

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0127883 (43) 공개일자 2013년11월25일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 473/16 (2006.01) C07D 239/20 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-0051714 (22) 출원일자 2012년05월15일 심사청구일자 2012년05월15일		(71) 출원인 이화여자대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교) (72) 발명자 정낙신 서울시 강남구 역삼2동 754-1 역삼푸르지오아파트 107동 402호 (74) 대리인 손민

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 신규한 플루오로-호모네프라노신 A 및 뉴클레오사이드 유도체 및 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 포함하는 항암제

(57) 요약

본 발명은 신규한 플루오로-호모네프라노신 A 및 뉴클레오사이드 유도체 및 이의 제조방법에 관한 것으로서 본 발명에 따른 신규한 플루오로-호모네프라노신 A 및 이의 유도체는 암의 예방 또는 치료효과가 있으며 따라서 항암제로서 유용하게 사용될 수 있다.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 R31-208-000-10010-0

부처명 교육과학기술부

연구사업명 WCU 사업

연구과제명 바이오레독스 시스템 융합 연구

기 여 율 70/100

주관기관 이화여자대학교

연구기간 2008.12.01 ~ 2013.08.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-1676-1-1

부처명 이화여자대학교

연구사업명 글로벌 탐5과제

연구과제명 나노바이오 의약사업단

기 여 율 30/100

주관기관 이화여자대학교

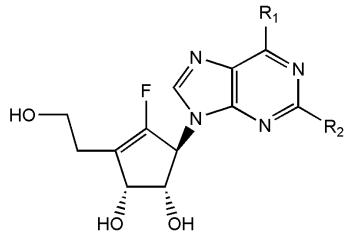
연구기간 2011.09.01 ~ 2012.08.31

특허청구의 범위

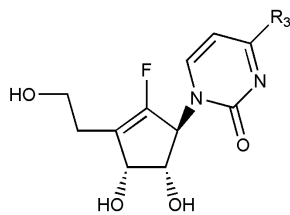
청구항 1

하기 화학식 1 내지 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 식에서, R_1 은 NH_2 또는 $NH(CH_3)$ 이고,

R_2 는 H, Cl, Br 또는 NH_2 이고,

R_3 는 OH 또는 NH_2 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 은 NH_2 이고,

R_2 는 H이고,

R_3 는 OH 또는 NH_2 인 것을 특징으로 하는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

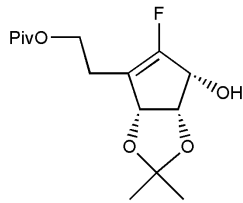
청구항 3

하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;

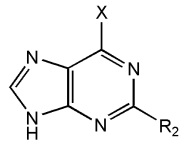
하기 화학식 5의 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및

하기 화학식 6의 화합물을 NH_3 또는 $NH(CH_3)_2$ 와 반응시킨 후 보호기를 제거하여 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법:

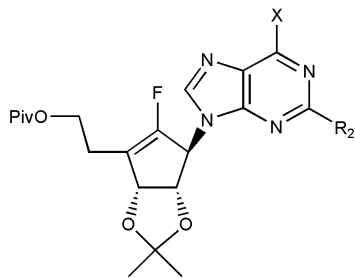
[화학식 3]



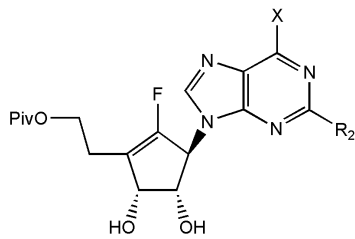
[화학식 4]



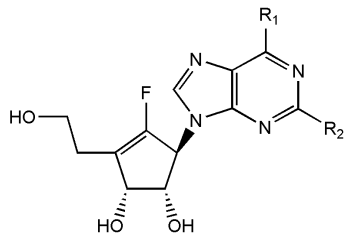
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 1]



상기 식에서, X는 Cl, Br 또는 I 이고,

R₁은 NH₂ 또는 NH₂(CH₃)이고,

R₂는 H, Cl, Br 또는 NH₂이다.

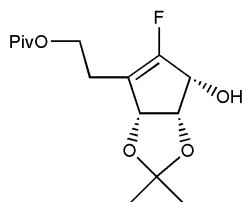
청구항 4

하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계;

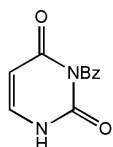
하기 화학식 8의 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계; 및

하기 화학식 9의 화합물의 보호기를 제거시켜 하기 화학식 10의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 10의 화합물을 제조하는 방법:

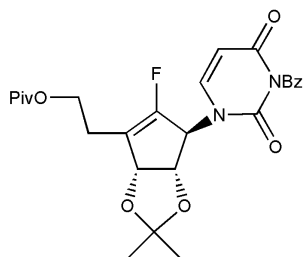
[화학식 3]



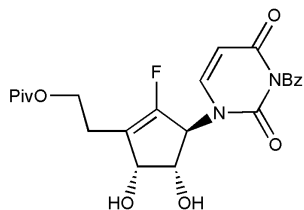
[화학식 7]



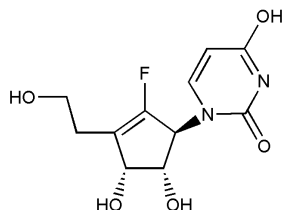
[화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



청구항 5

하기 화학식 12의 화합물을 TBDPSCl로 처리하여 하기 화학식 13의 화합물을 제조하는 단계;

하기 화학식 13의 화합물을 9-BBN 및 소듐퍼보레이트와 반응시켜 하기 화학식 14의 화합물을 제조하는 단계;

하기 화학식 14의 화합물을 피발론일 염화물과 반응시켜 하기 화학식 15의 화합물을 제조하는 단계;

하기 화학식 15의 화합물을 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 와 반응시켜 TBDPS기를 제거하여 하기 화학식 16의 화합물을 제조하는 단계;

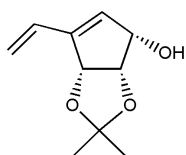
하기 화학식 16의 화합물을 $m\text{-CPBA}$ 와 반응시켜 하기 화학식 17(a) 및 하기 화학식 17(b)의 화합물을 제조하는 단계;

하기 화학식 17(a) 또는 하기 화학식 17(b)의 화합물을 테트라- n -부틸암모늄 하이드로젠플루오라이드 ($n\text{-Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$) 및 KHF_2 와 반응시켜 하기 화학식 18(a) 및 하기 화학식 18(b)의 화합물을 제조하는 단계;

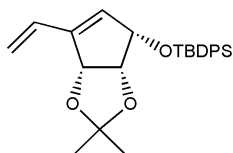
하기 화학식 18(a) 또는 하기 화학식 18(b)의 화합물에 산화제를 처리하여 하기 화학식 19의 화합물을 제조하는 단계; 및

하기 화학식 19의 화합물을 NaBH_4 와 반응시켜 제3항 또는 제4항의 하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 3의 화합물의 제조방법:

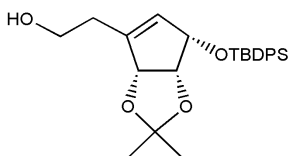
[화학식 12]



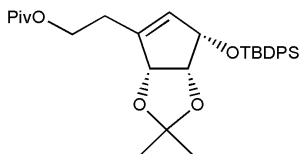
[화학식 13]



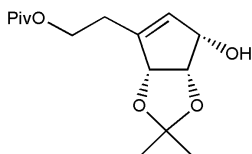
[화학식 14]



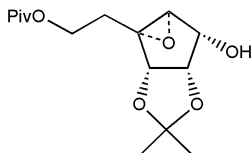
[화학식 15]



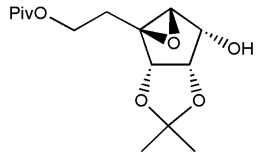
[화학식 16]



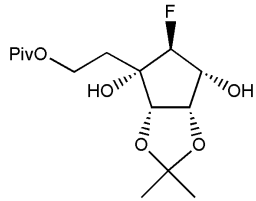
[화학식 17(a)]



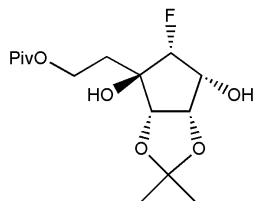
[화학식 17(b)]



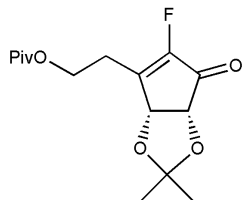
[화학식 18(a)]



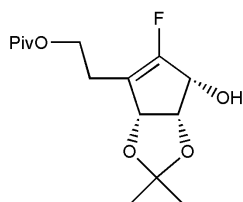
[화학식 18(b)]



[화학식 19]



[화학식 3]



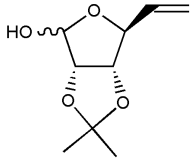
청구항 6

하기 화학식 20의 화합물을 n-BuLi 및 N,N-다이아이소프로필아민(DIPA)의 존재하에 트리메틸실릴 다이아조메탄과 축합반응하여 하기 화학식 21의 화합물 및 하기 화학식 22의 화합물을 제조하는 단계;

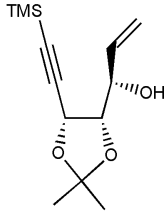
하기 화학식 21의 화합물을 테트라-n-부틸암모늄 플루오르라이드로 처리하여 하기 화학식 22의 화합물로 전환하는 단계; 및

하기 화학식 22의 화합물을 그룹스 축매로 처리하여 고리 닫힘 반응에 의해서 제5항의 하기 화학식 12의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 12의 제조방법;

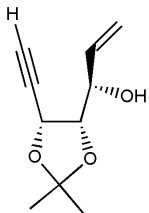
[화학식 20]



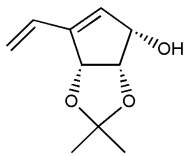
[화학식 21]



[화학식 22]



[화학식 12]



청구항 7

제1항의 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 염의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

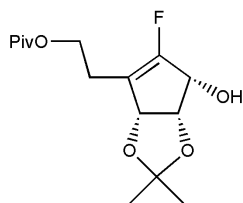
청구항 8

제7항에 있어서, 상기 염은 대장염, 전립선염, 유방염, 위염, 폐염, 혈액염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

뉴클레오사이드 유도체 제조를 위한 중간체인 제5항의 화학식 3의 화합물:

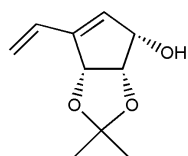
[화학식 3]



청구항 10

뉴클레오사이드 유도체 제조를 위한 중간체인 제6항의 화학식 12의 화합물:

[화학식 12]



