



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0093087
(43) 공개일자 2024년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07F 9/54 (2006.01) A61K 31/66 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07F 9/5442 (2013.01)
A61K 31/66 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0176017

(22) 출원일자 2022년12월15일

심사청구일자 2022년12월15일

(71) 출원인

주식회사 스마틴바이오

충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명1로
194-25, 3층에이-16호(청주SB플라자)

울산과학기술원

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이
화여자대학교)

(72) 발명자

강병현

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

정고니

대구광역시 달서구 용산서로 38(용산동, 용산2차
우방타운)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 TRAP-1 억제제

(57) 요약

본 발명은 종래 알려진 화합물 대비 TRAP-1 활성 억제 효능이 뛰어난 신규 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 TRAP-1 활성을 억제함으로써 암 및 신생혈관형성성 안구질환의 치료 및 예방용 조성물로서 유용하게 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/665 (2013.01)

A61K 31/675 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

(72) 발명자

정용욱

대구광역시 동구 동호로11길 40, 202호(신서동)

이지훈

서울특별시 용산구 우사단로10라길 17-14(한남동)

양수재

서울특별시 강서구 화곡로 374, 501호(등촌동, 지엠밸리)

김다롱

대구광역시 수성구 노변공원로 22, 105동 902호(시지동, 노변동서우방타운)

홍기범

대구광역시 수성구 고산로 50, 236동 305호(신매동, 신매태성맨션)

윤남구

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

강수성

인천광역시 연수구 컨벤시아대로42번길 77, 902동 1103호(송도동, 더샵 익스포)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 9991007820

과제번호 HN21C0882

부처명 다부처

과제관리(전문)기관명 (재단)국가신약개발재단

연구사업명 국가신약개발사업(R&D)(과기정통부, 복지부, 산업부)

연구과제명 TRAP1을 타겟으로 하는 당뇨병망막병증 치료용 비임상 점안 후보물질 개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 (주)스마틴바이오

연구기간 2021.11.01 ~ 2021.12.31

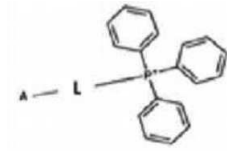
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 1의 구조를 가지는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:

[화학식 1]



A는 벤젠, 벤조디옥신, 벤조디옥솔, 디페닐 C1-5 알칸, 나프탈렌, 퀴놀린, 이소퀴놀린 및 인돌로 구성되는 모듬에서 선택되는 고리화합물로서 치환기가 없거나 하나 이상의 치환기로 치환되고;

여기서 상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 옥시 벤질, 히드록시 벤젠, 히드록시 C1~5 알킬, C1~5 알킬, C1~5 알케닐, C1~5 알키닐, C1~5 알콕시, 할로젠화 C1~5 알콕시, C1~5 알킬 치환 또는 비치환 피페라진 및 C1~3 알킬 카르보닐 모르폴린으로 구성되는 모듬에서 선택되며;

L은 1) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$;

2) $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m$;

3) $-(CH_2)_n-NH-(C=O)-(CH_2)_m$;

4) $-(CH_2)_n-O-(C=O)-(CH_2)_m$;

5) $-(CH_2)_n-(C=O)-NH-(C_2H_4O)_l-(CH_2)_m$;

6) $-(CH_2)_n-(O-C_2H_4)_l$; 및

7) $-(CH_2)_n-(C=O)-(O-C_2H_4)_l$ 으로 구성되는 모듬에서 선택되는 링커이고, 여기서 n은 0~5인 정수이며, m은 5~15인 정수이고, l은 2~4인 정수이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 A는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 벤젠, 벤조디옥신 또는 벤조디옥솔이고,

상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 옥시 벤질, 히드록시 벤젠, 히드록시 C1~5 알킬, C1~5 알킬, 할로젠화 C1~5 알콕시, C1~5 알킬 치환 또는 비치환 피페라진 및 C1~3 알킬 카르보닐 모르폴린으로 구성되는 모듬에서 선택되며,

상기 L은 1) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$;

2) $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m$;

3) $-(CH_2)_n-NH-(C=O)-(CH_2)_m$; 또는

4) $-(CH_2)_n-O-(C=O)-(CH_2)_m$ 에서 선택되는 링커이고,

여기서 n 은 0~5인 정수이며, m 은 5~15인 정수인 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 A는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 디페닐 C1-5 알칸 또는 나프탈렌이고,

상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 히드록시 C1~5 알킬 및 C1~5 알킬로 구성되는 모뎀에서 선택되며,

상기 L은 1) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$;

2) $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m$;

3) $-(CH_2)_n-NH-(C=O)-(CH_2)_m$;

4) $-(CH_2)_n-O-(C=O)-(CH_2)_m$;

5) $-(CH_2)_n-(C=O)-NH-(C_2H_4O)_l-(CH_2)_m$;

6) $-(CH_2)_n-(O-C_2H_4)_l$; 및

7) $-(CH_2)_n-(C=O)-(O-C_2H_4)_l$ 으로 구성되는 모뎀에서 선택되는 링커이고,

여기서 n 은 0~5인 정수이며, m 은 5~15인 정수이고, l 은 2~4인 정수인 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 A는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 이소퀴놀린 또는 인돌이고,

상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 히드록시 C1~5 알킬 및 C1~5 알킬로 구성되는 모뎀에서 선택되며,

상기 L은 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$ 인 링커이고 여기서 n 은 0~5인 정수이며, m 은 5~15인 정수인 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 화합물은

(10-(((2,3-디히드로벤조[b][1,4]다옥신-6-일)메틸)아미노)데실)트리페닐포스포늄,

(10-(나프탈렌-2-일아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,

(10-((나프탈렌-2-일메틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,

(10-((나프탈렌-2-일메틸)아미노)데실)트리페닐포스포늄,

(2-(2-(2-(2-나프타미도)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄,

(2-(2-(2-(6-브로모-2-나프타미도)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄,

(2-(2-(2-(나프탈렌-2-일옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄,

(2-(2-(2-((2-나프토일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄,

(11-(나프탈렌-2-일옥시)-11-옥소운데실)트리페닐포스포늄,

(2-(2-(2-((7-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄,

(2-(2-(2-((6-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄,
 (10-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-(벤질옥시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(피플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-페녹시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(3-브로모-4-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(이소퀴놀린-7-일옥시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(이소퀴놀린-5-일옥시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((5-클로로퀴놀린-8-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((3,4-디옥소-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(2-플루오로-4-메톡시페닐)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-옥소-10-((4-페녹시페닐)아미노)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(3,4-디메톡시페녹시)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((2,2-디페닐에틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (11-(3,4-디메톡시페녹시)운데실)트리페닐포스포늄,
 (12-(3,4-디메톡시페녹시)도데실)트리페닐포스포늄,
 (6-(3,4-디메톡시페녹시)헥실)트리페닐포스포늄,
 (8-(3,4-디메톡시페녹시)옥틸)트리페닐포스포늄,
 (7-(3,4-디메톡시페녹시)헵틸)트리페닐포스포늄,
 (9-(3,4-디메톡시페녹시)노닐)트리페닐포스포늄,
 (10-(3,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(3,4-디플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-브로모-2-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((2,5-디메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((4-브로모-3-메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((3,4-디메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((2-메톡시-4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((3-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-플루오로-3-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-브로모-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(2,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (8-(3,4-디메톡시벤에톡시)-8-옥소옥틸)트리페닐포스포늄,

(7-(3-(3,4-디메톡시페닐)프로폭시)-7-옥소헵틸)트리페닐포스포늄,
 (10-(3,4,5-트리플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-클로로-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-메톡시-2-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄 또는
 (10-((1H-인돌-5-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르인 것인 화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 화합물은

(10-(나프탈렌-2-일아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((나프탈렌-2-일메틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((나프탈렌-2-일메틸)아미노)데실)트리페닐포스포늄,
 (2-(2-(2-((7-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄,
 (2-(2-(2-((6-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄,
 (10-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-(벤질옥시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(피플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-페녹시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(3-브로모-4-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(이소퀴놀린-7-일옥시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((5-클로로퀴놀린-8-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(2-플루오로-4-메톡시페닐)데실)트리페닐포스포늄,
 (11-(3,4-디메톡시페녹시)운데실)트리페닐포스포늄,
 (12-(3,4-디메톡시페녹시)도데실)트리페닐포스포늄,
 (8-(3,4-디메톡시페녹시)옥틸)트리페닐포스포늄,
 (9-(3,4-디메톡시페녹시)노닐)트리페닐포스포늄,
 (10-(3,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(3,4-디플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-브로모-2-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-((4-브로모-3-메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-플루오로-3-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-브로모-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(2,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(3,4,5-트리플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
 (10-(4-클로로-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,

(10-(4-메톡시-2-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄, 또는

(10-((1H-인돌-5-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄인 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 화합물은 (10-(3,4-디플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄, (10-(4-플루오로-3-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄 또는 (10-(3,4,5-트리플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄인 것인 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는 TRAP-1 억제 효능을 갖는 약학적 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 TRAP-1 억제 효능을 갖는 약학적 조성물은 암의 예방 및 치료용인 것인 약학적 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 림프종, 다발성골수종, 비인두암, 결장직장 선암종, 전립선암, 식도편평 세포암, 신장암, 교모세포종, 비소세포폐암, 유방암, 간암, 자궁경부암 중에서 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 암은 백혈병 또는 자궁경부암인 것인 약학적 조성물.

청구항 12

제 8 항에 있어서, 상기 TRAP-1 억제 효능을 갖는 약학적 조성물은 신생혈관형성성 안구질환의 치료 및 예방용인 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 신생혈관형성성 안구질환은 맥락막 신생혈관형성 질환, 당뇨병성 망막병증, 미숙아망막병증, 망막정맥폐쇄, 망막하 신생혈관형성 질환, 각막 신생혈관형성 질환, 홍채 신생혈관형성 질환 또는 신생혈관 녹내장으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 신생혈관형성성 안구질환은 당뇨병성 망막병증인 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 TRAP-1 억제제에 대한 것이다. 더욱 구체적으로 본 발명은 항암제 및 신생혈관형성성 안구질환의 치료 및 예방용 조성물로서 유용하게 사용될 수 있는 TRAP-1 활성 억제 효능이 뛰어난 새로운 화합물에 대한 것이다.

배경기술

[0003] 미토콘드리아는 세포 내의 대사 및 신호전달 소기관으로서 세포 및 주변 변화를 감지하여 허혈이나 에너지 대사 장애와 같은 병리현상에 대응하기 위해 세포 내 경로를 재설정한다. TRAP-1 (Tumor necrosis factor receptor-associated protein-1)은 샤페론 단백질인 HSP90 (heat shock protein-90)의 미토콘드리아 상동체(paralog)로서, 미토콘드리아에만 존재하는 미토콘드리아 단백질이다. 혹독한 종양 환경에 적응하기 위해 종양세포는 대사 과정을 재설계하는데, 이 과정에서 TRAP-1이 미토콘드리아 기질 단백질과 상호작용하여 세포 에너지 대사과정, 세포 내 산화환원 경로, 칼슘 항상성 및 세포 사멸 신호전달을 재설계한다. 미토콘드리아 경로에 대한 이러한 넓은 영향력을 고려해보면, 미토콘드리아 기능 변경에 의해 시작 및 경과가 조절되는 질병과 TRAP-1이 연관이 있다고 보인다.

[0004] 최근 연구에서 TRAP-1이 인간의 악성 종양의 발전에 중요한 역할을 하는 것이 알려졌다. TRAP-1은 대사과정을 재설계하고 산화적 인산화(oxidative phosphorylation, OXPHOS) 및 호흡성 당분해 과정의 전환에 영향을 끼친다. 또한, TRAP-1은 세포 주기를 조절해서 세포가 변성하게 하고 미토콘드리아 분열을 유도하여 종양의 전이를 촉진하고, 세포 스트레스에 저항성이 높은 약물저항성 세포로 만드는데 중요한 기능을 담당하고 있다. TRAP-1의 기능을 억제하면 종양세포의 아포토시스를 유발하지만 정상 세포의 생존에는 영향을 끼치지 않는다는 것이 밝혀졌다. 따라서 TRAP-1이 종양 치료를 위한 새로운 표적으로 대두되고 있다.

[0005] 한편 본 발명자의 이전 특허공개 제10-2021-0076875호에서 TRAP-1을 억제함으로써 신생혈관형성성 안구질환, 특히 당뇨병성 망막병증을 예방 및/또는 치료할 수 있음을 확인하였다. 구체적으로 저산소(hypoxia) 조건에서 미토콘드리아의 기능을 변화시켜서 HIF1 α 의 안정화를 유도하는데 중요한 기능을 담당하고 있는 것을 본 연구진이 확인한 바 있다. 특별히, 당뇨망막병증을 포함한 허혈성 망막병증(ischemic retinopathy)의 발병에 HIF1 α 의 안정화가 필수적이고, 이때 안정화된 HIF1 α 들이 전사인자로서 활성화되어 VEGF와 같은 신생혈관생성인자들의 발현을 비정상적으로 유도하여 질병이 악화된다. 본 연구진들은 당뇨망막병증이 발병된 망막조직에서 TRAP1의 과발현이 HIF1 α 의 안정화와 신생혈관생성인자의 발현에 필수적임을 실험동물모델을 이용하여 확인하였다. TRAP1을 유전적으로 혹은 저분자 화합물로 불활성화하면, 당뇨망막병증 동물모델에서 비정상적인 혈관생성이 억제되었고 반면에 정상적인 혈관생성은 촉진됨을 확인하였다. 이를 바탕으로 TRAP-1이 당뇨망막병증의 치료제 개발의 새로운 약물 표적임을 검증하였다.

