(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년08월21일
(11) 등록번호 10-1173510
(24) 등록일자 2012년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/06 (2006.01) *C07D 413/06* (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01) *C07D 419/06* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7003043
(22) 출원일자(국제) 2003년08월22일
심사청구일자 2008년08월20일
(85) 번역문제출일자 2005년02월23일
(65) 공개번호 10-2005-0083652
(43) 공개일자 2005년08월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/026367
(87) 국제공개번호 WO 2004/018478
국제공개일자 2004년03월04일
(30) 우선권주장
10/402,004 2003년03월28일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO1999067252 A1
US20020156110 A1
WO2001092255 A1
WO2001064650 A1

(73) 특허권자
슬로안-케테링인스티튜트퍼캔서리서치
미합중국,뉴욕10021,뉴욕,요크애버뉴1275
(72) 발명자
다니쉐프스키, 사무엘 제이.
미국, 뉴저지 07631, 잉글우드, 브레이톤 스트리트 22
리브킨, 알렉세이
미국, 뉴저지 07030, 호보켄, 아파트. #1609, 파크애버뉴 77
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강명구, 최홍걸

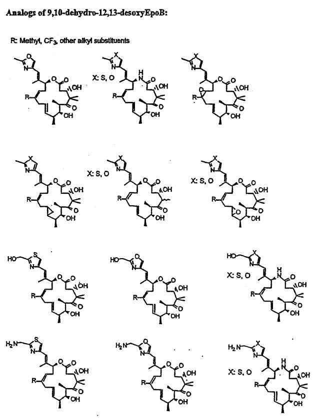
전체 청구항 수 : 총 70 항 심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **에포틸론, 이의 중간물질과 유사체의 합성 및 이들의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I 화합물을 제시한다: 본원에 기술된 부류와 하위부류의 화합물. 또한, 본 발명은 화학식 I 화합물을 함유하는 제약학적 조성물 및 화학식 I 화합물을 투여하여 암을 치료하는 방법을 제시한다.

대 표 도 - 도7



(72) 발명자

요시무라,후미히코

일본, 사포로, 키타-구, 16-1-1008 키타 12-조 니쉬4-초메

가바르다 오르테가, 아나 에스테르

미국, 메사추세츠 02215, 보스톤, 아파트. #15, 파크드라이브 95

조, 영신

미국, 뉴욕 10028, 뉴욕, 이스트 81 스트리트 504,아파트. 1비.

추, 팅-차오

미국, 뉴저지 07652, 파라무스, 밀 런 599

돈짐, 후아진

미국, 뉴욕 10021, 뉴욕, 이스트 62 스트리트 344,아파트. 04

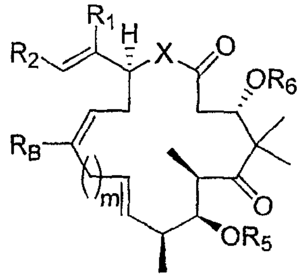
(30) 우선권주장

10/435,408	2003년05월09일	미국(US)
60/405,823	2002년08월23일	미국(US)
60/408,589	2002년09월06일	미국(US)
60/423,129	2002년11월01일	미국(US)
60/456,159	2003년03월20일	미국(US)
60/496,741	2003년08월21일	미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

아래 화학식의 화합물:



R_1은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_2는 C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이며, 이들은 각각 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, C_{1-20}알콕시, C_{6-10}아릴옥시, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알콕시, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴옥시, C_{1-20}알킬티오, C_{6-10}아릴티오, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알킬티오, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴티오, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(O)R_x$, $-CO_2(R_x)$, $-CON(R_x)_2$, $-OC(O)R_x$, $-OCO_2R_x$, $-OCON(R_x)_2$, $-N(R_x)_2$, $-S(O)_2R_x$, 및 $-NR_x(CO)R_x$로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각 경우에 R_x는 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬을 포함하며;

R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

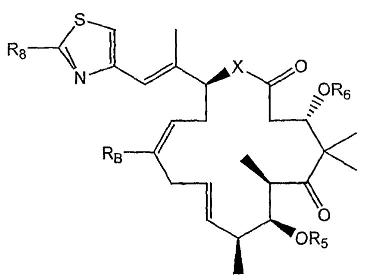
R_B는 각 경우에 독립적으로 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나 이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴이고; 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 선형이나 분지된, 환형이나 비환형, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터

선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, C_{6-10}아릴C_{2-20}알케닐, C_{6-10}아릴C_{2-20}알키닐, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알케닐 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알키닐이고;

m은 1임.

청구항 2

아래 화학식의 화합물 또는 이들의 제약학적으로 수용가능한 염:



X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

R_B는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나 이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴이고; 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 선형이나 분지된, 환형이나 비환형, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, C_{6-10}아릴C_{2-20}알케닐, C_{6-10}아릴C_{2-20}알키닐, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알케닐 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알키닐이고;

R_8은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR_9$; $-SR_9$; $-N(R_9)_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-(CV_2)_nOR_9$; $-(CV_2)_nN(R_9)_2$; $-(CV_2)_nSR_9$; $-(C=O)R_9$; $-O(C=O)R_9$; $-(C=O)OR_9$; $-O(C=O)OR_9$; $-NH(C=O)R_9$; $-NH(C=O)OR_9$; $-(C=O)NHR_9$; 또는 할로겐, $-OR_9$; $-SR_9$; $-N(R_9)_2$; $-(CV_2)_nOR_9$; $-(CV_2)_nN(R_9)_2$; $-(CV_2)_nSR_9$; $-(C=O)R_9$; $-O(C=O)R_9$; $-(C=O)OR_9$; $-O(C=O)OR_9$; $-NH(C=O)R_9$; $-NH(C=O)OR_9$; $-(C=O)NHR_9$ 중에서 하나이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개

의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이고;

각 경우에 R_9는 독립적으로 수소; 보호기; 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리이고;

각 경우에 V는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 티오, 아미노, C_{1-20}알킬아미노, 또는 보호된 하이드록실, 티오 또는 아미노이고;

각 경우에 n은 독립적으로 0-10임.

청구항 3

제 2 항에 있어서, R_B는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, R_B는 $-CF_3$인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 2 항에 있어서, R_8은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

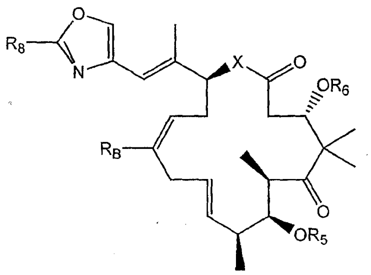
제 2 항에 있어서, R_8은 $-CH_2OH$인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 2 항에 있어서, R_8은 $-CH_2NH_2$인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

아래 화학식의 화합물 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염:



X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

R_B는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나 이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족,

S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴이고; 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 선형이나 분지된, 환형이나 비환형, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, C_{6-10}아릴C_{2-20}알케닐, C_{6-10}아릴C_{2-20}알키닐, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알케닐 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알키닐이고;

R_8은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR_9$; $-SR_9$; $-N(R_9)_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-(CV_2)_nOR_9$; $-(CV_2)_nN(R_9)_2$; $-(CV_2)_nSR_9$; $-(C{=}O)R_9$; $-O(C{=}O)R_9$; $-(C{=}O)OR_9$; $-O(C{=}O)OR_9$; $-NH(C{=}O)R_9$; $-NH(C{=}O)OR_9$; $-(C{=}O)NHR_9$; 또는 할로겐, $-OR_9$; $-SR_9$; $-N(R_9)_2$; $-(CV_2)_nOR_9$; $-(CV_2)_nN(R_9)_2$; $-(CV_2)_nSR_9$; $-(C{=}O)R_9$; $-O(C{=}O)R_9$; $-(C{=}O)OR_9$; $-O(C{=}O)OR_9$; $-NH(C{=}O)R_9$; $-NH(C{=}O)OR_9$; $-(C{=}O)NHR_9$ 중에서 하나이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이고;

각 경우에 R_9는 독립적으로 수소; 보호기; 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리이고;

각 경우에 V는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 티오, 아미노, C_{1-20}알킬아미노, 또는 보호된 하이드록실, 티오 또는 아미노이고;

각 경우에 n은 독립적으로 0-10임.

청구항 9

제 8 항에 있어서, R_B는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제 8 항에 있어서, R_B는 $-CF_3$인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 8 항에 있어서, R_8은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 8 항에 있어서, R_8은 $-CH_2OH$인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제 8 항에 있어서, R_8은 $-CH_2NH_2$인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

R_1은 C_{1-6} 알킬이고;

R_2는 C_{3-14} 헤테로아릴이고;

R_5 및 R_6은 서로 독립적으로 수소이며;

X는 O이고;

R_B는 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20} 지방족인 것을 특징으로 하는,

화합물 또는 이들의 제약학적으로 수용가능한 염.

청구항 15

제 14 항에 있어서, R_1은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

제 14 항에 있어서, R_2는 5 내지 10개 고리 원자를 보유하는 환형 방향족 라디칼이며, 여기서 하나의 고리 원자는 S, O, 및 N에서 선택되고; 하나의 고리 원자는 S, O, 및 N에서 독립적으로 선택되는 추가의 헤테로원자이며; 나머지 고리 원자들은 탄소이며, 상기 라디칼은 고리 원자를 통하여 분자의 나머지에 결합되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, R_2는 이속사졸릴인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 이속사졸릴기는 C_{1-20} 지방족 부분(moiety)으로 치환됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 이속사졸릴기는 C_{1-4} 알킬기로 치환됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 이속사졸릴기는 메틸기로 치환됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21

제 14 항에 있어서, R_B는 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된 선형이나 분지된 C_{1-6} 지방족임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 22

제 21 항에 있어서, R_B는 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된 메틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 23

제 22 항에 있어서, R_B는 메틸임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 24

제 22 항에 있어서, 할로겐은 불소임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 25

제 24 항에 있어서, R_B는 CF_3임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 26

제 14 항에 있어서, R_1은 메틸이고, R_2는 이속사졸릴이고, R_B는 CF_3임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

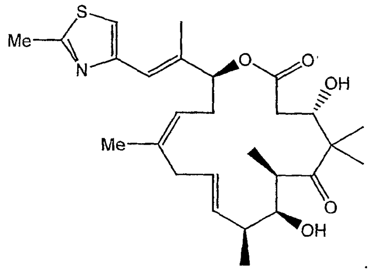
삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

아래의 화학식 화합물:



청구항 35

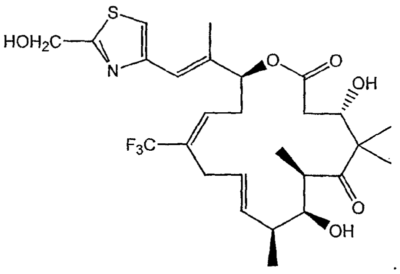
삭제

청구항 36

삭제

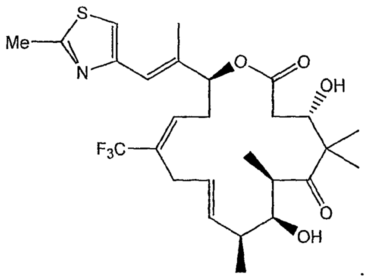
청구항 37

아래의 화학식 화합물:



청구항 38

아래의 화학식 화합물:



청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

제 1 - 26, 34, 37 및 38 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약학적으로 수용가능한 부형제를 함유하는, 종양 성장 및 종양 전이 중 적어도 하나의 저해(inhibiting)를 위한 제약학적 조성물.

청구항 46

제 45 항에 있어서, 크레모포아(cremophor)를 추가로 함유하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 47

제 45 항에 있어서, 크레모포아(cremophor)와 에탄올을 추가로 함유하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 48

제 45 항에 있어서, 화합물은 1:1 크레모포아/EtOH에 현탁되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 49

삭제

청구항 50

다음을 포함하는, 종양 성장 및 종양 전이 중 적어도 하나의 저해(inhibiting)를 위한 제약학적 조성물:

제 1 - 26, 34, 37 및 38 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이들의 제약학적으로 수용가능한 염의 치료 효과량; 및

제약학적으로 수용가능한 담체 또는 희석제,

여기서, 상기 화합물의 치료 효과량은 개체의 체량 kg당 0.001 내지 40 mg 화합물임.

청구항 51

제 1 - 26, 34, 37 및 38 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하며, 상기 화합물은 다중약물 내성 세포의 성장을 저해하는 효과량으로 제공되는, 종양 성장 및 종양 전이 중 적어도 하나의 저해를 위한 약물 제조용 제약학적 조성물.

청구항 52

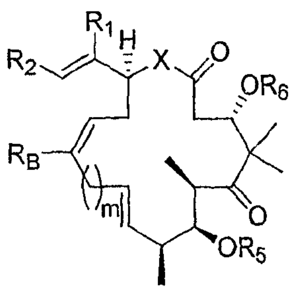
제 51 항에 있어서, 종양 성장 및 종양 전이 중 적어도 하나를 저해하기에 효과적인 상기 화합물의 용량은 개체의 체량 kg당 0.001 내지 40 mg 화합물임을 특징으로 하는, 제약학적 조성물.

청구항 53

제 51 항에 있어서, 종양 성장 및 종양 전이 중 적어도 하나를 저해하기에 효과적인 상기 화합물의 용량은 개체의 체량 kg당 0.1 내지 25 mg 화합물임을 특징으로 하는, 제약학적 조성물.

청구항 54

아래의 화학식 화합물을 제조하는 방법에 있어서,



R_1은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_2는 C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이며, 이들은 각각 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, C_{1-20}알콕시, C_{6-10}아릴옥시, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는

C_{1-20}헤테로알콕시, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴옥시, C_{1-20}알킬티오, C_{6-10}아릴티오, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알킬티오, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴티오, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(O)R_x$, $-CO_2(R_x)$, $-CON(R_x)_2$, $-OC(O)R_x$, $-OCO_2R_x$, $-OCON(R_x)_2$, $-N(R_x)_2$, $-S(O)_2R_x$, 및 $-NR_x(CO)R_x$로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각 경우에 R_x는 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬을 포함하며;

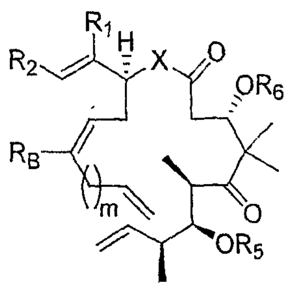
R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_B는 각 경우에 독립적으로 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나 이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴이고; 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 선형이나 분지된, 환형이나 비환형, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, C_{6-10}아릴C_{2-20}알케닐, C_{6-10}아릴C_{2-20}알키닐, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알케닐 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알키닐이고;

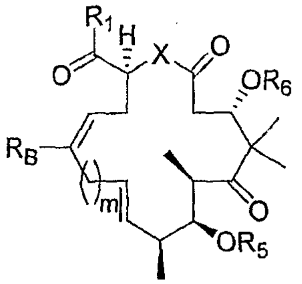
m은 1이며,

아래의 화학식 화합물을 고리닫힘 상호형성 반응(ring closing metathesis) 조건에 적용하는 것을 특징으로 하는 방법:



청구항 55

아래의 화학식 화합물을 제조하는 방법에 있어서,



R_1은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_2는 C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이며, 이들은 각각 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, C_{1-20}알콕시, C_{6-10}아릴옥시, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알콕시, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴옥시, C_{1-20}알킬티오, C_{6-10}아릴티오, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알킬티오, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴티오, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(O)R_x$, $-CO_2(R_x)$, $-CON(R_x)_2$, $-OC(O)R_x$, $-OCO_2R_x$, $-OCON(R_x)_2$, $-N(R_x)_2$, $-S(O)_2R_x$, 및 $-NR_x(CO)R_x$로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각 경우에 R_x는 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬을 포함하며;

R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

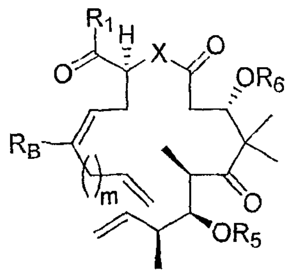
X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_B는 각 경우에 독립적으로 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나 이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴이고; 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 선형이나 분지된, 환형이나 비환형, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, C_{6-10}아릴C_{2-20}알케닐, C_{6-10}아릴

C_{2-20}알키닐, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알케닐 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알키닐이고;

m은 1이며,

아래의 화학식 화합물을 고리닫힘 상호형성 반응(ring closing metathesis) 조건에 적용하는 것을 특징으로 하는 방법:



청구항 56

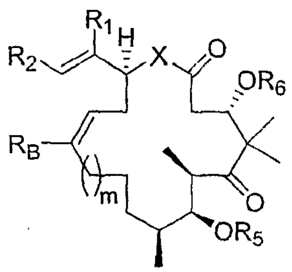
제 54 항에 있어서, 고리닫힘 상호형성 반응의 조건에는 그루브 촉매(Grubbs 촉매)가 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57

제 56 항에 있어서, 그루브 촉매는 트리사이클로헥실포스핀[1,3-bis(2,4,6-트리메틸페닐)-4,5-디하이드로이미다졸-2-일리덴][벤질리덴]루테늄(IV) 클로라이드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58

아래의 화학식 화합물을 제조하는 방법에 있어서,



R_1은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_2는 C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이며, 이들은 각각 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, C_{1-20}알콕시, C_{6-10}아릴옥시, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알콕시, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴옥시, C_{1-20}알킬티오, C_{6-10}아릴티오, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알킬티오, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴티

오, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(O)R_x$, $-CO_2(R_x)$, $-CON(R_x)_2$, $-OC(O)R_x$, $-OCO_2R_x$, $-OCON(R_x)_2$, $-N(R_x)_2$, $-S(O)_2R_x$, 및 $-NR_x(CO)R_x$로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각 경우에 R_x는 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬을 포함하며;

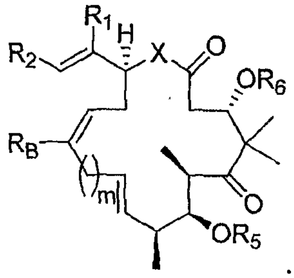
R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_B는 각 경우에 독립적으로 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나 이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴이고; 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 선형이나 분지된, 환형이나 비환형, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, C_{6-10}아릴C_{2-20}알케닐, C_{6-10}아릴C_{2-20}알키닐, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알케닐 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알키닐이고;

m은 1이며,

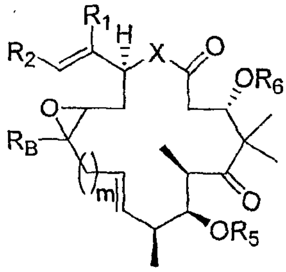
아래의 화학식 화합물을 환원시키는 것을 특징으로 하는 방법:



.

청구항 59

아래의 화학식 화합물을 제조하는 방법에 있어서,



R_1은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_2는 C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이며, 이들은 각각 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, C_{1-20}알콕시, C_{6-10}아릴옥시, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알콕시, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴옥시, C_{1-20}알킬티오, C_{6-10}아릴티오, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알킬티오, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴티오, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(O)R_x$, $-CO_2(R_x)$, $-CON(R_x)_2$, $-OC(O)R_x$, $-OCO_2R_x$, $-OCON(R_x)_2$, $-N(R_x)_2$, $-S(O)_2R_x$, 및 $-NR_x(CO)R_x$로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각 경우에 R_x는 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬을 포함하며;

R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

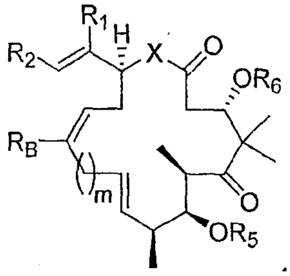
X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_B는 각 경우에 독립적으로 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나 이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴이고; 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 선형이나 분지된, 환형이나 비환형, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, C_{6-10}아릴C_{2-20}알케닐, C_{6-10}아릴

C_{2-20}알키닐, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알케닐 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알키닐이고;

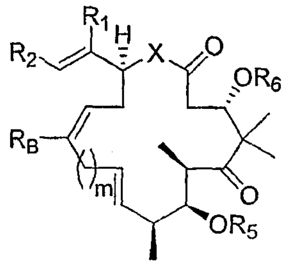
m은 1이며,

아래의 화학식 화합물을 산화시키는 것을 특징으로 하는 방법:



청구항 60

아래의 화학식 화합물을 제조하는 방법에 있어서,



R_1은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_2는 C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이며, 이들은 각각 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, C_{1-20}알콕시, C_{6-10}아릴옥시, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알콕시, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴옥시, C_{1-20}알킬티오, C_{6-10}아릴티오, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알킬티오, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴티오, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(O)R_x$, $-CO_2(R_x)$, $-CON(R_x)_2$, $-OC(O)R_x$, $-OCO_2R_x$, $-OCON(R_x)_2$, $-N(R_x)_2$, $-S(O)_2R_x$, 및 $-NR_x(CO)R_x$로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각 경우에 R_x는 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬을 포함하며;

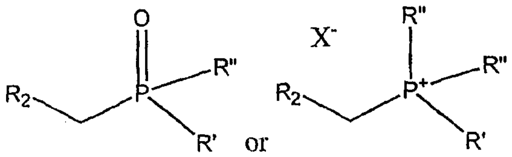
R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_B는 각 경우에 독립적으로 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나 이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴이고; 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 선형이나 분지된, 환형이나 비환형, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, C_{6-10}아릴C_{2-20}알케닐, C_{6-10}아릴 C_{2-20}알키닐, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알케닐 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20} 알키닐이고;

m은 1이며,

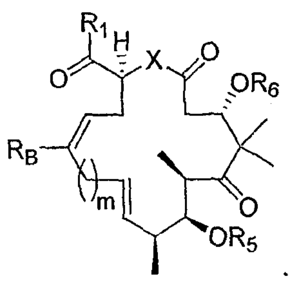
하기 구조식을 보유하는 포스핀 옥사이드 또는 위티그(wittig) 시약을



여기서, R'과 R"는 독립적으로 C_{1-8} 선형이나 분지된 사슬 알킬, 또는 페닐, C_{6-10}아릴, C_{1-20}알콕시 또는 C_{6-10}아릴옥시이고;

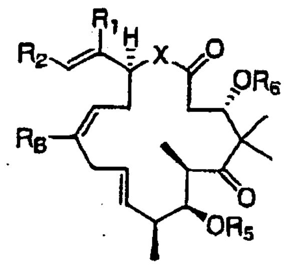
X는 염화물 또는 브롬화물과 같은 반대이온임,

상기 구조식을 보유하는 케톤으로 축합하는 것을 특징으로 하는 방법.



청구항 61

아래의 화학식 화합물:



R_1은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_2는 C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이며, 이들은 각각 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬, C_{1-20}알콕시, C_{6-10}아릴옥시, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알콕시, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴옥시, C_{1-20}알킬티오, C_{6-10}아릴티오, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로알킬티오, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴티오, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-C(O)R_x$, $-CO_2(R_x)$, $-CON(R_x)_2$, $-OC(O)R_x$, $-OCO_2R_x$, $-OCON(R_x)_2$, $-N(R_x)_2$, $-S(O)_2R_x$, 및 $-NR_x(CO)R_x$로 선택적으로 치환될 수 있으며, 여기서 각 경우에 R_x는 독립적으로 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬을 포함하며;

R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고;

X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_B는 각 경우에 독립적으로 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나 이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴이고; 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 선형이나 분지된, 환형이나 비환형, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬, C_{6-10}아릴C_{2-20}알케닐, C_{6-10}아릴C_{2-20}알키닐, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-}

$_{20}$알킬, 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20}알케닐 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{2-20} 알키닐임.

청구항 62

제 61 항에 있어서, R_5가 수소이고, R_6이 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 63

제 61 항에 있어서, R_B는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 64

제 61 항에 있어서, R_B는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 65

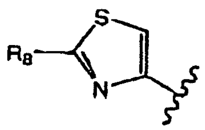
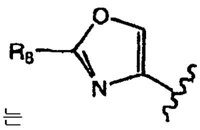
제 61 항에 있어서, R_B는 $-CF_3$인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 66

제 61 항 내지 65 항 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 67

제 66 항에 있어서, R_2는 아래의 화학식이며


또는


R_8은 독립적으로 수소, 할로겐, $-OR_9$; $-SR_9$; $-N(R_9)_2$; $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$; $-(CV_2)_nOR_9$; $-(CV_2)_nN(R_9)_2$; $-(CV_2)_nSR_9$; $-(C=O)R_9$; $-O(C=O)R_9$; $-(C=O)OR_9$; $-O(C=O)OR_9$; $-NH(C=O)R_9$; $-NH(C=O)OR_9$; $-(C=O)NHR_9$; 또는 할로겐, $-OR_9$; $-SR_9$; $-N(R_9)_2$; $-(CV_2)_nOR_9$; $-(CV_2)_nN(R_9)_2$; $-(CV_2)_nSR_9$; $-(C=O)R_9$; $-O(C=O)R_9$; $-(C=O)OR_9$; $-O(C=O)OR_9$; $-NH(C=O)R_9$; $-NH(C=O)OR_9$; $-(C=O)NHR_9$ 중에서 하나이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리, C_{6-10}아릴C_{1-20}알킬 또는 헤테로아릴 부분이 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴C_{1-20}알킬이고;

각 경우에 R_9는 독립적으로 수소; 보호기; 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, C_{1-20}지방족, S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20}헤테로지방족, C_{6-10}아릴 또는 S, O, 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 C_{3-14}헤테로아릴 고리이고;

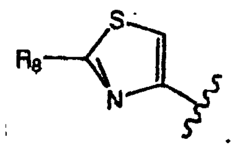
각 경우에 V는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록실, 티오, 아미노, C_{1-20}알킬아미노, 또는 보호된 하이드록실, 티오 또는 아미노이고;

각 경우에 n은 독립적으로 0-10임을 특징으로 하는,

화합물 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염.

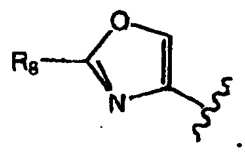
청구항 68

제 67 항에 있어서, R_2는 아래의 화학식임을 특징으로 하는 화합물:



청구항 69

제 67 항에 있어서, R_2는 아래의 화학식임을 특징으로 하는 화합물:



청구항 70

제 67 항에 있어서, R_8은 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 71

제 67 항에 있어서, R_8은 $-CH_2OH$인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 72

제 67 항에 있어서, X는 O인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 73

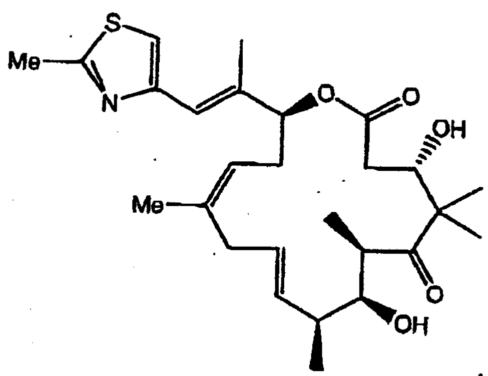
제 67 항에 있어서, X는 NH인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 74

제 67 항에 따른 분리된 화합물.

청구항 75

아래의 화학식 화합물;

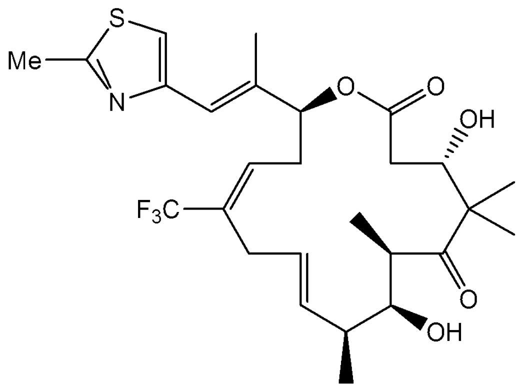


청구항 76

제 75 항에 따른 분리된 화합물.

청구항 77

아래의 화학식 화합물:



.

청구항 78

제 77 항에 따른 분리된 화합물.

청구항 79

제 67 항에 따른 화합물 및 제약학적으로 수용가능한 부형제를 포함하는, 암의 예방 및 치료 중 적어도 하나를 위한 제약학적 조성물.

청구항 80

제 79 항에 있어서, 크레모포어(cremophor)를 추가로 함유하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 81

제 79 항에 있어서, 에탄올을 추가로 함유하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 82

암의 예방 및 치료 중 적어도 하나를 위한 제 79 항에 따른 제약학적 조성물.

청구항 83

암의 예방 및 치료 중 적어도 하나를 위하여 사용되는 제 82 항에 따른 제약학적 조성물.

청구항 84

제 67 항에 따른 화합물을 포함하는, 암의 예방 및 치료 중 적어도 하나를 위한 약물의 제조에 사용되는 제약학적 조성물.

청구항 85

제 84 항에 있어서, 종양 성장 및 종양 전이 중 적어도 하나를 저해하기 위한 약물의 제조에 사용되는 제약학적 조성물.

청구항 86

제 84 항에 있어서, 다중약물 내성 암 세포를 포함하는 암을 치료하기 위한 약물의 제조에 사용되는 제약학적 조성물.

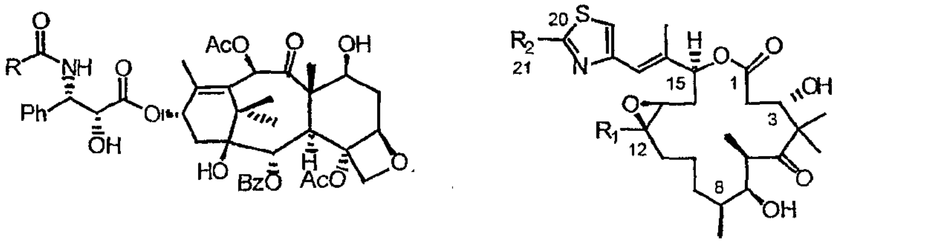
명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명에서는 암에 유효한 화합물, 이런 화합물을 함유하는 제약학적 조성물 및 이런 화합물을 투여하여 암을 치료하는 방법을 제시한다.

배 경 기 술

[0002] 에포틸론(Epothilone) A 와 B(화학식 1의 2a 및 2b)는 셀룰로오스를 분해하는 미코박테리움, 소라기니움 셀로로슘(*Sorangium cellulosum*)으로부터 분리되는 자연 생성되는 세포독성 매크롤라이드(macrolides)이다(Hal. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1996, 35, 1567and J Antibiot. 1996, 49, 560℃. 이들의 화학적 구조가 상당히 다양함에도 불구하고, 에포틸론 A와 B는 튜블린 중합 반응과 마이크로 튜브 어셈블리의 안정화를 통하여 종양 세포 생장 저해에 관여하는 파클리탁셀(Taxol)과 동일한 작용 기전을 공유한다(Bollag et al. Cancer Res. 1995, 55, 2325). 화학 요법제로써 의심의 여지가 없는 임상적 가치에도 불구하고, Taxol은 이상적인 약물과는 거리가 있다. 탁솔의 최저 물 용해도는 크레모포어(Cremophores)와 같은 자체적으로 위험하고 취급 문제를 가지는 것과 같은 조성 비이클에 대해 의존해야한다(Essayan et al.J. Allergy Clin. Immunol. 1996, 97, 42). 또한, 탁솔은 다제약제내성(multiple drug resistance(MDR))을 통하여 비활성화되기 쉽다(Giannakakou et al. J. iol. Chem. 1997,272, 17118). 그러나, 에포틸론 A 및 B는 MDR 종양 세포에 대해 상당한 효력을 보유하는 것으로 설명되고 있다(Kowalski et al. Mol. Biol. Cell 1995, 6, 2137). 또한, 파클리탁셀과 비교하였을 때, 용해도의 증가는 에포틸론 제제화에 유용할 수도 있을 것이다. 자연 생성 화합물인 에포틸론 B(화학식 1에서 2b, EpoB)은 자연 생성물 에포틸론 계통 중에서 효능이 있기는 하지만 적어도 이종이식(xenograft) 생쥐에서 염려스러울 정도의 치료요법 지수를 가진다(Su et al. Angew. Chem. Int. Ed.Engl. 1997, 36, 1093; Harris et al. J Org. Chem. 1999, 64,8434).



1a R = Ph, Paclitaxel (Taxol)
1b R = *t*-Bu, Docetaxel (Taxotere)

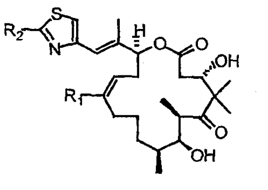
2a R_1 = H, R_2 = CH_3, Epothilone A (EpoA)
2b R_1 = CH_3, R_2 = CH_3, Epothilone B (EpoB)
2c R_1 = H, R_2 = CH_2OH, Epothilone E (EpoE)
2d R_1 = CH_3, R_2 = CH_2OH, Epothilone F (EpoF)

[0003]

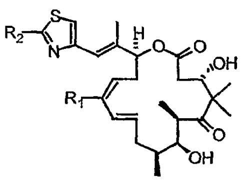
[0004] 반응식 1

[0005] 톡소이드 및 에포틸론

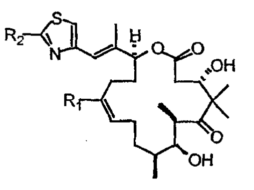
[0006] EpoB의 제한적인 치료 지수로 인하여, 다른 에포틸론 유사체, 특히, 12,13-데스옥시에포틸론에 대해 치료요법 지수를 개선할 수 있는 지에 대해 조사하였다(U. S. Patent No.: 6,242,469; 6,284,781; 6,300,355; 6,369,234; 6,204,388; 6,316,630; 각 참고자료로 첨부함). 다양한 생쥐 모델에서 실시한 *in vivo* 실험에서 12,13-데스옥시에포틸론 B(화학식 2에서 3b, dEpoB)는 이형이식 생쥐에서 다양한 감응성 및 내성 사람 종양에 대해 치료 효과를 가지는 것으로 나타났다(Chou et al.Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1998, 95, 9642, 15798). 최근에 다른 항암제에 비하여 이들 데스옥시에포틸론의 치료요법적 우수성은 비교 연구를 통하여 결론적으로 확인된 바 있다(Chou et al.Proc. Natl.Acad. Sci. U. S. A. 2001, 98, 8113). 이와 같은 *in vivo* 인상적인 프로파일로 인하여, dEpoB는 개에서 독성 평가를 통하여 두각을 나타내었고, 현재는 항암 약물로 인체에 시험되고 있다.



