 섬유증)에 걸린 쥐에 있어서 가치 있는 것으로 평가되었다. 조직학적 분석은 화합물 1로 치료하는 것이 섬유 육아종(fibrotic granulomas)의 현저한 감소 및 경변성 간 세포의 광범위한 회복으로 이끈다는 것을 밝혔다. 이들 현저한 결과는 적어도 부분적으로, 화합물 1에 의하여 중개되어, TNF- α 및 IL-1과 같은 염증성 시토킨의 억제에 의한 것일 수 있다. 화합물 1은 또한 매우 높은 농도의 경구 투여에 있어서 쥐에서 매우 낮은 독성을 나타낸다(LD > 300mg/100g 체중). Kang, H.S.; Kim, Y.H.; Lee, C.S; Lee, J.J.; Choi, I.; Pyun, K.H., Cellular Immunol. 1996, 170, 212-221. Kang, H.S.; Song, H.K.; Lee, J.J; Pyun, K.H.; Choi, I. Mediators Inflamm. 1998, 7, 257-259를 보라.

식(I)의 화학 구조는, 따라서 잠재적인 항 염증성 및 항-섬유증 효과를 가지며 TNF- α 및 IL-1의 발현을 감소시킨다. 아칸토산은 따라서 본 발명의 새로운 화합물들의 개발을 위한 화학적인 원형(prototype)으로서 사용된다.

식 (I), (II), 및 (IIB) 화합물들의 역합성(retrosynthetic) 분석

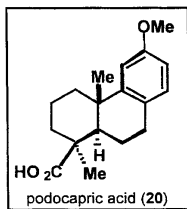
식 (I), (II), 및 (IIB)의 화합물들, 및 바람직하게 여기서 TTL1, TTL2, TTL3, 및 TTL4로서 명명된 식 (I) 및 (IIB)의 화합물들이 본 발명의 한 측면에 따라 합성될 수 있다. 식(I) 화합물들의 결합 절단이 도2에 나타나 있다. BC 고리들의 새로운 구조적 배열 및 사차(quaternary) C13 중심의 존재가 평범하지 않은 동기를 구성하며 본 발명의 한 측면인 새로운 전략으로 이끈다. 이 동기는, 한 단계에서, 딜스-알더 방법을 채용함으로써 원하는 입체 화학으로 고정된다. 예를 들어 디엔 14 및 화합물 15(Y: 옥사졸리디논-기재의 보조 성분)와 같은 디엔로필(dienophile)이 엔도(endo) 선택적 딜스-알더 반응의 적절한 출발 물질로서 특정되었다. 이 시클로첨가의 원하는 위치 화학적 결과를 더욱 확실히 하기 위하여, 디엔 14는 헤테로 원자(예를 들어 X=OTBS 또는 SPh)로써 일시적으로 기능화되었는데, 이는 이후 생성물 13으로부터 제거되었다. 일반적으로 관찰되는 이 반응의 엔도 우선 현상은 생성물 13에 나타난 바와 같은 C12 및 C13 중심 사이의 입체 화학적 관계를 예측하는데 사용된 반면, 이 공정의 부분입체면적(diastereofacial) 선택성은 디엔로필의 탄소 중심에서의 키랄 보조제 또는 키랄 축매를 사용함으로써 제어될 수 있을 것이다. Xiang, A.X.; Watson, D.A.; Ling, T.; Theodorakis, E.A. "Total Synthesis of Clerocidin via a Novel, Enantioselective Homoallenylboration Methodology". J. Org. Chem. 1988, 63, 6774-6775를 보라.

디엔(14)은 팔라듐(0) 촉매화된 C8-C11 결합의 구성에 의해 형성될 수 있으며, 합성에 의한 결과물로서 케톤(16)을 생성시킨다. 이 케톤은 공지의 Wielang-Miescher 케톤(17)으로부터 형성되는데, 이는 결국 2-메틸-1,3-시클로헥산 디온(18)에 의한 메틸 비닐 케톤(19)의 축합에 의하여 즉시 얻어질 수 있다(도2).

본 발명의 한 측면에서는, 아칸토산(1)의 AB 고리 체계의 상대적 입체 화학 및 작용들이 포도카프르산(20)의 구조에서의 그것들과 유사하다는 것을 알 수 있을 것이다. "The total synthesis of natural products" ApSimon, Ed.; John Wiley&Sons, Inc., 1973, Vol. 8, pages 1-243을 참조하라. 화합물 20을 제조하기 위한 여러 합성 전략들 중에서, 그들에 대한 집중 조명은 도 5에 나타난 화합물 1을 위한 우리의 제안된 합성법과 관련이 있을 수 있다. 본 발명에 따르면, 이러한 접근들은 식 (I), (II), 및 식 (IIB) 화합물들과 반대의 입체 화학을 가지는 것, 및 여기서 TTL1, TTL2, TTL3 및 TTL4로 지정되는 식 (IIB)의 화합물들의 합성의 입체 화학적 산물을 예측할 수 있도록 한다.

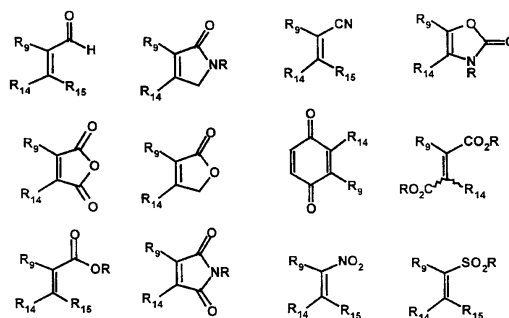
식 (I), (II) 및 (IIB) 화합물들의 완전 합성

아칸토산(1), 및 식 (I), (II) 및 (IIB)의 모든 다른 화합물들의 합성의 초기 단계는 Wielang-Miescher 케톤(17)의 반응과 관련된다. 이 화합물은 하나의 입체 이성질체로서, 촉매량의 (R)-프롤린을 사용하여 Michael 첨가/Robinson 고리화(annulation) 순서에 의하여 화합물 (18) 및 (19)로부터 즉시 얻어질 수 있다. 에논(34)을 메틸 시아노포르메이트로써 환원적으로 알킬화시킨 후, 화합물 17의 보다 염기성인 C9 카르보닐기를 선택적으로 보호함으로써 케토세터 (36)을 생성시킨다. 화합물 (36)을 (39)로 전환시키는 것은 도 3에 나타난 바와 같이, 이전의 연구(Welch, S.C.; Hagan, C.P. "A new stereoselective method for developing ring A of podocarpic acid compounds" Synthetic Commun. 1972, 2, 221-225를 보라)에 기초하였다. 케탈 단위의 결과 알콜 및 산-촉매화된 탈보호의 실릴화(silylation) 후 화합물 (39)의 에스테르 작용성을 환원시키면 케톤(40)을 생성한다. 화합물 (40)의 원하는 디엔(42)으로의 전환은, 비닐 스탄난(stannane)(41)으로의 팔라듐 촉매화된 커플링 후 화합물 (40)을 그의 대응하는 에놀(enol) 트리플레이트(triflate) 유도체로 전환시키는 것과 관련된 두 단계 과정에 의해 수행된다. Farine, V.; Hauck, S.I.; Firestone, R.A. "Synthesis of cepheids bearing olefinic sulfoxide side chains as potential b-lactamase inhibitors" Bioorg. & Medicinal Chem. Lett. 1996, 6, 1613-1618을 보라.



아칸토산(1) 합성의 완성 및 식 (I), (II) 및 (IIB) 화합물들의 합성을 완성하는데 사용되는 단계들이 도 1에 합성도 2로서 나타나 있다. 라니(Raney) 니켈로써 환원적 탈황화를 거친 후 디엔(42) 및 디에노필(43) 사이의 딜스-알더 시클로첨가 반응은 원하는 입체 화학을 가지는 트리시클릭(tricyclic) 시스템(44)을 생성한다. DIBALH로써 환원시킨 후 화합물 (44)를 Weinerb 아미드로 전환시키면 알데히드(45)를 생성하며, 이는 Wittig 반응에 의하여 올레핀(46)을 생성한다. 결과 알콜을 카르복실산으로 이단계 산화한 후, 화합물 (46)을 불소-유도된 탈실릴화(desilylation)시키는 것은, 적합한 중간체들의 전환에 의하여, 식 (I), (II), 및 (IIB) 화합물들을 제조하는데 사용될 수도 있다.

식 (I) 및 (IA), 그리고 식 (II), (IIA) 및 (IIB)의 화합물들의 합성에 관한 한 중요한 단계는 딜스-알더 반응이다. 이 반응, 그리고 하나 또는 그 이상의 적절히 치환된 디엔 및/또는 디에노필들의 선택 및 사용은 식(II) 화합물의 선택적 합성 또는 식 (IIB) 화합물의 선택적 합성을 가능하게 한다. 예를 들어, 하기의 바람직한 디에노필들이 예컨대, 화합물 (43)과 같은 디에노필, 및 예컨대 도 5, 7, 8, 21 및 23에서 합성도 2, 3, 4, 5 및 6으로서 나타난 바와 같은 피마린(103) 대신 식 (II) 및 (IIB)의 화합물들을 선택적으로 생산하기 위하여 사용될 수 있다. 그와 같은 디에노필들은 이하 식 (III)에 나타난 바와 같은 것들을 포함한다:



(III)

상기 식에서, 번호가 붙여진 R 기들(R_9 , R_{14} 및 R_{15})은 식(IIB)의 화합물들에 대하여 상기와 같이 지정되었으며, 번호가 붙여지지 않은 R 기들은 식(IIB) 화합물들에 대하여 상기에서 지정된 바와 같이 R_1 부터 R_{15} 까지의 것들 중 어느 것이라도 될 수 있다.

또한, 디엔, 예컨대 도 5, 7, 7, 21 및 23 에서 반응 합성도 2, 3, 4, 5 및 6으로서 각각 나타난 바와 같은, 예컨대 화합물 (42) 및 화합물 (112)의 전자적인 형태는 예컨대 pHS 를 디엔에 결합시키는 것과 같은 전자끄는기(electron-withdrawing group) 또는 전자주는기(electron-donating group)의 공유 결합에 의하여 변경될 수도 있다. 여기 예시된 바와 같이, 그와 같은 공유적으로 결합된 전자주는기 또는 전자끄는기는 유입되는 디엔의 배향(orientation)에 영향을 미친다.

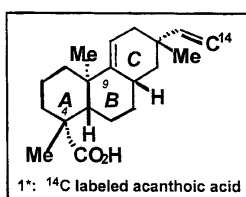
따라서, 본 발명의 한 측면에 따르면, 디엔(42)의 키랄 특성은 그것이 시클로첨가 동안 비대칭성을 유도하기 위하여 사용될 수 있도록 한다. 디엔(42)의 최소화된 모델 시험은, C10 에서의 각(angular) 메틸이 반응의 면 선택에 영향을 주며 또한 디엔의 상부면으로부터 디엔의 보다 효율적인 접근을 가능하게 한다는 것을 나타낸다. 이러한 접근은 식(IIB)의 화합물로 이끄는 첨가생성물(adduct)을 생성시킨다. 이러한 접근은 또한 딜스-알더 반응의 촉매적 비대칭 변형의 개발을 허용한다. 키랄 보조물(chiral auxiliary)들에 대하여 키랄 촉매를 사용하는 것의 장점은 명백하며 최근의 논문들에 잘 문서화되어 있다.

본 발명의 한 바람직한 실시예는 촉매 (49)의 사용에 관한 것인데, 상기 촉매는 카시올(cassiol)의 개선된 비대칭 합성(합성도 3)을 위하여 Corey에 의해 개발되고 적용되었다. Corey, E.J.; Imai, N.; Zhang, H.Y., J.Am. Chem. Soc. 1994, 116, 3611 을 보라. 화합물 (49)는 메타크롤레인(48)에 의한 전자적으로 풍부한 디엔(47)의 딜스-알더 시클로첨가를 가능하게 하며 엔도 첨가생성물을 우수한 수율로 그리고 충분한 이성질체들을 배타적으로(83% 수율, 97%ee) 생산할 수 있도록 하는 것으로 보인다.

우리의 합성법에 대한 상기 방법들의 적용이 도 8에서 합성도 4로 나타나 있다. 촉매 (49)의 사용은 부가적인 융통성을 제공하였으며 화합물 (1)의 전체 합성의 완성을 위해 요구되는 단계들의 총 양을 현저히 감소시켰다.

방사선 표지된 식(I) 화합물들의 합성

식 (I), (II), (IIA) 또는 (IIB) 화합물의 방사선 표지된 샘플이 합성될 수 있으며 이는 제약학적 및 약물속도론적 연구에서 유용할 수 있다. 예를 들어, C14-표지된 메틸렌 탄소를 출발 물질로서 알데히드(52)를 사용하여 (도4의 합성도 4에 나타난 바와 같이) 식(I)의 화합물 상에 끼워 넣는다. Wittig 화학에서 요구되는 C14-표지 생성은, NaHMDS와 같은 염기로 처리한 후 C14-표지된 요오드화메탄 및 트리페닐-포스핀으로부터의 두 단계에서 제조될 수 있다. 메틸에스테르의 염기-유도화된 탈보호에 의해 방사선 표지된 식 (I), (II), (IIA) 및 (IIB)의 화합물이 생성된다.



식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 합성 목표

본 발명의 한 측면은 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 구조를 가지는 새로운 항 염증 약의 규명이다. 합성 중간체들 및 추론적으로 설계한 식(II) 화합물들의 생물학적 스크리닝은 정보를 제공하며 설계에 요구되는 것들을 안내한다.

식(II) 화합물의 유사체들의 합성 및 설계는 다음 목적들에 기초한다: (a) TNF- α 및 IL-1 조절 활성화에 연관되는 식 (II) 화합물들의 최소의 구조적 및 기능적 요구를 정의한다 (최소 약물특이분자단(minimum pharmacophore)); (b) 구조, 특히 최소 약물특이분자단의 R 기들을 바꿈으로써 식 (II) 화합물의 TNF- α 및 IL-1 조절 인자 활성을 증가시킨다 (예를 들어, SAR 연구들 및 분자 인식 실험들); (c) 광친화 표지 연구에 의한 식 (II) 화합물들의 작용 모드를 시험한다; (d) 식(II) 화합물의 용해도 및 막 침투성을 증가시키고 수정한다; (e) 식(II) 화합물들과 선택적 분비 단위들과의 이량체 또는 컨주게이트들을 합성하고 연구한다; (f) 얻어진 생물학적 데이터를 평가함으로써 목표 구조를 재설계하고 수정한다.

신규한 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물의 추론적인 설계에 대한 구체적인 중요성 중에는, 도9에서 나타난 올레아놀산(53)의 A 및 C 고리들의 수정이 항증식(antiproliferative) 및 항염증 활성을 향상시킨다는 보고가 있다는 것이다. Honda, T.,; Rounds, B. V.; Gribble, G.W.; Suh, N.; Wang, Y.; Sporn, M.B. "Design and synthesis of 2-cyano-3,12-dioxolean-1,9-dien-28-oic acid, a novel and highly active inhibitor of nitric oxide production in mouse macrophages" *Biorg. & Medic. Chem. Lett.* 1998, 8, 2711-2714. Suh, N. et al., "A novel synthetic oleanane triterpenoid, 2-cyano-3,12-dioxolean-1,9-dien-28-oic acid, with potent differentiating, antiproliferative and anti-inflammatory activity" *Cancer Res.* 1999, 59, 336-341을 참조하라. 또한 다음과 같은 사실도 알려졌다: (a) 니트릴과 같은 전자끄는 기를 C2 위치에 부착시키면 화합물 (53)(도9)의 생물학적 능력이 증가된다; (b) C 고리에서의 α , β 불포화된 케톤 작용성은 활성의 강한 증가제이다. 이러한 관찰들을 종합하면, 염증성 효소 iNOS(inducible nitric oxide synthase) 및 COX-2 (cyclooxygenase-2)(도9)를 억제함에 있어서 공지의 어떤 트리테르페노이드(triterpenoid) 보다도 500 배 정도 강한 활성을 나타내는 것으로 보이는, 설계된 트리테르페노이드(54)(도9)의 반합성에 이른다.

식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 합성

식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들에 대한 13 단계의 합성(도 4 및 8에서 합성도 1 및 4 로서 각각 나타난 바와 같은)은 효율적이며, 그 자체로서, 그것은 SAR 연구에 유용한 다양한 유사체들의 제조를 가능하게 한다. 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 독특한 트리시클릭 발판의 생물학적 중요성(C8 에피머(epimer)는 적절한 딜스-알더 축매를 사용하여 구성된다). 본 발명의 합성 방법을 통해, 또는 우리의 합성 중간체들의 표준 수정에 의해 쉽게 변경될 수 있는 위치가 도 10에 나타나 있으며, 식(II) 화합물의 대표적인 예들이 도 11에 나타나 있다.

식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 원하는 화학적 발판은, 예컨대 Wang 수지와 같은 고상 지지체 내로 통합될 수도 있다. 이것은 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 종합적인 라이브러리의 손쉬운 구성을 가능하게 한다. 더욱이, 본 발명에 따르면, 바람직한 TNF- α 및 IL-1 조절인자들이 보다 즉각적으로 규명될 수 있고 오늘날 그것을 스크리닝 하는 것은 가능하다.

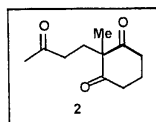
광친화 표지 연구. 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 골격(backbone) 또한 반응성 가교결합기(cross-linker)로써 바람직하게 표지될 수 있으며, 이는 광친화 표지 연구에서 유용하다. 이러한 연구들은 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 생체 내 목표의 규명에 도움을 주고 아칸토산의 작용 모드 및 TNF- α 의 작용에 대한 기본적인 고찰을 제공한다. C19 카르복실산 또는 C15 알데히드(전구체 1)가 적절한 광민감성 시약들(도12의 60 및 61을 보라)과 함께 가교결합 시험을 함에 있어서 유용하다.

식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 이량체 및 컨주게이트들의 합성

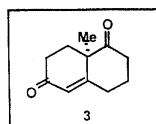
예를 들어 화합물 (62)(n=1)와 같은, 식 (II), (IIA) 및 (IIB) 화합물들의 이량체들이 자연으로부터 분리되었으며, 나아가 텍사메타존-아칸토산 컨주게이트(63)는 암 연구에 있어서 잠재적 의미를 가지는 스테로이드 수용체를 목표로 하는 약에 대한 생물학적으로 흥미있는 결과를 제공한다. Chamy, M.C.; Piovano, M.; Garbarino, J.A.; Miranda, C.; Vicente, G. *Phytochemistry* 1990, 9, 2943-2946을 보라. 이 류의 화합물들에 대한 어떠한 생물학적 연구도 수행되지 않은 반면, 본 발명에 따르면, 식 (II), (IIA) 및 (IIB)의 이량체 유사체들이 평가된다. 합성 아칸토산 또는 화합물 (1)의 생활성 유사체들이 단량체 파트너로서 사용되며 그들의 커플링은 여기 기술된 것을 포함하는 표준 기술들을 사용하여 수행된다.