명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 신규한 플루오로-호모네프라노신 A 및 뉴클레오사이드 유도체 및 이의 제조방법에 관한 것이다.
- [0002] 또한 본 발명은 신규한 플루오로-호모네프라노신 A 및 이의 유도체의 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [0003] 아스페르질루스 니제르로부터 분리된 네프라노신 A (Neplanocin A)는 S-아데노실호모시스테인(SAH) 가수분해효소를 억제하는 카보사이클릭 뉴클레오사이드이다. SAH 가수분해효소는 S-아데노실호모시스테인을 아데노신과 L-호모시스테인으로 가수분해하는 것을 촉매하는 효소로서 이 효소를 억제할 때 S-아데노실호모시스테인이 세포내에 축적되어 세포내 메틸화반응에 중요한 S-아데노실-L-메티오닌(SAM)-의존적 메틸기 전달효소를 피드백으로 억제하여 항바이러스작용을 나타낸다고 보고된 바 있다 ((a) Turner, M. A.; Yang, X.; Yin, D.; Kuczera, K.; Borchardt, R. T.; Howell, P. L. Structure and function of S-adenosylhomocysteine hydrolase. *Cell biochemistry and biophysics* 2000, 33, 101-125. (b) Cantoni, G. L. The centrality of S-adenosylhomocysteine in the regulation of the biological utilization of S-adenosylmethionine. In *Biological methylation and drug design*, Borchardt, R. T.; Creveling, C. R.; Ueland, P. M., Eds. Humana Press: Clifton, N.J., 1986; pp 227-238. (c) Wolfe, M. S.; Borchardt, R. T. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 1521-1530 및 상기 문헌에서 인용한 참조).
- [0004] 따라서 SAH 가수분해효소를 억제하는 화합물이 많이 합성되었으며 그 중 네프라노신 A가 강력한 항암, 항바이러스활성을 나타낸다고 보고된바 있다. 네프라노신 A의 구조를 바탕으로, 플루오로-네프라노신 A가 합성되었으며, 강력한 항바이러스활성을 나타낸다고 보고된바 있다 (Keller, B. T.; Borchardt, R. T. Metabolism and mechanism of action of neplanocin A-A potent inhibitor of S-adenosylhomocysteine hydrolase. In *Biological methylation and drug design*, Borchardt, R. T.; Creveling, C. R.; Ueland, P. M., Eds. Humana Press: Clifton, N.J., 1986; pp 385-396).
- [0005] 한편, 네프라노신 A의 구조에서 탄소가 한 개 늘어난 유도체인 호모네프라노신 A 역시 SAH 가수분해효소에 대해

강력한 저해작용을 나타냈으며 (Shuto, S.; Obara, T.; Saito, Y.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Matsuda, A. J. Med. Chem. 1996, 39, 2392-2399), B형 간염바이러스에 대해서도 강력한 활성을 나타낸다고 보고된바 있다 (Yang, M.; Schneller, S. W.; Korba, B. J. Med. Chem. 2005, 48, 5043-5046).

[0006] 상기 종래기술을 바탕으로 플루오로-네프라노신 A와 호모네프라노신 A를 합친 플루오로-호모네프라노신 A를 합성하기 위한 연구를 진행하였으며, 탄소 한 개가 늘어난 유도체의 제조를 위해서는 종래의 제조방법으로는 이를 제조하기가 어려웠으며 이에 따라 플루오로-호모네프라노신 A를 제조하지 못하고 있는 실정이었다.

[0007] 이에 본 발명자는 D-라이보스를 시작물질로 하여 엔인(enyne) 고리-단합 복분해 반응에 의해서 (1S,4R,5S)-3-에테닐-4,5-(0-이소프로필리덴다이옥시)-4-사이클로펜트-2(3)-엔-1-올을 합성하여 이 화합물을 시작물질로 하여 플루오로-호모네프라노신 A를 합성할 수 있다는 것을 확인하였다 ((a) Jeong, L. S.; Yoo, S. J. et al., Med. Chem. 2003, 46, 201-203. (b) Lee, K. M.; Choi, W. J.; Lee, Y. et al., Med. Chem. 2011, 54, 930-938). 또한 상기 화합물을 시작물질로 하여 우라실 또는 시토신이 치환된 뉴클레오사이드 유도체를 합성할 수 있다는 것을 확인하였다.

[0008] 또한, 본 발명자는 상기 합성에 의해서 얻어진 신규한 구조의 플루오로-호모네프라노신 A가 항암제로서 암세포를 저해하는 효과가 있는 것을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0009]

발명의 내용

해결하려는 과제

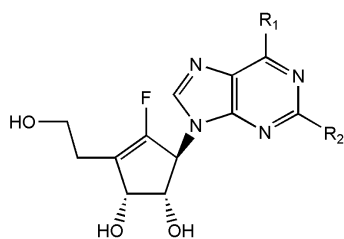
[0010] 본 발명은 신규한 플루오로-호모네프라노신 A 및 뉴클레오사이드 유도체, 및 이의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

[0011] 또한 본 발명은 신규한 플루오로-호모네프라노신 A 및 이의 유도체의 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

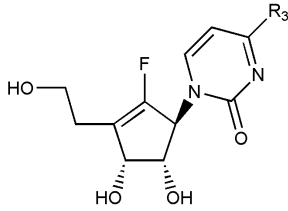
[0012] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1 내지 2로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] [화학식 2]



[0016]

[0017] 상기 식에서, R_1 은 NH_2 또는 $NH(CH_3)$ 이고,

[0018] R_2 는 H, Cl, Br 또는 NH_2 이고,

[0019] R_3 는 OH 또는 NH_2 이다.

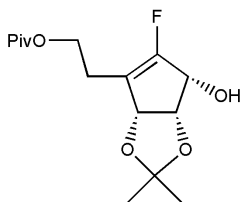
[0020] 상기 R_1 은, 바람직하게는 NH_2 이고,

[0021] 상기 R_2 는, 바람직하게는 H이고,

[0022] 상기 R_3 는, 바람직하게는 OH 또는 NH_2 이다.

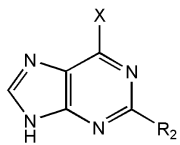
[0023] 또한, 본 발명은 하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 5의 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및 하기 화학식 6의 화합물을 NH_3 또는 $NH_2(CH_3)$ 와 반응시킨 후 보호기를 제거하여 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0024] [화학식 3]



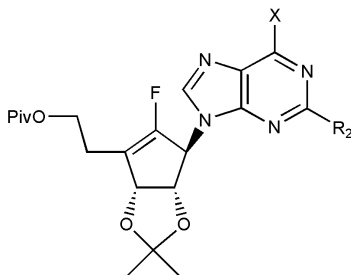
[0025]

[0026] [화학식 4]



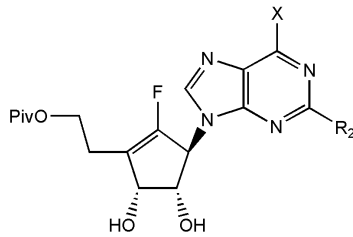
[0027]

[0028] [화학식 5]



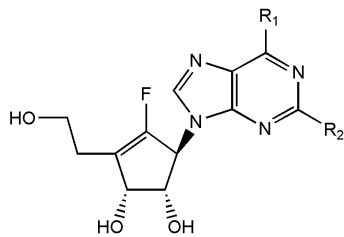
[0029]

[0030] [화학식 6]



[0031]

[0032] [화학식 1]



[0033]

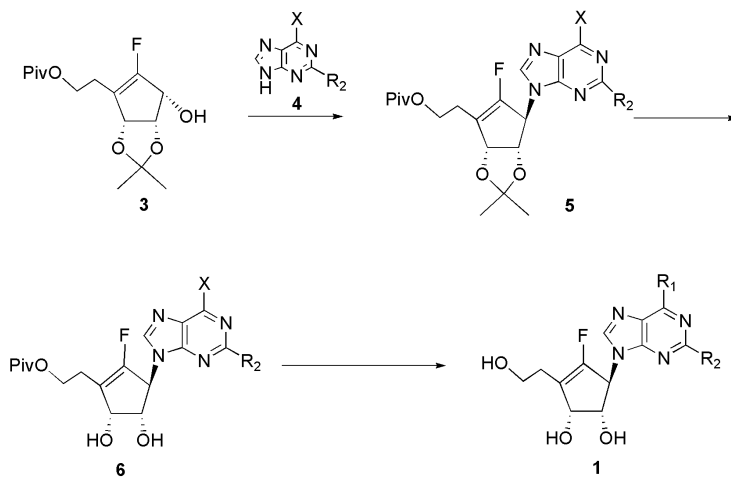
[0034] 상기 식에서, X는 Cl, Br 또는 I 이고,

[0035] R₁은 NH₂ 또는 NH(CH₃)이고,

[0036] R₂는 H, Cl, Br 또는 NH₂이다.

[0037] 본 발명에 따른 제조 방법을 개략적으로 하기 반응식 3에 도시하였다.

[0038] [반응식 3]



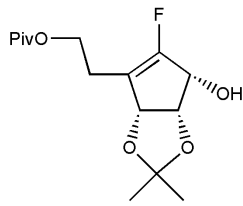
[0039]

[0040] 글라이코실 제공자인 상기 화학식 3의 화합물을 미즈노부(Mitsunobu) 조건하에서 상기 화학식 4의 화합물(퓨린 유도체)과 축합하여 상기 화학식 5의 화합물을 합성하였다. 상기 화학식 26의 화합물을 2N HCl로 처리하여 상기 화학식 6의 화합물을 합성하였다. 생성된 상기 화학식 6의 화합물을 암모니아 또는 NH₂(CH₃)로 처리하고 계속해서, NaOMe로 처리하여 최종 화합물인 플로오로-호모네플라노신 A 및 이의 유도체 (화학식 1의 화합물)을 합성하였다.

[0041] 또한, 본 발명은 하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 8의 화합물을 산과 반응시켜 하기 화학식 9의 화합물을 제조하는 단계; 및 하기 화학식 9의 화합물의 보호기를 제거시켜 하기 화학식 10의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 10의 화합물을

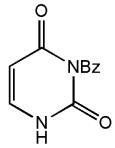
제조하는 방법을 제공한다.

[0042] [화학식 3]



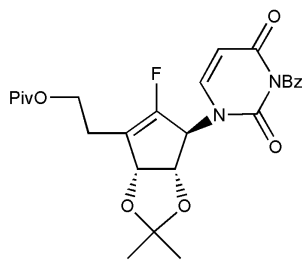
[0043]

[0044] [화학식 7]



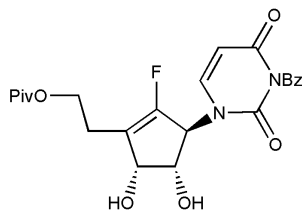
[0045]

[0046] [화학식 8]



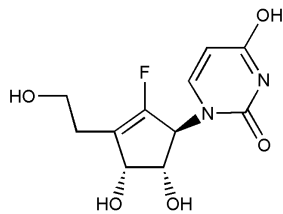
[0047]

[0048] [화학식 9]



[0049]

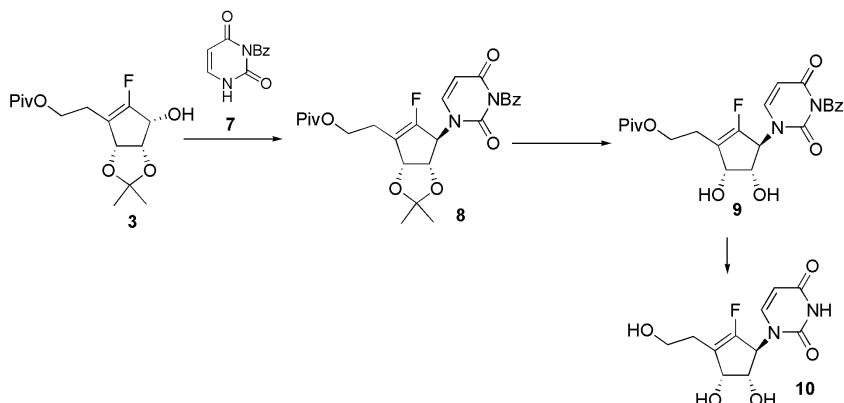
[0050] [화학식 10]



[0051]

[0052] 본 발명에 따른 제조 방법을 개략적으로 하기 반응식 4에 도시하였다.