[0006] 이와 같이, TRAP-1 활성을 억제하는 약물은 항암제 및 신생혈관형성성 안구질환의 치료 및 예방용 조성물로서 유용하게 사용될 수 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 한국 특허 공개 제10-2021-0076875호

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) Xie S, Wang X, Gan S, Tang X, Kang X and Zhu S (2021), The Mitochondrial Chaperone TRAP1 as a Candidate Target of Oncotherapy. Front. Oncol. 10:585047. doi: 10.3389/fonc.2020.585047

발명의 내용

해결하려는 과제

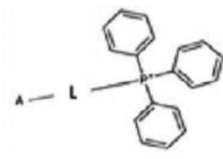
[0010] 본 발명의 목적은 항암제 및 신생혈관형성성 안구질환의 치료 및 예방용 조성물로서 유용하게 사용될 수 있는 TRAP-1 활성 억제 효능이 뛰어난 새로운 화합물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 종래 알려진 화합물 대비 TRAP-1 활성 억제 효능이 뛰어난 신규 화합물을 제공한다.

[0013] 본 발명의 TRAP-1 활성 억제 효능이 뛰어난 신규 화합물은 화학식 1의 구조를 가지는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르이다:

화학식 1



[0014]

[0015] A는 벤젠, 벤조디옥신, 벤조디옥솔, 디페닐 C1-5 알칸, 나프탈렌, 퀴놀린, 이소퀴놀린 및 인돌로 구성되는 모둠에서 선택되는 고리화합물로서 치환기가 없거나 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0016] 여기서 상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 옥시 벤질, 히드록시 벤젠, 히드록시 C1-5 알킬, C1-5 알킬, C1-5 알케닐, C1-5 알키닐, C1-5 알콕시, 할로젠화 C1-5 알콕시, C1-5 알킬 치환 또는 비치환 피페라진 및 C1-3 알킬 카르보닐 모르폴린으로 구성되는 모둠에서 선택되며;

[0017] L은 1) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$;

[0018] 2) $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m$;

[0019] 3) $-(CH_2)_n-NH-(C=O)-(CH_2)_m$;

[0020] 4) $-(CH_2)_n-O-(C=O)-(CH_2)_m$;

[0021] 5) $-(CH_2)_n-(C=O)-NH-(C_2H_4O)_1-(CH_2)_m$;

[0022] 6) $-(CH_2)_n-(O-C_2H_4)_1$; 및

[0023] 7) $-(CH_2)_n-(C=O)-(O-C_2H_4)_1$ 으로 구성되는 모둠에서 선택되는 링커이고, 여기서 n은 0~5인 정수이며, m은 5~15인 정수이고, 1은 2~4인 정수이다.

[0025] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 상기 A는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 벤젠, 벤조디옥신 또는 벤조디옥솔이고, 상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 옥시 벤질, 히드록시 벤젠, 히드록시 C1-5 알킬, C1-5 알킬, 할로젠화 C1-5 알콕시, C1-5 알킬 치환 또는 비치환 피페라진 및 C1-3 알킬 카르보닐 모르폴린으로 구성되는 모둠에서 선택되며, 상기 L은 1) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$; 2) $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m$; 3) $-(CH_2)_n-NH-(C=O)-(CH_2)_m$; 또는 4) $-(CH_2)_n-O-(C=O)-(CH_2)_m$;에서 선택되는 링커이고 여기서 n은 0~5인 정수이며, m은 5~15인 정수인 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 제공한다.

- [0026] 본 발명의 또 다른 구체적인 실시예에서, 상기 상기 A는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 디페닐 C1-5 알칸 또는 나프탈렌이고, 상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 히드록시 C1-5 알킬 및 C1-5 알킬로 구성되는 모둠에서 선택되며, 상기 L은 1) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$; 2) $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m$; 3) $-(CH_2)_n-NH-(C=O)-(CH_2)_m$; 4) $-(CH_2)_n-O-(C=O)-(CH_2)_m$; 5) $-(CH_2)_n-(C=O)-NH-(C_2H_4O)_1-(CH_2)_m$; 6) $-(CH_2)_n-(O-C_2H_4)_1-$; 및 7) $-(CH_2)_n-(C=O)-(O-C_2H_4)_1-$ 으로 구성되는 모둠에서 선택되는 링커이고, 여기서 n은 0~5인 정수이며, m은 5~15인 정수이고, l은 2~4인 정수인 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 제공한다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 구체적인 실시예에서, 상기 A는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 이소퀴놀린 또는 인돌이고, 상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 히드록시 C1-5 알킬 및 C1-5 알킬로 구성되는 모둠에서 선택되며, 상기 L은 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$ 인 링커이고 여기서 n은 0~5인 정수이며, m은 5~15인 정수인 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 제공한다.
- [0028] 본 발명은 또한 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는 TRAP-1 억제 효능을 갖는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0029] 상기 TRAP-1 억제 효능을 갖는 약학적 조성물은 암의 예방 및 치료용 조성물로 쓰일 수 있다.
- [0030] 또한 상기 TRAP-1 억제 효능을 갖는 약학적 조성물은 신생혈관형성성 안구질환의 예방 및 치료용 조성물로 쓰일 수 있다.

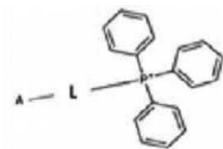
발명의 효과

- [0032] 본 발명에 의해 항암제 및 신생혈관형성성 안구질환의 치료 및 예방용 조성물로서 유용하게 사용될 수 있는 새로운 TRAP-1 억제제가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 본 발명은 TRAP-1 활성 억제 효능이 뛰어난 화학식 1의 구조를 가지는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 제공한다:

- [0035] [화학식 1]



- [0036]
- [0037] A는 벤젠, 벤조디옥신, 벤조디옥솔, 디페닐 C1-5 알칸, 나프탈렌, 퀴놀린, 이소퀴놀린 및 인돌로 구성되는 모둠에서 선택되는 고리화합물로서 치환기가 없거나 하나 이상의 치환기로 치환되고;
- [0038] 여기서 상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 옥시 벤질, 히드록시 벤젠, 히드록시 C1-5 알킬, C1-5 알킬, C1-5 알케닐, C1-5 알킬닐, C1-5 알콕시, 할로젠화 C1-5 알콕시, C1-5 알킬 치환 또는 비치환 피페라진 및 C1-3 알킬 카르보닐 모르폴린으로 구성되는 모둠에서 선택되며;
- [0039] L은 1) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$;
- [0040] 2) $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m$;
- [0041] 3) $-(CH_2)_n-NH-(C=O)-(CH_2)_m$;
- [0042] 4) $-(CH_2)_n-O-(C=O)-(CH_2)_m$;

- [0043] 5) $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_1-(\text{CH}_2)_m$;
- [0044] 6) $-(\text{CH}_2)_n-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_1-$; 및
- [0045] 7) $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_1-$ 으로 구성되는 모둠에서 선택되는 링커이고, 여기서 n 은 0~5인 정수이고, m 은 5~15인 정수이며, 1은 2~4인 정수이다.
- [0047] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 상기 A는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 벤젠, 벤조디옥신 또는 벤조디옥솔이고,
- [0048] 상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 옥시 벤질, 히드록시 벤젠, 히드록시 C1~5 알킬, C1~5 알킬, 할로젠화 C1~5 알콕시, C1~5 알킬 치환 또는 비치환 피페라진 및 C1~3 알킬 카르보닐 모르폴린으로 구성되는 모둠에서 선택되며,
- [0049] 상기 L은 1) $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$; 2) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m$; 3) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_m$; 또는 4) $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_m$;에서 선택되는 링커이고, 여기서 n 은 0~5인 정수이며, m 은 5~15인 정수이다.
- [0051] 본 발명의 또 다른 구체적인 실시예에서, 상기 A는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 디페닐 C1~5 알칸 또는 나프탈렌이고,
- [0052] 상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 히드록시 C1~5 알킬 및 C1~5 알킬로 구성되는 모둠에서 선택되며,
- [0053] 상기 L은 1) $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$; 2) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m$; 3) $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_m$; 4) $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_m$; 5) $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_1-(\text{CH}_2)_m$; 6) $-(\text{CH}_2)_n-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_1-$; 및 7) $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_1-$ 으로 구성되는 모둠에서 선택되는 링커이고, 여기서 n 은 0~5인 정수이며, m 은 5~15인 정수이고, 1은 2~4인 정수이다.
- [0055] 본 발명의 또 다른 구체적인 실시예에서, 상기 A는 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 퀴놀린, 이소퀴놀린 또는 인돌이고,
- [0056] 상기 치환기는 할로젠, 아민, =O, 히드록실, 옥시카르보닐, 히드록시 C1~5 알킬 및 C1~5 알킬로 구성되는 모둠에서 선택되며,
- [0057] 상기 L은 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ 인 링커이고 여기서 n 은 0~5인 정수이며, m 은 5~15인 정수이다.
- [0059] 본 발명의 바람직한 실시예에서 상기 화합물은 하기 표 1에 기재한 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르이다.

표 1

	약물	화학구조	화학명칭
1	DN20 7667		(10-(((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)아미노)데실)트리페닐포스포늄
2	DN20 7668		(10-(나프탈렌-2-일아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
3	DN20 7669		(10-(((나프탈렌-2-일메틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
4	DN20 7670		(10-(((나프탈렌-2-일메틸)아미노)데실)트리페닐포스포늄
5	DN20 7735		(2-(2-(2-(2-나프타미도)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄
6	DN20 7736		(2-(2-(2-(6-브로모-2-나프타미도)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄
7	DN20 8140		(2-(2-(2-(나프탈렌-2-일옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄
8	DN20 8141		(2-(2-(2-((2-나프토일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄
9	DN20 8142		(11-(나프탈렌-2-일옥시)-11-옥소운데실)트리페닐포스포늄
10	DN20 8143		(2-(2-(2-((7-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄
11	DN20 8144		(2-(2-(2-((6-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄
12	DN30 0281		(10-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)데실)트리페닐포스포늄
13	DN30 0282		(10-(4-(벤질옥시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄

[0061]

14	DN30 0283		(10-(퍼플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄
15	DN30 0284		(10-(4-페녹시페녹시)데실)트리페닐포스포늄
16	DN30 0285		(10-(3-브로모-4-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄
17	DN30 0409		(10-(이소퀴놀린-7-일옥시)데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
18	DN30 0410		(10-(이소퀴놀린-5-일옥시)데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
19	DN30 0411		(10-((5-클로로퀴놀린-8-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
20	DN30 0412		(10-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
21	DN30 0413		10-((3,4-디옥소-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
22	DN30 0414		(10-(2-플루오로-4-메톡시페닐)데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
23	DN30 0415		(10-옥소-10-((4-페녹시페닐)아미노)데실)트리페닐포스포늄
24	DN30 0416		(10-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
25	DN30 0417		(10-(3,4-디메톡시페녹시)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
26	DN30 0418		(10-((2,2-디페닐에틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
27	DN30 0419		(10-((벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
28	DN30 0733		(11-(3,4-디메톡시페녹시)운데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)

[0062]

29	DN30 0734		(9-(3,4-디메톡시페녹시)노닐)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
30	DN30 0735		(12-(3,4-디메톡시페녹시)도데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
31	SJ-T170		(6-(3,4-디메톡시페녹시)헥실)트리페닐포스포늄 (브롬염)
32	SJ-T171		(7-(3,4-디메톡시페녹시)옥틸)트리페닐포스포늄 (브롬염)
33	SJ-T172		(8-(3,4-디메톡시페녹시)헵틸)트리페닐포스포늄 (브롬염)
34	SJ-T177		(9-(3,4-디메톡시페녹시)노닐)트리페닐포스포늄 (브롬염)
35	SJ-T178		(10-(3,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (브롬염)
36	DN30 0736		(10-(3,4-디플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
37	DN30 0737		(10-(4-브로모-2-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
38	DN30 0738		(10-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
39	DN30 0739		(10-((2,5-디메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)
40	DN30 0740		(10-((4-브로모-3-메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
41	DN30 0741		(10-((3,4-디메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
42	DN30 0742		(10-((2-메톡시-4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄
43	DN30 0743		(10-((3-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (트리플루오로아세트산염)

[0063]

44	DN30 1036		(10-(4-플루오로-3-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄
45	DN30 1037		(10-(4-브로모-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄
46	DN30 1038		(10-(2,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄
47	DN30 1039		(8-(3,4-디메톡시펜에톡시)-8-옥소옥틸)트리페닐포스포늄
48	DN30 1040		(7-(3-(3,4-디메톡시페닐)프로폭시)-7-옥소옥틸)트리페닐포스포늄
49	DN30 1041		(10-(3,4,5-트리플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄
50	DN30 1042		(10-(4-클로로-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄
51	DN30 1043		(10-(4-메톡시-2-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄
52	DN30 1044		(10-((1H-인돌-5-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄

[0064]

[0066]

[0067]

[0068]

[0069]

[0070]

[0071]

[0072]

[0073]

[0074]

[0075]

[0076]

[0077]

[0078]

[0079]

[0080]

[0081]

[0082]

[0083]

본 발명의 바람직한 실시예에서, 상기 화합물은 (10-(나프탈렌-2-일아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄, (10-((나프탈렌-2-일메틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄, (10-((나프탈렌-2-일메틸)아미노)데실)트리페닐포스포늄, (2-(2-(2-((7-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄, (2-(2-(2-((6-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄, (10-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)데실)트리페닐포스포늄, (10-(4-(벤질옥시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄, (10-(피플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄, (10-(4-페녹시페녹시)데실)트리페닐포스포늄, (10-(3-브로모-4-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄, (10-(이소퀴놀린-7-일옥시)데실)트리페닐포스포늄, (10-((5-클로로퀴놀린-8-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄, (10-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄, (10-(2-플루오로-4-메톡시페닐)데실)트리페닐포스포늄, (11-(3,4-디메톡시페녹시)운데실)트리페닐포스포늄, (12-(3,4-디메톡시페녹시)도데실)트리페닐포스포늄, (8-(3,4-디메톡시페녹시)옥틸)트리페닐포스포늄, (9-(3,4-디메톡시페녹시)노닐)트리페닐포스포늄,