3a $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, Desoxyepothilone A (dEpoA)
3b $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_3$, Desoxyepothilone B (dEpoB)
3c $R_1 = H$, $R_2 = CH_2OH$, Desoxyepothilone E (dEpoE)
3d $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2OH$, Desoxyepothilone F (dEpoF)
3e $R_1 = H$, $R_2 = NH_2$, Desmethylamino-dEpoA (dadEpoA)
3f $R_1 = CH_3$, $R_2 = NH_2$, Desmethylamino-dEpoB (dadEpoB)
3g $R_1 = CH_2F$, $R_2 = CH_3$, 26-Fluoro-dEpoB
3h $R_1 = CF_3$, $R_2 = CH_3$, 26-TRifluoro-dEpoB



4a $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, Dehydro-dEpoA (ddEpoA)
4b $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_3$, Dehydro-dEpoB (ddEpoB)
4c $R_1 = H$, $R_2 = CH_2OH$, *Dehydro-dEpoE (ddEpoE)*
4d $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2OH$, Dehydro-dEpoF (ddEpoF)
4e $R_1 = H$, $R_2 = NH_2$, Desmethylamino-ddEpoA
4f $R_1 = CH_3$, $R_2 = NH_2$, Desmethylamino-ddEpoB
4g $R_1 = CH_2F$, $R_2 = CH_3$, *26-Fluoro-ddEpoB*
4h $R_1 = CF_3$, $R_2 = CH_3$, 26-TRifluoro-ddEpoB



5a $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, iso-dEpoA
5b $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_3$, iso-dEpoB
5c $R_1 = H$, $R_2 = CH_2OH$, iso-dEpoE
5d $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_2OH$, iso-dEpoF (ddEpoF)
5e $R_1 = H$, $R_2 = NH_2$, Desmethylamino-iso-dEpoA
5f $R_1 = CH_3$, $R_2 = NH_2$, Desmethylamino-iso-dEpoB

[0007]

[0008] 반응식 2

[0009] 다양한 데스옥시에포틸론 유사체

[0010] 12,13-데스옥시에포틸론의 유망한 치료요법적 이용성에 비추어, 기존의 에, 데스옥시에포틸론 및 이의 유사체뿐만 아니라 신규한 유사체 합성을 위한 추가적인 합성 방법 및 추가 유사체에 대해 조사하는 것이 바람직하다. 특히, 이 화합물 종류 치료요법적 활용성에 관심이 있다면, 임상 시도 및 대량 생산을 위해 상기에서 설명하는 임의 에포틸론 또는 데스옥시에포틸론 상당량 제공하는 방법을 개발하는 것도 바람직할 것이다.

발명의 상세한 설명

[0088] **정의**

[0089] 본 발명의 특정 화합물 및 특정 기능기의 정의는 아래에 좀더 상세하게 기술한다. 본 발명에서 화학적 성분은 Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75 th Ed., inside 18 cover에 따라 인지하고, 특수한 기능기는 본 명세서에서 총괄적으로 정의한다. 또한, 특수한 기능 부분과 반응성을 비롯하여 유기 화학의 일반적 원리는 “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999에서 기술한다. 더 나아가, 당업자가 인지하는 바와 같이 본 명세서에 기술된 합성 방법에서는 다양한 보호기를 활용한다. 본 명세서에서 “보호기”는 특정 기능 부분, 예를 들면 O, S 또는 N을 일시적으로 차단하여 다중기능기 화합물에서 다른 반응 부위에서 반응이 진행될 수 있도록 함을 의미한다. 바람직한 구체예에서, 보호기는 높은 수율로 선택적으로 반응하여 예정된 반응에 안정적인 보호된 기질을 제공한다; 보호기는 높은 수율로 용이하게 선택적으로 제거되고, 적절하게는 다른 기능기를 공격하지 않는 비-독성 시제(試劑)이어야 한다; 보호기는 쉽게 분리가능한 유도체를 형성한다(적절하게는 새로운 입체생성 중심의 발생없이); 보호기는 최소한의 부가적 기능성을 보유하여 더 이상의 반응 부위를 회피한다. 본원에서 밝힌 바와 같이, 산소, 황, 질소, 탄소 보호기를 활용할 수 있다. 본 명세서에서 전형적인 보호기를 상술하긴 하지만, 본 발명은 이들 보호기에 한정되지 않는다; 오히려, 다양한 다른 등가의 보호기를 상기 기준으로 인지하고 본 발명에 활용할 수 있다. 또한, 다양한 보호기는 “Protective Groups in Organic Synthesis” Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York:1999에서 기술한다.

[0090] 본 발명의 화합물은 다양한 치환체 또는 기능 부분으로 치환할 수 있다. 일반적으로, “임으로”라는 용어가 선행하는 지와 치환체가 본 발명의 화학식에 포함되는 지에 상관없이 “치환된”은 일정한 구조에서 수소 라디칼의 명시된 치환체 라디칼로의 치환을 의미한다. 일정한 구조에서 하나이상의 위치가 명시된 기능기에서 선택된 한가지이상의 치환체로 치환되는 경우에, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 명세서에서 “치환된”은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환체를 포괄한다. 광의(廣義)에서 허용가능한 치환체에는 유기 화합물의 비환형과 환형, 분지되고 분지되지 않은, 탄소환형과 헤테로환형, 방향족과 비방향족 치환체가 포함된다. 본 발명에서, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 결합가(valency)를 충족하는 본원에 기술된 유기 화합물의 임의의 허용가능한 치환체를 보유한다. 하지만, 본 발명은 유기 화합물의 허용가능한 치환체에 한정되지 않는다. 적절하게는, 본 발명에서 제안된 치환체와 변수의 조합은 암의 치료에 유용한 안정적인 화합물의 형성을 결과한다. 본 명세서 “안정적”은 제조가 가능하고 탐지되는 충분한 시간동안, 적절하게는 본원에 상술된 목적에 유용한 충분한 시간동안 화합물의 완전성을 유지할 만큼 충분한 안정성을 보유하는 화합물을 의미한다.

[0091] 본 명세서에서 “지방족”에는 포화되거나 불포화된, 직쇄(즉, 분지되지 않은), 분지된, 환형 또는 폴리환형 지

방족 탄화수소가 포함되는데, 이들은 한가지이상의 기능기로 임의로 치환된다. 당업자가 인지하는 바와 같이, “지방족”에는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 따라서, 본 명세서에서 “알킬”에는 직쇄, 분지된 또는 환형 알킬기가 포함된다. 다른 일반적 용어, 예를 들면“알케닐”, “알키닐”등에 유사한 규칙이 적용된다. 본 명세서에서 “알킬”, “알케닐”, “알키닐” 등은 치환된 기능기와 치환되지 않은 기능기를 포괄한다. 특정 구체예에서, “저급 알킬”은 1-6개 탄소 원자를 보유하는 이들 알킬기(환형, 비환형, 치환된, 치환되지 않은, 분지된 또는 분지되지 않은)를 의미한다.

[0092] 특정 구체예에서, 알킬, 알케닐, 알키닐 기능기는 1-20개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 다른 특정 구체예에서, 알킬, 알케닐, 알키닐 기능기는 1-10개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서, 알킬, 알케닐, 알키닐 기능기는 1-8개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서, 알킬, 알케닐, 알키닐 기능기는 1-6개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서, 알킬, 알케닐, 알키닐 기능기는 1-4개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 따라서, 지방족 기능기에는 예로써 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 사이클로프로필, $-CH_2$-사이클로프로필, 알릴, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 사이클로부틸, $-CH_2$-사이클로부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소펜틸, *tert*-펜틸, 사이클로펜틸, $-CH_2$-사이클로펜틸-n, n-헥실, sec-헥실, 사이클로헥실, $-CH_2$-사이클로헥실 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않고, 이들은 한가지이상의 치환체를 보유할 수 있다. 알케닐기에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 대표적인 알키닐기에는 에티닐, 2-프로페닐(프로파르길), 1-프로페닐 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0093] 본 명세서에서 “알콕시” 또는 “티오알킬”은 산소 원자 또는 황 원자를 통하여 모체 분자 부분에 부착된 앞서 정의한 알킬기를 의미한다. 특정 구체예에서, 알킬기는 1-20개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 다른 특정 구체예에서, 알킬기는 1-10개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서, 알킬기는 1-8개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서, 알킬기는 1-6개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서, 알킬기는 1-4개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 전형적인 알콕시에는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, *tert*-부톡시, 네오펜톡시, n-헥속시가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 전형적인 티오알킬에는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, n-부틸티오 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0094] “알킬아미노”는 구조 NHR'(R'은 앞서 정의한 알킬이다)를 보유하는 기능기를 의미한다. 특정 구체예에서, 알킬기는 1-20개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 다른 특정 구체예에서, 알킬기는 1-10개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서 알킬기는 1-8개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서, 알킬기는 1-8개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서, 알킬기는 1-6개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 또 다른 특정 구체예에서, 알킬기는 1-4개 지방족 탄소 원자를 보유한다. 전형적인 알킬아미노에는 메틸아미노, 에틸아미노, 이소-프로필아미노 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0095] 본 발명에 따른 화합물의 전술한 지방족(및 다른) 부분의 일부 전형적인 치환체에는 지방족; 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아릴알킬; 헤테로아릴알킬; 알콕시; 아릴옥시; 헤테로알콕시; 헤테로아릴옥시; 알킬티오; 아릴티오; 헤테로알킬티오; 헤테로아릴티오; F; Cl; Br; I; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CHCl_2$; $-CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; CH_2NH_2; $-CH_2SO_2CH_3$; $-C(O)R_x$; $-CO_2(R_x)$; $-CON(R_x)_2$; $-OC(O)R_x$; $-OCO_2R_x$; $OCON(R_x)_2$; $-N(R_x)_2$; -S(0℃$_2$R$_x$; $-NR_x(CO)R_x$, 여기서 각 경우의 R_x에는 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이 포함되지만 이들에 국한되지 않고, 전술한 지방족, 헤테로지방족, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 치환체는 치환되거나 치환되지 않고 분지되거나 분지되지 않으며 환형이나 비환형이고, 전술한 아릴이나 헤테로아릴 치환체는 치환되거나 치환되지 않는다. 일반적으로 적용가능한 다른 전형적인 치환체는 본원에 기술된 실시예에서 특정한 구체예에 의해 예시된다.

[0096] 일반적으로 “아릴”과 “헤테로아릴”은 3-14개 탄소 원자를 보유하는 단일-이나 폴리-환형, 헤테로환형, 폴리환형, 폴리헤테로환형 불포화 부분을 의미하는데, 이들은 치환되거나 치환되지 않는다. 치환체에는 안정적인 화합물의 형성을 결과하는 앞서 언급된 치환체, 즉 지방족 부분에서 열거된 치환체 및 본원에 개시된 다른 부분이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 본 발명의 특정 구체예에서, “아릴”은 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 인데닐 등을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 1-2개 방향족 고리를 보유하는 단일-이나 이중환형 탄소환형 고리 체계를 의미한다. 본 발명의 특정 구체예에서, “헤테로아릴”은 하나의 고리 원자가 S, O, N

에서 선택되고, 0-2개 고리 원자는 S, O, N에서 독립적으로 선택되는 추가의 헤테로원자이며, 나머지 고리 원자는 탄소인 5 내지 10개 고리 원자를 보유하는 환형 방향족 라디칼을 의미하는데, 상기 라디칼은 고리 원자를 통하여 나머지 분자에 결합되고, 여기에는 예로써 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 등이 포함된다.

[0097] 아릴과 헤테로아릴 기능기(이중환형 아릴기 포함)는 치환되거나 치환되지 않을 수 있는데, 여기서 치환에는 1-3개 수소 원자가 아래의 치환체를 포함하지만 이들에 국한되지 않는 한가지이상의 치환체로 독립적으로 치환되는 것이 포함된다:지방족; 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아릴알킬; 헤테로아릴알킬; 알콕시; 아릴옥시; 헤테로알콕시; 헤테로아릴옥시; 알킬티오; 아릴티오; 헤테로알킬티오; 헤테로아릴티오; F; Cl; Br; I; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CHCl_2$; $-CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; CH_2NH_2; $-CH_2SO_2CH_3$; $-C(O)R_x$; $-CO_2(R_x)$; $-CON(R_x)_2$; $-OC(O)R_x$; $-OCO_2R_x$; $OCON(R_x)_2$; $-N(R_x)_2$; -S(0℃$_2R_x$; $-NR_x(CO)R_x$, 여기서 각 경우의 R_x에는 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이 포함되지만 이들에 국한되지 않고, 전술한 지방족, 헤테로지방족, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 치환체는 치환되거나 치환되지 않고 분지되거나 분지되지 않으며 환형이나 비환형이고, 전술한 아릴이나 헤테로아릴 치환체는 치환되거나 치환되지 않는다. 일반적으로 적용가능한 다른 전형적인 치환체는 본원에 기술된 실시예에서 특정한 구체예에 의해 예시된다.

[0098] 본 명세서에서 "사이클로알킬"은 3 내지 7개, 바람직하게는 3 내지 10개 탄소 원자를 보유하는 기능기를 의미한다. 적절한 사이클로알킬에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 등이 포함되지만 이들에 국한되지 않는데, 이들은 다른 지방족, 헤테로지방족 또는 헤테로환형 부분의 경우에서처럼 아래의 치환체를 포함하지만 이들에 국한되지 않는 치환체로 임의로 치환될 수 있다:지방족; 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아릴알킬; 헤테로아릴알킬; 알콕시; 아릴옥시; 헤테로알콕시; 헤테로아릴옥시; 알킬티오; 아릴티오; 헤테로알킬티오; 헤테로아릴티오; F; Cl; Br; I; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CHCl_2$; $-CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; CH_2NH_2; $-CH_2SO_2CH_3$; $-C(O)R_x$; $-CO_2(R_x)$; $-CON(R_x)_2$; $-OC(O)R_x$; $-OCO_2R_x$; $OCON(R_x)_2$; $-N(R_x)_2$; -S(0℃$_2R_x$; $-NR_x(CO)R_x$, 여기서 각 경우의 R_x에는 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이 포함되지만 이들에 국한되지 않고, 전술한 지방족, 헤테로지방족, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 치환체는 치환되거나 치환되지 않고 분지되거나 분지되지 않으며 환형이나 비환형이고, 전술한 아릴이나 헤테로아릴 치환체는 치환되거나 치환되지 않는다. 일반적으로 적용가능한 다른 전형적인 치환체는 본원에 기술된 실시예에서 특정한 구체예에 의해 예시된다.

[0099] 본 명세서에서 "헤테로지방족"은 예로써 탄소 원자를 대신하여 하나이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 실리콘 원자를 보유하는 지방족 부분을 의미한다. 헤테로지방족 부분에는 분지되거나 분지되지 않고 환형이나 비환형이며 포화되거나 불포화된 헤테로사이클, 예를 들면 모르폴린, 피롤리디닐 등이 포함된다. 특정 구체예에서, 헤테로지방족 부분은 하나이상의 수소 원자가 아래의 치환체를 포함하지만 이들에 국한되지 않는 한가지이상의 치환체로 독립적으로 치환된다:지방족; 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아릴알킬; 헤테로아릴알킬; 알콕시; 아릴옥시; 헤테로알콕시; 헤테로아릴옥시; 알킬티오; 아릴티오; 헤테로알킬티오; 헤테로아릴티오; F; Cl; Br; I; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CHCl_2$; $-CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; CH_2NH_2; $-CH_2SO_2CH_3$; $-C(O)R_x$; $-CO_2(R_x)$; $-CON(R_x)_2$; $-OC(O)R_x$; $-OCO_2R_x$; $OCON(R_x)_2$; $-N(R_x)_2$; -S(0℃$_2R_x$; $-NR_x(CO)R_x$, 여기서 각 경우의 R_x에는 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이 포함되지만 이들에 국한되지 않고, 전술한 지방족, 헤테로지방족, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 치환체는 치환되거나 치환되지 않고 분지되거나 분지되지 않으며 환형이나 비환형이고, 전술한 아릴이나 헤테로아릴 치환체는 치환되거나 치환되지 않는다. 일반적으로 적용가능한 다른 전형적인 치환체는 본원에 기술된 실시예에서 특정한 구체예에 의해 예시된다.

[0100] 본 명세서에서 "할로"와 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬, 요오드에서 선택되는 원자를 의미한다.

[0101] "할로알킬"은 1-3개 할로겐 원자가 부착된 앞서 정의한 알킬기를 의미하는데, 이들은 클로로메틸, 브로모에틸, 트리플루오르메틸 등에 의해 예시된다.

[0102] 본 명세서에서 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클"은 산소, 황, 질소에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개 헤테로원자를 보유하는 융합된 6각형 고리를 포함하는 이중-이나 삼중-환형 기능기를 포함하지만 여기에 국한되지 않는 비-방향족 5-, 6- 또는 7-각형 고리 또는 폴리환형 기능기를 의미하는데, 여기서(i) 각 5-각형 고리는 0-1개 이중 결합을 보유하고, 각 6-각형 고리는 0-2개 이중 결합을 보유하며;(ii) 질소와 황 헤테로원자

는 임의로 산화되고;(iii) 질소 헤테로원자는 임의로 4분되고;(iv) 상기 헤테로환형 고리는 벤젠 고리에 융합된다. 대표적인 헤테로사이클에는 피롤리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 특정 구체예에서, "치환된 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클" 기능기는 1-3개 수소 원자가 아래의 치환체를 포함하지만 이들에 국한되지 않는 한가지이상의 치환체로 독립적으로 치환되는 앞서 정의한 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로사이클 기능기를 의미한다:지방족; 헤테로지방족; 아릴; 헤테로아릴; 아릴알킬; 헤테로아릴알킬; 알콕시; 아릴옥시; 헤테로알콕시; 헤테로아릴옥시; 알킬티오; 아릴티오; 헤테로알킬티오; 헤테로아릴티오; F; Cl; Br; I; -OH; $-NO_2$; -CN; $-CF_3$; $-CH_2CF_3$; $-CHCl_2$; $-CH_2OH$; $-CH_2CH_2OH$; CH_2NH_2; $-CH_2SO_2CH_3$; $-C(O)R_x$; $-CO_2(R_x)$; $-CON(R_x)_2$; $-OC(O)R_x$; $-OCO_2R_x$; $OCON(R_x)_2$; $-N(R_x)_2$; -S(0℃$_2R_x$; $-NR_x(CO)R_x$, 여기서 각 경우의 R_x에는 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이 포함되지만 이들에 국한되지 않고, 전술한 지방족, 헤테로지방족, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬 치환체는 치환되거나 치환되지 않고 분지되거나 분지되지 않으며 환형이나 비환형이고, 전술한 아릴이나 헤테로아릴 치환체는 치환되거나 치환되지 않는다. 일반적으로 적용가능한 다른 전형적인 치환체는 본원에 기술된 실시예에서 특정한 구체예에 의해 예시된다.

[0103] 본 명세서에서 "라벨된"은 화합물의 감지가 가능하도록 적어도 하나의 원소, 동위원소 또는 화학적 화합물이 화합물에 부착되는 것을 의미한다. 일반적으로, 라벨은 3가지 종류로 분류된다:a) 동위원소 라벨, 예를 들면, ^{2}H, ^{3}H, ^{32}P, ^{35}S, ^{67}Ga, ^{99m}Tc(Tc-99m), ^{111}In, ^{123}I, ^{125}I, ^{169}Yb, ^{186}Re과 같은 방사성이나 무거운 동원소; b) 항체 또는 항원과 같은 면역 라벨;(c) 유색이나 형광 염료. 라벨은 감지되는 화합물의 생물학적 활성이나 특성을 간섭하지 않는 화합물의 임의의 위치에 함입될 수 있다. 본 발명의 특정 구체예에서, 생물학적 조직에서 분자간 상호작용의 직접적인 설명(예, 튜뷸린 이합체에서 에포틸론 결합 부위의 탐침)에 광친화성 라벨링이 이용된다. 디아조 화합물, 아지드 또는 디아지린의 니트렌(nitren) 또는 카르벤(carben)으로의 광전환에 기초하여 다양한 공지된 발광기를 이용할 수 있다(Bayley, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology(1983), Elsevier, Amsterdam). 본 발명의 특정 구체예에서, 이용된 광친화성 라벨은 4-아지도-2,3,5,6-테트라플루오르벤조산을 비롯한 하나이상의 할로겐으로 치환된 o-, m-, p-아지도벤조일이다.

[0104] 본 명세서에서 "중합체"는 동일하거나 상이한 열린, 닫힌, 선형, 분지된 또는 가교-결합된 반복 단위(단량체) 사슬을 포함하는 조성물을 의미한다. 특정 구체예에서, 중합체는 핵산, 펩티드, 이의 유사물(mimetic)을 비롯한 자연에서 발견되거나 자연에서 발견된 재료에 기초한 중합성 물질인 생물중합체를 의미한다. 다른 특정 구체예에서, 중합체는 생분해성 중합체 또는 다른 중합성 재료와 같은 합성 중합체를 의미한다. 중합성 고체 서포트 역시 본 발명의 중합체에 포함된다. 본 발명의 화합물은 중합체 서포트에 부착될 수 있고, 따라서 고체상에 인공적인 변형이 실행될 수 있다. 본 명세서에서 "고체 서포트"에는 펠렛, 디스크, 모세관, 공동 섬유, 바늘, 핀, 고체 섬유, 셀룰로오스 비드, 세공-유리 비드, 실리카겔, 디비닐벤젠과 임의로 가교-결합된 폴리스티렌 비드, 융합된 공(co)-폴리 비드, 폴리-아크릴아마이드 비드, 락테스 비드, N-N'-비스-아크릴로일에틸렌디아민으로 임으로 가교-결합된 디메틸아크릴아마이드 비드, 소수성 폴리머로 피복된 유리 입자 등이 포함된다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 특정 고체 서포트의 선택은 이용된 반응 화학물과 서포트의 적합성에 의해 제한된다. 전형적인 고체 서포트는 1) 디비닐벤젠과 가교-결합된 폴리스티렌 비드와 2) PEG(폴리에틸렌 글리콜)의 복합물인 Tentagel 아미노 수지이다. Tentagel은 온-비드(on-bead) 또는 오프-비드(off-bead) 분석에 사용되는 다목적 서포트를 제공하고 톨루엔 내지 물 범위의 용매에서 우수한 팽창 특성을 보이는 매우 유용한 서포트이다.

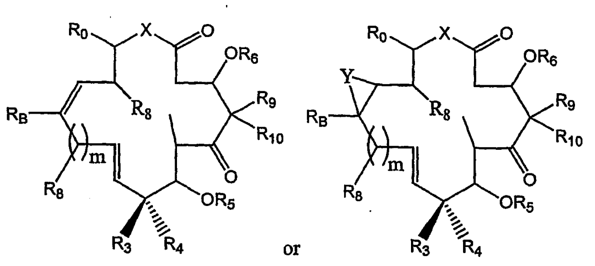
[0105] **본 발명의 특정 구체예의 상세한 설명**

[0106] 신규하고 효과적인 암 치료제의 필요성에 기초하여, 본 발명은 광범위한 생물학적, 약물학적 활성을 보유하는 거대환에 접근을 가능하게 하는 신규한 합성 방법, 이런 활성을 보유하는 신규한 화합물, 신규한 치료 조성물, 이들 화합물과 조성물을 이용하는 방법을 제시한다.

[0107] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 암의 치료에 유용하다. 본 발명의 특정 화합물은 암 세포주에 세포독성 효과 또는 성장 저해 효과를 보이고, 튜뷸린을 중합하고 미소관 어셈블리를 안정화시키는 능력을 보이며, 암세포 종양이식 모델에서 종양의 수축이나 소멸을 유도한다. 특정 구체예에서, 이들 화합물은 중요 장기에 독성, 메스꺼움, 구토, 설사, 탈모증, 체량 감소, 체량 증가, 간독성, 피부 질환 등을 비롯한 경미한 부작용을 유발할 수 있다. 이들 화합물은 증가된 수용성, 감소된 독성, 증가된 치료 범위, 증가된 효능 등으로 인하여 제제화가 더욱 용이하다.

[0108] *본 발명의 화합물에 관한 전반적인 설명*

[0109] 본 발명의 화합물에는 아래에 정의된 화학식(0)과(0') 화합물 및 제약학적으로 수용가능한 이들의 유도체가 포함된다:

[0110] 

[0111] 화학식(0) 또는 화학식(0')

[0112] R_0은 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐 또는 헤테로아릴알키닐이고; 특정 구체예에서, R_0은 아릴알킬, 아릴알케닐, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알케닐 이고; 다른 구체예에서, R_0은 헤테로아릴알케닐이고; 특정 구체예에서, R_0은 헤테로아릴알킬이고; 다른 구체예에서, R_0은 5-7각형 아릴이나 헤테로아릴이고; 또 다른 구체예에서, R_0은 8-12각형 이중환형 아릴이나 헤테로아릴이고; 또 다른 구체예에서, R_0은 이중환형이고, 여기서 페닐 고리는 헤테로아릴이나 아릴에 융합되고; 다른 구체예에서, R_0은 이중환형이고, 여기서 페닐 고리는 티아졸, 옥사졸 또는 이미다졸이고; 또 다른 구체예에서, R_0은 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

[0113] R_3과 R_4는 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 카르복시, 카르복시알데하이드, 선형이나 분지된 알킬이나 환형 아세탈, 불소, 아미노, 보호된 아미노, 1-2개의 알킬이나 아릴로 치환된 아미노, N-하이드록시이미노, N-알콕시이미노 중에서 하나이상으로 선택적으로 치환된, 선형이나 분지된, 환형이나 비환형 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고; 특정 구체예에서, R_3과 R_4는 각각 독립적으로 수소, 불소 또는 저급 알킬이고; 다른 구체예에서, R_3과 R_4는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고; 또 다른 구체예에서, R_3은 메틸이고, R_4는 수소이다;

[0114] R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고; 특정 구체예에서, R_5와 R_6 모두 수소이다;

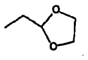
[0115] X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고; 특정 구체예에서, X는 O이고; 다른 구체예에서, X는 NH이다;

[0116] Y는 O, S, NH, $C(R_7)_2$, CH_2 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고; 특정 구체예에서, Y는 O이고; 다른 구체예에서, X는 NH이고; 또 다른 구체예에서, Y는 CH_2이다;

[0117] R_8은 독립적으로 수소; 할로겐; 하이드록시; 알콕시; 아미노; 디알킬아미노; 알킬아미노; 플루오르; 시아노; 또는 치환되지 않거나 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 카르복시, 카르복시알데하이드, 선형이나 분지된 알킬이나 환형 아세탈, 불소, 아미노, 보호된 아미노, 1-2개의 알킬이나 아릴로 치환된 아미노, N-하이드록시이미노, N-알콕시이미노 중에서 하나이상으로 선택적으로 치환된, 선형이나 분지된, 환형이나 비환형 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐 또는 헤테로아릴알키닐이고; 특정 구체예에서, R_8은 수소이고; 다른 구체예에서, R_8은 하이드록시이고; 또 다른 구체예에서, R_8은 불소이고; 또 다른 구체예에서, R_8은 메틸과 같은 저급 알킬이고; 다른 구체예에서, R_8은 $-CF_3$, $-CF_2H$ 또는 $-CFH_2$이고; 다른 구체예에서, R_8은 과불소화되거나 불소화된 알킬기이고; 또 다른 구체예에서, R_8은 할로겐화되거나 또는 과할로겐화된 알킬기이다;

[0118] R_9와 R_{10}은 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 카르복시, 카르복시알데하이드, 선형이나 분지된 알킬이나 환형 아세탈, 불소, 아미노, 보호된 아미노, 1-2개의 알킬이나 아

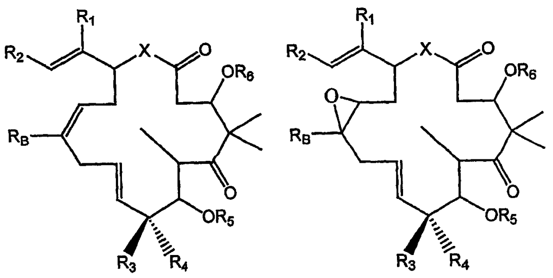
릴로 치환된 아미노, N-하이드록시이미노, N-알콕시이미노 중에서 하나이상으로 선택적으로 치환된, 선형이나 분지된, 환형이나 비환형 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐 또는 헤테로아릴알키닐이고; 특정 구체예에서, R_9와 R_{10}중에서 하나는 메틸이고; 다른 구체예에서, R_9와 R_{10} 모두 메틸이고; 또 다른 구체예에서, R_9와 R_{10}중에서 하나는 메틸이고, 다른 하나는 수소이고; 다른 구체예에서, R_9와 R_{10} 모두 수소이다;

[0119] R_B는 각 경우에 독립적으로 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴; 또는 에포틸론, 데스옥시에포틸론 또는 이들의 유도체; 또는 중합체; 탄수화물; 광친화성 라벨; 또는 방사성라벨이고; 특정 구체예에서, R_B는 수소, , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 치환되지 않거나 할로겐, -OH, $-OR_{B'}$, NH_2 또는 $N(R_{B'})_2$ 또는 이들의 조합으로 선택적으로 치환되고, 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴 또는 보호기이고; 다른 구체예에서, R_B는 수소, 메틸 또는 에틸이고; 또 다른 구체예에서, R_B는 메틸이고; 다른 구체예에서, R_B는 $-CY_3$, $-CHY_2$, $-CH_2Y$이고, 여기서 Y는 F, Br, Cl, I, $OR_{B'}$, $NHR_{B'}$, $N(R_{B'})_2$ 또는 $SR_{B'}$이고; 또 다른 구체예에서, R_B는 $-CF_3$, $-CH_2F$ 또는 CHF_2이고; 다른 구체예에서, R_B는 과불소화되거나 불소화된 알킬기이고; 또 다른 구체예에서, R_B는 할로겐화되거나 과할로겐화된 알킬기이다;

[0120] 각 경우에, $R_{B'}$는 독립적으로 수소; 보호기; 또는 선형이나 분지된, 치환되거나 치환되지 않은, 환형이나 비환형, 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐,헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐 또는 헤테로아릴알키닐이다;

[0121] m은 1, 2, 3 또는 4이고; 특정 구체예에서, m은 1 또는 2이고; 다른 구체예에서 m은 1이다.

[0122] 본 발명의 화합물에는 아래에 정의된 화학식(I) 또는(I') 화합물 및 제약학적으로 수용가능한 이들의 유도체가 포함된다:

[0123] 

[0124] 화학식(I) 또는 화학식(I')

[0125] R_1은 수소 또는 저급 알킬이고; 특정 구체예에서, R_1은 메틸이고; 특정 구체예에, R_1은 $-CF_3$, $-CF_2H$ 또는 CH_2F이고; 다른 구체예에서, R_1은 과불소화되거나 불소화된 알킬기이고; 또 다른 구체예에서, R_1은 할로겐화되거나 과할로겐화된 알킬기이다;

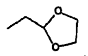
[0126] R_2는 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고; 특정 구체예에서, R_2는 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸이고; 다른 구체예에서, R_2는 치환되거나 치환되지 않은 티아졸이다;

[0127] R_3과 R_4는 각각 독립적으로 수소; 또는 치환되지 않거나 하이드록시, 보호된 하이드록시, 알콕시, 카르복시, 카

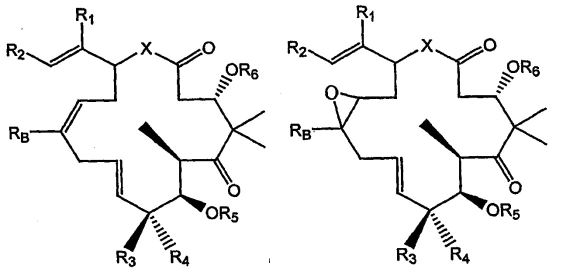
르복시알데하이드, 선형이나 분지된 알킬이나 환형 아세탈, 불소, 아미노, 보호된 아미노, 1-2개의 알킬이나 아릴로 치환된 아미노, N-하이드록시이미노, N-알콕시이미노 중에서 하나이상으로 선택적으로 치환된, 선형이나 분지된, 환형이나 비환형 지방족, 헤테로지방족, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이고; 특정 구체예에서, R_3과 R_4는 각각 독립적으로 수소, 불소 또는 저급 알킬이고; 다른 구체예에서, R_3과 R_4는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고; 또 다른 구체예에서, R_3은 메틸이고, R_4는 수소이다;

[0128] R_5와 R_6은 각각 독립적으로 수소 또는 보호기이고; 특정 구체예에서, R_5와 R_6 모두 수소이다;

[0129] X는 O, S, $C(R_7)_2$ 또는 NR_7이고, 각 경우에 R_7은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고; 특정 구체예에서, X는 O이고; 다른 구체예에서, X는 NH이다;

[0130] R_B는 각 경우에 독립적으로 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈; 또는 수소; 할로겐; $-OR_{B'}$; $-SR_{B'}$; $-N(R_{B'})_2$; $-C(O)OR_{B'}$; $-C(O)R_{B'}$; $-CONHR_{B'}$; $-O(C=O)R_{B'}$; $-O(C=O)OR_{B'}$; $-NR_{B'}(C=O)R_{B'}$; N_3; $N_2R_{B'}$; 환형 아세탈 중에서 하나이상으로 선택적으로 치환된 환형이나 비환형, 선형이나 분지된 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴; 또는 환형이나 비환형, 선형이나 분지된, 치환되거나 치환되지 않은 지방족, 헤테로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴; 또는 에포틸론, 데스옥시에포틸론 또는 이들의 유도체; 또는 중합체; 탄수화물; 광친화성 라벨; 또는 방사성라벨이고; 특정 구체예에서, R_B는 수소, , 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 치환되지 않거나 할로겐, -OH, $-OR_{B'}$, NH_2 또는 $N(R_{B'})_2$ 또는 이들의 조합으로 선택적으로 치환되고, 각 경우에 $R_{B'}$는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴 또는 보호기이고; 다른 구체예에서, R_B는 수소, 메틸 또는 에틸이고; 또 다른 구체예에서, R_B는 메틸이고; 또 다른 구체예에서, R_B는 $-CF_3$, $-CH_2F$ 또는 CHF_2이다;

[0131] 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물에는 아래에 정의된 화학식(II) 또는(II') 화합물이 포함된다:

[0132] 

[0133] 화학식(II) 또는(II')

[0134] X, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_B, X는 앞서 정의된 바와 동일하다.

[0135] 특정 구체예에서, X는 O이다. 다른 구체예에서, X는 NH이다. 다른 구체예에서, X는 CH_2이다.