실험 기술

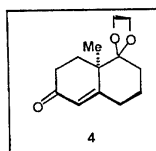
모든 반응은 건조하고, 신선하게 증류된 용매 내 아르곤 분위기 하, 무수 상태(anhydrous conditions)에서 수행되었다. 테트라히드로퓨란(THF) 및 디에틸 에테르(Et₂O)는 나트륨/벤조페논으로부터 증류되었고; 디클로로메탄(CH₂Cl₂), 헥사메틸 포스포르아미드(HMPA), 및 톨루엔은 칼슘 하이드라이드로부터 증류되었으며; 디메틸 포름아미드(DMF)는 칼슘 클로라이드로부터 증류되었다. 수율은, 다르게 언급되지 않는 한, 크로마토그래피적으로 및 스펙트로스코피적으로 (¹H NMR) 균일한 물질을 말한다. 반응은, 가시화제로서 UV 라이트를 사용하고 현상액으로서 7% 에탄올 포스포몰리브드산(phosphomolybdic acid), 또는 p-아니스알데히드 용액 및 열을 사용하는, 0.25 mm E. Merck 실리카겔 평판(60F-254) 상에서 수행되는 박막(thin-layer) 크로마토그래피에 의하여 모니터되었다. E.Merk 실리카겔(60, 입자 크기 0.040-0.063 mm)이 플래쉬(flash) 크로마토그래피용으로 사용되었다. 예비적 박막 크로마토그래피 분리가 0.025 또는 0.50 mm E.Meck 실리카 평판(60F-254) 상에서 수행되었다. NMR 스펙트라는 Varian 400 및/또는 500 Mhz 기기 상에 기록되었고 내부 기준으로 잔류 중수소화되지 않은 용매를 사용하여 보정되었다. 다음 약어들이 다중성을 설명하기 위하여 사용되었다: s=단일선(singlet); d=이중선(doublet); t=삼중선(triplet); q=오중선(quartet); m=다중선(multiplet), b=넓음(broad). IR 스펙트라는 Nicolet Avatar 320 FT-IR 스펙트로미터 상에 기록되었다. 광학적 회전은 Perkin Elmer 241 폴라리미터에 기록되었다. 고분해능 질량 스펙트라(HRMS)는 화학적 이온화(CI: Chemical ionization) 상태 하에서 VG 7070 HS 질량 스펙트로미터 상에 기록되거나 또는 고속 원자 충격(FAB: Fast atom bombardment) 상태 하에서 VG ZAB-ZSE 질량 스펙트로미터 상에 기록되었다.



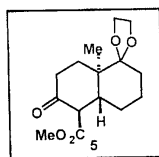
트리케톤 2. 에틸 아세테이트(500ml) 내의 디케톤(1) 용액(50g, 0.40ml)을 트리에틸아민(72ml, 0.52몰)과 메틸 비닐 케톤(36ml, 0.44몰)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 10시간 동안 환류시킨 후, 25℃까지 냉각시켰다. 압력 하에 용매를 제거하고, 결과 조(crude) 물질을 바로 크로마토그래피(헥산 내 10-40% 에테르)에 적용하여 케톤(2)(0.61g, 0.31 몰, 78%)를 얻었다. **2:** 무색 오일; R_f = 0.25(실리카, 헥산 내 50% 에테르); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.75-2.59(m, 4H), 2.34(t, 2H, J=7.2 Hz), 2.10(s, 3H), 2.07-2.05(m, 3H), 1.98-1.94(m, 1H), 1.24(s, 3H).



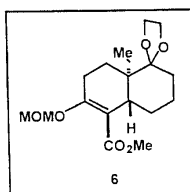
빌랜드-미셔(Wieland-Miescher) 케톤(3). 디메틸 설폭시드(400ml) 내 케톤(2)의 용액(61g, 0.31몰)을 미세하게 간 D-프롤린(1.7g, 0.01몰)으로 처리하였다. 상기 용액을 25℃에서 4일 동안 교반한 후, 40℃에서 1 일 더 교반하였다. 결과 자주색(purple) 용액을 25℃까지 냉각하고, 물(300ml) 및 염수(100ml)로 희석한 후, 분별깔대기에 쏟아 부었다. 상기 혼합물을 에틸 에테르(3 x 800 ml)로 추출하였다. 유기층을 농축하여(건조시키지 않으면서) 크로마토그래피(헥산 내 10-40% 에테르)에 적용하여 59g의 붉은빛이 도는 보라색의 조(crude) 오일을 얻었다. 상기 물질을 다시 크로마토그래피(헥산 내 10-40% 에테르)에 적용하고 농축하여 57g의 노란색 오일을 얻었다. 상기 오일을 에틸 에테르(400ml)에 녹이고 4℃에서 30분간 유지한 후, 에테르의 상부에 헥산층(100ml)을 첨가하였다. 상기 용액에 몇 개의 결정들을 뿌린 후 냉동기(-28℃)에 밤새 두었다. 결과 결정들을 여과에 의해 수집하고, 얼음으로 식힌 헥산(2 x 100 ml)으로 행군 후, 압력 하에 건조시켰다. 모액(mother liquor)을 농축하여 또다른 결정을 얻었는데, 상기 결정들을 조합하여 빌랜드-미셔 케톤(3)(43g, 0.24몰, 78%)을 얻었다. **3:** 갈색 결정; R_f = 0.25(실리카, 헥산 내 50% 에테르); [α]_D²⁵: -80.0(c=1, C₆H₆); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.85(s, 1H), 2.72-2.66(m, 2H), 2.51-2.42(m, 4H), 2.14-2.10(m, 3H), 1.17-1.68(m, 1H), 1.44(s, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 210.7, 198.0, 165.6, 125.7, 50.6, 37.7, 33.7, 31.8, 29.7, 23.4, 23.0.



아세탈 4. 벤젠(700ml) 내 케톤(3)(43g, 0.24 몰) 용액을 p-톨루엔설폰산(4.6g, 0.024 몰) 및 에틸렌 글리콜(15ml, 0.27 몰)로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 딥-스탁(Dean-Stark) 장치 및 콘덴서(condenser)를 사용하여 120℃에서 환류시켰다. 딥-스탁 장치 내에 수집되는 물이 멈추어 반응이 완결되었다(약 4 시간). 더 오랜 시간 동안 반응을 유지시키면, 반응 혼합물은 검어지고 전체 수율이 낮아지는 경향이 있다. 상기 반응물을 25℃까지 냉각시키고, 트리에틸아민(5ml, 0.036 몰)을 이용하여 반응을 종결시킨 후, 물(300ml) 및 포화 나트륨 바이카르보네이트(200ml)를 함유하는 분별깔대기에 쏟아 부었다. 결과 혼합물은 그 후 에테르(3 x 800 ml)로 추출시켰다. 유기층을 수집하고 MgSO₄ 위에서 건조시키고 농축시킨 후 크로마토그래피(헥산 내 10-40% 에테르)에 적용하여 아세탈(4)(48g, 0.22 몰, 90%)을 얻었다. **4:** 황색 오일; $R_f = 0.30$ (실리카, 헥산 내 50% 에테르); $[\alpha]^{25}_D: -77(c=1, C_6H_6)$; IR(필름) ν_{max} 2943, 2790, 1667, 1450, 1325, 1250; 1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 5.80(s, 1H), 3.98-3.93(m, 4H), 2.43-2.35(m, 3H), 2.34-2.20(m, 3H), 1.94-1.82(m, 1H), 1.78-1.60(m, 3H), 1.34(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 198.9, 167.5, 125.5, 112.2, 65.4, 65.1, 45.1, 34.0, 31.5, 30.1, 26.9, 21.8, 20.6.

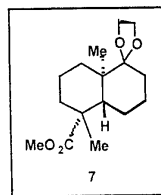


케토에스테르 5. 액체 암모니아(400ml) 내 리튬(0.72g, 0.10몰) 용액에, -78℃에서, 에테르(40ml) 내 삼차-부틸 알콜(3.7ml, 0.045몰) 및 아세탈(4)(10g, 0.045몰)의 용액을 적가(dropwise) 처리하였다. 결과 푸른색의 혼합물을, 15 분 동안 환류시켜 교반 및 데워지도록(-33℃) 한 후, 다시 -78℃까지 냉각시켰다. 충분한량의 이소프렌(대략 8ml)을 적가하여 상기 반응 혼합물의 잔여 푸른 색이 없어지도록 하였다. 상기 반응물을 그 후 수조(50℃)에서 데우고, 암모니아가 건조 질소 스트림 하에서 재빨리 증발하도록 하였다. 남아 있는 에테르는 압력 하에 제거되어 흰색의 포말을 남겼다. 고진공 하에서 5 분 동안 더 둔 후 질소 분위기를 재충전하고, 상기 리튬 에놀레이트를 건조 에테르(150ml)에 띄워 -78℃까지 냉각시켰다. 그 후 메틸 시아노포르메이트(4.0ml, 0.050 몰)를 첨가하고, 반응물을 40 분 동안 -78℃에서 교반하였다. 반응물을 0℃까지 데운 후 1 시간 더 교반하였다. 물(300ml)과 에테르(200ml)를 첨가하고, 상기 혼합물을 포화 염화나트륨(100ml)을 함유하는 분별깔대기에 쏟아 부었다. 유기층을 분리한 후, 수상(aqueous phase)을 에테르(2 x 400 ml)로 추출하였다. 모아진 유기층들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 농축시킨 후, 크로마토그래피(헥산 내 10-40%)에 적용하여 케토에스테르(5)(7.0g, 0.025몰, 55%)를 얻었다. **5:** 백색 분말 침전; $R_f = 0.40$ (실리카, 헥산 내 50% 에테르); $[\alpha]^{25}_D: -2.9(c=1, C_6H_6)$; IR(필름) ν_{max} 2943, 1746, 1700; 1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 4.00-3.96(m, 2H), 3.95-3.86(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.23(d, 1H, J=13.2 Hz), 2.50-2.42(m, 3H), 2.05-1.92(m, 1H), 1.79-1.50(m, 5H), 1.32-1.28(m, 2H), 1.21(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 205.4, 170.0, 111.9, 65.2, 65.1, 59.9, 52.0, 43.7, 41.6, 37.5, 30.3, 29.8, 26.2, 22.5, 14.0; HRMS, calcd for C₁₅H₂₂O₅(M+ Na⁺) 305.1359, found 305.1354.

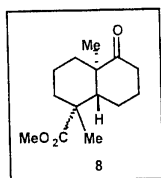


에스테르 6. HMPA(50ml) 내 케토에스테르(5)(7.0g, 0.025 몰)의 용액에 수산화나트륨(0.71g, 0.030 몰)을 첨가하였다. 25℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 결과 황갈색 반응 혼합물을 클로로메틸 메틸 에테르(2.3ml, 0.030 몰)로써 반응을 종결시킨 후, 25℃에서 2 시간 동안 더 교반하였다. 결과 흰빛이 도는 노란색 혼합물을 얼음물(100ml), 포화 나트륨 바이카르보네이트(50ml), 및 에테르(200ml)를 함유하는 분별깔대기 내로 쏟아 부었다. 층들을 분리한 후, 수층을 에테르(3 x 200 ml)로 추출하였다. 수집된 에테르 추출물들을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시킨 후, 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 10-40% 에테르)에 적용하여 에스테르(6)(7.7g, 0.024 몰, 95%)를 얻었다. **6:** 황색 오일; $R_f = 0.45$ (실리카, 헥산 내 50% 에테르); $[\alpha]^{25}_D: +26.3(c=1, C_6H_6)$; IR(필름) ν_{max} 2951, 1728, 1690, 1430, 1170; 1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ

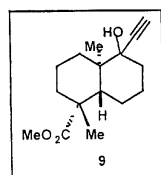
4.89(dd, 2H, J=22.8, 6.4 Hz), 3.93-3.91(m, 2H), 3.90-3.84(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.40(s, 3H), 2.72-2.68(m, 1H), 2.24(bs, 2H), 1.80-1.42(m, 4H), 1.37-1.15(m, 2H), 0.960(s, 3H), 0.95-0.80(m, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 150.5, 115.8, 112.1, 93.0, 65.2, 65.1, 56.3, 51.3, 40.7, 40.3, 30.3, 26.4, 23.6, 22.9, 22.3, 13.9; HRMS, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_6(\text{M} + \text{Na}^+)$ 349.1622, found 349.1621.



아세탈 7. 액체 암모니아(400ml) 내 리튬(1.1g, 0.17 몰) 용액에, -78°C 에서, 1,2-DME(30ml) 내 에스테르(6)(7.7g, 0.024 몰) 용액을 적가 처리하였다. 푸른색의 반응 혼합물을 20 분 동안 환류시켜 교반 및 데워지도록(-33°C) 하였다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 다시 -78°C 까지 냉각시키고, 과량의 요오드화메탄(15ml, 0.24 몰)으로 반응을 즉각 종결시켰다. 결과 백색의 슬러리를 1 시간 동안 환류시켜 교반 및 데워지도록(-33°C) 한 후, 반응물을 수조(50°C)에서 한 시간 동안 교반하면서 데움으로써 암모니아가 증발하도록 하였다. 상기 반응 혼합물을 물(100ml), 나트륨 바이카르보네이트(100ml) 및 에테르(200ml)로써 반응을 종결시키고 분별깔대기에 쏟아 부었다. 층들을 분리시킨 후, 수층을 에테르(3×200 ml)로 추출하였다. 모아진 에테르 추출물들을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시킨 후, 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 10-30%)에 적용하여 아세탈(7)을 얻었다(4.1g, 0.014 몰, 61%). **7:** 반결정성 황색 오일; $R_f = 0.80$ (실리카, 헥산 내 50% 에테르); $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: +16.9($c=10$, C_6H_6); IR(필름) ν_{max} 2934, 1728, 1466, 1379, 1283, 1125, 942; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.95-3.80(m, 4H), 3.64(s, 3H), 2.17-2.15(m, 1H), 1.84-1.37(m, 11H), 1.16(s, 3H), 1.05-1.00(m, 1H), 0.87(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 177.7, 112.9, 65.2, 64.9, 51.2, 44.0, 43.7, 38.1, 30.7, 30.3, 28.8, 23.4, 19.1, 14.7; HRMS, calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4(\text{M} + \text{H}^+)$ 283.1904, found 283.1904.

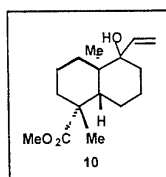


케톤 8. THF(50ml) 내 아세탈(7)(7.41g, 0.014 몰) 용액에, 25°C 에서 교반하면서, 1M 염산(대략 15ml)을 적가 처리하였다. 반응을 박막 크로마토그래피로 모니터하였고, 출발 물질이 없어졌을 때 나트륨 바이카르보네이트(30ml)로써 중화시켰다. 결과 혼합물을 물(100ml) 및 에테르(100ml)를 함유하는 분별깔대기에 쏟아 부었다. 층들을 분리한 후, 수층을 에테르(3×100 ml)로 추출하였다. 모아진 에테르 추출물들을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시킨 후, 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 10-20%)에 적용시켜 케톤(8)(3.3g, 0.014 몰, 95%)을 얻었다. **8:** 백색 결정; $R_f = 0.70$ (실리카, 헥산 내 50% 에테르); $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: +3.5($c=1.0$, C_6H_6); IR(필름) ν_{max} 2934, 1728, 1449, 1239, 1143, 1095, 985; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.62(s, 3H), 2.55-2.45(m, 1H), 2.92-1.95(m, 5H), 1.8-1.6(m, 2H), 1.50-1.30(m, 4H), 1.14(s, 3H), 0.98-0.96(m, 1H), 0.90(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 214.8, 177.0, 54.4, 51.3, 49.3, 44.2, 37.9, 37.7, 33.1, 28.6, 26.4, 22.8, 18.8, 17.0; HRMS, calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3(\text{M} + \text{Na}^+)$ 261.1461, found 261.1482.

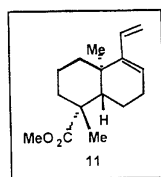


알킨 9. 에테르(50ml) 내 케톤(8)(2.0g, 8.3mmol) 용액을 리튬 아세틸리드(0.40g, 13mmol)로 처리하였다. 상기 반응물을 25℃에서 1 시간 동안 교반한 후 나트륨 바이카르보네이트(20ml) 및 물(30ml)로 반응을 종결시켰다. 반응물을 분별깔대기에 쏟아 붓고 층들을 분리하였다. 수층을 에테르(3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기층들을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시킨 후, 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 10-30%)에 적용하여 알킨(9)(2.0g, 7.6mmol, 90%)을 얻었다. **9:** 백색 고체; $R_f = 0.65$ (실리카, 헥산 내 50% 에테르); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 3.64(s, 3H), 2.56(s, 1H), 2.18-2.10(m, 1H), 1.92-1.40(m, 12H), 1.18(s, 3H), 1.17-1.01(m, 1H), 0.81(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) 177.6, 86.8, 76.5, 75.0, 51.2, 50.5, 43.9, 52.5, 37.9, 35.3, 33.4, 28.8, 23.5, 22.5, 19.1, 11.5; HRMS,

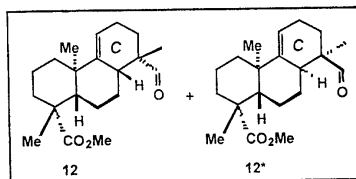
calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ ($\text{M} + \text{H}^+ - \text{H}_2\text{O}$) 247.1693, found 247.1697.



알켄 10. 1,4 디옥산(20ml) 및 피리딘(2ml) 내의 알킨(9)(0.50g, 1.9mmol)을 린들러(Lindlar) 촉매(100mg)로 처리하였다. 혼합물을 압력(30lbs/in²) 하에 7분 동안 수소화하였다. 그 후 반응 혼합물을 에테르(10 ml)로 희석하고, 셀라이트(celite) 패드를 통해 여과시키고, 에테르(2x 50 ml)로 씻었다. 용매를 감압 하에 증발시켜 알켄(10)(0.48g, 1.8mmol, 95%)을 얻었다. **10:** 무색 오일; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 6.58(dd, 1H), 5.39(d, 1H), 5.14(d, 1H), 3.64(s, 3H), 2.20-2.11(m, 2H), 1.93-1.65(m, 4H), 1.61(s, 2H), 1.52-1.25(m, 4H), 1.19(s, 3H), 1.17-0.90(m, 2H), 0.89(s, 3H)



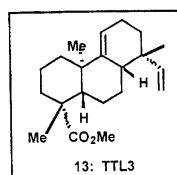
디엔 11. 벤젠(80ml) 및 THF(20ml) 내 알켄(10)(0.48g, 1.8mmol)을 보론 트리플루오라이드 에테레이트(1ml, 7.9mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 100℃에서 5 시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 반응 혼합물을 1N NaOH(1ml, 26mmol)로 반응 종결시키고, 반응 혼합물을 물(100ml) 및 에테르(100ml)를 함유하는 분별깔대기 내로 쏟아 부었다. 층들을 분리한 후, 수층을 에테르(3 x 100 ml)로 추출하였다. 유기층들을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시킨 후, 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 5% 에테르)에 적용시켜 디엔(11)(0.42g, 1.7mmol, 95%)을 얻었다. **11:** 무색 오일; $R_f = 0.95$ (실리카, 헥산 내 50% 에테르); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 6.26-6.23(dd, 1H), 5.70(s, 1H), 5.253(d, 1H, $J=19.2$ Hz), 4.91(d, 1H, $J=12.8$ Hz), 3.64(s, 3H), 2.22-2.12(m, 2H), 2.10-1.94(m, 2H), 1.92-1.67(m, 3H), 1.60-1.44(m, 3H), 1.378(d, 1H, $J=13.6$), 1.21(s, 1H), 1.19-1.00(m, 2H), 0.86(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 177.7, 146.7, 136.1, 121.9, 113.3, 53.0, 51.2, 43.9, 38.0, 37.9, 37.4, 28.5, 27.8, 20.5, 19.5, 18.3.



