

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0063331 (43) 공개일자 2012년06월15일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 311/11 (2006.01) C07C 237/16 (2006.01) C07F 7/02 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)	(71) 출원인 서강대학교산학협력단 서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)	
(21) 출원번호 10-2010-0124453	(72) 발명자 지대운 서울특별시 용산구 이촌1동 407 한가람아파트 215-804	
(22) 출원일자 2010년12월07일 심사청구일자 2010년12월07일	이병세 인천광역시 남구 인주대로197번길 6-1, 수민빌라 B-201 (용현동) (뒷면에 계속)	
	(74) 대리인 특허법인다울	

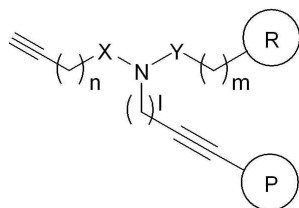
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **삼중연결고리 3차 아민 화합물, 이의 제조방법 및 응용**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는, 두 개의 서로 다른 알킨기와 하나의 아민 또는 카르복실산기(이의 유도체)를 갖는 3차 아민 화합물, 이의 제조방법, 이를 이용한 2 내기 3종의 서로 다른 기능을 갖는 화학식 2의 3차 아민 유도체 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 의하면 선택적인 클릭화학과 탈보호기화 및 아민 또는 카르복실산과의 반응을 단계적으로 수행함으로써 한 분자 내에 다양한 기능을 갖는 화합물을 제조하는 것이 가능하며, 제조된 본 발명의 화합물은 의약화학, 약물전달 시스템, 신약개발, 분자영상분야에서 다기능성 또는 다중영상, 이합체나 삼합체 화합물 등의 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

[화학식 1]



대표도 - 도1



(72) 발명자

이재학

인천광역시 부평구 부개3동 12-176

정운정

서울특별시 광진구 자양로50길 52-6, 102호 (구의동)

김선미

인천광역시 부평구 부평문화로 133-1, 부광아파트 1-301호 (부평동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010K001050

부처명 교육과학기술부

연구사업명 신기술융합형 성장동력사업

연구과제명 방사성의약품 표지 원천 요소 기술 개발

주관기관 서강대학교산학협력단

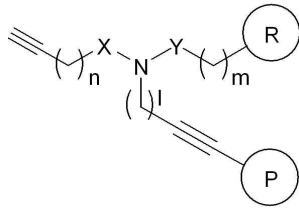
연구기간 2010.07.01 ~ 2011.06.30

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 3차 아민 화합물:

[화학식 1]

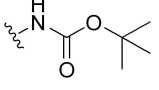
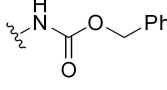


(상기 화학식 1에서,

P는 수소, 트라이C₁-C₄알킬 실릴기, 다이C₁-C₄알킬C₃-C₈아릴 실릴기, 또는 다이C₃-C₈아릴C₁-C₄알킬 실릴기이고,

l, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이고,

X와 Y는 각각 독립적으로 단일결합, 카보닐(C=O), 또는 설포닐(SO₂)이고,

R은 -NH₂, -NHBOC() , -NHChz() , -CO₂H, -CO₂-tBu이다

청구항 2

제1항에 있어서,

P는 수소, 트라이메틸실릴(TMS), 트라이에틸실릴(TES), 트라이이소프로필실릴(TIPS), *t*-부틸다이메틸실릴(TBS), 트라이이소프로필실릴(TIPS), *t*-부틸다이페닐실릴(TBDPS) 또는 트리페닐실릴(TPS)이고,

l, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수이고,

X와 Y는 각각 독립적으로 단일결합, 카보닐(C=O), 또는 설포닐(SO₂)이고,

R은 -NH₂, -NHBOC, 또는 -CO₂H인 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 3차 아민 화합물이

(1a) 3-아미노프로판-N,N-다이프로파질설포나미드;

(1b) 3-아미노프로판-N-[3-(*tert*-부틸다이메틸실릴)프로파질]설포나미드;

(1c) 3-(N-BOC)아미노프로판-N-[3-(*tert*-부틸다이메틸실릴)프로파질]설포나미드;

(1d) N-(3-아미노프로필)-N-[3-(*tert*-부틸다이메틸실릴)프로파질]펜트-4-인 아미드;

(1e) 3-아미노-N-프로파질-N-[3-(*tert*-부틸다이메틸실릴)프로파질]프로판아미드;

(1f) 4-{N-프로파질-N-[3-(*tert*-부틸다이메틸실릴)프로파질]아미노}-4-옥소부탄산; 및

(1g) 5-{N-프로파질-N-[3-(*tert*-부틸다이메틸실릴)프로파질]아미노}-5-옥소펜탄산으로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나인 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물.

청구항 4

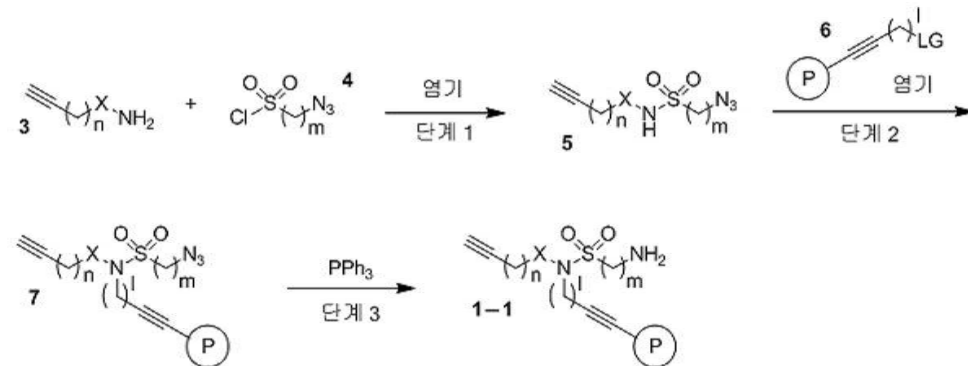
하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,

출발 물질인 화학식 3으로 표시되는 1차 아민과 화학식 4로 표시되는 3-아지도알칸설포닐 클로라이드 화합물을 반응시켜 화학식 5로 표시되는 설폰아미드 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 5의 화합물에 화학식 6의 화합물을 염기하에서 도입하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 2에서 제조된 화학식 7의 화합물의 아자이드 작용기를 아민으로 변환시키는 단계(단계 3)를 포함하는 화학식 1-1의 3차 아민 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

X, P, 및 l, m, n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R은 -NH₂이고, Y는 설포닐이고,

LG는 Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs 또는 OTf이며, OMs는 메탄설포네이트, OTs는 p-톨루엔설포네이트, ONs는 p-나이트로벤젠설포네이트, OTf는 트리플루오로메탄설포네이트이다)

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 단계 1에서 사용되는 반응용매는 다이에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠 및 톨루엔으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 단계 1에서 사용되는 염기는 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 수산화 이온의 알칼리 금속염, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 피롤린, 루티딘 또는 콜리딘인 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 단계 2에서 사용되는 반응용매는 다이에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산 또는 다이메틸포름아미드(DMF)인 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 8

제4항에 있어서,

상기 단계 2에서 사용되는 염기는 *n*-부틸리튬, 리튬 헥사메틸실라자이드(LiHMDS), 소듐 헥사메틸실라자이드(NaHMDS), 포타슘 헥사메틸실라자이드(KHMDS), 리튬 다이아이소프로필아미드(LDA) 또는 소듐 하이드라이드

(NaH)인 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 9

제4항에 있어서,

상기 단계 3에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트니트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(DMSO), 물 및 이들의 혼합용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 10

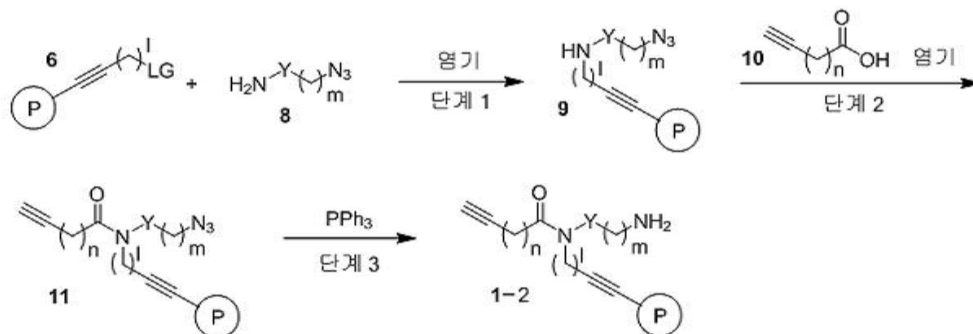
하기 반응식 2로 표시되는 바와 같이,

출발 물질인 화학식 6의 화합물과 화학식 8의 화합물을 반응용매 및 염기 조건하에서 반응시켜 화학식 9의 이차 아민 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 9의 화합물과 화학식 10의 카르복실산을 반응용매 하에서 반응시켜 화학식 11의 아마이드 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 2에서 제조된 화학식 11의 화합물의 아지도 그룹을 환원조건 하에서 아민으로 변환시키는 단계(단계 3)를 포함하는 화학식 1-2의 3차 아민 화합물의 제조방법:

[반응식 2]



(상기 반응식 1에서,

Y, P, 및 l, m, n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R은 -NH₂이고, X는 카보닐이고,

LG는 Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs 또는 OTf이다)

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 단계 1에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(DMSO), 물 및 이들의 혼합용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 단계 1에서 사용되는 염기는 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 수산화 이온의 알칼리 금속염, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘, 또는 콜리딘인 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 13

제10항에 있어서,

상기 단계 2에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 14

제10항에 있어서,

상기 단계 2에서 사용되는 염기는 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 수산화 이온의 알칼리 금속염, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘, 콜리딘, 또는 4-(*N,N*-다이메틸)아미노피리딘[DMAP]인 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 15

제10항에 있어서,

상기 단계 3에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(DMSO), 물 및 이들의 혼합 용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 3차 아민 화합물의 제조방법.

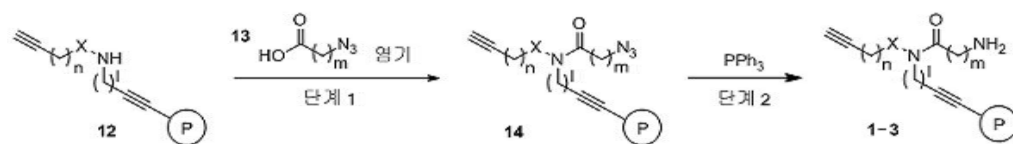
청구항 16

하기 반응식 3으로 표시되는 바와 같이,

출발 물질인 화학식 12의 2차 아민 화합물과 화학식 13의 아지도 카르복실산을 반응용매 하에서 아미드 축합 반응시켜 화학식 14의 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 제조된 화학식 14의 화합물의 아지도 그룹을 환원조건하에서 아민으로 변환시키는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-3의 3차 아민 화합물의 제조방법:

[반응식 3]



(상기 반응식 3에서,

X, P, l, m 및 n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R은 $-NH_2$ 이고, Y는 카보닐이다)

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 단계 1에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 18

제16항에 있어서,

상기 단계 1에서 사용되는 염기는 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 수산화 이온의 알칼리 금속염, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘, 콜리딘, 또는 4-(N,N-다이메틸)아미노피리딘[DMAP]인 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 19

제16항에 있어서,

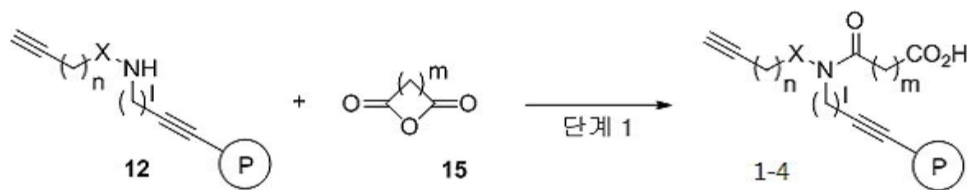
상기 단계 2에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세토나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide, DMSO), 물 및 이들의 혼합용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 20

하기 반응식 4으로 표시되는 바와 같이,

출발 물질인 화학식 12의 화합물을 반응용매 하에서 화학식 15의 사이클로 무수 카르복실산과의 아미드 축합 반응을 통해 화학식 1-4의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1-4의 3차 아민 화합물의 제조방법:

[반응식 4]



(상기 반응식 4에서,

X, P, l, m 및 n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R은 -CO₂H이고, Y는 카보닐이다)

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 단계 1에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세토나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 다이메틸포름아미드 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 22

하기 반응식 5로 표시되는 바와 같이,

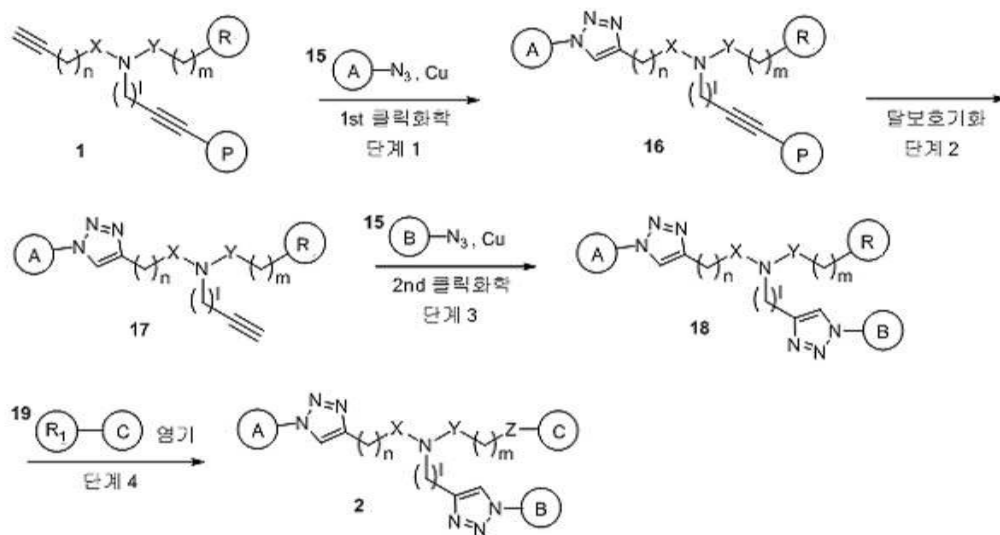
출발물질인 화학식 1의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화 반응시키는 단계(단계 1);

화합물의 P 보호기를 탈보호기화하는 단계(단계 2);

화학식 17의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화 반응시키는 단계(단계 3); 및

화학식 18의 화합물과 화학식 19의 화합물을 유기용매하에서 반응시키는 단계(단계 4)를 포함하는 화학식 2의 화합물 제조방법:

[반응식 5]



(상기 반응식 5에서,

R, X, Y, l, m 및 n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R₁은 -CO₂H; -COCl; -CO₂-N[(CO)₂CH₂]₂; -OCOC1; -NCO; -NCS; -SO₂Cl; 또는 -NH₂이고,