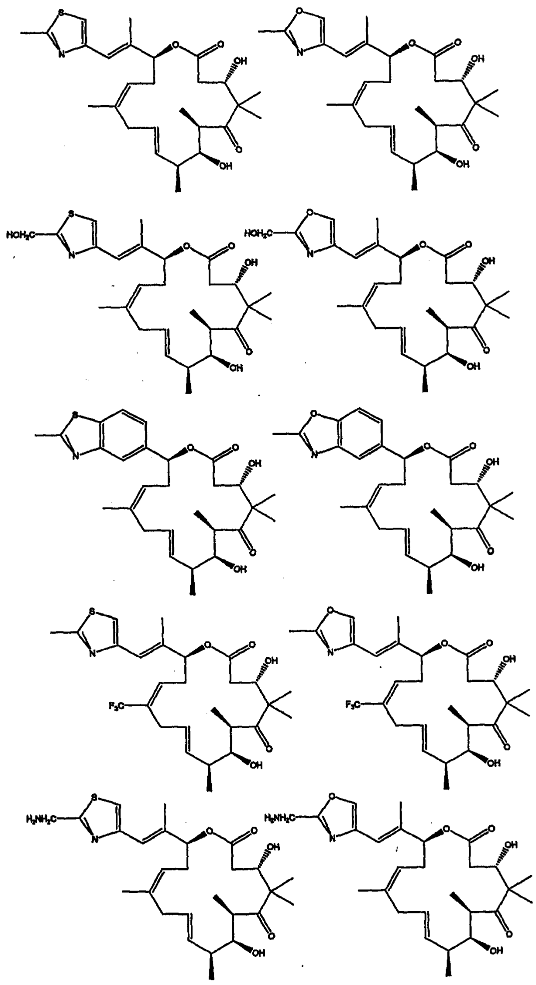
[0136] 일부 구체예에서, R_2는 치환되거나 치환되지 않은 티아졸이다. 특정 구체예에서, R_2는 2-메틸-티아조-4-일이다. 다른 구체예에서, R_2는 2-하이드록실메틸-티아조-4-일이다. 또 다른 구체예에서, R_2는 2-아미노메틸-티아조-4-일이다. 다른 구체예에서, R_2는 2-티올메틸-티아조-4-일이다.

[0137] 특정 구체예에서, R_2는 치환되거나 치환되지 않은 옥사졸이다. 특정 구체예에서, R_2는 2-메틸-옥사조-4-일이다. 다른 구체예에서, R_2는 2-하이드록실메틸-옥사조-4-일이다. 또 다른 구체예에서, R_2는 2-아미노메틸-옥사조-4-일이다. 다른 구체예에서, R_2는 2-티올메틸-옥사조-4-일이다.

[0138] 특정 구체예에서, R_B는 수소, 메틸, 에틸, $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CF_2H$이다. 특정 구체예에서, R_B는 메틸이다. 또 다른

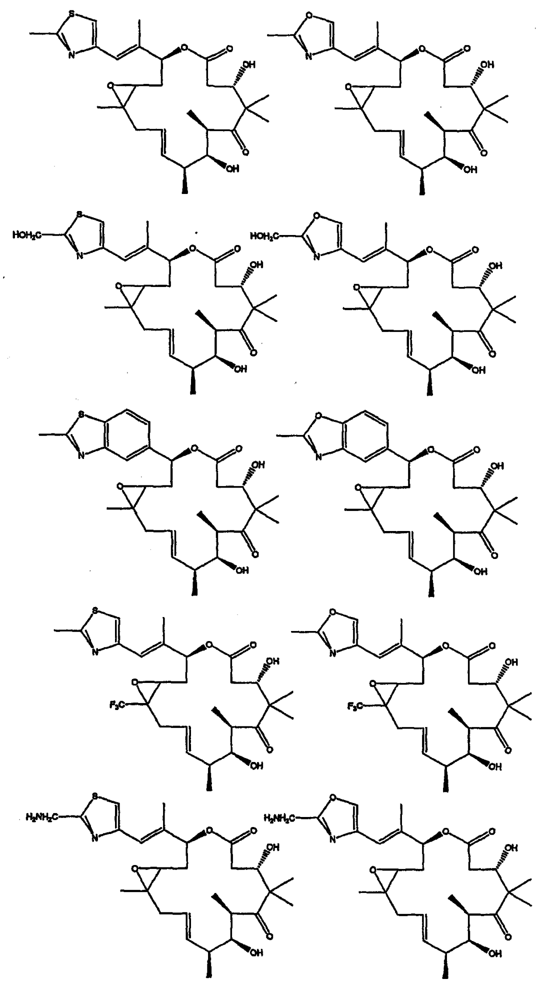
구체예에서, R_B는 $-CF_3$이다. 특정 구체예에서, R_B는 수소이다. 다른 구체예에서, R_B는 에틸이다.

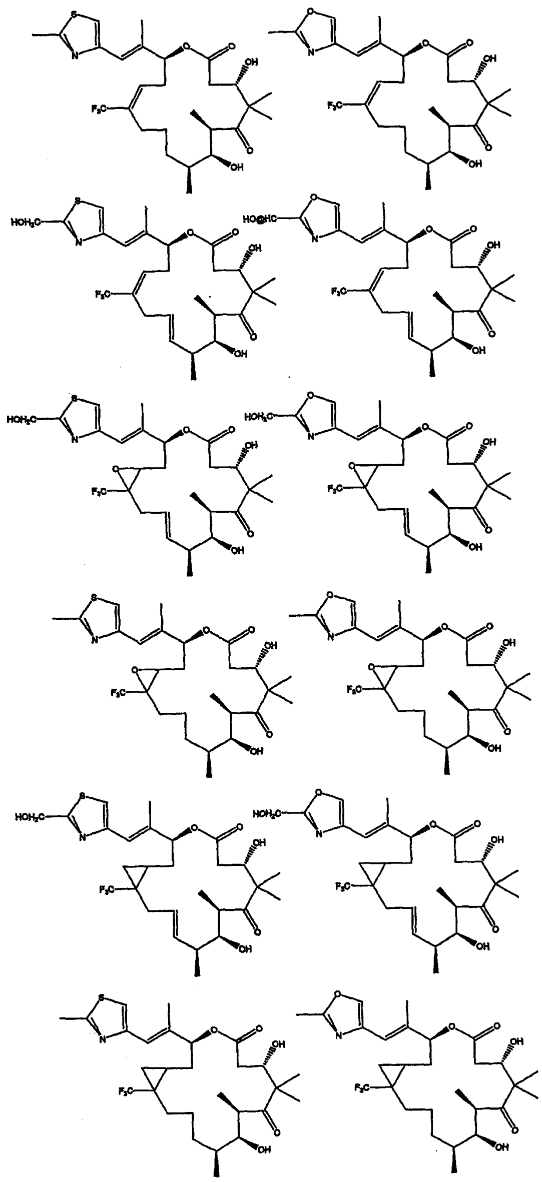
[0139] 특히 바람직한 화합물의 예는 아래와 같다:



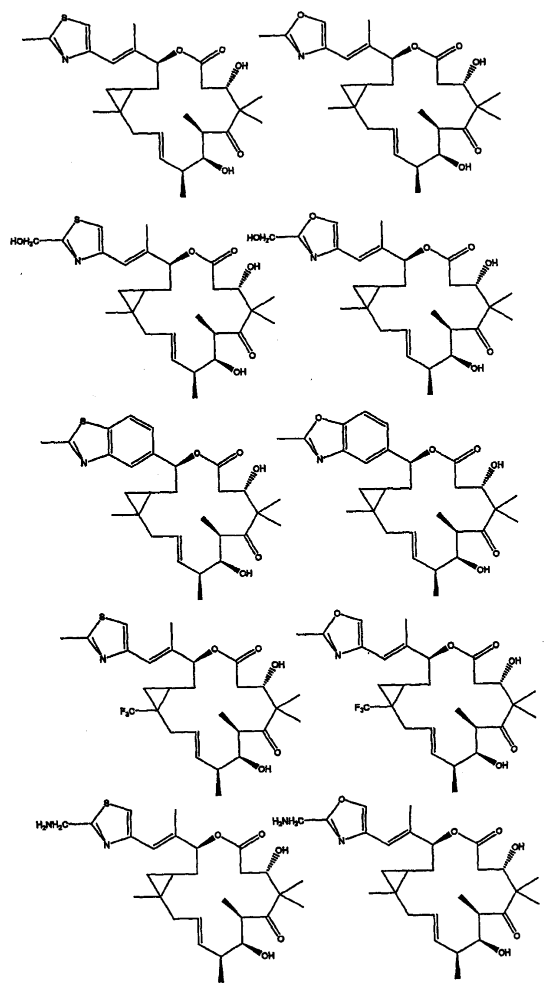
[0140]

[0141]





[0142]



[0143]

[0144] 본 발명의 화합물에는 상기한 화합물 및 본원에 개시된 다양한 부류와 하위 부류가 포함된다.

[0145] 당업자가 인지하는 바와 같이, 본 발명의 화합물에는 하나이상의 비대칭 중심을 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물과 제약학적 조성물은 독립적인 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하학적 이성질체 형태로 존재하거나 입체이성질체의 혼합물 형태로 존재한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 순수한 거울상이성질체(enantiopure) 화합물이다. 다른 특정 구체예에서, 입체이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물을 제시한다.

[0146] 상기한 부류와 하위 부류의 화합물중 일부는 다양한 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 다른 이성질체가 실질적으로 존재하지 않는 독립적인 이성질체로서 화합물, 또는 다양한 이성질체의 혼합물, 예를 들면, 입체이성질체의 라세미 혼합물로서 화합물을 포괄한다. 게다가, 본 발명은 달리 명시하지 않는 경우에(Z)와(E) 이중결합 이성질체를 포괄한다. 따라서, 구조식(0),(0'),(I),(I'),(Ⅱ),(Ⅱ')로 표시된 본 발명의 화합물은 이중 결합이(Z) 또는(E) 이성질체 화합물을 포괄한다. 바람직한 구체예에서, C_{12}-C_{13} 위치에서 이중 결합은 cis 또는 Z 배열로 존재하고, C_9-C_{10} 위치에서 이중 결합은 trans 또는 E 배열로 존재한다. 또한, 본 발명은 상기한 특정 화합물의 호변이성체(tautomer)를 포괄한다.

[0147] 이에 더하여, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 제약학적으로 수용가능한 유도체 및 이들 화합물, 이들의 제약학적 조성물 또는 한가지이상의 다른 치료제와 이들의 조합을 이용하여 개체를 치료하는 방법을 제시한다. 본 명세서에서 "제약학적으로 수용가능한 유도체"는 임의의 제약학적으로 수용가능한 염; 에스테르 또는 이런 에스테르의 염; 이런 화합물의 염; 또는 환자에 투여된 직후에 본원에 기술된 화합물 또는 이의 대사산물이나 잔류물을 제공(직접적으로 또는 간접적으로)할 수 있는 임의의 다른 부가물이나 유도체를 의미한다. 따라서, 제약학적으로 수용가능한 유도체는 다른 프로드러그(pro-drug)를 포괄한다. 프로드러그는 일반적으로 현저하게 감소된 약리학적 활성을 보유하는 화합물의 유도체인데, 이는 생체내에서 제거되어 모체 분자를 약리학적 활성 화학종으로 산출하는 추가 부분을 보유한다. 프로드러그의 예는 생체내에서 절단되어 유용한 화합물을 산출하는 에스테르이다. 다양한 화합물의 프로드러그 및 모체 화합물을 파생시켜 프로드러그를 생성하는 재료와 방법은 공

지되어 있으며 본 발명에 적합될 수 있다. 전형적인 제약학적 조성물과 제약학적으로 수용가능한 유도체는 아래에 좀더 상세하게 논한다.

[0148] 특히 유용한 본 발명의 화합물은 아래와 같은 화합물이다:

[0149] ● 시험관내 유지된 암세포주 또는 과학적으로 인정되는 암세포 이종이식 모델을 이용한 동물 연구에서 세포독성 또는 성장 저해 효과를 보이는 화합물;

[0150] ● 튜불린을 중합시키고 미소관 어셈블리를 안정화시키는 능력을 보이는 화합물;

[0151] ● 중요 장기에 최소 수준의 독성을 보이는 화합물;

[0152] ● 과학적으로 인정되는 암세포 이종이식 모델에서 종양 소멸을 유도하는 화합물;

[0153] ● 과학적으로 인정되는 암세포 이종이식 모델에서 종양 감소를 유도하는 화합물;

[0154] ● 과학적으로 인정되는 암세포 이종이식 모델에서 종양 소멸을 유도하고 치료 중단이후 종양의 재발을 지연하거나 차단하는 화합물;

[0155] ● 일시적이고 가역적인 체량 감소를 보이고 과학적으로 인정되는 암세포 이종이식 모델에서 치료 효과를 보이는 화합물;

[0156] ● 에포틸론 A, B, C 또는 D, 또는 파실리탁셀보다 강화된 수용성을 보이거나 감소된 비율의 크레모포어를 이용하여 수성 매체에서 제제화될 만큼 충분한 용해도를 보이는 화합물;

[0157] ● 에포틸론 B, 에포틸론 D 또는 파실리탁셀보다 우수한 치료 프로필(예, 최적 안전성과 치료 효능)을 보이는 화합물.

[0158] 상기한 다양한 에포틸론 유사체는 본원에 예시된 바와 같이 제조되고 특성화되며 검사된다. 9,10-디하이드로-에포틸론 유사체는 암의 치료에 유효한 것으로 밝혀졌고, 특히 상기한 바람직한 특성을 한가지이상 보유하는 화합물이 제조되고 확인되었다.

[0159] *합성 방법*

[0160] 특정 에포틸론, 데스옥시에포틸론, 이들의 유사체의 합성은 기존 문헌에서 기술되었다(참조:U.S. Patent 6,242,469, 6,284,781, 6,300,355, 6,204,388, 6, 316,630, 6,369,234; U.S. Patent Application 09/797,027, 09/796,959, 10/236,135; PCT Publication No. WO 99/01124, WO 99/43653, WO 01/64650℃. 에포틸론, 데스옥시에포틸론, 이들의 유사체를 대량으로 효과적으로 생성하기 위한 향상된 합성 방법의 필요성에 기초하여, 본 발명에서는 에포틸론, 데스옥시에포틸론, 이들의 유사체의 합성에 효과적인 양식을 제시한다. 전형적인 특정 화합물의 합성이 본원의 실례에 기술되어 있긴 하지만, 이런 방법은 본원에 기술된 모든 부류와 하위 부류에 대한 유사체와 공액체의 생성에도 적용될 수 있다.

[0161] 특히, 본 발명의 9,10-디하이드로에포틸론 화합물은 에포틸론의 합성에 유용한 합성 방법을 이용하여 다양하게 제조할 수 있다. 특정 구체예에서, 이들 화합물은 수렴성 합성 방법으로 제조된다. 가령, 에포틸론은 2-3가지 중간물질을 준비하고 이들을 결합시켜 원하는 화합물을 산출하는 방식으로 합성될 수 있다. 한 구체예에서, 중간물질중 하나는 탄소 1-9를 보유하는 아실 부분이고, 다른 중간물질은 탄소 10-15를 보유하고 티아졸 측쇄를 보유할 수도 있다. 에포틸론에서 거의 동등한 이들 두 부분은 먼저 C-1 및 C-15 외부의 산소 사이의 에스테르화 반응에 의해 서로 결합된다. 이후, 거대환은 스즈키 커플링(Suzuki coupling) 또는 고리닫힘 상호형성 반응과 같은 탄소-탄소 커플링 반응에 의해 닫혀진다. 한 구체예에서, 최종 고리닫힘 단계는 9,10-이중 결합을 형성하고 거대환을 닫는 고리닫힘 상호형성 반응에 의해 달성된다. 고리닫힘 상호형성 반응은 하기 반응식 8에 도시된 바와 같이 그루브 촉매(Grubbs 촉매)와 같은 유기금속 촉매에 의해 달성된다. 특정 구체예에서, 9,10-이중 결합은 환원 또는 산화되거나, 또는 부가적인 에포틸론 유도체를 제조하기 위하여 더욱 기능화된다.

[0162] 다른 구체예에서, 최종 고리닫힘 단계는 12,13-이중 결합을 형성하고 거대환을 닫는 고리닫힘 상호형성 반응에 의해 달성된다. 특정 구체예에서, 12,13-이중 결합은 환원 또는 산화된다. 다른 구체예에서, 거대환을 형성하는데 마크로알돌라이제이션(macro알돌ization) 또는 마크로락토나이제이션(macrolactonization) 반응이 이용된다.

[0163] 본 발명에 따른 화합물의 전형적인 합성 방법은 도면 및 실시예에 제시한다. 당업자가 인지하는 바와 같이, 본원에 기술된 합성 과정을 이용하여 다양한 유사체와 유도체를 제조할 수 있다. 가령, 16-각형 고리에서 서로 다른 보호기 또는 서로 다른 치환체로 많은 합성 단계를 달성할 수 있다.

[0164] *제약학적 조성물*

[0165] 본 발명은 전술한 화합물중 적어도 한가지를 함유하는 제약학적 조성물, 또는 제약학적으로 수용가능한 이의 유도체를 또한 제시하는데, 상기 화합물은 암세포, 특히, 다중약물 내성 암세포의 성장을 저해하거나 이들 암세포를 사멸시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 제약학적 조성물은 크레모포어(폴리옥실 35 피마자유) 또는 솔루톨(폴리에틸렌 글리콜 660 12-하이드록시스테아레이트)와 같은 용해제 또는 유제를 추가로 함유한다.

[0166] 상기한 바와 같이, 본 발명은 항종양과 항증식 활성을 보유하는 신규한 화합물을 제시하는데, 이들 화합물은 암치료에 유효하다. 따라서, 본 발명의 다른 측면에서 본원에 기술된 화합물중 임의의 한가지 및 선택적으로 제약학적으로 수용가능한 담체를 함유하는 제약학적 조성물을 제시한다. 특정 구체예에서, 다른 치료제는 본원에 상세하게 기술된 항암제이다.

[0167] 본 발명의 특정 화합물은 치료에 자유로운 형태이거나 또는 적절한 경우에 제약학적으로 수용가능한 이의 유도체로 존재할 수 있다. 본 발명에 따라, 제약학적으로 수용가능한 유도체에는 제약학적으로 수용가능한 염; 에스테르 또는 이런 에스테르의 염; 또는 환자에 투여된 직후에 본원에 기술된 화합물 또는 이의 대사산물이나 잔류물을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 다른 부가물이나 유도체, 예를 들면, 프로드러그가 포함된다.

[0168] 본 명세서에서 "제약학적으로 수용가능한 염"은 건전한 의학적 판단의 범위에서 부당한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 유발하지 않으면서 사람 조직과 하등 동물의 피부과 접촉하는데 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 염을 의미한다. 제약학적으로 수용가능한 염은 당분야에 널리 알려져 있다. 가령, S.M. Berge, 등은 J Pharmaceutical Sciences, 66. 1.19(1977)에서 제약학적으로 수용가능한 염을 상세히 기술한다. 염은 본 발명에 따른 화합물의 최종 분리와 정제동안, 또는 아래에 개략적으로 기술한 바와 같이 유리 염기 또는 유리 산 기능기를 적합한 시제와 반응시켜 독립적으로 *in situ*에서 만들 수 있다. 전형적인 제약학적으로 수용가능한 비독성 산 첨가 염은 무기산, 예를 들면 염산, 브롬산, 인산, 황산, 과염소산, 또는 유기산, 예를 들면 아세트산, 옥살산, 말레산, 주석산, 구연산, 숙신산, 말론산으로 형성되거나 이온 교환과 같은 당분야에 널리 공지된 다른 방법을 이용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 제약학적으로 수용가능한 염에는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠셀포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로요오드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발리레이트염 등이다. 대표적인 알칼리성 또는 알칼리성 토류 금속염에는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등이 포함된다. 다른 제약학적으로 수용가능한 염에는 비독성 암모늄, 4가 암모늄 및 적절한 경우에 할라이드, 하이드록사이드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트, 아릴 설포네이트와 같은 반대이온(counterion)으로 형성된 아민 양이온이 포함된다.

[0169] 또한, 본 명세서에서 "제약학적으로 수용가능한 에스테르"는 생체내에서 가수분해되는 에스테르를 의미하는데, 여기에는 체내에서 쉽게 분해되고 모체 화합물 또는 이의 염을 남겨놓는 에스테르가 포함된다. 적합한 에스테르 기능기에는 예로써 제약학적으로 수용가능한 지방족 카르복실산, 특히 알칸산, 알켄산, 사이클로알칸산, 알칸디오산이 포함되는데, 여기서 각 알킬이나 알케닐 부분은 6개 이하의 탄소 원자를 보유한다. 전형적인 에스테르에는 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아크릴레이트, 에틸숙시네이트가 포함된다.

[0170] 게다가, 본 명세서에서 "제약학적으로 수용가능한 프로드러그"는 건전한 의학적 판단의 범위에서 부당한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 유발하지 않으면서 사람 조직과 하등 동물의 피부과 접촉하는데 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하며 의도된 용도에 효과적인 본 발명에 따른 화합물의 프로드러그 및 가능한 경우에 본 발명에 따른 화합물의 양쪽이온 형태를 의미한다. "프로드러그"는 예로써 혈액에서 가수분해에 의해 생체내에서 신속하게 변환되어 상기 화학식의 모체 화합물을 산출하는 화합물을 의미한다. 상세한 내용은 T. Higuchi and V. Stella, Pro-drags as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series 및 Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and

Pergamon Press, 1987에서 제공한다.

[0171] 상기한 바와 같이, 본 발명의 제약학적 조성물은 상업적으로 수용가능한 담체를 추가로 함유하는데, 상기 담체에는 원하는 특정 약형에 적합한 모든 용매, 희석제, 다른 액체 운반제, 분산이나 현탁 보조제, 계면활성제, 등장제, 점증제, 유화제, 보존제, 고형 접착제, 윤활제 등이 포함된다. Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin(Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980℃에서는 제약학적 조성물의 제제화에 사용되는 다양한 담체 및 공지된 이의 제조 기술을 개시한다. 예로써 원치않는 생물학적 효과를 유발하거나 제약학적 조성물의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 통상적인 담체 매체가 본 발명의 화합물과 양립하지 않는 경우를 제외하고, 이의 실용은 본 발명의 범주에 포섭된다. 제약학적으로 수용가능한 담체로 기능할 수 있는 전형적인 일부 재료에는 당, 예를 들면 락토오스, 글루코오스, 수크로오스; 전분, 예를 들면 옥수수 전분과 감자 전분; 셀룰로오스와 이의 유도체, 예를 들면 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트; 분말된 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들면 코코아 버터와 좌약용 왁스; 기름, 예를 들면 땅콩 기름, 면화 기름; 잇꽃 기름, 참깨 기름; 올리브 기름; 옥수수 기름과 콩 기름; 글리콜, 예를 들면 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예를 들면 에틸 올리에이트와 에틸 라우레이트; 아가; 완충제, 예를 들면 수산화마그네슘과 수산화알루미늄; 알긴산; 발열원없는 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올; 인산염 완충액 및 다른 비-독성 친화성 윤활제, 예를 들면 소디움 라우릴 설페이트와 마그네슘 스테아레이트가 포함되지만 이들에 국한되지 않고, 착색제, 방출제, 피복제, 감미료, 향료, 방향제, 보존제, 항산화제 역시 제조자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0172] *본 발명에 따른 화합물의 용도와 제제화*

[0173] 본 발명은 종양 성장 및/또는 종양 전이를 저해하는 방법을 또한 제시한다. 특정 구체예에서, 본 발명은 종양, 특히, 다중약물 내성 암세포에 대한 종양 성장 및/또는 종양 전이를 저해함으로써 암을 치료하는 방법을 제시한다. 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 제약학적으로 수용가능한 이의 유도체의 치료 효과량을 병든 개체(사람이나 동물을 포함하지만 이들에 국한되지 않음)에 투여하는 단계로 구성된다. 특정 구체예에서, 다중약물 내성 암세포를 포함하는 암을 치료하는 경우에 치료 효과량은 다중약물 내성 암 세포주를 사멸시키거나 이들 세포주의 성장을 저해할 만큼 충분한 양이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 고형암의 치료에 유효하다.

[0174] 본 발명의 화합물과 제약학적 조성물은 증식성 질환(예, 암), 자가면역 질환(예, 류머티스 관절염), 감염(박테리아, 진균 등)을 비롯한 임의의 질환이나 이상을 치료하거나 예방하는데 이용될 수 있다. 이런 화합물과 제약학적 조성물은 동물, 바람직하게는, 포유동물(가축화된 동물, 고양이. 개, 생쥐, 쥐), 더욱 바람직하게는, 사람에게 투여될 수 있다. 상기 화합물과 제약학적 조성물을 동물에 전달하는 데에는 임의의 투여 방법이 이용될 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 화합물 또는 제약학적 조성물은 장관외 투여된다.

[0175] 다른 측면에서, 본 발명의 치료 방법에 따라 종양 세포와 본 발명의 화합물이나 조성물을 접촉시켜 이들 종양 세포를 사멸시키거나 성장을 저해한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에서 암 치료법을 제시하는데, 상기 방법은 원하는 결과를 달성하는데 충분한 양으로 충분한 시간동안 본 발명에 따른 화합물 또는 이런 화합물을 함유하는 제약학적 조성물의 치료 효과량을 병든 개체에 투여하는 단계로 구성된다. 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명에 따른 화합물이나 제약학적 조성물의 "치료 효과량"은 종양 세포를 사멸시키거나 이들 세포의 성장을 저해하는데 유효한 양이다. 본 발명의 방법에 따라, 이들 화합물과 조성물은 종양 세포를 사멸시키거나 종양 세포의 성장을 저해하는데 효과적인 함량과 투여 방법으로 투여된다. 따라서, 본 명세서에서 “종양 세포를 사멸시키거나 이들 세포의 성장을 저해하는 효과량”은 종양 세포를 사멸시키거나 이들 세포의 성장을 저해할 만큼 충분한 작용제의 함량을 의미한다. 요구되는 정확한 함량은 개체의 특이사항, 연령, 전반적인 상태, 감염의 심각도, 특정 함암제, 투여 양식 등에 의해 개체마다 상이하다. 적절하게는, 본 발명의 함암제 화합물은 용이한 투여 및 균등한 용량을 위한 단위 약형으로 제제화된다. 본 명세서에서 “단위 약형”은 치료되는 환자에 적합한 항암제의 물리적으로 구별되는 단위를 의미한다. 하지만, 본 발명에 따른 화합물과 조성물의 일일 총량은 건전한 의학적 판단의 범위에서 담당 의사가 결정한다. 특정 환자 또는 생물에서 치료 효과적 용량 수준은 치료되는 질환과 질환의 심각도; 사용된 특정 화합물의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체량, 전반적인 건강, 성별, 식이; 사용된 특정 화합물의 투여 기간, 투여 방법과 배출 속도; 치료 기간; 특정 화합물과 병용된 약물; 의료 분야에 널리 알려진 가능 인자를 비롯한 다양한 인자에 좌우된다.

[0176] 더 나아가, 적합한 용량에서 제약학적으로 수용가능한 담체로 제제화이후, 본 발명의 제약학적 조성물은 사람 및 다른 동물에서 치료되는 감염의 심각도에 따라, 경구, 직장, 장관외, 대조내(intracisternal), 질내, 복강내, 국소(분말, 연고 또는 점적(點滴)약에 의해), 구강, 경구나 비강 스프레이 등으로 투여될 수 있다. 본

발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 수용성 킬레이터, 또는 수용성 중합체, 예를 들면, U.S 특허 5,977,163에 기술된 폴리(1-글루탐산) 또는 폴리(1-아스파라긴산)과의 공액으로 제제화된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 달성하기 위하여 개체 체량의 대략 0.001 mg/kg/day 내지 100 mg/kg/day, 대략 0.01 mg/kg/day 내지 내지 50 mg/kg/day, 대략 0.1 mg/kg/day 내지 40 mg/kg/day, 대략 0.5 mg/kg/day 내지 30 mg/kg/day, 대략 0.01 mg/kg/day 내지 10 mg/kg/day, 대략 0.1 mg/kg/day 내지 10 mg/kg/day, 대략 1 mg/kg/day 내지 25 mg/kg/day를 전달할 만큼 충분한 용량 수준으로 하루에 1회 또는 수회 경구 또는 장관외 투여된다. 바람직한 용량은 2일 간격, 3일 간격, 1주 간격, 2주 간격, 3주 간격 또는 4주 간격으로 전달될 수 있다. 특정 구체예에서, 바람직한 용량은 복수 투여(예, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회 또는 10회)로 전달될 수 있다.

[0177] 경구 투여용 액체 약형에는 제약학적으로 수용가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽, 엘릭시르가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 활성 화합물 이외에, 액체 약형은 당분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면 물이나 다른 용매; 용해제; 유화제, 예를 들면 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아마이드, 기름(특히, 면화, 괴경, 옥수수, 유아(幼芽), 올리브, 피마자, 참깨 기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 솔비탄의 폴리에틸렌 글리콜과 지방산 에스테르, 이들의 혼합물을 함유한다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 어쥬번트, 예를 들면 습윤제; 유화제와 현탁제; 감미료; 향료; 방향제 역시 함유할 수 있다.

[0178] 주사가능 제형, 예를 들면 무균의 주사가능한 수성이나 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 선행 기술에 따라 제제화할 수 있다. 무균의 주사가능 제형은 비독성의 장관외 수용가능한 희석제 또는 용매에 녹인 무균의 주사가능 용액, 현탁액 또는 에멀젼, 예를 들면 1,3-부탄디올에 녹인 용액일 수도 있다. 사용될 수 있는 수용가능한 운반제와 용매는 물, 링거액, U.S.P., 등장성 염화나트륨 용액 등이다. 이에 더하여, 무균의 불휘발성 기름이 용매 또는 현탁 매체로 통상적으로 사용된다. 이런 목적으로 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 부드럽고 불휘발성 기름을 사용할 수 있다. 이에 더하여, 올레산과 같은 지방산이 주사가능물질의 제조에 사용된다.

[0179] 주사가능 제제는 박테리아-유지 필터를 통한 여과, 또는 사용에 앞서 무균수 또는 다른 무균의 주사가능 매체에 용해되거나 분산될 수 있는 무균의 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼합함으로써 멸균할 수 있다.

[0180] 약물의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 불량한 액체 현탁액 또는 결정성이나 무정형 물질의 사용으로 달성할 수 있다. 약물의 흡수 속도는 분해 속도에 좌우되고, 분해 속도는 결정 크기와 결정 형태에 좌우된다. 대안으로, 장관외 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 기름 운반제에 용해시키거나 현탁시켜 달성한다. 주사가능한 저장소 형태는 생분해성 중합체, 예를 들면 폴리락티드-폴리글리콜리드에 약물의 마이크로피포 매트릭스를 형성함으로써 달성한다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는(폴리(오르토에스테르)와 폴리(무수물)이다. 또한, 저장소 주사가능 제제는 신체 조직과 양립하는 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 약물을 포획하여 달성한다.

[0181] 직장이나 질 투여용 조성물은 실온에서 고체이지만 체온에서 액체이고, 따라서 직장이나 질 강에서 용해되어 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극 부형제나 담체, 예를 들면 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약용 왁스를 본 발명의 화합물과 혼합하여 만들 수 있다.

[0182] 경구 투여용 고체 약형에는 캡슐, 정제, 알약, 분말, 과립이 포함된다. 이런 고체 약형에서, 활성 화합물은 적어도 한가지 불활성의 제약학적으로 수용가능한 부형제 또는 담체, 예를 들면 구연산나트륨이나 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 무수규산, b) 접착제, 예를 들면 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스, 아카시아, c) 보습제, 예를 들면 글리세롤, d) 붕해제, 예를 들면 아가-아가, 탄산칼슘, 감자나 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들면 파라핀, f) 흡수 가속제, 예를 들면 4가 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면 세틸 알코올과 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수재, 예를 들면 카올린과 점토(bentonite clay), i) 윤활제, 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소디움 라우릴 설페이트, 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제, 알약의 경우에, 약형은 완충제를 함유할 수도 있다.

[0183] 유사한 유형의 고체 조성물은 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 비롯하여 락토오스 또는 유당과 같은 부형제를 이용한 연성과 경성 젤라틴 캡슐에 충전제로도 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 과립의 고체 약형은

코팅과 외막, 예를 들면 장용 코팅 및 다른 코팅으로 달성할 수 있다. 이들은 불투명제를 선택적으로 함유하고, 장관의 특정 부위에서 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분을 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 함침 조성물의 예는 중합성 물질과 왁스이다. 유사한 유형의 고체 조성물은 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 비롯하여 락토오스 또는 유당과 같은 부형제를 이용한 연성과 경성 젤라틴 캡슐에 충전제로도 사용될 수 있다.

[0184] 활성 화합물은 전술한 바와 같이 한가지이상의 부형제로 마이크로-피포된 형태일 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 알약, 과립의 고체 약형은 코팅과 외막, 예를 들면 장용 코팅, 방출 조절 코팅 및 제약학적 제제화 분야에 널리 알려진 다른 코팅으로 달성할 수 있다. 이런 고체 약형에서 활성 화합물은 적어도 한가지 불활성 희석제, 예를 들면 수크로오스, 락토오스, 전분과 혼합할 수 있다. 이런 약형은 관례적으로 불활성 희석제 이외의 다른 물질, 예를 들면 정제화 윤활제와 다른 정제화 보조제, 특히 스테아르산마그네슘과 미세결정성 셀룰로오스를 함유할 수도 있다. 캡슐, 정제, 알약의 경우에, 약형은 완충제를 함유할 수도 있다. 이들은 불투명제를 선택적으로 함유하고, 장관의 특정 부위에서 선택적으로 지연된 방식으로 활성 성분을 방출하는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 함침 조성물의 예는 중합성 물질과 왁스이다.

[0185] 본 발명에 따른 화합물의 국소용 또는 경피 투여용 약형은 연고, 페이스트, 크림, 로션, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치 등이다. 활성 성분은 무균 조건하에 제약학적으로 수용가능한 담체 및 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안약 제제, 귀 점적약, 눈 점적약 역시 본 발명의 범주에 포섭된다. 이에 더하여, 본 발명은 경피 패치의 사용을 고려하는데, 이런 경피 패치는 신체에 화합물의 서방(controlled delivery)을 제공하는 추가적인 이점이 있다. 이런 약형은 적합한 매체에 화합물을 용해시키거나 분산시켜 달성한다. 또한, 흡수 강화제를 사용하여 피부를 통한 화합물의 흐름을 증가시킬 수 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔에 분산시켜 조절할 수 있다.