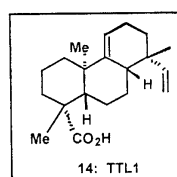
알데히드 12. 메타크롤레인(0.5ml, 5.2 mmol) 및 디엔(11)(0.1g, 0.40 mmol)의 용액을 25℃, 니트(neat) 상태에서, 8 시간 동안 교반시켰다. 그 후, 감압 하에 과량의 메타크롤레인을 제거하였다. 조(crude) 생성물을 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 10-20% 에테르)에 적용하여 부분입체이성질체(diastereomer)의 혼합물(C13 에서 3:1-4:1의 비율)로서 알데히드

(12) 및 (12*)(0.13g, 0.40 mmol, 100%)를 얻었다. **12** 및 **12***: 무색 오일; $R_f = 0.55$ (실리카, 헥산 내 25% 에테르); 12: IR(필름) ν_{\max} 3441, 2936, 1726, 1451, 1233, 1152; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 9.70(s, 1H), 5.58(m, 1H), 3.62(s, 3H), 2.38-2.25(m, 1H), 2.21-2.18(m, 1H), 2.17-1.98(m, 4H), 1.96-1.62(m, 6H), 1.61-1.58(m, 1H), 1.57-1.43(m, 2H), 1.40-1.23(m, 1H), 1.17(s, 3H), 1.04(s, 3H), 0.92(s, 3H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 207.6, 177.7, 148.3, 188.6, 51.3, 47.8, 47.0, 44.2, 41.2, 39.3, 38.8, 38.1, 29.5, 28.4, 22.9, 22.5, 21.8, 20.6, 20.5, 19.7; **12***: $[\alpha]_{25}^D: +36.8$ ($c=0.7$, C_6H_6); IR(필름) ν_{\max} 3441, 2936, 1726, 1451, 1233, 1152; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 9.64(s, 1H), 5.42(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.29-2.10(m, 4H), 2.09-1.84(m, 4H), 1.81-1.77(m, 2H), 1.75-1.63(m, 2H), 1.62-1.58(m, 2H), 1.57-1.45(m, 1H), 1.43(s, 1H), 1.13(s, 3H), 1.03(s, 3H), 0.87(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 207.3, 177.5, 147.4, 114.6, 55.8, 51.3, 47.3, 44.5, 40.7, 40.4, 38.4, 37.5, 31.5, 28.6, 25.0, 24.2, 21.9, 19.9, 19.6, 18.7.

부분입체이성질체 알데히드를 정제하기 위한 바람직한 방법은, MeOH 내 나트륨 보로하이드라이드로써 그들을 환원시킨 후 알콜을 분리한다. 주 화합물(상부 부분입체이성질체)은 그 후 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼야이오디난(periodinane)을 처리하여 원하는 알데히드(12)로 산화될 수 있다.



알켄 13 (TTL3). THF(40ml) 내 (메틸)-트리페닐-포스포늄 브로마이드 (357mg, 1.0mmol) 용액을 THF(0.86ml, 0.86 mmol) 내 1M NaHMDS 로써 처리하였다. 결과 노란색의 혼합물을 25℃에서 30 분간 교반하였다. 상기 시간 후, THF (10ml) 내 알데히드(12)(91mg, 0.29 mmol)의 용액을 캐눌러(cannula)를 통하여 반응물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 8 시간 동안 교반한 후, 나트륨 바이카르보네이트(30ml) 및 물(20ml)로써 반응을 종결시켰다. 상기 혼합물을 에테르(50ml)를 포함하는 분별깔대기 내에 쏟아 부었다. 층들을 분리한 후, 수층을 에테르(3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기층들을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고 농축시킨 후, 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 10%)에 적용하여 알켄(13)(84mg, 0.28 mmol, 97%)을 얻었다. 13: 무색 오일; $R_f = 0.75$ (실리카, 헥산 내 25% 에테르); **13**: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 5.96dd, 1H, $J=16.8, 11.6\text{Hz}$), 5.50(m, 1H), 4.98(m, 2H), 3.62(s, 3H), 2.20-2.11(m, 1H), 2.10-1.91(m, 4H), 1.90-1.70(m, 4H), 1.69-1.51(m, 3H), 1.50-1.38(m, 3H), 1.36-1.24(m, 1H), 1.17(s, 3H), 1.04(s, 3H), 0.90(s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 149.1, 143.8, 117.9, 111.7, 51.2, 47.7, 44.4, 41.4, 41.2, 38.9, 38.3, 37.7, 34.8, 30.4, 28.4, 24.8, 23.1, 22.3, 22.2, 20.6, 19.8.



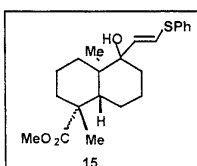
산 14 (TTL1). 디메틸 술폭시드(20ml) 내 알켄(13)(84 mg, 0.28 mmol) 용액을 LiBr(121 mg, 1.4 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 180℃에서 2 일 동안 환류시켰다. 냉각 후, 상기 반응물을 물(30ml)로 희석하고 에테르(3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기층들을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시킨 후, 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 30% 에테르)에 적용하여 카르복실산(14)(TTL1)(78mg, 0.26 mmol)을 얻었다. **14**: 백색 고체; $R_f = 0.30$ (실리카, 헥산 내 30% 에테르); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 5.96(dd, 1H, $J=14.4, 9.6\text{Hz}$), 5.52(m, 1H), 4.98-4.95(m, 2H), 2.20-1.72(m, 10H), 1.64-1.58(m, 3H), 1.57-1.37(m, 4H), 1.22(s, 3H), 1.04(s, 3H), 0.99(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 182.9, 149.3, 143.9, 118.1, 111.9, 47.5, 44.2, 41.3, 41.2, 38.9, 38.0, 37.6, 34.8, 28.4, 24.7, 23.0, 22.4, 21.9, 20.3, 19.5.

$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ 의 제조

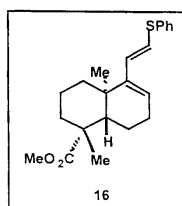
트리페닐포스핀(0.16g, 0.61 mmol)을 15ml 반응 플라스크에 넣고 25℃, 진공 하에서 밤새 건조시켰다. 이 플라스크에 2ml의 THF(진공 하에 건조되고 탈기된)를 첨가한 후 1ml 의 THF 에 녹인 $^{14}\text{CH}_3\text{I}$ (50 mCi, 53 mCi/mmol, 0.9 mmol)를 첨가하고, 상기 반응물을 아르곤 하에서 24 시간 동안 교반하였다. 그 후 칼륨 헥사메틸디실릴아미드(2.5ml, 1.25 mmol, 톨루엔 내 0.5 M)를 첨가하고, 적황색의 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반하였다.

$\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ 를 사용한 비티그(Wittig) 반응

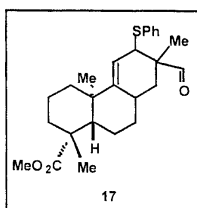
상기 혼합물을 -78℃에서 냉각시키고, 건조 THF(1.5ml) 내 알데히드(12)(63 mg, 0.2 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 25℃까지 천천히 온도가 상승하도록 두고 8 시간 동안 교반한 후, 나트륨 바이카르보네이트(10ml) 및 물(10ml)로써 반응을 종결시켰다. 상기 혼합물을 에테르(3 x 50 ml)로 추출하고, 유기층을 모아 MgSO_4 상에서 건조시키고, 농축시킨 후, 실리카겔 위로 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 10%)에 적용하여 알켄(13)을 얻었다.



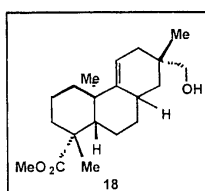
알콜 15. 크실렌(25ml) 내 알킨(9)(1.10g, 4.2 mmol), 트리페놀(1.37g, 12.4 mmol) 및 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (AIBN, 34.5 mg, 0.21 mmol) 용액을 110℃에서 (아르곤 하에) 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃까지 냉각한 후, 수성 포화 나트륨 바이카르보네이트(50ml)로 반응을 종결시켰다. 유기층을 에틸 에테르(3 x 50 ml)로 추출한 후 수집하여 건조시키고(MgSO_4) 농축하여, 잔류물을 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 2-5% 에틸 에테르)에 적용하여 알콜 (15)(1.35g, 3.6 mmol, 85.7%)을 얻었다. **15:** 무색 액체; $R_f = 0.51$ (실리카, 헥산 내 5% 에틸에테르); $[\alpha]^{25}_D: +24.20$ ($c=1.0$, 벤젠); IR(필름) ν_{max} 2946.8, 1724.5, 1472.6, 1438.4, 1153.5, 740.0, 690.9; ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.60(m, 5H), 5.23(d, 1H, $J=10.5$ Hz), 5.12(d, 1H, $J=10.0$ Hz), 3.62(s, 3H), 2.08-2.24(m, 2H), 1.16-1.92(m, 9H), 1.09(s, 3H), 0.86-1.02(m, 2H), 0.68(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 177.8, 151.7, 133.9, 133.7, 128.8, 127.9, 118.2, 54.9, 53.5, 51.1, 44.3, 40.4, 38.1, 37.3, 28.7, 27.7, 25.5, 23.5, 19.5, 18.5.



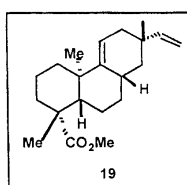
디엔 16. 헥사메틸 포스포르아미드(HMPA, 10ml) 내 알콜(15)(1.10g, 2.94 mmol)의 용액에 포르포러스 옥시클로라이드 (0.50g, 3.3 mmol)를 적가 첨가하고, 상기 혼합물을 25℃에서 맑아질 때까지 교반하였다. 그 후 피리딘(0.26ml, 3.23 mmol)을 첨가하고, 반응물을 150℃ (아르곤 하에서) 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃까지 냉각하고, 수성 포화 나트륨 바이카르보네이트(50ml)로 반응 종결시켰다. 유기층을 에틸 에테르(3 x 60 ml)로 추출한 후 수집하고 건조시켜(MgSO_4) 농축시킨 후, 잔여물을 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 2-5% 에틸 에테르)에 적용하여 디엔(16)(0.85 g, 2.38 mmol, 81%)을 얻었다. **16:** 무색 액체; $R_f = 0.60$ (실리카, 헥산 내 5% 에틸에테르); $[\alpha]^{25}_D: -17.30$ ($c=1.08$, 벤젠); IR(필름) ν_{max} 2957.0, 1726.6, 1581.6, 1478.3, 1439.0, 1234.7, 1190.8, 1094.8, 1024.4, 739.1; ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.60(m, 5H), 6.43(d, 1H, $J=15.0$ Hz), 6.36(d, 1H, $J=14.5$ Hz), 5.72(m, 1H), 3.64(s, 3H), 1.48-2.32 (m, 10H), 1.43(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.05(m, 1H), 0.88(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 177.9, 133.7, 129.1, 128.9, 128.6, 127.5, 126.2, 123.4, 120.9, 52.8, 51.1, 43.7, 37.7, 37.3, 30.2, 28.3, 27.7, 20.1, 19.3, 18.3.



알데히드 17. 디클로로메탄(5ml) 내 디엔(16)(0.51g, 1.43 mmol) 및 메타크롤레인(0.30g, 4.30 mmol)의 용액에, -20°C , 아르곤 하에서, 주석(IV) 클로라이드(디클로로메탄 내 1M 용액 0.29ml, 0.29 mmol)를 적가 첨가하였다. 결과 혼합물을 1 시간 이내에 0°C 까지 데우고, 0°C 에서 18 시간 동안 교반하였다. 수성 포화 나트륨 바이카르보네이트(15ml)로써 반응을 종결시킨 후, 유기층을 에틸 에테르(3 x 20 ml)로 추출하였다. 모아진 유기층을 건조시키고(MgSO_4) 농축시킨 후, 잔여물을 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 10-15% 에틸 에테르)에 적용하여 알데히드(17)(0.51g, 1.19 mmol, 83.7%)를 얻었다. **4:** 무색 액체; $R_f = 0.48$ (실리카, 헥산 내 10% 에틸에테르); $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: +30.0($c=1.13$, 벤젠); IR(필름) ν_{max} 2930.8, 2871.4, 1724.9, 1458.4, 1226.4, 1149.8; ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 9.51(s, 1H), 7.20-7.60(m, 5H), 5.57(m, 1H), 3.65(s, 3H), 1.20-2.32(m, 15H), 1.17(s, 3H), 1.05(s, 3H), 0.91(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 203.6, 177.9, 153.7, 133.6, 133.5, 128.9, 127.8, 117.1, 51.3, 49.1, 47.7, 44.2, 41.6, 38.7, 38.1, 31.2, 28.3, 27.8, 26.9, 21.7, 20.2, 19.3, 18.6.

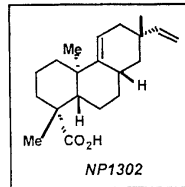


알콜 18. 무수 에탄올(5ml) 내 알데히드(17)(0.50g, 1.17 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(50mg, 1.32 mmol)를 조금씩 첨가하고, 상기 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 그 후 수성 포화 나트륨 바이카르보네이트(10ml)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 에테르(3 x 20 ml)로 추출하였다. 유기층을 수집하고 건조시켜(MgSO_4) 농축시켰다. 잔여물을 테트라히드로퓨란(5ml)에 재용해시킨 후, 아르곤 하, 65°C 에서 10 분 동안, 과량의 라니 니켈로 처리하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 건조시키고(MgSO_4) 농축시킨 후, 잔여물을 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 2-5% 에틸 에테르)에 적용하여 주 화합물로서 알콜(18)(0.21g, 0.65 mmol, 전체 수율 56.1%. 주: 상기 두 반응의 전체 수율은 91% 였다)을 얻었다. **18:** 무색 액체; $R_f = 0.39$ (실리카, 헥산 내 30% 에틸에테르); $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$: -6.70($c=1.0$, 벤젠); IR(필름) ν_{max} 3436.8, 2929.0, 2872.2, 1728.1, 1433.9, 1260.6, 1029.7, 801.6; ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 5.37(m, 1H), 3.62(s, 3H), 2.28(bs, 1H), 2.06-2.20(m, 2H), 1.20-2.00(m, 12H), 1.16(s, 3H), 0.99(m, 1H), 0.86(s, 3H), 0.84(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 178.2, 150.4, 116.4, 73.6, 51.2, 47.9, 44.2, 41.9, 38.8, 38.2, 34.3, 33.9, 28.3, 28.2, 27.8, 22.1, 20.3, 20.1, 18.9.



알켄 19. 디클로로메탄(2ml) 내 알콜(18)(20.0 mg, 0.062 mmol)의 용액에 데스-마틴 피아이오디난(35 mg, 0.08 mmol)을 조금씩 첨가하고, 혼합물을 25°C 에서 30 분 동안 교반하였다. 수성 포화 나트륨 바이카르보네이트(5ml)로써 반응을 종결시킨 후 에틸 에테르(3 x 10 ml)로 추출하였다. 유기층을 모아 건조시키고(MgSO_4) 농축시켰다. 잔여물을 테트라히드로퓨란(0.5ml)에 재용해시키고, 아르곤 하에서, THF(1.5ml) 내 나트륨 비스(트리메틸실릴) 아미드(THF 내 1.0 M, 0.14ml) 및 (메틸)트리페닐-포스포늄 브로마이드(60 mg, 0.17 mmol)의 황색 현탁액에 첨가하였다. 25°C 에서 18 시간 동안 교반

한 후, 혼합물을 수성 포화 나트륨 바이카르보네이트(5ml)로 희석하고, 에틸 에테르(3 x 10 ml)로 추출하였다. 유기층을 모아 건조시키고(MgSO_4) 농축시킨 후, 잔여물을 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 2-5% 에틸 에테르)에 적용하여 알켄 (19)(16.8mg, 0.05 mmol, 두 단계 반응에 대한 전체 수율은 86% 이다)을 얻었다. **19**: 무색 액체; $R_f = 0.74$ (실리카, 헥산 내 5% 에틸에테르); $[\alpha]^{25}_D$: -14.40($c=0.50$, 벤젠); IR(필름) ν_{max} 2925.5, 2873.4, 1726.8, 1637.7, 1460.7, 1376.8, 1225.1, 1150.4, 997.8, 908.7; ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 5.82(dd, 1H), 5.39(m, 1H), 4.85-4.94(dd, 2H), 3.64(s, 3H), 2.30(bs, 1H), 2.14(m, 1H), 2.02(m, 1H), 1.80-1.98(m, 2H), 1.68-1.80(m, 2H), 1.20-1.68(m, 7H), 1.18(s, 3H), 0.96-1.08(m, 2H), 0.95(s, 3H), 0.88(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 178.3, 150.4, 125.6, 116.6, 109.2, 51.2, 47.9, 44.3, 41.9, 41.8, 38.3, 38.2, 37.4, 34.8, 30.2, 29.6, 28.6, 28.4, 27.8, 22.1, 20.4, 19.0.



식(I)의 화합물. N,N-디메틸포름아미드(2 ml) 내 알켄(19)(16.8 mg, 0.05 mmol)의 용액에 리튬 브로마이드(5.0 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 190℃에서 1 시간 동안 환류시켰다. 그 후 용 혼합물을 25℃까지 냉각시키고, H₂O(5ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3 x 10 ml)로 추출하였다. 유기층을 수집하고 건조시키고(MgSO_4) 농축시킨 후, 잔여물을 크로마토그래피(실리카, 헥산 내 15-20% 에틸 에테르)에 적용하여 식(I)의 화합물(14.9mg, 0.05mmol, 92.6%)을 얻었다.

식(I)의 화합물은 무색 액체이며; $R_f = 0.20$ (실리카, 헥산 내 30% 에틸에테르); $[\alpha]^{25}_D$: -6.0($c=0.33$, 벤젠); IR(필름) ν_{max} 3080.6, 2928.9, 2857.6, 1693.6, 1638.2, 1464.7, 1413.8, 1376.4, 1263.1, 1179.3, 1095.9, 1027.5, 999.2, 909.2, 801.7; ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 5.82(dd, 1H), 5.40(m, 1H), 4.85-4.95(dd, 2H), 2.30(bs, 1H), 2.16(m, 1H), 2.02(m, 1H), 1.80-1.98(m, 2H), 1.70-1.84(m, 2H), 1.10-1.70(m, 7H), 1.24(s, 3H), 1.00-1.10(m, 2H), 0.99(s, 3H), 0.95(s, 3H); ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 150.3, 149.9, 116.7, 109.2, 47.9, 41.8, 41.7, 38.3, 38.2, 37.4, 34.8, 31.8, 28.6, 28.5, 27.7, 22.6, 22.4, 22.1, 20.3, 18.9 이다.

본 발명을 이용하는 방법

본 발명의 일부로서 상기에서 기술된 시험관 내 및 생체 내의 방법들 또한 TNF- α 및 IL-1 조절인자의 선택성을 확립한다. 화학 물질들이 광범위한 생물학적 과정들을 조절할 수 있거나 또는 선택적이라는 사실을 알 수 있다. 본 발명에 기초한 세포의 패널(panel)들은 후보 조절인자의 선택성을 결정하기 위하여 사용될 수 있다. 선택성은, 예컨대, 화학치료법의 분야에서 명확한데, 여기서 화학물질의 선택성은, 암 세포에는 독성이나 암 세포가 아닌 세포에 대해서는 독성이 아닌 것이 분명히 바람직하다. 선택적인 조절인자들은 바람직한데, 그 이유는 그들이 임상 세팅에서 보다 적은 부작용을 갖기 때문이다. 후보 조절인자의 선택성은 다양한 세포 경로 및 민감성을 나타내는 세포주들 상에서 조절인자의 효과 및 독성을 시험함으로써, 시험관 내에서 확립될 수 있다. 이러한 시험관 내 독성 연구로부터 얻어지는 자료들은 후보 조절인자의 독성, 효과, 및 선택성을 결정하기 위하여, 허용되는 동물 모델 연구 및 인간 임상 시험을 비롯한 동물 모델로 확장될 수 있다.