Z는 -NHCO-; -NHCOO-; -NHCONH-; -NHCSNH-; -NHSO₂-; 또는 -CONH-이고,

A, B 및 C는 각각 독립적으로

생체내 특정 단백질 및 생체고분자 화합물, 생체 조직에 선택적인 결합력을 갖는 유기화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 1);

생체내 특정 단백질 및 생체고분자 화합물, 생체 조직에 선택적인 결합력을 갖는 펩타이드, 당, 지질, 뉴클레오타이드 또는 이들로 구성된 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 2);

생체내 분자영상 진단을 위한 형광색소; 근적외선 형광색소; 광학색소; 양자점(quantum dots) 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 3);

생체내 분자영상 진단을 위한 방사성 동위원소를 포함하는 착물; 방사성 동위원소가 포함된 보결그룹으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 4);

생체내 분자영상 진단을 위한 자성 및 초자성을 갖는 가돌리늄(gadolinium), 산화철(iron oxide), 망간(manganese) 금속의 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 5);

생체내 분자영상 진단을 위한 바이오틴(biotin)유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 6);

생체내 안정성을 위한 올리고 에틸렌글리콜 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 7);

생체내 약물동태학을 위한 단당류(saccharide) 또는 다당류(oligo-saccharide) 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 8); 및

생체내 약물 운반을 위한 유기고분자; 덴드리머(dendrimer); 바이러스 캡시드; 키토산 나노입자 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 9)로 구성되는 군으로부터 선택된다)

청구항 23

하기 반응식 6으로 표시되는 바와 같이,

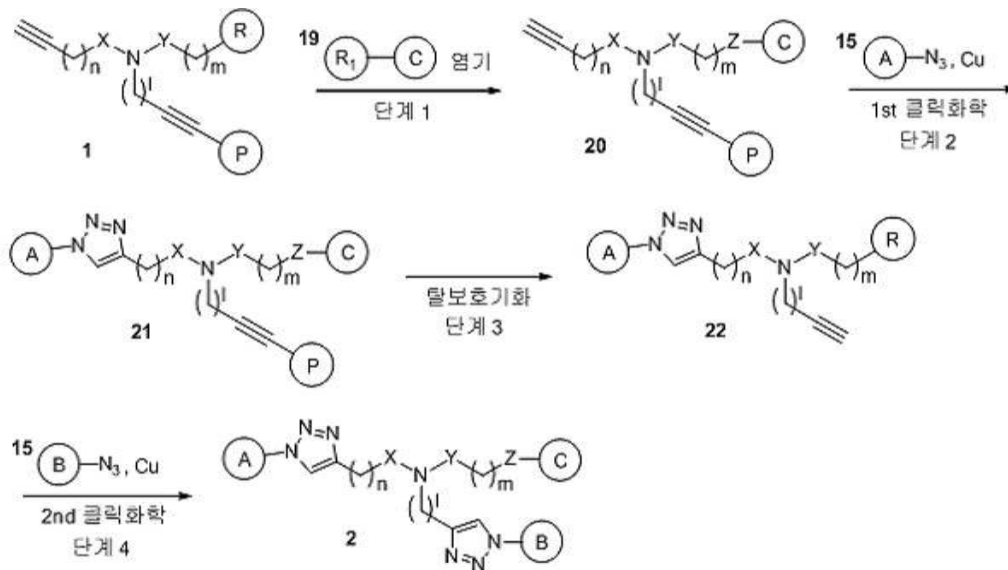
출발물질인 화학식 1의 화합물을 화학식 19의 화합물과 유기용매하에서 반응시키는 단계(단계 1);

화학식 20의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응을 시키는 단계(단계 2); 및

화합물의 P 보호기를 탈보호기화하는 단계(단계 3)

화학식 22의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응을 시키는 단계(단계 4)를 포함하는 화학식 2의 화합물 제조방법.

[반응식 6]



(상기 반응식 6에서,

R, X, Y, l, m 및 n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R₁, Z, A, B 및 C는 제21항의 반응식 5에서 정의한 바와 같다)

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서,

클릭화학 단계에서 사용되는 반응용매는 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 클로로디메틸포름아미드, 디클로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄(1,2-dichloroethane), 벤젠, 톨루엔, 아세토나이트릴, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, *t*-부탄올, 물 및 이들의 혼합용매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화학식 2의 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서,

클릭화학 단계에서 사용되는 염기는 구리촉매는

CuI, CuBr 및 CuCl로 이루어지는 군으로부터 선택되는 산화수가 1인 구리 촉매; 또는

CuSO₄, Cu(OAc)₂, Cu(NO₃)₂, Cu(OTf)₂ 및 CuO로 이루어지는 군으로부터 선택되는 산화수가 2인 구리 촉매인 것을 특징으로 하는 화학식 2의 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 26

제22항 또는 제23항에 있어서,

클릭화학 단계에서 사용되는 환원제로는 Na-ascorbate, 소듐 설파이트(Na₂SO₃), 또는 디티오프레이톨(dithiothreitol)인 것을 특징으로 하는 화학식 2의 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 27

제25항에 있어서,

클릭화학 단계에서, 산화수가 1인 구리촉매를 사용하는 경우 사용되는 염기는 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 트리에틸아민, 다이이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘, 또는 콜리딘인 것을 특징으로 하는 화학식 2의 3차 아민 화합물의 제조방법.

청구항 28

제22항 또는 제23항에 있어서,

탈보호기화 단계에서, 디실릴레이션(desilylation) 방법을 사용하는 것을 특징으로 하는 화학식 2의 3차 아민 화합물의 제조방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명의 생명과학 분야에 유용한 다양한 기능성 치환기를 손쉽게 치환할 수 있는 삼중연결고리 3차 아민 화합물, 이의 제조방법 및 응용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현대의학은 보다 효과적인 질병 치료를 위해, 질병에 관련된 개별적 바이오마커를 찾고 이를 선택적으로 표적하는 물질을 개발함으로써 질병의 초기단계에서 치료가 가능하도록 발전하고 있다. 이를 위해서 보다 복잡한 물질의 설계 및 합성이 요구되고 있다. 다기능성 화합물은 한 분자 내에 여러 기능을 할 수 있는 분자들이 조합되어 있는 형태로서, 보다 진보적인 질병 치료제 및 진단의약품 연구에 이바지할 수 있다.

[0003] 상기 목적에 이용할 수 있는 화합물을 기능별로 분류하면, 1) 특정 단백질과 강한 결합력 및 선택성을 갖는 질병-표적 화합물; 2) 독성이 없으며 인체내 면역반응이나 효소에 의한 분해가 일어나지 않도록 안정성을 주는 화합물; 3) 광학/형광색소, 방사성 동위원소, 양자점 및 자성 화합물과 같이 분자의 위치를 파악할 수 있는 리포터 화합물; 4) 극성을 조절하여 인체 내 흡수, 분포, 대사, 배출을 용이하게 하는 화합물; 5) 질병이 발생한 곳으로 약물을 효과적으로 신고 갈 수 있는 운반체 화합물등으로 구분할 수 있다. 상기 열거된 화합물을 연구 개발 목표에 맞게 설계하고 제조할 수 있는 연결고리화합물의 개발 및 이를 이용한 일반화된 다기능성 화합물 제조방법이 요구되고 있는 실정이다.

[0004] 현재까지 연구되어온 다기능성 화합물의 예를 하기와 같이 열거하였다.

[0005] 생체내 면역시스템이나 효소활성으로 인한 생체활성물질의 빠른 분해과정을 효과적으로 늦춰 약물의 효과를 지속시키기 위한 방법으로 사용되는 PEG화(PEGylation)도 이러한 기능성 분자 연구의 결과라 할 수 있으며, 실제로 항바이러스제인 인터페론에 PEG화한 "PEG-INTRON"과 "PEGASYS"는 블럭버스터 의약품으로 판매되고 있다. 또한, 약물전달 시스템에 이용되는 리포좀과 바이러스 캡시드(viral capsid)의 생체내 안정성을 높이기 위해서도 PEG화가 이용되고 있다.

[0006] 또 다른 기능성 화합물로, 질병-특이 단백질에 결합력과 선택성이 큰 화합물을 방사성 동위원소나 형광색소로 표지하여 질병이 진행중인 조직의 영상을 얻는 분자탐침이 있다. 특히, 방사성 동위원소를 표지한 방사성 의약품들은 인체 적용 가능한 최첨단 분자영상기술로 주목받고 있으며 반감기가 비교적 짧은 동위원소의 특성상 인체내 약물의 분포 및 축적도가 빨리 이루어지도록 분자 설계되어져야 한다. 최근에는 치료(therapeutics)와 진단(diagnosis)의 복합어인 테라그노스틱스(theragnostics)라는 새로운 연구분야가 개발되었고, 이는 새롭게 얻어진 질병-특이 바이오마커에 대한 선택적인 화합물을 방사선동위원소로 표지하여 초기 질병 진단에 사용할 뿐만 아니라, 같은 화합물로 질병을 치료하는 개념이다.

[0007] RGD(arginine-glycine-aspartic acid)는 종양세포 표면에 많이 분포되어 있는 인테그린 단백질과 강한 결합력을 갖고 있으며 종양 진단용 방사성의약품으로 많은 연구가 진행되고 있다. 최근 PET용 방사성의약품으로 "cRGDyK"에 단당류인 갈락토스(galactose)와 양전자방출 방사성 동위원소인 ¹⁸F를 결합시킨 "galacto-[¹⁸F]cRGDyK" 화합물이 보고되었으며, 추가적인 갈락토스 잔기가 화합물의 약물동태학(pharmacokinetics)적 활성을 향상시켜 더 좋은 진단 영상을 제공하는 역할을 수행한다고 알려졌다. 하지만, 여러 단계의 복잡한 합성 경로를 가지고 있으며, 각 단계에서의 합성이 어렵고 수율이 낮다는 단점이 있다.

[0008] 나노입자는 약물 전달 시스템에 새로운 운반체로서 연구되어지고 있는 물질로서, 표면에 여러 가지 기능을

부여하기 위한 노력이 있어왔다. 수동적인 EPR(Enhanced Permeability and Retention) 효과로 인한 약물 전달과는 반대로, 능동형 약물 전달 시스템은 질병-표적(disease-targeting) 리간드 화합물을 나노입자 표면에 도입함으로써 약물을 질병이 발생한 부분에 효과적으로 전달시킨다. 또한, 나노입자의 표면을 PEG화 처리하면 안정성을 높이고 비특이적 결합을 억제하고 독성을 줄이는 효과를 줄 수 있다.

[0009] 목적단백질에 대한 생체활성분자의 결합력을 높여 약물 효과를 극대화시키기 위한 가장 일반적인 방법으로 약물을 여러 개 결합시킨 이합체(dimer), 삼합체(trimer) 화합물이 사용된다. 이는 동일한 치환기를 갖는 스페이서(spacer) 분자들을 이용하여 비교적 손쉽게 제조할 수 있다.

[0010] 분자 영상 분야에서 현재 가장 주목받고 있는 연구중에 하나는 다중영상(multimodality) 기술이라 할 수 있다. 이는 각 영상기술의 단점을 보완하여 더욱 우수한 영상을 얻는 목적을 갖는다. 질병-표적 리간드 화합물에 두 가지 이상의 리포터 화합물을 표지하는 것으로, 광학/형광 색소와 방사성 동위원소를 동시에 표지하여 광학영상과 핵의학영상을 동시에 한 분자를 이용하여 얻을 수도 있으며, 양전자방출 단층촬영술(Positron Emission Tomography, PET)과 핵자기공명(Magnetic Resonance Imaging, MRI) 영상을 동시에 얻기 위한 분자 탐침 연구가 보고된 바 있다. 리포좀을 이용하여 광학영상-MRI 영상, PET 영상-광학영상을 동시에 다채롭게 구현할 수 있는 기술도 연구되었다.

[0011] 상기 열거한 다기능성 화합물은 여러가지 컨쥬게이션 방법으로 제조되었으며, 일반적인 아미드 결합, 옥심 결합, 펩타이드 시스템인 잔기의 -SH와의 1,4-첨가반응(thio-ene), Staudinger 아미드 결합 등이 사용되고 있다. 또한 2003년 보고된 대표적인 클릭화학인 구리(I)-촉매하의 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응(copper(I)-catalyzed alkyne/azide [3+2]cycloaddition, CuAAC)은 현재까지 가장 활발하게 응용되고 있는 바이오컨쥬게이션(bioconjugation) 방법이다. 클릭화학은 상온에서 비교적 빠르게 진행되며, 알킨과 아자이드 작용기에만 반응하는 높은 반응선택성을 갖고 수용액에서도 반응이 잘 진행된다는 장점들이 있기 때문에 기존의 바이오컨쥬게이션 방법을 대체할 수 있는 반응으로 주목받고 있다.

[0012] 클릭화학을 이용한 여러 화합물간의 컨쥬게이션 방법들이 보고된 바 있으며, 가장 손쉬운 방법으로 동일한 화합물에 대한 이합체, 사합체 합성이 연구되었다. 또한, 단계적인 클릭화학의 반응선택성을 부여하기 위해 펩타이드 화합물 말단에 두 개의 서로 다른 알킨 그룹을 도입하여 선택적으로 두 가지 아자이드 화합물을 차례로 도입하는 화합물 합성 방법이 발표되었다. 하나의 실릴 보호기를 통해 연속된 두 번의 클릭화학을 높은 반응선택성으로 수행할 수 있었지만, 방법적인 활용에 있어 특정 펩타이드에 국한된다는 단점이 있다. 2008년도에는 여러 기능을 갖는 올리고 뉴클레오타이드를 합성하기 위해 서로 다른 알킨기를 갖는 뉴클레오타이드 단량체를 합성하고 세 가지의 서로 다른 아자이드 화합물을 단계적으로 도입하는 연구가 보고된 바 있다. 두 개의 서로 다른 실릴 보호기를 통해 세 번의 클릭화학을 높은 반응선택성으로 수행할 수 있었지만, 올리고 뉴클레오타이드 응용에 국한되어, 일반적으로 이용할 수 없다는 단점이 있었다.

[0013] 최근에는 구리 촉매를 사용하지 않는 효과적인 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응 연구가 보고되었고, 이를 이용하여 구리촉매 없는 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응과 구리(I)-촉매하의 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응을 차례대로 적용하여 서로 다른 두 화합물을 단백질 표면에 도입한 연구가 보고되었다. 그러나, 현재까지 다기능성 화합물 제조에 보편적으로 사용할 수 있는 연결고리 화합물 및 이를 이용한 다기능성 화합물 제조방법은 보고된 바 없다.