- [0084] (10-(3,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
- [0085] (10-(3,4-디플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
- [0086] (10-(4-브로모-2-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
- [0087] (10-((4-브로모-3-메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄,
- [0088] (10-(4-플루오로-3-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
- [0089] (10-(4-브로모-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
- [0090] (10-(2,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
- [0091] (10-(3,4,5-트리플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
- [0092] (10-(4-클로로-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄,
- [0093] (10-(4-메톡시-2-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄, 또는
- [0094] (10-((1H-인돌-5-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄이다.
- [0096] 본 발명의 더욱 바람직한 실시예에서 상기 화합물은 (10-(3,4-디플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄, (10-(4-플루오로-3-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄 또는 (10-(3,4,5-트리플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄이다.
- [0098] 본 발명은 또한 상기 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 포함하는 TRAP-1 억제 효능을 갖는 약학적 조성물을 제공한다. 상기 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 희석제 등을 포함할 수 있다.
- [0099] 상기 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 잘 알려진 염으로서 브롬, 염소 등의 할로겐 염, 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 프로피온산, 구연산, 젖산 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에서 상기 약학적으로 허용가능한 염은 브롬염 또는 트리플루오로아세트산염이다.
- [0100] 상기 TRAP-1 억제 효능을 갖는 약학적 조성물은 암의 예방 및 치료용 조성물로 쓰일 수 있다. 이때, 상기 암은 백혈병, 림프종, 다발성골수종 등을 포함하는 혈액암, 비인두암, 결장직장 선암종, 전립선암, 식도편평세포암, 신장암, 교모세포종, 비소세포폐암, 유방암, 간암, 자궁경부암 등을 포함하는 고형암일 수 있다. 다만, 상기 열거된 암과 질병에 제한되지 않고 TRAP-1 과활성과 관련되어 있음이 공지되어 있는 모든 질병을 포함한다. 본 발명의 일 실시예에서 상기 암은 백혈병과 자궁경부암이다.
- [0101] 또한 상기 TRAP-1 억제 효능을 갖는 약학적 조성물은 신생혈관형성성 안구질환의 예방 및 치료용 조성물로 쓰일 수 있다. 상기 신생혈관형성성 안구질환은 맥락막 신생혈관형성 질환, 망막 신생혈관형성 질환, 망막하 신생혈관형성 질환, 각막 신생혈관형성 질환, 홍채 신생혈관형성 질환 또는 신생혈관 녹내장을 포함한다. 바람직한 실시예에서 또한, 상기 신생혈관형성성 안과 질환은 망막 신생혈관형성 질환이다. 상기 망막 신생혈관형성 질환은 당뇨망막병증, 미숙아망막병증 또는 망막정맥폐쇄를 포함한다. 더욱 바람직한 실시예에서 상기 망막 신생혈관형성 질환은 당뇨병성 망막병증이다. 추가적으로 상기 맥락막 신생혈관형성 질환은 노인성 습식 황반변성(wet AMD)을 의미할 수 있다.
- [0103] 이하에서 본 발명의 상세한 실시예를 기술한다. 이하의 실시예는 본 발명이 수행되는 구체적 예시를 보여주지만, 이는 본 발명을 명확하게 이해하기 위한 것이며 본 발명은 본 실시예의 내용에 한정되지 않는다.
- [0105] 1. 인간 TRAP1 단백질의 제조

- [0106] 인간 TRAP1을 암호화하는 유전자를 N-말단 헥사-히스티딘태그에 이어 TEV 프로테아제절단 부위가 있는 변형된 pET-Duet 벡터에 클로닝하고 *E. coli* BL21 (DE3) 세포에서 발현시켰다. 20 ° C에서 0.4 mM IPTG로 15 시간 동안 유도 후, 세포를 원심분리하여 수확하고 초음파처리로 용해시켰다. Ni²⁺ 친화성 크로마토그래피컬럼 (GE Healthcare)에 용해물의 가용성 분획을 적용했다. 헥사-히스티딘태그를 TEV 프로테아제로 절단하고, 단백질을 25 mM Tris-HCl pH 7.5, 150 mM NaCl, 5 μM 베타-메르캅토에탄올(beta-ME)을 포함하는 완충액에서 겔 여과 크로마토그래피로 추가로 정제하였다.
- [0108] **2. 사용물질**
- [0109] TRAP-1 활성을 확인하기 위한 프로브를 제작하거나 본원 발명의 화합물을 합성하기 위해 필요한 화합물들은 알파에이사(Alfa Aesar)사, 시그마 알드리치(Sigma Aldrich)사, 세진시아이(TCI)사에서 구입하였다. TRAP-1 활성을 비교하기 위해 양의 대조군으로 사용한 MitoQ는 바이오비전(BioVision, Cat #: B1309)에서 구입하였다.
- [0111] **3. 사용 프로브의 제작**
- [0112] SB-TM2는 6-(11-옥소-2,3,5,6,7,11-헥사하이드로-1H-피라노[2,3-f]피리도[3,2,1-ij] 퀴놀린-10-카르복사미도)헥실)트리페닐포스포늄 메탄 설포네이트이다.
- [0114] **3-1. N-(6-하이드록시헥실)-20-옥소-27-옥사-23-아자테트라사이클로헵타데카-(14),1(16),15(18),17(19)-테트라엔-16-카르복사미드의 제조**
- [0115] DMF (30 mL) 내 화합물 14-옥소-20-옥사-16-아자테트라사이클로헵타데카-(8),1(10),9(12),11(13)-테트라엔-10-카르복실산(376.5 mg, 1.31 mmol), 6-아미노헥산-1-올 (170.12 mg, 1.38 mmol), HATU (602.15 mg, 1.58 mmol)의 용액에 DIPEA (511.67 mg, 3.95 mmol)를 첨가하고, 이어서 25 ° C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS를 통해 출발물질이 소모되고 원하는 생성물이 형성되었음을 확인했다. 반응 혼합물을 60 mL의 물에 붓고, 이어서 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출했다. 추출한 물질을 에틸 아세테이트와 포화된 염수(50 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 유기층이 증발 건조되어 조생성물이 노란 거품으로 만들어졌고 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, Petroleum ether/ EtOAc = 1:0 to 1:4)로 정제하여 최종적으로 노란색 거품이(465 mg, 1.17 mmol, 92.4% 수율) 얻어졌다. MS (ESI): 계산 분자량 C₂₂H₂₈N₂O₄, 384.2; 실 분자량 m/z, 385.2 [M+H]⁺.
- [0116] ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 1.36 - 1.50 (m, 4 H), 1.51 - 1.72 (m, 4 H), 1.92 - 2.06 (m, 4 H), 2.78 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.90 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.28 - 3.39 (m, 4 H), 3.45 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 3.65 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.88 (br s, 1 H).
- [0118] **3-2. 6-[(21-옥소-29-옥사-24-아자테트라사이클로헵타데카1(15),2(17),16(19),18(20)-테트라엔-17-카르보닐)아미노]헥실 메탄설포네이트의 제조**
- [0119] N-(6-하이드록시헥실)-20-옥소-27-옥사-23-아자테트라사이클로헵타데카-(14), 1(16), 15(18), 17(19)-테트라엔-16-카르복사미드 (400 mg, 1.04 mmol)를 DCM (25 mL)에 녹인 후 DMAP (1.27 mg, 10.40 μmol) 및 DIEA (1.34 g, 10.40 mmol)를 첨가하여 생성된 혼합물을 0 ° C로 냉각하였다. MsCl (106 mg, 9.25 mmol)를 천천히 적가하며 2시간 동안 0 ° C에서 교반하였다. TLC (petroleum ether : EtOAc = 1:1, R_f = 0.43)를 통해 출발 물질 알코올이 소모되고 하나의 주요한 새로운 점(신규물질)이 형성되었음을 확인하였다. 혼합물을 디클로로메탄(35 mL) 및 포화 NaHCO₃ 수용액(35 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 수집하여, Na₂SO₄ 상에서 말리고, 여과한 후, 진공 상태에서 농축하여 노란색 고체 상태의 조생성물을 얻었다. ¹H NMR을 통해 다음 단계 반응을 위해 충분히 순수한 물질임을 확인할 수 있었다.
- [0120] ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 1.36 - 1.56 (m, 4 H), 1.60 - 1.85 (m, 4 H), 1.99 (m, 4 H), 2.78 (m, 2 H), 2.90 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 3.26 - 3.39 (m, 4 H), 3.44 (q, J=6.6 Hz, 2 H), 4.23 (t, J=6.5 Hz, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.88 (br d, J=4.9 Hz, 1 H).

[0122] 3-3. (6-(11-옥소-2,3,5,6,7,11-헥사하이드로-1H-피라노[2,3-f]피리도[3,2,1-ij]퀴놀린-10-카르복사미도)헥실)트리페닐포스포늄 메탄 설포네이트의 제조

[0123] 6-[(21-옥소-29-옥사-24-아자테트라사이클로헵타데카1(15),2(17),16(19),18(20)-테트라엔-17-카르보닐)아미노]헥실 메탄 설포네이트(97 mg, 203.41 μmol)를 5 mL의 톨루엔(5 mL) 내 트리페닐포스포산 (266.76mg, 1.02 mmol)과 완전히 섞어, 생성된 용액을 N_2 하 130 ° C에서 18 시간 동안 교반하였다. LCMS를 통해 설포네이트가 소모되고 주요 구성물질로 원하는 생성물이 생성되었음을 확인했다. 반응 혼합물을 실온에서 냉각하고 증발 건조하였다. TLC(DCM : MeOH = 10:1, R_f = 0.24)로 OPPh_3 아래에 하나의 주요한 새로운 지점이 형성되었음을 확인했다. 상기 조생성물을 실리카겔 상 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(먼저 20분에 걸쳐 50-100% EtOAc in petroleum 로 용리; 원하는 생성물 위의 모든 불순물을 제거하기 위해 15분 동안 100% 유지; 이어서 20분에 걸쳐 0-10% MeOH in DCM 으로 전환: 20분 동안 10% 유지)로 정제하여 원하는 트리페닐포스포늄 메탄설포네이트를 얻었다. 상기 생성물을 추가적으로 동결건조하여 잔류 용매를 제거하고 노란색 고체를 얻었다(106 mg, 145.55 μmol , 23.85% 수율, 98.24% 순수도).

[0124] MS (ESI): 계산 분자량 $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}^+$, 629.29; m/z 확인 분자량 629.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0125] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 1.45 (m, 2 H), 1.52 - 1.78 (m, 6 H), 1.90 - 2.04 (m, 4 H), 2.69 (s, 3 H), 2.74 - 2.87 (m, 4 H), 3.34 - 3.50 (m, 8H), 7.08 (s, 1 H), 7.62 - 7.97 (m, 15 H), 8.44 (s, 1 H), 9.04 (br s, 1 H); ^31P NMR (162 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 23.81 (s, 1 P).

[0127] 4. FP (Fluorescence polarization) 분석

[0128] 인간 전장 TRAP 1 단백질(400 nM)과 상기 3에서 합성된 바와 같은 SB-TM2 프로브(100 nM)가 포함된 FP 완충액 (35 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 4.3 mM Na_2HPO_4 , 1.4 mM KH_2PO_4 (pH7.3), 1 mM DTT, 2 mM MgCl_2 , 0.1 mg/mL BSA)에 분석하고자 하는 물질을 첨가하여 (최종 부피 100 μL), 상온에서 1시간 동안 반응 (96 웰 플레이트)시켰다. SYNERGY NEO 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 여기 파장 440 nm, 방출 파장 500 nm로 설정하여 FP를 측정하였다.

[0130] 5. TRAP1 ATPase 활성 분석

[0131] 본 발명의 화합물들이 TRAP-1 내의 ATPase의 활성에 영향을 주는지 확인하였다. 파이컬러록골드 ((PiColorLockGold) 인산염 탐지키트(Abcam))를 사용하여 TRAP1의 ATPase 활성을 측정하였다. 0.5 μM TRAP1 (야생형 또는 돌연변이)을 다양한 농도의 억제제와 함께 30분 동안 사전 배양한 다음, 50 mM Tris-HCl, 20 mM KCl 및 6 mM MgCl_2 (pH 7.4)을 포함하는 ATPase 활성 분석 버퍼에서 37°C에서 3시간 동안 0.2 mM ATP와 함께 배양하였다. 다음으로, 20 μL 의 파이컬러록골드 시약과 촉진제 혼합물 (100 : 1)을 각 시료 (100 μL)에 첨가하였다. 5분 배양 후, 10 μL 의 안정제를 첨가하여 발색을 중단시켰다. 흡광도는 마이크로 플레이트 리더 (Synergy NEO, BioTek)를 사용하여 620 nm에서 측정하였다. 미반응 시료의 흡광도를 빼서 배경신호를 정규화하였다. 본 발명의 화합물 모두 TRAP-1 ATP 가수분해효소를 활성화시킴을 확인할 수 있었다.

[0133] 6. 단백질 발현 분석

[0134] 본 발명의 화합물들이 TRAP1을 억제하는지 확인하기 위해, 단백질 발현 분석을 실시했다.

[0135] 6-1. HeLa 세포배양 및 처리

[0136] 인간 암 세포주 HeLa(American Type Culture Collection, ATCC)를 구입처의 설명서에 따라 10% 소태아혈청 (FBS; ATCC)과 1 % 페니실린/스트렙토마이신 (GIBCO)을 포함하는 DMEM 또는 RPMI 배지(GIBCO)에서 37° C, 5% CO_2 의 가습 조건에서 배양하였다. 6 개월 이상 배양하지 않은 세포를 실험에 사용하였다. HeLa세포는 0.1% DMSO 용매에 녹인 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.02 μM 의 농도의 각각 화합물들로 처리하여 6시간 동안 배양 후 웨스턴 블랏으로 분석하였다.

[0138] **6-2. MV4-11 세포배양 및 처리**

[0139] 인간 백혈병 세포 MV4-11(ATCC)를 구입처의 설명서에 따라 배양하였다. 구체적으로 10% 소태아혈청 (FBS : GIBCO)과 1% 페니실린/스트렙토마이신 (GIBCO)를 포함하는 IMDM(ATCC 30-2005)에 37° C, 5% CO₂의 가습 조건에서 배양했다. 실험에는 3 개월 이상 배양하지 않은 세포를 사용하였다. MV4-11 세포에 0.1% DMSO 용매를 사용한 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.02 μM의 농도로 약물을 처리했다. 24시간 동안 약물을 처리하고 24시간이 될 때 PrestoBlue (invitrogen : A13262)를 공급업체의 설명서대로 처리한 뒤 37° C, 5% CO₂의 가습 조건에서 6시간 동안 배양하였다. 6시간 뒤 시너지 네오 마이크로플레이트 판독기(SYNERGY NEO microplate reader)(BioTek Instruments, Inc.)로 570/600 nm 흡광도를 측정했다.