본 발명은 또한 본 발명의 방법에 따라 제조되는, 보관 및 이어 투여를 위하여 준비되는 제약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 제약학적 조성물 내의 조성물들까지 포함하는데, 상기 조성물은 제약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제 내에 제약학적 효과량의 상기에서 개시된 생성물들을 포함한다. 치료적 사용을 위한 허용 가능한 담체 또는 희석제들은 제약학 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985)에 기재되어 있다. 보존제, 안정화제, 염료 및 향료까지도 제약학적 조성물 내에 포함될 수 있다. 예를 들어, 나트륨 벤조에이트, 아스코르브산, 및 p-히드록시벤조산의 에스테르들이 보존제로서 첨가될 수 있다. 또한, 향산화제 및 현탁제도 사용될 수 있다.

이러한 TNF- α 및 IL-1 조절인자 조성물들은 제제화될 수 있고, 경구 투여를 위한 정제, 캡슐 또는 엘릭시르(elixirs)로; 직장 투여를 위한 좌약으로서; 주사 투여를 위한 멸균 용액, 현탁액으로서; 경피 투여를 위한 패취로서; 그리고 피하 침착물

등으로 사용될 수 있다. 주사가 가능한 것은 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전에 용액화 될 수 있는 형태의 고체 또는 액체 형태의 현탁액 또는 에멀전 등 임의의 종래의 형태로서 제조될 수 있다. 적합한 부형제로는, 예를 들어, 물, 염수, 텍스트로즈, 만니톨, 락토즈, 레시틴, 알부민, 소듐 글루타메이트, 시스테인 히드로클로라이드 등이 있다. 또한, 원한다면, 주사가 가능한 제약학적 조성물은 습윤화제, pH 완충제 등과 같은 비독성 보조 성분들을 포함할 수도 있다. 원한다면, 흡수 개선제(예를 들어, 리포솜)를 사용할 수도 있다.

일일 투여량으로서 요구되는 TNF- α 및 IL-1 조절인자 조성물의 제약학적 효과량은 투여 경로, 치료되는 동물의 종류, 및 고려되는 특정 동물의 특성에 의존할 것이다. 원하는 효과를 얻기 위해 투여량은 조절될 수 있을 것이나, 무게, 식사, 공존하는 의약 및 당 분야의 기술자들이 인식하고 있을 다른 인자들과 같은 요소들에 의존할 것이다.

본 발명의 방법을 실시함에 있어서, 생성물 또는 조성물들은 단독 또는 다른 것과 함께, 또는 다른 치료적 또는 진단제들과 함께 사용될 수 있을 것이다. 이들 생성물들은 생체 내, 통상적으로는 포유동물 내, 바람직하게는 인간에게서, 또는 시험관 내에서 사용될 수 있다. 생체 내에서 그들을 사용함에 있어서, 생성물 또는 조성물들은 포유 동물에게 여러 경로를 통하여 투여될 수 있는데, 다양한 투여량을 사용하여 정맥내, 피하, 근육내, 집락내(colonically), 직장내(rectally), 질내(vaginally), 비강내, 또는 복강내 투여를 포함한다. 그러한 방법은 또한 생체 내에서 화학 물질 활성을 테스트하기 위해 적용될 수도 있다.

당 분야에 통상의 지식을 가진 자에게 즉시 인식될 수 있는 것과 같이, 투여될 생체 내 유용한 투여량 및 투여의 특정 형태는 나이, 무게, 및 치료될 포유동물의 종류, 사용되는 특정 화합물, 및 이러한 화합물들이 사용될 특정 용도 등에 의존하여 다양할 변화할 것이다. 효과적인 투여 수준, 즉, 원하는 결과를 얻기 위해 필요한 투여 수준의 결정은, 일반적인 약리학적 방법을 사용하여 당 분야의 기술자에 의해 이루어질 수 있다. 다르게는, 본 방법에 따라 확정된 조성물들의 투여 경로 및 유용한 투여량을 확립하기 위하여, 시험관 내에서 허용 가능한 연구들이 확립된 약리학적 방법을 사용하여 사용될 수 있다.

비-인간(non-human) 연구에 있어서, 가능성을 가진 생성물들의 적용은, 원하는 효과가 더 이상 얻어지지 않거나 또는 부작용이 사라질 때까지 투여량을 감소시켜 가면서, 처음에는 높은 투여량으로 개시된다. 본 발명의 생성물에 대한 투여량은 원하는 효과 및 치료 지침에 따라 광범위하게 다양할 수 있다. 전형적으로, 투여량은 약 10 마이크로그램/kg 내지 100 mg/kg 체중 사이이며, 바람직하게는 약 100 마이크로그램/kg 체중 내지 10mg/kg 체중 사이이다. 또는, 투여량은 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 환자의 표면적에 의존하여 계산할 수도 있다. 투여는 바람직하게 일일 한번 또는 두번 기초로 경구로 이루어진다.

정확한 제제 형태, 투여 경로 및 투여량은 환자의 상태를 고려하여 개개 의사들에 의하여 선택될 수 있다. 예를 들어, Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1975를 보라. 참여하는 의사가 어떻게, 그리고 언제, 독성, 또는 기관의 부작용 등에 따라 종결하고, 제한하고, 또는 투여를 조정할지에 관하여 알고 있을 것이라고 생각하여야 한다. 역으로, 참여하는 의사는, 만약 임상 반응이 적절하지 않다면 (독성을 배제하고), 보다 높은 수준으로의 치료를 조정할 것인지 또한 알고 있을 것이다. 관심있는 질병의 관리에 있어 투여되는 투여량의 크기는 치료될 상태의 심각성 및 투여 경로에 따라 다양할 것이다. 상태의 심각성은, 예를 들면, 부분적으로, 표준 예측적 평가 방법에 의하여 평가될 수 있을 것이다. 또한, 투여량 및 아마도 투여 빈도 또한 나이, 체중, 및 환자 개인의 반응에 따라 다양할 것이다. 상기에서 논의된 것과 비교할만한 프로그램이 수의(veterinary) 의약에서도 사용될 수 있다.

치료되는 특정 상태에 따라, 그러한 약제들은 제제화되고 전신적 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 제제화 및 투여에 대한 다양한 기술들은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)에서 찾을 수 있다. 적절한 투여 경로는 경구, 직장, 경피, 질, 점막내, 또는 장내 투여를 포함하며; 비경구 투여로서 근육내, 피하, 골수내 주사, 및 척수강내, 직접적인 심실내, 정맥내, 복강내, 비강내 또는 안내 투여도 포함한다.

주사를 위하여, 본 발명의 의약들은 수용액, 바람직하게는 Hank 용액, Ringer 용액, 또는 생리 식염수 완충액 등과 같은 생리적으로 양립가능한 완충액 내에서 사용될 수 있다. 그와 같은 점막을 통한 투여를 위해서는, 제제 내에 침투될 장벽에 적절한 침투제가 사용된다. 그러한 침투제는 당 분야에 널리 알려져 있다. 본 발명의 실시를 위해 여기 개시된 화합물들을 전신적 투여를 위한 적절한 투여 형태로 조제화하기 위한 제약학적으로 허용가능한 담체들의 사용은 본 발명의 범위 내에 있다. 담체 및 조제 방법의 적절한 선택으로, 본 발명의 조성물, 특히 용액으로 제제화된 조성물들이, 정맥 주사와 같이 비경구적으로 투여될 수 있다. 그 화합물들은 경구 투여를 위해 당 분야에 잘 알려진 제약학적으로 허용 가능한 적절한 담체를 사용하여 적절한 투여 형태로 즉시 제제화될 수 있다. 그러한 담체들은, 본 발명의 화합물들을 정제, 필, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁 등과 같이, 치료될 환자가 경구 투여할 수 있도록, 제제화 될 수 있게 한다.

세포내로 투여될 의도인 의약들은 당 분야의 통상의 지식을 가진 자들에게 잘 알려진 기술을 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 그러한 의약들은 리포솜 내로 캡슐화되어 상기한 바와 같이 투여될 수 있다. 리포솜 제제의 경우, 수성 용액 내에 존재하는 모든 분자들은 수성 내부 내로 통합된다. 리포솜 성분들은 외부의 마이크로적 환경에 의해 보호되기도 하고, 또한 리포솜은 세포막과도 융합하므로, 세포의 세포질 내로도 효과적으로 분비된다. 또한, 그들의 소수성(hydrophobicity)으로 인하여, 작은 유기 분자들은 직접적으로 세포내로 투여될 수도 있다.

여기 기술된 바와 같이, 사용을 위한 제약학적 조성물들은 TNF- α 및 IL-1 조절인자가 TNF- α 및 IL-1 조절 목적을 수행하기에 효과적인 양으로 포함된 조성물들을 포함한다. 효과량을 결정하는 것은, 특히 여기서 제공한 상세하게 개시한 것을 참고하면, 당업자들의 능력 내에 있다. 상기 활성 성분들에 더하여, 이러한 제약학적 조성물들은 활성 화합물들이 제약학적으로 사용될 수 있는 제제로 되는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조 성분들을 포함하는, 적절한 제약학적으로 허용 가능한 담체들을 함유할 수 있다. 경구 투여를 위하여 제제화된 제제들은 정제, 당의정(dragees), 캡슐, 또는 용액일 수 있다. 본 발명의 제약학적 조성물들은 그 자체로서 알려진 방법, 예를 들어, 통상의 혼합, 용해, 입자화, 당의정으로 만들기, 레비테이팅(lavitating), 에멀전화, 캡슐화, 인트래핑(entraping), 또는 피로솜화 공정들에 의하여 제조될 수 있다.

비경구 투여를 위한 제약학적 제제들은 수용액 형태로 활성 화합물들의 수성 용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물들의 현탁액도 적절한 오일 주사 현탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 리포필릭 용매 또는 담체는 함께 오일과 같은 지방 오일, 또는 대두(soybean), 그레이프프루트(grapefruit) 또는 아몬드 오일과 같은 다른 유기 오일들, 또는 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르와 같은 유기 오일들, 또는 리포솜을 포함한다. 수용성 주사 현탁액은 나트륨 카르복실메틸 셀룰로즈, 소르비톨, 또는 텍스트란과 같은, 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 포함할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 적절한 안정화제, 즉 제제를 고도로 농축된 용액으로 만들기 위하여, 화합물의 수용성을 증가시키는 시약을 포함할 수도 있다.

경구 사용을 위한 제약학적 제제들은 고체 부형제를 조합함으로써 얻어질 수도 있는데, 선택적으로는, 그들 결과 혼합물을 갈고, 정제 또는 당의정의 핵을 얻기 위해 원하는 경우 적절한 보조 성분을 첨가한 후, 상기 입자들의 혼합물을 프로세싱함으로써 얻어질 수 있다. 적절한 부형제로는, 특히, 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 비롯한 당류; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검 트라가칸트(tragacanth), 메틸 셀룰로즈, 히드록시프로필메틸-셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)와 같은 셀룰로즈 물질들을 들 수 있다. 원한다면, 가교 결합된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산, 또는 나트륨 알지네이트와 같은 이들의 염과 같은 붕해제도 포함할 수 있다. 이 목적을 위하여, 농축된 당(sugar) 용액이 사용될 수도 있는데, 이들은, 선택적으로 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 티타늄 옥사이드, 락커(lacquer) 용액, 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물들일 수 있다. 구분을 위하여, 또는 활성 화합물 투여량의 다른 조합을 특징짓기 위하여, 정제 또는 당의정의 코팅에 염료 또는 안료를 첨가할 수도 있다. 그러한 제제들은 당 분야에 알려진 방법을 사용하여 제조될 수 있다(미합중국 특허 제 5,773,888 (주사가능한 조성물); 5,726,181(물에 거의 녹지 않는 화합물); 5,707,641(제약학적으로 활성인 단백질 또는 펩티드); 5,667,809(리포필릭제); 5,576,012(폴리머성 시약의 용해); 5,707,615(항 바이러스성 제제); 5,683,676(미립자의 약); 5,654,286(토피컬(topical) 제제); 5,688,529(경구 현탁액); 5,445,829(확장된 방출 제제); 5,653,987(액체 제제); 5,641,515(조절된 방출 제제) 및 5,601,845(구형 제제)를 보라).

본 발명의 화합물들의 효과 및 독성은 공지의 방법을 사용하여 평가되었다. 예를 들어, 본 발명의 개개 화합물들, 또는 특정 화학적 잔기를 공유하는 본 발명 화합물들의 부분 집합들의 독성학은, 포유동물, 바람직하게는 인간과 같은 세포주에 게로의 시험관 내 독성의 결정에 의하여 확립될 수 있다. 그러한 연구들의 결과는 종종, 포유동물, 또는 더욱 특히 인간과 같은 동물에 있어서의 독성을 예측할 수 있게 한다. 다르게는, 생쥐(mice), 쥐(rat), 토끼, 또는 원숭이와 같은 동물 모델에서의 본 발명의 개개 화합물들의 독성이 공지의 방법으로 측정될 수 있다. 본 발명의 특정 화합물의 효과는 당 분야에 알려진 여러 방법들, 시험관 내 방법, 동물 모델, 또는 인간 임상 시험 등과 같은 방법을 사용하여 확립될 수 있다. 당분야에 알려진 시험관 내 모델은 거의 모든 상태의 류에 대하여 존재하는데, 이는 암, 심장혈관질환, 및 여러 면역성 질환 등을 비롯하여, 본 발명에 의하여 경감된 상태들을 포함한다. 유사하게, 허용되는 동물 모델들이 그러한 상태들을 치료하기 위한 화합물들의 효과를 확립하기 위하여 사료될 수 있다. 효과를 측정하기 위하여 모델을 선택할 때에는, 당 분야의 기술자는 적절한 모델, 투여량, 및 투여 경로와 부위 등을 선택하기 위한 당 분야의 기술들에 의하여 안내될 수 있다. 물론, 인간 임상 시험 또한 본 발명 화합물의 인간에서의 효과를 측정하기 위하여 사용될 수 있다.

항 염증제, 항암제, 종양성장억제 화합물, 또는 심장혈관질환을 치료하기 위한 수단으로서 사용될 때, 식 (II), (IIA) 및 바람직하게 (IIB)의 화합물들은 경구 또는 비경구적 경로를 통하여 투여될 수 있다. 경구적으로 투여될 때, 그것은 캡슐, 정제, 그라눌, 스프레이, 시럽, 또는 다른 형태로 투여될 수 있다. 비경구적으로 투여될 때에는, 그것은 주사, 피하, 복강내, 정맥내, 점막내, 피내 등으로 투여될 때, 수성 현탁액, 오일 제제 또는 드립(drip), 좌약, 연고(slave 또는 ointment) 등의 형태로

투여될 수 있다. 유사하게, 그것은 본 발명의 화합물이 종양과 최적으로 접촉할 수 있도록 하기 위하여, 당 분야의 기술자가 적절한 것으로 생각되는 바에 따라, 국부적으로, 직장내로, 또는 질내로 투여될 수 있다. 종양의 절제 전 또는 후에, 또는 질병 상태의 당 분야에 알려진 치료의 부분으로서, 종양의 또는 다른 질병 상태의 부위에 국부적으로 투여하는 것 또한 고려될 수 있다. 조절된 방출제제, 데포우(depot) 제제, 및 주입(infusion) 펌프 배출 또한 유사하게 고려될 수 있다.

식(II), (IIA) 및 바람직하게 (IIB)의 화합물들은, 항종양제 또는 상기한 다른 임의의 질병 상태에 대한 치료로서, 인간 환자에게, 약 0.0007 mg/day 내지 약 7,000 mg/day 의 활성 성분, 더욱 바람직하게는 약 0.07 mg/day 내지 약 70 mg/day 의 활성 성분의 양으로, 바람직하게, 하루에 한번, 또는 덜 바람직하게, 하루에 두번 내지 약 10 번까지 경구 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 다르게는 또한 바람직하게, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 정맥내 드립(drip)을 통하여 연속적으로, 상기한 양으로 바람직하게 투여될 수 있다. 따라서, 체중이 70 kg 인 환자에 있어서, 바람직한 일일 활성 항종양 성분의 투여량은 약 0.0007mg/kg/day 내지 약 35 mg/kg/day, 더욱 바람직하게는, 0.007 mg/kg/day 내지 약 0.035 mg/kg/day 일 것이다. 그럼에도 불구하고, 당 분야의 기술자들에게 이해될 수 있는 바와 같이, 특정 상태에 있어서는, 본 발명의 항 종양 화합물을 상기한, 바람직한 투여량 범위 보다 많이, 또는 훨씬 초과하여, 특히 진행되거나 치명적인 종양을 효과적이고도 공격적으로 치료하기 위하여 투여할 필요가 있을 수도 있다.

종양억제제 또는 항 바이러스 화합물로서 식(II)의 화합물, 식(IIA)의 화합물, 또는 식(IIB)의 화합물을 제제화하기 위하여 공지의 표면 활성제, 부형제, 평활제(smoothing agents), 현탁제 및 제약학적으로 허용가능한 필름 형성제, 및 코팅 보조제 등을 사용할 수도 있다. 바람직하게, 알콜, 에스테르, 설페이트(sulfated) 지방족 알콜 등이 표면 활성제로서 사용될 수 있고; 수크로스, 글루코스, 락토스, 전분, 결정화된 셀룰로스, 만니톨, 라이트(light) 무수 실리카, 마그네슘 알루미늄에이트, 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄에이트, 합성 알루미늄 실리케이트, 칼슘 카르보네이트, 나트륨산 카르보네이트, 칼슘 하이드로전 포스페이트, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 등이 부형제로서 사용될 수 있고; 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 경화된 오일 등이 평활제로서 사용될 수 있고; 코코넛 오일, 올리브 오일, 참깨 오일, 땅콩 오일, 소야(soya) 등이 현탁제 또는 윤활제로서 사용될 수 있고; 셀룰로즈 또는 슈거(sugar)와 같은 카르보하이드레이트의 유도체로서 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐의 유도체로서 메티아세테이트-메타크릴레이트 공중합체가 현탁제로서 사용될 수 있으며; 에스테르 프탈레이트 등과 같은 성형화제가 현탁제로서 사용될 수 있다. 상기한 바람직한 성분들에 첨가하여, 가당제, 향료, 색소, 보존제 등이 본 발명 화합물들의 투여 형태, 특히, 화합물이 경구적으로 투여되기 위한 것일 때 첨가될 수 있다.

피부 붉음을 치료하기 위하여, 식 (II), 식(IIA), 및/또는 식(IIB)의 화합물을 사용하는 경우에, 상기 화합물은 대안적으로, 제약학적으로 허용가능한 담체와 함께 연고(salve 또는 ointment)로서 국부적으로 투여될 수 있다.