[0014] 이에, 본 발명자들은 다양한 생명과학 분야에 유용한 다기능성 화합물을 쉽고 다양하게 제조할 수 있는 삼중연결고리 3차 아민 화합물 및 이를 이용한 여러 다기능성 화합물의 제조방법을 구축하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 목적은 다양한 기능성 치환기를 손쉽게 치환할 수 있는 삼중연결고리 3차 아민 화합물을 제공하는 것이다.

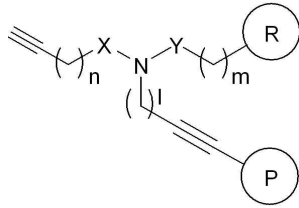
[0016] 본 발명의 다른 목적은 상기 삼중연결고리 3차 아민 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 삼중연결고리 3차 아민 화합물을 이용하는 다기능성 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0018] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 두 개의 서로 다른 알킨 작용기와 하나의 아민 또는 카르복실산 작용기를 갖는 3차 아민 화합물을 제공한다.

화학식 1



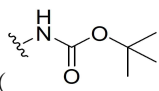
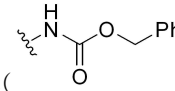
[0019]

[0020] (상기 화학식 1에서,

[0021] P는 수소, 트라이C₁-C₄알킬 실릴기, 다이C₁-C₄알킬C₃-C₈아릴 실릴기, 또는 다이C₃-C₈아릴C₁-C₄알킬 실릴기이고,

[0022] l, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이고,

[0023] X와 Y는 각각 독립적으로 단일결합, 카보닐(C=O), 또는 설포닐(SO₂)이고,

[0024] R은 -NH₂, -NHBOC() , -NHCBz()), -CO₂H, -CO₂-tBu이다)

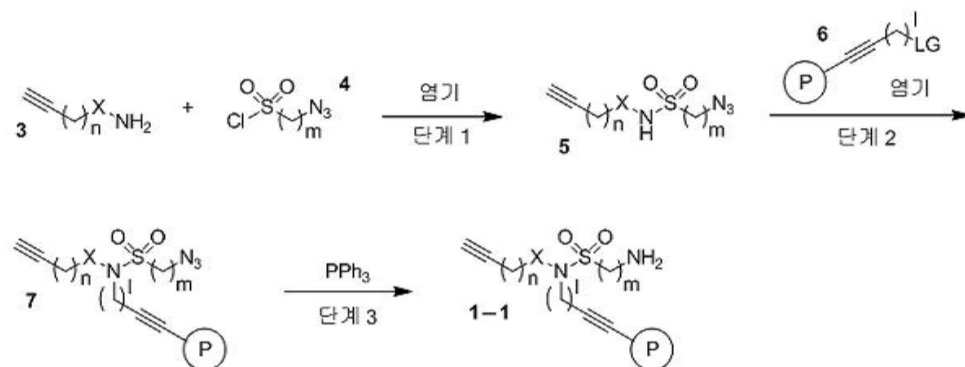
[0025] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,

[0026] 출발 물질인 화학식 3으로 표시되는 1차 아민과 화학식 4로 표시되는 3-아지도알칸설포닐 클로라이드 화합물을 반응시켜 화학식 5로 표시되는 설포나미드 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0027] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 5의 화합물에 화학식 6의 화합물을 염기하에서 도입하는 단계(단계 2);

[0028] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 7의 화합물의 아자이드 작용기를 아민으로 변환시키는 단계(단계 3)를 포함하는 화학식 1-1의 3차 아민 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0029] [반응식 1]



[0030]

[0031] (상기 반응식 1에서, X, P, l, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R은 -NH₂이고, Y는 설포닐이고, LG는 Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs 또는 OTf이다)

[0032] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2로 표시되는 바와 같이,

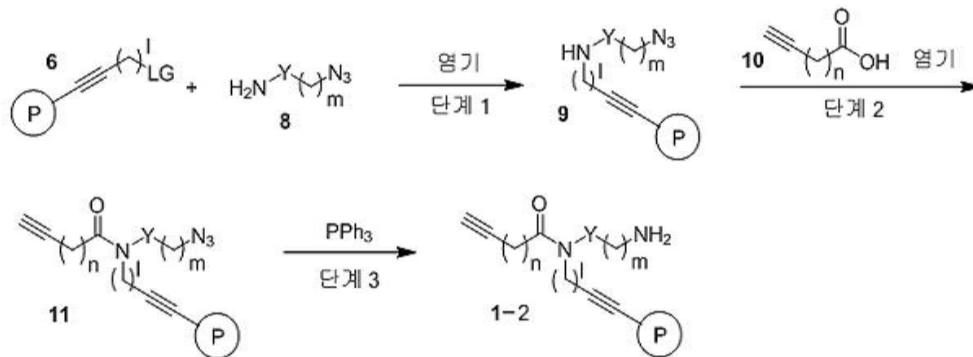
[0033] 출발 물질인 화학식 6의 화합물과 화학식 8의 화합물을 반응용매 및 염기 조건하에서 반응시켜 화학식 9의 이

차 아민 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0034] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 9의 화합물과 화학식 10의 카르복실산을 반응용매 하에서 아미드 축합 반응시켜 화학식 11의 아미드 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

[0035] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 11의 화합물의 아지도 그룹을 환원조건 하에서 아민으로 변환시키는 단계(단계 3)를 포함하는 화학식 1-2의 3차 아민 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0036] [반응식 2]



[0037]

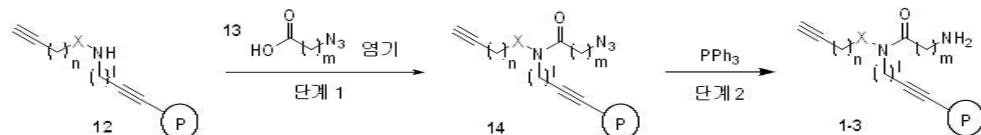
[0038] (상기 반응식 2에서, Y, P, 및 l, m, n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R은 -NH₂이고, X는 카보닐이고, LG는 Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs 또는 OTf이다)

[0039] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 3으로 표시되는 바와 같이,

[0040] 출발 물질인 화학식 12의 2차 아민 화합물과 화학식 13의 카르복실산을 반응용매 하에서 아미드 축합 반응시켜 화학식 14의 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0041] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 14의 화합물의 아지도 그룹을 환원조건하에서 아민으로 변환시키는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-3의 3차 아민 화합물의 제조방법을 제공한다:

[0042] [반응식 3]



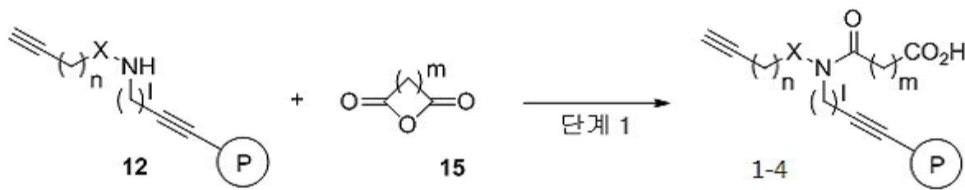
[0043]

[0044] (상기 반응식 3에서, X, P, l, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R은 -NH₂이고, Y는 카보닐이다)

[0045] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 4로 표시되는 바와 같이,

[0046] 출발 물질인 화학식 12의 화합물을 반응용매 하에서 화학식 15의 사이클로 무수카르복실산과의 아미드 축합 반응을 통해 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1-4의 3차 아민 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0047] [반응식 4]



[0048]

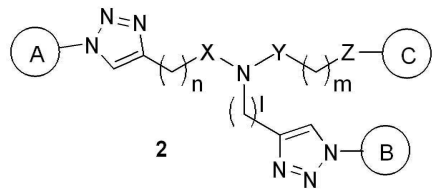
[0049] (상기 반응식 4에서, X, P, l, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R은 $-CO_2H$ 이고, Y는 카보닐이다)

[0050] 본 발명에 따르면, 추가 치환과정을 통해 화학식 1-1 내지 1-4의 화합물에서 R이 $-NH_2$ 인 경우에는 R을

$-NHBOC(\text{---})$ 또는 $-NHCbz(\text{---})$ 로, R이 $-CO_2H$ 인 경우에는 R을 $-CO_2-tBu$ 로 합성할 수 있다. 이때, 추가 치환과정은 본 기술 분야에서 공지된 임의의 방법을 사용할 수 있으며, 특별한 제한이 없다.

[0051] 나아가, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 3차 아민 화합물로부터 A, B, C의 세 가지 화합물이 결합된 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 2



[0052]

[0053] 본 발명에 따른 화학식 2의 화합물 제조방법은,

[0054] 하기 반응식 5에서 보는 바와 같이,

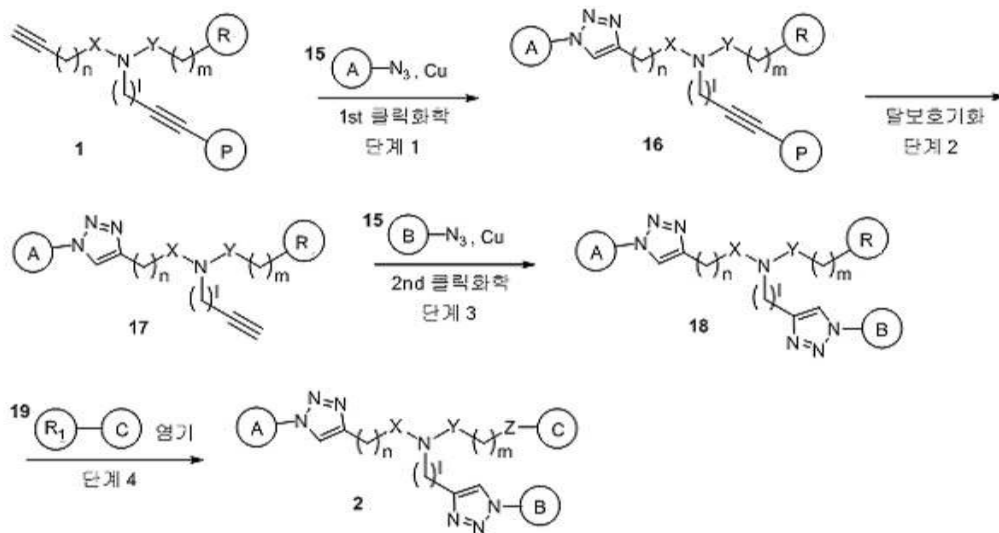
[0055] 출발물질인 화학식 1의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화 반응시키는 단계(단계 1);

[0056] 화합물의 P 보호기를 탈보호기화하는 단계(단계 2);

[0057] 화학식 17의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화 반응시키는 단계(단계 3); 및

[0058] 화학식 18의 화합물과 화학식 19의 화합물을 유기용매하에서 반응시키는 단계(단계 4)를 포함한다.

[0059] [반응식 5]



[0060]

[0061] (상기 반응식 5에서,

[0062] R, X, Y, l, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

[0063] R₁은 -CO₂H; -COCl; -CO₂-N[(CO)₂CH₂]₂; -OCOC1; -NCO; -NCS; -SO₂Cl; 또는 -NH₂이고,

[0064] Z는 -NHCO-; -NHCOO-; -NHCONH-; -NHCSNH-; -NHSO₂-; 또는 -CONH-이고,

[0065] A, B 및 C는 각각 독립적으로

[0066] 생체내 특정 단백질 및 생체고분자 화합물, 생체 조직에 선택적인 결합력을 갖는 유기화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 1);

[0067] 생체내 특정 단백질 및 생체고분자 화합물, 생체 조직에 선택적인 결합력을 갖는 펩타이드, 당, 지질, 뉴클레오타이드 또는 이들로 구성된 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 2);

[0068] 생체내 분자영상 진단을 위한 형광색소; 근적외선 형광색소; 광학색소; 양자점(quantum dots) 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 3);

[0069] 생체내 분자영상 진단을 위한 방사성 동위원소를 포함하는 착물; 방사성 동위원소가 포함된 보결그룹으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 4);

[0070] 생체내 분자영상 진단을 위한 자성 및 초자성을 갖는 가돌리늄(gadolinium), 산화철(iron oxide), 망간(manganese) 금속의 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 5);

[0071] 생체내 분자영상 진단을 위한 바이오틴(biotin)유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 6);

[0072] 생체내 안정성을 위한 올리고 에틸렌글리콜 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 7);

[0073] 생체내 약물동태학을 위한 단당류(saccharide) 또는 다당류(oligo-saccharide) 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 8); 및

[0074] 생체내 약물 운반을 위한 유기고분자; 덴드리머(dendrimer); 바이러스 캡시드; 키토산 나노입자 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 9)로 구성되는 군으로부터 선택된다)

[0075] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 6으로 표시되는 바와 같이,

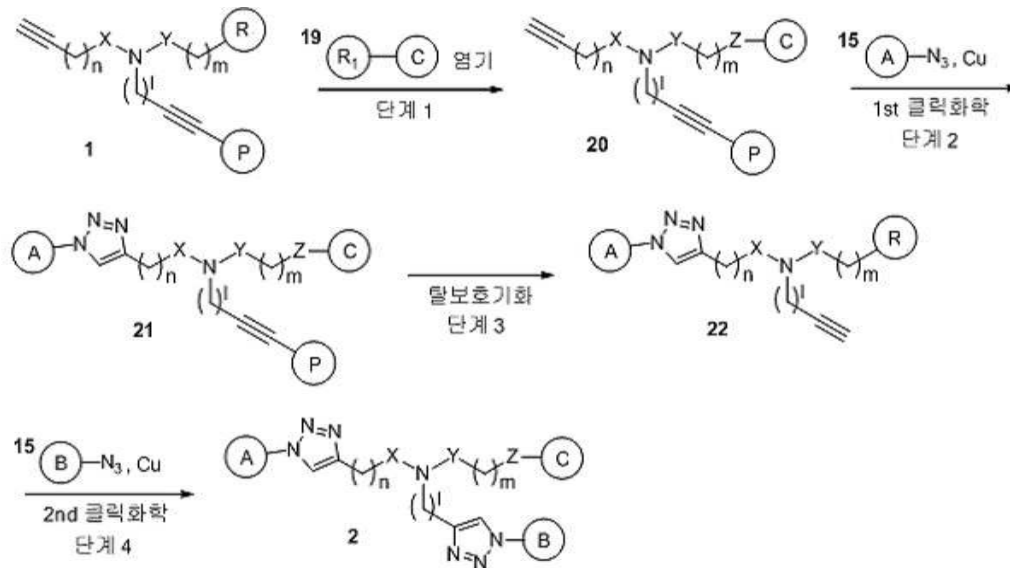
[0076] 출발물질인 화학식 1의 화합물을 화학식 19의 화합물과 유기용매하에서 반응시키는 단계(단계 1);

[0077] 화학식 20의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응을 시키는 단계(단계 2);

[0078] 화합물의 P 보호기를 탈보호기화하는 단계(단계 3)

[0079] 화학식 22의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응을 시키는 단계(단계 4)를 포함하는 화학식 2의 화합물 제조방법을 제공한다.