[0053] [반응식 4]

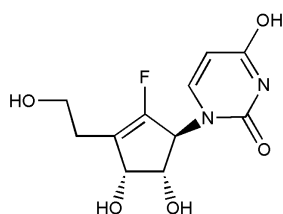


[0054]

[0055] 피리미딘계 뉴클레오사이드의 합성을 위해 중간체 화학식 3의 화합물을 N-벤조일우라실로 축합한 후 산으로 처리하여 화학식 9의 화합물을 합성하였다. 생성된 화학식 9의 화합물을 NaOMe로 처리하여 보호기를 제거한 최종 물질 화학식 10의 화합물을 합성하였다.

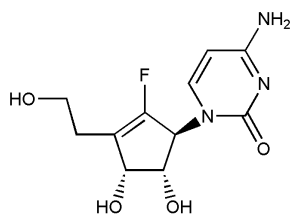
[0056] 또한, 본 발명에서는 하기 화학식 10의 화합물을 1) POCl_3 , NEt_3 , 1,2,4-트리아졸과 반응시키고, 2) NH_4OH , 1,4-다이옥산과 반응시키고, 3) NH_3 , MeOH와 반응시켜 하기 화학식 11의 사이토신 화합물을 제조할 수 있다.

[0057] [화학식 10]



[0058]

[0059] [화학식 11]

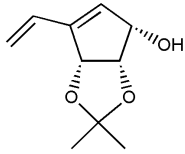


[0060]

[0061] 또한, 본 발명은 하기 화학식 12의 화합물을 TBPSCl로 처리하여 하기 화학식 13의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 13의 화합물을 9-BBN 및 소듐퍼보레이트와 반응시켜 하기 화학식 14의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 14의 화합물을 피발론일 염화물과 반응시켜 하기 화학식 15의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 15의 화합물을 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 와 반응시켜 TBPSCl를 제거하여 하기 화학식 16의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 16의 화합물을 $m\text{-CPBA}$ 와 반응시켜 하기 화학식 17(a) 및 하기 화학식 17(b)의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 17(a) 또는 하기 화학식 17(b)의 화합물을 테트라- n -부틸암모늄 하이드로젠플루오라이드($n\text{-Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$) 및 KHF_2 와 반응시켜 하기 화학식 18(a) 및 하기 화학식 18(b)의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 18(a) 또는 하기 화학식 18(b)의 화합물에 산화제를 처리하여 하기 화학식 19의 화합물을 제조하는 단계; 및 하기 화학식 19의 화합물을 NaBH_4 와 반응시켜 하기 화학식 3의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 3의 화합물의 제조방법을 제공한다.

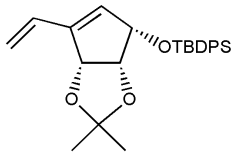
[0062] 또한, 본 발명은 본 발명의 플루오로-호모네프라노신 A 및 뉴클레오사이드 유도체의 제조를 위한 중간체인 하기 화학식 3의 화합물을 제공한다.

[0063] [화학식 12]



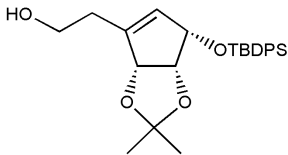
[0064]

[0065] [화학식 13]



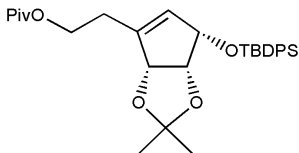
[0066]

[0067] [화학식 14]



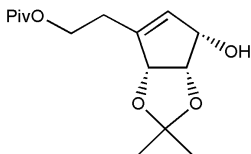
[0068]

[0069] [화학식 15]



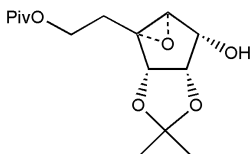
[0070]

[0071] [화학식 16]



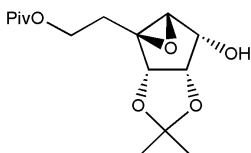
[0072]

[0073] [화학식 17(a)]



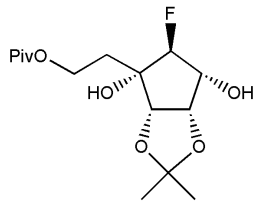
[0074]

[0075] [화학식 17(b)]



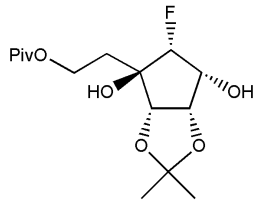
[0076]

[0077] [화학식 18(a)]



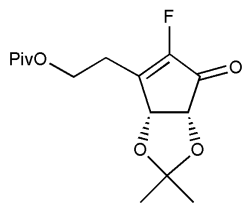
[0078]

[0079] [화학식 18(b)]



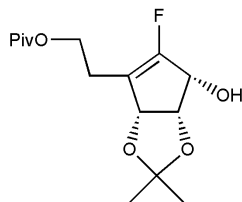
[0080]

[0081] [화학식 19]



[0082]

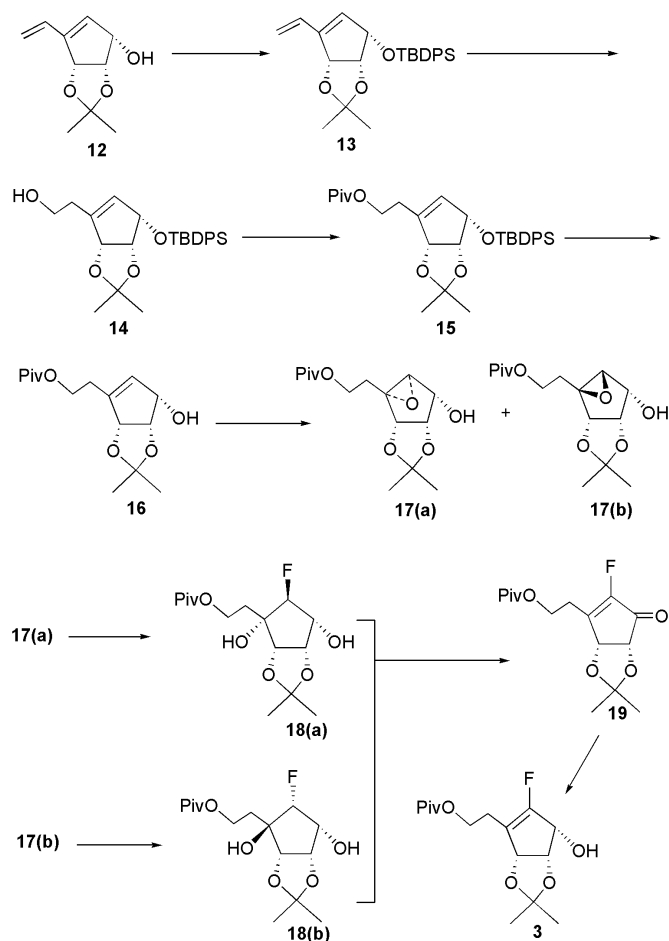
[0083] [화학식 3]



[0084]

[0085] 본 발명에 따른 제조 방법을 개략적으로 하기 반응식 2에 도시하였다.

[0086] [반응식 2]



[0087]

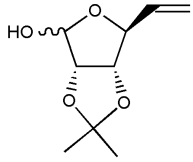
[0088]

[0089] 상기 화학식 12의 화합물을 TBDPSCl로 처리하여 상기 화학식 13의 화합물을 얻은 후 9-BBN과 과붕산나트륨으로 처리하여 환원된 상기 화학식 14의 화합물 (78%)을 합성하였다. 상기 화학식 14의 화합물을 피발론일 염화물로 처리한 후 TBDPS기를 제거하여 상기 화학식 16의 화합물을 합성하였다. 상기 화학식 16의 화합물을 mCPBA로 처리하여 α-에폭사이드 형태의 상기 화학식 17(a)의 화합물 (71%)과 β-에폭사이드 형태의 상기 화학식 17(b)의 화합물 (8.6%)을 얻었다. 화학식 17(a)의 화합물 또는 화학식 17(b)의 화합물을 테트라-n-부틸암모늄 하이드로젠 플루오라이드 (n-Bu₄NH₂F₃)와 KHF₂로 처리하여 상기 화학식 18(a) 및 상기 화학식 18(b)를 각각 얻은 후 산화제를 처리하여 상기 화학식 19의 화합물을 얻었다. 상기 화학식 19의 화합물을 NaBH₄로 처리하여 글라이코실 제공자인 상기 화학식 3의 화합물을 합성하였다.

[0090] 또한, 본 발명은 하기 화학식 20의 화합물을 n-BuLi 및 N,N-다이아이소프로필아민(DIPA)의 존재하에 트리메틸실릴 다이아조메탄과 축합반응하여 하기 화학식 21의 화합물 및 하기 화학식 22의 화합물을 제조하는 단계; 하기 화학식 21의 화합물을 테트라-n-부틸암모늄 플루오르라이드로 처리하여 하기 화학식 22의 화합물로 전환하는 단계; 및 하기 화학식 22의 화합물을 그립스 촉매로 처리하여 고리 닫힘 반응에 의해서 하기 화학식 12의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 12의 제조방법을 제공한다.

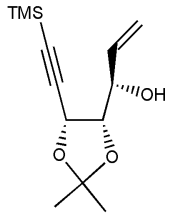
[0091] 또한, 본 발명은 본 발명의 플루오로-호모네프라노신 A 및 뉴클레오사이드 유도체의 제조를 위한 중간체인 하기 화학식 12의 화합물을 제공한다.