상기한 바와 같이, 생화학적 테스트 시약으로서 식 (II), 식(IIA), 및/또는 식(IIB)의 화합물을 사용하는 경우에, 본 발명의 화합물은 유기 용매 또는 수성 유기 용매 내에 용해되어 임의의 다양한 배양된 세포 시스템에 직접 적용될 수 있다. 제제는, 예를 들어, 유기 용매 또는 수성 유기 용매를 사용하여 제조된 분말, 그라눌, 또는 다른 고상 억제제, 또는 액체 억제제일 수 있다. 본 발명의 화합물을 세포 순환 억제제로서 사용하기 위한 바람직한 농도가 일반적으로 약 1 내지 약 100 마이크로그램/ml 의 범위 내에 있지만, 당 분야의 기술자들이 잘 알고 있을 것과 같이, 가장 적절한 사용량은 배양되는 세포 시스템의 종류 및 사용 목적에 따라 다양할 것이다. 또한, 특정 경우에 있어서는, 당 분야의 기술자들에게 있어서 상기한 범위 밖의 양을 사용하는 것이 필요하거나 바람직할 수도 있을 것이다.

본 발명은 또한 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약학적 조성물 내의 식 (II), 식(IIA), 및/또는 식(IIB)의 화합물들까지 포함한다. 그러한 조성물들은 보관 및 이후의 투여를 위하여 제조될 수 있다. 치료적 사용을 위한 허용가능한 담체들 또는 희석제는 제약학적 분야에 잘 알려져 있고, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985)에 기술되어 있다. 예를 들면, 그러한 조성물들은 경구 투여를 위하여 정제, 캡슐, 또는 용액으로; 직장을 위한 좌약 또는 질내 투여; 주사가능한 투여를 위한 멸균 용액 또는 현탁액으로서 제제화되고 사용될 수 있다. 주사가능한 것은 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전에 용액 또는 현탁액으로서 적합한 고체 형태, 또는 에멀전 중 어느 하나인 통상의 형태로 제조될 수 있다. 적절한 부형제로는 염수, 텍스트로스, 만니톨, 락토스, 레시틴, 알부민, 나트륨 글루타메이트, 시스테인 히드로클로라이드 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 원한다면, 주사 가능한 제약학적 조성물은 소량의 비독성 보조 성분들, 즉, 습윤제, pH 완충제 등을 포함할 수도 있다. 원한다면, 흡수 개선제(예를 들어 리포솜)를 사용할 수도 있다.

투여량으로서 요구되는 제약학적으로 효과적인 조성물의 양은 투여 경로, 치료될 동물의 종류, 고려되는 특정 동물의 신체적 특성 등에 의존할 것이다. 투여량은 원하는 효과를 얻기 위하여 조정될 수 있으나, 체중, 식사, 공존하는 의약 및 당 분야의 기술자들이 알고 있을 다른 인자들과 같은 인자들에 의존할 것이다.

본 발명의 생성물 또는 조성물은, 상기 기술한 바와 같이, 단독으로 또는 다른 것과 함께, 또는 다른 치료적 또는 진단적 약제와 함께 사용될 수 있다. 이러한 생성물들은 생체 내 또는 시험관 내에서 사용될 수 있다. 유용한 투여량 및 가장 유용한 투여 형태는 나이, 체중 및 치료될 동물, 사용되는 개개 화합물, 및 이들 조성물 또는 조성물들이 사용될 특정 용도에 따라 달라질 것이다. 특정 질병을 치료 또는 관리함에 있어서의 투여량의 크기는 치료될 상태의 심각성 및 투여 형태에 따라 달라질 것이며, 질병 상태 및 그들의 심각성에 의존하여, 본 발명의 조성물들은 제제화되고 전신적 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 다양한 제제화 투여 기술은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)에서 발견할 수 있다.

다양한 인용문들, 공보 및 특허들이 여기 인용된다. 법에 의해 허용되는 한도 내에서, 이들 인용문, 공보 및 특허들은, 전체로서 여기에 참고 자료로서 통합된다.

실시예

하기 실시예들은 본 발명의 바람직한 특정 실시예들을 설명하기 위한 것이며, 본 발명에 의하여 주어지는 보호의 범위를 제한하는 것이 아니다. 하기 실시예들, 특히 실시예 1-8은, 여기 기술된 화합물들의 류의 대표적인 화합물들이 합성되었음을 보여준다. 실시예 9-17은 인간 효과 및 독성에 관한 허용가능한 예비적 모델을 제시하는 포유 동물 세포들에 있어서, 실시예 1 에서 합성된 바와 같은 식 (I)의 화합물, 및 실시예 1, 및 보다 특히 실시예 2-5 에서의 공정에 따라 합성된 바와 같은, 여기서 TTL1 내지 TTL4 로서 정의된 바와 같은 식 (IIB)의 화합물들의 증가된 투여량, 10 마이크로그램/ml 의 높은 농도로 처리된 것이 처리되지 않은 대조군과 비교하여 유사한 생존성을 보인다는 것은 TNF- α 합성 상의 평가된 화합물들의 억제 효과가 직접적인 세포 독성 효과에 의해 중개되는 것은 아니라는 것을 보여준다는 것을 나타낸다.

본 발명의 바람직한 특정 화합물에 의한 연속적인 연구들은 TTL1 이 TNF- α 및 IL-1 합성을 억제함에 있어서, **식(I)의 합성된 화합물에 비하여** 대략 10 배나 큰 활성을 나타낸다는 것을 보여준다. 부가적인 화학적 수정을 갖는 TTL3는 TTL1 보다도 대략 100 배나 큰 활성을 나타내었다. 식(I)의 화합물에서와 유사하게, TTL1 또는 TTL3 의 어느 것도 IL-6 의 합성을 크게 억제하지는 않았다는 것을 주목하는 것이 중요하다.

실시예 1

식 (I) 및 (II) 화합물들의 입체 선택적 합성

식(I) 화합물들의 첫번째 입체 선택적 합성이 달성되었다. 우리의 합성 계획은 (-) 빌랜드-미셔(Wieland-Miesher) 케톤 (107)으로 부터 출발하였으며(도 18을 보라), (101) 화합물의 C 고리의 구성을 위하여 딜스-알더 시클로첨가 반응을 사용하였다. 기술된 반응은 (101)의 제안된 입체화학을 확인하고, 개척되지 않은 생물학적으로 활성인 디터펜(diterpenes) 류로의 효과적인 입성을 나타낸다.

대한민국에서 자라는 낙엽성 관목인 아칸토파낙스 코레아눔 나카이(Araliaceae)의 뿌리 껍질은 전통적으로 강장제, 진정제, 및 류머티즘 및 당뇨병의 치료제로서 사용되었다. (Medicinal Plants of East and Southeast Asia, Perry, L.M.; Metzger, J. Eds.; MIT Press, Cambridge, MA and London, 1980). 이 전통 의학의 약리학적으로 활성인 추출물들에 대한 그들의 연구에서, 정 및 그의 동료들은 새로운 디터펜(diterpene)을 분리하고 구조적으로 특성화하였으며, 따라서 아칸토파낙스(101)으로 명명되었다. ((a) Kim, Y. H.; Chung, B.S.' Sankawa, U.J. Nat. Prod. 1988, 6W51, 1080-1083; (b) Kang, H.S.; Kim, Y.H.; Lee, C.S.; Lee, J.J.; Choi, I.; Pyun, K.H. Cellular Immunol. 1996, 170, 212-221; (c) Kang, H.S.; Song, H.K.; Lee, J.J. Pyun, K.H.; Choi, I. Mediators Inflamm. 1998, 7, 257-259).

생합성적 관점으로부터, (101)은 피마라디엔 디터펜의 비교적 큰 족에 속하며, 여기에는 가장 대표적으로 피마르산(102)이 있다. (Ruzicka, L.; Sternbach, L.; J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2081-2085; Ireland, R.E.; Schiess, P. W. Tetrahedron Lett. 1960, 25, 37-43; Wenkert, E.; Buckwalter, B.L. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 4367-4372; Wenkert, E.; Chamberlin, J.; W. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 688-693). 식(I) 화합물의 구조는 단단한 트리시클릭 핵을 횡단하는 평범하지 않은 연결에 의하여 특징지어지며, 이는 그것의 약리학적 프로파일의 원인이 될 수 있다. 실로, 이 화합물의 최근 분리는 그것의 생물학적 활성에 대한 연구를 가능하게 하였으며, 그것의 의학적 가능성을 입증하였다. (Kang, H.S.; Kim, Y.H.; Lee, C.S.; Lee, J.J.; Choi, I.; Pyun, K.H. Cellular Immunol. 1996, 170, 212-221; Kang, H.S.; Song, H.K.; Lee, J.J.; Pyun, K.H.; Choi, I. Mediators Inflamm. 1998, 7, 257-259). 보다 특히, 아칸토파낙스는 아마도 염증성 시토키네(중양사멸인자-알파(TNF- α) 및 인터루킨-1(IL-1))의 생성을 억제함으로써 야기되는 것 같은, 약속할만한 항 염증 및 항 섬유 활성을 나타낸다. Tumor Necrosis Factors. The molecules and their Emerging Role in Medicine, B.

Beutler, Ed.; Raven Press N.Y. 1992; Aggrawal, B.; Puri, R. Human Cytokines; Their Role in Disease and Therapy; Blackwell Science, Inc.; U.S.A., 1995; Thorpe, R.; Mire-Sluis, A. Cytokines; Academic Press; San Diego, 1998; Kurzrock, R.; Talpaz, M. Cytokines; Interleukins and Their Receptors; Kluwer Academic Publishers; U.S.A., 1995; Szekanecz, Z.; Kosh, A. E.; Kunkel, S.L.; Strieter, R.M. Clinical Pharmacol. 1998., 12, 377-390; Camussi, G.; Lupin, E. Drugs 1998, 55, 613-620; Newton, R.C.; Decicco, C.P. J. Med. Chem. 1999, 42, 2295-2314 를 보라.

이 억제제는 농도 의존적이며 시토킨-특이적인데, 이는 동일한 조건 하에서, IL-6 또는 IFN- γ (인터페론-감마)의 생성은 영향을 받지 않기 때문이다. 또한, 아칸토산은 경구 투여에 활성인 것으로 나타났으며 생쥐 및 쥐에서 수행된 실험에서 최소 독성을 나타내었다.

(101)에 의하여 나타나는 혼하지 않은 구조와 희망적인 약리학적 활성의 조합은 생물학적으로 중요한 대사를 가지는 이 족에 대한 우리의 합성 연구(Xiang, A.X.; Watson, D.A.; Ling, T.; Theodorakis, E.A. J. Org. Chem. 1998, 63, 6774-6775; Ling, T.; Xiang, A.X.; Theodorakis, E.A.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1999, 38, 3089-3091 을 보라)를 확장 시키려 하였다. 이 실시예는 (-) 아칸토산의 입체 선택적 전체 합성을 제공하며, 실시예 2-6에 나타나는 바와 같이, 식 (II) 화합물은 식(IIb) 화합물의 전체 합성에 대한 기초를 제공한다. 이 실시예는 또한 (101)의 구조 및 완전한 입체화학을 확인 시켜 준다.

아칸토산에 대한 역합성적 전략이 도20에 나타나 있다. (101)의 C 고리는 딜스-알더 시클로첨가 반응에 의하여 구성되는 것으로 보이며, 그리하여 디에노필(103)과, (104)와 같이적절하게 치환된 디엔은 이상적인 커플링 파트너임을 보여준다. Oppolzer, W. in Comprehensive Org. Synthesis, Trost, B.M.Ed.; Oxford, N.Y.; Pergamon Press, 1991, 315-399 를 보라. 이 반응은 C9-C11 결합에서의 불포화 및 C8 및 C13 탄소에서의 요구되는 입체화학 모두를 소개하며, 식(II)의 화합물들과 식(IIb) 화합물들의 합성 사이의 편리한 연결점을 허용한다. 디엔(104)은 케톤(105)을 기능화하여 제조할 수 있는데, 케톤의 C4 사차 중심은 β -케토에스테르(107)를 입체적으로 조절하여 알킬화함으로써 형성되도록 계획되었다. 이러한 분석은 (-) 빌랜드-미셔 케톤(107)을 추정되는 출발 물질로서 사용하도록 제안하였다. 아칸토산의 제조를 위한 그와 같은 계획의 적용은 도 21 및 23 에서, 합성도 5 및 6으로 나타나 있다. 모든 화합물들은 만족스러운 스펙트라적 및 분석적 데이터를 보였다.

합성은 광학적으로 순수한 에논(107)으로 시작되었는데, 이는 D-프롤린-중개된 비대칭 로빈슨(Robinson) 고리화를 통하여 즉시 가능하였다(75-80% 수율, > 95% ee). Buchschacher, P.; Fuesrst, A.; Gutzwiller, J. Org. Synth. Coll. Vol. VII 1990, 368-3372를 보라. (107)의 C9 케톤기의 선택적인 케탈화 후, 에논 작용성을 가로지르는 메틸 시아노포르메이트로의 환원적인 알킬화에 의하여 케토에스테르(106)가 전체 50%의 수율로 얻어졌다. Cabtree, S.R.; Mander, L.N.; Sethi, P.S. Org. Synth. 1992, 70, 256-263을 보라. C4 위치에서 원하는 작용기화를 도입하기 위하여, 이차 환원적 알킬화 과정이 수행되었다. Coates, R.M.; Shaw, J.E. J. Org. Chem. 1970, 35, 2597-2601; Coates, R.M.; Shaw, J.E. J. Org. Chem. 1970, 35, 2601-2605 를 보라. 화합물(106)은 맨 처음 대응하는 메톡시메틸 에테르(108)로 전환되었고, 이것은 액체 암모니아 및 요오드화메탄 내 리튬에 의하여 처리되어 58%의 전체 수율 및 단일 부분입체 이성질체로서 에스테르(110)를 생성하였다. Welch, S.C.; Hagan, C.P. Synthetic Comm. 1973, 3, 29-32; Welch, S.C.; Hagan, C.P.; Kim, J.H.; Chu, P.S. J. Org. Chem. 1977, 42, 2879-2887; Welch, S.C.; Hagan, C.P.; White, D.H.; Fleming, W.P.; Trotter, J.W. J. Amer. Chem. Soc. 1977, 99, 549-556 을 보라. 이 첨가의 입체선택성은 중간체 에놀레이트(109)의 보다 덜 입체 장애적인 적도 방향(equatorial) 면에서 알킬화하려는 강한 경향에 의한 것이다.

근처의 비시클릭(bicyclic) 핵으로 인하여, C 고리가 구성되었다. C-고리는 메타크롤레인(103)(예를 들어 도21을 보라)과 황-포함 디엔(104) 사이의 딜스-알더 반응을 통하여 형성되었다. (104)의 합성은 (110)의 C9 케탈의 산-촉매된 탈보호에 의하여 개시되어, 이후 결과 케톤(105)을 리튬 아세틸리드-에틸렌 디아민 복합체로써 알킬화함으로써 수행되었다. Das, J.; Dickinson, R.A.; Kakushima, M.; Kingston, G.,M.; Reid, G.R.; Sato, U.; Valenta, Z. Can. J. Chem. 1984, 62, 1103-1111 을 보라. 이러한 공정은 C9(보여지는 이성질체를 위하여)에서 8:1 의 부분입체 이성체 혼합물로서, 86%의 전체 수율로, 알킨(111)을 생성하였다. 이 점에서, (112)와 같은 기능화되지 않은 디엔을 사용하는 전체적인 용이함으로 인하여, 딜스-알더 반응의 부분입체면 선택성이 평가되었다. 이 목적을 위하여, 프로파길 알콜(111)의 부분입체 이성체 혼합물들을 부분적으로 환원시키고(H₂, 린들러 촉매) 탈수시켜(BF₃·Et₂O) 디엔(112)을 90% 수율로 생성하였다. (Coisne, J.M; Pecher, J.; Declercq, J.P.; Germain, G.; van Meerssche, M. Bull. Soc. Chim. Belg. 1980, 89, 551-557). 25°C, 순수(neat) 상태 하에서 (112)와 메타크롤레인(103) 사이의 딜스-알더 시클로첨가 반응은, 정량적인 수율로, 나트륨 보로

히드라이드로써 환원된 후 분리되는 두개의 부분입체적 알데히드의 혼합물을 생성하였다. 결과 알콜 (114) 및 (115)는 대응하는 p-브로모벤조에이트 에스테르(화합물 (116) 및 (117))로 전환되었으며, 이들은 디클로로메탄/에탄올에 의한 재결정에 의하여 X-레이 분석에 적합한 결정을 생성하였다(도 22).

X-레이 분석의 결과는 트리시클릭 시스템이 C4 위치에서 예측되는 입체화학을 가진다는 것을 확립하였으며, 또한 딜스-알더 반응이 배타적인 엔도(endo) 배향으로 진행된다는 것을 확인시켜 주었다. 메타크롤레인은 시클로펜타디엔과 반응할 때 엑소(exo) 딜스-알더 생성물을 제조하는 것으로 보였다: Kobuke, Y.; Fueno, T.; Furukawa, J. J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6548-6553. 이 놀라운 관찰은 메틸기에 의하여 나타나는 입체 반발(steric repulsion)에 기초하는 것으로 추론되었다: Yoon, T.; Danishefsky, S.J.; de Gala, S. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 853-855. 둘째, 환원 후, 시클로헥사의 주 생성물은 알콜(114)로 보였는데, 이는 C8 중심에서 원하는 입체화학을 가졌으며, 그리하여 이것은 디엔(112)이 α -면으로부터(바닥부 공격) (103)(예를 들어 도 21을 보라)과 반응하려는 강한 선택성을 나타내도록 한다. 또한, 이러한 자료들은 아칸토산의 합성이, 도입되는 디에노필의 배향에 있어서의 역전을 요구한다는 것을 나타낸다.

아래 실시예 2-8 에서 논의하는 바와 같이, 도입되는 디에노필의 역전에 의해, 완전히 새로운 식 (IIB)의 화합물이 합성되었다. 적절한 치환된 디에노필의 선택은 식 (IIB) 화합물들의 R_{11} 및 R_{12} 기들의 필수적으로 제한 없는 선택을 가능하게 한다.

식(I)의 화합물, 그것의 자연발생적 유사체들, 및 식 (II) 및 (IIA)의 화합물들을 합성하기 위해 요구되는 디에노필의 역전은 시클로헥사 동안, (104)와 같은 헥테로 원자를 포함하는 디엔의 사용을 뒷받침하면서, 디엔의 말단들에서 원자 궤도 계수를 바꿈으로써 수행될 수 있다. 일반적으로, Overman, L.E.; Petty, C.B.; Ban, T.; Huang, G.T. J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 6335-6338; Trost, B.M.; Ippen, J.; Vladuchick, W.C. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 8116-8118; Cohen, t.; Kozarych, Z. J. Org. Chem. 1982, 47, 4008-4010; Hopkins, P.B.; Fuchs, P.L. J. Org. Chem. 1978, 43, 1208-1217; Petrzkla, M.; Grayson, J.I./ Synthesis, 1981, 753-786 을 보라. 디엔(104)의 구성과 (101)의 합성을 위한 그의 사용이 도 23, 합성도 6에 나타나 있다.