[0141] **6-3. HRE MIO-M1 뮐러 세포 제작 및 약물 처리**

[0142] MIO-M1 뮐러 세포에 5HRE/GFP 플라스미드(addgene.#46926)을 트랜스펙션(jetprime kit)한 뒤, 선택적 마커인 G418(Neomycin) 1mg/ml을 이용하여 플라스미드가 감염된 세포를 선별하였다. 단일 세포에서 군집 형태를 띄며 자라는 세포를 선별하여 세포주를 확립하였다. 확립된 MIO-M1-HRE/GFP 세포주를 96웰에 분주하고 다음날 0.1% DMSO 용매를 사용하여 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.02 μM의 농도로 약물을 처리했다. 저산소 환경에서(1% O₂) 24시간 노출시킨 다음 GFP (Ex/Em : 488/507) 형광 신호를 시너지 네오 마이크로플레이트 판독기(SYNERGY NEO microplate reader)(BioTek Instrument)로 측정하였다.

[0144] **6-4. 항체의 구입**

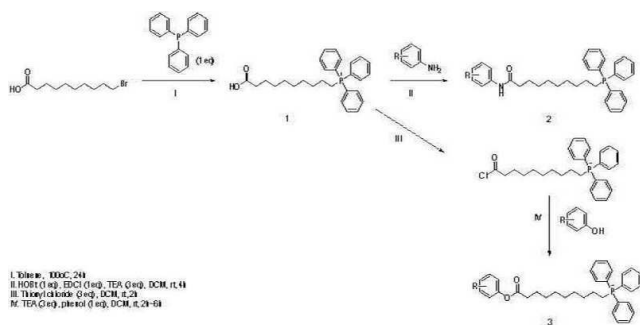
[0145] 항-포스포-AMPK α, 항-CHOP 및 항-SIRT3 항체는 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology)에서, 항-AMPK는 산타크루즈 바이오테크놀로지 (Santa Cruz Biotechnology)에서, 항-β-액틴항체는 MP 바이오메디컬스(MP Biomedicals)에서 그리고 항-SDHB 항체는 아브캠(Abcam)에서 구입하였다.

[0147] **6-5. 웨스턴 블랏 분석**

[0148] 세포 용해물을 SDS-PAGE로 분리하고 PVDF 막에서 이동시켰다. PVDF막을 TBST (0.05% 트윈-20을 함유하는 TBS)에서 10% 탈지유로 실온에서 1시간 동안 막고, 4℃에서 밤새 1차 항체와 함께 배양하였다. PVDF 막을 TBST로 1시간 동안 3회 세척하고 TBST 중 10% 탈지유에 희석된 2차 항체 (1:5000)와 함께 1 시간 동안 배양하였다. PVDF 막을 TBST로 3회 세척하고 강화된 화학 발광 검출 키트 (BioRad)를 사용하여 시각화하였다.

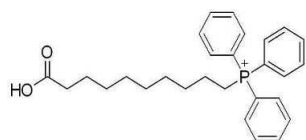
[0150] **7. 본 발명의 화합물의 합성**

[0151] 7-1. 아민 또는 에스테르 연결체의 합성



[0152]

[0154] 7-1-1. (9-카르복시노닐)-트리페닐포스포늄(1) 합성



[0155]

[0156] 1-10 브로모데카노익 산(5eq)에 트리페닐포스핀(1eq)을 넣고 100° C에서 하루 동안 교반시킨다. 이후 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO₄에서 건조 시키고, 여과한 후 감압하에 농축하고 컬럼크로마토그래피(MeOH 10%)를 사용하여 정제하였다. 정제 후 불투명한 기름 상태의 목적 화합물인 1을 얻었다.

[0157] ¹H NMR (400 MHz, CDC13) δ 7.88 - 7.77 (m, 9H), 7.75 - 7.68 (m, 6H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 2.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 6H), 1.36 - 1.16 (m, 8H).

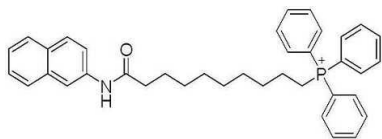
[0159] 7-1-2. 2 합성

[0160] 디클로로메탄에 (9-카르복실노닐)트리페닐포스포늄(1eq), HOBT (1 eq), EDCI (1 eq), TEA(트리에탄올아민) (3 eq), 각 대응하는 아민 화합물 (1 eq)을 넣고 상온에서 4시간동안 교반한다. 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO₄ 상에서 건조, 여과한 후 감압 하에 농축하고 컬럼크로마토그래피(H₂O:ACN → 30에서 70%)를 사용하여 정제하였다. 그 결과 투명한 기름 형태의 목적 화합물인 2를 얻었다.

[0162] 7-1-3. 3 합성

[0163] 디클로로메탄에 (9-카르복실노닐)트리페닐포스포늄 (1eq)과 염화티오닐(3 eq)을 넣고 상온에서 2시간 반응시킨다. 그 후 각 화합물에 대응되는 페놀 화합물(1 eq), TEA (3 eq)을 넣고 상온에서 2시간~6시간 동안 교반시킨다. 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO₄에서 건조 시키고, 여과한 후 감압하에 농축하고 컬럼크로마토그래피(H₂O:ACN → 30에서 70%)를 사용하여 정제하였다. 그 결과 투명한 기름 형태의 목적 화합물 3을 얻었다.

[0165] 7-1-4. (10-(나프탈렌-2-일아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN207668)

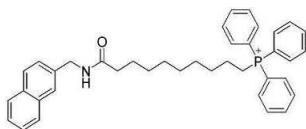


[0167]

[0168] 7-1-2에 따라, 대응하는 아민으로 나프탈렌-2-아민(1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물을 얻었다.

[0169] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 4H), 7.72 - 7.51 (m, 15H), 7.39 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 6H), 1.25 (s, 6H). LRMS(ESI) : m/z 558 [M]

[0171] 7-1-5. (10-((나프탈렌-2-일메틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN207669)

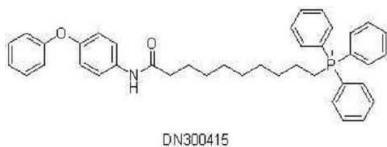


[0172]

[0173] 7-1-2에 따라, 대응하는 아민으로 나프탈렌-2-일메탄아민(1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN207669를 얻었다.

[0174] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 - 7.73 (m, 6H), 7.73 - 7.58 (m, 13H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 6.31 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.39-1.34 (m, 2H), 1.32 -1.21 (m, 8H). LRMS(ESI) : m/z 572 [M].

[0176] 7-1-6. (10-옥소-10-((4-페녹시페닐)아미노)데실)트리페닐포스포늄 (DN300415)

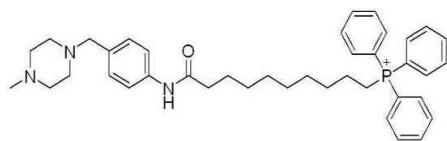


[0178]

[0179] 7-1-2에 기술한 내용에서 대응하는 아민으로 4-페녹시아닐린(1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300415를 얻었다.

[0180] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.49 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 9H), 7.68 (dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 6H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.34 (s, 4H), 1.27 - 1.20 (m, 2H). LRMS(ESI) : m/z 600 [M].

[0182] 7-1-7. (10-((4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄(DN300416)

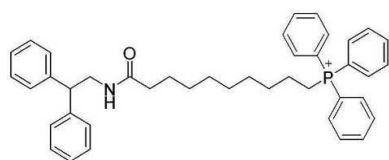


[0183]

[0184] 7-1-2에 따라, 대응하는 아민으로 4-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)아닐린 (1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300416을 얻었다.

[0185] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 7.89 – 7.74 (m, 11H), 7.74 – 7.64 (m, 6H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.71 – 3.61 (m, 2H), 3.47 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.48 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.26 – 1.11 (m, 3H). LRMS(ESI) : m/z 620 [M].

[0187] 7-1-8. (10-((2,2-디페닐에틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN300418)

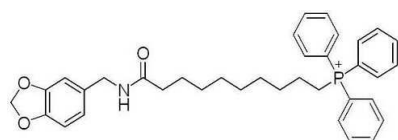


[0188]

[0189] 7-1-2에 따라, 대응하는 아민으로 2,2-디페닐에탄-1-아민(1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300418을 얻었다.

[0190] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.76 (m, 9H), 7.73 – 7.65 (m, 6H), 7.30 – 7.22 (m, 9H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.12 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 2.07 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.67 – 1.58 (m, 4H), 1.45 (dt, J = 11.1, 7.3 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 15.5 Hz, 6H). LRMS(ESI) : m/z 612 [M].

[0192] 7-1-9. (10-((벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN300419)

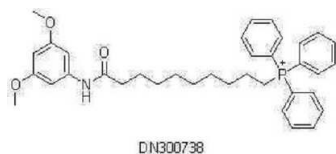


[0193]

[0194] 7-1-2에 따라, 대응하는 아민으로 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메타나민(1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300419를 얻었다.

[0195] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.74 (m, 9H), 7.74 – 7.65 (m, 6H), 6.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.60 (dd, J = 13.7, 5.3 Hz, 6H), 1.36 – 1.04 (m, 10H). LRMS(ESI) : m/z 566 [M].

[0197] 7-1-10. (10-((3,5-디메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄(DN300738)의 제조

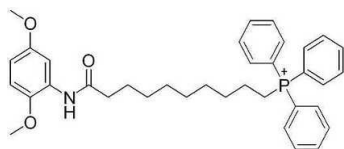


[0199]

[0200] 7-1-2에 기술한 내용에서 대응하는 아민으로 3,5-디메톡시아닐린(1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300738을 얻었다.

[0201] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.11 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 9H), 7.72 – 7.64 (m, 6H), 7.22 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.10 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 6H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.11 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.33 (s, 4H), 1.23 (dd, J = 13.2, 5.8 Hz, 2H). LRMS(ESI) : m/z 568 [M].

[0203] 7-1-11. (10-((2,5-디메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN300739)

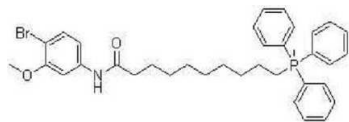


[0204]

[0205] 7-1-2에 기술한 내용에서 대응하는 아민으로 2,5-디메톡시아닐린(1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300739를 얻었다.

[0206] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.89 – 7.75 (m, 10H), 7.75 – 7.67 (m, 6H), 6.84 – 6.78 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 – 3.68 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 6H), 1.25 (dd, J = 18.9, 9.4 Hz, 6H). LRMS(ESI) : m/z 568 [M].

[0208] 7-1-12. (10-((4-브로모-3-메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN300740)

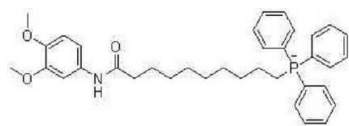


[0209]

[0210] 7-1-2에 기술한 내용에서 대응하는 아민으로 4-브로모-3-메톡시아닐린 (1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300740을 얻었다.

[0211] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.70 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 9H), 7.67 (td, J = 7.8, 3.4 Hz, 6H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.66 – 1.53 (m, 4H), 1.37 (dd, J = 10.9, 8.5 Hz, 4H), 1.26 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 2H). LRMS(ESI) : m/z 617 [M].

[0213] 7-1-13. (10-((3,4-디메톡시페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN300741)



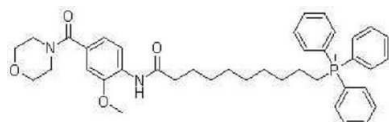
[0214]

[0215] 7-1-2에 기술한 내용에서 대응하는 아민으로 3,4-디메톡시아닐린(1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300741을 얻었다.

[0216] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.11 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 7H), 7.73 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 7H), 7.35 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.56 (dd, J = 14.9, 12.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H), 1.59 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 1.36 – 1.26 (m, 6H), 1.24 – 1.16 (m, 2H). LRMS(ESI) : m/z 568 [M].

[0217]

[0218] 7-1-14. (10-((2-메톡시-4-(모르폴린-4-카르보닐)페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN300742)

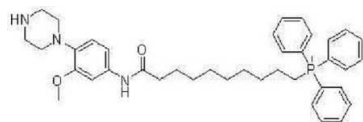


[0219]

[0220] 7-1-2에 기술한 내용에서 대응하는 아민으로 (4-아미노-3-메톡시페닐)(모르폴리노)메탄론(1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300742를 얻었다.

[0221] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 9H), 7.70 (td, J = 7.6, 3.5 Hz, 6H), 7.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (ddd, J = 22.1, 17.4, 11.7 Hz, 9H), 2.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.59 (s, 5H), 1.36 – 1.22 (m, 10H). LRMS(ESI) : m/z 651 [M].

[0223] 7-1-15. (10-((3-메톡시-4-(피페라진-1-일)페닐)아미노)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN300743)

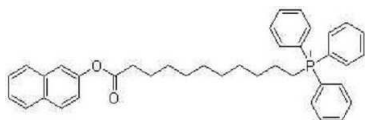


[0224]

[0225] 7-1-2에 기술한 내용에서 대응하는 아민으로 3-메톡시-4-(피페라진-1-일)아닐린 (1 eq)을 넣고 반응을 진행하여 목적화합물 DN300743을 얻었다.

[0226] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (s, 1H), 7.86 – 7.51 (m, 13H), 7.35 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.31 (d, J = 50.4 Hz, 6H), 2.43 – 2.21 (m, 2H), 1.54 (d, J = 23.8 Hz, 4H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.27 – 1.05 (m, 10H). LRMS(ESI) : m/z 622 [M].

[0228] 7-1-16. (11-(나프탈렌-2-일옥시)-11-옥소운데실)트리페닐포스포늄 (DN208142)

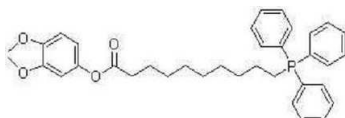


[0229]

[0230] 7-1-3에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 나프탈렌-2-올 (1 eq)을 넣고 반응시켜 목적화합물 DN208142를 얻었다.