[0092] [화학식 20]



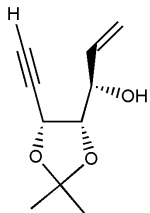
[0093]

[0094] [화학식 21]



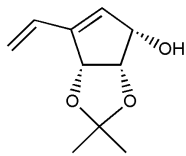
[0095]

[0096] [화학식 22]



[0097]

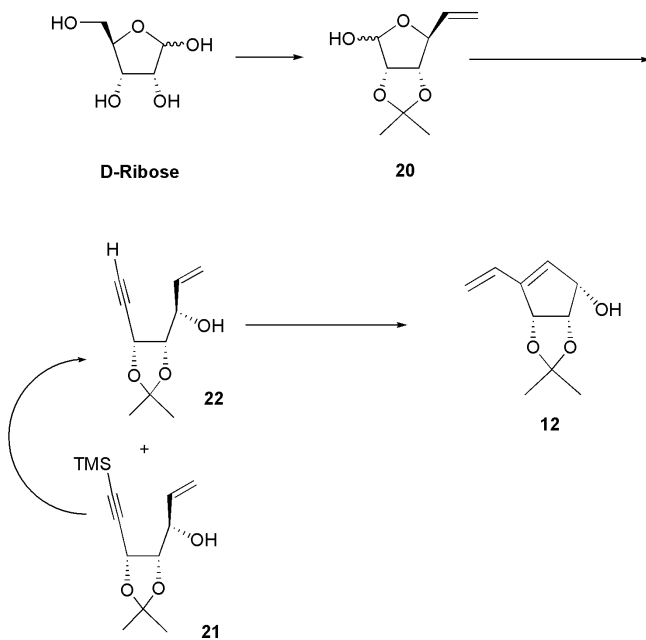
[0098] [화학식 12]



[0099]

[0100] 본 발명에 따른 제조 방법을 개략적으로 하기 반응식 1에 도시하였다.

[0101] [반응식 1]



[0102]

- [0103] 상기 화학식 20의 화합물은 D-라이보스 (D-Ribose)로부터 합성하였으며, 이러한 합성방법은 공지된 방법에 의해서 합성하였다. 상기 화학식 20의 화합물과 트리메틸실릴 다이아조메탄을 n-BuLi 및 N,N-다이아이소프로필아민 (DIPA)의 존재하에 축합시켜 N,N-다이아이소프로필아민 (DIPA)의 존재하에 축합시켜 상기 화학식 22의 화합물 (65%)과 상기 화학식 21의 화합물인 TMS-유도체(16%)를 합성하였다. 상기 화학식 21의 화합물은 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드(TBAF)로 처리하여 동일한 물질 상기 화학식 22의 화합물로 전환하였다. 상기 화학식 22의 화합물을 그림스 촉매로 처리하여 고리-닫힘 복분해 (ring-closing metathesis)반응이 일어난 물질 상기 화학식 12의 화합물(60%)을 합성하였다.
- [0104] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다. 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0105] 또한, 본 발명에 있어서 상기 암은 대장암, 전립선암, 유방암, 위암, 폐암, 혈액암일 수 있다.
- [0106] 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하며, 이러한 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 약리학적 또는 생리학적으로 허용되는 다음 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이것으로 한정되지는 않는다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함할 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 또는 칼륨, 알칼리 토금속, 예를 들어, 마그네슘을 포함할 수 있다.
- [0107] 본 발명의 암의 예방 또는 치료용 조성물은 제형의 제조에 있어서, 활성성분을 담체와 함께 혼합 또는 희석하거나, 용기 형태의 담체 내에 봉입시키는 것이 바람직하다. 또한 본 발명의 마약 중독 치료용 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는, 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 과립인 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0108] 본 발명에서, "예방"이란 조성물의 투여에 의해 암의 발생을 억제할 수 있는 모든 행위를 의미하며, "치료"란 조성물의 투여에 의해 암에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0109] 본 발명의 암의 예방 또는 치료용 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0110] 본 발명의 암의 예방 또는 치료용 조성물 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는, 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0111] 본 발명의 암의 예방 또는 치료용 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0112] 또한 바람직하게는 본 발명의 조성물은 포유동물에 투여된 후 활성성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화 될 수 있다. 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 같은 활성성분의 투여량은 처리되는 대상, 질병 또는 상태의 심각도, 투여의 속도 및 처방 의사의 판단에 따른다. 유효성분으로서 화학식 1로 표시되는 화합물은 사람을 포함하는 포유동물에 대해 하루 1 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 5 내지 50 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부의 경우에 있어서, 상기 언급된 범위보다 적은 투여량이 보다 적합할 수 있고, 해로운 부작용을 일으키지 않으면서도 보다 많은 양이 사용될 수도 있으며, 보다 많은 투여량의 경우는 하루에 걸쳐 수회의 적은 분량으로 분배된다.

[0113] 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 뿐만 아니라 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물 및 수화물을 모두 포함한다. 상기 화학식 1의 화합물의 용매화물 및 수화물은 통상적인 방법들을 사용하여 화학식 1의 화합물로부터 제조하여 사용할 수 있다.

[0114] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 결정 형태 또는 비결정 형태로 제조될 수 있으며, 화학식 1의 화합물이 결정 형태로 제조될 경우, 임의로 수화되거나 용매화 될 수 있다. 본 발명에서는 화학식 1의 화합물의 화학양론적 수화물 뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 용매화물은 화학양론적 용매화물 및 비화학양론적 용매화물 모두를 포함한다.

[0115] 본 발명의 일 실시예에 의하면 플루오로-호모네프라노신 A를 암 세포에 처리한 후 대장암, 전립선 암, 유방암, 위암, 폐암 및 혈액암에서 세포의 성장을 저해하는 효과를 나타내었으며, 특히 널리 사용되고 있는 항암제 젠사이타빈(gemcitabine)과 효능을 비교한 결과 거의 유사한 수준으로 항암활성을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

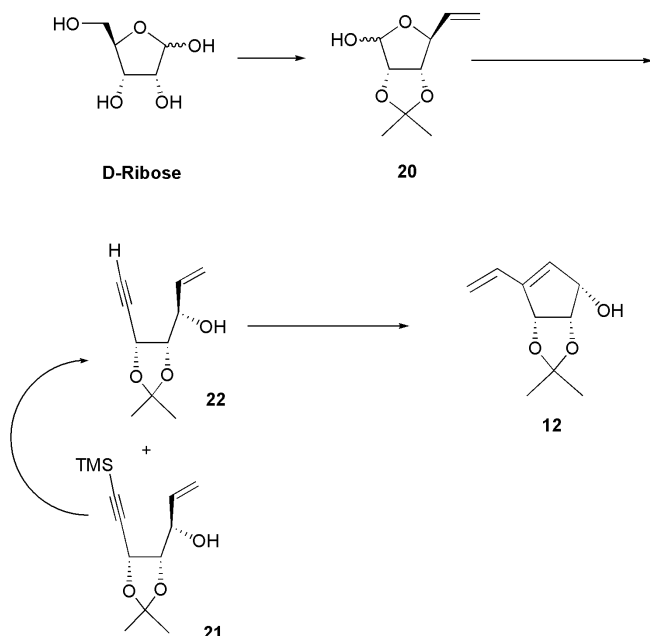
발명의 효과

[0116] 본 발명의 제조방법에 의하면 종래 방법에 의해서는 합성이 어려웠던 플루오로-네프라노신 A와 호모네프라노신 A를 합친 플루오로-호모네프라노신 A를 합성할 수 있었으며, 이를 활용하여 우라실 또는 시토신이 치환된 뉴클레오사이드 유도체를 합성할 수 있었다. 또한, 플루오로-호모네프라노신 A를 암 세포에 처리한 결과 세포의 성장을 저해하는 효과를 나타내었으며, 특히 널리 사용되고 있는 항암제 젠사이타빈(gemcitabine)과 효능을 비교한 결과 거의 유사한 수준으로 항암활성을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0117] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 더욱 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의하여 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0118] [반응식 1]



[0119]

[0120] 실시예 1: (3S,4S,5R)-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-헵트-1-엔-6-(2-트리메틸실라닐에티닐)-3-올 (화학식 21) 및 (3S,4S,5R)-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-헵트-1-엔-6-yn-3-올 (화학식 22)의 제조((3S,4S,5R)-4,5-(*O*-Isopropylidenedioxy)-hept-1-en-6-(2-trimethylsilylanylethynyl)-3-ol 및 (3S,4S,5R)-4,5-(*O*-Isopropylidenedioxy)-hept-1-en-6-yn-3-ol).

[0121] 디이소프로필 아민 (26.4 mL, 361.35 mmol)을 무수 THF(300 mL)에 녹인 후 *n*-BuLi(톨루엔에서 70 mL, 2.5 M, 757.25 mmol)을 -78 °C에서 적가한 후 30분 동안 교반하였다. 이렇게 제조된 LDA용액에 TMSCHN₂ (헥산에서 53.2 mL, 2 M, 106.33 mmol)를 -78 °C에서 적가한 후 1시간 동안 교반했다. 이 용액에 화합물 20 (13.2 g, 70.88 mmol)을 무수 THF (55 mL)에 녹인 용액을 -78 °C에서 적가한 후 30 분 동안 교반 후 상온에서 12시간 동안 더 교반하였다. 반응이 종결된 후 NH₄Cl 용액을 반응액에 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 이 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO₄를 넣어 건조시켰다. 이 용액을 여과한 후 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=3:1)으로 분리하여 화학식 21 (2.88 g, 16%) 및 화학식 22 (8.40 g, 65%)를 오일의 형태로 얻었다.

[0122] 화학식 21: $[\alpha]_D^{24.4} -3.81^\circ$ (*c* 28.8, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.30 (d, *J* = 4.8, 1H), 3.75 (dd, *J*₁ = 8.4, *J*₂ = 6.0, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.09 (dt, *J*₁ = 10.8, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 5.23 (dt, *J*₁ = 17.2, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 5.86 (ddd, *J*₁ = 17.2, *J*₂ = 10.8, *J*₃ = 5.2 Hz, 1H); C (100 MHz, CDCl₃) δ -0.15, 25.92, 27.67, 68.23, 72.07, 80.64,

94.67, 101.08, 110.90, 116.67, 137.08; HRMS (ESI) $C_{13}H_{23}O_3Si$: 255.1332, $(M+H)^+$: 255.1405.

[0123] 화학식 22: $[\alpha]_D^{24.2} -0.45^\circ$ (c 2.2, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J_1 = 5.6$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.91 (dd, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 5.44 (dt, $J_1 = 17.6$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 6.08 (ddd, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 10.4$, $J_3 = 5.2$ Hz, 1H); ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 26.10, 27.67, 68.23, 72.12, 76.62, 80.19, 80.42, 111.21, 116.82, 137.43; HRMS (ESI) $C_{10}H_{14}O_3Na$: 205.0945, $(M+Na)^+$: 205.0826.

[0124] 실시예 2: (3S,4S,5R)-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-헵트-1-엔-6-(2-트리메틸실라닐에티닐)-3-올 (화학식 21)로부터 (3S,4S,5R)-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-헵트-1-엔-6-yn-3-올 (화학식 22)의 전환.