화합물 (104)은 알킨(111) 상으로의 티오펜올의 래디칼 첨가(Greengrass, C.W.; Hughman, J.A.; Parsons, P.J. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1985, 889-890) 후, 결과 알릴(allyl) 알콜의 $POCl_3$ -중개된 탈수(Trost, B.M.; Jungheim, L.N. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7910-7925; Mehta, G.; Murthy, A.N.; Reddy, D.S.; Reddy, A.V. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 3443-3452)에 의하여 제조되었다 (두 단계, 70% 수율). 흥미롭게도, 이 탈수는 $BF_3 \cdot Et_2O$ 로써 시도될 수도 있었으나, 이 경우는 효과적이지 않은 것으로 판명되었다. 가까이에 상당량의 (104)가 존재함으로 인하여, 우리는 디에노필로서 (103)을 사용하여 딜스-알더 반응을 연구하였다. 여러 온도($-78^\circ C$ 내지 $80^\circ C$) 내지 루이스산($BF_3 \cdot Et_2O$, $TiCl_4$, $AlCl_3$ 및 $SnCl_4$) 촉매된 딜스-알더 조건들을 테스트하였다. 가장 좋은 결과는 $-20^\circ C$ 에서 메틸렌 클로라이드 내 $SnCl_4$ 를 사용하여 얻어졌고, 알데히드(118)를 4.2:1의 부분입체이성질체의 혼합물 비로 하여 84%의 수율로 얻었다. 생성물의 특성화를 간단하게 하고 적절한 분리를 가능하게 하기 위하여, 이 혼합물을 $NaBH_4$ 로 환원시키고 라니 니켈을 사용하여 환원적으로 탈황시켰다. 그리하여 알콜 (119) 및 (120)이 전체 수율 91% 로써 얻어졌다. 이들 화합물들의 구조는 (103) 및 (112) 사이의 반응으로부터 분리된 생성물들과 비교함으로써 이루어졌다. 주 부분입체이성질체(120)를 데스-마틴 피라이오디난으로 처리한 후 비티그(Wittig) 메틸화함으로써 C13 중심에서 알켄의 작용성을 가지도록 하면서 (121)을 86%의 전체 수율로 제조하였다. 그 후 C19 카르복실산은 탈보호되었다. (121)을 환류 DMF 내 LiBr 에 노출시킴으로써 아실옥실 작용성의 SN_2 -타입 치환을 통해 아칸토산(101)을 93%의 수율로 얻었다. Bennet, C.R.; Cambie, R.C. Tetrahedron 1967, 23, 927-941을 보라. 합성 (101)은 천연 생성물에 대하여 보고된 것과 동일한 스펙트로스코피적 및 분석적 자료를 가졌다.

이 실시예는 간단하고 입체선택적인 화합물 (101)의 합성을 제공한다. 합성 전략은 디엔(104) 및 메타크롤레인(103) 사이의 딜스-알더 반응의 수행에 의하여 조명되며, 이는 C13 및 C8 탄소 중심에서의 입체화학을 수립한다. 기술된 (101)의 합성은 14 단계(예는(107)로부터 출발하여))를 요구하며 약 9%의 전체 수율로 진행된다. 전체 효율 및 우리 전략의 다재 다능성은 개선된 약리학적 프로필을 가지는 설계된 유사체들의 제조를 위한 기초를 마련한다.

실시예 2-8

식 (IIB) 화합물들의 입체선택적 합성

실시예 1, 및 도23의 합성도 6에 나타난 개략적인 공정들은 식 (IIA) 또는 식 (IIB)의 화합물들을 생성하도록 수정되거나 다듬어질 수 있다.

실시예 2

여기서 TTL4로 지정된 화합물은 여기서 TTL4로 지정된 화합물(114)를 생성하도록 실시예 1의 공정에 따라 도21에 나타난 바와 같이 하여 합성될 수 있다.

실시예 3

여기서 TTL2로 지정된 화합물은, 화합물 (114)를 생성하도록, 실시예 1의 공정에 따라 도 21에 나타난 바와 같이 하여 합성될 수 있다. 도23의 단계(h)에 나타난 반응과 유사하게, 화합물(114)는 그 후 160℃에서 대략 3 시간 동안 DMF 내 3.0 당량의 LiBr과 반응하여 대략 93%의 수율로 여기서 TTL2로 지정된 화합물을 생성하였다.

실시예 4

여기서 TTL3로 지정된 화합물은 화합물(13)을 생성시키기 위하여 도14에 나타난 바와 같은 공정에 따라 합성되었다. 이 화합물은 여기서 TTL3으로 지정되었다.

실시예 5

여기서 TTL1으로 지정된 화합물은 여기서 화합물(13)을 생성하기 위하여 도14에 나타난 바와 같은 공정에 따라 합성되었다. 이 화합물은 여기서 TTL1으로 지정되었다.

실시예 6

R_1 이 수소이고 R_9 및 R_{15} 이 별도로 C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 치환된 알킬로 구성된 군으로부터 선택되는 식(IIB)의 화합물은, 이 실시예에서와 같이, 디에노필이 R_{15} 이 수소이고 R_9 및 R_{15} 이 C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 식(III) 화합물 중 하나로부터 선택되는 것이라는 점을 제외하고는, 실시예 1의 그를 위한 공정들을 따라 합성된다.

실시예 7

특히, R_{14} 이 수소이고 R_9 및 R_{15} 이 별도로 C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 식(IIB)의 화합물은, 이 실시예에서와 같이, 디에노필이, R_{14} 이 수소이고 R_9 및 R_{15} 이 별도로 C_1-C_6 알킬, 및 C_1-C_6 치환된 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되는 식(III) 화합물 중 하나로부터 선택되는 것이라는 점을 제외하고는, 실시예 1의 그를 위한 공정들을 따라 합성된다.

실시예 8

R_{14} 이 수소이고 R_9 및 R_{15} 이 별도로 C_2-C_6 알케닐, 및 C_1-C_6 치환된 알케닐, C_1-C_6 알콜, 및 C_5-C_6 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 식(IIB)의 화합물은, 이 실시예에서와 같이, 디에노필이, R_{14} 이 수소이고 R_9 및 R_{15} 이 별도로 C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_1-C_6 알콜, 및 C_5-C_6 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 식(III) 화합물 중 하나로부터 선택되는 것이라는 점을 제외하고는, 실시예 1의 그를 위한 공정들을 따라 합성된다.

실시예 9-17

물질 및 방법들

쥐의 마크로파아지 세포 RAW 264.7 (1×10^6 /ml)를, 리포폴리사카라이드(LPS) 또는 열에 의해 사멸된 *스타프 아우레우스*(*Staph aureus*)(SAC)와 같은 그람 양성체와 같은 다양한 시양으로 자극을 가하기 전에, 식(I)의 합성 화합물, 식(I)의 합성 화합물 및 유사체들(0.5% DMSO 에 희석된)의 패널의 다양한 투여량으로써 30-60 분 동안 전처리하였다. 72 시간 동안 수집된 상등액은 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-18 및 다른 시토킨들의 수준에 대하여 엘리사 또는 바이오어세이에 의하여 어세이될 것이다. 케스페이스(Caspase)-활성(Nr-1, Nr.3), NF-kB, MAP-키나제 활성화와 같은 특이적 시토킨 신호 경로 상에서, 식 (I), (II), (IIA) 및 (IIB)의 합성 화합물들의 효과를 평가하기 위한 부가적인 연구 또한 수행될 것이다.

[산업상 이용 가능성]

결과

사전 임상 연구(preclinical studies)는, 10마이크로그램/ml 만큼의 농도에서, 식 (I) 및 (IIB)의 합성 화합물들, 특히 여기서 TTL1 및 TTL3 로 지정된 것들의 증가하는 투여량으로 처리한 쥐 RAW 264.7 세포들은, 식 (I) 및 (IIB)의 합성 화합물들의 TNF- α 의 합성에 대한 억제 효과는 직접적인 세포 독성 효과에 의하여 중개되는 것이 아니라는 점을 나타내면서, 처리되지 않은 대조군들과 비교하여 유사한 생존능력을 나타낸다는 것을 보임을 나타내었다.

실시에 1에 따라 합성되는 바와 같은 식 (I) 화합물, TTL1(실시에 2에 따라 합성되는 바와 같은) 및 TTL3(실시에 4에 따라 합성되는 바와 같은)에 의한 연속적인 연구들은 TTL1이 TNF- α 및 IL-1 합성을 억제함에 있어 실시에 1에 따라 합성되는 바와 같은 식(I)의 화합물에 비하여 10 배 정도 큰 활성을 나타낸다는 것을 보였다. 부가적인 화학적 수정을 갖는 실시에 4에 따라 합성되는 바와 같은 TTL3는 실시에 2에 따라 합성되는 바와 같은 TTL1 보다도 약 100 배나 큰 활성을 나타내었다. 실시에 1에 따라 합성되는 바와 같은 식(I)의 화합물과 유사하게, TTL1 또는 TTL3의 어느 것도 IL-6의 합성을 현저하게 억제하지는 않는다는 것을 알 수 있다. TTL1은 TNF- α 및 IL-1 합성을 억제함에 있어 실시에 1에 따라 합성되는 바와 같은 식(I)의 화합물에 비하여 10 배 큰 활성을 나타내었다.

부가적인 화학적 수정을 가지는 TTL3는 TTL1 보다 약 100 배 정도 큰 활성을 나타내었다. 실시에 1에 따라 합성된 바와 같은 식(I)의 화합물과 유사하게, 이들 어떤 유사체도 IL-6의 합성을 현저하게 억제하지는 않는다는 것을 인식하는 것은 다시 한번 중요하다.

표 1

식(1) 및 TTL1 의 화합물에 의한 LPS-유도 TNF- α 합성의 억제

	LPS	식(1) (0.1 μ g/ml)	식(1) (1 μ g/ml)	식(1) (10 μ g/ml)	TTL1 (0.1 μ g/ml)	TTL1 (1 μ g/ml)	TTL1 (5.4 μ g/ml)
TNF- α (ng/ml)	120	108	67	50	57	60	38

표 2

식(1) 및 TTL1 의 화합물에 의한 SAC-유도 TNF- α 합성의 억제

	SAC	식(1) (0.1 μ g/ml)	식(1) (1 μ g/ml)	식(1) (10 μ g/ml)	TTL1 (0.1 μ g/ml)	TTL1 (1 μ g/ml)	TTL1 (5.4 μ g/ml)
TNF- α (ng/ml)	385	410	275	165	250	285	150

표 3

식(1) 및 TTL1 의 화합물에 의한 SAC-유도 IL-1 합성의 억제

	SAC	식(1) (0.1 μ g/ml)	식(1) (1 μ g/ml)	식(1) (10 μ g/ml)	TTL1 (0.1 μ g/ml)	TTL1 (1 μ g/ml)	TTL1 (5.4 μ g/ml)
IL-1 α (pg/ml)	700	1350	1050	350	950	400	300

표 4

식(1) 및 TTL1 의 화합물은 SAC-유도 IL-6 합성을 억제하지 않는다.

	SAC	식(1) (0.1 μ g/ml)	식(1) (1 μ g/ml)	식(1) (10 μ g/ml)	TTL1 (0.1 μ g/ml)	TTL1 (1 μ g/ml)	TTL1 (5.4 μ g/ml)
IL-6 (ng/ml)	75	65	90	80	83	86	65

표5

TTL3은 SAC-유도 TNF- α 합성을 억제한다.

TNF- α (ng/ml)	자극되지 않은 것	SAC	0.001 μ g/ml	0.01 μ g/ml	0.1 μ g/ml	1 μ g/ml	10 μ g/ml
	5	375	80	75	85	60	80

표6

TTL3은 SAC-유도 IL-1 합성을 억제한다.

IL-1 α (pg/ml)	자극되지 않은 것	SAC	0.001 μ g/ml	0.01 μ g/ml	0.1 μ g/ml	1 μ g/ml	10 μ g/ml
	0	650	200	220	190	180	170

표7

TTL3(TNF- α (ng/ml))에 의한 LPS-유도 TNF- α 합성의 억제

LPS (1 μ g/ml) + TTL3 (μ g/ml)						
LPS 단독	(1 x 10 ⁻⁷)	(1 x 10 ⁻⁶)	(1 x 10 ⁻⁵)	(1 x 10 ⁻⁴)	(1.0)	(1 x 10 ²)
88	41	18	10	15	13	4

표8

LPS/D-Gal 투여 후 TTL3는 사망을 억제한다.

처치*	사망 24시간	사망 48시간
LPS/D-Gal	10/10	10/10
LPS/D-Gal + DMSO	8/10	9/10
LPS/D-Gal + TTL3	2/10	2/10

* 모든 처치는 i.p. 였고, TTL3 투여는 LPS 투여 45분전에 이루어졌다.

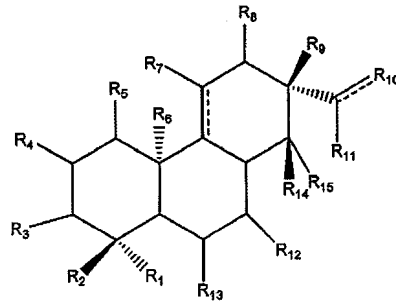
발명의 효과

본 발명의 특정 실시예들은 본 발명의 원리 및 적용을 예시하고 또한 상세히 설명하며 보이기 위한 것으로서, 본 발명은 그러한 원리들로부터 벗어나지 않고 다르게 구체화될 수도 있음을 알 수 있을 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학 구조를 가지는 화합물로서,



상기 식에서,

만약 R_3 - R_5 , R_7 , R_{11} - R_{15} 가 수소가 아니거나, R_2 또는 R_6 또는 R_9 가 메틸이 아니거나, 또는 R_{10} 이 CH_2 가 아니라면, 이때 R_1 은 수소, 할로젠, $COOH$, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 할라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_1 - C_{12} 에스테르, C_1 - C_{12} 이차 아마이드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아마이드, C_1 - C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_5 - C_{12} 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되지만;

만약 R_3 - R_5 , R_7 , R_{11} - R_{13} 모두가 수소이고, R_2 , R_6 및 R_9 가 각각 메틸이며, 또는 R_{10} 이 CH_2 라면, 이때 R_1 은 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 할라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_2 - C_{12} 에스테르, C_2 - C_{12} 이차 아마이드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아마이드, C_2 - C_{12} 알콜, 메틸-아세틸 에테르 외의 $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_2 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2 - C_{12} 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_2 및 R_9 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, C_1 - C_{12} 알콜, C_1 - C_{12} 아실, 및 C_5 - C_{12} 아릴로부터 선택되고;

R_3 - R_5 , R_7 , R_8 , 및 R_{11} - R_{13} 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, C_2 - C_{12} 알키닐, 및 C_5 - C_{12} 아릴로부터 선택되고;

R_6 는 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2 - C_{12} 알키닐로부터 선택되고;

R_{10} 은 수소, 할로젠, CH_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 치환된 알케닐, C_1 - C_{12} 알콜, 및 C_5 - C_{12} 아릴로부터 선택되고; 그리고

R_{14} 및 R_{15} 는 별도로 수소, 할로젠, CH_2 , C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 치환된 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_2 - C_6 치환된 알케닐, C_1 - C_6 알콜, 및 C_5 - C_6 아릴로부터 선택되며,

여기서, 상기 화합물은 상기 화합물들의 프로드럭(prodrug) 에스테르, 및 그들의 산 첨가 염을 포함하는 화합물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R_1 이 수소, 할로젠, 및 C_1-C_{12} 카르복실산, C_1-C_{12} 아실 할라이드, C_1-C_{12} 아실 잔기, C_2-C_{12} 에스테르, C_2-C_{12} 이차 아미드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아미드, C_2-C_{12} 알콜, 메틸-아세틸 에테르 외의 $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_2-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 치환된 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2-C_{12} 아릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R_1 이 수소, 할로젠, $COOH$, C_1-C_{12} 카르복실산, C_1-C_{12} 아실 할라이드, C_1-C_{12} 아실 잔기, C_1-C_{12} 에스테르, C_1-C_{12} 이차 아미드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아미드, C_1-C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 치환된 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_5-C_{12} 아릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, R_1 은 C_1-C_{12} 에스테르 및 C_1-C_{12} 아실 잔기로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, R_1 은 C_2-C_6 에스테르로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, R_1 은 이차 아미드 및 삼차 아미드로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, R_{10} 은 C_1-C_6 알킬기 및 C_2-C_6 알케닐기들로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, R_3-R_5 , R_7 , R_8 , $R_{11}-R_{15}$ 은 각각 수소인 화합물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, R_3-R_5 , R_7 , R_8 , $R_{11}-R_{15}$ 은 각각 수소이고; R_2 , R_6 , 및 R_9 은 각각 메틸이며; R_{10} 은 CH_2 인 화합물.

청구항 10.

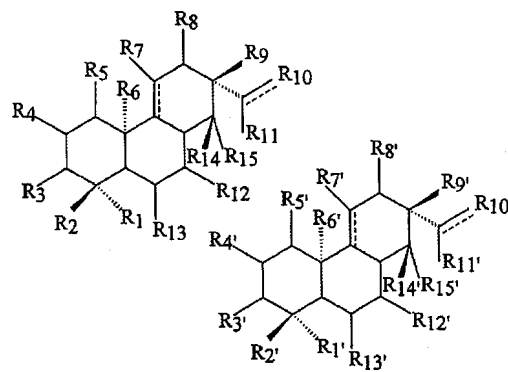
제 1 항에 있어서, R_{15} 은 수소이고, R_{14} 은 수소, 할로젠, CH_2 , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_1-C_6 알콜 및 C_5-C_6 아릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, R_{15} 은 수소이고, R_{14} 은 수소, 할로젠, C_2-C_6 알콜, C_2-C_6 알킬, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 치환된 알케닐, 및 C_5-C_6 아릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 12.

하기 화학 구조를 가지는 화합물로서,



상기 식에서, R_1 과 $R_{1'}$ 은 공유적으로 연결되어 있으며, 여기서,

R_1 및 $R_{1'}$ 은 각각 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 치환된 알케닐로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_2 및 R_9 와 $R_{2'}$ 및 $R_{9'}$ 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 치환된 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 치환된 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 및 C_1-C_{12} 아실, 및 C_5-C_{12} 아릴로부터 선택되고;

R_3-R_5 , R_7 , R_8 , 및 $R_{11}-R_{15}$ 과 $R_{3'}$ - $R_{5'}$, $R_{7'}$, $R_{8'}$, 및 $R_{11'}$ - $R_{15'}$ 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 치환된 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 치환된 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 및 C_5-C_{12} 아릴로부터 선택되고;

R_6 및 $R_{6'}$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 치환된 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2-C_{12} 알키닐로부터 선택되고;

R_{10} 및 $R_{10'}$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, CH_2 , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_1-C_{12} 알콜, 및 C_5-C_{12} 아릴로부터 선택되는 화합물.

청구항 13.

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 염증, 결핵성 늑막염, 류머티즘성 늑막염, 암, 심장혈관질환, 피부 붉음, 당뇨병, 이식 거부, 중이염(내부 귀 감염), 부비강염 및 바이러스 감염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 질병 상태의 치료에 유용한 화합물.

청구항 14.

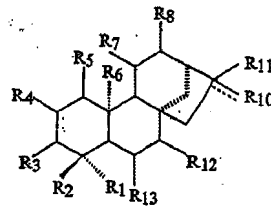
결핵성 늑막염, 류머티즘성 늑막염, 암, 심장혈관질환, 피부 붉음, 당뇨병, 이식 거부, 중이염(내부 귀 감염), 부비강염 및 바이러스 감염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 질병 상태를 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서, (a) 아칸토산, (b) (-)-피마라-9(11), 15-디엔-19-올, (c) (-)-피마라-9(11), 15-디엔-19-오산, (d) (-)-피마라-9(11), 15-디엔-19-올 19-아세테이트, (e) (-)피마라-9(11), 15-디엔, 및 (f) 아칸토산의 메틸 에스테르 유사체로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 화합물을 사용하는 방법.

청구항 15.

생성되는 화합물이 3 이상의 고리를 가지도록, 2 이상의 고리를 가지는 디엔을 디에노필 화합물과 반응시키는 딜스-알더 반응을 수행하는 단계, 및 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법.