[0231] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 - 7.77 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 13H), 7.61 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.31 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 8H). LRMS(ESI) : m/z 573 [M].

[0233] 7-1-17. (10-(3,4-디메톡시페녹시)-10-옥소데실)트리페닐포스포늄 (DN300417)

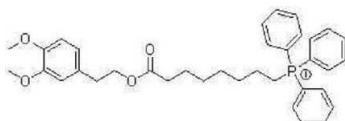


[0234]

[0235] 7-1-3에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 3,4-디메톡시페놀 (1 eq)을 넣고 반응시켜 목적화합물 DN300417을 얻었다.

[0236] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 4H), 7.74 - 7.64 (m, 11H), 6.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 2H), 3.85 (t, J = 8.2 Hz, 6H), 3.34 (s, 2H), 2.51 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.26 (d, J = 5.2 Hz, 12H). LRMS(ESI) : m/z 569 [M].

[0238] 7-1-18. (8-(3,4-디메톡시페녹시)-8-옥소옥틸)트리페닐포스포늄 (DN301039)

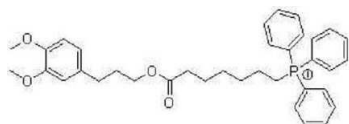


[0239]

[0240] 7-1-3에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 2-(3,4-디메톡시페닐)에탄-1-올(1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN301039를 얻었다.

[0241] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 - 7.82 (m, 6H), 7.79 (dd, J = 7.9, 5.9 Hz, 3H), 7.70 (td, J = 7.6, 3.4 Hz, 6H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.71 (m, 2H), 4.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 4.7 Hz, 8H), 2.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 4H), 1.25 (s, 8H). LRMS(ESI) : m/z 569 [M].

[0243] 7-1-19. (7-(3-(3,4-디메톡시페닐)프로폭시)-7-옥소헵틸)트리페닐포스포늄 (DN301040)

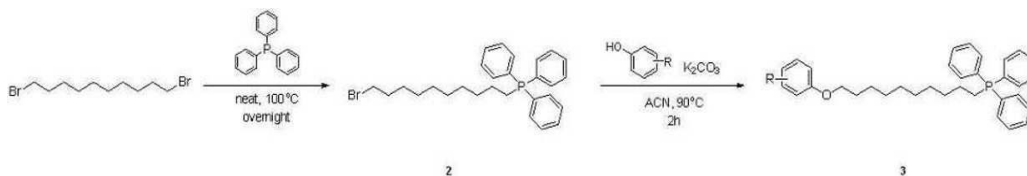


[0244]

[0245] 7-1-3에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 3-(3,4-디메톡시페닐)프로판-1-올 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN301040을 얻었다.

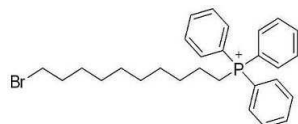
[0246] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 - 7.82 (m, 6H), 7.79 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 3H), 7.69 (td, J = 7.6, 3.4 Hz, 6H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 2.64 - 2.59 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (dd, J = 14.9, 7.0 Hz, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 15.4, 7.7 Hz, 4H), 1.34 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 4H). LRMS(ESI) : m/z 569 [M].

[0248] 7-2. 에테르 연결체의 합성



[0249]

[0251] 7-2-1. (10-브로모데실)트리페닐포스포늄(2) 합성



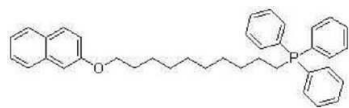
[0252]

[0253] 1-10 디브로모데칸(5eq)에 트리페닐포스포늄(1eq)을 넣고 100° C에서 하루 동안 교반시킨다. 이후 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 위크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO_4 에서 건조, 여과한 후 감압하에 농축하고 컬럼크래마토그래피(MeOH 10%)를 사용하여 정제하였다. 그 결과 불투명한 기름 상태의 목적 화합물인 2를 얻었다.

[0255] 7-2-2. 본 발명의 화합물의 합성

[0256] 아세트나이트릴에 (10-브로모데실)트리페닐포스포늄(1eq), 탄산칼륨(3eq), 대응하는 방향족 화합물(2eq)을 넣고 90° C에서 2시간 동안 교반한다. 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 위크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO_4 에서 건조, 여과한 후 감압 하에 농축하고 컬럼크래마토그래피($\text{H}_2\text{O}:\text{ACN} \rightarrow 30$ 에서 70%)를 사용하여 정제하였다. 그 결과 투명한 기름 상태의 최종 목적 화합물을 얻었다.

[0258] 7-2-3. (10-(나프탈렌-2-일옥시)데실)트리페닐포스포늄 (DN207424)

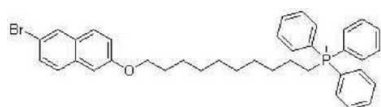


[0259]

[0260] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 나프탈렌-2-올 (1 eq)을 넣고 반응시켜 목적화합물 DN207424를 얻었다.

[0261] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (ddt, J = 8.8, 7.1, 1.7 Hz, 3H), 7.85 - 7.71 (m, 15H), 7.41 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 4H), 1.41 - 1.32 (m, 8H). LRMS(ESI) : m/z 545[M].

[0263] 7-2-4. (10-((6-브로모나프탈렌-2-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄 (DN207425)

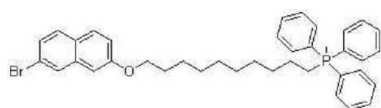


[0264]

[0265] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 6-브로모나프탈렌-2-올 (1 eq)을 넣고 반응시켜 목적화합물 DN207425를 얻었다.

[0266] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (ddt, J = 8.8, 7.1, 1.7 Hz, 3H), 7.85 - 7.73 (m, 12H), 7.70 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.67 (dt, J = 15.8, 8.0 Hz, 2H), 1.53 (dt, J = 15.5, 7.5 Hz, 4H), 1.36 - 1.24 (m, 8H). LRMS(ESI) : m/z 624[M].

[0268] 7-2-5. (10-((7-브로모나프탈렌-2-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄 (DN207426)

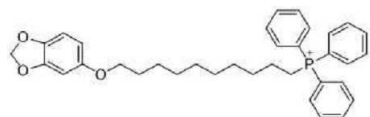


[0269]

[0270] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 7-브로모나프탈렌-2-올 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN207426을 얻었다.

[0271] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 3H), 7.74 - 7.66 (m, 13H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.36 - 3.26 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.40 - 1.26 (m, 8H). LRMS(ESI) : m/z 624[M].

[0273] 7-2-6. (10-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일옥시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300281)

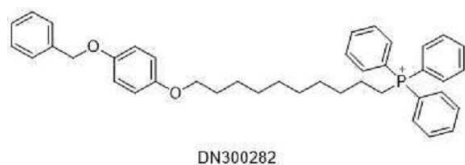


[0274]

[0275] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 벤조[d][1,3]디옥솔-5-올 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300281을 얻었다.

[0276] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 - 7.72 (m, 9H), 7.68 (td, J = 7.5, 3.4 Hz, 6H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.81 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.58 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 1.34 (dd, J = 14.9, 7.1 Hz, 2H), 1.21 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 8H). LRMS(ESI) : m/z 539[M].

[0278] 7-2-7. (10-(4-(벤질옥시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄(DN300282)

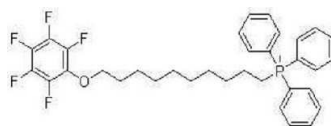


[0279]

[0280] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 4-(벤질옥시)페놀 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300282를 얻었다.

[0281] 무색 기름상. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 - 7.74 (m, 9H), 7.70 (d, J = 4.2 Hz, 6H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 7.30 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.70 (dd, J = 14.6, 6.8 Hz, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.41 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.14 (m, 8H). LRMS(ESI) : m/z 601[M].

[0283] 7-2-8. (10-(퍼플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300283)

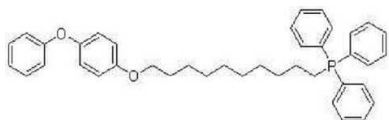


[0284]

[0285] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 2,3,4,5,6-펜타플루오로페놀 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300283을 얻었다.

[0286] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 3H), 7.74 - 7.65 (m, 12H), 4.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.45 - 3.31 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 4H), 1.38 (dd, J = 14.7, 6.9 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 3.3 Hz, 8H). LRMS(ESI) : m/z 699[M].

[0288] 7-2-9. (10-(4-페녹시페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300284)



[0289]

[0290] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 4-페녹시페놀(1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300284를 얻었다.

[0291] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 - 7.75 (m, 9H), 7.70 (td, J = 7.5, 3.4 Hz, 6H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 4H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.62 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 1.48 - 1.30 (m, 2H), 1.24 (d, J = 4.9 Hz, 8H). LRMS(ESI) : m/z 587[M].

[0293] 7-2-10. (10-(3-브로모-4-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300285)

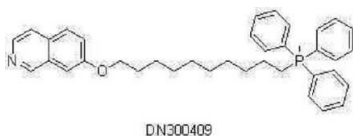


[0294]

[0295] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 3-브로모-4-메톡시페놀 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300285를 얻었다.

[0296] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (ddt, J = 8.8, 7.2, 1.7 Hz, 3H), 7.82 - 7.71 (m, 12H), 7.08 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 14.3, 6.4 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 4.1 Hz, 8H). LRMS(ESI) : m/z 718[M].

[0298] 7-2-11. (10-(이소퀴놀린-7-일옥시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300409)

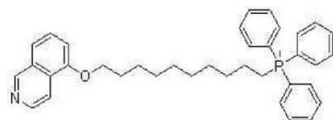


[0299]

[0300] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 이소퀴놀린-7-올 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300409를 얻었다.

[0301] 투명 기름 상. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.51 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 3H), 7.83 - 7.70 (m, 14H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (dt, J = 15.6, 6.6 Hz, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.67 (td, J = 15.6, 7.6 Hz, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 4H), 1.35 (dt, J = 20.2, 10.8 Hz, 8H). LRMS(ESI) : m/z 549[M].

[0303] 7-2-12. (10-(이소퀴놀린-5-일옥시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300410)

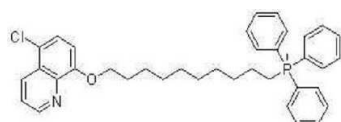


[0304]

[0305] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 이소퀴놀린-5-올 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300410을 얻었다.

[0306] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.78 (s, 1H), 8.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 5H), 7.83 - 7.67 (m, 12H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.08 (dd, J = 14.4, 7.3 Hz, 2H), 1.65 (td, J = 15.5, 7.4 Hz, 2H), 1.53 (dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 1.44 - 1.22 (m, 10H). LRMS(ESI) : m/z 546[M].

[0308] 7-2-13. (10-((5-클로로퀴놀린-8-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300411)

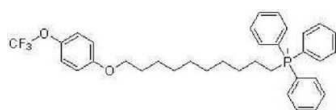


[0309]

[0310] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 5-클로로퀴놀린-8-올 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300411을 얻었다.

[0311] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.96 (dd, J = 4.5, 1.3 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 9.4, 7.5, 4.1 Hz, 4H), 7.81 - 7.70 (m, 12H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.42 - 3.33 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.42 - 1.24 (m, 10H). LRMS(ESI) : m/z 581[M].

[0313] 7-2-14. (10-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300412)

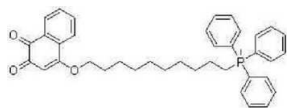


[0314]

[0315] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 4-(트리플루오로메톡시)페놀 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300412를 얻었다.

[0316] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 - 7.84 (m, 3H), 7.84 - 7.71 (m, 12H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.44 (dd, J = 14.8, 7.0 Hz, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 8H). LRMS(ESI) : m/z 579[M].

[0318] 7-2-15. (10-((3,4-디옥소-3,4-디히드로나프탈렌-1-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300413)

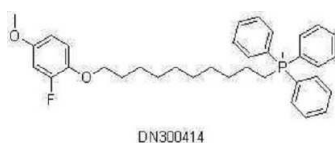


[0319]

[0320] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 4-히드록시나프탈렌-1,2-디온 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적 화합물 DN300413을 얻었다.

[0321] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.09 - 8.00 (m, 2H), 7.91 - 7.85 (m, 3H), 7.83 - 7.69 (m, 14H), 6.24 (s, 1H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.48 (dd, J = 15.2, 7.3 Hz, 2H), 1.41 - 1.24 (m, 8H). LRMS(ESI) : m/z 575[M].

[0323] 7-2-16. (10-(2-플루오로-4-메톡시페닐)데실)트리페닐포스포늄 (DN300414)

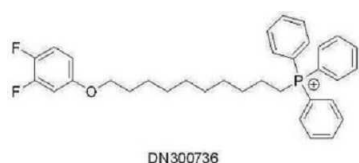


[0324]

[0325] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 2-플루오로-4-메톡시페놀(1 eq)을 넣고 반응하여 목적 화합물 DN300414를 얻었다.

[0326] 무색 기름 상. ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.91 - 7.86 (m, 3H), 7.82 - 7.74 (m, 12H), 6.97 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 12.9, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (ddd, J = 8.9, 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 2H), 1.44 (dd, J = 14.8, 6.7 Hz, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 8H). LRMS(ESI) : m/z 546[M].

[0328] 7-2-17. (10-(3,4-디플루오로페닐)데실)트리페닐포스포늄 (DN300736)

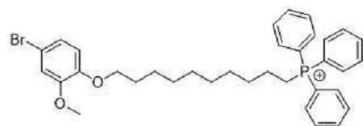


[0329]

[0330] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 3,4-디플루오로페놀 (1 eq)을 넣고 반응하여 목적 화합물 DN300736을 얻었다.

[0331] 무색 기름 형태. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 3H), 7.75 - 7.56 (m, 12H), 7.03 (dd, J = 19.2, 9.2 Hz, 1H), 6.68 (ddd, J = 12.2, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 6.61 - 6.50 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.48 (m, 4H), 1.39 (dd, J = 13.9, 6.2 Hz, 2H), 1.25 (s, 8H). , LRMS(ESI) : m/z 531 [M].