[0080] [반응식 6]



[0081]

[0082] (상기 반응식 6에서,

[0083] R, X, Y, I, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

[0084] R_1 , Z, A, B 및 C는 상기 반응식 5에서 정의한 바와 같다)

[0085] 또한, 상기 반응식 5와 반응식 6의 화학식 2의 화합물을 제조하는 데 있어서, A, B, C 화합물을 도입하는 합성순서는 상기 반응식 5와 반응식 6의 순서에 국한되지 않으며 경우에 따라 바뀔 수 있다.

[0086] 또한, 상기 반응식 5의 R이 $-NH_2$ 일 경우 화합물의 극성과 물성을 좋게 하기 위해 카바메이트($-NHBOC$ 또는 $-NHCbz$)로 치환된 화합물을 사용할 수도 있다.

발명의 효과

[0087] 본 발명에 따른, 상기 화학식 1의 삼중 연결고리 화합물은 서로 다른 반응 선택성을 갖는 세 개의 작용기를 갖고 있으며, 클릭화학을 통해 기능성 화합물을 도입할 수 있는 2개의 말단 알킨기와 추가적인 기능성 화합물을 도입할 수 있는 아민 또는 카르복실산기를 갖고 있다. 두개의 말단 알킨기는 그 중 하나를 실릴 보호기화시켜 클릭화학에 대한 반응 선택성을 갖도록 한 특징이 있다. 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 세 가지의 독립적인 기능을 갖는 다기능성 화합물을 손쉽게 높은 수율로 합성할 수 있도록 한다.

[0088] 따라서 본 발명은 의약화학, 약물전달 시스템, 신약개발 및 분자영상분야에서 다기능성 또는 다중영상, 이합체 또는 삼합체 화합물 등의 신물질 합성에 보편적으로 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0089] 도 1은 화학식 1의 삼중 연결 고리 화합물로부터 단계적인 클릭화학과 아미드 축합반응을 통해 세 가지 독립적인 기능을 갖는 다기능성 화합물을 제조하는 것을 나타낸다.

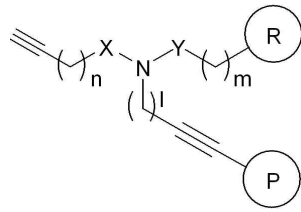
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0090] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0091] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 3차 아민 화합물을 제공한다. 본 발명에 따른 3차 아민 화합물은 두 개의 서로 다른 알킨기와 하나의 아민(또는 아민 유도체) 또는 카르복실산(또는 카르복실산 유도체) 작용기를

포함하는 것을 특징으로 한다.

[화학식 1]

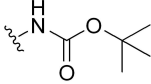
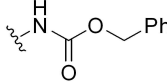


상기 화학식 1에서,

P는 수소, 트라이C₁-C₄알킬 실릴기, 다이C₁-C₄알킬C₃-C₈아릴 실릴기, 또는 다이C₃-C₈아릴C₁-C₄알킬 실릴기이고,

l, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이고,

X와 Y는 각각 독립적으로 단일결합, 카보닐(C=O), 또는 설포닐(SO₂)이고,

R은 -NH₂, -NHBOC() , -NHChz() , -CO₂H, -CO₂-tBu이다.

바람직하게는

P는 수소; 트라이메틸실릴(trimethylsilyl, TMS); 트라이에틸실릴(triethylsilyl, TES); 트라이이소프로필실릴(triisopropylsilyl, TIPS); *t*-부틸다이메틸실릴(*t*-butyldimethylsilyl, TBDMS); *t*-부틸다이페닐실릴(*t*-butyldiphenylsilyl, TBDPS); 트라이페닐실릴(triphenylsilyl, TPS)이고,

l, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 3의 정수이고,

X와 Y는 각각 독립적으로 단일결합, 카보닐(C=O), 또는 설포닐(SO₂)이고,

R은 -NH₂, -NHBOC, 또는 -CO₂H이다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 3차 아민 화합물의 제조방법을 제공한다.

제법 1:

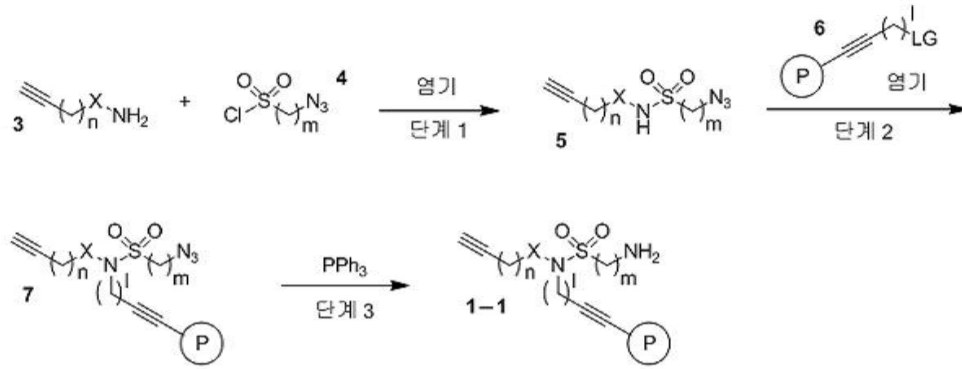
하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이,

출발 물질인 화학식 3으로 표시되는 1차 아민과 화학식 4로 표시되는 3-아지도알칸설포닐 클로라이드 화합물을 반응시켜 화학식 5로 표시되는 설포나미드 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 5의 화합물에 화학식 6의 화합물을 염기하에서 도입하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조된 화학식 7의 화합물의 아자이드 작용기를 아민으로 변환시키는 단계(단계 3)를 포함하는 화학식 1-1의 3차 아민 화합물의 제조방법:

[0110] [반응식 1]



[0111]

[0112] (상기 반응식 1에서 X, P, 및 1, m, n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, LG는 Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs 또는 OTf이다)

[0113] 본 발명에 따른 상기 제법 1에 있어서, 상기 단계 1에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔 등을 사용할 수 있고, 이들 중 다이클로로메탄을 사용하는 것이 바람직하다. 상기 염기는 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 수산화 이온의 알칼리 금속염, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘, 콜리딘 등을 사용할 수 있고, 이들 중 트라이에틸아민을 사용하는 것이 바람직하다.

[0114] 상기 반응식 1의 단계 2에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이메틸포름아미드(N,N-dimethylformamide, DMF) 등을 사용할 수 있고, 다이메틸포름아미드를 사용하는 것이 바람직하다. 상기 염기는 *n*-부틸리튬, 리튬 헥사메틸실라자이드(LiHMDS), 소듐 헥사메틸실라자이드(NaHMDS), 포타슘 헥사메틸실라자이드(KHMDS), 리튬 다이아이소프로필아미드(lithium diisopropylamide, LDA), 소듐 하이드라이드(NaH) 등을 사용할 수 있고, 이들 중 소듐 하이드라이드를 사용하는 것이 바람직하다.

[0115] 또한, 상기 반응식 1의 단계 3에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide, DMSO), 물 및 이들의 혼합용매를 사용할 수 있고, 이들 중 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하다.

[0116] 제법 2.

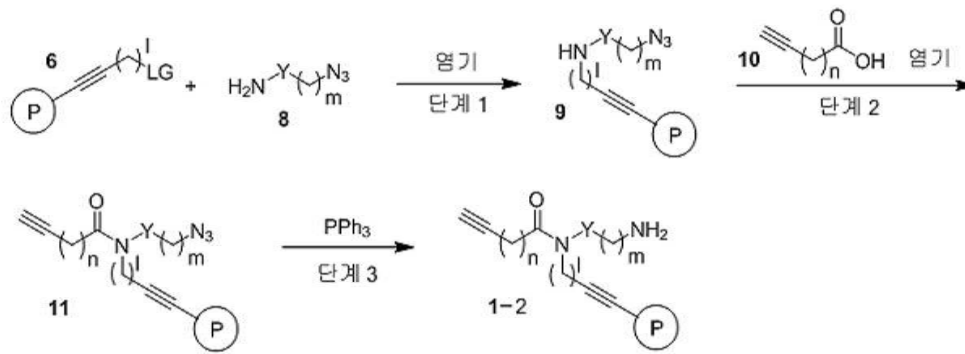
[0117] 하기 반응식 2로 표시되는 바와 같이,

[0118] 출발 물질인 화학식 6의 화합물과 화학식 8의 화합물을 반응용매 및 염기 조건하에서 반응시켜 화학식 9의 3차 아민 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0119] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 9의 화합물과 화학식 10의 카르복실산을 반응용매 하에서 반응시켜 화학식 11의 아미드 화합물을 제조하는 단계(단계 2);

[0120] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 11의 화합물의 아지도 그룹을 환원조건 하에서 아민으로 변환시키는 단계(단계 3)를 포함하는 화학식 1-2의 3차 아민 화합물의 제조방법;

[0121] [반응식 2]



[0122]

[0123] (상기 반응식 1에서 Y, P, 및 l, m, n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R은 -NH₂이고, X는 카보닐이고, LG는 Cl, Br, I, OMs, OTs, ONs 또는 OTf이다)

[0124] 상기 반응식 2의 단계 1에서 반응용매는 다이에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(DMSO), 물 및 이들의 혼합용매를 사용할 수 있고, 이들 중 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하다. 상기 염기로는 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 수산화 이온의 알칼리 금속염, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘, 콜리딘 등을 사용할 수 있고, 이들 중 트라이에틸아민을 사용하는 것이 바람직하다.

[0125] 상기 반응식 2의 단계 2에서 사용되는 반응용매는 다이에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(DMSO) 등을 사용할 수 있고, 이들 중 테트라하이드로퓨란과 디메틸포름아미드를 사용하는 것이 바람직하다. 상기 염기로는 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 수산화 이온의 알칼리 금속염, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘, 콜리딘, 4-(N,N-다이메틸)아미노피리딘[4-(N,N-dimethyl)aminopyridine, DMAP] 등을 사용할 수 있고, 이들 중 다이아이소프로필에틸아민을 사용하는 것이 바람직하다.

[0126] 또한, 상기 반응식 1의 단계 3에서 사용되는 반응용매는 다이에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(DMSO), 물 및 이들의 혼합용매를 사용할 수 있고, 이들 중 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하다.

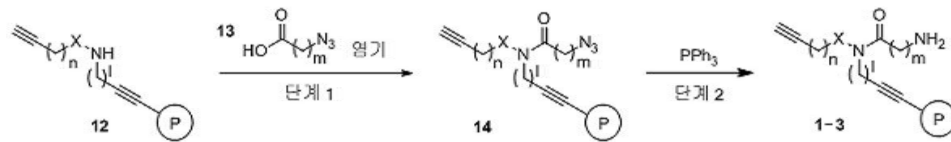
[0127] **제법 3**

[0128] 하기 반응식 3으로 표시되는 바와 같이,

[0129] 출발 물질인 화학식 12의 2차 아민 화합물과 화학식 13의 아지도 카르복실산을 반응용매 하에서 아미드 축합 반응시켜 화학식 14의 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0130] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 14의 화합물의 아지도 그룹을 환원조건하에서 아민으로 변환시키는 단계(단계 2)를 포함하는 화학식 1-3의 3차 아민 화합물의 제조방법;

[0131] [반응식 3]



[0132]

[0133] (상기 반응식 3에서, X, P, l, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R은 -NH₂이고, Y는 카보닐이다)

[0134] 상기 반응식 3의 단계 1에서 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(DMSO) 등을 사용할 수 있고, 이들 중 테트라하이드로퓨란과 디메틸포름아미드를 사용하는 것이 바람직하다. 상기 염기로는 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 수산화 이온의 알칼리 금속염, 트라이에틸아민, 다이아이소프로필에틸아민, 피리딘, 피콜린, 루티딘, 콜리딘, 4-(N,N-다이메틸)아미노피리딘[DMAP] 등을 사용할 수 있고, 이들 중 다이아이소프로필에틸아민을 사용하는 것이 바람직하다.

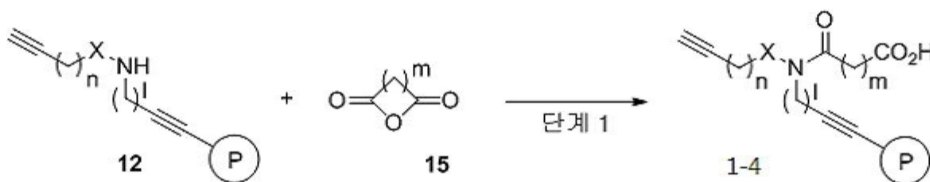
[0135] 또한, 상기 반응식 3의 단계 2에서 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필알코올, *t*-부탄올, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(DMSO), 물 및 이들의 혼합용매를 사용할 수 있고, 이들 중 테트라하이드로퓨란과 물의 혼합용매를 사용하는 것이 바람직하다.

[0136] 제법 4

[0137] 하기 반응식 4으로 표시되는 바와 같이,

[0138] 출발 물질인 화학식 12의 화합물을 반응용매 하에서 화학식 15의 사이클로 무수 카르복실산과의 아미드 축합 반응을 통해 화학식 1-4의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1-4의 3차 아민 화합물의 제조방법:

[0139] [반응식 4]



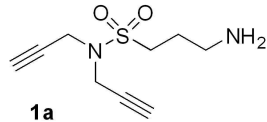
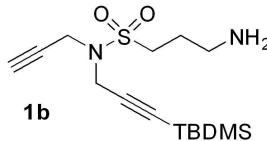
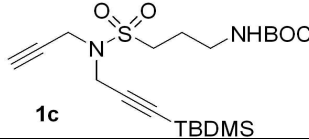
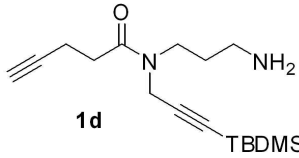
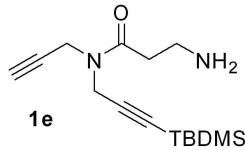
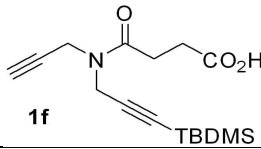
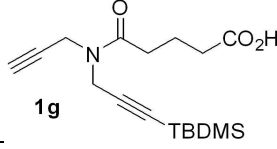
[0140]

[0141] (상기 반응식 4에서, X, P, l, m 및 n은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같고, R은 -CO₂H이고, Y는 카보닐이다)

[0142] 상기 반응식 4의 단계 1에서 사용되는 반응용매는 디에틸에테르, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 1,2-다이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트나이트릴, 벤젠, 톨루엔, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드(DMSO) 등을 사용할 수 있고, 이들 중 테트라하이드로퓨란과 다이클로로메탄을 사용하는 것이 바람직하다.

[0143] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 새로운 구조의 3차 아민의 바람직한 예는 하기 표 1과 같다.