청구항 16.

하기 화학 구조를 가지는 화합물로서,



상기 식에서,

만약 R_3 - R_5 , R_7 , R_8 , R_{11} - R_{13} 중 어떤 것도 수소가 아니거나, R_2 또는 R_3 가 메틸이 아니거나, R_{10} 이 CH_2 가 아니거나, 또는 R_{10} 이 CH_2OH 이고 R_{11} 이 OH 가 아니라면,

이때 R_1 은 수소, 할로젠, $COOH$, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 할라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_1 - C_{12} 에스테르, C_1 - C_{12} 이차 아미드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아미드, C_1 - C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_1 - C_{12} 알킬, C_1 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐로 구성되는 군으로부터 선택되지만;

만약 R_3 - R_5 , R_7 , R_8 , R_{11} - R_{13} 이 모두 수소이고, R_2 및 R_6 가 각각 메틸이고, R_{10} 이 CH_2 또는 CH_2OH 라면,

이때 R_1 은 수소, 할로젠, C_1 - C_{12} 카르복실산, C_1 - C_{12} 아실 할라이드, C_1 - C_{12} 아실 잔기, C_1 - C_{12} 에스테르, C_1 - C_{12} 이차 아미드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아미드, C_2 - C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_2 - C_{12} 알킬, C_2 - C_{12} 치환된 알킬, C_2 - C_{12} 알케닐, C_2 - C_{12} 치환된 알케닐로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R_2 는 수소, 할로젠, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 치환된 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 치환된 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_1-C_{12} 알콜, C_1-C_{12} 아실, 및 C_5-C_{12} 아릴로부터 선택되고;

R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , 및 $R_{11}-R_{13}$ 은 각각 별도로 수소, 할로젠, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 치환된 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 치환된 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, 및 C_5-C_{12} 아릴로부터 선택되고;

R_6 는 수소, 할로젠, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 치환된 알킬, C_1-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 치환된 알케닐, 및 C_2-C_{12} 알키닐로부터 선택되고;

R_{10} 은 수소, 할로젠, CH_2 , C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 치환된 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 치환된 알케닐, C_1-C_{12} 알콜, 및 C_5-C_{12} 아릴로부터 선택되고; 그리고

여기서, 상기 화합물은 상기 화합물들의 프로드럭(prodrug) 에스테르, 및 그들의 산 첨가 염을 포함하는 화합물.

청구항 17.

제 16 항에 있어서,

R_1 이 수소, 할로젠, 및 C_1-C_{12} 카르복실산, C_1-C_{12} 아실 할라이드, C_1-C_{12} 아실 잔기, C_2-C_{12} 에스테르, C_1-C_{12} 이차 아미드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아미드, C_2-C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_2-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 치환된 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 및 C_2-C_{12} 치환된 알케닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 18.

제 16 항에 있어서,

R_1 이 수소, 할로젠, $COOH$, C_1-C_{12} 카르복실산, C_1-C_{12} 아실 할라이드, C_1-C_{12} 아실 잔기, C_1-C_{12} 에스테르, C_1-C_{12} 이차 아미드, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 삼차 아미드, C_1-C_{12} 알콜, $(C_1-C_{12})(C_1-C_{12})$ 에테르, C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_{12} 치환된 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 및 C_2-C_{12} 치환된 알케닐로 구성된 군으로부터 선택되며; 또한

(1) R_3-R_5 , R_7 , R_8 , $R_{11}-R_{13}$ 중 하나 이상은 수소가 아니거나, (2) R_2 또는 R_6 는 메틸이 아니거나, (3) R_{10} 은 CH_2 또는 CH_2OH 가 아닌 조건들 중 하나 이상의 조건을 만족시키는 화합물.

청구항 19.

제 16 항에 있어서, R_1 은 C_2-C_{12} 에스테르 및 C_1-C_{12} 아실 잔기로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 20.

제 16 항에 있어서, R_1 은 C_2-C_6 에스테르로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 21.

제 16 항에 있어서, R_1 은 이차 아미드 및 삼차 아미드로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 22.

제 16 항에 있어서, R_1 이 아실기인 화합물.

청구항 23.

제 16 항에 있어서, R_{10} 은 C_2-C_6 알킬기 및 C_2-C_6 알케닐기들로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 24.

제 16 항에 있어서, R_3-R_5 , R_7 , R_8 , $R_{11}-R_{13}$ 은 각각 수소인 화합물.

청구항 25.

제 24 항에 있어서, R_3-R_5 , R_7 , R_8 , $R_{11}-R_{13}$ 은 각각 수소이고; R_2 및 R_6 은 각각 메틸이며; R_{10} 은 CH_2 인 화합물.

청구항 26.

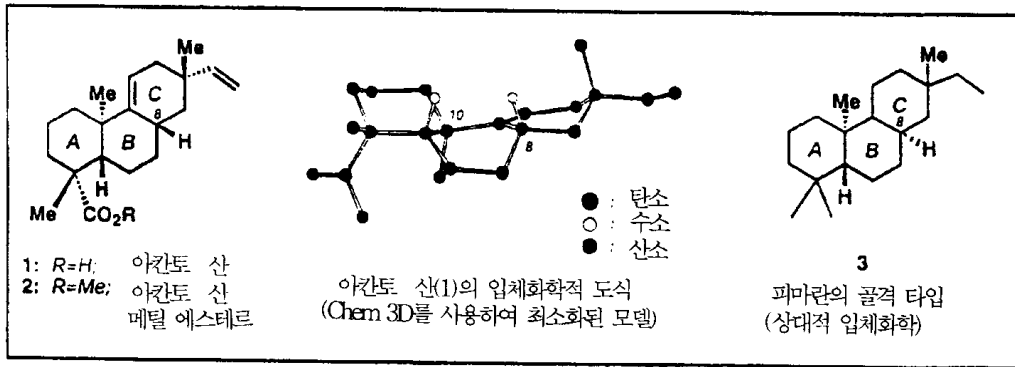
제 16 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 결핵성 녹막염, 류머티즘성 녹막염, 암, 심장혈관질환, 피부 붉음, 당뇨병, 이식 거부, 중이염(내부 귀 감염), 부비강염 및 바이러스 감염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 질병 상태의 치료에 유용한 화합물.

청구항 27.

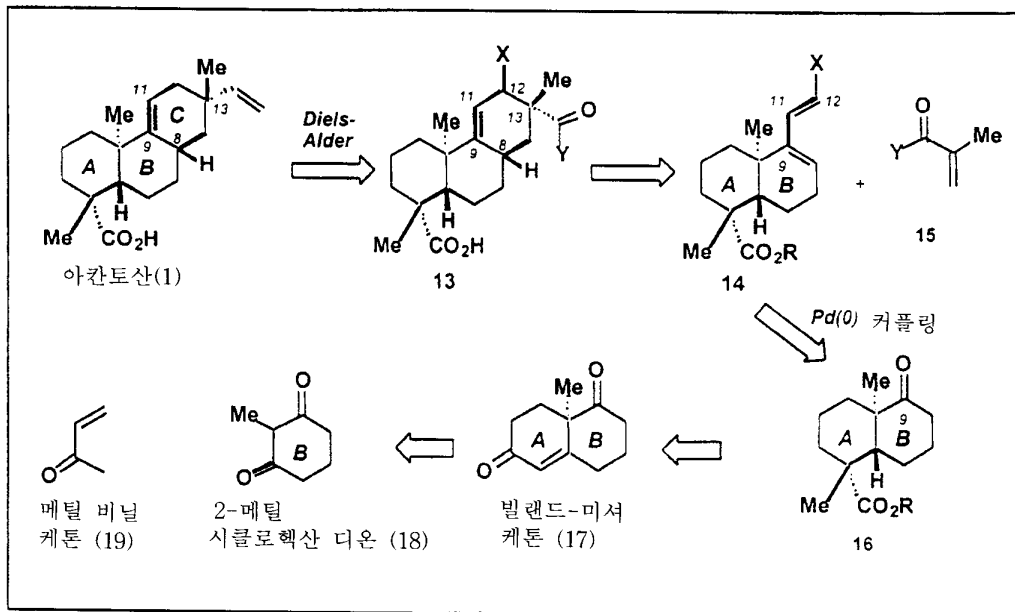
생성되는 화합물이 3 이상의 고리를 가지도록, 2 이상의 고리를 가지는 디엔을 디에노필 화합물과 반응시키는 딜스-알더 반응을 수행하는 단계, 및 제 16 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 제 16 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법.