[0186] 상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 함암제로서 유용하고, 따라서 종양 세포 사멸을 유도하거나 종양 세포의 정상을 저해함으로써 암 치료에 유용하다. 일반적으로, 본 발명의 항암제는 암 및 유방암, 뇌암, 피부암, 경부암, 결장과 직장암, 백혈병, 폐암, 흑색종, 다발성 골수종, 비-홉킨스 림프종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 위암을 비롯한 다른 증식성 질환의 치료에 유용하다. 특정 구체예에서, 본 발명의 함암제는 백혈병과 흑색종 세포에 유효하고, 따라서 백혈병(예, 급성이나 만성의 골수양, 림프구성, 전골수성, 골수성, 림프아세포성 백혈병)과 악성 흑색종의 치료에 유용하다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 함암제는 고형암에 유효하고, 다중약물 내성 세포(MDR 세포)의 성장을 사멸시키거나 저해한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항암제는 다른 공지된 항-신생물제에 저항하거나 다른 공지된-항신생물제에 임상적으로 반응하지 않는 것으로 밝혀진 암에 유효하다. 다른 구체예에서, 본 발명의 항암제는 다른 항-신생물성 미소관-안정화제(예, 파실리탁셀)에 저항하는 암에 유효하다.

[0187] 본 발명의 화합물과 제약학적 조성물은 복합 요법으로 제제화하고 사용될 수도 있다, 다시 말하면, 본 발명의 화합물과 제약학적 조성물은 한가지이상의 다른 치료제 또는 치료 방법과 동시에, 사전에 또는 후속으로 투여될 수 있다. 복합 섭생에 이용되는 치료제(치료제 또는 치료 방법)의 특정 조합은 원하는 치료제 및/또는 치료 방법의 친화성 및 성취하려는 치료 효과를 고려하여 판단한다. 또한, 이용된 치료 방법은 동일한 질환에 원하는 효과를 달성하거나(예, 본 발명의 화합물은 다른 항암제와 동시에 투여된다) 서로 다른 효과를 달성하게 된다(예, 부작용을 조절한다).

[0188] 가령, 본 발명의 화합물과 병용될 수 있는 다른 치료 방법 또는 항암제에는 수술, 방사선요법(예, γ-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법(brachytherapy), 전신 방사선 동위원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 조절제(인터페론, 인터루킨, 종양 괴사 인자(TNF)), 온열요법(hyperthermia)과 한랭요법(cryotherapy), 부작용을 완화시키는 작용제(예, 제토제) 및 알킬화제(메클로레타민, 클로람부실, 사이클로포스파마이드, 멜팔란, 이포스파마이드), 항대사물질(메토트렉세이트), 퓨린 길항제와 피리미딘 길항제(6-머캡토퓨린, 5-플루오로우라실, 시타라빌레, 젬시타빈), 방추(spindle) 독물(빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 파실리탁셀, 도세탁셀), 포도필로독소(에토포시드, 이리노테칸, 토포테칸), 항생제(독소루비신, 블레오마이신, 미토마이신), 니트로소우레아스(카르무스틴, 로무스틴), 무기 이온(시스플라틴, 카보플라틴), 효소(아스파라기나제), 호르몬(타목시펜, 레우프롤라이드, 플루타마이드, 메게스트롤)을 포함하지만 이들에 국한되지 않는 다른 승인된 화학치료제가 포함된다. 최신 암 요법의 더욱 상세한 정보는 http://www.nci.nih.gov/; http://www.fda.gov/cder/cancer/ druglistframe.htm에서 FDA 승인된 종양 치료제 리스트; The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999를 참조한다.

[0189] 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 제약학적 조성물의 한가지이상 성분으로 충전된 하나이상의 용기로 구성되고, 특정 구체예에서 복합 요법으로 사용되는 다른 승인된 치료제를 함유하는 제약학적 팩 또는 키트를

또한 제시한다. 선택적으로, 이런 용기에는 제약학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 규정된 주의 사항이 부착될 수 있으며, 상기 주의 사항은 인체 투여용 약물의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 당국으로부터 허가를 반영한다.

[0190] *등가물*

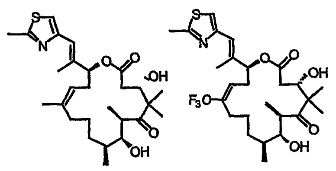
[0191] 아래의 대표적인 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범주를 한정하지 않는다. 실제로, 본 발명에 기술된 실시예 이외에 본 발명의 많은 다양한 개변은 아래의 실시예 및 본원에 언급된 과학 문헌과 특허 문헌을 비롯한 본 명세서의 전체 내용으로부터 당업자에게 자명하다. 이들 언급된 참고문헌의 내용은 본원에 순전히 참조한다. 아래의 실시예는 다양한 구체예와 이의 등가물에서 본 발명의 실시에 적합될 수 있는 중요한 부가적인 정보, 실시예, 보도(輔導)를 포함한다.

실 시 예

[0192] 실시예 1:9,10-디하이드로-12,13-데스옥시-에포틸론의 합성

[0193] 본 실시예에서는 트랜스-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 B, 26-트리플루오르-트랜스-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 B, 26-트리플루오르-12,13-데스옥시에포틸론 B, 12,13-데스옥시에포틸론 B의 합성 및 이들 화합물의 생물학적 검사를 기술한다.

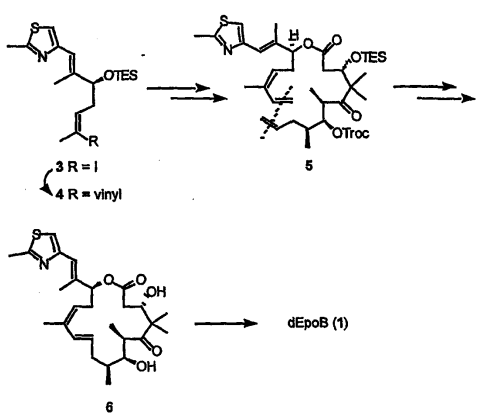
[0194] 불소 치환체를 보유하는 다른 약물의 강화된 약동학적, 화학치료적 지표를 고려하여, 에포틸론의 불소화된 유도체를 제조하고 검사하였다(Ojima, I.; Inoue, T.; Chakravarty, S.; J. Flourine Chem. 1999, 97 ; Newman, R. A.; Yang, J.; Finlay, M. R. V.; Cabral, F. , Vourloumis,D. ; Stephens, L. C.; Troncoso, P.; Wu, X.; Logothetis, C. J.; Nicolaou, K. C.; Navone, N. M. Cancer Chemother. Pharmacol. 2001, 48, 319-326; each of which is incorporated herein by reference).

[0195] 

1 [16]dEpoB 2 26-F_3-[16]dEpoB

[0196] 화합물 2에 수득하기 위하여, 에포틸론 490(6, 디하이드로디옥시 Epo B)에서 dEpoB(1, 반응식 3)으로의 합성을 위하여 최근에 보고된 고도 수렴성 경로를 이용하였다(Biswas, K.; Lin, H.; Njardarson, J. T.; Chappell, M. D. , Chou, T. C. , Guan, Y.; Tong, W. P., He, L.; Horwitz, S. B., Danishefsky, S. J. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(33); 9825-9832; Rivkin, A.; Njardarson, J. T.; Biswas, K; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J.J Org. Chem. 2002, 67, 7737-7740℃. 상기 합성에서, 비닐 요오드 전구물질(3)과 트리-n-부틸비닐스타난의 입체특이적 Stille 커플링을 통하여 화합물(4)에 측면 비닐기를 도입하였다. 고리단힘 상호형성, 이후 탈보호로 화합물(6)을 유도하고, 이후 위치선택적(regioselective) 디이미드 환원을 통하여 dEpoB(1)로 변환시켰다.

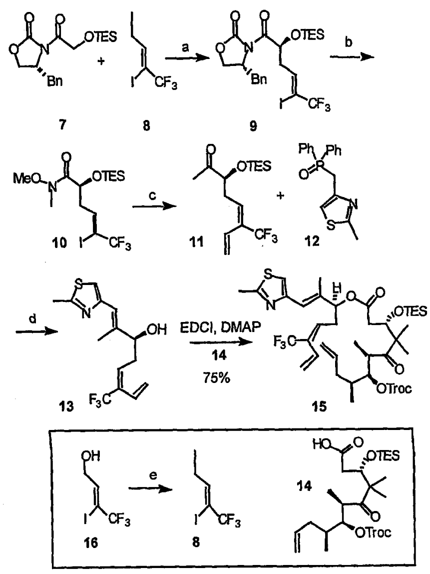
[0197] 반응식 3. 에포틸론 490의 합성

[0198] 

[0199] 먼저, 화합물(15)의 합성에 집중하였다(반응식 4). 기존에 보고된 화합물(7)의 리튬 에놀레이트(Chappell, M. D.; Stachel, S. J.; Lee, C. B.; Danishefsky, S. J. Org Lett. 2000,2(11), 1633-1636)를 요오드(8)(염화메틸렌에 녹인 TMSI를 이용하여 공지된 알코올(16)로부터 합성됨)로 알킬화시켜 78% 수율 및 높은 부분입체이성질 선택성(>25:1 de)으로 화합물(9)을 수득하였다. 화합물(9)은 도시된 바와 같이 3 단계에 걸쳐 화합물(10℃로 진행시켰다. 화합물(10℃의 Weinreb 아마이드 연쇄에 메틸마그네슘 브롬화물을 첨가하는 시도는 실패하였다. 상기 반응의 실패는 요오드알켄 연쇄의 존재에 기인하였다. 하지만, 이들 2가지 C-C 결합 형성 단계의 순서를 변화시켜 목적을 달성할 수 있었다. 따라서, Stille 조건하에 비닐트리부틸틴과 화합물(10℃을 반응시키고, 이후 메틸 Grignard 시약을 첨가하여 원하는 케톤(11)을 수득하였다. 케톤(11)을 산화포스핀(12)으로 축합시키고, 이후 트리에틸실릴 에테르로 탈보호하여 우수한 수율로 단편(13)을 수득하였다. 생성된 화합물(13)을 C_1-C_{10} 산성 단편(14)(Biswas, K.; Lin, H.; Njardarson, J. T.; Chappell, M. D., Chou, T. C., Guan, Y.; Tong, W. P., He, L.; Horwitz, S. B., Danishefsky, S. J. J. Am.Chem. Soc. 2002, 124(33); 9825-9832; Rivkin,A.; Njardarson, J. T.; Biswas, K ; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. J. Org. Chem. 2002, 67, 7737-7740℃으로 에스테르화시켜 75% 수율로 원하는 화합물(15)를 수득하였다(반응식 4).

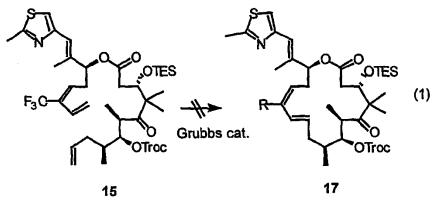
[0200] 반응식 4. RCM 전구물질(15)의 합성

[0201]

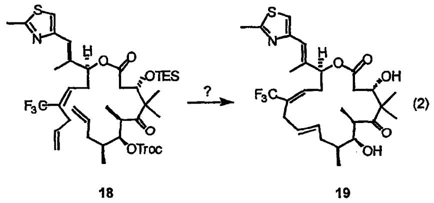


(a) LHMDS, −78 °C, 78%; (b) i) HOAc:THF:H_2O (3:1:1); ii) CH_3ONHCH_3, $AlMe_3$; iii) TESCl, imidazole, DMF, 79% overall; (c) i) Vinyltributyltin, Pd(dba), DMF, 80 °C, 3h 43%; ii) MeMgBr, 0 °C, 94%; (d) i) *n*-BuLi, THF, −78 °C, 30 min., ii) 12, −78 °C to rt, 81%; iii) HOAc:THF:H_2O (3:1:1), 94%; (e) TMSI, CH_2Cl_2, 0 °C, 92%

[0202] 하지만, 염화메틸렌에 녹인 2세대 Grubbs 촉매(Reviews:Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. Acc.Chem.Res. 1995,28, 446; Trnka, T.M.; Grubbs, R. H. Acc. Chem.Res. 2001, 34,18; Alkene Metathesis in Organic Chemistry Ed.:Furstner, A.; Springer, Berlin, 1998; Frstner, A. Angew.Chena. Int. Ed. Engl. 2000, 39,3012 ; Schrock, R. R. Top.Organomet. Chem. 1998, I, 1)를 이용하여 화합물(15)의 고리-닫힘 상호형성 반응을 실행하려는 시도는 상기 출발 물질의 명백한 이량화를 유발하였다(방정식 1). RCM이 5 → 6의 관련 설정에서 매우 효과적으로 작용한다는 사실에 비추어, 화합물(15)의 실패 사례는 C_{12}에 트리플루오르메틸기에 기인하는 것으로 생각되었다.

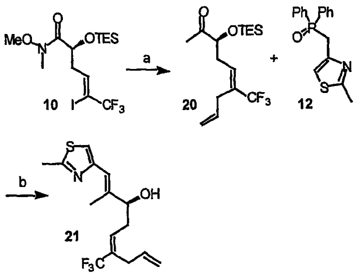
[0203] 

[0204] 원하는 반응물에 대한 잔류한 26-트리플루오르 치환체의 유해 효과는 RCM 반응 중심과 트리플루오르메틸기 사이에 탄소 스페이서(carbon spacer)를 추가하면 완화되는 것으로 추측되었다. 따라서,(1,4)-디엔을 보유하는 17-각형 고리의 전후에 트리플루오르메틸기를 제공하는 화합물(18)의 고리-단힘 상호형성을 통하여 화합물(19)의 합성(방정식 2)을 실행하였다.

[0205] 

[0206] 화합물(19)의 합성 프로그램은 제안된 RCM 기질의 O-알킬 부분에 상응하는 화합물(21)의 제조로 개시하였다(반응식 5). 도시된 바와 같이 급격한 반응 조건하에 화합물(10℃의 알킬화를 시작하였다(Keck, G. E.; Yates, J. B. J.Am. Chem. Soc. 1982, 104, 5829; review: Curran, D. P.Synthesis 1988, Part1, pp 417-439; Part 2, pp. 489). 이런 전환 및 후속으로 알킬화된 산물과 메틸마그네슘 브롬화물의 반응으로 원하는 케톤(20℃을 수득하였다. 상기 화합물은 산화포스핀(12)으로 축합하고, 이후 트리에틸실릴 에테르 기능기로 탈보호하여 우수한 수율로 화합물(21)을 수득하였다.

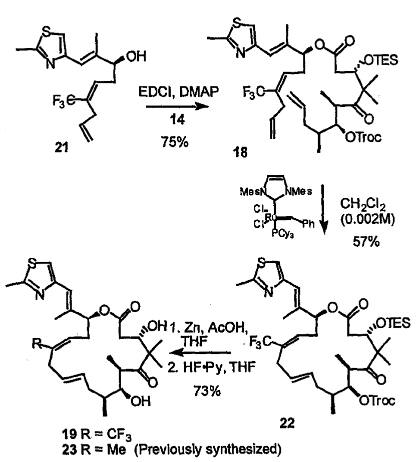
[0207] 반응식 5. 알코올 단편(21)의 합성

[0208] 

(a) i) Allyltributyltin, AIBN, Benzene, 80 °C, 3h 74%; ii) MeMgBr, 0 °C, 93%; (b) i) 12, n-BuLi, THF, –78 °C, 30 min., ii) 20, –78 °C to rt, 85%; iii) HOAc:THF:H_2O (3:1:1), 98%; (c) TMSI, CH_2Cl_2, 0 °C, 92%

[0209] 화합물(21)을 C1-C10 산성 단편(14)으로 에스테르화시켜 75% 수율로 제안된 RCM 전구물질(18)을 수득하였다(반응식 6). 다행스럽게도, 염화메틸렌에 녹인 2세대 Grubbs 촉매를 이용한 화합물(18)의 고리-단힘 상호형성 반응이 완성되었다. 5 → 6의 전환에서처럼, 상기 반응은 57% 수율로 트랜스 이성질체(22)를 한정적으로 제공하였다. 최종적으로, 아연과 아세트산으로 트리클로로 에톡시카르보닐 보호기를 환원 절단시키고, 이후 TES 에테르를 HF-피리딘으로 탈보호하면 17-각형 고리의 배경에도 불구하고 C_{12}에서 트리플루오르메틸 기능기를 보유하는 원하는 화합물(19)이 산출되었다.

[0210] 반응식 6. 27-F_3-ddEpoB(19)의 합성

[0211] 

[0212] 합성 화합물(19)은 세포독성을 평가하였다. 하기 표 1-1에 도시된 바와 같이, 기존에 보고된[17] ddEpoB(23)와 27-F_3-[17]ddEpoB(19)의 직접적인 비교는 신규한 과불소화 화합물이 비교적 높은 세포독성 효능을 보유한다는 것을 지시하였다.

[0213] 표 1-1. 종양 세포주[a]에서 시험관내 세포독성(IC_{50})

[0214]

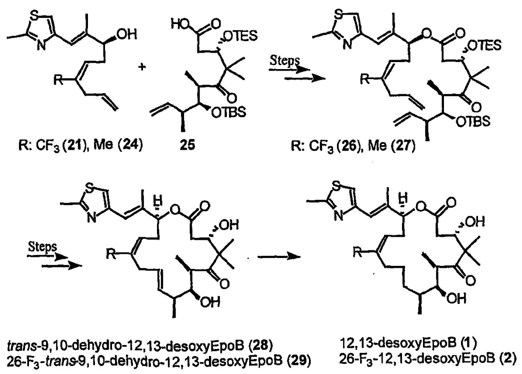
Compound	CCRF-CEM (IC_{50} (μM)[a])	CCRF-CEM/ VBL (IC_{50} (μM)[a])
27-F_3-[17]ddEpoB (**19**)	0.068	0.191
[17]ddEpoB (**23**)	0.040	0.126
[16]ddEpoB (**6**)	0.020	0.068

[0215] [a]72시간 저해이후 XTT 분석. CCRF-CEM은 사람 T-세포 급성 림프아구성 백혈병 세포주이다. CCRF-CEM/VBL100, CCRF-CEM/VM1, CCRF-CEM/탁솔 세포주 모두 p-당단백질을 과다 발현하고 MDR 연관된 종양세포 용해제에 다중약물 내성 표현형을 보인다(Ojima, I.; Inoue, T.; Chakravarty, S.; J. Flourine Chem. 1999, 97; Newman, R. A.; Yang, J.; Finlay, M. R.V.; Cabral, F., Vourloumis, D.; Stephens, L. C.; Troncoso, P.; Wu, X.; Logothetis, C. J.;Nicolaou, K. C.; Navone, N. M. CancerChemother. Pharmacol. 2001, 48, 319-326).

[0216] 트리플루오르메틸 등비 치환이 전체 세포독성 활성에 거의 영향을 주지 않았지만, 생쥐 혈장에서 대사 분해 연구로부터 예비 결과에서 화합물(19)은 부모 화합물(23)보다 훨씬 안정한 것으로 밝혀졌다. 에포틸론(19와 23)을 누드 생쥐와 사람 혈장에 노출시키면, 에포틸론(23)은 30분내에 분해된 반면, 에포틸론(19)은 거의 원상태로 유지되었다. 약물로서 에포틸론 작용제의 실용에서 약역학 문제가 중요하기 때문에, 이런 조사 결과는 매우 고무적이다.

[0217] 26-F_3-dEpoB(2)의 합성은 27-F_3-[17]ddEpoB(19)의 합성에 이용된 전력과 유사한 고도 수렴성 전략을 통하여 완성할 수 있었다. 따라서, 유사한 복합 단편이 핵심 빌딩 블록으로 기능하였다(반응식 7). 아실 부분(25)은 폴리프로피오네이트 도메인으로 기능하였고, 알킬 부분(21 또는 24)은 상기한 바와 같이 제조하였다. 두 단편[21(24)과 25]의 결합은 에스테르화 반응으로 개시하고, 후속의 고리-닫힘 상호형성을 통하여 완성하였다. 최종적으로, 보호기를 절단하여 원하는 유사체(28과 29)를 수득하였다. 화합물(28과 29)의 9,10-올레핀의 화학선택적 환원으로 dEpoB(1) 및 26-F_3-12,13-데스옥시EpoB(2)를 수득하였다.

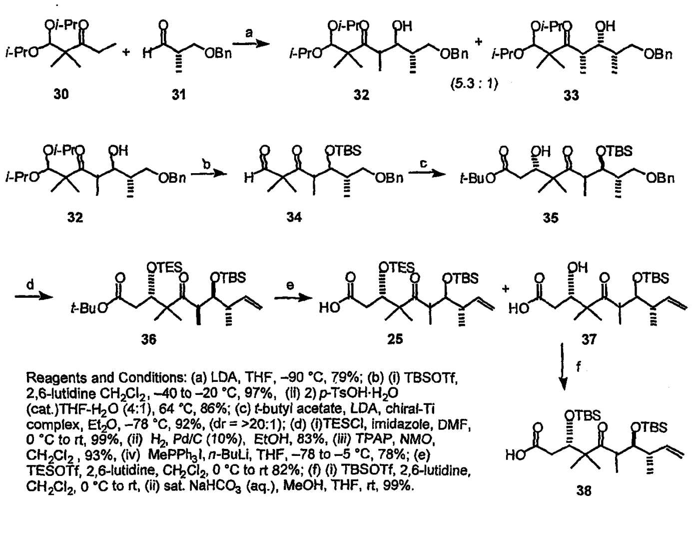
[0218] 반응식 7



[0219]

[0220] 화합물(1과 2)의 합성은 아실 부분(25)의 제조로 개시하였다. 기존에 보고된 바와 같이, 케톤(30℃은 용이하게 입수가능한 알데하이드(31)와 알돌 반응시켰다. 탈보호 및 "리티오(30℃"와 화합물(31)의 반응 직후, 부드럽게 축합시켜 알돌 산물(32와 33)의 5.3:1 혼합물을 생성시켰다. 주요 부분입체이성질체(32)는 플래시 크로마토그래피로 분리하고 TBS 실릴 에테르로서 보호하였다. 산성 촉매하에 디이소프로필 아세탈기를 가수분해시켜 케토 알데하이드(34)를 얻는데, 이는 2차 알돌 반응을 위한 기초가 되었다. 새로운 알데하이드(34)를 커플링 상대로 하는 앞서 실시된 "티타노" tert-부틸 에스테르 방법에 따라, 높은 부분입체이성질선택성(dr > 20:1)과 수율(86%)로 알돌 산물(35)을 얻었다. TES 실릴기로 화합물(35)의 C3 알코올을 보호하고, 이후 벤질 에테르로 탈보호하였다. 생성된 일차 하이드록시의 산화로 상응하는 알데하이드를 얻고, 이후 Wittig 반응물을 통하여 말단 올레핀으로 전환시켜 높은 수율로 화합물(36)을 얻었다. 최종적으로, 화합물(36)의 t-부틸 에스테르를 TESOTf로 가수분해하여 아실 부분(25)(82%) 및 부산물(37)(14%)을 수득하였는데, 상기 부산물은 높은 수율로 아실 부분(38)으로 전환되었다. 화합물(38)의 스펙트럼과 크로마토그래피 특성은 Dr. Sinha's laboratories(Scripps)에서 다른 프로그램으로부터 수득된 물질과 일치하였다.

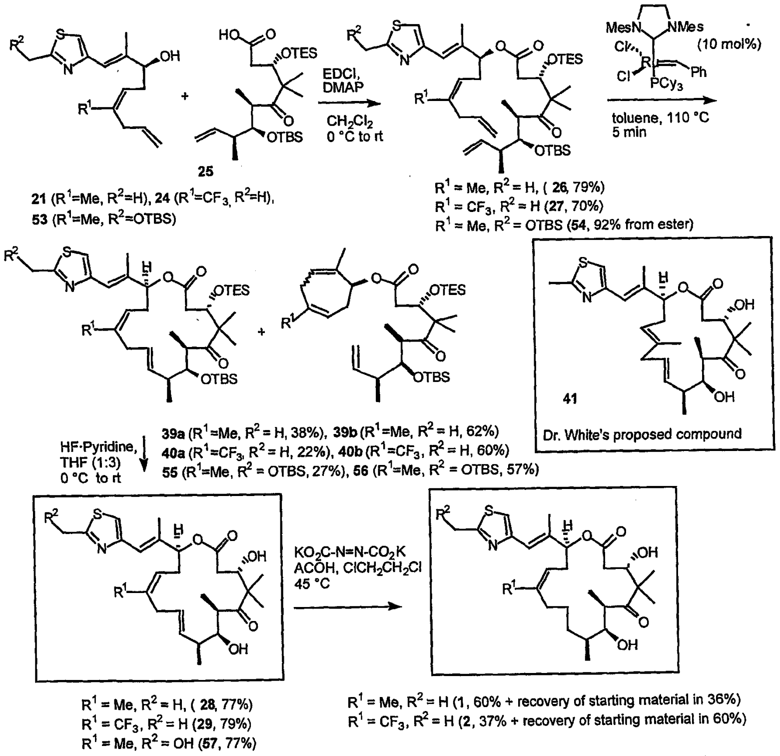
[0221] 반응식 8.



[0222]

[0223] 알릴계 알코올(21과 24)을 C1-C9 산성 단편(25)으로 에스테르화시켜 각각 상응하는 RCM 고리화 전구물질(26과 27)을 수득하였다(반응식 9).

[0224] 반응식 9.



[0225]

[0226] 이후, 고리-닫힘 상호형성 반응(26, 27, 54)은 톨루엔에 녹인 2세대 Grubbs 촉매를 이용하여 실시하였는데, 여기에서 상기한 바와 같이, 트랜스 이성질체(39a, 40a, 55) 및 상응하는 부산물(39b, 40b, 56)이 생성되었다. 최종적으로, 실릴 에테르를 HF-피리딘으로 탈보호하여 원하는 화합물(28, 29, 57)을 수득하였다. 화합물(28)의 스펙트럼과 크로마토그래피 특성은 Dr. James D. White's laboratories(Oregon State University)에서 에포틸론 프로그램으로부터 수득된 물질과 일치하였다. Dr. James D. White는 화합물(28)을 합성하였다고 생각하였지만, 실제로는 화합물(12,13E 이성질체 41)을 합성하였는데, 이는 그가 관찰한 불량한 생물학적 활성을 설명한다. 결과적으로, 본 발명자들이 최초로 화합물(28)을 합성하고 상기 화합물의 항종양 활성을 검사하였다.

[0227] 완전 합성 화합물(28, 29, 2)은 다양한 세포형에서 항종양 잠재력을 평가하였다. 표 1-2에 도시된 바와 같이, 3가지 화합물 모두 다양한 감수성과 내성 종양 세포주에서 높은 세포독성 활성을 보였다. 화합물(28)과 기존에 보고된 dEpoB(1)의 직접적인 비교는 신규한 화합물이 거의 3배나 높은 효능을 보유한다는 것을 지시한다.

[0228] 표 1-2. 종양 세포주[a]에서 시험관내 세포독성(IC_{50})

Tumor Cell Lines	IC_{50} (μM)[a]			
	28	29	dEpoB (1)	57
CCRF-CEM	0.0014	0.0035	0.0036	0.00051
CCRF-CEM/VBL$_{100}$	0.0065	0.0210	0.014	0.0106
CCRF-CEM/Taxol	0.0017	0.0057	0.0057	0.00073

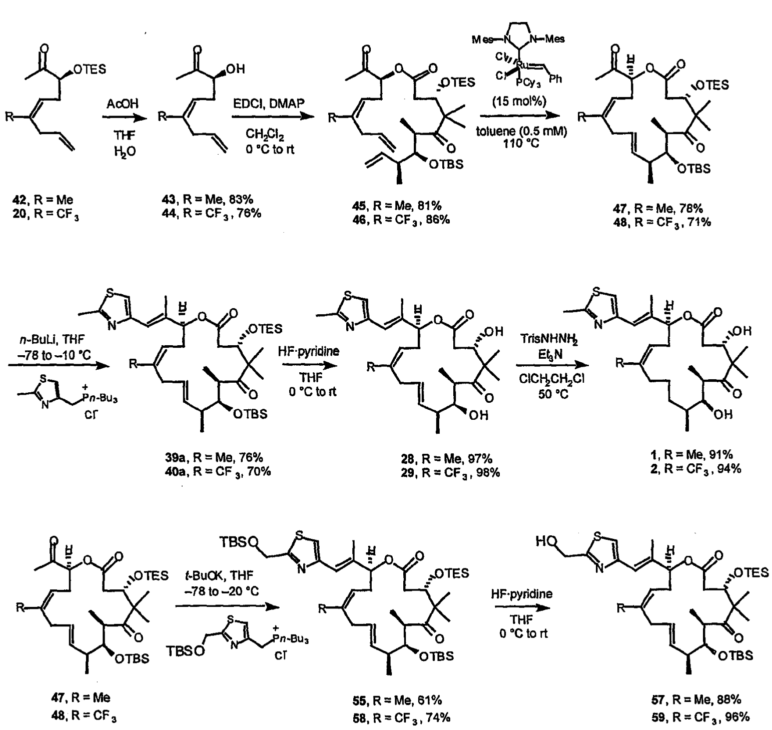
[0229]

[0230] [a]72시간 저해이후 XTT 분석. CCRF-CEM은 사람 T-세포 급성 림프아구성 백혈병 세포주이다. CCRF-CEM/VBL100, CCRF-CEM/VM1, CCRF-CEM/탁솔 세포주 모두 p-당단백질을 과다 발현하고 MDR 연관된 종양세포 용해제에 다중약물 내성 표현형을 보인다(Prie,G. ; Thibonnet,J. ; Abarbri, M.;Duch ne,A. ; Parrain, J. Synlett 1998,839).

[0231] 화합물(28, 29, 2)의 전체 합성 수율을 개선하기 위하여, 티아졸 치환된 올레핀의 부재하에 RCM 반응을 실시하

였고, 이렇게 함으로써 원치않는 부사물(39b와 40b)의 형성을 피하였다. 앞서 보고된 화합물(42와 20℃의 실릴 에테르를 탈보호하여 하이드록시케톤(43과 44)을 얻었다. 생성된 하이드록시케톤(43과 44)를 C1-C9 산성 단편(25)으로 에스테르화시켜 각각 상응하는 RCM 고리화 전구물질(45와 46)을 얻었다(반응식 10℃. 이후, 톨루엔에 녹인 2세대 Grubbs 촉매를 이용하여 화합물(45와 46)의 고리-단힘 상호형성 반응을 실행하였는데, 여기에서 상기한 바와 같이, 높은 수율로 트랜스 이성질체(47과 48)가 한정적으로 생성되었다. 티아졸 부분을 추가하여 높은 수율로 화합물(39a, 40a, 55)을 얻었다. 이들 2가지 실릴 에테르를 HF-피리딘으로 탈보하여 화합물(28과 29)을 유도하였다. 최종적으로, C9-C10 올레핀의 선택적 환원으로 상응하는 에포틸론(1과 2)을 수득하였다. 화합물(28)의 구조는 화합물(1)로의 고도 전환에 의해 정확하게 확증되었다. 화합물(1)의 전체 합성은 기존의 경로에 비하여 현저하게 단순화되었다. 따라서, 키랄 풀로부터 용이하게 입수되는 화합물(31)의 이용은 합성에 중개 키랄 보조물이 요구되는(S)-2-메틸-4-펜테날에 비하여 격별한 개선이다.

[0232] 반응식 10



[0233]

[0234] 놀랍게도, 정확하게 입증된 구조의 화합물(28)은 스펙트럼 특성이 동일한 실체로 추정되었던 화합물에서 기존에 보고되었던 스펙트럼 특성과 일치하지 않는 것으로 밝혀졌다. 이를 역으로 생각하면, 화합물(28)이 이전에 합성된 바가 없고, 본원에 기술된 (E)-9,10-디하이드로에포틸론이 실제로 새로운 부류의 화합물이라는 점은 명확하다.

[0235] 세포 배양 환경에서 합성 유사체(2, 28, 29)의 검사에서, 임상 dEpoB(1)에 의해 보인 다양한 감수성과 MDR 종양 세포주에 대한 저해 효과보다 강한 저해 효과가 확인되었다(표 1-3). Epo 3(28)은 dEpoB(1)의 세포독성에 비하여 실질적으로 개선된 세포독성을 보유하는 최초의 12,13-데스옥시에포틸론 화합물이다.

[0236] 표 1-3. 종양 세포주[a]에서 시험관내 세포독성(IC_{50})

Compound	CCRF-CEM(C) (μM)	C/VBL100 (μM)	C/Taxol (μM)
Epo 1 (1, dEpoB)	0.0036	0.016	0.0046
Epo 2 (2)	0.0041	0.080	0.018
Epo 3 (28)	0.0009	0.0042	0.0012
Epo 4 (29)	0.0035	0.0210	0.0057

[0237]

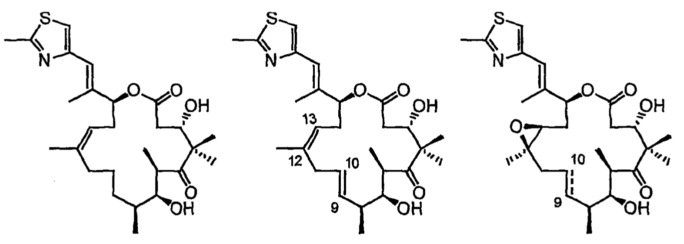
[0238] [a]72시간 저해이후 XTT 분석. CCRF-CEM은 사람 T-세포 급성 림프아구성 백혈병 세포주이다. CCRF-CEM/VBL100 세포주는 빈블라스틴에 저항하고 CCRF-CEM/탁솔은 탁솔에 저항한다.

[0239] 다양한 약물-내성 종양에서 에포틸론(2, 28, 29)(Epo 2-4)의 인상적인 세포 성장 저해는 이들 신규한(E)-9,10 동질체의 혈장 안정성의 측정을 조장하였다. 가령, 최근에 보고된 (E)-10,11-디하이드로-dEpoB(화합물(1)의 경우에 C-12에 CH_3 기능기를 보유)는 락톤 열림과 관련하여 매우 불량한 혈장 안정성을 보인다. 이런 혈장 불안정성은 (E)-10,11-디하이드로-dEpoB의 진전을 제한하였다. 대조적으로, 뮤린 혈장에 노출된 화합물(2, 28, 29)(Epo 2-4)은 dEpoB(1)에 비하여 7의 인자로 완만한 약물 분해를 보였다. 이런 안정성은 약물 이용효율의 관점에서 dEpoB에 비하여 현저한 개선이다(도 9).