표 1

구분	화합물
1	 1a
2	 1b
3	 1c
4	 1d
5	 1e
6	 1f
7	 1g

상기 표 1의 화학식 1로 표시되는 새로운 구조의 3차 아민의 화합물명은 하기와 같다:

(1a) 3-아미노프로판-N,N-다이프로파질설포아미드;

(1b) 3-아미노프로판-N-[3-(tert-부틸다이메틸실릴)프로파질]설포아미드;

(1c) 3-(N-BOC)아미노프로판-N-[3-(tert-부틸다이메틸실릴)프로파질]설포아미드;

(1d) N-(3-아미노프로필)-N-[3-(tert-부틸다이메틸실릴)프로파질]펜트-4-인 아미드;

(1e) 3-아미노-N-프로파질-N-[3-(tert-부틸다이메틸실릴)프로파질]프로판아미드;

(1f) 4-{N-프로파질-N-[3-(tert-부틸다이메틸실릴)프로파질]아미노}-4-옥소부탄산;

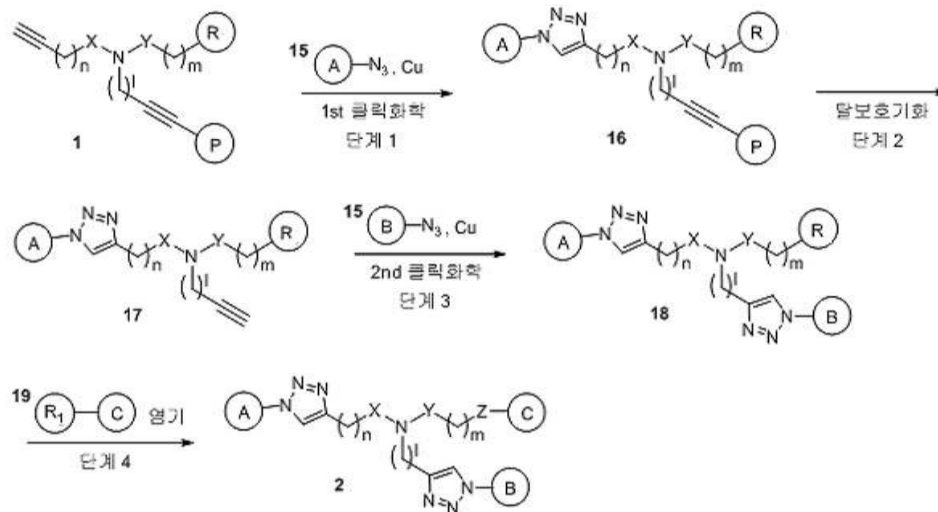
(1g) 5-{N-프로파질-N-[3-(tert-부틸다이메틸실릴)프로파질]아미노}-5-옥소펜탄산.

또한, 본 발명은 상기 표 1의 화학식 1로 표시되는 3차 아민 화합물로부터 반응식 5와 같이 A, B, C의 세 가지 화합물이 결합된 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

제법 5:

- [0155] 하기 반응식 5로 표시되는 바와 같이,
- [0156] 출발물질인 화학식 1의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화 반응시키는 단계(단계 1);
- [0157] 화합물의 P 보호기를 탈보호기화하는 단계(단계 2);
- [0158] 화학식 17의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화 반응시키는 단계(단계 3); 및
- [0159] 화학식 18의 화합물과 화학식 19의 화합물을 유기용매하에서 반응시키는 단계(단계 4)를 포함하는 화학식 2의 화합물 제조방법.

[0160] [반응식 5]



- [0161] 상기 반응식 5에서,
- [0162] R, X, Y, l, m, n 및 A, B, C는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고,
- [0163] R₁은 -CO₂H; -COCl; -CO₂-N[(CO)₂CH₂]₂; -OCOC1; -NCO; -NCS; -SO₂Cl; 또는 -NH₂이고,
- [0164] Z는 -NHCO-; -NHCOO-; -NHCONH-; -NHCSNH-; -NHCSO₂-; 또는 -CONH-이다.
- [0165] A, B, C는 각각 독립적으로
- [0166] 생체내 특정 단백질 및 생체고분자 화합물, 생체 조직에 선택적인 결합력을 갖는 유기화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 1);
- [0167] 생체내 특정 단백질 및 생체고분자 화합물, 생체 조직에 선택적인 결합력을 갖는 펩타이드, 당, 지질(lipid), 뉴클레오타이드 또는 이들로 구성된 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 2);
- [0168] 생체내 분자영상 진단을 위한 형광색소; 근적외선 형광색소; 광학색소; 양자점(quantum dots) 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 3);
- [0169] 생체내 분자영상 진단을 위한 방사성 동위원소를 포함하는 착물; 방사성 동위원소가 포함된 보결그룹으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 4);
- [0170] 생체내 분자영상 진단을 위한 자성 및 초자성을 갖는 가돌리늄(gadolinium), 산화철(iron oxide), 망간(manganese) 금속의 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 5);
- [0171] 생체내 분자영상 진단을 위한 바이오틴(biotin)유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 6);
- [0172] 생체내 안정성을 위한 올리고 에틸렌글리콜 유도체 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 7);
- [0173] 생체내 약물동태학을 위한 단당류(saccharide) 또는 다당류(oligo-saccharide) 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 8);

나(그룹 8); 및

생체내 약물 운반을 위한 유기고분자; 덴드리머(dendrimer); 바이러스 캡시드; 키토산 나노입자 군으로부터 선택되는 어느 하나(그룹 9)로 구성되는 군으로부터 선택된다.

제법 6:

하기 반응식 6로 표시되는 바와 같이,

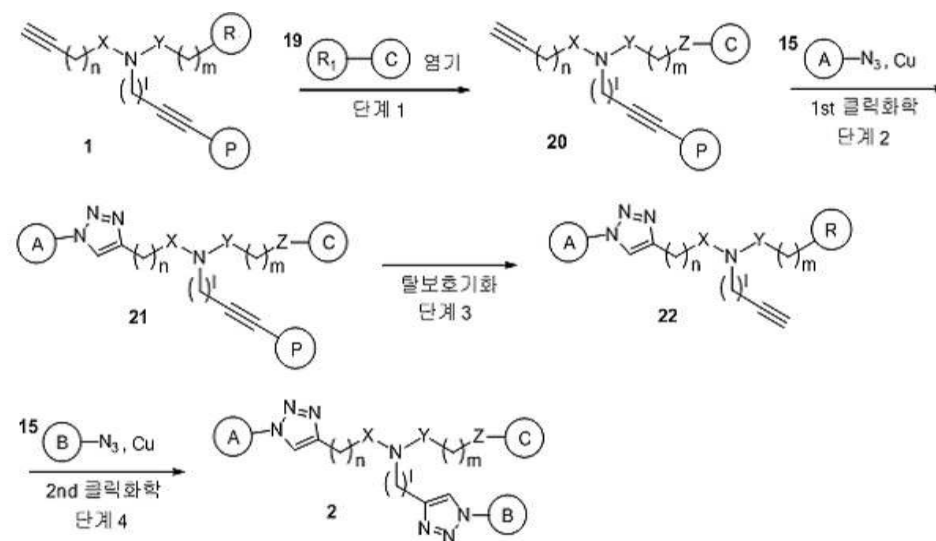
출발물질인 화학식 1의 화합물을 화학식 19의 화합물과 유기용매하에서 반응시키는 단계(단계 1);

화학식 20의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응을 시키는 단계(단계 2);

화합물의 P 보호기를 탈보호기화하는 단계(단계 3)

화학식 22의 화합물을 화학식 15의 아지도 화합물과 함께 반응용매 및 구리촉매하에서 알킨/아자이드 [3+2]고리화반응을 시키는 단계(단계 4)를 포함하는 화학식 2의 화합물 제조방법.

[반응식 6]



상기 반응식 6에서,

R, X, Y, l, m 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R₁ 및 Z, 및 A, B, C는 상기 반응식 5에서 정의한 바와 같다.

본 발명에 따른 상기 제법 5와 6에 있어서, 상기 반응식 5의 클릭화학 단계(단계 1과 단계 3), 상기 반응식 6의 클릭화학 단계(단계 2와 단계 4)에서 사용되는 반응용매는 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 다이클로로메탄, 클로로디메틸포름아미드, 디클로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄(1,2-dichloroethane), 벤젠, 톨루엔, 아세트아니트릴, 다이메틸포름아미드, 다이메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, *t*-부탄올, 물 및 이들의 혼합용매를 사용할 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 상기 제법 5와 6에 있어서, 상기 반응식 5의 클릭화학 단계(단계 1과 단계 3), 상기 반응식 6의 클릭화학 단계(단계 2와 단계 4)에서 사용되는 구리촉매는 CuI, CuBr, CuCl 등의 산화수가 1인 구리 촉매 또는 CuSO₄, Cu(OAc)₂, Cu(NO₃)₂, Cu(OTf)₂, CuO 등의 산화수가 2인 구리 촉매이다.

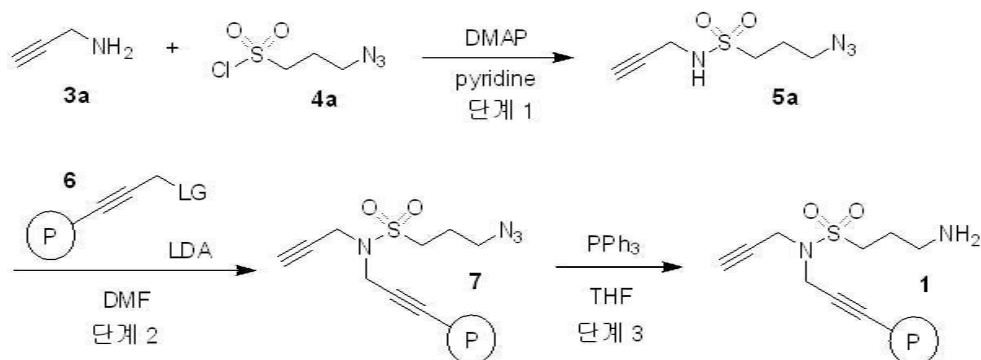
산화수가 2인 구리촉매를 사용할 경우, Na-아스코르베이트(ascorbate), 소듐 설파이트(Na₂SO₃), 디티오프레이톨(dithiothreitol)등과 같은 환원제를 추가로 사용할 수 있다.

[0190] 산화수가 1인 구리촉매를 사용할 경우, 중탄산 이온의 알칼리 금속염, 탄산 이온의 알칼리 금속염, 또는 트리 에틸아민, 다이이소프로필에틸아민, 피리딘, 루티딘, 콜리딘 등과 같은 염기를 추가로 사용할 수 있다.

[0191] 또한, 본 발명에 따른 상기 제법 5와 6에 있어서, 상기 반응식 5의 단계 2와 반응식 6의 단계 3에서 요구되는 탈보호기화 반응은 통상적으로 알려져 있는 디실릴레이션(desilylation) 방법을 이용할 수 있다.

[0192] 이하, 본 발명을 실시예와 실험예에 의해 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0193] <실시예 1> 화합물 1a와 1b의 제조



[0194]

[0195] (상기 반응식에서 P와 LG는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.)

[0196] 단계 1: 화합물 5a의 제조

[0197] 3-아지도프로판설폰닐 클로라이드(4a, 5.00 g, 27.2 mmol)와 프로파질 아민(3a, 1.74 mL, 27.2 mmol), N,N-다이메틸아미노 피리딘(DMAP, 66 mg, 0.54 mmol)을 피리딘(50 mL)에 녹인 후, 상온에서 30분간 교반시켰다. 반응물에 1N 염산(100 mL)과 포화 염화나트륨 용액을 넣고 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 탈수하고 여과한 뒤 감압증류하여 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피(20% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 노란색 액체인 목적 화합물 5a(3.37 g, 61%)을 얻었다.

[0198] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.13(m, 2H), 2.39(s, 1H), 3.26(t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.51(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.98(dd, J = 2.4 Hz, 2H), 4.52(s, 1H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 23.7, 32.8, 49.7, 50.9, 73.5.

[0199] 단계 2-1: 화합물 7a의 제조

[0200] 상기 단계 1에서 얻어진 화합물 5a(2.00 g, 9.8 mmol)을 무수 다이메틸포름아미드(20 mL)에 녹이고 질소하에서 리튬 다이아이소프로필아미드[LDA(1.8 M in THF), 3.50 mL, 14.7 mmol]을 서서히 첨가하였다. 상온에서 30분간 교반한 다음, 다이메틸포름아미드(5.0 mL)에 녹인 프로파질 프로마이드(6a, 1.63 mL, 14.7 mmol)을 반응 혼합물에 적가하고 2시간 동안 교반시켰다. 1N 염화수소 수용액(50 mL)을 반응물에 가하고 다이클로로메탄으로 유기화합물을 추출한 다음 무수 황산 나트륨으로 탈수한 후 감압하에 농축시켰다. 농축물의 컬럼 크로마토그래피(20% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 무색의 액체인 목적화합물 7a(1.78 g, 76%)을 얻었다.

[0201] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.10(m, 2H), 2.40(t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.17(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.19(s, 2H), 4.20(s, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 23.3, 36.7, 49.6, 49.9, 74.6, 77.1.

[0202] 단계 2-2: 화합물 7b의 제조

[0203] 상기 단계 1에서 얻어진 화합물 5a(1.50 g, 7.4 mmol)을 무수 다이메틸포름아미드(20 mL)에 녹이고 질소하에서 리튬 다이아이소프로필아미드[LDA(1.8 M in THF), 2.63 mL, 11.0 mmol]을 서서히 첨가하였다. 상온에서 30 분간 교반한 다음, 다이메틸포름아미드(5.0 mL)에 녹인 3-(*tert*-부틸다이메틸실릴)프로프-2-인일 메탄설폰네이트(6b, 2.75 g, 11.0 mmol)을 반응혼합물에 적가하고 2시간 동안 교반시켰다. 1N 염화수소 수용액(50 mL)을 반응물에 가하고 다이클로로메탄으로 유기화합물을 추출한 다음 무수 황산 나트륨으로 탈수한 후 감압하에 농축시켰다. 농축물의 컬럼 크로마토그래피(20% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 무색의 액체인 목적화합물 7b(1.60 g, 61%)을 얻었다.

[0204] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.11(s, 6H), 0.93(s, 9H), 2.11(m, 2H), 2.37(t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.17(t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.48(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.18(d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.21(s, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ -4.7, 16.6, 20.7, 23.1, 26.1, 36.7, 37.7, 49.4, 49.8, 74.4, 90.2, 99.0.

[0205]

[0206] 단계 3-1: 화합물 1a의 제조

[0207] 상기 단계 2-1에서 얻어진 7a(1.20 g, 5.0 mmol)를 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 녹이고, 트라이페닐포스핀(1.30 g, 5.0 mmol)과 물(0.15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반시킨 후, 감압하에서 용매를 제거한 다음 물(20 mL)과 1N 염화수소 수용액(3 mL)을 가한 뒤 페트롤륨 에테르/다이에틸 에테르(1:1) 용액으로 여러 번 세척하였다. 1N 중탄산 나트륨 수용액(10 mL)을 가한 다음 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하고 무수 황산 나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시켰다. 농축물의 컬럼 크로마토그래피(*N*-H 실리카 겔, 3% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 노란색 액체인 목적 화합물 1a(0.71 g, 66%)을 얻었다.