[0333] 7-2-18. (10-(4-브로모-2-메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN300737)

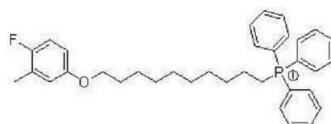


[0334]

[0335] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 4-브로모-2-메톡시페놀 (1 eq) 을 넣고 반응하여 목적화합물 DN300737을 얻었다.

[0336] 무색 기름 형태. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 - 7.74 (m, 9H), 7.74 - 7.63 (m, 6H), 7.05 - 6.92 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 12.9, 7.4 Hz, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.38 (dd, J = 15.1, 7.3 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 11.8 Hz, 8H). LRMS(ESI) : m/z 604 [M].

[0338] 7-2-19. (10-(4-플루오로-3-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN301036)

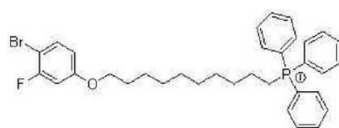


[0339]

[0340] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 4-플루오로-3-메틸페놀 (1 eq) 을 넣고 반응하여 목적화합물 DN301036을 얻었다.

[0341] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (dd, J = 12.7, 7.7 Hz, 9H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 6H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 2H), 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.18 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.24 (d, J = 8.7 Hz, 10H). LRMS(ESI) : m/z 527[M].

[0343] 7-2-20. (10-(4-브로모-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN301037)



[0344]

[0345] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 4-브로모-3-플루오로페놀 (1 eq) 을 넣고 반응하여 목적화합물 DN301037을 얻었다.

[0346] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 - 7.73 (m, 9H), 7.69 (td, J = 7.5, 3.5 Hz, 6H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 6.67 (dd, J = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 10H). LRMS(ESI) : m/z 592[M].

[0348] 7-2-21. (10-(2,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN301038)

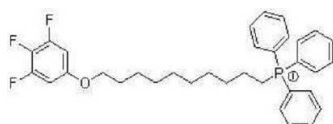


[0349]

[0350] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 2,4-디메톡시페놀 (1 eq) 을 넣고 반응하여 목적화합물 DN301038을 얻었다.

[0351] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.76 (m, 9H), 7.74 - 7.65 (m, 6H), 6.07 (s, 3H), 3.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.63 (dd, J = 12.4, 7.3 Hz, 2H), 1.72 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.24 (d, J = 5.4 Hz, 8H). LRMS(ESI) : m/z 555[M].

[0353] 7-2-22. (10-(3,4,5-트리플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN301041)

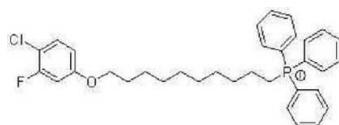


[0354]

[0355] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 3,4,5-트리플루오로페놀 (1 eq) 을 넣고 반응하여 목적화합물 DN301041을 얻었다.

[0356] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 - 7.73 (m, 9H), 7.70 (td, J = 7.5, 3.5 Hz, 6H), 6.48 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.25 (s, 10H). LRMS(ESI) : m/z 549[M].

[0358] 7-2-23. (10-(4-클로로-3-플루오로페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN301042)

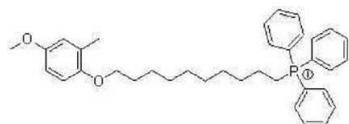


[0359]

[0360] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 4-클로로-3-플루오로페놀 (1 eq) 을 넣고 반응하여 목적화합물 DN301042를 얻었다.

[0361] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 - 7.73 (m, 7H), 7.73 - 7.65 (m, 8H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48 (dd, J = 18.3, 9.6 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.38 (dd, J = 15.0, 7.2 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 5.1 Hz, 10H). LRMS(ESI) : m/z 548[M].

[0363] 7-2-24. (10-(4-메톡시-2-메틸페녹시)데실)트리페닐포스포늄 (DN301043)

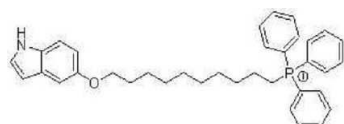


[0364]

[0365] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 2-메틸-4-메톡시페놀 (1 eq) 을 넣고 반응하여 목적화합물 DN301043을 얻었다.

[0366] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (dt, J = 12.6, 5.4 Hz, 7H), 7.75 - 7.64 (m, 8H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.49 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.41 (dd, J = 15.1, 7.3 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 7.6 Hz, 10H). LRMS(ESI) : m/z 539[M].

[0368] 7-2-25. (10-((1H-인돌-5-일)옥시)데실)트리페닐포스포늄 (DN301044)

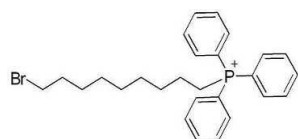


[0369]

[0370] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 1H-인돌-5-올 (1 eq) 을 넣고 반응하여 목적화합물 DN301044를 얻었다.

[0371] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 3H), 7.72 - 7.62 (m, 12H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.47 - 1.42 (m, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 10H). LRMS(ESI) : m/z 534[M].

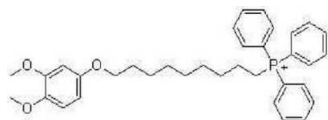
[0373] 7-2-26. (9-브로모노닐)트리페닐포스포늄 - DN300734 중간체



[0374]

[0375] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 - 7.83 (m, 6H), 7.79 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 3H), 7.71 (td, J = 7.5, 3.4 Hz, 6H), 3.83 (dd, J = 12.9, 7.5 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 14.7, 7.0 Hz, 2H), 1.71 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.21 (s, 6H). LRMS(ESI) : m/z 467 [M].

[0377] 7-2-27. (9-(3,4-디메톡시페녹시)노닐)트리페닐포스포늄 - DN300734

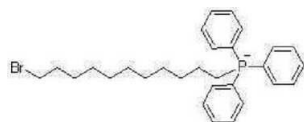


[0378]

[0379] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 3,4-디메톡시페놀(1 eq)을, 2 대신 7-2-26의 중간체를 넣고 반응시켜 목적화합물 DN300734를 얻었다.

[0380] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 (tt, J = 3.6, 2.1 Hz, 3H), 7.86 - 7.75 (m, 12H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (td, J = 5.2, 2.2 Hz, 2H), 1.71 (td, J = 15.0, 7.3 Hz, 4H), 1.62 - 1.53 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 2H), 1.41 - 1.20 (m, 6H). LRMS(ESI) : m/z 541 [M].

[0382] 7-2-28. (11-브로모운데실)트리페닐포스포늄- DN300733의 중간체



[0383]

[0384] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 - 7.82 (m, 6H), 7.79 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 3H), 7.70 (td, J = 7.6, 3.4 Hz, 6H), 3.87 (dd, J = 13.5, 8.4 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.62 (d, J = 15.8 Hz, 9H), 1.35 (dd, J = 14.1, 6.7 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 5.7 Hz, 6H). LRMS(ESI) : m/z 495 [M].

[0386] 7-2-29. (11-(3,4-디메톡시페녹시)운데실)트리페닐포스포늄-DN300733

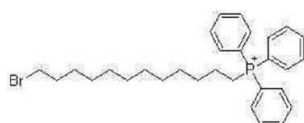


[0387]

[0388] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 3,4-디메톡시페놀 (1 eq)을, 2 대신 7-2-28의 중간체를 넣고 반응시켜 목적화합물 DN300733을 얻었다.

[0389] ^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.82 - 7.75 (m, 3H), 7.71 - 7.62 (m, 12H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 4H), 1.47 - 1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 2H), 1.20 (d, J = 10.5 Hz, 10H). LRMS(ESI) : m/z 569 [M].

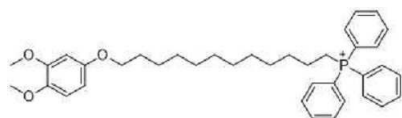
[0391] 2-10-30. (12-브로모도데실)트리페닐포스포늄-DN300735의 중간체



[0392]

[0393] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92~7.83 (m, 6H), 7.79 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 3H), 7.70 (ddd, J = 7.3, 3.4, 1.9 Hz, 6H), 3.88 - 3.76 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 14.7, 7.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.39 (dd, J = 14.8, 7.1 Hz, 2H), 1.26 ~1.09 (m, 10H). LRMS(ESI) : m/z 509 [M].

[0395] 7-2-31. (12-(3,4-디메톡시페녹시)도데실)트리페닐포스포늄 (DN300735)

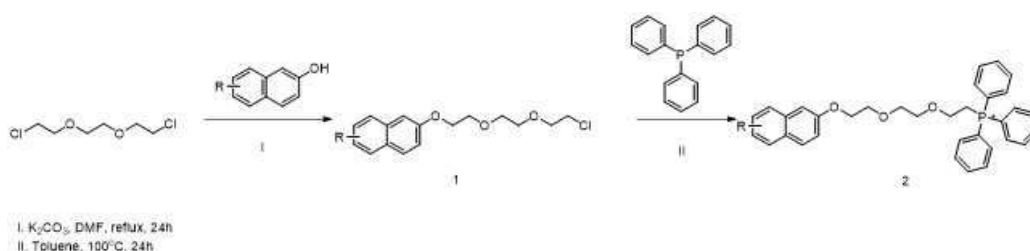


[0396]

[0397] 7-2-2에 기술한 내용에서 대응하는 방향족 화합물로 3,4-디메톡시페놀 (1 eq)을, 2 대신 7-2-30의 중간체를 넣고 반응시켜 목적화합물 DN300733을 얻었다.

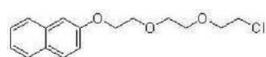
[0398] 무색 기름 형태. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 7.98 - 7.87 (m, 3H), 7.86 - 7.72 (m, 12H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.32 (d, J = 16.5 Hz, 10H). LRMS(ESI) : m/z 583 [M].

[0400] 7-3. 옥시에틸렌 연결체의 합성법



[0401]

[0403] 7-3-1. 2-(2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)에톡시)나프탈렌 (1)의 합성



[0404]

[0405] DMF에 1,2-비스(2-클로로에톡시)에탄 (1 eq), 목적 화합물에 대응하는 나프탈렌 화합물 (1 eq), K_2CO_3 (3 eq)을 넣고 상온에서 24시간 동안 교반시킨다. 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO_4 에서 건조 시키고, 여과한 후 감압 하에 농축하고 컬럼크래마토그래피($\text{H}_2\text{O}:\text{ACN} \rightarrow 30$ to 70%)로 정제했다. 투명한 기름 형태의 목적 화합물 1을 얻었다.

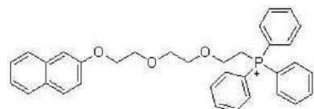
[0406] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, J = 17.1, 8.3 Hz, 3H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.63 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

[0408] 7-3-2. 최종목적화합물 2의 합성

[0409] 톨루엔에 7-3-1에 따라 합성된 다양한 2-(2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)에톡시)나프탈렌(1 eq)과 트리페닐포스핀(1eq)을 넣고 100° C에서 하루 동안 교반시킨다. 이후 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO_4 에서 건조 시키고, 여과한 후 감압 하에 농축하고 컬럼크래마토그래피

(MeOH 10%)로 정제하여 그 결과 불투명한 기름 형태의 목적 화합물인 2를 얻었다.

[0411] 7-3-3. (2-(2-(2-(나프탈렌-2-일옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄 (DN208140)

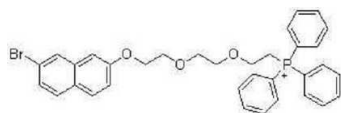


[0412]

[0413] 7-3-1에 기술한 내용에서 대응하는 나프탈렌 화합물로 나프탈렌-2-올 (1 eq)을 넣고 반응시켜 목적화합물 DN208140을 얻었다.

[0414] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 - 7.67 (m, 11H), 7.66 - 7.54 (m, 6H), 7.48 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H). LRMS(ESI) : m/z 522[M+H].

[0416] 7-3-4. (2-(2-(2-((7-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄 (DN208143)

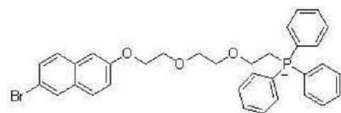


[0417]

[0418] 7-3-1에 기술한 내용에서 대응하는 나프탈렌 화합물로 7-브로모나프탈렌-2-올 (1 eq)을 넣고 반응시켜 목적화합물 DN208143을 얻었다.

[0419] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 10H), 7.64 - 7.56 (m, 7H), 7.41 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.84 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 4H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 2H). LRMS(ESI) : m/z 600[M].

[0421] 7-3-5. (2-(2-(2-((6-브로모나프탈렌-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄 (DN208144)

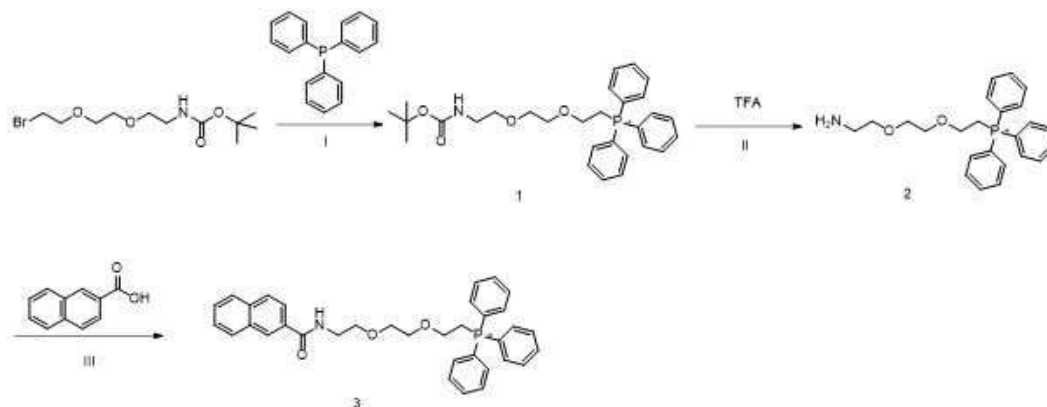


[0422]

[0423] 7-3-1에 기술한 내용에서 대응하는 나프탈렌 화합물로 6-브로모나프탈렌-2-올(1 eq)을 넣고 반응시켜 목적화합물 DN208144를 얻었다.