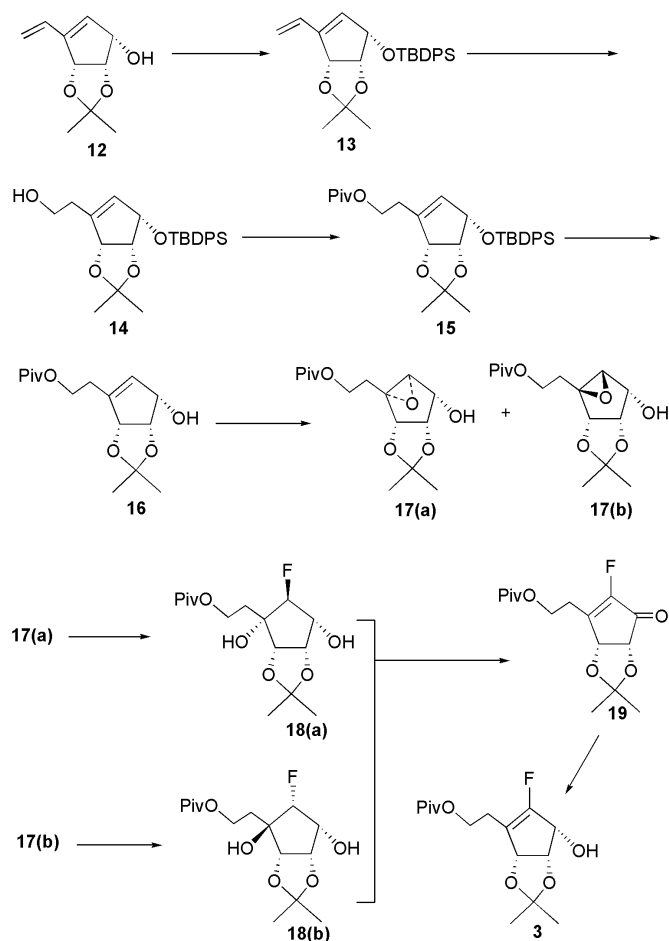
[0125] (3S,4S,5R)-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-헵트-1-엔-6-(2-트리메틸실라닐에티닐)-3-올 (화학식 21)을 THF (70 mL)에 녹인 후 테트라부틸-*n*-암모늄 플루오라이드 (THF에서 1 M 용액, 4 mL, 15.56 mmol)를 0 °C에서 적가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=2:1)으로 분리하여 (3S,4S,5R)-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-헵트-1-엔-6-yn-3-올 (화학식 22) (0.94 g, 71%)을 무색액체의 형태로 얻었다.

[0126] 실시예 3: (1S,4R,5S)-3-에테닐-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-4-사이클로펜트-2(3)-엔-1-올 (화학식 12)의 제조((1S,4R,5S)-3-Ethenyl-4,5-(*O*-isopropylidenedioxy)-4-cyclopent-2(3)-en-1-ol).

[0127] (3S,4S,5R)-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-헵트-1-엔-6-yn-3-올 (화학식 22)(3 g, 16.46 mmol)를 무수 CH_2Cl_2 (400 mL)에 녹인 후 그립스 촉매 (813 mg, 0.987 mmol)를 가하였다. 상기 용액을 에틸렌 가스 존재하에 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응액을 셀라이트를 깔고 여과시킨 후 여액을 감압농축하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=2:1)으로 분리하여 (1S,4R,5S)-3-에테닐-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-4-사이클로펜트-2(3)-엔-1-올(화학식 12)(1.8 g, 60%)을 고체의 형태로 얻었다

[0128] $[\alpha]_D^{24.5} 22.0^\circ$ (c 1.8, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.73 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.54-4.61 (m, 1H), 4.75 (pseudo t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.56-5.61 (m, 1H), 5.72-5.76 (m, 1H), 6.41 (dd, $J_1 = 17.6$, $J_2 = 10.8$ Hz, 1H); ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 26.77, 27.67, 73.37, 77.66, 82.80, 112.77, 119.17, 130.77, 133.52, 142.89; HRMS (ESI) $C_{10}H_{14}O_3Na$: 205.0945, $(M+Na)^+$: 205.0826.

[0129] [반응식 2]



[0130]

[0131] 실시예 4: (2R,3S,4S)-4-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)-1-에테닐-2,3-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1-사이클로펜텐 (화학식 13)의 제조((2R,3S,4S)-4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-1-ethenyl-2,3-(*O*-isopropylidenedioxy)-1-cyclopentene).

[0132] (1S,4R,5S)-3-에테닐-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-4-사이클로펜텐-2(3)-엔-1-올(화학식 12)(1.0 g, 5 mmol)을 무수 DMF (15 mL)에 녹인 후 이미다졸(0.746 g, 10.98 mmol)과 염화 *t*-부틸다이페닐실릴 (1.40 mL, 6.03 mmol)을 -10 °C에서 가한 후 10 분 동안 교반하고 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응액을 물로 희석한 후 에테르로 추출하였다. 이 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO₄를 넣어 건조하였다. 상기 용액을 여과한 후 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=9:1)으로 분리하여 (2R,3S,4S)-4-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)-1-에테닐-2,3-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1-사이클로펜텐(화학식 13) (2.0 g, 90%)을 무색오일 형태로 얻었다.

[0133] $[\alpha]_D^{19.0} +54^\circ$ (*c* 2.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.42 (pseudo t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.57-4.59 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.23-5.26 (m, 1H), 5.54-5.55 (m, 1H), 5.58-5.60 (m, 1H), 6.38 (dd, *J*₁ = 17.6, *J*₂ = 11.8 Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.73-7.75 (m, 2H), 7.79-7.81 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 19.55, 27.05, 27.22, 75.17, 78.64, 82.54, 112.38, 118.55, 127.81, 127.72, 129.84, 129.88, 131.09, 133.55, 134.13, 135.95, 136.21, 142.56; HRMS (ESI) C₂₇H₃₂O₃SiK: 471.2128, (M+K)⁺: 471.1759.

[0134] 실시예 5: [(2R,3S,4S)-4-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)-2,3-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1-사이클로펜텐]에탄올 (화학식 14)의 제조([(2R,3S,4S)-4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2,3-(*O*-isopropylidenedioxy)-1-cyclopent ene]ethanol).

[0135] (2R,3S,4S)-4-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)-1-에테닐-2,3-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1-사이클로펜텐 (화학식 13)(5 g, 12.37 mmol)을 THF (20 mL)에 녹인 후 9-BBN (THF 에서 38 mL, 0.5 M, 18.56 mmol)을 0 °C에서 가하고 상기 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 물(50 mL)과 NaBO₃ · 4H₂O (2.47 g, 24.7 mmol)를 반응액에 가한 후 실온에서 15시간 교반한 후 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고 상기 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO₄를 넣어 건조시켰다. 상기 용액을 여과한 후 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=2:1)으로 분리하여 [(2R,3S,4S)-4-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)-2,3-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1-사이클로펜텐]에탄올 (화학식 14)(4.2, 78 %)을 무색오일의 형태로 얻었다.

[0136] $[\alpha]^{19.2}_D +31.61^\circ$ (*c* 11.8, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.06 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 3.64-3.68 (m, 2H), 4.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 2H); ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 20.16, 27.18, 27.43, 28.11, 32.49, 61.10, 76.58, 80.13, 85.74, 112.97, 128.65, 128.74, 130.89, 130.93, 131.60, 135.20, 135.39, 136.90, 137.12, 143.66; HRMS (ESI) C₂₇H₃₂O₃SiK: 471.2128, (M+K)⁺: 471.1759.

[0137] 실시예 6: 2,2-다이메틸-프로피오닉산 2-[(2R,3S,4S)-4-(tert-부틸다이페닐실라닐옥시)-2,3-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜텐-1(5)-에닐]에틸 에스테르 (화학식 15)의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(2R,3S,4S)-4-(tert-butyldiphenylsilanyloxy)-2,3-(*O*-isopropylidenedioxy)-cyclopent-1(5)-enyl]-ethyl ester).

[0138] [(2R,3S,4S)-4-(tert-부틸다이페닐실릴옥시)-2,3-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1-사이클로펜텐]에탄올 (4.0 gm, 9.13 mmol)을 CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹인 후 DMAP (0.12 gm, 0.91 mmol)과 *N,N*-다이아이소프로필에틸 아민(5.75 mL, 27.39 mmol)을 0°C에서 질소기류하에 가하고 10분 동안 교반하였다. 상기 용액에 염화 트리메틸아세틸 (1.7 mL, 13.69 mmol)를 천천히 가하고 실온에서 10 시간동안 교반하였다. 반응액에 NH₄Cl 수용액을 가하고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 상기 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO₄를 넣어 건조시켰다. 상기 용액을 여과한 후 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=3:1)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피오닉산 2-[(2R,3S,4S)-4-(tert-부틸다이페닐실라닐옥시)-2,3-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜텐-1(5)-에닐]에틸 에스테르 (화학식 15)(4.4 g, 93%)를 무수 오일의 형태로 얻었다

[0139] $[\alpha]^{19.9}_D -5.21^\circ$ (*c* 71.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.39-2.57 (m, 2H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.78-7.82 (m, 2H); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 19.48, 26.99, 27.33, 27.82, 27.88, 38.84, 62.12, 75.26, 78.84, 84.70, 112.09, 127.66, 127.77, 129.80, 131.12, 134.16, 134.40, 135.86, 136.15, 141.42, 178.54; HRMS (ESI) C₃₁H₄₂O₅ Na: 545.2802, (M+Na)⁺: 545.2703.

[0140] 실시예 7: 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(3S,4S,5R)-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-3-올]-에틸 에스테르(화학식 16)의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(3S,4S,5R)-4,5-(*O*-isopropylidenedioxy)-cyclopent-3-ol]-ethyl ester)

[0141] 2,2-다이메틸-프로피오닉산 2-[(2R,3S,4S)-4-(터트-부틸다이페닐실라닐옥시)-2,3-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-1(5)-에닐]에틸 에스테르 (화학식 15)(4.2 g, 8.04 mmol)를 THF (120 mL)에 녹인 후 불화 테트라부틸-*n*-암모늄 (THF에서 12.0 mL, 1 M 용액, 12.0 mmol)을 0 °C에서 적가하고 실온에서 2 시간동안 교반하였다. 반응액을 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=3:2)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(3S,4S,5R)-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-3-올]-에틸 에스테르 (화학식 16)(2.2 g, 96%)를 무색액체의 형태로 얻었다:

[0142] $[\alpha]_D^{19.6} +2.32^\circ$ (*c* 11.6, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.43-2.56 (m, 2H), 2.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.73 (pseudo t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26.93, 27.38, 27.74, 27.87, 38.93, 62.06, 73.61, 77.84, 84.84, 112.63, 131.36, 142.12, 178.61; HRMS (ESI) C₁₅H₂₄O₅ Na: 307.1621, (M+Na)⁺: 307.1514.

[0143] 실시예 8: 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1R,2R,3R,4R,5S) 4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1(2)옥시레인-사이클로펜트-3-올]-에틸 에스테르 (화학식 17 (a)) 및 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1S,2S,3R,4R,5S)-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1(2)옥시레인-사이클로펜트-3-올]-에틸 에스테르 (화학식 17 (b))의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(1R,2R,3R,4R,5S) 4,5-(*O*-isopropylidenedioxy)-1(2)oxirane-cyclopent-3-ol]-ethyl ester 및 2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(1S,2S,3R,4R,5S)-4,5-(*O*-isopropylidenedioxy)-1(2)oxirane-cyclopent-3-ol]-ethyl ester).