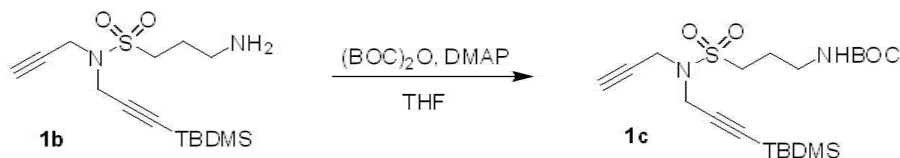
[0208] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.19(br. s, 2H), 1.96(m, 2H), 2.37(t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.84(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.19(s, 2H), 4.20(s, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 27.0, 36.6, 40.7, 50.1, 74.4.

[0209] 단계 3-2: 화합물 1b의 제조

[0210] 상기 단계 2-1에서 얻어진 7b(1.40 g, 3.90 mmol)를 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 녹이고, 트라이페닐포스핀(1.03 g, 3.90 mmol)과 물(0.20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반시킨 후, 감압하에서 용매를 제거한 다음 물(20 mL)과 1N 염화수소 수용액(3 mL)을 가한 뒤 페트롤륨 에테르/다이에틸 에테르(1:1) 용액으로 여러 번 세척하였다. 1N 중탄산 나트륨 수용액(10 mL)을 가한 다음 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하고 무수 황산 나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시켰다. 농축물의 컬럼 크로마토그래피(10% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 노란색 액체인 목적 화합물 1b(1.00 g, 78%)를 얻었다.

[0211] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.78(br. s, 2H), 1.99(m, 2H), 2.36(t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.86(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.19(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.15(d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.21(s, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ -4.64, 16.6, 26.1, 26.6, 36.5, 37.6, 40.5, 49.8, 74.2, 77.3, 89.9, 99.2.

[0212] <실시예 2> 화합물 1c의 제조



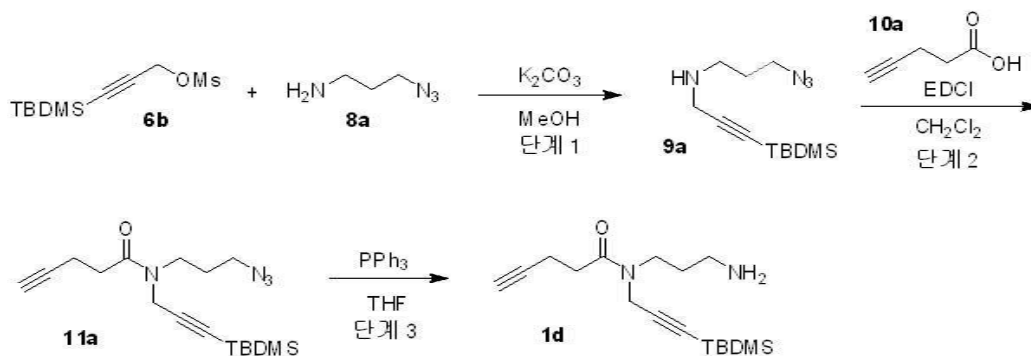
[0213]

[0214] 상기 실시예 1의 단계 3-2에서 얻은 화합물 1b(0.30 g, 0.913 mmol)을 테트라하이드로퓨란(3 mL)에 녹인 후 4-(*N,N*-다이메틸)아미노피리딘(DMAP, 111 mg, 0.913 mmol)을 가하고, 테트라하이드로퓨란(2 mL)에 녹인 다이-

t-부틸 다이카르보네이트[(BOC)₂O, 0.20 g, 0.913 mmol] 용액을 0℃에서 서서히 가한 후 1 시간 동안 상온에서 교반시켰다. 감압하에 용매를 제거하고 에틸아세테이트(50 mL)을 넣어 농축액을 녹인 뒤 1N 염화수소, 0.1 M 중탄산나트륨, 그리고 포화 염화나트륨 수용액을 이용하여 차례대로 세척한 다음, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 탈수하고 농축하고 컬럼 크로마토그래피(30% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 무색의 액체인 목적 화합물 1c(400 mg, 99%)를 얻었다.

[0215] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.11(s, 6 H), 0.93(s, 9H), 1.44(s, 9H), 2.03(m, 2H), 2.36(t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.13(m, 2 H), 3.27(q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.19(d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.20(s, 2H); ¹³C NMR(400 MHz, CDCl₃) δ -4.6, 16.6, 19.9, 24.1, 26.1, 28.5, 36.5, 37.7, 39.0, 49.7, 74.3, 77.4, 90.0, 99.1.

[0216] <실시예 3> 화합물 1d의 제조



[0217]

[0218] 단계 1: 화합물 9a의 제조

[0219] 3-아지도프로판-1-아민(8a, 3.00 g, 30.0 mmol)과 탄산칼륨(4.12 g, 30.0 mmol)이 들어있는 반응용기에 메탄올(30 mL)을 가한 뒤 메탄올(10 mL)에 녹아있는 3-(*tert*-부틸다이메틸실릴)프로프-2-인일 메탄설포네이트(6b, 2.13 g, 8.60 mmol)을 상온에서 적가하였다. 상온에서 12시간 동안 교반시킨 후 감압하에서 용매를 제거하고 컬럼 크로마토그래피(20% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 무색의 액체인 목적화합물 9a(1.06 g, 49%)를 얻었다.

[0220] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.10(s, 6H), 0.93(s, 9H), 1.78(m, 2H), 2.80(t, J = 6.4, 2H), 3.38(t, J = 6.8, 2H), 3.45(s, 2H); ¹³C NMR(400 MHz, CDCl₃) δ -4.4, 16.6, 26.2, 29.1, 39.3, 45.7, 49.7, 86.4, 104.9.

[0221] 단계 2: 화합물 11a의 제조

[0222] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 9a(1.06 g, 4.20 mmol)을 다이클로로메탄(20 mL)에 녹인 후 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDCI, 1.20 g, 6.30 mmol)와 다이아이스프로필에틸아민(1.10 mL, 6.30 mmol)을 차례대로 적가하였다. 상온에서 10분간 교반시킨 뒤 펜타노익 산(10a, 0.62 g, 6.3 mmol)을 반응혼합물에 첨가하고 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 물(200 mL)을 가한 다음 다이클로로메탄으로 유기화합물을 추출한 후 유기층을 무수 황산 나트륨으로 탈수하고 감압하에 농축시킨 뒤 컬럼 크로마토그래피(40% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 무색의 액체인 목적화합물 11a(1.20 g, 94%)를 얻었다.

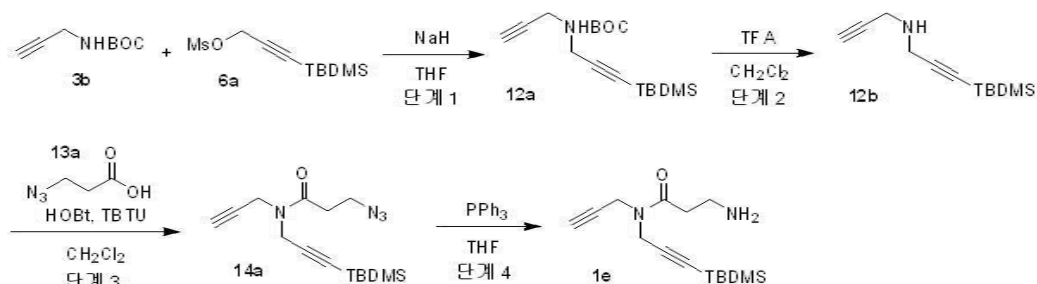
[0223] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.11(s, 6H), 0.93(s, 9H), 1.88(m, 2H), 1.97(t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.58(t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.34(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.07(s, 2H); Mass(ESI) for C₁₇H₂₉FN₄OSi [M+H]⁺, (*m/z*) = 333.

[0224] 단계 3: 화합물 1d의 제조

[0225] 상기 단계 2에서 얻어진 11a(1.20 g, 3.90 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 녹이고, 트라이페닐포스핀(1.03 g, 3.90 mmol)과 물(0.10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반시킨 후, 감압하에서 용매를 제거한 다음 물(20 mL)과 1N 염화수소 수용액(3 mL)을 가한 뒤 페트롤륨 에테르/다이에틸 에테르(1:1) 용액으로 여러 번 세척하였다. 1N 중탄산 나트륨 수용액(10 mL)을 가한 다음 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하고 무수 황산 나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시켰다. 농축물의 컬럼 크로마토그래피(2% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 노란색 액체인 목적 화합물 1d(1.18 g, 98%)를 얻었다.

[0226] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.08(s, 6H), 0.90(s, 9H), 1.71(m, 2H), 1.95(t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.54(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.74(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55(t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.30(s, 2H); Mass(ESI) for $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, (m/z) = 307.

[0227] <실시예 4> 화합물 1e의 제조



[0228]

[0229] 단계 1: 화합물 12a의 제조

[0230] 질소하에서 소듐 하이드라이드(NaH, 0.30 g, 7.53 mmol)를 반응 용기에 넣은 뒤 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL)을 넣고, 0°C로 냉각시킨 다음 무수 테트라하이드로퓨란(3 mL)에 녹인 N-BOC-프로파질 아민(3b, 1.00 g, 6.45 mmol)를 가하였다. 15분간 0°C에서 교반시키고 무수테트라하이드로퓨란(3 mL)에 녹인 3-(*tert*-부틸다이메틸실릴)프로프-2-인일 메탄설포네이트(6b, 2.13 g, 8.60 mmol)를 반응혼합물에 서서히 가하였다. 반응온도를 실온으로 서서히 올리면서 5시간 동안 교반시켰다. 0.1 M 중탄산나트륨 수용액(100 mL)을 가하고 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출한 다음 무수 황산 나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시키고 컬럼 크로마토그래피(10% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 무색의 액체인 목적화합물 12a(1.20 g, 61%)를 얻었다.

[0231] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.1(s, 6H), 0.92(s, 9H), 1.47(s, 9H), 2.2(t, J = 2.4 Hz), 4.16(br. s, 4H);

^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ -4.6, 16.6, 26.1, 28.4, 35.2, 36.5, 71.9, 77.4, 79.1, 81.1, 101.3, 154.4.

[0232] 단계 2: 화합물 12b의 제조

[0233] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 12a(1.20 g, 3.90 mmol)를 다이클로로메탄(3.9 mL)에 녹인 다음 테트라플루오로아세트산(TFA, 1.95 mL)을 가한 다음 1시간 30분 동안 상온에서 교반시켰다. 감압하에서 농축시킨 후 0.1 M 중탄산나트륨 수용액(30 mL)을 가하고 다이클로로메탄로 유기화합물을 추출한 뒤 무수 황산 나트륨으로 탈수하여 무색의 액체인 목적화합물 12b(750 mg, 93%)를 얻었다.

[0234] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.09(s, 6H), 0.93(s, 9H), 2.22(t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.51(d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.54(s, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ -4.6, 16.4, 26.0, 36.8, 38.0, 71.7, 81.3, 86.7, 103.8.

[0235] 단계 3: 화합물 14a의 제조

[0236] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 12b(730 mg, 35.2 mmol)와 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt, 713 mg, 5.28

mmol), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(벤조트리아졸-1-일)유로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU, 1.69 g, 5.28 mmol)를 다이메틸포름아미드(7 mL)에 녹이고 상온에서 10분간 교반시킨 다음 다이메틸포름아미드(3 mL)에 녹아있는 3-아지도프로판노익 산(13a, 607 mg, 5.28 mmol)을 가하고 다이아이소프로필에틸아민(1.84 mL, 10.0 mmol)을 가하였다. 상온에서 5시간 동안 교반시킨 다음 감압하에서 용매를 제거하고 에틸아세테이트(100 mL)로 녹인 뒤 0.1 M 중탄산나트륨 수용액(30 mL)으로 세척하고 0.1N 염화수소 수용액(30 mL)으로 다시 세척한 다음 무수 황산 나트륨으로 탈수한 뒤 컬럼 크로마토그래피(20% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 노란색의 액체인 목적화합물 14a(0.43 g, 40%)를 얻었다.

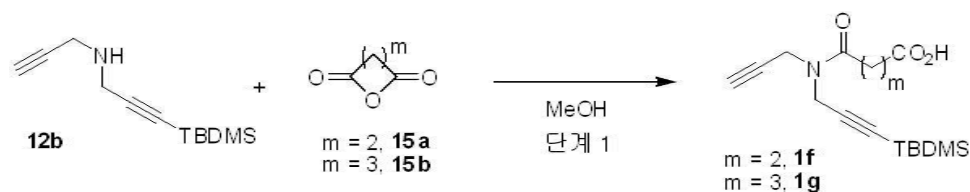
[0237] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.10(s, 6H), 0.92(s, 9H), 2.22(t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.69(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.20(s, 2H), 4.35(m, 2H).

[0238] 단계 4: 화합물 1e의 제조

[0239] 상기 단계 3에서 얻은 화합물 14a(1.20 g, 5.00 mmol)를 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 녹인 다음 트라이페닐포스핀(1.30 g, 5.00 mmol)과 물(0.15 mL)을 가하였다. 상온에서 20시간 동안 교반시킨 다음 감압하에서 용매를 제거하고 물(20 mL)과 1N 염화수소 수용액(3 mL)을 가한 뒤 페트롤륨 에테르/다이에틸 에테르(1:1) 용액으로 여러 번 세척하였다. 1N 중탄산 나트륨 수용액(10 mL)을 가한 다음 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하고 무수 황산 나트륨으로 탈수한 뒤 감압하에서 농축시켰다. 농축물의 컬럼 크로마토그래피(10% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 목적 화합물 1e(1.00 g, 78%)를 얻었다.

[0240] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.10(s, 6H), 0.93(s, 9H), 1.99(m, 2H), 2.36(t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18(t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.19(d, J = 2 Hz, 2H), 4.21(s, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ -4.64, 16.6, 26.1, 26.6, 36.5, 37.6, 40.5, 49.8, 74.2, 77.2, 89.9, 99.2.

[0241] <실시예 5> 화합물 1f와 1g의 제조



[0242]

[0243] 단계 1-1: 화합물 1f의 제조

[0244] 상기 실시예 4의 단계 2에서 얻은 화합물 12b(50 mg, 0.24 mmol)을 메탄올(2 mL)에 녹이고 무수 숙신산(23 mg, 0.26 mmol)을 넣은 뒤 상온에서 1시간 동안 교반시킨 다음 감압하에서 용매를 제거한 후 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 노란색의 액체인 목적화합물 1f(60 mg, 81%)를 얻었다(두가지 conformer로 존재).