[0424] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (ddt, J = 19.2, 8.7, 5.5 Hz, 17H), 7.49 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 3.80 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 2H), 3.42 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 3.8 Hz, 2H). LRMS(ESI) : m/z 600[M].

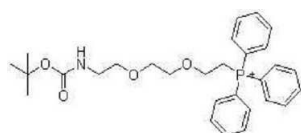
[0426] 7-4. DN207735와 DN207736의 합성법



I. Toluene, 100°C, 24h
II. TFA (5 eq), DCM, rt, 2h
II. HBTU (1 eq), DIPEA (3 eq), DCM, rt, 3h

[0427]

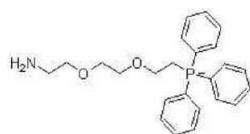
[0429] 7-4-1. (2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11-트리옥사-5-아자트리데칸-13-일)트리페닐포스포늄 (1)의 합성



[0430]

[0431] tert-부틸 (2-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)에틸)카바메이트(1 eq)에 트리페닐포스포핀(1eq)을 넣고 100° C에서 하루 동안 교반시킨다. 이후 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO₄에서 건조, 여과한 후 감압 하에 농축하고 컬럼크로마토그래피(MeOH 10%)로 정제하여 목적 화합물인 1을 얻었다.

[0433] 7-4-2. (2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄 (2)의 합성



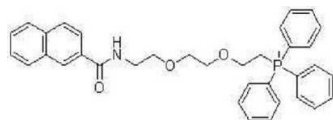
[0434]

[0435] DCM에 (2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11-트리옥사-5-아자트리데칸-13-일)트리페닐포스포늄, TFA (3 eq)을 넣고 상온에서 2시간동안 교반시킨다. 용매를 감압 하에 농축한다. 그 결과 목적화합물인 2를 얻었다.

[0437] 7-4-3. 3의 합성

[0438] DCM에 2인 (2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄 (1 eq), 각 화합물에 대응하는 나프토산(naphthoic acid)(1 eq), HBTU (1eq), DIPEA (3 eq)을 넣고 상온에서 세 시간 동안 교반시킨다. 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO₄에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에 농축하고 컬럼크로마토그래피(MeOH 5%)로 정제하여 목적 화합물인 3을 얻었다.

[0440] 7-4-4. (2-(2-(2-(2-나프타미도)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄 (DN207735)

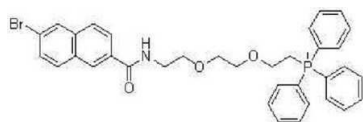


[0441]

[0442] 7-4-3에 기재된 반응에서 2-나프토산을 사용하였다.

[0443] 연한 노란색 기름 형태. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.2, 3.4$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 7.64 - 7.45 (m, 15H), 3.81 (d, $J = 21.5$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.55 - 3.39 (m, 4H), 3.32 (s, 4H). LRMS(ESI) : m/z 548[M]

[0445] 7-4-5. (2-(2-(2-(6-브로모-2-나프타미도)에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄 (DN207736)

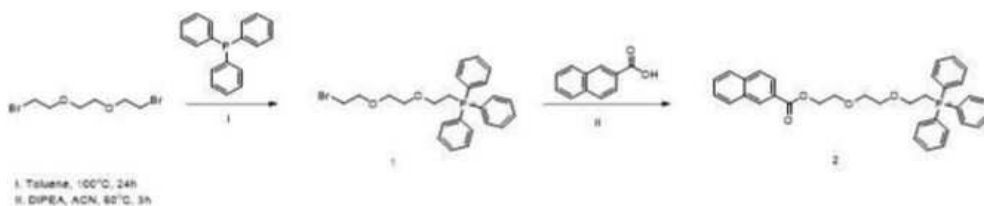


[0446]

[0447] 7-4-3에 기재된 반응에서 6-브로모-2-나프토산을 사용하였다.

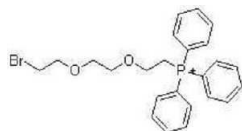
[0448] 연한 노란색 기름 형태. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 10.9, 5.7$ Hz, 3H), 7.67 (dd, $J = 6.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 12H), 7.48 (td, $J = 7.4, 2.9$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.89 (dt, $J = 21.4, 5.2$ Hz, 2H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.53 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.36 (s, 4H). LRMS(ESI) : m/z 626[M-H].

[0450] 7-5. DN208141의 합성법



[0451]

[0453] 7-5-1. (2-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄 (1)의 합성



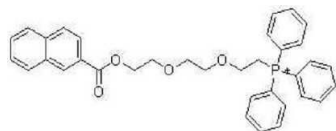
[0454]

[0455] 톨루엔에 1,2-비스(2-브로모에톡시)에탄(1 eq), 트리페닐포스핀(1eq)을 넣고 100° C에서 하루 동안 교반시킨다. 이후 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO_4 에서 건조시키고, 여과 후 감압 하에 농축하고 컬럼크래마토그래피(MeOH 10%)로 정제하였다. 그 결과 불투명한 기름 형태

의 목적 화합물인 1을 얻었다.

[0456] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 - 7.76 (m, 9H), 7.68 (td, J = 7.7, 3.4 Hz, 6H), 4.12 (dt, J = 11.4, 5.6 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (dt, J = 12.0, 5.6 Hz, 6H).

[0458] 7-5-2. (2-(2-(2-((2-나프토일)옥시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄 (2, DN208141)의 합성

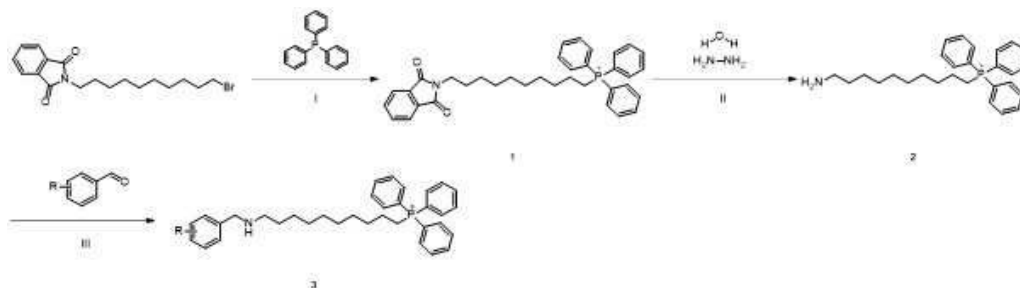


[0459]

[0460] ACN에 (2-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)에틸)트리페닐포스포늄(1 eq), 2-나프토산(1 eq), (DIPEA (3 eq)을 넣고 60°C에서 3시간 동안 교반시킨다. 에틸아세테이트를 넣고 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO_4 에서 건조 시키고, 여과한 후 감압하에 농축하고 컬럼크래마토그래피(H_2O :ACN $\rightarrow$ 30 - 70%)로 정제해서 목적 화합물인 3을 얻었다.

[0461] 무색 기름 형태. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 3H), 7.74 - 7.54 (m, 17H), 4.43 - 4.39 (m, 2H), 3.83 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 4H), 3.39 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H). LRMS(ESI) : m/z 549[M].

[0463] 7-6. DN207667과 DN207670의 합성



I. Triphenylphosphine(1 eq), neat, 100°C, overnight
II. Hydrazine monohydrate (1 eq), EtOH, reflux, 5h
III. NaBH_4 (1 eq), MeOH, rt, overnight

[0464]

[0466] 7-6-1. (10-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)데실)트리페닐포스포늄 (1)의 합성

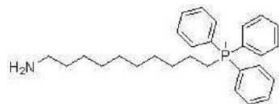


[0467]

[0468] 톨루엔에 2-(10-브로모데실)이소인돌린-1,3-디온(1 eq), 트리페닐포스포늄(1eq)을 넣고 100°C에서 하루 동안 교반시킨다. 이후 에틸아세테이트를 넣고 물을 사용하여 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO_4 에서 건조시키고, 여과하였다. 그 후 감압 하에 농축하고 컬럼크래마토그래피(MeOH 10%)로 정제하여 불투명한 기름 형태의 목적 화합물인 1을 얻었다.

[0469] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 - 7.76 (m, 11H), 7.76 - 7.65 (m, 8H), 3.80 (dt, J = 12.4, 7.6 Hz, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 1.63 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 6H), 1.22 (d, J = 25.3 Hz, 10H).

[0471] 7-6-2. (10-아미노데실)트리페닐포스포늄 (2)의 합성



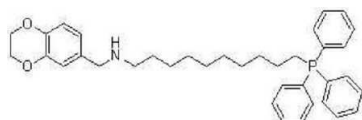
[0472]

[0473] EtOH에 (10-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)데실)트리페닐포스포늄(1 eq), 히드라진 일수화물(1 eq)을 넣고 70°C에서 5시간동안 교반시킨다. 용매를 감압 하에 농축하고 컬럼크래마토그래피(MeOH 5%)로 정제하여 그 결과 목적 화합물인 2를 얻었다.

[0475] 7-6-3. (10-(벤질아미노)데실)트리페닐포스포늄 (3)의 합성

[0476] MeOH에 (10-아미노데실)트리페닐포스포늄 (1 eq), 대응하는 방향족 알데히드(1 eq)를 넣고 상온에서 1시간 동안 교반시킨다. 그 후 NaBH_4 (1 eq)을 넣고 24시간동안 교반시킨다. 에틸아세테이트를 넣고 세 차례 워크업을 진행한다. 유기층을 분리 후 이를 MgSO_4 에서 건조하고, 여과한 후 감압 하에 농축하여 컬럼크래마토그래피($\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ -> 30 -70%)로 정제했다. 그 결과 목적 화합물인 3을 얻었다.

[0478] 7-6-4. (10-(((2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)아미노)데실)트리페닐포스포늄 (DN207667)

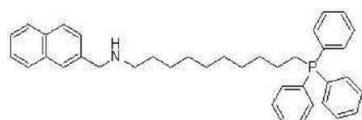


[0479]

[0480] 7-6-3에 기재된 반응에서 대응하는 방향족 알데히드로 2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-카르발데히드를 사용하였다.

[0481] 연한 노란색 기름 형태. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (s, 1H), 7.81 (s, 3H), 7.76 - 7.61 (m, 12H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.31 (dd, J = 21.6, 14.2 Hz, 10H). LRMS(ESI) : m/z 566[M]

[0483] 7-6-5. (10-(나프탈렌-2-일메틸)아미노)데실)트리페닐포스포늄 (DN207670)



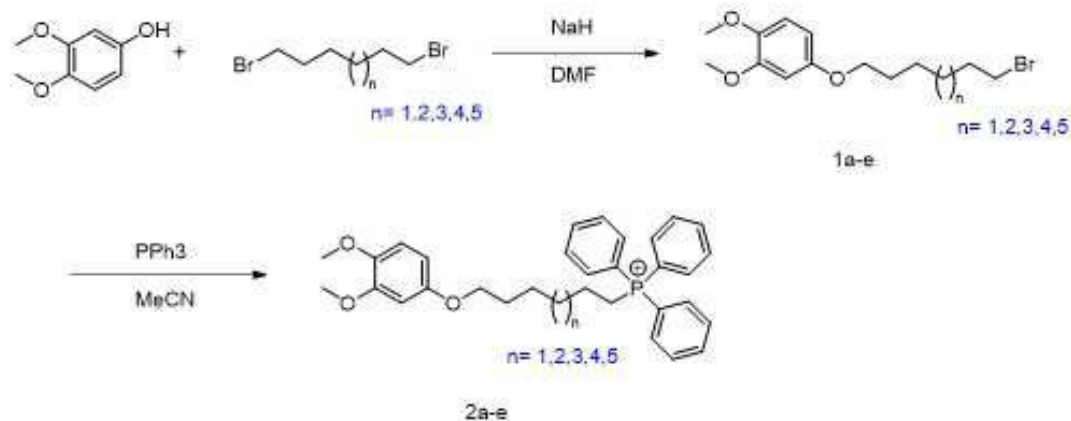
[0484]

[0485] 7-6-3에 기재된 반응에서 대응하는 방향족 알데히드로 2-나프탈데히드를 사용하였다.

[0486] 연한 노란색 기름 형태. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 - 7.73 (m, 6H), 7.73 - 7.64 (m, 9H), 7.64 - 7.58

(m, 4H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 6.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.14 - 3.04 (m, 2H), 2.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 4H), 1.42 - 1.29 (m, 4H), 1.29 - 1.18 (m, 8H). LRMS(ESI) : m/z 558[M].

[0488] 7-7. SJ-T170, SJ-T171, SJ-T172, SJ-T177, ST-T178의 합성



[0489]

[0491] 7-7-1. 1a-e 합성의 전체 과정



[0492]

[0493] THF의 3,4-디메톡시페놀 (1 mmol) 용액(5 mL)에 60% NaH (1.1eq)를 넣고 상온에서 15분간 교반했다. 각 목적화합물에 대응되는 디브로모알칸(5 mmol)을 위 용액에 첨가한 후 추가로 12시간 동안 교반했다. 조생성물을 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고, 증류수로 세척 후, MgSO₄위에서 건조시켰다. 그 다음 진공 상태에서 용매를 제거하고 잔여물은 실리카겔 크로마토그래피(Ea/Hexane)로 정제해서 목적화합물을 얻었다.

[0495] 7-7-2. 4-((6-브로모헥실)옥시)-1,2-디메톡시벤젠 (1a)

[0496] 수율: 91%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (dq, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.41 (m, 2H).

[0498] 7-7-3. 4-((7-브로모헵틸)옥시)-1,2-디메톡시벤젠 (1b).

[0499] 수율: 86%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.77 (dq, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 2H), 1.47 (dtd, $J = 8.6, 7.0, 1.9$ Hz, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 2H).

[0501] 7-7-4. 4-((8-브로모옥틸)옥시)-1,2-디메톡시벤젠 (1c)

[0502] 수율: 85%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J =$

8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.86 (dq, J = 8.7, 6.9 Hz, 2H), 1.76 (dq, J = 8.3, 6.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 4H), 1.37 (tdd, J = 6.3, 4.0, 1.7 Hz, 4H).