[0240] 세포독성과 혈장 안정성 데이터는 사람 종양 이종이식편을 보유하는 누드 생쥐에서 생체내 효능을 결정하기 위한 실질적으로 양으로 화합물 28(Epo 3)의 합성을 조장하였다. 에포틸론 28(Epo 3)은 이식된 종양의 성장에 대한 저해에서 dEpoB에 비하여 현저하게 향상된 효능을 보였다(도 10℃. 이런 향상된 효능과 혈장 안정성은 이종이식편의 환경에서 화합물 28(Epo3)의 투여량의 실질적인 감소(1 크기 자리수)를 가능하게 한다.

[0241] 최근 연구에서, 에포틸론 B는 12,13 에폭사이드에 의해, 12,13-데스옥시 유사체(dEpoB)보다 현저하게 높은 세포독성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 하지만, 치료 지표의 관점에서, 데스옥시 화합물은 훨씬 유망한 것으로 보였다. 좀더 최근에, 입체선택적 고리닫힘 상호형성을 이용한 (E)-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 B(28)의 전체 합성이 보고되었다. 통상적인 Z-12,13 올레핀(화합물 1)의 전후에 E-9,10 불포화의 포함은 시험관내 효능에서 현저한 증가를 결과하는 것으로 밝혀졌다. 이는 이종이식 생쥐에서 생체내 환경에 적용가능하다. 게다가, 화합물(28)은 dEpoB(1)에 비하여 중요한 제약학적 이점을 보유한다. 이는 이종이식 실험에서 화합물(1)에 비하여 화합물(28)의 투약 수준에서 1 크리 자리수 감소를 가능하게 하였다.

[0242] 따라서, 에포틸론 B(51, EpoB)에 C9-C10 올레핀의 포함이 생물학적 프로필을 동일한 방향으로 변화시키는 지를 조사하였다.

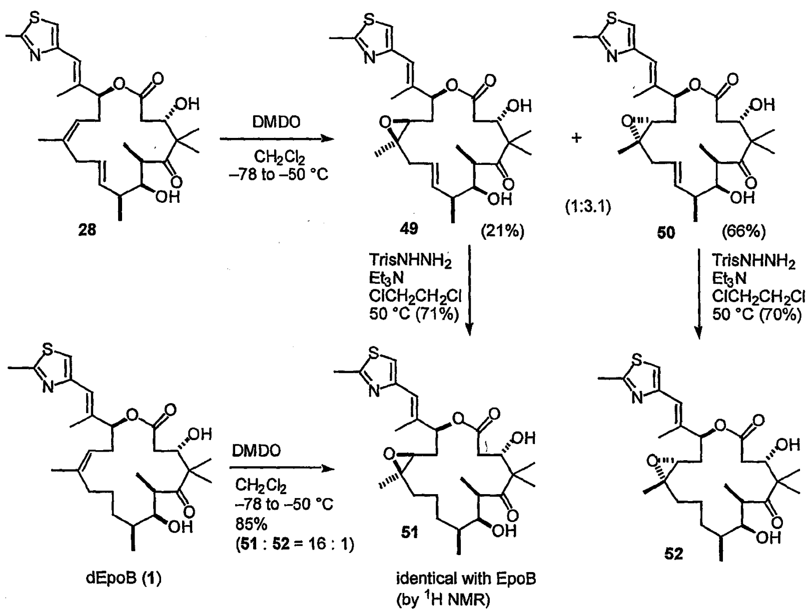


dEpoB (1)　(E)-9,10-dehydro-dEpoB (28)　EpoB (51) (E)-9,10-dehydroEpoB (49)

[0243]

[0244] 더욱 치환된 C12-C13 올레핀에서 높은 화학선택성으로 화합물(28)을 2,2'-디메틸디옥시란(DMDO)으로 에폭시화시켜 87% 수율로 1:2.6 비율의(E)-9,10-디하이드로에포틸론 B(49)와 이의 부분입체이성질체(50℃을 수득하였다. 이들 에폭사이드의 입체선택성은 C9-C10 이중 결합의 선택적 디이미드 환원으로 결정하였다. 이들 산물의 스펙트럼 특성 조사에서 소수 산물(49)은 dEpoB인 것으로 밝혀졌다. 화합물(28)에서 α-에폭시화반응의 선호는 β면으로부터 진행되어 EpoB로 종결되는 dEpoB의 고도 입체선택적 에폭시화반응과 극명한 대조를 이룬다(Meng, D.; Bertinato, P.; Balog, A.; Su, D. -S.; Kamenecka, T.; Sorensen, E. J.; Danishefsky, S. J.J. Am.Chem. Soc. 1997,119, 10073).

[0245] 반응식 11



[0246]

[0247] (E)-9,10-디하이드로에포틸론 B(51)는 다양한 세포형에서 항종양 잠재력을 평가하였다. 표 1-4에 도시된 바와 같이,(E)-9,10-디하이드로에포틸론 B(49)는 다양한 감수성과 내성 종양 세포주에 높은 세포독성 활성을 보인다. 화합물(49)과 EpoB(51)의 직접적인 비교는 이런 신규한 유사체가 EpoB(51)보다 거의 3배나 높은 효능을 보유하는 지금까지 보고된 가장 강력한 에포틸론 유사체량 하나임을 지시한다. 흥미롭게도, 일련의 a-에폭사이드(50, 52)는 EpoB(51)보다 훨씬 낮은 활성을 보였다. 아래의 그래프는 화합물(49)의 시험관내 연구에 대한 조사 결과를 보여준다.

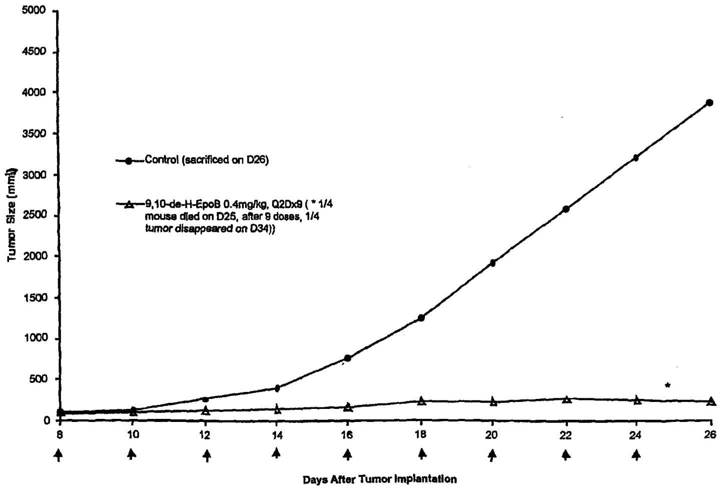
[0248] 표 1-4. 종양 세포주[a]에서 시험관내 세포독성(IC_{50})

compound	CCRF-CEM	CCRF-CEM/VBL	CCRF-CEM/Taxol
1 (dEpoB)	0.0036	0.016	0.0046
28	0.0009	0.0042	0.0012
51 (EpoB)	0.00062	0.0037	0.0011
49	0.00023	0.00032	0.00042
50	0.0134	0.0959	0.0802
52	0.083	0.4519	0.1507

[0249]

[0250] [a]72시간 저해이후 XTT 분석. CCRF-CEM은 사람 T-세포 급성 림프아구성 백혈병 세포주이다. CCRF-CEM/VBL과 CCRF-CEM/탁솔 세포주 모두 p-당단백질을 과다 발현하고 MDR 연관된 종양세포 용해제에 다중약물 내성 표현형을 보인다.

[0251] MX-1 이종이식편을 보유하는 누드 생쥐에서 9,10-de-H-EpoB의 치료 효과(6hr-iv 주입, n=4)



[0252]

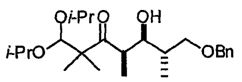
[0253] 요약하면, 화합물 28(Epo 3) 및 위치-선택적 디이미드 환원이후 dEpoB(1) 자체의 강력한 입체선택적 전체 합성을 기술하였다. 이후, 상기한 전략은 상응하는 트리플루오르 유사체(2와 29)(Epo 4)의 제조에 직접 적용되었다. 게다가, 화합물(28)을 에폭시화시켜 화합물(49와 50℃을 얻고, 이들 화합물에서 위치-선택적 디이미드 환원 직후 에포틸론 B(51과 52)를 수득하였다. 상기한 데이터는 궁극적으로 사람 임상 환경으로의 진전을 목적으로 추가적인 평가에 적합한 새로운 계통의 유망한 항암제의 출현을 암시한다. 더 나아가, 이런 신규한 합성 전략은 dEpoB와 에포틸론 B의 전체 합성에서 현저하고 실질적인 개선이다.

[0254] 실험

[0255] 전반적인 방법: 공급업체로부터 구입된 시약은 달리 명시하지 않는 경우에 추가적인 정제없이 사용하였다. 아래의 용매는 건조 용매 시스템(알루미나의 미리포장된 칼럼에 통과시킴)으로부터 입수하고 추가적인 건조없이 사용하였다: 테트라하이드로푸란, 염화메틸렌, 디에틸 에테르, 벤젠, 톨루엔. 공기와 물 감수성 반응은 미리정제된 아르곤 가스의 양압(positive pressure)하에 플레임-건조된 유리 제품에서 실행하였다. NMR(^{1}H와 ^{13}C) 스펙트럼은 Bruker AMX-400 MHz 또는 Bruker Advance DRX-500 MHz에서 $CDCl_3$(^{1}H의 경우에 7.27 ppm, ^{13}C의 경우에 77.0 ppm)을 참고로 하여 기록하였다. 자외선 스펙트럼(IR)은 Perkin-Elmer FT-IR 모델 1600 분광계에서 측정하였다. 광학 회전은 22±2℃에서 JASCO 모델 DIP-370 디지털 편광계에서 측정하였다. 분석 박막 크로마토그래피는 E. Merck 실리카 겔 60 F254 평판에서 실행하였다. UV 활성을 보이지 않는 화합물은 세릭 암모늄 몰리브데이트 또는 para-아니스알데하이드 용액에 평판을 담그고 가열하여 가시화시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피는 Davisil?(1740 등급, 60A형, 170-400 메쉬) 실리카 겔에서 지정된 용매를 이용하여 실행하였다.

[0256] 동의어 및 약어

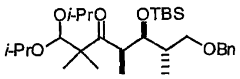
[0257] TES, 트리에틸실릴; TBS, 디메틸-tert-부틸실릴; EDCI, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보디이미드; HF-PY, 피리딘에 녹인 불화수소; DMAP, 4-N,N-디메틸아미노피리딘; DCM, 디클로로메탄; DMF, N,N-디메틸포름아마이드; THF, 테트라하이드로푸란.


32

[0258]

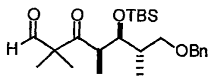
[0259] 화합물 32: THF(25 mmol)에 녹인 새로 준비된 LDA(11.6 mmol) 용액에 THF(6.8 mℓ)에 녹인 케톤 30(2.40 g, 10.4 mmol) 용액을 -78℃에서 방울방울 첨가하였다. -40℃에서 0.5시간동안 교반한 이후, 혼합물은 -90℃로 냉각하였다. THF(6.8 mℓ)에 녹인 알데하이드 31(1.38 g, 7.72 mmol) 용액을 방울방울 첨가하였다. -90℃에서 35분동안 교반한 이후, 반응물은 sat. aq.NH_4Cl(15 mℓ)로 급랭시키고 EtOAc(50 mℓ x 3)로 추출하였다. 모아진 유기 추출물은 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 헥산/EtOAc= 15:1 내지 12:1)로 정제하여 화합물 32(2.09 g, 66%)와 이성질체 33(0.39 g, 12%)을 황색 오일로 수득하였다. 화합물

32:[α]D[25] 13.1(c 1.22, $CHCl_3$); IR(필름) ν 3494, 2972, 2932, 1708, 1454, 1380, 1329, 1120, 1038, 998, 734 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98(3H, d,J= 6.9 Hz), 1.06(3H, d,J= 6.9 Hz), 1.10(3H, d, J= 6.1 Hz), 1.14(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.15(3H, s), 1.17(3H, d, J= 6.2 Hz), 1.18(3H, s), 1.20(3H, d, J= 6.2 Hz), 1.81-1.92(1H, m), 3.33(1H, qd,J= 7.0, 2.2. Hz), 3.51(1H, dd, J= 8.9, 6.3 Hz), 3.64(1H, d, J=1.8 Hz), 3.66-3.71(2H, m), 3.78-3.86(2H, m), 4.51(1H, d, J= 12.0 Hz), 4.54(1H, d, J=12.0 Hz), 4.58(1H, s), 7.25-7.35(5H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 10.0, 14.3, 20.5, 21.3, 21.9, 22.5, 23.5, 23.6, 36.4, 42.1, 54.1, 69.8, 71.2, 72.8, 73.3, 73.4, 103.8, 127.6, 127.7(2C), 128. 5(2C), 138.9, 221.6; LRMS(ESI) calcd for $C_{24}H_{40}O_5Na[M+Na^+]$ 431.3, found 431.4.

[0260] 

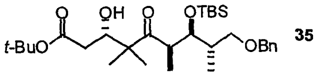
32a

[0261] 화합물 32a: 알코올 32(1.01 g, 2.47 mmol)와 2,6-루티딘(691 ㎕, 5.93 mmol)의 냉각(-40℃) 용액에 TBSOTf(681 ㎕, 3.00 mmol)를 첨가하고, 혼합물은 3.5시간동안 -20℃로 가열하였다. 반응물은 sat. aq. $NaHCO_3$(10 ㎖)으로 급랭시켰다. 헥산(50 ㎖ x 3)으로 추출이후, 모아진 유기 추출물은 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 50:1)로 정제하여 무색 오일로 화합물 32a(1.25 g, 2.39 mmol, 97%)를 수득하였다; [α]D[25] -19.7(c 0.58, $CHCl_3$); IR(필름) ν 2966, 2931, 1696, 1455, 1378, 1320, 1255, 1091, 1044, 991, 873, 838, 773 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08(6H, s), 0.89(9H, s), 0.99(3H, d, J=7.0 Hz), 1.04(3H, d, J=7.0 Hz), 1.07(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.07(3H, s), 1.14(3H, d, J= 6.1 Hz), 1.17(3H, s), 1.17(3H, d, J= 6.0 Hz), 1.20(3H, d, J= 6.2 Hz), 1.76-1.85(1H, m), 3.21(1H, dd, J= 9.2, 7.3 Hz), 3.32(1H, quint, J= 7.4 Hz), 3.62(1H, dd, J= 9.2, 5.7 Hz), 3.78-3.85(2H, m), 3.87(1H, dd, J= 7.7, 2.0 Hz), 4.46(1H, d, J= 12.1 Hz), 4.50(1H, d, J= 12.1 Hz), 4.73(1H, s), 7.24-7.37(5H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.6, -3.3, 15.6, 16.8, 18.7, 18.8, 21.8, 22.1, 22.5, 23.5, 23.7, 26.4(3C), 39.0, 46.2, 54.0, 69.7, 70.9, 72.1, 73.4, 76.7, 103.1, 127.6, 127.8(2C), 128.5(2C), 139.0, 218.9; LRMS(ESI) calcd for $C_{30}H_{54}O_5SiNa[M+Na^+]$ 545.4, found 545.4.

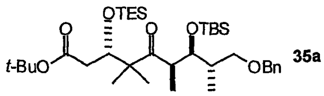
[0262] 

34

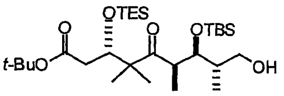
[0263] 화합물 34: 수성 THF(64 ㎖, THF/H_2O = 4:1)에 화합물 32a(3.03 g, 5.79 mmol)와 p-TsOH·H_2O(286 mg)의 혼합물은 환류하에 6.5시간동안 가열하였다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각시키고 sat. aq. $NaHCO_3$(25 ㎖)에 부어넣었다. EtOAc(100 ㎖ + 50 ㎖ x 2)로 추출이후, 모아진 유기층은 염수로 세척하고, Na_2SO_4에서 건조시며 농축하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 50:1 내지 30:1)로 정제하여 화합물 34(2.37 g, 5.64 mmol, 98%)를 무색 오일로 수득하였다: [α]D[25] -25.8(c 0.515, $CHCl_3$); IR(필름) ν 2955, 2931, 1731, 1696, 1455, 1360, 1255, 1091, 1026, 873, 826, 767 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08(3H, s), 0.07(3H, s), 0.90(9H, s), 0.95(3H, d, J=7.1 Hz), 1.03(3H, d, J=7.0 Hz), 1.28(3H, s), 1.28(3H, s), 1.33(3H, s), 1.73-1.82(1H, m), 3.16(1H, dd, J= 9.2, 6.1 Hz), 3.28(1H, quint, J= 7.3 Hz), 3.55(1H, dd, J= 9.2, 6.7 Hz), 3.91(1H, dd, J= 7.8, 2.1 Hz), 4.46(2H, s), 7.27-7.36(5H, m), 9.58(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.6, -3.5, 15.7, 16.3, 18.6, 19.8, 20.1, 26.3(3C), 39.1, 47.0, 61.1, 71.9, 73.4, 75.8, 127.7, 128.0(2C), 128.5(2C), 138.6, 201.3, 213.3; LRMS(ESI) calcd for $C_{24}H_{40}O_4SiNa[M+Na^+]$ 443.3, found 443.2.

[0264] 

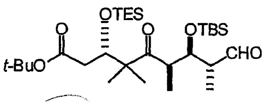
[0265] 화합물 35: Et_2O(20 mℓ)에 녹인 새로 준비된 LDA(Et_2O에 녹인 18 mℓ의 0.5 M 용액, 9.0 mmol) 용액에 t-부틸 아세테이트(1.16 mℓ, 8.61 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 50분동안 교반한 이후, $CpTiCl(OR)_2$(Et_2O에 녹인 100 mℓ의 0.1 M 용액, 10.0 mmol)를 주사기 펌프를 통하여 65분동안 방울방울 첨가하였다. 20분동안 교반한 이후, 반응 혼합물은 -30℃로 데우고, 50분동안 교반하며 -78℃로 재-냉각하였다. Et_2O(9 mℓ)에 녹인 화합물 34(2.42 g, 5.75 mmol) 용액을 10분동안 방울방울 첨가하고, 생성 혼합물은 -78℃에서 교반하였다. 2시간동안 교반한 이후, 반응물은 수성 THF(5 M H_2O, 37 mℓ)로 급랭시키고 실온에서 2시간동안 교반하였다. 물(40 mℓ)의 첨가이후, 혼합물은 추가로 1시간동안 교반하였다. 형성된 침전물은 셀리트(Et_2O 수지)에서 여과하고, 여과액은 물(40 mℓ)로 세척하였다. 수층은 Et_2O(100 mℓ x 2)로 세척하고, 모아진 유기층은 염수(40 mℓ)로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 10:1)로 정제하여 화합물 35(2.65 g, 4.94 mmol, 86%)를 연한 황색 오일로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -20.3(c 1.0, $CHCl_3$); IR(필름) v 3523, 2957, 2930, 2856, 1732, 1700, 1472, 1368, 1252, 1152, 1091, 1042, 986, 834, 774 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.07(3H, s), 0.07(3H, s), 0.90(9H, s), 0.99(3H, d, J=7.0 Hz), 1.07(3H, d, J=7.0 Hz), 1.10(3H, s), 1.14(3H, s), 1.47(9H, s), 1.77-1.83(1H, m), 2.26(1H, dd, J= 16.0, 10.0 Hz), 2.34(1H, dd, J= 15.9, 2.7 Hz), 3.23(1H, dd, J= 9.2, 7.1 Hz), 3.35(1H, d, J= 2.7 Hz, -OH), 3.36(1H, quint, J= 7.0 Hz), 3.61(1H, dd, J= 9.2, 5.9 Hz), 3.88(1H, dd, J= 7.6, 2.0 Hz), 4.17(1H, dt, J= 10.0, 2.7 Hz), 4.48(2H, s), 7.27-7.36(5H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.5, -3.4, 16.3, 16.7, 18.7, 20.1, 21.6, 26.4(3C), 28.3(3C), 38.0, 39.1, 45.8, 51.8, 72.2, 72.9, 73.5, 76.7, 81.4, 127.7, 128.0(2C), 128.5(2C), 138.8, 172.7, 219.6; LRMS(ESI) calcd for $C_{30}H_{52}O_6SiNa[M+Na^+]$ 559.3, found 559.4.

[0266] 

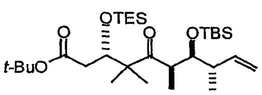
[0267] 화합물 35a: DMF(25 mℓ)에 녹인 알코올 35(10.2 g, 18.9 mmol)과 이미다졸(2.70 g, 39.7 mmol)의 혼합물에 TESCl(3.3 mℓ, 19.8 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물은 실온에서 2시간동안 교반하였다. 반응물은 sat. aq. $NaHCO_3$(50 mℓ)으로 급랭시켰다. 헥산(500 mℓ + 120 mℓ x 2)으로 추출이후, 모아진 유기 추출물은 물(30 mℓ x 2)과 염수(30 mℓ)로 연속으로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 40:1)로 정제하여 화합물 35a(12.1 g, 18.5 mmol, 98%)를 무색 오일로 수득하였다:$[\alpha]D^{25}$ -38.0(c 0.46, $CHCl_3$); IR(필름) v 2955, 2877, 1733, 1697, 1456, 1367, 1298, 1251, 1155, 1099, 988, 835, 742 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.05(6H, s), 0.57-0.68(6H, m), 0.89(9H, s), 0.95(9H, t, J= 7.9 Hz), 0.99(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.02(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.04(3H, s), 1.18(3H, s), 1.45(9H, s), 1.70-1.79(1H, m), 2.16(1H, dd, J=17.0, 7.0 Hz), 2.40(1H, dd, J=17.0, 3.1 Hz), 3.22(1H, dd, J= 9.1, 7.5 Hz), 3.31(1H, quint, J = 6.9 Hz), 3.61(1 H, dd, J=9.1, 5.4 Hz), 3.83(1H, dd, J = 7.3, 2.3 Hz), 4.30(1H, dd, J= 6.9, 3.1 Hz), 4.48(2H, s), 7.27-7.36(5H, m); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.5, -3.4, 5.3(3C), 7.3(3C), 15.3, 16.9, 18.7, 20.1, 23.4, 26.4(3C), 28.3(3C), 39.1, 41.1, 46.2, 53.4, 72.2, 73.4, 74.3, 76.7, 80.6, 127.6, 127.9(2C), 128.5(2C), 138.9, 171.5, 218.4; LRMS(ESI) calcd for $C_{36}H_{66}O_6Si_2Na[M+Na^+]$ 673.4, found 673.5.

[0268] 
35b

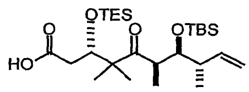
[0269] 화합물 35b: THF(67 mℓ)에 녹인 화합물 35a(4.37 g, 6.72 mmol)의 교반 용액에 Pd/C(Acros, 10% wt, 437 mg)를 첨가하고, 혼합물은 H_2의 대기하에 교반하였다. 2.2시간동안 교반한 이후, 혼합물은 셀리트 패드를 통하여 여과하고, THF(120 mℓ)로 세척하였다. 여과액은 농축하고 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 30:1 내지 10:1)로 정제하여 화합물 35b(3.53 g, 6.28 mmol, 94%)를 무색 오일로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -16.1(c 0.62, $CHCl_3$); IR(필름) v 3543, 2956, 1732, 1696, 1472, 1368, 1299, 1252, 1155, 1100, 988, 837, 775, 742 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.10(3H, s), 0.12(3H, s), 0.60-0.68(6H, m), 0.93(9H, s), 0.96(9H, t, J= 8.0 Hz), 0.99(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.10(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.14(3H, s), 1.20(3H, s), 1.45(9H, s), 1.46-1.55(1H, m), 2.21(1H, dd, J=17. 2,7. 1 Hz), 2.39(1H, dd, J=17.2, 2.8 Hz), 2.54(1H, t, J = 5.8 Hz, -OH), 3.30(1H, quint, J= 6.9 Hz), 3.58(1H, dt, J= 11.5, 5.5 Hz), 3.66(1H, dt, J = 11.3, 5.4 Hz), 3.92(1H, dd, J= 8.0, 2.1 Hz), 4.32(1H, dd, J= 7.1, 2.9 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz,) δ -3.6, -3.5, 5.3(3C), 7.2(3C), 16.0, 16.1, 18.6, 20.0, 23.4, 26.4(3C), 28.3(3C), 40.0, 40.9, 46.9, 53.7, 64.8, 73.3, 78.1, 80.9, 171.7, 218.5; LRMS(ESI) calcd for $C_{29}H_{60}O_6Si_2Na[M+Na^+]$ 583.4, found 583.5.

[0270] 
35c

[0271] 화합물 35c: CH_2Cl_2(32 mℓ)dp 녹인 알코올 35b(3.53 g, 6.28 mmol)와 분말 MS4A(새로 활성화됨, 2.50 g)의 교반 혼합물에 NMO(1.17 g, 10.0 mmol)과 TPAP(132 mg, 0.377 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 실온에서 35분동안 교반한 이후, 1혼합물은 실리카 겔 칼럼(헥산/Et_2O = 8:1)에 여과하여 화합물 35c(3.34 g, 5.98 mmol, 95%)를 무색 오일로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -69.6(c 0.25, $CHCl_3$); IR(필름) v 2955, 2878, 1732, 1696, 1472, 1368, 1253, 1155, 1097, 989, 837 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09(3H, s), 0.10(3H, s), 0.59-0.68(6H, m), 0.89(9H, s), 0.95(9H, t, J= 8.0 Hz), 1.08(3H, s), 1.11(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.14(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.24(3H, s), 1.45(9H, s), 2.19(1H, dd, J= 17.0, 6.7 Hz), 2.33(1H, qt, J= 7.1, 2.2 Hz), 2.41(1H, dd, J=17. 0,3. 3 Hz), 3.28(1H, quint, J= 7.5 Hz), 4.07(1H, dd, J= 7.9, 2.2 Hz), 4.32(1H, dd, J= 6.7, 3.2 Hz), 9.74(1H, d, J= 2. 0 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.8, -3.5, 5.3(3C), 7.2(3C), 12.6, 15.6, 18.5, 20.5, 23.3, 26.2(3C), 28.3(3C), 41.1, 46.9, 51.1, 53.5, 74.0, 76.5, 80.7, 171.1, 204.3, 218.0; LRMS(ESI) calcd for $C_{29}H_{58}O_6Si_2Na[M+Na^+]$ 581.3, found 581.3.

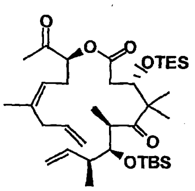
[0272] 
36

[0273] 화합물 36: THF(40.0 mℓ)에 녹인 $MePPh_3I$(2.56 g, 7.18 mmol)는 0℃에서 20분동안 BuOK(THF에 녹인 6.57 mℓ의 1.0 M 용액, 6.57 mmol)로 처리하였다. 20분동안 0℃에서 교반한 이후. 생성 현탁액은 -78℃로 냉각하고, THF(14 mℓ)에 녹인 알데하이드 35c(3.34 g, 5.98 mmol) 용액을 첨가하였다. 15분동안 -78℃에서 교반한 이후, 혼합물은 0℃에서 15분동안, 실온에서 15분동안 교반하였다. 반응물은 sat. aq. NH_4Cl(20 mℓ)로 급랭시키고 Et_2O(120 mℓ + 50 mℓ x 2)로 추출하였다. 모아진 유기 추출물은 염수(20 mℓ)로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, ~80 g, 헥산/Et_2O = 40:1)로 정제하여 화합물 36(125.3 mg, 0.225 mmol, 78%)을 무색 오일로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -33.6(c 0.250, $CHCl_3$); IR(필름) v 2956, 2878, 1733, 1696, 1472, 1367, 1299, 1253, 1156, 1100, 988, 837, 774 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08(3H, s), 0.08(3H, s), 0.60-0. 68(6H, m), 0.93(9H, s), 0.96(9H, t, J= 8.0 Hz), 1.04(6H, d, J= 7.0 Hz), 1.09(3H, s), 1.20(3H, s), 1.45(9H, s), 2.08-2.15(1H, m), 2.29(1H, dd, J= 17. 0, 7.0 Hz), 2.41(1H, dd, J= 17.0, 3.1 Hz), 3.08(1H, quint,J= 7.0 Hz), 3.84(1H, dd, J= 7.0, 2.1 Hz), 4.32(1H, dd, J = 7.0, 3.1 Hz), 5.02(1H, dd, J=17.9, 1.0 Hz), 5.06(1H, dd, J=10.5, 1.0 Hz), 5.93(1H, ddd, J=17.9, 10.5, 7.7 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.6, -3.3, 5.4(3C), 7.2(3C), 15.2, 18.7, 19.0, 20.2, 23.6, 26.4(3C), 28.3(3C), 41.1, 43.8, 46.4, 53.5, 73.9, 76.6, 80.6, 115.5, 140.2, 171.5, 218.5; LRMS(ESI) calcd for $C_{30}H_{60}O_5Si_2Na[M+Na^+]$ 579.4, found 579.4.

[0274] 

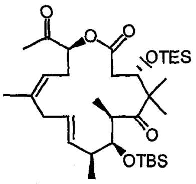
25

[0275] 화합물 25: CH_2Cl_2(58 mℓ)에 녹인 t-부틸 에스테르 36(4.87 g, 8.74 mmol)과 2,6-루티딘(새로 증류됨, 4.1 mℓ, 35.0 mmol)의 용액에 TESOTf(4.0 mℓ, 17.5 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 25분동안 교반한 이후, 혼합물은 실온에서 3.2시간동안s 교반하였다. 혼합물은 Et_2O(600 mℓ)로 희석하고 5% 수성 $KHSO_4$(60 mℓ x 2)와 염수(60 mℓ)로 연속으로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 높은 진공하에 1.5시간동안 건조시켜 가공되지 않은 산(25)(6.30 g, TESOH로 오염됨)을 얻었다. 가공되지 않은 산물(6.30 g)은 수성 THF(87.5 mℓ, THF/H_2O = 6:1)에 용해시키고 sat. aq. $NaHCO_3$(12.5 mℓ)으로 처리하였다. 실온에서 20분동안 교반한 이후, 생성 현탁액은 Et_2O(500 mℓ)로 희석하고 수성 5% $KHSO_4$(55 mℓ)로 산성화시켰다. 층을 분리한 이후, 수층은 Et_2O(100 mℓ x 2)로 추출하고, 모아진 유기층은 염수(50 mℓ x 2)로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 높은 진공하에 하룻밤동안 건조시켜 가공되지 않은 산(5.60 g, TESOH로 오염됨)을 무색 오일로 수득하고, 이는 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다. 헥산/EtOAc = 4/1로 용리하는 실리카 겔에서 플래시 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다: $[α]D^{25}$ -30.7(c 0.985, $CHCl_3$); IR(필름) ν 2956, 2936, 2879, 1712, 1472, 1417, 1303, 1253, 1107, 1046, 1003, 988, 872, 837, 775, 741 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08(3H, s), 0.09(3H, s), 0.59-0.67(6H, m), 0.93(9H, s), 0.96(9H, t, J = 8.1 Hz), 1.05(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.05(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.20(3H, s), 1.21(3H, s), 2.06-2.13(1H, m), 2.34(1H, dd, J= 16.4, 7.4 Hz), 2.50(1H, dd, J= 16.4, 3.0 Hz), 3.06(1H, quint, J= 7.3 Hz), 3.87(1H, dd, J= 7.5, 1.8 Hz), 4.40(1H, dd, J= 7.3, 2.9 Hz), 5.01(1H, dd, J=18.0, 0.9 Hz), 5.07(1H, dd, J= 10.4, 1.2 Hz), 5.93(1H, ddd, J= 18.0, 10.4, 7.8 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.6, -3.3, 5.3(3C), 7.1(3C), 15.6, 18.7, 19.1, 19.2, 24.1, 26.4(3C), 39.8, 43.6, 46.4, 53.5, 73.7, 76.6, 115.6, 140.0, 177.9, 218.7; LRMS(ESI) calcd for $C_{26}H_{52}O_5Si_2Na[M+Na^+]$ 523.3, found 522.9.

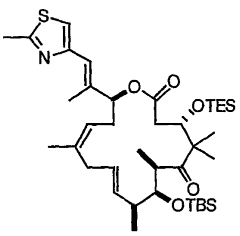
[0276] 

45

[0277] 화합물 45: 3-O-TES-6-O-TBS 보호된 산(25)은 벤젠으로부터 공비 증류를 통하여 건조시켰다. 새로 건조된 알코올(43)(200 mg, 1.19 mmol)은 DCM(10 mℓ)에 용해시키고 0℃로 냉각하며, 이 시점에서 고체 DMAP(167 mg, 1.37 mmol)와 고체 EDCI(261 mg, 1.37 mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분동안 교반한 이후, DCM(2 mℓ)에 녹인 산(25)(425 mg, 0.85 mmol) 용액을 방울방울 첨가한다. 냉각조를 떼어내고, 추가로 2시간동안 교반한다. 가공되지 않은 반응 혼합물은 DCM(10 mℓ)으로 희석하고 10% EtOAC/헥산을 용리액으로 하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에스테르 45(380 mg, 81% 수율, 2단계, 화합물 36로부터 출발함)를 투명 오일로 수득하였다: [α]D -15.1(c 1.2, $CDCl_3$); IR(neat) 2955, 2932, 2877, 1743, 1732, 1694, 1474, 1461, 1417, 1380, 1360, 1295, 1252, 1169, 1094, 1043, 988.3, 912.9, 871.4, 836.5, 774.8, 741.6 cm^{-1}; ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) 0.08(3H,s), 0.08(3H, s), 0.60-0.68(6H, m), 0.93(9H, s), 0.95(9H, t, J= 8.0 Hz), 1.04(3H, d,J= 6.9 Hz), 1.05(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.10(3H, s), 1.25(3H, s), 1.69(3H, s), 2.08-2.15(2H, m), 2.16(3H, s), 2.38(1H, dd, J= 17.0, 7.0 Hz), 2.48(2H, t, J= 6.5 Hz), 2.57(1H, dd, J= 17.0, 2.7 Hz), 2.71-2.76(2H, m), 3.07(1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.83(1H, d, J= 7.2 Hz), 4.36(1H, dd, J= 7.0, 2.7 Hz), 4.97-5.07(4H, m), 5.19(1H, t, J= 7.0), 5.73(1H, td, J= 15.4, 5.9 Hz), 5.92(1H, dd, J= 15.7, 8.0 Hz); ^{13}C NMR(500 MHz, $CDCl_3$)δ 218.4, 205.4, 172.1, 140.1, 137.4, 135.4, 119.1, 115.8, 115.6, 78.7, 76.5, 73.9, 53.3, 46.3, 43.7, 39.6, 36.6, 29.2, 26.7, 26.4, 23.8, 23.7, 19.9, 18.9, 18.7, 15.4, 7.06, 5.30, -3.29, -3.62; LRMS(ESI) calcd for $C_{36}H_{66}O_6Si_2Na[M+Na^+]$ 673.4, found 673.5.