[0245] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.09(s, 6H), 0.91, 0.92(s, 9H), 2.21, 2.30(t, J = 2.4, 1H), 2.70-2.76(m, 4H), 4.22(s, 2H), 4.31-4.36(m, 2H), 12.0(br. s, 1H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ -4.80, -4.74, 16.4, 16.5, 26.0, 26.0, 28.1, 28.2, 29.2, 34.4, 35.3, 35.8, 37.3, 72.4, 73.1, 77.6, 78.2, 88.7, 99.4, 100.1, 170.9, 171.0, 177.7.

[0246] 단계 1-2: 화합물 1g의 제조

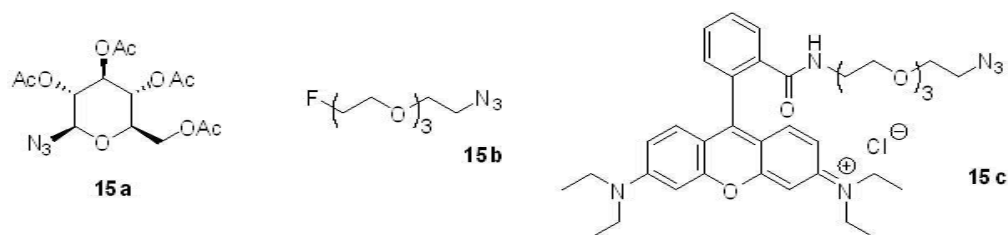
[0247] 상기 실시예 4의 단계 2에서 얻은 화합물 12b(50 mg, 0.24 mmol)을 메탄올(2 mL)에 녹이고 무수 글루타르산(30 mg, 0.26 mmol)을 넣은 뒤 상온에서 1시간 동안 교반시킨 다음 감압하에서 용매를 제거한 후 컬럼 크로마

토그래피(5% 메탄올/다이클로로메탄)을 수행하여 노란색의 액체인 목적화합물 1g(75 mg, 97%)를 얻었다(두가지 conformer로 존재).

[0248] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ two conformer 0.09(s, 6H), 0.91, 0.92(s, 9H), 2.00(m, 2H), 2.20, 2.28(t, J = 2.8, 1H), 2.46(t, J = 7.2, 2H), 2.51(t, J = 7.2, 2H), 4.20(s, 2H), 4.31-4.36(m, 2H), 12.0(br. s, 1H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ -4.8, -4.7, 16.4, 16.5, 19.8, 26.0, 26.0, 32.1, 33.1, 34.1, 35.9, 37.3, 72.2, 72.9, 77.9, 78.4, 87.9, 88.5, 99.7, 100.4, 171.6, 171.7, 178.5.

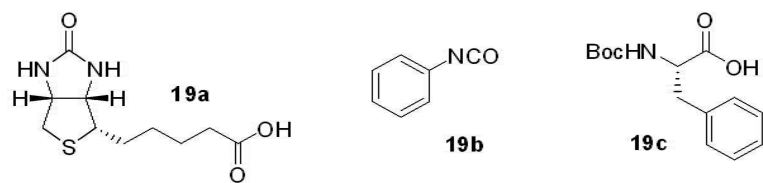
[0249] 본 발명은 상기 실시예 1-5에서 얻어진 새로운 삼중연결고리 화합물 1a-1g를 이용하여 세 가지 화합물을 도입하는 제조방법을 제공한다. 이를 위해 클릭반응을 할 수 있는 하기에 열거된 아지도 화합물들과 카르복실산 유도체 화합물을 사용하였다.

[0250] 아지도 화합물



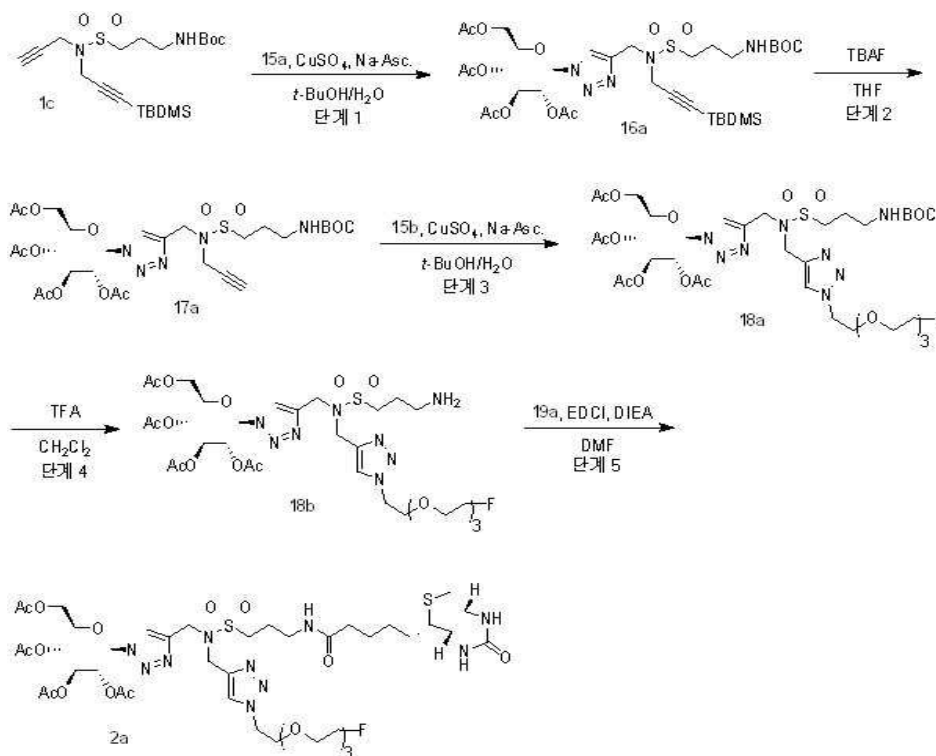
[0251]

[0252] 카르복실산 유도체 화합물



[0253]

[0254] <실험예 1> 화합물 2a의 제조



[0255]

[0256] 단계 1: 화합물 16a의 제조

[0257] 상기 실시예 2에서 얻은 화합물 1c(100 mg, 0.233 mmol)을 *t*-부탄올(4.0 mL)에 녹이고, 황산 구리(29 mg, 0.116 mmol)와 소듐 아스코베이트(Na-Asc., 23 mg, 0.116 mmol)을 가했다. 반응혼합물에 아지도 화합물 15c(87 mg, 0.233 mmol)와 물(1.0 mL)을 넣고, 1 시간 동안 상온에서 교반시킨 다음 물을 가한 뒤 다이클로로메탄으로 유기화합물을 추출하고 유기층을 무수 황산 나트륨으로 탈수하고 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(40% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 흰색의 고체인 목적 화합물 16a(130 mg, 70%)을 얻었다.

[0258] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.13(s, 6H), 0.95(s, 9H), 1.44(s, 9H), 1.87(s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.05(m, J = 4.1 Hz, 2H), 2.06(s, 3H), 2.10(s, 3H), 3.16(m, 2H), 3.28(q, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00(m, 1H), 4.06(d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.15(dd, J = 12.8, 1.9 Hz, 1H), 4.31(dd, J = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 4.61(s, 2 H), 5.23(m, 1H), 5.36(t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.42(t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.83(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.85(s, 1H); ¹³C NMR(400 MHz, CDCl₃) δ -4.7, 16.5, 20.1, 20.52, 20.54, 20.7, 24.0, 26.0, 28.4, 37.2, 38.9, 41.6, 49.7, 61.4, 67.6, 70.6, 72.4, 75.3, 76.7, 85.9, 98.7, 99.6, 121.8, 144.2, 158.8, 168.9, 169.3, 169.9, 170.6.

[0259] 단계 2: 화합물 17a의 제조

[0260] 상기 단계 1에서 얻은 16a(120 mg, 0.15 mmol)를 테트라하이드로퓨란(4 mL)에 녹인 후 0℃에서 1 M 용액의 테트라부틸암모늄 플루오라이드(0.450 mL, 0.450 mmol)를 가한 다음 12시간 동안 교반시켰다. 반응물을 포화 염화암모늄 수용액에 넣고 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하고 무수 황산나트륨으로 탈수하였다. 용액을 감압하여 농축한 뒤 컬럼 크로마토그래피(40% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 노란색의 액체인 목적 화합물 17a(44 mg, 43%)를 얻었다.

[0261] ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.43(s, 9H), 1.86(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.03(m, 2H), 2.05(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.40(t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.18(m, 2H), 3.27(q, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00(m, 1H), 4.03(d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 4.30(m, 1H), 4.62(s, 2H), 5.23(t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.36(t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.42(t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.84(d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.87(s, 1H); ¹³C NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 20.2, 20.5, 20.6, 20.7,

24.1, 28.4, 36.1, 38.9, 41.7, 49.9, 61.5, 67.6, 70.6, 72.4, 74.4, 75.2, 79.5, 85.9, 121.9, 143.9, 156.0, 168.9, 169.3, 169.9, 170.6.

[0262] 단계 3: 화합물 18a의 제조

[0263] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 17a(41 mg, 0.596 mmol)을 *t*-부탄올(2.4 mL)에 녹이고, 황산 구리(6 mg, 0.024 mmol)와 소듐 아스코베이트(6 mg, 0.030 mmol)을 첨가했다. 반응혼합물에 아지도 화합물 15e(13 mg, 0.060 mmol)와 물(6.0 mL)을 가하였다. 반응혼합물을 1 시간 동안 상온에서 교반시킨 다음 물을 가한 뒤 다이클로로메탄으로 유기화합물을 추출하고 유기층을 무수 황산 나트륨으로 탈수한 후 농축하고 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 노란색 액체인 목적 화합물 18a(30 mg, 55%)을 얻었다.

[0264] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.42(s, 9H), 1.87(s, 3H), 1.95(m, 2H), 2.01(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.22(m, 4H), 3.65(m, 10H), 3.75(m, 1H), 3.88(t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.00(m, 1H), 4.17(m, 1H), 4.31(m, 1H), 4.42(d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.47(m, J = 2.4 Hz, 1H), 4.54(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.59(m, 1H), 5.25(t, J = 9.5 Hz, 1H), 5.41(m, 2H), 5.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 8.00(s, 1H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 20.3, 20.63, 20.65, 20.8, 28.5, 40.8, 40.9, 50.5, 50.9, 61.5, 67.7, 69.5, 70.3, 70.5, 70.65, 70.70, 70.8, 70.9, 72.5, 75.3, 82.4, 84.1, 86.0, 122.7, 124.9, 142.8, 143.7, 156.1, 168.9, 169.4, 170.1, 170.7.

[0265] 단계 4: 화합물 18b의 제조

[0266] 상기 단계 3에서 얻은 화합물 18a(24.0 mg, 0.026 mmol)를 다이클로로메탄(1 mL)에 녹이고 트라이플루오로아세트산(0.5 mL)를 상온에서 가하였다. 반응혼합물을 2 시간 교반하고 감압하에서 농축한 뒤 에틸 아세테이트에 녹이고 0.1 M 중탄산나트륨 수용액으로 세척하였다. 물층을 다시 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 합하여 무수 황산 나트륨으로 탈수한 뒤, 감압하에서 농축하여 노란색의 액체인 목적화합물 18b(19 mg, 90%)을 얻었다.

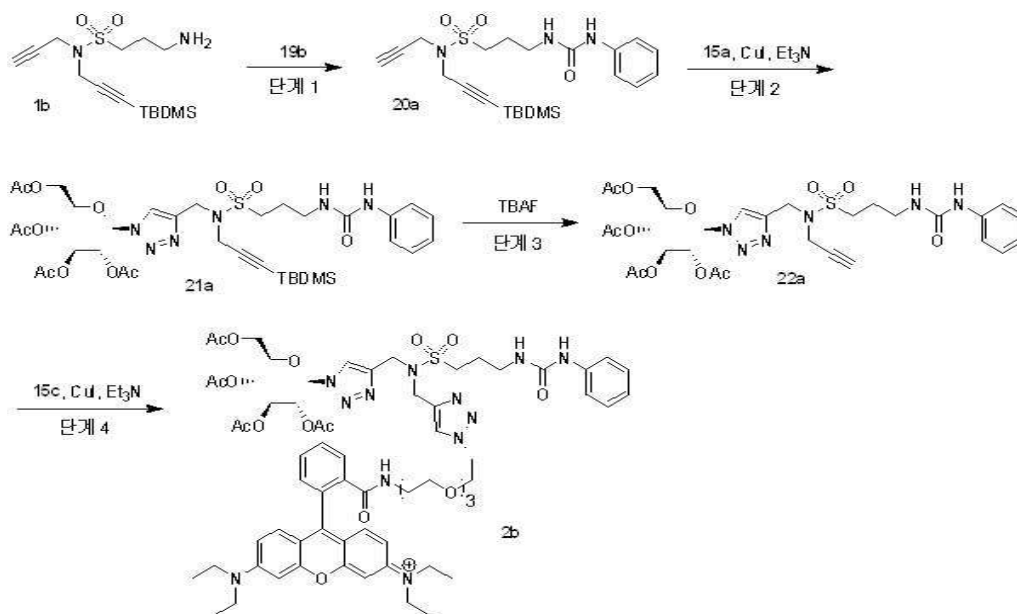
[0267] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.87(s, 3H), 1.91(m, 2H), 2.02(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.80(m, 2H), 3.27(m, 2H), 3.65(m, 10H), 3.76(m, 1H), 3.88(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.00(m, 1H), 4.17(dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 4.31(m, 1H), 4.43(m, 3H), 4.48(m, 1H), 4.54(m, 2H), 4.60(m, 1H), 5.25(t, J = 9.7 Hz, 1H), 5.41(m, 2H), 5.82(m, 1H), 7.85(s, 1H), 8.01(s, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 20.3, 20.6, 20.7, 20.9, 40.8, 40.9, 50.5, 51.3, 67.7, 69.5, 70.4, 70.6, 70.73, 70.75, 70.9, 72.6, 75.3, 82.4, 84.1, 86.0, 122.8, 124.9, 142.9, 143.8, 168.9, 169.4, 170.1, 170.7.

[0268] 단계 5: 화합물 2c의 제조

[0269] 상기 단계 4에서 얻어진 화합물 18b(8.0 mg, 0.0099 mmol)을 다이메틸포름아미드(1.5 mL)에 녹이고, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDCI, 3.5 mg, 0.015 mmol)와 다이아이소프로필에틸아민(DIEA, 0.004.0 mL, 0.015 mmol)을 첨가 한 후 상온에서 10분간 교반시켰다. 반응혼합물에 Biotin(19c, 3.0 mg, 0.015 mmol)을 첨가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨 다음 물을 가하고 유기화합물을 다이클로로메탄을 이용하여 추출하고, 유기층을 무수 황산 나트륨으로 탈수한 후 농축하고 컬럼 크로마토그래피(diol 실리카겔, 5% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 무색의 액체인 목적 화합물 2a(7.0 mg, 68%)을 얻었다.