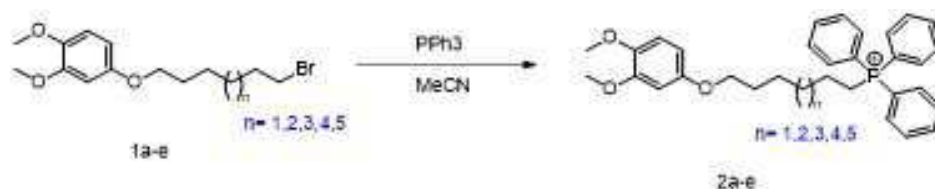
[0504] 7-7-5. 4-((9-브로모노닐)옥시)-1,2-디메톡시벤젠 (1d)

[0505] 수율: 82%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.76 (dd, J = 8.4, 6.5 Hz, 2H), 1.44 (qd, J = 7.9, 4.4 Hz, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 6H).

[0507] 7-7-6. 4-((10-브로모데실)옥시)-1,2-디메톡시벤젠 (1e)

[0508] 수율: 82%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.40 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 4H), 1.38 - 1.28 (m, 8H).

[0510] 7-7-7. 2a-e 합성의 전체 과정



[0511]

[0512] 상기 합성된 1a-e 화합물(0.5 mmol)과 트리페닐포스핀(0.6 mmol)을 아세트니트릴(8 mL)에 녹이고 밤새 환류시켰다. TLC 모니터링을 통해 반응이 완료되었음을 확인한 다음 회전 증발기를 이용하여 용매를 날렸다. 잔여물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제해서 무색 기름 형태의 목적 화합물 2a-e를 얻었다.

[0514] 7-7-8. (6-(3,4-디메톡시페녹시)헥실)트리페닐포스포늄 브롬염(2a, SJ-T170)

[0515] 수율: 57%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 - 7.65 (m, 15H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 1.81 - 1.60 (m, 6H), 1.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.68, 149.83, 143.34, 134.99, 134.96, 133.77, 133.67, 130.55, 130.42, 118.89, 118.04, 111.98, 103.91, 100.77, 68.17, 56.50, 55.90, 30.14, 29.98, 28.97, 25.73, 22.94; HRMS (ESI, m/z) 계산 분자량 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{P}^+ [\text{M}]^+$ 499.2397, 실측량 499.2401

[0517] 7-7-9. (7-(3,4-디메톡시페녹시)헵틸)트리페닐포스포늄 브롬염(2b, SJ-T172)

[0518] 수율: 51%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 - 7.67 (m, 15H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 6H), 1.47 - 1.31 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.69, 149.78, 149.76, 143.25, 135.06, 135.03, 133.64, 133.54, 130.81, 130.57, 130.45, 118.65, 117.80, 111.98, 103.84, 100.80, 68.22, 56.48, 55.84, 30.23, 29.13, 28.83, 25.62, 23.00, 22.53; 계산 MS (ESI, m/z) $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{P}^+ [\text{M}]^+$ 513.26, 실측량 513.31

[0520] 7-7-10. (8-(3,4-디메톡시페녹시)옥틸)트리페닐포스포늄 브롬염 (2c SJ-T171)

[0521] 수율: 49%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 - 7.65 (m, 15H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 6H), 1.39 (m, 2H), 1.35 - 1.23 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 153.68, 149.73, 143.21, 135.04, 135.01, 133.60, 133.50, 130.55, 130.42, 118.61, 117.76, 111.96, 103.80, 100.76, 68.29, 56.45, 55.79, 30.35, 30.19, 29.17, 29.01, 28.87, 25.81, 22.96; HRMS (ESI, m/z) 계산분자량 $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{P}^+$ $[\text{M}]^+$ 527.2710, 실측량 527.2712 .

[0523] 7-7-11. (9-(3,4-디메톡시페녹시)노닐)트리페닐포스포늄 브롬염 (2d, SJ-T177)

[0524] 수율: 55%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 - 7.71 (m, 15H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 4H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.27 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.85, 149.89, 143.38, 135.13, 135.10, 133.78, 133.68, 130.66, 130.53, 118.85, 117.99, 112.06, 103.90, 100.93, 68.51, 56.58, 55.92, 30.54, 30.39, 29.37, 29.28, 29.19, 29.18, 26.03, 23.12; MS (ESI, m/z) 계산 분자량 $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{P}^+$ $[\text{M}]^+$ 541.29, 실측량 541.30.

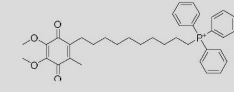
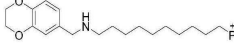
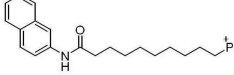
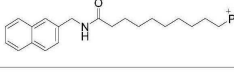
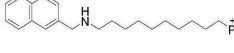
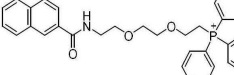
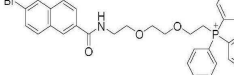
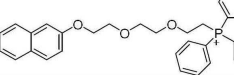
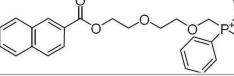
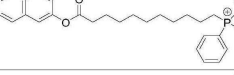
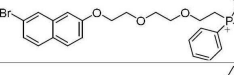
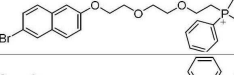
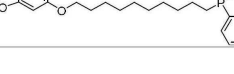
[0526] 7-7-12. (10-(3,4-디메톡시페녹시)데실)트리페닐포스포늄 브롬염 (2e, SJ-T178)

[0527] 수율: 53%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 - 7.66 (m, 15H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 4H), 1.63 (q, J = 5.4 Hz, 4H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 153.53, 149.54, 143.01, 134.90, 134.87, 133.38, 133.28, 130.39, 130.26, 118.38, 117.52, 111.83, 103.64, 100.61, 68.21, 56.29, 55.60, 30.24, 30.08, 29.11, 29.06, 29.01, 28.86, 28.85, 25.72, 22.76; MS (ESI, m/z) 계산 분자량 $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{P}^+$ $[\text{M}]^+$ 555.30, 실측량 555.31.

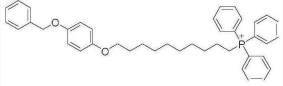
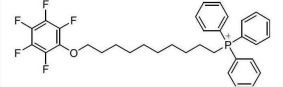
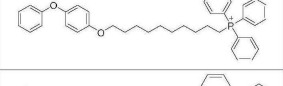
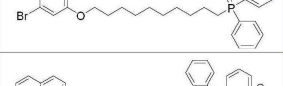
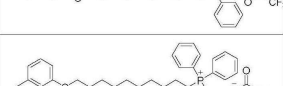
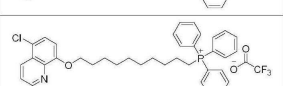
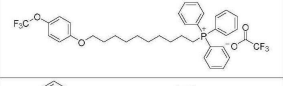
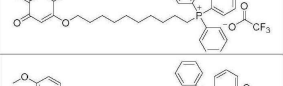
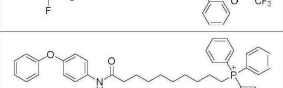
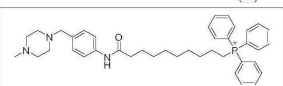
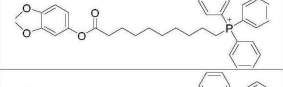
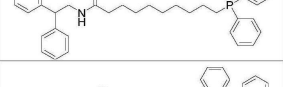
[0529] 8. 화합물 활성 분석결과

[0530] 본 발명의 표 1의 화합물들의 TRAP-1 억제 활성 분석 결과를 아래 표 2에 나타냈다. 구체적으로, SB-TM2 프로브를 활용한 형광 분극 분석결과(FP(TM-2)), HRE-GFP가 안정적으로 발현되도록 감염된 MIO-M1 세포를 이용한 저분자 화합물의 HIF1 α 억제활성을 세포수준에서 측정한 수치(HRE), 혈액암세포인 MV4-11에 대한 세포독성값, 및 자궁경부암세포인 HeLa 세포에 대한 세포독성값으로 각 수치는 IC50 (nM)이며, 종래 알려진 TRAP-1 억제제인 MitoQ와 비교한 활성은 괄호 안에 %로 나타냈다.

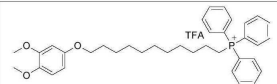
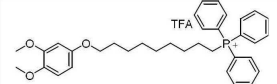
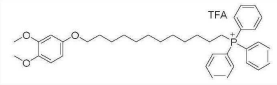
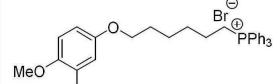
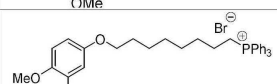
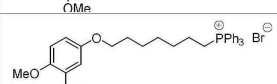
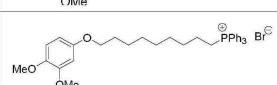
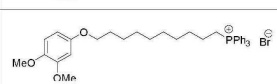
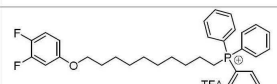
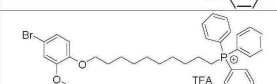
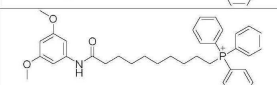
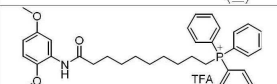
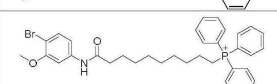
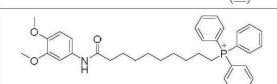
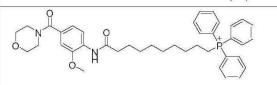
표 2

	약물	화학구조	FP (TM2)	HRE	MV4-11	HeLa
양의 대조군	MitoQ		590	458	117	2,671
1	DN20 7667		5,000	520	1,535	>20,000
2	DN20 7668		9,300	160 (2.68 배)	500	8,461
3	DN20 7669		7,800	310 (1.44 배)	593	>20,000
4	DN20 7670		3,800	180 (2.50 배)	674	5,303
5	DN20 7735		>10,000	>2,000	>2,000	>20,000
6	DN20 7736		>10,000	>2,000	1618	16,530
7	DN20 8140		>10,000	917	588	10,690
8	DN20 8141		>10,000	>2,000	1,646	17,670
9	DN20 8142		17,000	1,900	3,637	>20,000
10	DN20 8143		7,724	929	544	2,621 (1.2 배)
11	DN20 8144		8,984	1035	571	1,586 (1.98 배)
12	DN30 0281		201	345 (1.39 배)	314	1,658 (1.61 배)

[0532]

13	DN30 0282		243	406 (1.18 배)	273	2,233 (1.20 배)
14	DN30 0283		253	283 (1.69 배)	174 (1.11 배)	1,140 (2.34 배)
15	DN30 0284		218	317 (1.51 배)	203	1,104 (2.42 배)
16	DN30 0285		180 (1.03 배)	420 (1.14 배)	310	1,539 (1.74 배)
17	DN30 0409		169	457	165	1,703 (1.36 배)
18	DN30 0410		1,188	>2,000	>2,000	>10,000
19	DN30 0411		155	530	381	2,103 (1.10 배)
20	DN30 0412		175	494	282	1,333 (1.74 배)
21	DN30 0413		201	520	221	6,140
22	DN30 0414		189	338 (1.10 배)	216	1,365 (1.70 배)
23	DN30 0415		244	525	291	2,429
24	DN30 0416		4,741	>2,000	1,948	>10,000
25	DN30 0417		904	>2,000	>2,000	>10,000
26	DN30 0418		424	1,454	404	4,184
27	DN30 0419		3,324	>2,000	1,959	>10,000

[0533]

28	DN30 0733		1,443	302 (1.54 배)	176 (1.02 배)	2089 (1.50 배)
29	DN30 0734		3,362	422 (1.10 배)	240	4,435
30	DN30 0735		184 (2.01 배)	165 (2.81 배)	150 (1.20 배)	1,085 (2.89 배)
31	SJ- T170		>10,000	>2,000	485	9,630
32	SJ- T171		4,600	770	261	2,089 (1.2 배)
33	SJ- T172		17,600	1,200	355	6,161
34	SJ- T177		9,000	410 (1.1 배)	266	2,014 (1.25 배)
35	SJ- T178		1,700	310 (1.48 배)	151	1,250 (2 배)
36	DN30 0736		1,145	288 (1.61 배)	165 (1.09 배)	966 (3.25 배)
37	DN30 0737		782	342 (1.36 배)	240	1,804 (1.74 배)
38	DN30 0738		>10,000	1,044	421	6,837
39	DN30 0739		5,124	1,506	614	3,970
40	DN30 0740		3,194	983	473	2,992 (1.05 배)
41	DN30 0741		>10,000	>2,000	1,509	10,730
42	DN30 0742		>10,000	>2,000	>2,000	>20,000

[0534]

43	DN30 0743		>10,000	>2,000	>2,000	>20,000
44	DN30 1036		191 (1.96 배)	370 (1.1배)	100 (1.6배)	1,000 (3.1배)
45	DN30 1037		327 (1.15 배)	420 (Q:410)	140 (1.14배)	1,100 (2.83배)
46	DN30 1038		622 (1.84 배)	300 (1.37배)	90 (1.78배)	1,120 (2.79배)
47	DN30 1039		4,241	>2,000	2,500	>20,000
48	DN30 1040		8,404	>2,000	1,500	>20,000
49	DN30 1041		235 (1.60 배)	180 (2.28배)	79 (2배)	900 (3.47배)
50	DN30 1042		253 (1.48 배)	370 (1.1배)	86 (1.86배)	1,100 (2.84배)
51	DN30 1043		466	370 (1.1배)	100 (1.6배)	1,200 (2.6배)
52	DN30 1044		241 (1.56 배)	840	250	1400 (2.23배)

[0535]

[0537]

표 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물 중 DN207668을 비롯한 30개의 화합물 또는 이의 염은 종래 알려진 TRAP-1 억제제인 MitoQ보다 망막 신생혈관 형성 억제 효능 또는 암세포 사멸 효능이 더 뛰어났다. 특히, DN30736, DN301036, DN301041의 경우 HeLa 세포에 대한 사멸효과가 MitoQ보다 두드러지게 높은 것을 알 수 있다.