[0144] 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(3S,4S,5R)-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-3-올]-에틸 에스테르 (화학식 16)(2.2 g, 7.74 mmol)를 무수 CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹인 용액에 *m*-CPBA (3 g, 15.48 mmol)를 무수 CH₂Cl₂ (50 mL)에 녹인 용액을 -40 °C에서 가한 후 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 NaHCO₃ 수용액을 반응액에 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 이 유기층을 NaHSO₃ 수용액과 소금물로 세척한 후 무수 MgSO₄를 넣어 건조시켰다. 이 용액을 여과한 후 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 (EtOAc:헥산=3:1 내지 2:1)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1R,2R,3R,4R,5S) 4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-1(2)옥시레인-사이클로펜트-3-올]-에틸 에스테르 (화학식 17(a)) (1.65, 71%)를 고체로 그리고 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1S,2S,3R,4R,5S)-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-1(2)옥시레인-사이클로펜트-3-올]-에틸 에스테르 (화학식 17(b)) (0.2 g, 8.6%)를 무수오일의 형태로 얻었다.

[0145] 화학식 17 (a): $[\alpha]_D^{18.7} +2.88^\circ$ (*c* 9.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.03-2.17 (m, 2H), 2.78 (bs, 1H), 3.47 (dd, *J*₁ = 1.6, *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 4.05 (ddd, *J*₁ = 12.0, *J*₂ = 6.4, *J*₃ = 5.6 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J*₁ = 13.2, *J*₂ = 7.6, *J*₃ = 5.6 Hz, 1H), 4.52 (dt, *J*₁ = 6.4, *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H); ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26.12, 26.56, 27.35, 29.68, 38.86, 60.36, 64.78, 64.78, 67.0, 70.11, 77.55, 80.50, 114.63, 178.63; HRMS (ESI) C₁₅H₂₅O₆: 301.157, (M+H)⁺: 301.1643.

[0146] **화학식 17 (b):** $[\alpha]_D^{19.8} -7.13^\circ$ (c 92.0, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.03 (dt, $J_1 = 15.2$, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 2.35 (dt, $J_1 = 15.2$, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H), 2.84 (bs, 1H), 3.49 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 4.50 (td, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J_1 = 5.6$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 24.66, 26.31, 27.24, 27.53, 60.37, 65.83, 66.41, 68.60, 80.11, 81.12, 113.21, 178.41; HRMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_6$: 301.1571, $(\text{M}+\text{H})^+$: 301.1643.

[0147] **실시예 9:** 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1R,2S,3R,4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-1, 3-다이올]-에틸 에스테르 (화학식 18(a))의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(1R,2S,3R,4R,5S)-2-fluoro-4,5-(*O*-isopropylidenedioxy)-cyclopent-1,3-diol]-ethyl ester).

[0148] 2,2-다이메틸-프로피온 산 2-[(1R,2R,3R,4R,5S) 4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1(2)옥시레인-사이클로펜트-3-올]-에틸 에스테르 (화학식 17(a))(1.1 g, 3.66 mmol)를 무수 DMF (5 mL)에 녹인 용액에 KHF_2 (1.0 g, 6.40 mmol)와 테트라 *n*-부틸암모늄 다이하이드로젠 트리플루오라이드 (2.0 g, 6.6 mmol)를 가한 후 반응액을 유리 복층 튜브에서 130 $^\circ\text{C}$ 로 3일 동안 가열하였다. 반응이 종결된 후 물을 반응액에 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 이 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO_4 를 넣어 건조시켰다. 이 용액을 여과한 후 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 (EtOAc : 헥산= 2:1 내지 2:1)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1R,2S,3R,4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-1,3-다이올]-에틸 에스테르 (화학식 18(a))(0.9 g, 77%)를 끈적한 오일의 형태로 얻었다.

[0149] $[\alpha]_D^{20.1} -21.36^\circ$ (c 24.1, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.57-1.64 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 3.0 (bs, 1H), 3.46 (s, 1H), 4.04 (td, $J_1 = 14.4$, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.48 (dd, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.64 (dt, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J_1 = 51.2$, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24.52, 26.01, 27.32, 31.79, 38.83, 60.14, 71.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.4$ Hz), 75.61(d, $J_{\text{C-F}} = 19.9$ Hz), 76.60 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.1$ Hz), 81.02, 102.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 188.4$ Hz), 113.52, 178.69; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -208.70; HRMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{FO}_6\text{Na}$: 343.1639, $(\text{M}+\text{Na})^+$: 343.1639.

[0150] **실시예 10:** 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-1,3-다이올]-에틸 에스테르 (화학식 18(b))의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2-fluoro-4,5-(*O*-isopropylidenedioxy)-cyclopent-1,3-diol]-ethyl ester).

[0151] 2,2-다이메틸-프로피온 산 2-[(1S,2S,3R,4R,5S)-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-1(2)옥시레인-사이클로펜트-3-올]-에틸 에스테르 (화학식 17(a)) (0.647 g, 2.15 mmol)를 무수 DMF(5 mL)에 녹인 용액에 KHF_2 (0.6 g, 3.23 mmol)와 테트라부틸암모늄 다이하이드로젠 트리플루오라이드 (1.29 g, 4.31 mmol)를 가한 후 반응액을 유리 복층 튜브에서 150 $^\circ\text{C}$ 로 4일 동안 가열하였다. 반응이 종결된 후 물을 반응액에 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 이 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO_4 를 넣어 건조시켰다. 이 용액을 여과한 후 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 (EtOAc :헥산=3:1)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-1,3-다이올]-에틸 에스테르 (0.33 g, 48%)를 끈적한 오일의 형태로 얻었다.

[0152] $[\alpha]_D^{19.5} +6.94^\circ$ (c 5.9, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.79 (bd, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.95 (bs, 1H), 4.27-4.31 (m, 1.5H 및 half part of proton connected to F) 4.34-4.40 (m, 3H), 4.48-4.49 (m, 0.5 proton), 4.70 (td, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 0.8$ Hz, 1H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 24.48, 25.98, 27.34, 30.19, 38.94, 61.83, 72.05 (d, $J_{\text{C-F}} = 16.1$ Hz), 78.72 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.9$ Hz), 78.89 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.8$ Hz), 85.30, 96.88 (d, $J_{\text{C-F}} = 188.9$ Hz), 112.34, 179.19; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -210.81; HRMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{FO}_6\text{Na}$: 343.1639, $(\text{M}+\text{Na})^+$: 343.1522.

[0153] 실시예 11: 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1R,2S,3R,4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-1, 3-다이올]-에틸 에스테르 (화학식 18(a))로부터 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-3-옥소 사이클로펜트-1(2)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 19)의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(4R,5S)-2-fluoro-4,5-(*O*-isopropylidenedioxy)-3-oxo cyclopent-1(2)-en]-ethyl ester)

[0154] 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1R,2S,3R,4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-1, 3-다이올]-에틸 에스테르 (화학식 18(a)) (535 mg, 1.671 mmol)를 무수 DMSO (4 mL)와 벤젠 (8 mL)에 녹인 용액에 EDCI (1.0 g, 5.015 mmol)를 질소기류하에 적가하였다. 이 용액에 피리딘 (0.2 mL, 2.50 mmol)과 TFA (0.19 mL, 1.67 mmol)를 가한 후 실온에서 1일 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 물을 반응액에 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 상기 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO_4 를 넣어 건조시켰다. 상기 용액을 여과한 후 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc : 헥산 =3:1)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-3-옥소 사이클로펜트-1(2)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 19) (300 mg, 60%)를 고체로 얻었다.

[0155] $[\alpha]_D^{19.9} -13.57^\circ$ (c 5.6, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (s, 9H), 1.40 (s, 6H), 2.76-2.91 (m, 2H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.42-4.48 (m, 1H), 4.52 (dd, $J_1 = 5.6$, $J_2 = 2.8$ Hz, 1H), 5.17 (pseudo t, $J = 5.6$ Hz, 1H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 26.27, 27.29, 27.78, 38.93, 60.37, 75.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.6$ Hz), 75.38 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.3$ Hz), 115.78, 146.38, 155.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 287.8$ Hz), 178.52, 191.83, 192.0; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -140.40; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FO}_5\text{Na}$: 323.137, Found $(\text{M}+\text{Na})^+$: 323.1262.

[0156] 실시예 12: 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-1,3-다이올]-에틸 에스테르 (화학식 18(b))로부터 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-3-옥소 사이클로펜트-1(2)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 19)의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(4R,5S)-2-fluoro-4,5-(*O*-isopropylidenedioxy)-3-oxo cyclopent-1(2)-en]-ethyl ester)

[0157] 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(1S,2R,3R,4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-사이클로펜트-1,3-다이올]-에틸 에스테르 (화학식 18(b)) (330 mg, 1.03 mmol)를 무수 DMSO (6 mL)와 벤젠 (8 mL)에 녹인 용액에 EDCI (1.0 g, 5.015 mmol)를 질소기류하에 적가하였다. 상기 용액에 피리딘 (0.25 mL, 3.09 mmol)과 TFA (0.15 mL, 1.54 mmol)를 가한 후 실온에서 1일 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 물을 반응액에 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 이 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO_4 를 넣어 건조시켰다. 상기 용액을 여과한 후

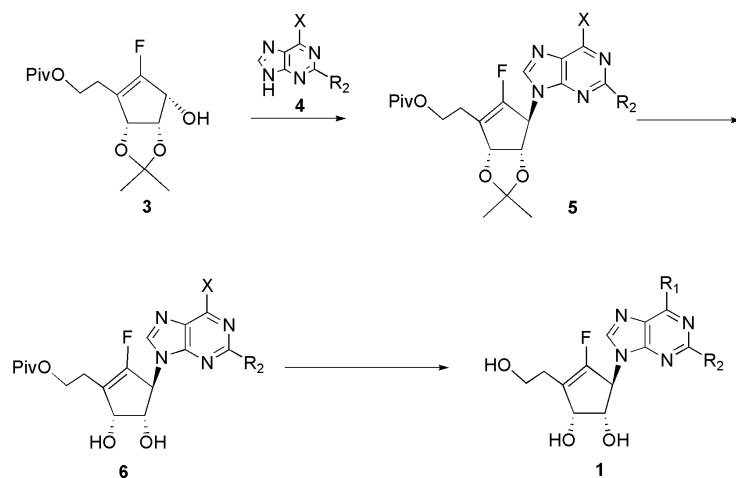
감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=2:1)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-3-옥소 사이클로펜트-1(2)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 19)(0.13 g, 42%)를 고체로 얻었다.

[0158] 실시예 13: 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(3S,4R,5S)-플루오르-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-3-올 사이클로펜트-1(2)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 3)의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(3S,4R,5S)-2-fluoro-4,5-(*O*-isopropylidenedioxy)-3-ol cyclopent-1(2)-en]-ethyl ester)

[0159] 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(4R,5S)-2-플루오르-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-3-옥소 사이클로펜트-1(2)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 19)(300 mg, 1 mmol)를 MeOH (50 mL)에 녹인 용액에 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (447 mg, 1.2 mmol)를 가한 후 5분 동안 교반하였다. 이 용액에 NaBH_4 (30 mg, 0.75 mmol)를 0 °C에서 가한 후 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 물을 반응액에 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 상기 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO_4 를 넣어 건조시켰다. 상기 용액을 여과한 후 감압증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=2:1)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(3S,4R,5S)-플루오르-4,5-(*O*-아이소프로필리덴다이옥시)-3-올 사이클로펜트-1(2)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 3)(267 mg, 91%)를 무색오일의 형태로 얻었다.