도면

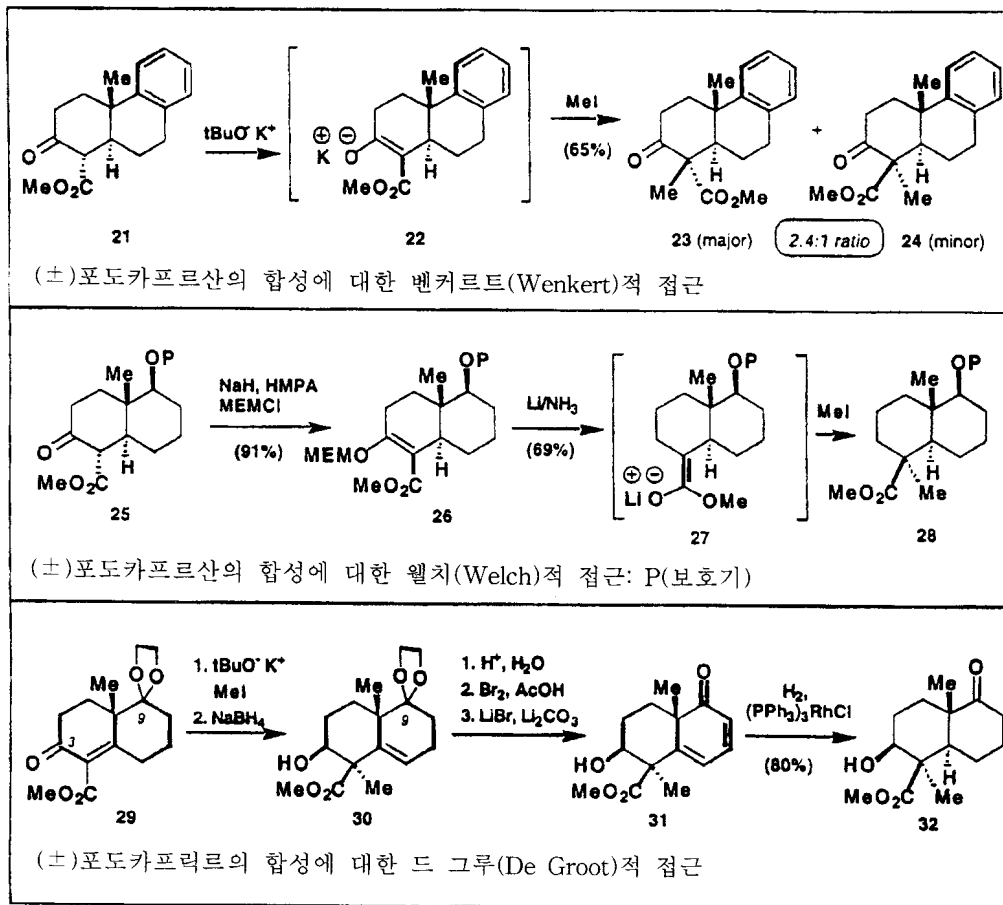
도면1



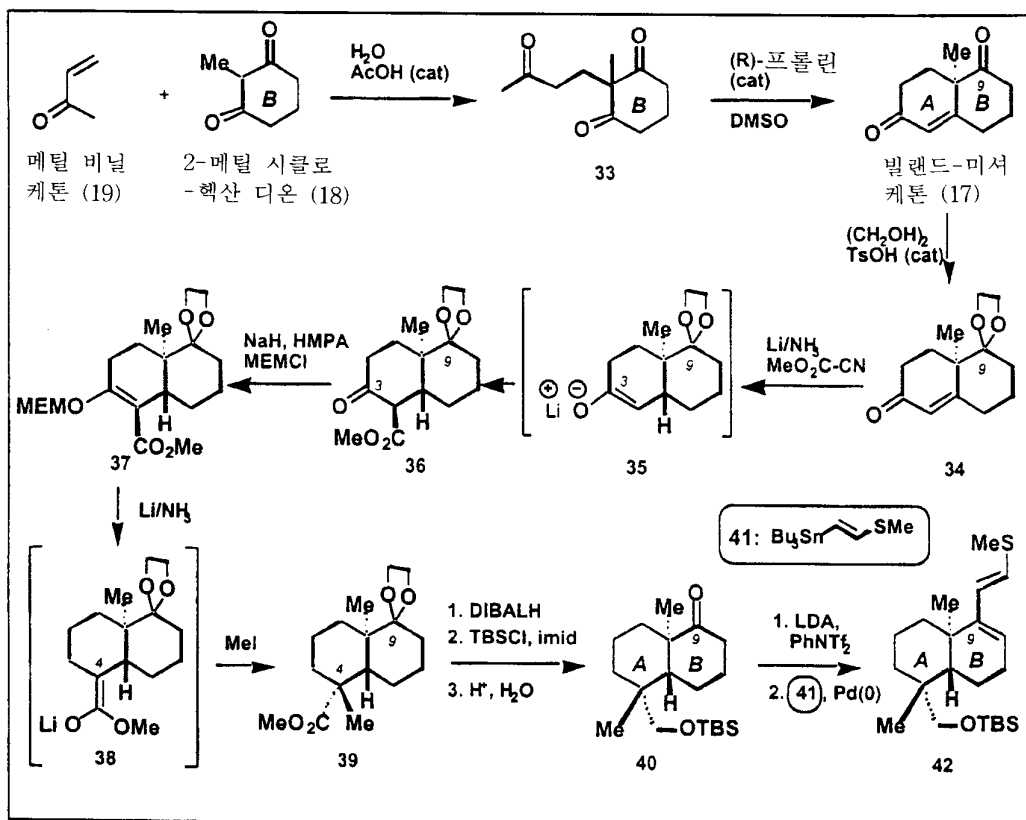
도면2



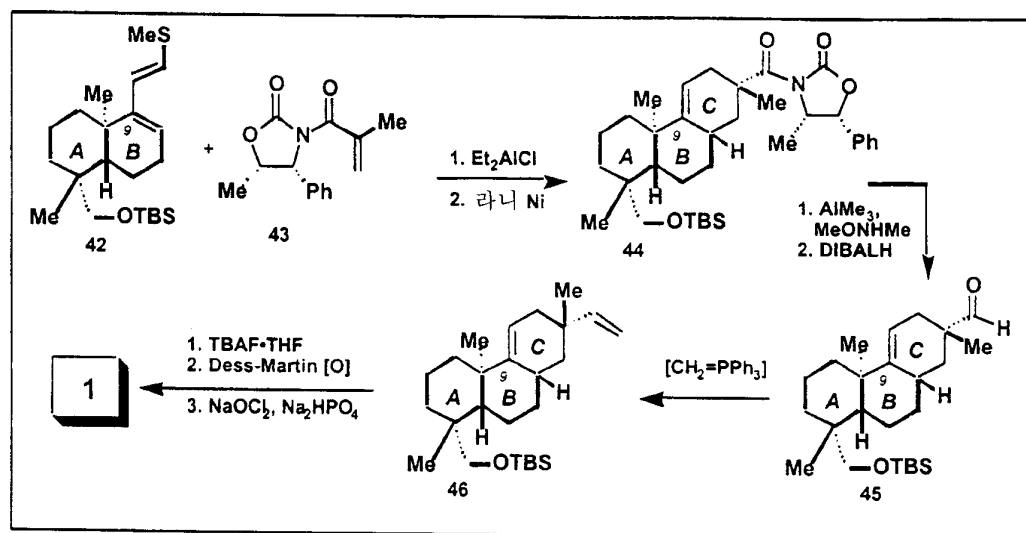
도면3



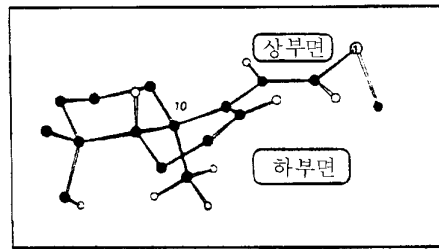
도면4



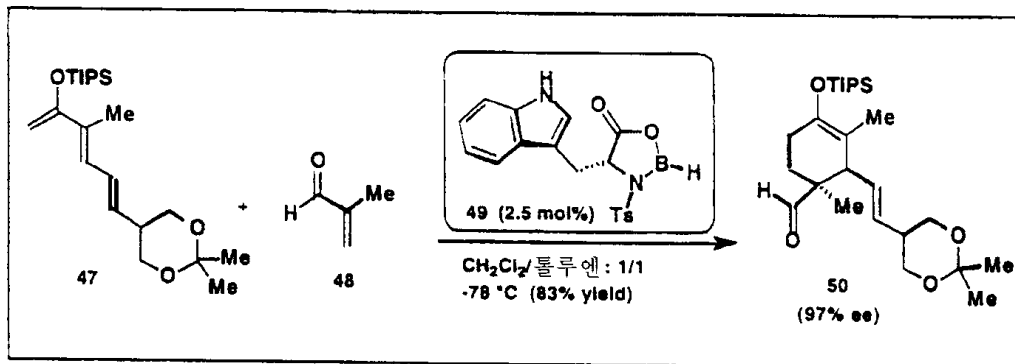
도면5



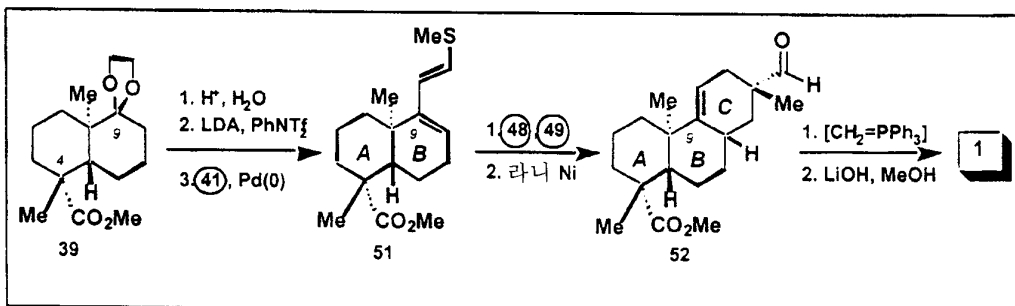
도면6



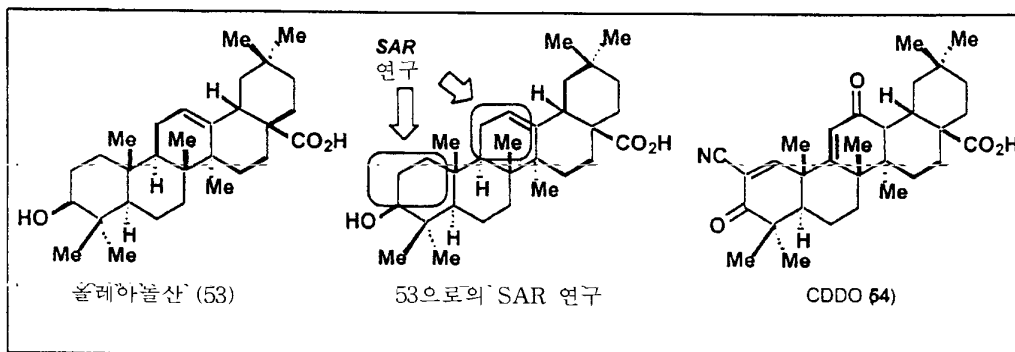
도면7



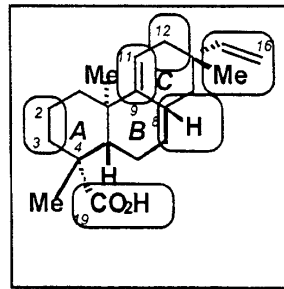
도면8



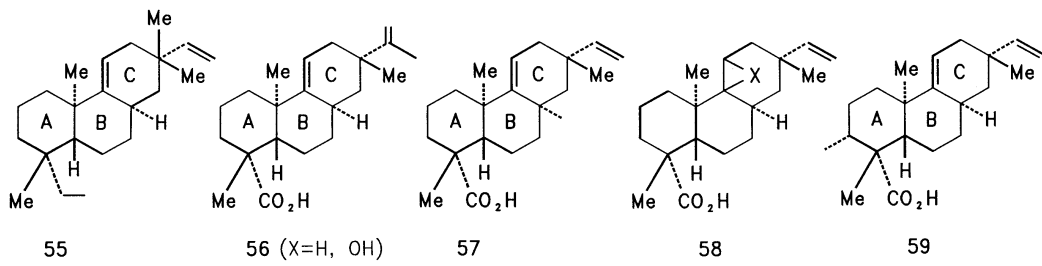
도면9



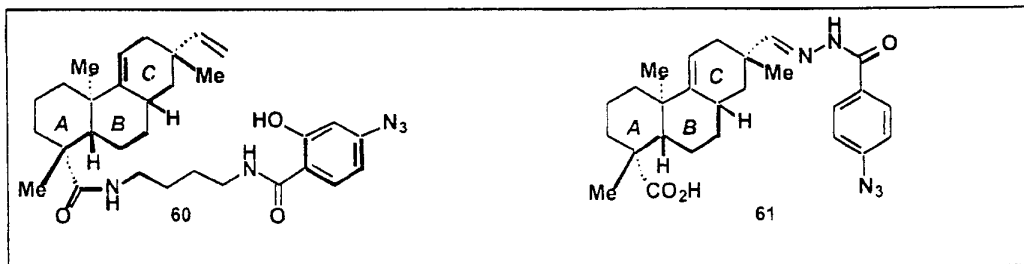
도면10



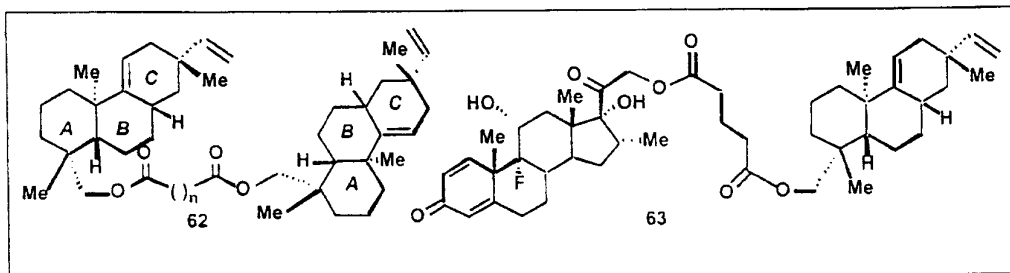
도면11



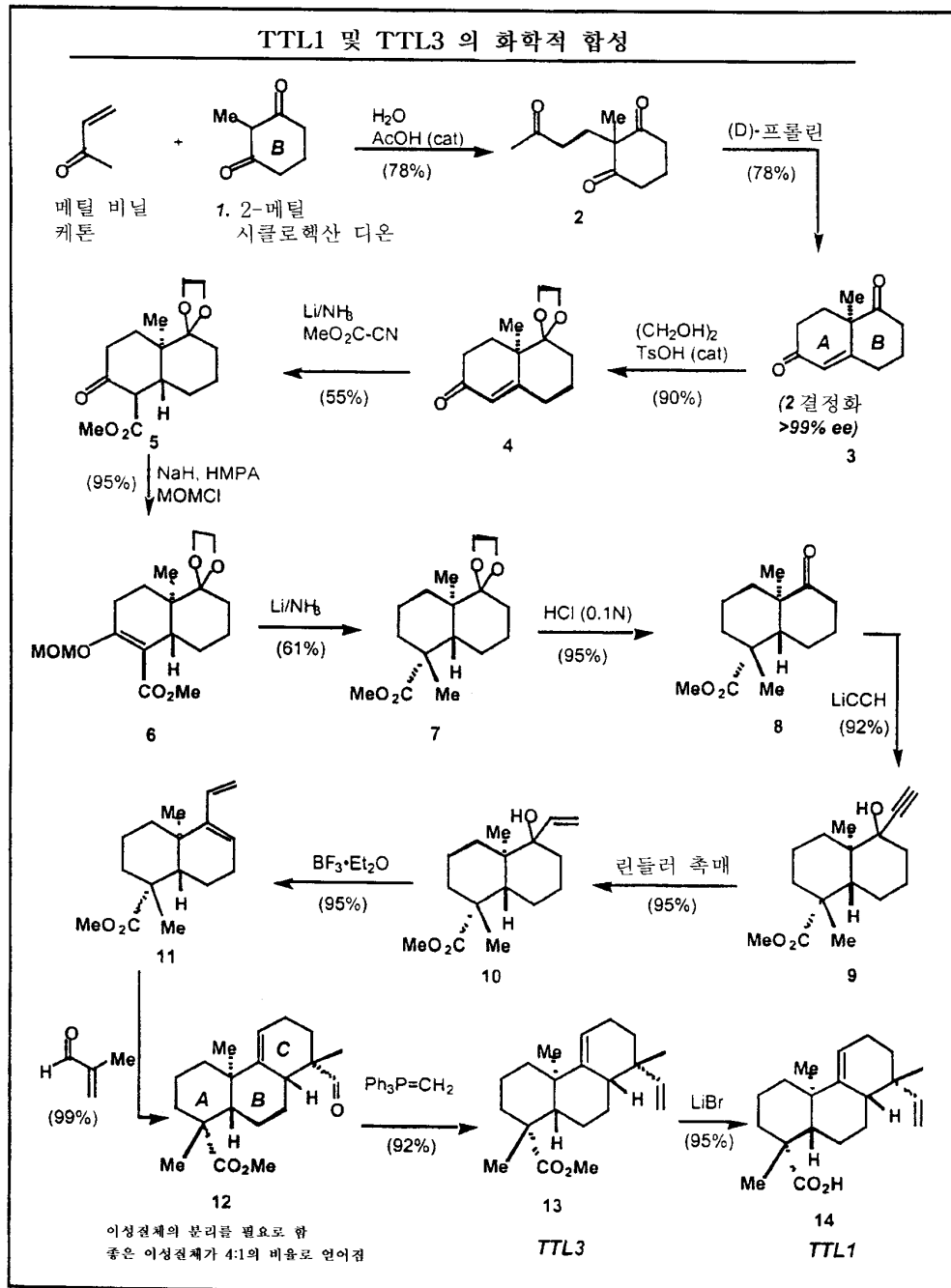
도면12



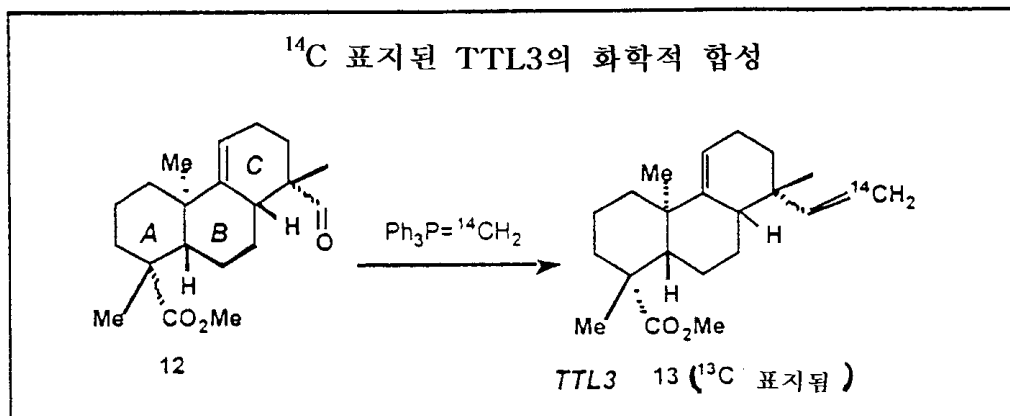
도면13



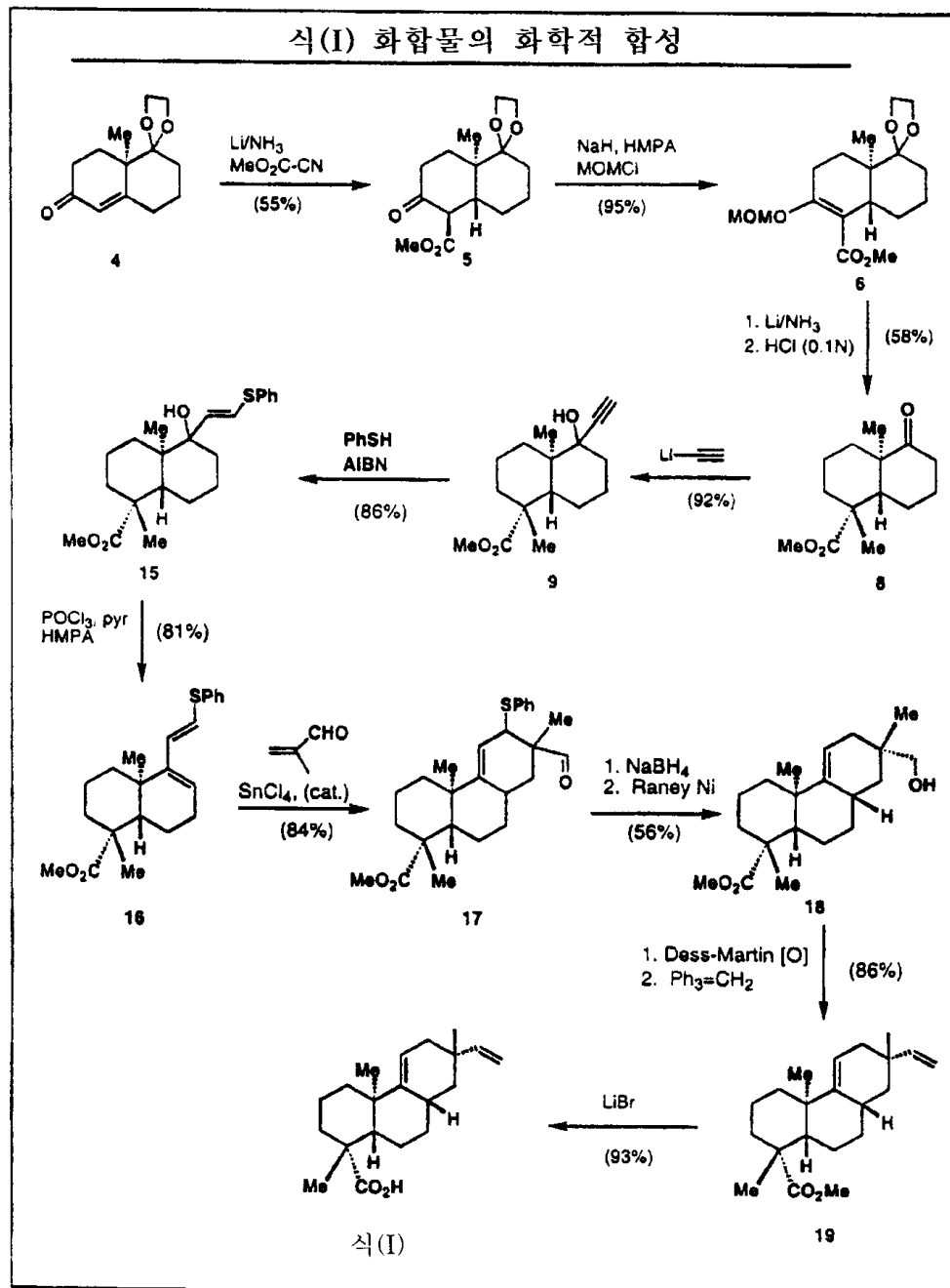
도면14



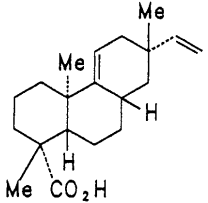
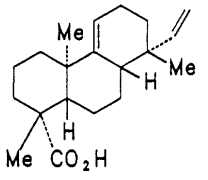
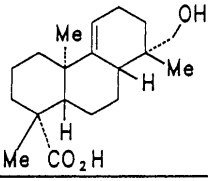
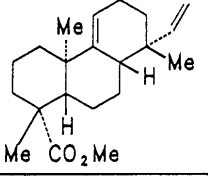
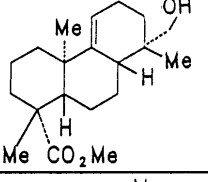
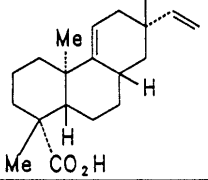
도면15



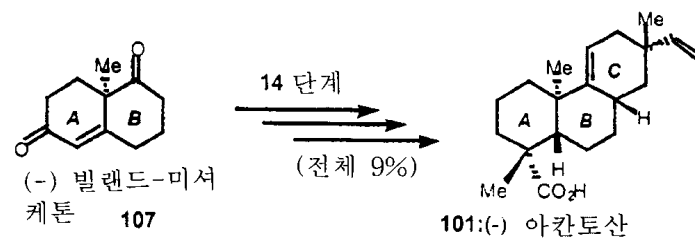
도면16



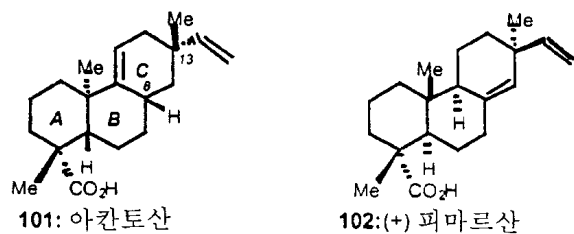
도면17

NPI 1302			
TTL1		$C_{20}H_{30}O_2$ Mol. Wt.: 302.45	2.9 mg
TTL2		$C_{19}H_{30}O_3$ Mol. Wt.: 306.44	2.5 mg
TTL3		$C_{21}H_{32}O_2$ Mol. Wt.: 316.48	1.8 mg
TTL4		$C_{20}H_{32}O_3$ Mol. Wt.: 320.47	2.1mg
TTL5		$C_{20}H_{30}O_2$ Mol. Wt.: 302.45	1.2mg

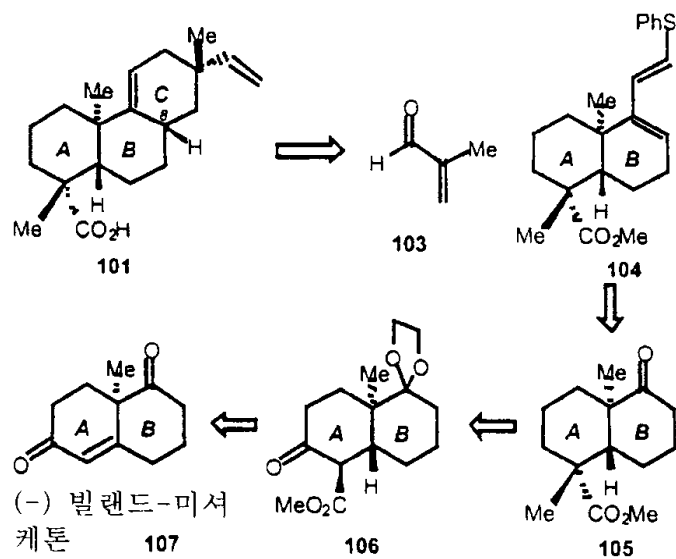
도면18



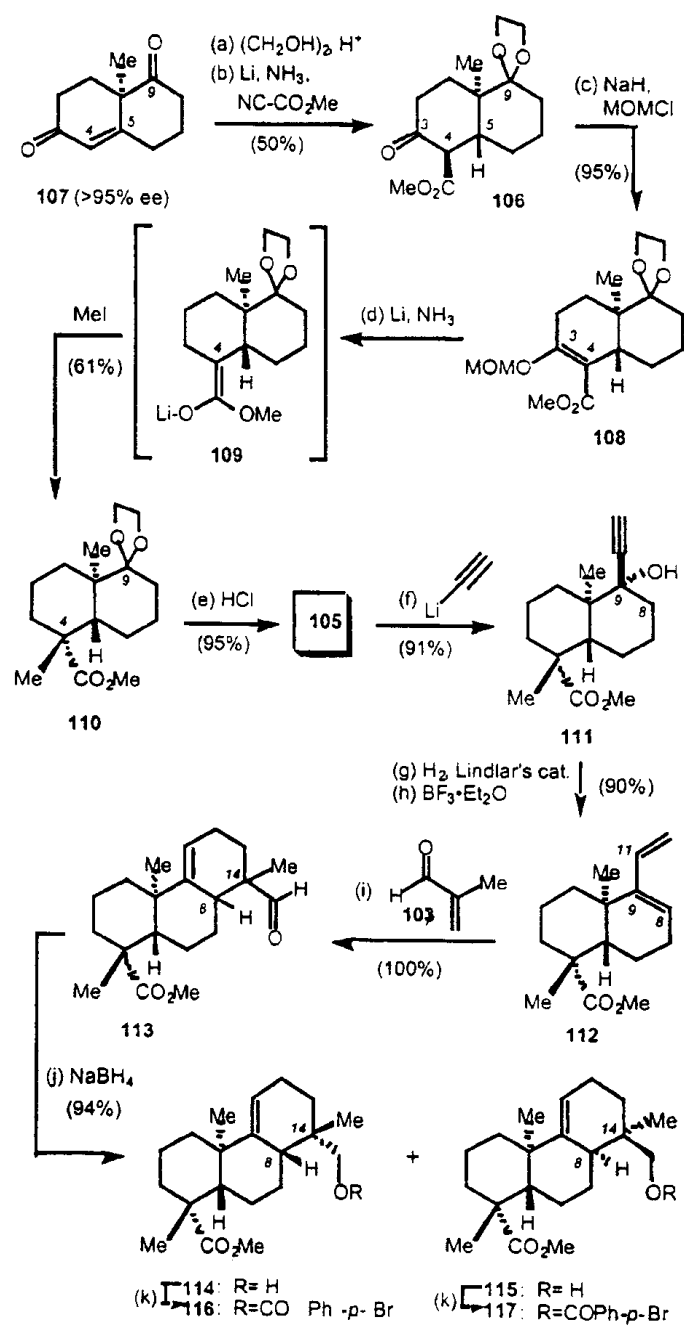
도면19



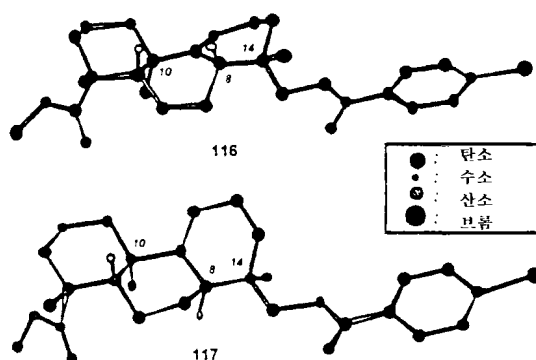
도면20



도면21



도면22



도면23