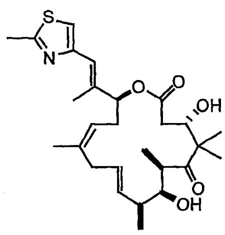
[0278] 
47

[0279] 화합물 47: 환류에서 건조 톨루엔(60 mℓ)에 녹인 화합물 45(20 mg, 0.031 mmol) 용액에 건조 톨루엔(2 mℓ)에 녹인 트리사이클로헥실포스핀[1,3-bis(2,4,6-트리메틸페닐)-4,5-디하이드로이미다졸-2-일리덴] 루테늄(IV) 디클로라이드(5.2 mg, 0.0061 mmol) 용액을 조금씩 첨가하고, 혼합물은 10분동안 가열하였다. 반응 혼합물은 얼음 용액조에서 즉시 냉각하고 실리카에서 분해하고 4-10% EtOAc/펜탄 구배를 용리액으로 하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 47(15 mg, 78% 수율)을 오일로 수득하였다: [α] -28.6(c 1.2, $CHCl_3$); IR(neat) 2955, 2933, 2878, 1745, 1731, 1695, 1471, 1462, 1380, 1361, 1251, 1159, 1104, 1080, 1019, 985.0, 876.1, 835.5, 774.7, 743.1, 670.1 cm^{-1}; ^{1}H NMR(500 MHz, $CDCl_3$)δ 0.07(3H, s), 0.10(3H, s), 0.59-0.68(6H, m), 0.91(9H, t, J= 8.0 Hz), 0.93(9H, s), 1.04(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.10(3H, s), 1.11(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.17(3H, s), 1.71(3H, s), 2.21(3H, s), 2.27-2.32(1H), 2.38(1H, dd, J= 14.6, 6.8 Hz), 2.51-2.61(2H, m), 2.57(1H, dd, J= 15.5, 3.3 Hz), 2.93-3.1(3H, m), 3.94(1H, d, J = 8.5 Hz), 4.28(1H, dd, J= 8.6, 3.0 Hz), 5.04(1H, dd, J= 8.7, 2.4 Hz), 5.16(1H, t, J= 7.5), 5.73(1H, ^{t}dd, J= 12.8, 9.94, 6.9 Hz), 5.92(1H, ddd, J= 18.0, 10.3, 7.8 Hz); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)δ 215.9, 204.8, 171.3, 140.0, 132.7, 129.2, 118.6, 79.1, 78.2, 75.4, 54.0, 48.2, 41.7, 40.3, 35.0, 29.2, 26.6, 26.5, 23.5, 22.8, 20.6, 18.8, 17.5, 14.3, 7.19, 5.53, -3.36; LRMS(ESI) calcd for $C_{34}H_{62}O_6Si_2Na[M+Na^+]$ 645.4, found 645.5.

[0280] 
39a

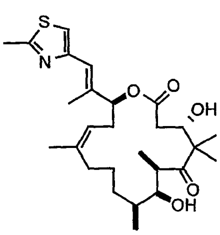
[0281] 화합물 39a: THF(0.4 mℓ)에 녹인 Wittig 시약(19.1 mg, 54.7 μmol) 용액에 KHMDS(톨루엔에 녹인 109 μℓ의 0.5 M 용액, 54.7 μmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물은 0℃에서 0.5시간동안 교반하고, 이후 -78℃로 냉각하였다. 혼합물에 THF(0.3 mℓ)에 녹인 케톤 47(5.7 mg, 9.12 μmol) 용액을 방울방울 첨가하고, 생성 혼합물은 1.5시간동안 -20℃로 데웠다. 반응물은 sat. aq. NH_4Cl(2 mℓ)로 급랭시키고 EtOAc(7 mℓ x 3)로 추출하였다. 모아진 유기층은 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/Et_2O = 10:1)로 정제하여 5.6 mg의 E/Z 올레핀(E/Z = 9:1)의 분리불가능 혼합물을 얻었다. 혼합물은 예비 TLC(헥산/Et_2O = 4:1)로 정제하여 순수한 화합물 39a(5.0 mg, 6.96 μmol, 76%)를 무색 오일로 수득하였다;

[α]D[25] -41.5(c 0.715, $CHCl_3$); IR(필름) ν 2955, 2884, 1737, 1690, 1467, 1378, 1249, 1179, 1102, 1014, 979, 879, 826, 773 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 0.08(3H, s), 0.12(3H, s), 0.57(6H, q, J= 7.8 Hz), 0.89(9H, t, J = 8.0 Hz), 0.93(9H, s), 1.04(3H, s), 1.06(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.12(3H, s), 1.17(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.68(3H, s), 2.15(3H, d, J= 0.8 Hz), 2.14-2. 27(2H,m), 2.45(1H, dd, J= 14.0, 4.8 Hz), 2.50(1H, dd, J= 14.9, 3.2 Hz), 2.64-2.74(2H, m), 2.72(3H, s), 3.02(1H, quint, J= 7.0 Hz), 3.10(1H, dd, J= 14.4, 7.3 Hz), 3.96(1H, d, J=8.7 Hz), 4.43(1H, dd, J = 8.3, 2.9 Hz), 5.22(1H, dd, J = 9.8, 5.7 Hz), 5.33-5.42(2H, m), 5.69(1H, dd, J = 15.8, 8.2 Hz), 6.57(1H, s), 6.96(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$)δ -3.3, -3.2, 5.6(3C), 7.1(3C), 15.0, 17.2, 18.8, 19.4, 21.4, 21.7, 23.8, 24.3, 26.5(3C), 33.2, 35.6, 41.3, 41.8, 48.2, 54.0, 74.4, 77.4, 79.3, 116.4, 120.5, 121.0, 129.3, 132.1, 137.8, 138.0, 152.7, 164.8, 170.7, 216.8; LRMS(ESI) calcd for $C_{39}H_{68}NO_5SSi_2$ $[M+H^+]$ 718.4, found 718.3.

[0282] 

28

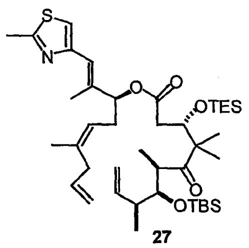
[0283] 화합물 28(Epo 3): THF(6.5 ㎖)에 녹인 화합물 39a(298.8 mg, 0.416 mmol) 용액에 HF·피리딘(3.2 ㎖)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물은 실온에서 3시간동안 교반하였다. 반응물은 추가의 TMSOMe(30 ㎖)를 0℃에서 방울방울 첨가하여 급랭시켰다. 농축하고 높은 진공하에 건조시킨 이후, 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 1:1)로 정제하여 화합물 28(196.6 mg, 0.402 mmol, 97%)을 백색 고체로 정제하였다; [α]D[25] -96.6(c 0.235, $CHCl_3$); IR(필름) ν 3502, 2970, 2927, 1733, 1685, 1506, 1456, 1375, 1251, 1152, 1040, 977 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 1.06(3H, s), 1.11(3H, d, J = 7.0 Hz), 1.22(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.28(3H, s), 1.72(3H, s), 2.10(3H, s), 2.31-2.40(2H, m), 2.43(1H, dd, J= 16. 0,3.7 Hz), 2.49(1H, dd, J= 16.0, 9.2 Hz), 2.55-2.68(2H, m), 2.71(3H, s), 2.98(1H, dd, J= 14.4, 6.4 Hz), 3.16(1H, quint, J= 6.2 Hz), 3.76(1H, dd, J = 5.9, 3.2 Hz), 4.30(1H, dd, J = 9.2, 3.7 Hz), 5.18(1H, brt, J = 7.3 Hz), 5.32(1H, dd, J = 8.4, 2.5 Hz), 5.63(1H, dd, J= 15.7, 6.4 Hz), 5.60(1H, ddd, J= 15.7, 6.9, 5.1 Hz), 6.60(1H, s), 6.98(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$)δ 15.1, 16.0, 17.7, 19.2, 19.5, 22.5, 23.6, 32.0, 35.0, 39.6, 40.3, 44.8, 53.3, 71.8, 75.6, 78.3, 116.1, 119.6, 120.5, 129.9, 131.3, 137.5, 138.2, 152.2, 165.0, 170.7, 218.8; LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{40}NO_5S[M+H^+]$ 490.3, found 490.2.

[0284] 

1

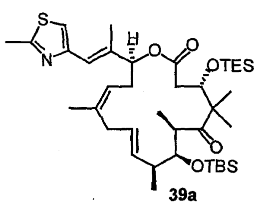
[0285] dEpoB(1, Epo1): $ClCH_2CH_2Cl$(0.7 ㎖)dp 녹인 화합물 28(1.2 mg, 2.5 μmol)과 $TrisNHNH_2$(29.3 mg, 98 μmol)의 용액에 Et_3N(13.7 ㎕, 98 μmol)을 50℃에서 첨가하였다. 반응물은 HPTLC(헥산/EtOAc/CH_2Cl_2 = 1/1/2)로 모니터하였다. 7시간동안 교반한 이후, 혼합물은 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석하고 실리카 겔 패드에 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 농축한 이후, 잔류물은 예비 TLC(헥산/EtOAc/CH_2Cl_2= 1/1/2)로 정제하여 화합물 1(1.1 mg, 2.2 μmol, 91%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0286] 화합물 1의 스펙트럼 데이터는 dEpoB에서 보고된 스펙트럼 데이터와 일치하였다.

[0287] 

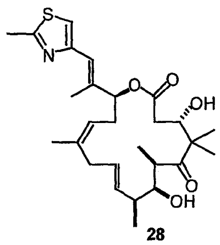
27

[0288] 화합물 27: 산(25)와 알코올(24)는 건조 벤젠(5 mℓ x 2)으로 등비시키고 반응에 앞서 높은 진공하에 건조시켰다. CH_2Cl_2(13 mℓ)에 녹인 알코올 24(639 mg, 2.63 mmol) 용액에 EDCl(576 mg, 3.09 mmol)과 DMAP(366 mg, 3.09 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 혼합물에 CH_2Cl_2(5 mℓ + 2 mℓ 린스제)에 녹인 산(25)(1.11 g, 1.88 mmol) 용액을 0℃에서 16분동안 방울방울 첨가하였다. 0℃에서 1.5시간동안 교반한 이후, 혼합물은 실온에서 3.5시간동안 교반하였다. 농축이후, 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 30:1 내지 20:1)로 정제하여 화합물 27(1.20 g, 1.61 mmol, t-부틸 에스테르로부터 86%)을 무색 오일로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -25.1(c 1.30, $CHCl_3$); IR(필름) v 2955, 2925, 2872, 1732, 1696, 1461, 1378, 1290, 1243, 1173, 1091, 985, 873, 773 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.06(3H, s), 0.06(3H, s), 0.58-0.66(6H, m), 0.92(9H, s), 0.95(9H, t, J=8.0 Hz), 1.02(3H, d, J = 6.5 Hz), 1.03(3H, d, J= 6.5 Hz), 1.07(3H, s), 1.21(3H, s), 1.67(3H, s), 2.07(3H, s), 2.05-2.12(1H, m), 2.30(1H, dd, J= 16.9, 7.5 Hz), 2.39(1H, dt, J=14.8, 6.7 Hz), 2.49(1H, dd, J= 17.0, 3.0 Hz), 2.50(1H, dt, J= 14.8, 6.7 Hz), 2.70(3H, s), 2.74-2.30(2H, m), 3.07(1H, dd, J= 7.0 Hz), 3.83(1H, dd, J= 7.1, 2.0 Hz), 4.35(1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 4.98-5.07(4H, m), 5.16(1H, brt, J = 7.0 Hz), 5.23(1H, t, J = 6.9 Hz), 5.74(1H, ddt, J = 16.7, 10.2, 6.5 Hz), 5.91(1H, ddd, J= 17.8, 10.5, 7.8 Hz), 6.50(1H, s), 6.95(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.7, -3.3, 5.3(3C), 7.2(3C), 14.8, 15.2, 18.7, 18.9, 19.4, 20.3, 23.6, 23.7, 26.4(3C), 31.7, 36.7, 40.1, 43.8, 46.4, 53.3, 74.2, 76.5, 79.6, 115.5, 115.6, 116.5, 120.5, 121.3, 135.8, 136.1, 137.4, 140.2, 152.9, 164.7, 171.5, 218.4; LRMS(ESI) calcd for $C_{41}H_{71}NO_5SSi_2[M+Na^+]$ 768.5, found 768.5.

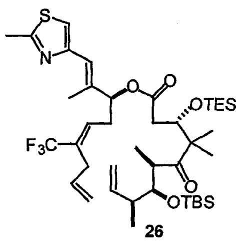
[0289] 

39a

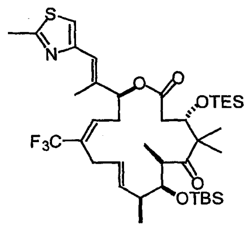
[0290] 화합물 39a: 톨루엔(70 mℓ)에 녹인 화합물 27(26.9 mg, 36.1 μmol) 용액은 환류로 가열하고 톨루엔(2 mℓ)에 녹인 Grubbs 촉매(3.1 mg, 3.61 μmol) 용액으로 처리하였다. 혼합물은 25분동안 교반하고 0℃로 냉각하며 실리카 겔 패드에 여과하고 헥산/EtOAc = 2/1로 세척하였다. 모아진 여과액은 농축하고 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/Et_2O = 40:1 내지 5:1)로 정제하여 화합물 39a(9.9 mg, 13.8 μmol, 38%)를 무색 오일로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -41.5(c 0.715, $CHCl_3$); IR(필름) v 2955, 2884, 1737, 1690, 1467, 1378, 1249, 1179, 1102, 1014, 979, 879, 826, 773 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08(3H, s), 0.12(3H, s), 0.57(6H, q, J= 7.8 Hz), 0.89(9H, t, J= 8.0 Hz), 0.93(9H, s), 1.04(3H, s), 1.06(3H, d, J = 7.1 Hz), 1.12(3H, s), 1.17(3H, d, J=7.1 Hz), 1.68(3H, s), 2.15(3H, d, J= 0.8 Hz), 2.14-2.27(2H, m), 2.45(1H, dd, J = 14.0, 4.8 Hz), 2.50(1H, dd, J= 14.9, 3.2 Hz), 2.64-2.74(2H, m), 2.72(3H, s), 3.02(1H, quint, J= 7.0 Hz), 3.10(1H, dd, J= 14.4, 7.3 Hz), 3.96(1H, d, J= 8.7 Hz), 4.43(1H, dd, J= 8.3, 2.9 Hz), 5.22(1H, dd, J= 9.8, 5.7 Hz), 5.33-5.42(2H, m), 5.69(1H, dd, J=15.8, 8.2 Hz), 6.57(1H, s), 6.96(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.3, -3.2, 5.6(3C), 7.1(3C), 15.0, 17.2, 18.8, 19.4, 21.4, 21.7, 23.8, 24.3, 26.5(3C), 33.2, 35.6, 41.3, 41.8, 48.2, 54.0, 74.4, 77.4, 79.3, 116.4, 120.5, 121.0, 129.3, 132.1, 137.8, 138.0, 152.7, 164.8, 170.7, 216.8; LRMS(ESI) calcd for $C_{39}H_{68}NO_5SSi_2[M+H^+]$ 718.4, found 718.3.

[0291] 
28

[0292] 화합물 28: THF(6.5 mℓ)에 녹인 화합물 39a(298.8 mg, 0.416 mmol) 용액에 0℃에서 HF-피리딘(3.2 mℓ)을 첨가하고, 혼합물은 실온에서 3시간동안 교반하였다. 반응물은 0℃에서 TMSOMe(30 mℓ)의 방울방울 첨가로 급랭시키고, 혼합물은 실온에서 3시간동안 교반하였다. 농축하고 높은 진공하에 건조시킨 이후, 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 1:1)로 정제하여 화합물 28(196.6 mg, 0.402 mmol, 97%)을 백색 고체로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -96.6(c 0.235, $CHCl_3$); IR(필름) v 3502, 2970, 2927, 1733, 1685, 1506, 1456, 1375, 1251, 1152, 1040, 977 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 1.06(3H, s), 1.11(3H, d J = 7.0 Hz), 1.22(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.28(3H, s), 1.72(3H, s), 2.10(3H, s), 2.31-2.40(2H, m), 2.43(1H, dd, J = 16.0, 3.7 Hz), 2.49(1H, dd, J= 16.0, 9.2 Hz), 2.55-2.68(2H, m), 2.71(3H, s), 2.98(1H, dd, J =14.4, 6.4 Hz), 3.16(1H, quint, J= 6.2 Hz), 3.76(1H, dd, J= 5.9, 3.2 Hz), 4.30(1H, dd, J= 9.2, 3.7 Hz), 5.18(1H, brt, J=7.3 Hz), 5.32(1H, dd, J= 8.4, 2.5 Hz), 5.63(1H, dd, J= 15.7, 6.4 Hz), 5.60(1H, dd, J=15.7, 6.9, 5.1 Hz), 6.60(1H, s), 6.98(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$)δ 15.1, 16.0, 17.7, 19.2, 19.5, 22.5, 23.6, 32.0, 35.0, 39.6, 40.3, 44.8, 53.3, 71.8, 75.6, 78.3, 116.1, 119.6, 120.5, 129.9, 131.3, 137.5, 138.2, 152.2, 165.0, 170.7, 218.8; LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{40}NO_5S[M+H^+]$ 490.3, found 490.2.

[0293] 
26

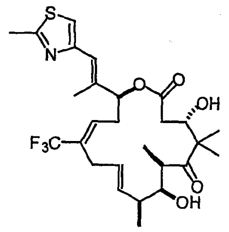
[0294] 화합물 26: 산(25)과 알코올(21)은 건조 벤젠(5 mℓ x 2)으로 등비시키고 반응에 앞서 높은 진공하에 건조시켰다. CH_2Cl_2(5 mℓ)에 녹인 알코올(21)(240 mg, 0.756 mmol) 용액에 EDCl(192.7 mg, 1.01 mmol)과 DMAP(122.8 mg, 1.01 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물에 CH_2Cl_2(2 mℓ + 1 mℓ 린스제)에 녹인 산(25)(314.6 mg, 0.628 mmol) 용액을 0℃에서 15분동안 방울방울 첨가하였다. 0℃에서 2시간동안 교반한 이후, 혼합물은 실온에서 2시간동안 교반하였다. 농축이후, 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 20:1 내지 15:1)로 정제하여 화합물 26(340.1 mg, 0.425 mmol, 산에 기초하여 68%)을 무색 오일로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -27.5(c 0.28, $CHCl_3$); IR(필름) v 2956, 2878, 1740, 1692, 1472, 1378, 1317, 1253, 1174, 1118, 988, 915, 872, 775 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 0.06(6H, s), 0.57-0.65(6H, m), 0.92(9H, s), 0.94(9H, t, J=7.9 Hz), 1.02(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.03(3H, d, J= 6.5 Hz), 1.07(3H, s), 1.21(3H, s), 2.07-2.10(1H, m), 2.09(3H, s), 2.31(1H, dd, J= 16.9, 7.3 Hz), 2.51(1H, dd, J=16.8, 3.0 Hz), 2.49-2.65(2H, m), 2.71(3H, s), 2.96-2.99(2H, m), 3.06(1H, quint, dd, J= 7.1 Hz), 3.83(1H, dd, J= 7.3, 2.1 Hz), 4.35(1H, dd, J = 7.2, 3.0 Hz), 4.98-5.12(4H, m), 5.30(1H, t, J = 6.7 Hz), 5.76(1H, ddt, J = 16.7, 10.2, 6.2 Hz), 5.92(1H, ddd, J= 17.8, 9.9, 7.8 Hz), 6.19(1H, t, J=7.0 Hz), 6.51(1H, s), 6.97(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{41}H_{68}F_3NO_5SSi_2Na[M+Na^+]$ 822.4, found 822.4.



40a

[0295]

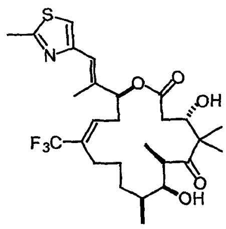
[0296] 화합물 40a(화합물 26의 RCM으로): 톨루엔(142 mℓ)에 녹인 화합물 26(57.6 mg, 72.0 μmol) 용액은 환류로 가열하고 톨루엔(2 mℓ)에 녹인 Grubbs 촉매(6.1 mg, 7.20 μmol) 용액으로 처리하였다. 혼합물은 28분동안 교반하고 0℃로 냉각하며 실리카 겔 패드에 여과하고 헥산/EtOAc = 2/1(300 mℓ)로 세척하였다. 모아진 여과액은 농축하고 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/Et_2O = 40:1 내지 15:2)로 정제하여 화합물 40a(12.0 mg, 15.5 μmol, 22%)를 무색 오일로 수득하였다; IR(필름) v 2955, 2884, 1743, 1690, 1472, 1320, 1173, 1174, 1038, 1008, 873, 832, 773 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09(3H, s), 0.12(3H, s), 0.55(6H, q, J=7.7 z), 0.88(9H, t, J=8.0 Hz), 0.96(9H, s), 1.01(3H, s), 1.06(3H, d, J =7.1 Hz), 1.12(3H, s), 1.20(3H, d, J= 7.1 Hz), 2.07-2.17(1H, m), 2.19(3H, s), 2.38(1H, dd, J= 14.3, 3.5 Hz), 2.39-2.49(1H, m), 2.50(1H, dd, J=14.3, 7.3 Hz), 2.73(3H, s), 2.77-2.91(2H, m), 2.96-3.09(2H, m), 3.98(1H, dd, J= 8.9 Hz), 4.54(1H, dd, J = 7.3, 3.4 Hz), 5.28-5.38(1H, m), 5.63(1H, dd, J = 9.6, 2.3 Hz), 5.77(1H, dd, J = 15.9, 8.5 Hz), 6.21-6.28(1H, m), 6.60(1H, s), 6.99(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{39}H_{68}F_3NO_5SSi_2[M+Na^+]$ 772.4, found 772.4.



29

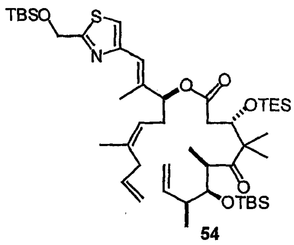
[0297]

[0298] 화합물 29: THF(25 mℓ)에 녹인 화합물 40a(1.78 g, 2.31 mmol) 용액에 0℃에서 HF-피리딘(12.5 mℓ)을 첨가하고, 혼합물은 실온에서 4시간동안 교반하였다. 반응물은 0℃에서 10분동안 TMSOMe(80 mℓ)의 방울방울 첨가로 급랭시켰다. 혼합물은 실온에서 2.5시간동안 활발하게 교반하였다. 농축하고 높은 진공하에 2시간동안 건조시킨 이후, 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, ~50g, 헥산/EtOAc = 1:1)로 정제하여 화합물 29(1.20 g, 2.21 mmol, 96%)를 무색 분말로 수득하였다; $[α]D^{25}$ -54.6(c 0.28, $CHCl_3$); IR(필름) v 3478, 2974, 2929, 1736, 1689, 1449, 1381, 1318, 1247, 1169, 1113, 1039, 983, 867, 736 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(3H, s), 1.12(3H, d, J = 7.0 Hz), 1.23(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.37(3H, s), 2.04(1H, brd, J = 3,8 Hz, -OH), 2.12(3H, s), 2.25-2.33(1H, m), 2.38(1H, dd, J = 15.3, 3.0 Hz), 2.48(1H, dd, J= 15.4, 9.8 Hz), 2.54-2.61(1H, m), 2.66-2.76(1H, m), 2.71(3H, s), 2.96(1H, dd, J =16.5, 4.5 Hz), 3.02(1H, dd, J = 16.3, 6.5 Hz), 3.11(1H, quint, J= 6.7 Hz), 3.19(1H, ㅠㄱㄴ, =OH), 3.74(1H, brs), 4.35(1H, brd, J+9.5 Hz), 5.42(1H, dd, J= 6.2, 4.1 Hz), 5.60(1H, ddd, J= 15.8, 5.6, 4.5 Hz), 5.66(1H, dd, J=15.8, 5.8 Hz), 6.24(1H, t, J=7.2 Hz), 6.64(1H, s), 7.00(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 15.1, 16.1, 17.7, 18.5, 19.3, 22.5, 28.8, 31.1, 39.6, 39.7, 45.0, 53.7, 71.4, 75.3, 76.8, 116.7, 120.2, 124.3[q, $^1J(C,F)$= 273.4 Hz], 127.9, 130.2[q, $^3J(C,F)$= 6.0 Hz], 130.6 [q, $^2J(C,F)$= 28.4 Hz], 132.5, 136.7, 152.0, 165.4, 170.2, 218.4; LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{37}F_3NO_5S[M+H^+]$ 544.2, found 544.1.

[0299] 

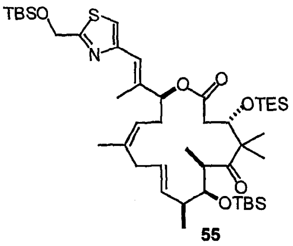
2

[0300] 화합물 2: $ClCH_2CH_2Cl$(1 ㎖)에 녹인 To 화합물 29(1.22 mg, 2.24 μmol)과 $TrisNHNH_2$(26.7 mg, 89.6 μmol)의 용액에 50℃에서 Et_3N(12.5 ㎕, 89.6 μmol)을 첨가하였다. 반응물은 HPTLC(헥산/EtOAc/CH_2Cl_2 = 1/1/2)로 모니터하였다. 6.5시간동안 교반한 이후, 혼합물에 $TrisNHNH_2$(26.7 mg, 89.6 μmol)과 Et_3N(12.5 ㎕, 89.6 μmol)을 추가로 첨가하였다. 14시간동안 교반한 이후, 혼합물은 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석하며 실리카 겔 패드를 통하여 여과하고, 이후, EtOAc로 세척하였다. 농축이후, 잔류물은 예비 TLC(헥산/EtOAc/CH_2Cl_2 =1/1/2)로 정제하여 화합물 2(1.16 mg, 2.13 μmol, 94%)를 백색 고체로 수득하였다; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03(3H, d,J= 7.0 Hz), 1.08(3H, s), 1.19(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.25-1.35(2H, m), 1.37(3H, s), 1.42-1.55(2H, m), 1.65-1.82(2H, m), 2.10(3H, d, J= 0.8 Hz), 2.21-2.47(2H, m), 2.27(1H, dd, J= 14.2, 2.6 Hz), 2.48(1H, dd, J = 14.3, 10.8 Hz), 2.70(3H, s), 2.70-2.28(1H, m), 3.02(1H, d, J= 2.0 Hz, -OH), 3.19(1H, qd, J= 6.9, 2.2 Hz), 3.65(1H, d, J= 6.2 Hz, -OH), 3.69-3.72(1H, m), 4.34(1H, ddd, J = 10.8, 6.2, 2.6 Hz), 5.28(1H, dd, J= 10.2, 2.2 Hz), 6.12(1H, dd, J= 10.2, 5.2 Hz), 6.61(1H, s), 6.98(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{39}F_3NO_5S[M+H^+]$ 546.3, found 546.2.

[0301] 

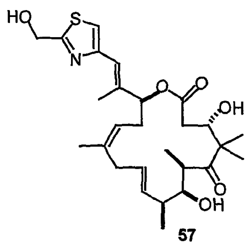
54

[0302] 화합물 54: 산(25)과 알코올(21)은 건조 벤젠(3 ㎖ x 2)으로 등비시키고 반응에 앞서 높은 진공하에 건조시켰다. CH_2Cl_2(1.3 ㎖)에 녹인 알코올(53)(68.0 mg, 0.173 mmol) 용액에 EDCl(37.8 mg, 0.197 mmol)과 DMAP(24.1 mg, 0.197 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물에 CH_2Cl_2(0.7 ㎖)에 녹인 산(25)(72.6 mg, 0.123 mmol) 용액을 0℃에서 5분동안 방울방울 첨가하였다. 0℃에서 1시간동안 교반한 이후, 혼합물은 실온에서 2.5시간동안 교반하였다. 농축이후, 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 30:1)로 정제하여 화합물 54(99.5 mg, 0.114 mmol, t-부틸 에스테르로부터 92%)을 무색 오일로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -23.4(c 0.56, $CHCl_3$); IR(필름) v 2955, 2931, 2880, 1735, 1696, 1506, 1472, 1386, 1362, 1294, 1254, 1174, 1104, 988, 878, 776, 742 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.06(3H, s), 0.06(3H, s), 0.14(6H, s), 0.63(6H, q, J= 8.0 Hz), 0.92(9H, s), 0.94(9H, t, J= 8.0 Hz), 0.97(9H, s), 1.02(3H, d, J= 6.6 Hz), 1.05(3H, d, J= 6.5 Hz), 1.07(3H, s), 1.21(3H, s), 1.67(3H, s), 2.06(3H, d, J= 0.8 Hz), 2.05-2.14(1H, m), 2.30(1H, dd, J= 16.9, 7.5 Hz), 2.33-2.53(2H, m), 2.50(1H, dd, J=16.9, 2.7 Hz), 2.76-2.80(2H, m), 3.07(1H, quint, J= 7.0 Hz), 3.83(1H, dd, J= 7.0, 2.2 Hz), 4.35(1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 4.97(2H, s), 4.97-5.07(4H, m), 5.16(1H, t, J= 7.2 Hz), 5.24(1H, t, J= 6.9 Hz), 5.74(1H, ddt, J = 16.6, 10.0, 6.5 Hz), 5.91(1H, ddd, J= 17.6, 9.9, 7.7 Hz), 6.50(1H, s), 7.06(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -5.2(2C), -3.7, -3.3, 5.3(3C), 7.2(3C), 14.7, 15.2, 18.5, 18.7, 18.9, 20.3, 23.6, 23.7, 26.0(3C), 26.4(3C), 31.7, 36.7, 40.1, 43.8, 46.4, 53.3, 63.4, 74.2, 76.5, 79.6, 115.5, 115.6, 116.6, 120.5, 121.3, 135.8, 136.1, 137.4, 140.1, 153.0, 171.5, 172.2, 218.4; LRMS(ESI) calcd for$C_{47}H_{86}NO_6SSi_3$ $[M+H^+]$ 876.6, found 876. 5.

[0303] 

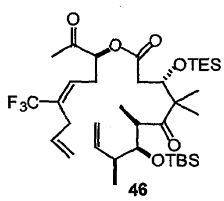
55

[0304] 화합물 55: 톨루엔(158 mℓ)에 녹인 화합물 54(69.7 mg, 79.5 μmol) 용액은 환류로 가열하고 톨루엔(2 mℓ)에 녹인 Grubbs 촉매(6.7 mg, 7.95 μmol) 용액으로 처리하였다. 혼합물은 11분동안 교반하고 0℃로 냉각하며 실리카겔 패드를 통하여 여과하고, 이후 헥산/EtOAc=3/1(280 mℓ)로 세척하였다. 모아진 여과액은 농축하고 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/Et_2O = 20:1 내지 15:1)로 정제하여 화합물 55(18.4 mg, 21.7 mol, 27%)를 무색 오일로 수득하였다; $[\alpha]D^{24}$ -40.4(c 0.26, $CHCl_3$); IR(필름) v 2955, 2930, 2879, 1740, 1694, 1472, 1387, 1362, 1253, 1200, 1107, 1007, 838, 776, 742 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08(3H, s), 0.12(3H, s), 0.15(6H, s), 0.57(6H, q, J= 7.9 Hz), 0.88(9H, t, J= 8.0 Hz), 0.95(9H, s), 0.97(9H, s), 1.04(3H, s), 1.06(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.12(3H, s), 1.17(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.69(3H, s), 2.06-2,30(2H, m), 2.14(3H, s), 2.45(1H, dd, J= 15.6, 3.6 Hz), 2.50(1H, dd, J=14.9, 3.1 Hz), 2.63-2.75(2H, m), 2.97-3.06(1H, m), 3.10(1H, dd, J= 14.6, 7.7 Hz), 3.97(1H, d, J = 8.5 Hz), 4.44(1H, dd, J=8.4, 2.9 Hz), 4.97(2H, s), 5.22(1H, dd, J= 8.7, 5.2 Hz), 5.33-5.44(2H, m), 5.70(1H, dd, J= 15.6, 8.1 Hz), 6.57(1H, s), 7.07(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{45}H_{82}NO_6SSi_3$ $[M+H^+]$ 848.5, found 848. 5.