[0160] $[\alpha]_D^{19.8} +2.60^\circ$ (c 9.2, CH_2Cl_2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.41-2.59 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.40-4.45 (m, 1H), 4.69 (dt, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 4.91 (pseudo t, $J = 6.4$ Hz, 1H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 23.65, 26.61, 27.34, 27.81, 61.46, 69.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.5$ Hz), 74.04(d, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 80.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.5$ Hz), 112.64, 114.63 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.6$ Hz), 158.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 284.9$ Hz), 178.59; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -132.69; HRMS (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FO}_5\text{Na}$: 325.1528, $(\text{M}+\text{Na})^+$: 325.1528.

[0161] [반응식 3]



[0163] 실시예 14: 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(2R,3S,4S)-4-(6-클로로-퓨린-9-일)-5-플루오르-2,3-다이하이드록시 사이클로펜트-1(5)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 6에서 X는 Cl, R₂는 H인 화합물)의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(2R,3S,4S)-4-(6-chloro-purine-9-yl)-5-fluoro-2,3-dihydroxy cyclopent-1(5)-en]-ethyl ester)

- [0164] 2,2-다이메틸-프로피온산 2-[(3S,4R,5S)-플루오로-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-3-올 사이클로펜트-1(2)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 3)(230 mg, 0.76 mmol)와 PPh_3 (0.5 g, 1.90 mmol)와 6-클로로퓨린 (294 mg, 1.90 mmol)을 무수 THF (30 mL)에 녹인 용액에 무수 THF (10 mL)에 녹인 DIAD (0.4 mL, 1.90 mmol)용액을 0℃에서 적가한 후 15분 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 잔사를 실리카겔 컬럼 (EtOAc: 헥산=2:1)으로 분리하여
- 2,2-다이메틸-프로피온산-2-[(2R,3S,4S)-4-(6-클로로-퓨린-9-일)-5-플루오로-2,3-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-1(5)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 5에서 X는 Cl, R₂는 H인 화합물)(DIAD 부생성물과 혼합물 300 mg)을 흰색 거품형 고체의 형태로 얻었다.
- [0165] 화학식 5에서 X는 Cl, R₂는 H인 화합물: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 DIAD 부생성물과 혼합물) δ 1.14 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.55-2.73 (m, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.80 (pseudo t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.45 (dt, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H); ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -135.18.
- [0166] 2,2-다이메틸-프로피온산-2-[(2R,3S,4S)-4-(6-클로로-퓨린-9-일)-5-플루오로-2,3-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-1(5)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 5에서 X는 Cl, R₂는 H인 화합물)을 THF (10 mL)에 녹인 용액에 2 N HCl (5 mL)를 0℃에서 가한 후 45℃에서 1일 동안 가열하였다. 반응 종결 후 용액을 1 N NaOH로 중화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 이 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO_4 를 넣어 건조시켰다. 이 용액을 여과한 후 감압 증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼(CH_2Cl_2 :MeOH= 20:1)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피온 산 2-[(2R,3S,4S)-4-(6-클로로-퓨린-9-일)-5-플루오로-2,3-다이하이드록시 사이클로펜트-1(5)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 6에서 X는 Cl, R₂는 H인 화합물) (두 단계에 걸친 수율 150 mg, 49.6%)을 무색고체의 형태로 얻었다.
- [0167] 화학식 6에서 X는 Cl, R₂는 H인 화합물: mp: 153-154℃. $[\alpha]_D^{19.4} -72.28^\circ$ (c 5.7, CH_2Cl_2). UV (MeOH) λ_{max} 261.0 nm; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ 1.16 (s, 9H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.80 (pseudo t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.66-5.69 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.71 (s, 1H); ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 24.91, 27.53, 39.78, 62.79, 64.53(d, $J_{\text{C-F}} = 19.1\text{Hz}$), 73.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.2\text{Hz}$), 74.82, 126.76 (d, $J_{\text{C-F}} = 122.38$ Hz), 147.58, 151.66, 153.15, 155.84, 160.2, 180.10; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) δ -314.85; HRMS (ESI) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}_4$: 399.116, (M+H)⁺: 399.1232.
- [0168] 실시예 15: (1S,2R,5S)-5-(6-아미노퓨린-9-일)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올 (화학식 1에서 X는 NH_2 , R₂는 H인 화합물)의 제조 ((1S,2R,5S)-5-(6-Aminopurine-9-yl)-4-fluoro-3-hydroxyethyl-cyclopent-3(4)-en-1,2-diol)
- [0169] 2,2-다이메틸-프로피온 산 2-[(2R,3S,4S)-4-(6-클로로-퓨린-9-일)-5-플루오로-2,3-다이하이드록시 사이클로펜트-1(5)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 6에서 X는 Cl, R₂는 H인 화합물)(150 mg, 0.37 mmol)를 포화된 암모니아 t-BuOH 용액 (10 mL)에 녹인 후 steel bomb에서 120℃로 1일 동안 가열하였다. 반응액을 감압증류한 후 잔사를 실리카겔 컬럼(CH_2Cl_2 :MeOH=20: 1)으로 분리하여 아데닌 유도체(135 mg, 95%)를 흰색고체로 얻었다 (HRMS (ESI)

$C_{17}H_{23}FN_5O_4$: 380.1657, $(M+H)^+$: 380.1730).

[0170]

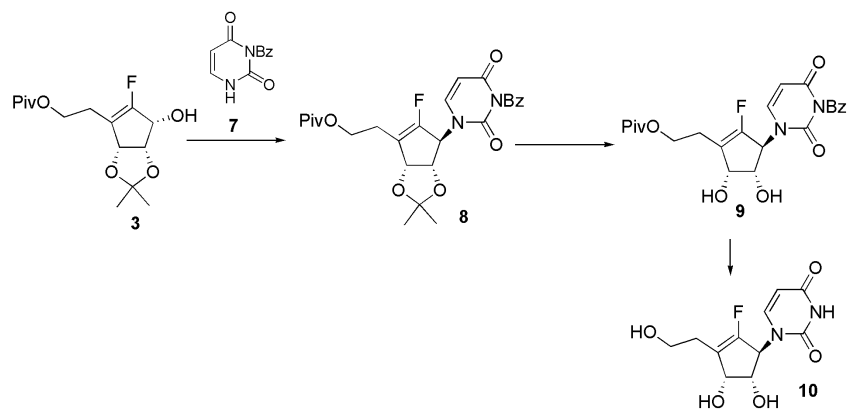
상기에서 얻어진 아데닌유도체 (135 mg)를 무수 MeOH (3 mL)에 녹인 용액에 NaOMe (150 mg)를 가하고 45 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 종결 후 용액을 초산으로 중화하고 감압 증류하여 얻은 잔사를 실리카 겔 컬럼(CH_2Cl_2 :MeOH=4:1)으로 분리하여 (1S,2R,5S)-5-(6-아미노퓨린-9-일)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올 (화학식 1에서 X는 NH_2 , R_2 는 H인 화합물)(60 mg, 55%)을 무색고체의 형태로 얻었다:

[0171]

mp: 186-187 °C. $[\alpha]_D^{27.2}$ -124.9° (c 5.5, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} 258.0 nm; ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ 2.48-2.54 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 2H), 4.51 (td, $J_1 = 5.6$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 4.69 (pseudo t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.18 (s, 1H); ^{13}C (100 MHz, MeOH- D_4) δ 28.66, 60.39, 63.6 (d, $J = 18.3$ Hz), 72.5 (d, $J = 9.6$ Hz), 75.59 (d, $J = 18.3$ Hz), 120.58, 121.24 (d, $J = 3.6$ Hz), 141.78, 150.92, 153.58, 153.92, 157.0 (d, $J = 108.4$ Hz); ^{19}F (376 MHz, MeOH- D_4) δ -135.0; HRMS (ESI) $C_{12}H_{14}FNO_3$: 295.1071, $(M+H)^+$: 296.1151.

[0172]

[반응식 4]



[0173]

[0174]

실시예 16: 2,2-다이메틸-프로피온 산 2-[(2R,3S,4S)-4-(3-벤조알-우라실-1-일)-5-플루오로-2,3-다이하이드록시 사이클로펜트-1(5)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 9)의 제조 (2,2-Dimethyl-propionic acid 2-[(2R,3S,4S)-4-(3-benzoyal-uracil-1-yl)-5-fluoro-2,3-dihydroxy cyclopent-1(5)-en]-ethyl ester)

[0175]

2,2-다이메틸-프로핀온산 2-[(3S,4R,5S)-플루오로-4,5-(*O*-이소프로필리덴다이옥시)-3-올 사이클로펜트-1(2)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 3)(420 mg, 1.39 mmol)와 PPh_3 (0.911 g, 3.47 mmol)와 3-Bz-우라실 (0.75 g, 3.47 mmol)를 무수 THF (30 mL)에 녹인 용액에 무수 THF (10 mL)에 녹인 DIAD (0.7 mL, 3.47 mmol) 용액을 0°C 에서 적가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후 잔사를 실리카겔 컬럼(EtOAc:헥산=2:1)으로 분리하여 중간체 (화학식 8의 화합물)(DIAD 부생성물과 혼합물 610 mg)을 흰색 거품형고체로 얻었다.

[0176]

화학식 8의 화합물: ^1H NMR (DIAD 부생성물과 혼합물 400 MHz, $CDCl_3$): 1.16 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.35-1.42 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H), 2.50-2.67 (m, 1H), 3.76 (pseudo t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.17-4.38 (m, 1H), 4.65-4.41 (dd, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H), 4.80 (pseudo t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.45 (dt, J_1

= 6.4, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.75 (s, 1H). ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): -135.02.

[0177] 상기 중간체 (화학식 8의 화합물)(DIAD 부생성물과 혼합물 610 mg)을 무수 THF (10 mL)에 녹인 용액에 2 N HCl (5 mL)를 0 °C에서 가한 후 45 °C에서 1일 동안 가열하였다. 반응 종결 후 용액을 1 N NaOH로 중화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 이 유기층을 소금물로 세척한 후 무수 MgSO_4 를 넣어 건조시켰다. 이 용액을 여과한 후 감압 증류하여 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 (CH_2Cl_2 :MeOH=20:1)으로 분리하여 2,2-다이메틸-프로피온 산 2-[(2R,3S,4S)-4-(3-벤조알-우라실-1-일)-5-플루오로-2,3-다이하이드록시 사이클로펜트-1(5)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 9)(두 단계에 걸친 수율 380 mg, 60%)를 거품형 고체의 형태로 얻었다.