[0270] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.31(m, 2H), 1.47(m, 2H), 1.70(m, 4H), 1.88(s, 3H), 1.93(m, 2H), 2.03(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.31(t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.72(d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.16(m, 1H), 3.30(m, 2H), 3.37(m, 2H), 3.66(m, 10H), 3.77(m, 1H), 3.90(m, 2H), 4.03(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.49(m, 8H), 4.61(m, 1H), 5.28(m, 1H), 5.44(m, 2H), 5.89(d, J = 9.10 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.07(s, 1H); Mass for $\text{C}_{41}\text{H}_{63}\text{FN}_{10}\text{O}_{16}\text{S}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, 1035.

[0271] <실험예 2> 화합물 2b의 제조



[0272]

[0273] 단계 1: 화합물 20a의 제조

[0274] 상기 실시예 1의 단계 3-2에서 얻어진 본 발명의 화합물 1b(100 mg, 0.30 mmol)를 테트라하이드로퓨란(4 mL)에 녹인 후 순서대로 트라이에틸아민(0.083 mL, 0.60 mmol)과 테트라하이드로퓨란(1 mL)에 녹인 페닐 아이소시아네이트 19a(0.040 mL, 0.365 mmol)을 적가하고, 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응물에 염화 암모늄 수용액과 디클로메탄을 첨가한 후 유기층을 분리하여 무수 황산 나트륨으로 탈수하고 여과한 후 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피(60% 에틸아세테이트/*n*-헥산)를 수행하여 노란색의 액체인 목적 화합물 20a(130 mg, 97%)를 얻었다.

[0275] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.10(s, 6H), 0.92(s, 9H), 2.07(m, 2H), 2.34(t, J = 2.49 Hz, 1H), 3.16(m, 2H), 3.40(q, J = 6.46 Hz, 2H), 4.16(s, 2H), 4.17(s, 2H), 5.21(t, J = 6.02 Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 7.08(m, 1H), 7.30(s, 2H), 7.30(s, 2H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ -4.6, 16.6, 23.3, 26.1, 28.4, 36.4, 37.6, 37.8, 49.5, 74.4, 90.0, 99.0, 127.2, 128.9, 129.4, 136.7, 171.6.

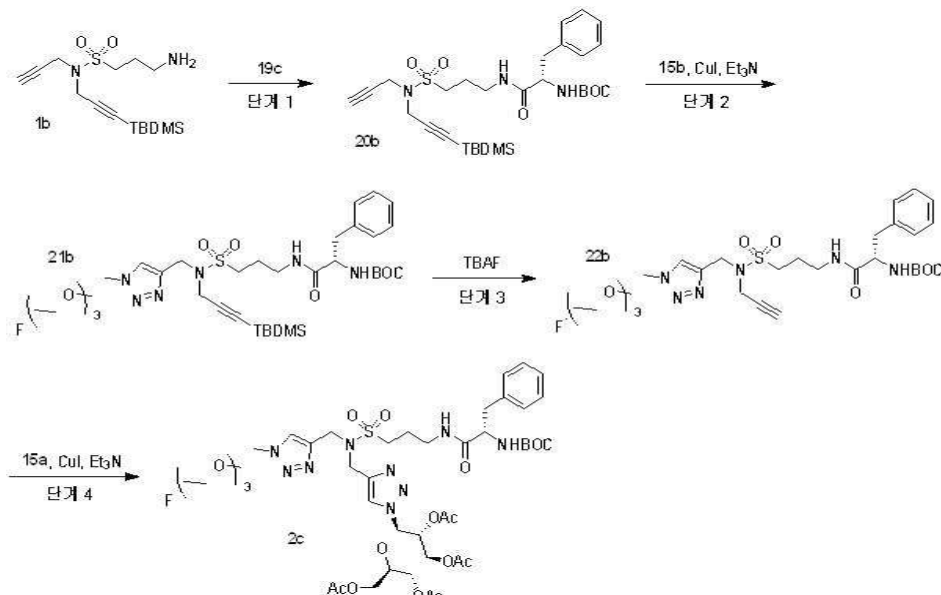
[0276] 단계 2: 화합물 21a의 제조

[0277] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 20a(130 mg, 0.29 mmol)을 아세트나이트릴(2 mL)에 녹인 후, 요오드화 구리(CuI , 11 mg, 0.058 mmol), 트라이에틸아민(0.006 mL, 0.058 mmol)과 아지도 화합물 15c(108 mg, 0.29 mmol)을 가하고 상온에서 1시간 동안 교반시켰다. 반응물의 용매를 감압하에 제거하고 물을 가한 뒤 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하고 유기층을 무수 황산 나트륨으로 탈수한 다음 농축하고 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 노란색의 액체인 목적 화합물 21a(170 mg, 71%)를 얻었다.

[0278] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.10(s, 6H), 0.92(s, 9H), 1.85(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.04(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.07(s, 3H), 3.23(t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.38(q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.00(m, 2H), 4.15(dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 4.31(m, 1H), 4.62(d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.25(m, 1H), 5.41(m, 2H), 5.67(t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.84(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.27(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.90(s, 1H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ -4.6, 16.6, 20.3, 20.6, 20.7, 20.8, 24.1, 24.2, 33.4, 36.4, 38.2, 41.6, 50.0, 61.6, 67.7, 70.7, 70.8, 72.4, 74.7, 75.3, 86.0, 120.1, 122.3, 123.3, 129.3, 139.2, 143.7, 156.1, 169.15, 169.21, 170.0.

- [0279] 단계 3: 화합물 22a의 제조
- [0280] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 21a(170 mg, 0.20 mmol)를 테트라하이드로퓨란(3 mL)에 녹인후 0℃에서 1 M 용액의 테트라부틸암모늄 플루오라이드(0.950 mL, 0.950 mmol)를 가한 후 12시간 동안 교반시켰다. 반응물을 포화 염화암모늄 수용액에 넣고 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출한 다음 무수 황산 나트륨으로 탈수하였다. 감압하에 용액을 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(3% 메탄올/디클로로메탄)를 수행하여 노란색의 액체인 목적 화합물 22a(58 mg, 41%)를 얻었다.
- [0281] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.85(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.04(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.38(t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.23(t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.38(q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.00(m, 2H), 4.15(dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 1H), 4.30(m, 1H), 4.62(d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.25(m, 1H), 5.40(m, 2H), 5.67(t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.84(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.27(m, 2H), 7.35(m, 2H), 7.91(s, 1H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 20.3, 20.6, 20.7, 20.8, 23.5, 24.1, 33.4, 36.4, 38.2, 41.6, 50.0, 61.6, 67.7, 70.7, 72.4, 74.7, 75.3, 86.0, 120.1, 122.4, 123.3, 129.3, 139.1, 143.7, 156.1, 169.2, 169.5, 170.0.
- [0282] 단계 4: 화합물 2a의 제조
- [0283] 상기 단계 3에서 얻은 화합물 22a(58 mg, 0.082 mmol)을 아세트나이트릴(1.0 mL)에 녹이고, 요오드화구리(3.0 mg, 0.082 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민(0.003 mL, 0.0164 mmol)을 첨가했다. 혼합물에 아세트나이트릴(1.0 mL)에 녹인 아지도 화합물 15g(56 mg, 0.082 mmol)을 적가한 다음 반응물을 1시간 동안 상온에서 교반시키고, 감압하에서 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 노란색의 액체인 목적 화합물 2a(70 mg, 63%)를 얻었다.
- [0284] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.15(t, J = 7.0 Hz, 12H), 1.87(s, 3H), 1.94(br. s., 2 H), 2.02(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.13(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.34(m, 16H), 3.47(m, 2H), 3.53(s, 4H), 3.78(m, 2H), 4.17(dd, J = 12.8, 1.9 Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 4.51(s, 6H), 5.25(t, J = 9.7 Hz, 1H), 5.41(t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.24(dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 2H), 6.36(d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.40(s, 1H), 6.42(s, 1H), 6.96(t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.07(m, 1H), 7.25(m, 3H), 7.44(m, 4H), 7.72(s, 1H), 7.86(m, 1H), 7.99(s, 1H), 8.08(s, 1H); ^{13}C NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 12.7, 20.4, 20.6, 20.7, 20.9, 24.2, 29.8, 37.9, 39.4, 40.9, 41.1, 44.5, 50.8, 51.0, 61.5, 65.2, 67.7, 68.0, 69.1, 70.0, 70.48, 70.51, 70.53, 70.6, 72.5, 75.3, 77.4, 85.9, 97.7, 105.2, 108.1, 118.8, 122.0, 122.6, 123.3, 123.9, 125.8, 128.1, 128.8, 128.9, 130.8, 132.6, 139.9, 142.5, 143.7, 148.8, 153.2, 153.7, 155.9, 168.5, 169.0, 169.3, 169.9, 170.6.

[0285] <실험예 3> 화합물 2c의 제조



[0286]

[0287] 단계 1: 화합물 20b의 제조

[0288] 상기 실시예 1의 단계 3-2에서 얻어진 본 발명의 화합물 1b (100 mg, 0.30 mmol)을 다이메틸포름아미드(5 mL)에 녹인 후, 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt, 61 mg, 0.45 mmol)과 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(벤조트리아졸-1-일)유로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU, 144 mg, 0.45 mmol)을 적가하고 상온에서 10분간 교반하였다. 반응물에 다이메틸포름아미드(2 mL)에 녹인 화합물 19b(81 mg, 0.30 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민(0.156 mL, 0.90 mmol)을 적가한 후 상온에서 2시간 동안 교반시켰다. 감압하에서 용매를 제거하고 에틸아세테이트(100 mL)로 녹인 뒤 0.1 M 중탄산나트륨 수용액(30 mL)으로 세척하고 0.1N 염화수소 수용액(30 mL)으로 다시 세척한 다음 무수 황산 나트륨으로 탈수한 뒤 농축하고 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 목적 화합물 20b(0.112 g, 65%)를 얻었다.

[0289] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.11(s, 6H) 0.93(s, 9H) 1.41(s, 9H) 1.94(m, 2H) 2.38(t, J = 2.2 Hz, 1H) 3.02(m, 4H) 3.31(q, J = 6.5 Hz, 2H) 4.16(s, 4H) 4.27(m, 1H) 7.20(d, J = 7.3 Hz, 2H) 7.31(m, 3H); Mass for $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_5\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, (m/z) = 576.

[0290] 단계 2: 화합물 21b의 제조

[0291] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 20b(100 mg, 0.173 mmol)을 아세트나이트릴(2.0 mL)에 녹이고, 요오드화구리(6.6 mg, 0.035 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민(0.006 mL, 0.035 mmol)을 첨가한 다음 아세트나이트릴(1.0 mL)에 녹인 화합물 아지도 화합물 15e(38 mg, 173 μmol)를 적가하였다. 반응혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반시키고, 감압하에서 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 목적 화합물 21b(100 mg, 72%)를 얻었다.

[0292] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 0.12(s, 6H) 0.93(s, 9H) 1.39(s, 9H) 1.93(m, 2H) 2.99(m, 5H) 3.30(m, 2H) 3.65(m, 10H) 3.76(m, 1H) 3.88(t, J = 5.1 Hz, 2H) 4.05(d, J = 5.9 Hz, 1H) 4.49(m, 1H) 4.55(m, 4H) 4.61(m, 1H) 7.19(d, J = 6.8 Hz, 2H) 7.27(m, 3H) 7.78(s, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ -4.5, 16.7, 23.3, 26.2, 28.4, 37.6, 37.8, 38.9, 41.7, 50.0, 50.6, 69.4, 70.2, 70.4, 70.69, 70.71, 70.8, 70.9, 71.0, 77.4, 82.4, 84.1, 124.5, 127.1, 128.8, 129.5, 137.0, 143.0, 171.7.

[0293] 단계 3: 화합물 22b의 제조

[0294] 상기 단계 2에서 얻은 21b(100 mg, 0.125 mmol)를 테트라하이드로퓨란(3 mL)에 녹인 후 0℃에서 1 M 용액의 테트라부틸암모늄 플루오라이드(0.313 mL, 0.313 mmol)를 가한 다음 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 포화 염화암모늄 수용액에 넣은 뒤 에틸 아세테이트로 유기화합물을 추출하고 무수 황산나트륨으로 탈수 하였다. 용액을 감압하여 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/디클로로메탄)를 수행하여 목적 화합물 22b(70 mg, 82%)를 얻었다.

[0295] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.38(s, 9H), 1.94(m, 2H), 2.39(t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.05(m, 5H), 3.30(dd, J = 12.7, 6.5 Hz, 2H), 3.65(m, 10H), 3.76(m, 1H), 3.87(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.99(m, 1H), 4.48(m, 1H), 4.54(m, 4H), 4.60(m, 1H), 7.18(d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.26(m, 3H), 7.80(s, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 23.3, 28.4, 36.2, 37.7, 38.9, 41.6, 49.9, 50.5, 56.0, 6.4, 70.4, 70.55, 70.63, 70.7, 70.9, 74.3, 77.7, 82.4, 84.1, 124.6, 127.1, 127.7, 129.4, 137.0, 142.7, 171.8.

[0296] 단계 4: 화합물 2c의 제조

[0297] 상기 단계 3에서 얻은 화합물 22b(60 mg, 0.088 mmol)를 아세트나이트릴(1.0 mL)에 녹이고, 요오드화구리(6.7 mg, 0.035 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민(0.006 mL, 0.035 mmol)을 첨가했다. 혼합물에 아세트나이트릴(1.0 mL)에 녹인 화합물 아지도 화합물 15c(33 mg, 88 μmol)을 적가한 다음 반응혼합물을 1시간 동안 상온에서 교 반시키고, 감압하에서 농축한 후 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올/다이클로로메탄)를 수행하여 목적 화합물 2c(67 mg, 72%)를 얻었다.

[0298] ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 1.36(s, 9H), 1.88(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.06(m, 5H), 3.25(m, 2H), 3.35(m, 1H), 3.66(m, 10H), 3.75(m, 1H), 3.89(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.04(d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 4.31(dd, J = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 4.41(m, 4H), 4.47(m, 1H), 4.59(m, 3H), 5.27(m, 1H), 5.42(m, 3H), 7.18(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24(m, 3H), 7.89(s, 1H), 8.02(s, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 20.4, 20.6, 20.7, 20.9, 23.2, 28.4, 37.6, 39.1, 40.7, 50.7, 56.0, 61.5, 67.7, 69.3, 70.3, 70.5, 70.6, 70.69, 70.73, 70.9, 72.5, 75.3, 82.4, 84.1, 86.0, 123.0, 125.4, 126.9, 128.6, 129.5, 137.2, 142.6, 143.7, 155.5, 169.1, 169.4, 170.1, 170.7, 171.9.

도면

도면1