[0305] 

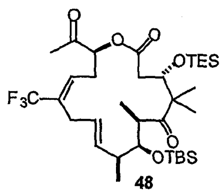
57

[0306] 화합물 57: THF(2 mℓ)에 녹인 화합물 55(61.8 mg, 72.8 μmmol) 용액에 0℃에서 HF-피리딘(1 mℓ)을 첨가하고, 혼합물은 실온에서 3.2시간동안 교반하였다. 반응물은 0℃에서 TMSOMe(15 mℓ)의 방울방울 첨가로 급랭시켰다. 혼합물은 실온에서 2시간동안 교반하였다. 농축하고 높은 진공하에 건조시킨 이후, 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 1:3)로 정제하여 화합물 57(32.4 mg, 64.1 μmol, 88%)를 백색 고체로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -108.4(c 0.285, $CHCl_3$); IR(필름) v 3422, 2968, 2919, 2729, 1689, 1449, 1377, 1252, 1152, 1064, 978 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(3H, s), 1.12(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.22(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.32(3H, s), 1.72(3H, s), 2.08(3H, s), 2.31-2.40(3H, m), 2.43(1H, dd, J= 15.5, 3.5 Hz), 2.49(1H, dd, J= 15.5, 9.5 Hz), 2.55-2.67(2H, m), 2.95(1H, dd, J= 14.6, 6.3 Hz), 3.13(1H, quint, J= 6.6 Hz), 3.34(1H, brs, -OH), 3.75(1H, dd, J= 6.6, 2.4 Hz), 4.06(1H, brs, -OH), 4.33(1H, dd, J= 9.4, 3.0 Hz), 4.92(2H, s), 5.18(1H, t, J= 6.9 Hz), 5.33(1H, dd, J= 8.0, 2.5 Hz), 5.52(1H, dd, J= 15.8, 6.4 Hz), 5.59(1H, ddd, J= 15.8, 6.6, 5.0 Hz), 6.63(1H, s), 7.13(1H,s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 15.3, 16.3, 17.8, 19.2, 22.8, 23.7, 31.9, 35.1, 39.7, 40.2, 45.0, 53.4, 61.8, 71.7, 75.8, 78.1, 116.7, 119.0, 120.5, 130.0, 131.2, 137.6, 138.9, 152.5, 170.0, 170.7, 218.7; LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{39}NO_6SNa[M+Na^+]$ 528.2, found 528.0.

[0307] 

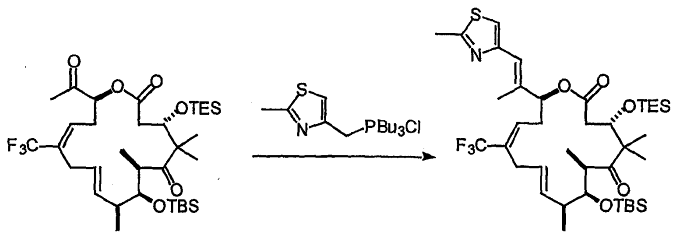
46

[0308] 화합물 46: 가공되지 않은 산(25)(4.65 g, 7.27 mmol)과 알코올(44)(2.18 g, 9.84 mmol)은 건조 벤젠으로 등비시키고 반응에 앞서 높은 진공하에 건조시켰다. CH_2Cl_2(65 mℓ)에 녹인 알코올(44)(2.18 g, 9.84 mmol) 용액에 EDCl(2.09 g, 10.9 mmol)과 DMAP(1.33 g, 10.9 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물에 CH_2Cl_2(20 mℓ + 5 mℓ 린스제)에 녹인 가공되지 않은 산(25)(4.65 g, 7.27 mmol) 용액을 0℃에서 20분동안 방울방울 첨가하였다. 0℃에서 40분동안 교반한 이후, 혼합물은 실온에서 4시간동안 교반하였다. 농축이후, 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, ~160 g, 헥산/EtOAc = 20:1)로 정제하여 화합물 46(4.85 g, 6.87 mmol, t-부틸 에스테르로부터 94%)을 무색 오일로 수득하였다; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.08(3H, s), 0.08(3H, s), 0.60(6H, q, J= 7.8 Hz), 0.93(9H, s), 0.94(9H, t, J= 8.0 Hz), 1.04(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.04(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.11(3H, s), 1.23(3H, s), 2.05-2.14(1H,m), 2.17(3H, s), 2.40(1H, dd, J=16.9, 7.0 Hz), 2.59(1H, dd, J=17.0, 3.6 Hz), 2.56-2.64(2H, m), 2.90-3.01(2H, m), 3.06(1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.85(1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 4.38(1H, d, J = 7.0, 3.4 Hz), 4.97-5.14(5H, m), 5.75(1H, ddt, J =16.0, 9.9, 6.2 Hz), 5.92(1H, ddd, J= 17.8, 10.5, 7.8 Hz), 6.21(1H, td, J= 7.2, 1.5Hz); LRMS(ESI) calcd for $C_{36}H_{63}F_3O_6Si_2Na$ [M+Na$^+$] 727.4, found 727.3.

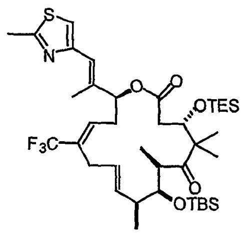
[0309] 

48

[0310] 화합물 48: 톨루엔(500 mℓ)에 녹인 화합물 46(510.0 mg, 0.723 mmol) 용액은 환류로 가열하고 톨루엔(10 mℓ)에 녹인 Grubbs 촉매(92.1 mg, 0.109 mmol) 용액으로 처리하였다. 혼합물은 환류하에 17분동안 교반하고 즉시 0℃로 냉각하며 실리카 겔 패드를 통한 여과에 앞서 0로 유지시켰다. 디엔(510.0 mg, 0.723 mmol)의 2차 배치는 동일하게 동시에 진행시켰다. 모아진 반응 혼합물은 실리카 겔(100 g) 패드를 통하여 여과하고 헥산/EtOAc=3/1(1.4 ℓ)로 세척하였다. 모아진 여과액은 농축하고 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, ~65 g, 헥산/Et_2O = 10:1 내지 5:1)로 정제하여 화합물 48(742.4 mg, 1.10 mmol, 76%)을 무색 오일로 수득하였다; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCI_3$) δ 0.08(3H), 0.10(3H, s), 0.60(6H, q, J= 7.8Hz), 0.93(9H, s), 0.94(9H, t, J= 7.8 Hz), 1.03(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.08(3H, s), 1.13(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.17(3H, s), 2.26(3H, s), 2.25-2.34(1H, m), 2.64 (1H, dd, J=15.5, 5.0 Hz), 2.68-2.75(2H, m), 2.76(1H, dd, J=15.6, 6.4 Hz), 2.85(1H, dd, J=15.6, 5.7 Hz), 2.97(1H, dq, J=8.3, 6.9 Hz), 3.04(1H, dd, J=15.6, 6.3 Hz), 3.92(1H, dd, J=8.3, 1.2 Hz), 4.36(1H, t, J=5.3), 5.30-5.39(2H, m), 5.58(1H, dd, J = 15.5, 8.0 Hz), 6.13(1H, brt, J = 7.2 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3,6, -3.6, 5.4(3C), 7.0(3C), 17.5, 18.5, 19.0, 21.6, 23.5, 26.3(3C), 26.5, 28.6, 29.1, 41.0, 42.3, 47.3, 54.1, 74.2, 76.8, 77.7, 124.0[^{1}J(C,F)= 273.7 Hz], 126.0, 128.7[^{3}J(C,F)= 5.9 Hz], 132.2[^{2}J(C,F)= 28.1 Hz], 133.8, 170.5, 204.1, 216.1; LRMS(ESI) calcd for $C_{34}H_{59}F_3O_5Si_2$[M+Na$^+$] 699.4, found 699.4.

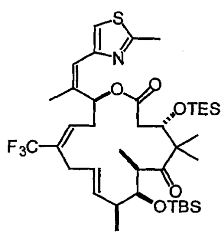
[0311] 

[0312] 화합물 40a(케톤 48의 Wittig 반응): 케톤(48)은 벤젠(5 mℓ x 2)으로 등비시키고 높은 진공하에 0.5시간동안 건조시켰다. THF(19 mℓ)에 녹인 Wittig 염(907 mg, 2.59 mmol) 용액에 t-BuOK(THF에 녹인 2.4 mℓ의 1.0 M 용액, 2.43 mmol)를 0℃에서 5분동안 첨가하였다. 혼합물은 0℃에서 0.5시간동안 교반하고, 이후 -78℃로 냉하다. 상기 혼합물에 THF(13mℓ)에 녹인 케톤 48(1.10 g, 1.62 mmol) 용액을 10분동안 방울방울 첨가하고, 생성 혼합물은 2시간동안 -20℃로 데웠다. 반응물은 sat. 수성 NH_4Cl(15 mℓ)로 급랭시키고 EtOAc(50 mℓ x 3)로 추출하였다. 모아진 유기층은 염수(20 mℓ)로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 플래시 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/Et_2O = 20:1 내지 10:1)로 정제하여 원하는 16(E)-이성질체 40a(940 mg, 1.22 mmol, 75%) 및 원치 않는 16(Z)-이성질체 40b(140.9 mg, 0.182 mmol, 11%) 모두를 무색 오일로 수득하였다;



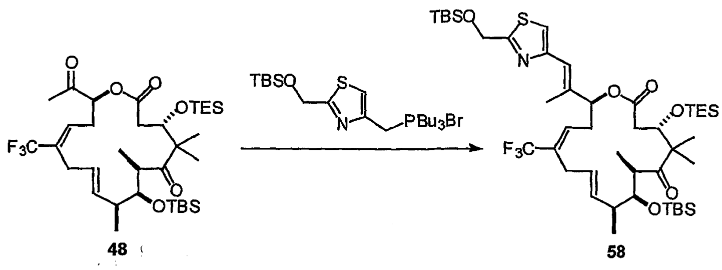
[0313] 40a

[0314] $[\alpha]D^{26}$ -17.1(c 0.14, $CHCl_3$); ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09(3H, s), 0.12(3H, s), 0.55(6H, q, J= 7.7 Hz), 0.88(9H, t, J= 8.0 Hz), 0.96(9H, s), 1.01(3H, s), 1.06(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.12(3H, s), 1.20(3H, d, J=7.1 Hz), 2.07-2.17(1H, m), 2.19(3H, s), 2.38(1H, dd, J= 14.3, 3.5 Hz), 2.39-2.49(1H, m), 2.50(1H, dd, J= 14.3, 7.3 Hz), 2.73(3H, s), 2.77-2.91(2H, m), 2.96-3.09(2H, m), 3.98(1H, dd, J= 8.9 Hz), 4.54(1H, dd, J= 7.3, 3.4 Hz), 5.28-5.38(1H, m), 5.63(1H, dd, J= 9.6, 2.3 Hz), 5.77(1H, dd, J= 15.9, 8.5 Hz), 6.21-6.28(1H, m), 6.60(1H, s), 6.99(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.4, -3.3, 5.5(3C), 7.0(3C), 14.6, 17.1, 18.7, 19.4, 19.9, 21.3, 24.8, 26.4(3C), 29.6, 32.8, 42.0, 42.1, 48.2, 54.1, 73.4, 76.9, 77.8, 117.0, 121.6, 124. 3[^1J(C,F) = 273.5 Hz], 127.2, 130.6[^2J(C,F) = 28.2 Hz], 130.8[^3J(C,F) = 6.1 Hz], 133.2, 136.5, 152.3, 165.0, 170.1, 217.1; HRMS(ESI) calcd. for $C_{39}H_{65}F_3NO_5SSi_2[M+H^+]$ 772.4074, found 772.4102.

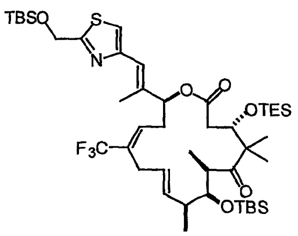


[0315] 40b

[0316] $[\alpha]D^{25}$ 62.7(c 0.33, $CHCl_3$); ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09(3H, s), 0.13(3H, s), 0.49(6H, q, J= 7.8 Hz), 0.85(9H, t, J= 7.8 Hz), 0.97(9H, s), 0.99(3H, s), 1.06(3H, d, J= 7.1 Hz), 1. 11(3H, s), 1.20(3H, d, J= 7.1 Hz), 2.00(3H, s), 2.03-2.13(1H, m), 2.35(1H, dd, J= 14.3, 3.0 Hz), 2.46(1H, dd, J= 14.3, 7.8 Hz), 2.41-2.50(1H, m), 2.73(3H, s), 2.71-2.90(2H, m) 2.98-3.12(2H, m), 3.99(1H, d, J=9.2 Hz), 4.56(1H, dd, J = 7.7, 2.8 Hz), 5.33(1H, ddd, J=15.6, 8.9, 4.1 Hz), 5.82(1H, dd, J=15.6, 8.4 Hz), 6.29(1H, s), 6.33-6.40(1H, m), 6.94(1H, m), 7.09(1H, brd, J= 8. 4 Hz); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -3.2, -3.2, 5.5(3C), 7.0(3C), 17.2, 18.7, 19.3, 19.6, 20.0, 22.3, 24.9, 26.4(3C), 29.7, 32.9, 41.9, 42.0, 48.6, 54.0, 72.2, 73.3, 77.0, 116.7, 120.7, 124.5[^{1}J(C,F) = 273.3 Hz], 127.9, 129.7[^{2}J(C,F) = 28.0 Hz], 131.9[^{3}J(C,F) = 6.1 Hz], 132.9, 136.6, 152.1, 165.4, 170.2, 217.4; LRMS(ESI) calcd for $C_{39}H_{65}F_3NO_5SSi_2[M+H^+]$ 772.4, found 772.4.

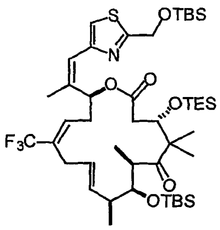
[0317] 

[0318] 화합물 58(케톤 48의 Wittig 반응): 케톤(48)은 벤젠(5 mℓ x 2)으로 등비시키고 높은 진공하에 0.5시간동안 건조시켰다. THF(18 mℓ)에 녹인 Wittig 염(1.19 g, 2.27 mmol) 용액에 t-BuOK(THF에 녹인 2.2 mℓ의 1.0 M 용액, 2.20 mmol)를 0℃에서 5분동안 첨가하였다. 혼합물은 0℃에서 20분동안 교반하고, 이후 -78℃로 냉하다. 상기 혼합물에 THF(10 mℓ + 2 mℓ 린스제)에 녹인 케톤(1.06 g, 1.51 mmol) 용액을 10분동안 방울방울 첨가하고, 생성 혼합물은 2시간동안 -20℃로 데웠다. 반응물은 sat. 수성 NH_4Cl(15 mℓ)로 급랭시키고 EtOAc(50 mℓ x 3)로 추출하였다. 모아진 유기층은 염수(20 mℓ)로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 농축하였다. 잔류물은 플래시 크로마토그래피(SiO_2, ~65 g, 헥산/Et_2O = 30:1 내지 20:1)로 정제하여 원하는 16(E)-이성질체 58(1.01 g, 1.11 mmol, 74%) 및 원치않는 16(Z)-이성질체 58a(154.5 mg, 0.182 mmol, 11%) 모두를 무색 오일로 수득하였다;

[0319] 

58

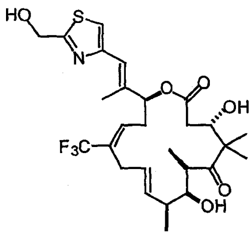
[0320] ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.09(3H, s), 0.12(3H, s), 0.15(6H, s), 0.55(6H, q, J= 7.8 Hz), 0.87(9H, t, J= 8.0 Hz), 0.96(9H, s), 0.97(9H, s), 1.01(3H, s), 1.06(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.12(3H, s), 1.20(3H, d, J= 7.1 Hz), 2.07-2.16(1H, m), 2.18(3H, d, J = 1.0 Hz), 2.38(1H, dd, J = 14.4, 3.3 Hz), 2.34-2.46(1H, m), 2.49(1H, dd, J = 14.4, 7.4 Hz), 2.78-2.90(2H, m), 2.97-3.09(2H, m), 3.98(1H, d, J= 8.9 Hz), 4.54(1H, dd, J= 7.3, 3.3 Hz), 4.97(2H, s), 5.33(1H, ddd, J = 15.8, 8.6, 4.9 Hz), 5.63(1H, dd, J = 9.6, 2.4 Hz), 5.78(1H, dd, J= 15.8, 8.2 Hz), 6.22-6.27(1H, m), 6.60(1H, s), 7.09(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -5.3(2C), -3.4, -3.3, 5.5(3C), 7.0(3C), 14.6, 17.1, 18.4, 18.7, 19.8, 21.3, 24.8, 25.9(3C), 26.4(3C), 29.6, 32.9, 42.0, 42.1, 48.2, 54.1, 63.4, 73.4, 76.9, 77.8, 117.2, 121.7, 124.3[q, ^{1}J(C,F)= 273.6 Hz], 127.2, 130.7[q, ^{2}J(C,F)= 27.5 Hz], 130.8[q, ^{3}J(C,F) = 6.2 Hz], 133.2, 136.4, 152.6, 170.1, 172.4, 217.1; LRMS(ESI) calcd. for $C_{45}H_{78}F_3NO_6SSi_3Na[M+Na^+]$ 924.5, found 924.5.



58a

[0321]

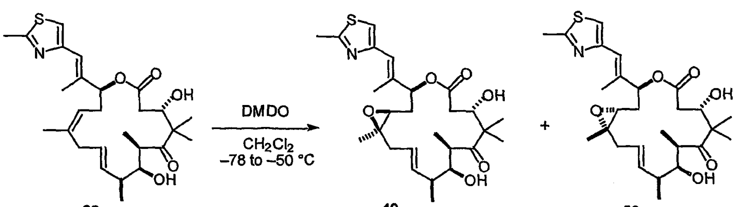
[0322] ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.07(3H, s), 0.13(3H, s), 0.16(6H, s), 0.48(6H, q, J= 7.8 Hz), 0.84(9H, t, J= 7.9 Hz), 0.97(18H, s), 0.98(3H, s), 1.06(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.11(3H, s), 1.20(3H, d, J= 7.2 Hz), 2.00(3H, s), 2.03-2.11(1H, m), 2.33(1H, dd, J= 14.1, 2.8 Hz), 2.43(1H, dd, J= 14.0, 7.8 Hz), 2.40-2.48(1H, m), 2.76-2.89(2H, m), 2.97-3.10(2H, 111), 3.99(1H, d, J= 9.3 Hz), 4.57(1H, dd, J= 7.8, 2.6 Hz), 4.95(1H, d, J= 14.6 Hz), 5.00(1H, d, J= 14.6 Hz), 5.33(1 H, ddd, J= 15.6, 9.1, 3.8 Hz), 5.82(1H, dd, J= 15.6, 8.3 Hz), 6.30(1H, s), 6.32-6.38(1H, m), 7.04(1H, s), 7.11(1H, dd, J= 11.0, 2.3 Hz); LRMS(ESI) calcd for $C_{45}H_{78}F_3NO_6SNa[M+Na^+]$ 924.5, found 924.5.



59

[0323]

[0324] 화합물 59: THF(22 mℓ)에 녹인 화합물 58(1.04 g, 2.25 mmmol) 용액에 0℃에서 HF-피리딘(11 mℓ)을 첨가하고, 혼합물은 실온에서 4.3시간동안 교반하였다. 반응물은 0℃에서 10분동안 TMSOMe(75 mℓ)의 방울방울 첨가로 급랭시켰다. 혼합물은 실온에서 4.2시간동안 활발하게 교반하였다. 농축하고 높은 진공하에 1시간동안 건조시킨 이후, 잔류물은 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, ~25g, 헥산/EtOAc = 3:4 내지 1:2)로 정제하여 화합물 59(615.7 mg, 1.00 mmol, 96%)를 무색 분말로 수득하였다; $[\alpha]D^{25}$ -57.7(c 1.20, $CHCl_3$); ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04(3H, s), 1.12(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.25(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.36(3H, s), 1.90(1H, d, J= 6.6 Hz, OH), 2.08(3H, s), 2.23-2.32(1H, m), 2.34(1H, dd, J= 15.7, 2.4 Hz), 2.49(1H, dd, J= 15.7, 10.1 Hz), 2.59-2.69(2H, m), 2.95-3.01(2H, m), 3.04(1H, quintet, J= 6.8 Hz), 3.72(1H, td, J = 7.0, 3.0 Hz), 3.78(1H, d, J= 5.7 Hz, OH), 4.38(1H, ddd, J= 10.1, 5.7, 2.4 Hz), 4.90(2H, d, J= 6.1 Hz), 5.10(1H, t, J= 6.1 Hz, OH), 5.44(1H, t, J= 4.7 Hz), 5.60(1H, dd, J= 15.9, 4.4 Hz), 5.66(1H, dd, J= 15.9, 5.0 Hz), 6.28(1H, t, J= 6.7 Hz), 6.73(1H, s), 7.16(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{37}F_3NO_6SNa[M+H^+]$ 560.2, found 560.1.

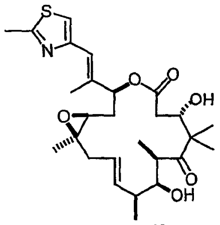


28 49 50

[0325]

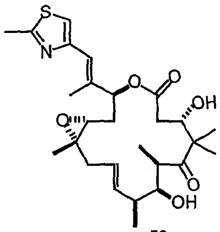
[0326] 화합물 49와 50: CH_2Cl_2(1.25 mℓ)에 녹인 화합물 28(12.2 mg, 24.9 μmol) 용액dms -78℃로 냉각하고 DMDO(-78℃, 아세톤에서 0.06 M, 914 μℓ, 548 μmol)의 냉각 용액으로 처리하였다. 혼합물은 -50℃로 데우고 -50℃에서 2.7시간동안 교반하였다. 과량의 DMDO는 -50℃에서 디메틸설파이드(117 μℓ)의 첨가로 제거하고, 혼합물은 상

기 온도에서 0.5시간동안 교반하였다. 용매는 진공하에 제거하였다. 예비 박막 크로마토그래피(헥산/EtOAc= 1/2)로 정제하여 β-에폭사이드 49(3.0 mg, 5.93 μmol, 24%)와 α-에폭사이드 50(7.9 mg, 15.6 μmol, 63%) 모두를 무색 고체로 ㅅ수득하였다.

[0327] 

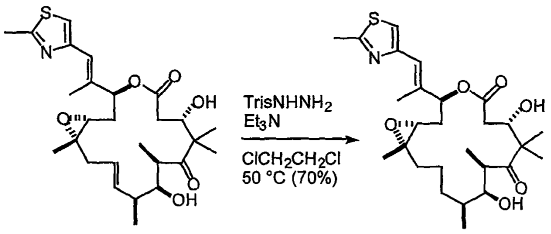
49

[0328] 화합물 49: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 1.03(3H, s), 1.11(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.14(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.34(3H, s), 1.36(3H, s), 2.00(1H, ddd, J=15.1, 7.3, 4.0Hz), 2.14(1H, dt, J = 15.1, 5.2 Hz), 2.14(3H, s), 2.21(1H, dd, J = 14.6, 8.0 Hz), 2.33(1H, dd, J= 14.7, 4.8 Hz), 2.47(1H, dd, J= 13.8, 3.3 Hz), 2.59(1H, dd, J= 13.8, 9.4 Hz), 2.73(3H, s), 2.77(1H, brs, OH), 2.93(1H, dd, J = 7.3, 4.8 Hz), 3.34(1H, qd, J= 6.9, 3.7 Hz), 3.75-3.82(1H, m), 4.12-4.24(2H, m, OH), 5.54(1H, ddd, J= 15.7, 7.4, 5.0 Hz), 5.54-5.60(1H, m), 5.64(1H, dd, J= 15.7, 5.6 Hz), 6.94(1H, s), 7.01(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_4ONO_6S$ [$M+H^+$] 506. 3, found 506.3.

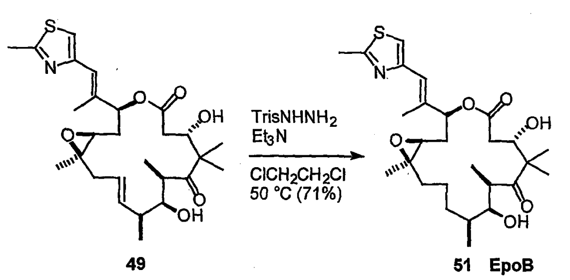
[0329] 

50

[0330] 화합물 50: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 1.00(3H, s), 1.04(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.12(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.35(3H, s), 1.35(3H, s), 1.87(1H, dt, J=15.0, 9.2 Hz), 2.03(1H, dd, J=13.9, 9.2 Hz), 2.13(3H, s), 2.13-2.19(1H, m), 2.36(1H, dd, J=13.9, 3.4 Hz), 2.39(1H, dd, J= 12.2, 2.1 Hz), 2.42-2.51(1H, m), 2.49(1H, dd, J= 12.4, 10.9 Hz), 2.69(1H, d, J= 2.7 Hz), 2.72(3H, s), 3.06(1H, dd, J= 9.7, 3.1 Hz), 3.54(1H, qd, J= 7.0, 2.0 Hz), 3.76-3.80(1H, m), 4.07-4.14(1H, m), 4.31(1H, d, J= 4.1 Hz), 5.52(1H, dd, J= 15.5, 8.7 Hz), 5.60(1H, ddd, J = 15.1, 9.4, 3.4 Hz), 5.71(1H, d, J= 8.4 Hz), 6.63(1H, s), 6.99(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{39}NO_6SNa$[$M+Na^+$] 528.2, found 528.2.

[0331] 

[0332] 화합물 52: $ClCH_2CH_2Cl$(0.8 mℓ)에 녹인 화합물 50(1.7 mg, 3.4 μmol)과 $TrisNHNH_2$(40.1 mg, 0.134 mmol)의 용액에 50℃에서 Et_3N(18.7 μℓ, 0.134 mmol)을 첨가하였다. 반응물은 HPTLC(헥산/EtOAc =1/2)로 모니터하였다. 4 시간동안 교반한 이후, 혼합물은 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석하며 실리카 겔 패드로 여과하고, 이후 EtOAc 로 세척하였다. 농축이후, 잔류물은 예비 TLC(헥산/EtOAc= 1/2)로 정제하여 화합물 52(1.2 mg, 2.4 μmol, 70%)를 백색 고체로 수득하였다: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ 0.95(3H, d, J= 7.1 Hz), 1.04(3H, s), 1.11(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.28(3H, s), 1.37(3H, s), 1.35-1.44(1H, m), 1.45-1.59(4H, m), 1.71-1.82(2H, m), 1.86(1H, dt, J= 15.3, 9.5 Hz), 2.10(1H, dd, 15.3, 3.6 Hz), 2.13(3H, s), 2.40(1H, dd, J= 12.5, 2.5 Hz), 2.49(1H, dd, J = 12.5, 11.0 Hz), 2.74(3H, s), 2.80(1H, brs, OH), 3.07(1H, dd, J= 10.3, 3.3 Hz), 3.34(1H, qd, J= 7.0, 1.0 Hz), 3.89(1H, brs, OH), 4.03-4.09(1H, m), 4.12-4.17(1H, m), 5.69(1H, d, J= 9.1 Hz), 6.63(1H, s), 7.00(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{41}NO_6SNa[M+Na^+]$ 530.3, found 530.2.

[0333] 

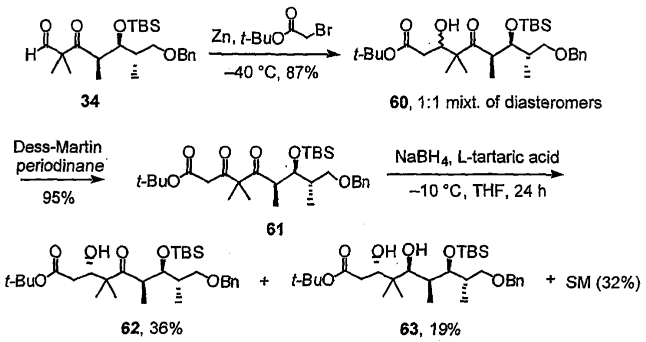
[0334] 화합물 51: $ClCH_2CH_2Cl$(0.4 ㎖)에 녹인 화합물 49(1.7 mg, 1.38 μmol)과 $TrisNHNH_2$(20.6 mg, 69 μmol)의 용액에 50℃에서 Et_3N(9.6 ㎕, 69 μmol)을 첨가하였다. 반응물은 HPTLC(헥산/EtOAc =1/2)로 모니터하였다. 6시간동안 교반한 이후, 혼합물은 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석하며 실리카 겔 패드로 여과하고, 이후 EtOAc로 세척하였다. 농축이후, 잔류물은 예비 TLC(헥산/EtOAc= 1/2)로 정제하여 화합물 51(0.5 mg, 0.985 μmol, 71%)을 백색 고체로 수득하였다. 화합물 51의 분광 데이터는 EpoB에서 보고된 분광 데이터와 일치하였다.

[0335] **실시예 2: 에포틸론의 중간물질을 합성하기 위한 대안적 합성 전략**

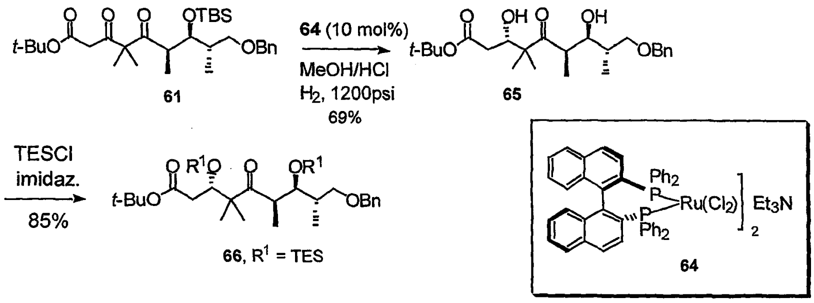
[0336] 아래의 실례는 에포틸론 유사체의 합성에서 다양한 중간물질을 제조하는 방법을 제공한다.

[0337] 9,10-디하이드로에포틸론의 최적 합성

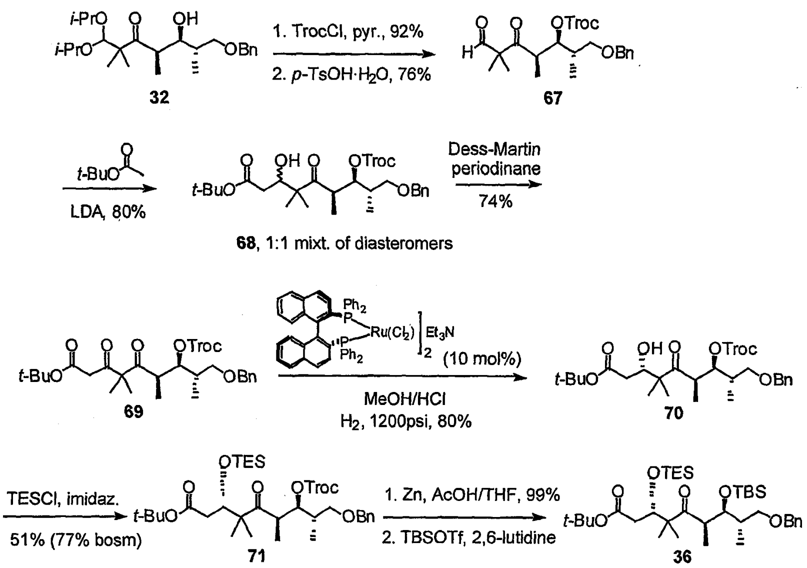
[0338] 실례 1:

[0339] 

[0340] 실례 2: Noyori 환원

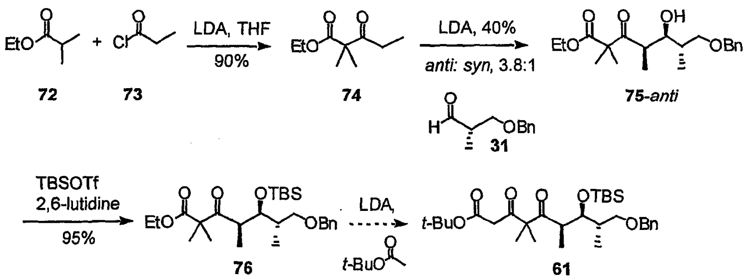
[0341] 

[0342] 실례 3: Noyori 환원



[0343]

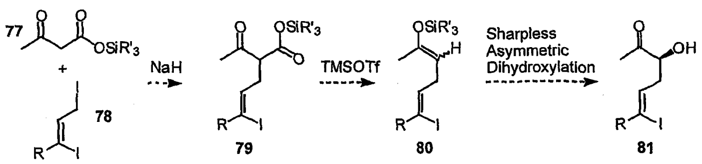
[0344] 실례 4. 핵심 디케톤의 대안적 합성



[0345]

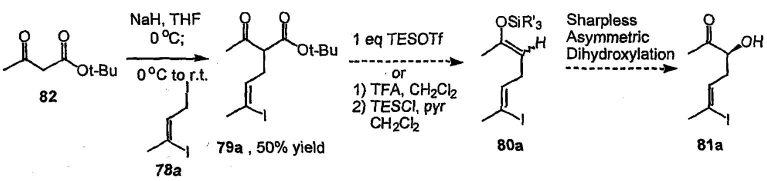
[0346] 실례 5:

[0347] 접근법 1. 실릴기 이동 - 탈카르복시화



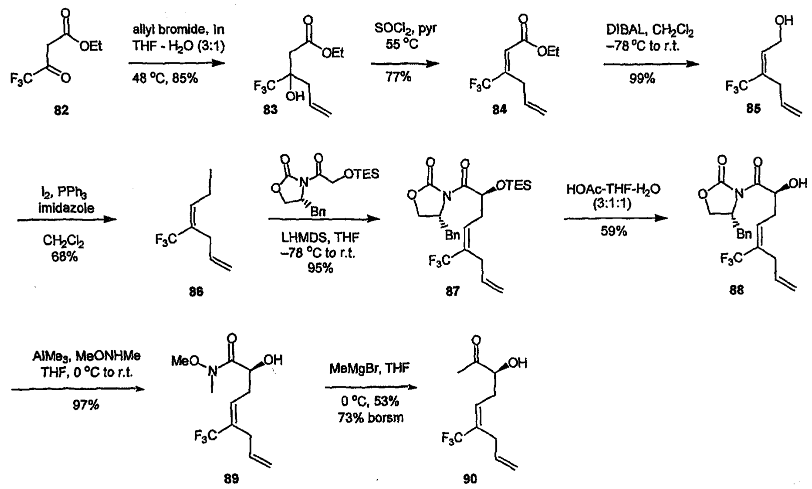
[0348]

[0349] 접근법 2: 탈카르복실화 - 실릴기 통합

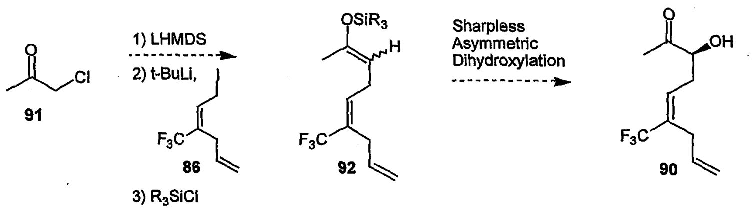


[0350]

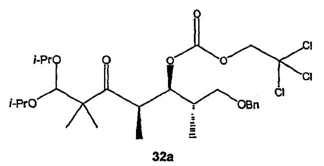
[0351] 실례 6: 2-하이드록시케톤 합성의 Evans 보조 접근법

[0352] 

[0353] 실례 7: 2-하이드록시케톤 합성의 Kowalsky-Sharpless 접근법

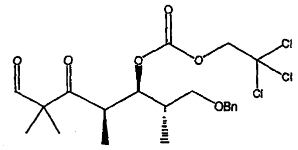
[0354] 

[0355] **실험**

[0356] 

[0357] 카르본산 1-(2-벤질옥시-1-메틸에틸)-5,5-디이소프로폭시-2,4,4-트리메틸-3- 옥소펜틸 에스테르 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르(32a)

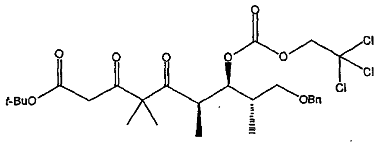
[0358] CH_2Cl_2(10.0 mℓ)에 녹인 7-벤질옥시-5-하이드록시-1,1-디이소프로폭시-2,2,4,6-테트라메틸-헵탄-3-원(32)(1.0 g, 2.4 mmol)과 피리딘(0.8 mℓ, 7.3 mmol)의 용액에 0℃에서 2,2,2-트리클로로에틸클로로포름산염(668.0 $\mu\ell$, 4.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물은 실온으로 데웠다. 1시간후, 반응 혼합물은 염수로 급랭시키고, 이후 CH_2Cl_2로 추출하였다. 모아진 유기층은 $MgSO_4$에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 가공되지 않은 산물은 플래시 크로마토그래피(헥산에서 헥산/EtOAc 93:7로 구배)로 정제하여 화합물 32a(1.285 g, 92%)를 투명 오일로 수득하였다: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03-1. 09(m, 12H), 1.15(d, J=1.8 Hz, 3H), 1.17(d, J=1. 9Hz, 3H), 1.19-1.21(m, 6H), 1.97-2.11(m, 1H), 3.2(dd, J= 6.2, 9.0 Hz, 1H), 3.54(dd, J = 4.8, 9.1 Hz, 1H), 3.57-3.60(m, 1H), 3.82(qd, J= 3.6, 5.9 Hz, 2H), 4.47(s, 2H), 4.57(s, 1H), 4.72(d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.81(d, J= 11.9 Hz, 1H), 5.08(t, J= 6.0 Hz,1H), 7.29-7.35(m, 5H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 11.9, 15.0, 18.8, 21.4, 21.7, 22.3, 23.2, 23.4, 35.7, 42.5, 53.4, 53.9, 69.4, 70.9, 71.4, 73.3, 81.3, 94.7, 103.4, 127.5, 127.6, 128.2, 138.2, 154.0, 215.6; IR(필름, NaCl, cm^{-1}) 2966, 1760, 1698, 1247; LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{41}O_7Cl_3Na[M+Na^+]$ 605.2, found 605.2; $[\alpha]^{23}D$ = -20.4(c=1.0, $CHCl_3$)

[0359] 

67

[0360] 카르본산 1-(2-벤질옥시-1-메틸에틸)-2,4,4-트리메틸-3,5-디옥소펜틸 에스테르 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르 (67)

[0361] 4:1 THF/H_2O(25 ㎖)에 녹인 화합물 32a(1.28 g, 2.25 mmol) 용액에 p-TsOH(111.0 mg, 0.6 mmol)을 첨가하였다. 70℃에서 5시간동안 가열한 이후. 반응 혼합물은 차가운(0℃) sat. $NaHCO_3$ aq 용액(12 ㎖)에 부어 넣고, 이후 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층은 염수로 세척하고 $MgSO_4$에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 가공되지 않은 산물은 플래시 크로마토그래피(헥산에서 헥산/EtOAc 84:16로 구배)로 정제하여 화합물 67(793.2 mg, 76%)을 투명 오일로 수득하였다: ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 0.90(d, J= 5.8 Hz, 3H), 1.0(d, J= 6.9 Hz, 3H), 1.24(s, 6H), 1.97-2.04(m, 1H), 3.24(dd, J= 4.8, 9.2 Hz, 1H), 3.34(m, 1H), 3.42(dd, J=5.8, 9.2 Hz, 1H), 4.35(d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.39(d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.64(d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.69(d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.96(t, J= 6.0 Hz, 1H), 7.19-7.28(m, 5H), 9.49(s, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ -12.0, 14.8, 19.5, 19.6, 35.4, 43.3, 60.9, 71.1, 73.3, 80.37, 94.5, 127.7, 127.8, 128.3, 137.9, 154.1, 201.0, 210.1; IR (필름, NaCl, cm^{-1}) 2973, 2880, 1758, 1701, 1453, 1380, 1248; LRMS(ESI) calcd for $C_{21}H_{27}O_6Cl_3Na[M+Na^+]$ 503.0, found 503.0; $[\alpha]^{23}D$ = -18.5(c=0.8, $CHCl_3$).