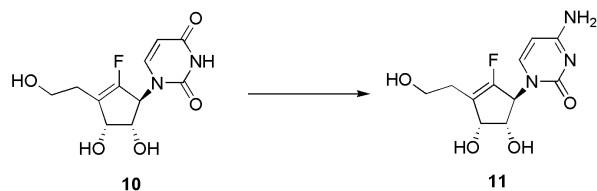
[0178] 화학식 9의 화합물: mp: 229-230 °C. $[\alpha]_D^{20.0} 18.11^\circ$ (c 5.3, CH_2Cl_2). UV (MeOH) λ_{max} 255.0 nm. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ 1.14 (s, 9H), 2.47-2.52 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 4.19-4.29 (m, 3H), 4.80 (td, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 5.36 (bs, 1H), 5.89 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 3H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H). ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 24.95, 27.54, 39.76, 62.79, 62.73, 66.82 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.3\text{Hz}$), 72.73 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.9\text{Hz}$), 74.20 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.4\text{Hz}$), 103.16, 128.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 104.5$ Hz), 130.49, 131.48, 136.45, 144.63, 151.29, 153.22, 156.03, 169.97, 180.19. ^{19}F (376 MHz, CDCl_3): δ -134.481. HRMS, (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_7\text{Na}$: 483.1642, (M+Na) $^+$: 483.1534.

[0179] 실시예 17: (1S,2R,5S)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-5-(우라실-1-일)-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올 (화학식 10)의 제조 ((1S,2R,5S)-4-Fluoro-3-hydroxyethyl-5-(uracil-1-yl)-cyclopent-3(4)-en-1,2-diol)

[0180] 2,2-다이메틸-프로피온 산 2-[(2R,3S,4S)-4-(3-벤조알-우라실-1-일)-5-플루오로-2,3-다이하이드록시 사이클로펜트-1(5)-엔]-에틸 에스테르 (화학식 9)(380 mg, 1.21 mmol)를 무수 MeOH (5 mL)에 녹인 후 NaOMe (500 mg)를 가하고 45 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 종결 후 빙초산으로 중화시키고 용매를 날린 후 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 (CH_2Cl_2 :MeOH=20:1)으로 분리하여 (1S,2R,5S)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-5-(우라실-1-일)-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올 (화학식 10)(120 mg, 53%)을 거품형 고체의 형태로 얻었다.

[0181] mp: 166-167 °C. $[\alpha]_D^{20.4} -103.71^\circ$ (c 7.8, MeOH). UV (MeOH) λ_{max} 264.0 nm. ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4): δ 2.41-2.52 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 2H), 4.16 (td, $J_1 = 6.0$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 4.55 (td, $J_1 = 6.4$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H) 5.44-5.47 (m, 1H), 5.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 8$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H) ^{13}C (100 MHz, MeOH- D_4): δ 28.58, 60.24, 65.10 (d, $J_{\text{C-F}} = 18.3$ Hz), 72.70 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.5$ Hz), 74.86, 103.27, 121.90, 143.73, 153.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 57.5$ Hz), 156.29, 166.14. ^{19}F (376 MHz, MeOH- D_4): δ -134.96. HRMS, (ESI) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}$: 295.0808, (M+Na) $^+$: 295.07.

[0182] [반응식 5]



[0183]

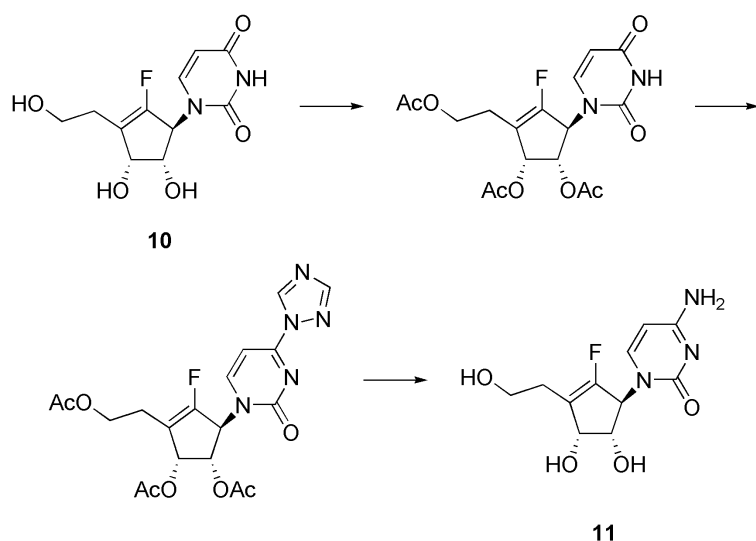
[0184] 실시예 18: (1S,2R,5S)-5-(사이토신-1-일)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올(화학식 11)의 제조((1S,2R,5S)-5-(Cytosine-1-yl)-4-fluoro-3-hydroxyethyl-cyclopent-3(4)-en-1,2-diol)

[0185] (1S,2R,5S)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-5-(우라실-1-일)-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올 (화학식 10)(120 mg, 0.441 mmol)을 무수 피리딘 (1 mL)에 녹인 후 Ac₂O (1 mL)를 가하고 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 날린 후 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 (헥산:EtOAc=1:9)으로 분리하여 하기 반응식 6에 기재된 바와 같은 트리아세테이트 화합물 (110 mg, 62%)을 오일의 형태로 얻었다.

[0186]

[0187] 상기에서 얻은 트리아세테이트 화합물을 무수 CH₃CN (10 mL)에 녹인 후 1,2,4-트리아졸 (건조조건 156 mg, 2.26 mmol), POCl₃ (0.21 mL, 2.26 mmol)을 0 °C에서 가한 후 15분 후에 Et₃N (0.3 mL)을 가했다. 반응액을 35 °C에서 48 시간 동안 교반 후 Et₃N (0.3 mL)과 물 (1 mL)를 넣고 10분 동안 교반하였다. 용매를 날린 후 잔사를 1,4-다이옥산에 녹인 후 암모니아수를 가하고 복층 튜브에서 10 시간 동안 교반하였다. 그 후 포화 암모니아 메탄올용액을 가한 후 24 시간 동안 교반하고 용매를 제거한 잔사를 역상컬럼(물을 사용)으로 분리하여 (1S,2R,5S)-5-(사이토신-1-일)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올 (화학식 11)(트리아세트산으로부터 55 mg, 90%)을 무색고체의 형태로 얻었다.

[0188] [반응식 6]



[0189]

[0190] ¹H NMR (400 MHz, MeOH-D₄): δ 2.40-2.50 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.56 (pt, J = 4.40 Hz, 1H), 5.41 (bs, 1H), 5.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J₁ = 7.6, J₂ = 0.8 Hz, 1H). HRMS (ESI)

$C_{11}H_{14}FN_3O_4Na$: 294.0974, $(M+Na)^+$: 294.0868.

[0191] 실험예: 암세포에 대한 성장 저해 능력 측정

[0192] 단계 1) 암세포 준비

[0193] 인간 암 세포주는 다음의 경로를 통해서 얻었다: American Type Culture Collection (ATCC) (Manassas, VA)로부터 OVCAR-3 (난소암), MCF-7 (호르몬 의존적 유방암), MDA-MB-231 (유방암), HeLa (자궁경부암), PC3 (전립선암), LNCap (전립선암), HepG2 (간암), A549 (폐암), NCI-H226 (폐암), Caki-1 (신장암), SK-MEL-28 (흑색종암), HT-29 (대장암), HCT116 (대장암) 및 PANC-1 (췌장암) 세포를 구매; Riken Institutes, Marunouchi, Tokyo, Japan으로부터 U251(뇌종양) 세포를 구매; DSMZ (Germany)로부터 MKN-45 (위암) 세포를 구매; U. S. National Cancer Institute (Bethesda, MD)으로부터 UMRC2 (신장암)세포를 구매하였다.

[0194] 단계 2) 암세포 배양

[0195] MDA-MB-231, HCT116, UMRC2, Caki-1 및 PANC-1 세포는 10 % FBS, 100 units/mL 페니실린-스트렙토마이신(P/S), 10 mM HEPES 및 2 mM L-글루타민을 포함하는 Dulbecco's modified Eagle's 배지 ("DMEM", Invitrogen)에서 배양하였다. 모든 다른 세포주는 10% fetal bovine serum (FBS), 1 mM 나트륨 피루브산(sodium pyruvate), 10 mM HEPES, 및 100 units/mL 페니실린-스트렙토마이신 (P/S)을 포함하는 RPMI1640 배지 (Invitrogen, Carlsbad, CA)에서 배양하였다. 모든 세포는 5 % CO₂ 습윤조건 37 °C에서 배양하였다.

[0196] 단계 3) 세포 성장 저해 분석

[0197] 상기 실시예 15에 의해서 제조한 (1S,2R,5S)-5-(6-아미노푸린-9-일)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올(화학식 1에서 X는 NH₂, R₂는 H인 화합물), 실시예 17에 의해서 제조한 (1S,2R,5S)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-5-(우라실-1-일)-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올(화학식 10) 및 실시예 18에 의해서 제조한 (1S,2R,5S)-5-(사이토신-1-일)-4-플루오로-3-하이드록시에틸-사이클로펜트-3(4)-엔-1,2-다이올(화학식 11)을 이용하여 새롭게 합성된 화합물의 세포성장 저해도를 문헌에 이미 공지된 방법에 의해서 SRB 분석법 (sulphorhodamine B)에 의해서 분석하였다 ((a) Skehan, P.; Storeng, R. et al., New Colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J. National Cancer Institute 1990, 82, 1107-1112. (b) Vichai, V. Kirtikara, K. Sulforhodamine B colorimetric assay for cytotoxicity screening. Nature Protocols 2006, 1, 1112-1116).

[0198] 기하급수적으로 증가된 인간 암 세포주를 96-웰 플레이트에 2×10^3 내지 3×10^3 세포/웰 밀도로 분주하고 다음날 다양한 농도의 본 발명의 화합물을 처리하였다. 0.25% DMSO가 대조군으로 사용되었다. 각각의 처리에 대하여 세 번의 실험을 행하였다. 화합물 처리 후 96 시간 후에, 세포를 10 % 트리클로아세트 산으로 고정하였고 SRB 분석을 진행하였다. 흡광도는 Benchmark Plus Microplate 측정기 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)를 사용하여 530 nm에서 측정하였다. 세포의 성장을 50% 저해하는 약물의 농도(IC₅₀)는 Kaledia Graph 소프트웨어 프로그램 (Synergy software, Reading, PA)을 사용하여 측정하였다. 그 결과를 표 1에 기재하였다.

표 1

[0199]

	HCT-116 (대장암)	PC-3(전립선암)	T47D(유방암)	SNU638(위암)	A549(폐암)	K562(혈액암)
화학식 1의 화합물	1.1	2.39	2.83	0.37	0.62	0.13
화학식 10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
화학식 11	>10	>10	>10	>10	>10	>10
젬사이타빈	0.45	0.91	0.24	0.01	0.08	0.12

[0200] 상기 표에 기재된 바와 같이 화학식 1의 화합물에 대해서는 대장암, 전립선 암, 유방암, 위암, 폐암 및 혈액암에서 세포의 성장을 저해하는 효과를 나타내어 암세포에 대해서 효과적인 항암제로서 작용할 수 있다는 것을 알 수 있었다.