[0362] 

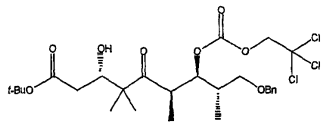
69

[0363] 9-벤질옥시-4,4,6,8-테트라메틸-3,5-디옥소-7-(2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐옥시)노나논산 tert-부틸 에스테르(69)

[0364] LDA(1.17 mmol, Et_2O에서 0.3 M) 용액에 -78℃에서 t-부틸 아세테이트(1.0 mmol, 135.0 ㎕)를 첨가하였다. 30분 후, Et_2O(2 ㎖)에 녹인 화합물 67(464.0 mg, 1 mmol) 용액을 15분동안 천천히 첨가하였다. 1시간동안 교반한 이후, 반응물은 sat.NH_4Cl aq 용액으로 급랭시키고, 이후 EtOAc로 추출하였다. 모아진 유기층 염수로 세척하고 $MgSO_4$에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 가공되지 않은 산물은 플래시 크로마토그래피(헥산에서 헥산/EtOAc 86:14로 구배)로 정제하여 화합물 68(1:1 에피머 혼합물, 461.4 mg, 80%)을 투명 오일로 수득하였다: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87(d, J= 5.3 Hz, 3H), 0.89(d, J=5.5 Hz, 3H), 1.02-1.10(m, 18H), 1.38(s, 18H), 1.97-2.2(m, 2H), 2.27-2.31(m, 2H), 3.22-3.27(m, 3H), 3.39-3. 48(m, 5H), 4.03-4.06(m, 1H), 4.11-4.14(m, 1H), 4.38-4.45(m, 4H), 4.58-4.73(m, 4H), 4.97(t, J= 5.8 Hz, 1H), 5.02(t, J= 5.8 Hz, 1H), 7.18-7.27(m, 10H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 11.9, 12.7, 14.9, 15.2, 18.7, 19.3, 21.4, 21.6, 28.0, 35.6, 37.4, 41.7, 42.0, 51.8, 51.9, 71.3, 71.3, 72.5, 73.0, 73.3, 73.3, 80.6, 81.2, 81.3, 94.6, 127.5, 127.7, 127.8, 128.3, 138.0, 138.1, 154.0, 154.1, 172.3, 172.4, 216.0, 216.3; IR(필름, NaCl, cm^{-1}) 3509, 2975, 1759, 1707, 1368, 1248, 1152; LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{39}O_8Cl_3Na[M+Na^+]$ 619.1, found 619.2.

[0365] CH_2Cl_2(10 ㎖)에 녹인 화합물 68(350.0 mg, 0.6 mmol)의 0℃ 용액에 Dess-Martin 페리오디난(398.0 mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물은 실온에서 1시간동안 교반하고, 이후 1:1 sat. $Na_2S_2O_3$/sat.$NaHCO_3$의 잘-교반된 혼합물에 부어 넣었다. 30분후, 층을 분리하였다. 수층은 Et_2O로 3회 추출하였다. 모아진 유기 추출물은 sat.

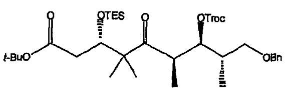
$NaHCO_3$, 염수로 세척하고 $MgSO_4$에서 건조시키고 진공하에 농축하였다. 가공되지 않은 산물은 플래시 크로마토그래피(헥산에서 헥산/EtOAc 91:9로 구배)로 정제하여 화합물 69(258.4 mg, 74%)를 투명 오일로 수득하였다: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.80(d, J= 6.9 Hz, 3H), 0.87(d, J= 6.9 Hz, 3H), 1.13(s, 3H), 1.19(s, 3H), 1.23(s, 9H), 2.04-2.12(m, 1H), 3.09-3.28(m, 5H), 4.23(s, 2H), 4.48(d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.55(d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.79(dd, J= 4.6, 7.3 Hz, 1H), 7.04-7.13(m, 5H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 11.7, 14.6, 20.7, 21.5, 27.9, 35.5, 42.2, 43.4, 63.3, 71.3, 73.3, 79.9, 81.5, 90.5, 94.5, 127.6, 127.7, 128.2, 138.0, 154.0, 166.2, 202.9, 210.0; IR(필름, NaCl, cm^{-1}) 2977, 1758, 1697, 1368, 1248, 1154; LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{37}O_8Cl_3Na[M+Na^+]$ 617.1, found 617.1; $[\alpha]^{23}D$ = -49.1(c = 0.9, $CHCl_3$).

[0366] 

70

[0367] 9-벤질옥시-3-하이드록시-4,4,6,8-테트라메틸-5-옥소-7-(2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐옥시)-노나논산 tert-부틸 에스테르(70)

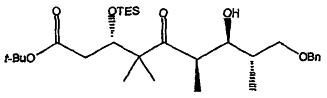
[0368] 봄베 라이너(bomb liner)는 (R)-RuBINAP 촉매(16.8 mg, 10.0 μmol)로 충전하였다. HCl(555 ㎕, MeOH에서 0.2N)을 첨가하고, 이후 혼합물은 15초동안 초음파 처리하였다. 그 다음, MeOH(555 ℓ)에 녹인 화합물 69(59.4 mg, 0.1 mmol) 용액을 첨가하고, 혼합물은 Parr 장치로 이전하였다. 용기는 H_2로 5분동안 정화하고, 이후 1200 psi로 가압하였다. 17시간후, 반응물은 대기압으로 환원시키고 sat $NaHCO_3$ aq 용액에 부어 넣었다. 수층은 EtOAc로 3회 추출하였다. 모아진 유기 추출물은 $MgSO_4$에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 가공되지 않은 산물은 플래시 크로마토그래피(헥산에서 헥산/EtOAc 88:12로 구배)로 정제하여 화합물 70(^{1}H NMR에 의한 분석에서 dr > 20:1)(47.6 mg, 80%)을 투명 오일로 수득하였다: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06(d, J= 6.9 Hz, 3H), 1.11(d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.14(s, 3H), 1.18(s, 3H), 1.47(s, 9H), 2.05-2.12(m, 1H), 2.35-2.40(m, 1H), 3.31-3.37(m, 2H), 3.51-3.54(m, 2H), 4.11-4.14(m, 1H), 4.46(s, 2H), 4.72(d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.80(d, J= 11.9 Hz, 1H), 5.05(dd, J = 5.0, 6.7 Hz, 1H), 7.27-7.35(m, 5H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 12.0, 15.0, 19.3, 21.7, 28.0, 35.6, 37.5, 41.7, 51.8, 71.3, 73.0, 73.3, 80.6, 81.3, 94.7, 127.5, 127.7, 128.3, 138.2, 154.1, 172.4, 216; IR(필름, NaCl, cm^{-1}) 3849, 2974, 2879, 1758, 1701, 1454, 1368, 1248, 1152, 926, 734; LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{39}O_8Cl_3Na[M+Na^+]$ 619.1, found 619.2; $[\alpha]^{23}D$ = -13.0(c = 0.4, $CHCl_3$).

[0369] 

71

[0370] 9-벤질옥시-4,4,6,8-테트라메틸-5-옥소-7-(2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐옥시)-3-(트리에틸실란일옥시)-노나논산 tert-부틸 에스테르(71)

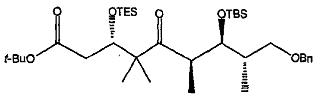
[0371] DMF(0.4 ㎖)에 녹인 화합물 70(37.6 mg, 6.3 μmol)과 이미다졸(9.4 mg, 13.8 μmol)의 용액에 0℃에서 TESCl(11.6 ㎕, 69.3 μmol)을 첨가하였다. 3시간후, 혼합물은 sat aq $NaHCO_3$으로 희석하였다. 수층은 헥산으로 3회 추출하였다. 모아진 유기 추출물은 염수로 세척하고 $MgSO_4$에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 가공되지 않은 산물은 플래시 크로마토그래피(헥산에서 헥산/EtOAc 93:7로 구배)로 정제하여 용리의 순서로 화합물 71(22.9 mg, 51%)을 수득하고 화합물 70(12.9 mg, 34%)을 투명 오일로 회수하였다. 화합물 71: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.66(q, J= 7.9 Hz, 6H), 0.96(t, J= 7.9 Hz, 9H), 1.01(s, 3H), 1.05(d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.07(d, J= 5.3 Hz, 3H), 1.35(s, 3H). 1.44(s, 9H), 2.05-2.11(m, 2H), 2.50(dd, J= 3.5, 17.2 Hz, 1H), 3.35(dd, J= 5.9, 9.0 Hz, 1H), 3.49(dd, J= 4.0, 9.0 Hz, 1H), 3.53(dd, J= 3.8, 6.7 Hz, 1H), 4.18(dd, J= 3.5, 6.5 Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.65(d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.79(d, J= 11.9 Hz, 1H), 4.97(dd, J= 3.7, 8.1 Hz, 1H), 7.29-7.52(m, 5H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$)δ 5.3, 7.3, 10.9, 14.9, 21.3, 22.6, 28.4, 35.9, 41.1, 42.7, 53.7, 71.9, 73.7, 75.7, 80.1, 80.9, 95.1, 127.9, 128.0, 128.7, 138.6, 154.3, 171.7, 215.7; IR(필름, NaCl, cm^{-1}) 2956, 2876, 1732, 1694, 1456, 1366, 1257, 1154, 1098, 988, 835, 774, 741; LRMS(ESI) calcd for $C_{33}H_{53}O_8SiCl_3Na[M+Na^+]$ 733.2, found 733.3. $[\alpha]^{23}D$ = -16.1(c = 0.1, $CHCl_3$).

[0372] 

71a

[0373] 9-벤질옥시-3-(디에틸메틸실란일옥시)-7-하이드록시-4,4,6,8-테트라메틸-5-옥소-노나논산 tert-부틸 에스테르(71a)

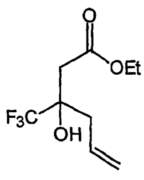
[0374] 1:1 THF/AcOH(1.4 ㎖)에 녹인 화합물 71(22.9 mg, 3.2 μmol) 용액에 아연(5.0 mg, 7.8 μmol, 나노크기)을 첨가하였다. 혼합물은 15분동안 초음파 처리하였다. 추가의 아연(5.0 mg, 7.8 μmol, 나노크기)을 첨가하고, 이후 추가로 15분동안 초음파 처리하였다. 현탁액은 셀리트 패드를 통하여 여과하고 EtOAc로 수회 세척하였다. 여과액은 sat. $NaHCO_3$, 염수로 세척하고 $MgSO_4$에서 건조시키고 진공하에 농축하였다. 가공되지 않은 잔류물은 헥산/EtOAc 4:1로 용리하는 실리카 겔의 짧은 플러그에 통과시켜 17.1 mg(99% 수율)의 화합물 71a를 무색 오일로 수득하였다: ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ(m, 6H), 0.96(t, J= 7.9 Hz, 9H), 0.97(d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.05(d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.11(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.44(s, 9H), 1.84-1.90(m, 1H), 2.21(dd, J= 6.7, 17.0 Hz, 1H), 2.36(dd, J= 6.7, 17.0 Hz, 1H), 3.24-3.29(m, 1H), 3.44-3.52(m, 2H), 3.67(dd, J= 3.9, 8.9 Hz, 1H), 4.36(dd, J = 3.5, 6.5 Hz, 1H), 4.50(d, J= 12.0 Hz, 1H), 4.54(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.32-7.36(m,5H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$)δ 5.0, 6.9, 9.7, 13.9, 20.2, 21.8, 28.0, 36.3, 40.8, 41.5, 53.7, 72.5, 72.9, 73.2, 73.6, 80.7, 127.4, 127.5, 128.2, 138.6, 171.0, 221.4; IR(필름 NaCl, cm^{-1}) 3502, 2959, 2875, 1731, 1683, 1456, 1366, 1154, 1098, 996, 739; LRMS(ESI) calcd for $C_{30}H_{52}O_6SiCl_3Na[M+Na^+]$ 559.3, found 559.3; $[\alpha]^{23}D$ = -41.0(c = 0.4, $CHCl_3$).

[0375] 

36

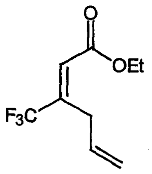
[0376] 9-벤질옥시-7-(tert-부틸디메틸실란일옥시)-3-(디에틸메틸실란일옥시)-4,4,6,8-테트라메틸-5-옥소-노나논산 tert-부틸 에스테르(36)

[0377] CH_2Cl_2(0.2 ㎖)에 녹인 화합물 71a(4.1 mg, 7.6 μmol)와 2,6-루티딘(10.0 ㎕, 43.5 mmol)의 용액에 -78℃에서 TBSOTf(10.0 ㎕, 85.8 mmol)를 첨가하였다. 2시간후, 2,6-루티딘(10.0 ㎕, 43.5 mmol)과 TBSOTf(10.0 ㎕, 85.8 mmol)를 추가로 첨가하였다. 6시간후, 혼합물은 sat aq $NaHCO_3$으로 희석하였다. 수층은 EtOAc로 3회 추출하였다. 모아진 유기 추출물은 염수로 세척하고 $MgSO_4$에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 가공되지 않은 산물은 플래시 크로마토그래피(헥산에서 헥산/EtOAc 91:9로 구배)로 정제하여 화합물 36(5.4 mg, 82%)을 투명 오일로 수득하였다. 분광 데이터는 기존에 보고된 수치와 일치하였다.

[0378] 

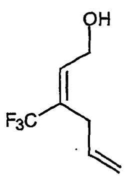
83

[0379] 알코올 83: THF-물(3:1 = V:V, 320 mℓ)에 녹인 에틸 4,4,4-트리플루오르아세토아세테이트(24.0 mℓ, 0.164 mol) 용액에 실온에서 브롬화알릴(20.0 mℓ, 1.4 ㄷ다당량)과 인듐(분말, -100 메쉬, 25 g, 1.3 당량)을 첨가하고, 생성 혼합물은 48℃에서 15시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 실온으로 냉각시키고 2 N aq. HCl(400 mℓ)로 급랭시키며 CH_2Cl_2(400 mℓ, 2 x 200 mℓ)로 급랭시켰다. 모아진 유기물은 건조시키고($MgSO_4$) 여과하고 진공하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산 → 헥산-에테르 10:1 → 8:1 → 6:1 → 4:1)로 정제하여 알코올 83(31.64 g, 85% 수율)을 투명 오일로 수득하였다: IR(필름) 3426(br m), 2986(m), 1713(s), 1377(m), 1345(m), 1301(m), 1232(m), 1173(s), 1095(m), 1023(m), 927(m) cm^{-1}; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82(m, 1 H), 5.15(m, 3 H), 4.17(m, 2 H), 2.59(m, 1 H), 2.58(d, J = 3.4 Hz, 2 H), 2.29(dd, J= 14.2, 8.6 Hz, 1 H), 1.24(t, J= 7.2 Hz, 3 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$)δ 172.08, 130.89, 125.65(q, J= 280 Hz), 120.27, 73.79(q, J= 28 Hz), 61.55, 38.97, 35.65, 13.82; 고분석력 질량 스펙트럼 m/z 227.0895 [$(M+H)^+$; calcd for $C_9H_{14}O_3F_3$: 227.0895].

[0380] 

84

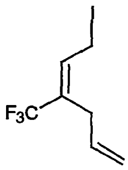
[0381] 에스테르 84: 알코올 83(16.71 g, 0.07386 mol)과 피리딘(15.0 mℓ, 2.5 당량)의 혼합물은 -10℃로 냉각하고 11분동안 염화티오닐(11.3 mℓ, 2.1 당량)로 천천히 처리하였다. 생성 혼합물은 55℃로 데우고 12시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 -5℃로 냉각하고 물(200mℓ)로 급랭시키며 CH_2Cl_2(2 x 200mℓ, 2 x 150 mℓ)로 추출하였다. 모아진 유기물은 포화된 $NaHCO_3$(2 x 200 mℓ)과 염수(200 mℓ)로 세척하고 건조시키고($MgSO_4$) 진공하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(펜탄:에테르 15:1)로 정제하여 에스테르 84(11.90 g, 77% 수율)를 황색 오일로 수득하였다: IR(필름) 2986(w), 1731(s), 1308(s), 1265(w), 1227(m), 1197(s), 1133(s), 1025(m), 920(w), 896(w) cm^{-1}; ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 6.36(s, 1 H), 5.79(ddt, J=16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1 H), 5.15(dd, J=17.1, 1.5 Hz, 1 H), 5.08(dd, J=10.0, 1.4 Hz, 1 H), 4.22(q, J=7.1 Hz, 2 H), 3.44(d, J=6.5 Hz, 2 H), 1.29(t, J= 7.1 Hz, 3 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$)δ 164.22, 143.37(q, J= 29 Hz), 137.71, 123.21(q, J= 274 Hz), 122.60(q, J=6 Hz), 117.32, 60.85, 30.54, 13.85; 고분석력 질량 스펙트럼 m/z 209.0788 [$(M+H)^+$; calcd for $C_9H_{12}O_2F_3$: 209.0789].

[0382] 

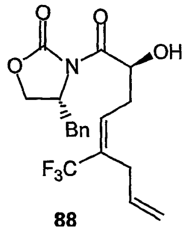
85

[0383] 알코올 85: CH_2Cl_2(120 mℓ)에 녹인 차가운(-75℃) 에스테르 84(7.12 g, 0.0342 mol) 용액에 CH2Cl2(1.0 M)에 녹인 DIBAL-H(75 mℓ, 2.2 당량) 용액을 첨가하고, 생성 혼합물은 3시간동안 실온으로 데웠다. 반응 혼합물은 0℃로 냉각하고 NH_4Cl(12 mℓ)로 급랭시키며 실온에서 20분동안 교반하였다. 반응 혼합물은 에테르(200 mℓ)로 희석하고 건조시키고($MgSO_4$) 진공에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(펜탄:에테르 3:1 → 1:1)로 정제하여 알코올 85(5.68 g, 99%)를 투명 오일로 수득하였다: IR(필름) 3331(br s), 2929(m), 1642(m), 1445(m), 1417(w), 1348(s), 1316(s), 1217(s), 1175(s), 1119(s), 1045(m), 985(s), 921(m), 831(w) cm^{-1}; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.33(td, J= 6.1, 1.6 Hz, 1 H), 5.75(ddt, J= 17.2, 10.0, 6.2 Hz, 1 H), 5.07(m, 2 H), 4.29(ddd, J= 6.3, 4.3, 2.1 Hz, 2H), 2.95(d, J= 6.2Hz, 2 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$)δ 134.45(q, J= 6

Hz), 133.38, 127.97(q, J= 29 Hz), 123.76(q, J=271 Hz), 116.25, 57.87, 29.79.

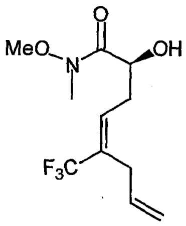
[0384] 
86

[0385] 요오드 86: CH_2Cl_2(50 mℓ)에 녹인 차가운(-0℃) 알코올 85(5.97 g, 0.0358 mol)은 PPh3(11.17 g, 1.2 당량), 이미다졸(3.55 g 1.5 당량), I2(9.10 g, 1.1 당량)으로 처리하고, 생성 혼합물은 10분동안 0℃에서 교반하였다. 반응 혼합물은 포화된 $Na_2S_2O_3$-포화된 $NaHCO_3$(1:1=V:V, 200 mℓ)으로 급랭시키고 펜탄(3 x 200 mℓ)으로 추출하였다. 모아진 유기물은 포화된 $Na_2S_2O_3$-포화된 $NaHCO_3$(1:1=V:V, 200 mℓ)와 염수(100 mℓ)로 세척하고 건조시키고($MgSO_4$) 진공에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(펜탄)로 정제하여 요오드 86(5.69 g, 68%)를 연한 적색 오일로 수득하였다: IR(필름) 3083(w), 2982(w), 1636(w), 1558(w), 1456(w), 1367(w), 1317(s), 1216(m), 1181(s), 1151(s), 1120(s), 989(m), 921(m), 896(m) cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.45(td, J=8.9, 1.5 Hz, 1 H), 5.79(ddt, J=16.8, 10.3, 6.2 Hz, 1 H), 5.12(m, 2H), 3.85(ddd, J=8.9, 2.9, 1.4 Hz, 2 H), 3.00(dt, J=6.1, 1.4 Hz, 2 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 132.42, 131.64(q, J= 6 Hz), 129.63(q, J= 29 Hz), 123.64(q, J=272 Hz), 117.00, 29.32, -4.27; 저분석력 질량 스펙트럼 m/z 298.7 $[(M+Na)^+$; calcd for $C_7H_8F_3INa$: 299.0].

[0386] 
88

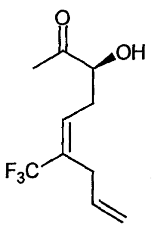
[0387] α-하이드록시옥사졸리디논 88: THF(160 mℓ)에 녹인 차가운(-78℃) TES 보호된 4-벤질-3-하이드록시 아세틸-옥사졸리딘-2-원 7(16.28 g, 1.92 당량)에 THF(1.0 M)에 녹인 LHMDS(42.0 mℓ, 1.73 당량) 용액을 15분동안 방울방울 첨가하고, 생성 혼합물은 -78℃에서 35분동안 교반하였다. 반응 혼합물은 THF(10 mℓ)에 녹인 요오드(86) 용액으로 처리하고, 생성 혼합물은 하룻밤동안 실온으로 천천히 데웠다. 반응 혼합물은 포화된 $NaHCO_3$(200 mℓ)으로 급랭시키고 EtOAc(3 x 200 mℓ)으로 추출하였다. 모아진 유기물은 포화된 NH_4Cl(150 mℓ)와 염수(150 mℓ)로 세척하고 건조시키고($MgSO_4$) 진공에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산-EtOAc 6:1 → 3:1)로 정제하여 알킬화 산물의 혼합물(13.6 g)을 제공하고, 이는 추가적인 정제없이 다음 반응에 사용하였다. HOAc-물-THF(3:1:1 = V:V:V, 200 mℓ)에 녹인 알킬화 산물의 용액은 실온에서 4시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 진공하에 농축하여 HOAc를 제거하고 포화된 $NaHCO_3$(400 mℓ)으로 급랭시키고 EtOAc(3 x 200 mℓ)로 추출하였다. 모아진 유기물은 건조시키고($MgSO_4$) 진공하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산:EtOAc 3:1 → 2:1)로 정제하여 α-하이드록시옥사졸리디논 88(7.55 g, 2단계에서 81%)을 투명 오일로 수득하였다: $[\alpha]D^{25}$ -48.2(c 1.08, $CHCl_3$); IR(필름) 3486(br s), 3030(m), 2983(s), 2925(m), 1790(s), 1682(s), 1481(m), 1393(m), 1360(m), 1217(m), 1171(m), 1113(m), 992(m), 919(m), 847(w) cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32(m, 3 H), 7.17(m, 2 H), 6.33(td, J= 7.2, 1.5 Hz, 1 H), 5.77(ddt, J= 16.6, 10.1, 6.2 Hz, 1 H), 5.08(m, 3 H), 4.74(ddt, J= 4.8, 3.7, 4.4 Hz, 1 H), 4.33(dd,J= 8.6, 8.6 Hz, 1 H), 4.26(dd, J= 9.2, 3.4 Hz, 1 H), 3.42(br d, J= 6.4 Hz, 1 H), 3.24(dd, J= 13.5, 3.4 Hz, 1 H), 2.99(m, 2 H), 2.79(dd, J= 13.5, 9.4 Hz, 1 H), 2.70(m, 1 H), 2.50(m, 1H); ^{13}C NMR(125 MHz, $CDCl_3$) δ 173.93, 153.05, 134.43, 133.64, 129.98(q, J = 6 Hz), 129.82(q, J= 28 Hz), 129.29, 120.01, 127.58, 124.00(q, J= 272 Hz), 116.34, 69.60, 67.31, 54.95, 37.78, 32.29,

29.84; 고분석력 질량 스펙트럼 m/z 384.1421 [(M+H)$^+$; calcd for $C_{19}H_{21}NO_4F_3$:384.1423].



[0388] 89

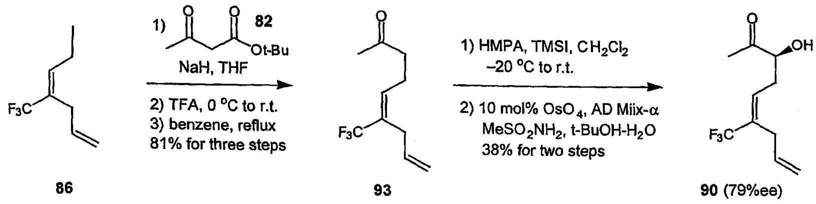
[0389] α-하이드록시아마이드 89: THF(100 mℓ)에 녹인 (MeO)NHMe·HCl(10.1 g, 5.25 당량) 현탁액은 0℃에서, 톨루엔(2.0 M)에 녹인 $AlMe_3$(50 mℓ, 5.1 당량) 용액으로 방울방울 처리하고, 생성된 투명 용액은 실온에서 34분동안 교반하고, 이후 THF(70 mℓ)에 녹인 차가운(0℃) α-하이드록시옥사졸리디논 88(7.55 g, 19.7 mmol) 용액에 첨가하였다. 생성 혼합물은 실온으로 데우고 12시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 0℃로 냉각시키고 1N aq. 주석산(100 mℓ)을 천천히 첨가하여 급랭시키며 EtOAc(3 x 200 mℓ)로 추출하였다. 모아진 유기물은 건조시키고($MgSO_4$) 진공하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산:EtOAc 2:1 → 1:1)로 정제하여 α-하이드록시아마이드 89(5.12 g, 97% 수율)를 투명 오일로 수득하였다: $[\alpha]D^{25}$ -57.2(c 1.03, $CHCl_3$); IR(필름) 3432(br s), 3084(w), 2980(m), 2943(m), 1652(s), 1464(m), 1373(m), 1318(m), 1214(m), 1171(m), 1112(m), 991(m), 919(m), 818(w) cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.32(td, J= 7.3, 1.5 Hz, 1 H), 5.74(ddt, J = 16.9, 10.3, 6.1 Hz, 1 H), 5.05(m, 2 H), 4.43(dd, J= 7.6, 3.5 Hz, 1 H), 3.70(s, 3 H), 3.35(br s, 1 H), 3.24(s, 3 H), 2.94(d, J= 6.1 Hz, 2 H), 2.59(m, 1 H), 2.36(m, 1 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.43, 133.68, 130.59(q, J= 6 Hz), 129.25(q, J= 28 Hz), 124.05(q, J= 271 Hz), 116.17, 67.57, 61.44, 32.56, 32.38, 29.75; 고분석력 질량 스펙트럼 m/z 268.1161 [(M+H)$^+$; calcd for $C_{11}H_{17}NO_3F_3$: 268.1161].



[0390] 90

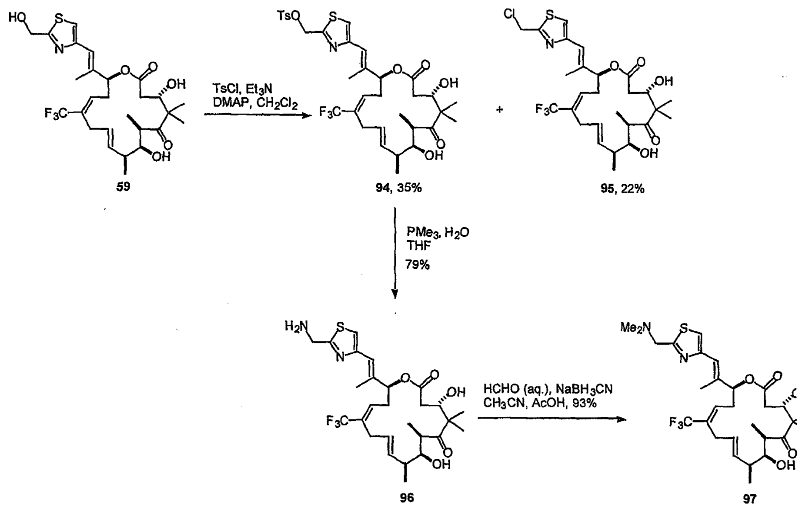
[0391] α-하이드록시케톤 90: THF(150 mℓ)에 녹인 차가운(0℃) α-하이드록시아마이드 89(4.87 g, 18.2 mmol) 용액에 에테르(3.0 M)에 녹인 MeMgBr(75 mℓ, 12 당량) 용액을 첨가하였다. 5분후, 반응 혼합물은 포화된 NH_4Cl(250 mℓ)로 급랭시키고 EtOAc(5 x 200 mℓ)로 추출하였다. 모아진 유기물은 건조시키고($MgSO_4$) 진공하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(헥산:EtOAc 4:1 → 2:1 → 1:2)로 정제하여 투명 오일의 α-하이드록시케톤 90(2.16 g, 53% 수율, 출발 물질에 기초하여 73% 수율) 및 출발 물질 α-하이드록시아마이드 89(1.30 g, 27% 수율)를 수득하였다: $[\alpha]D^{25}$ +58.5(c 1.30, $CHCl_3$); IR(필름) 3460(br s), 3085(w), 2984(m), 2926(m), 1716(s), 1679(m), 1641(m), 1417(m), 1361(m), 1319(s), 1247(m), 1216(s), 1172(s), 1113(s), 1020(m), 994(m), 968(w), 919(m) cm^{-1}; ^1H NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.21(t, J= 7.0 Hz, 1 H), 5.75(ddt, J= 16.7, 10.4, 6.2 Hz, 1 H), 5.07(m, 2 H), 4.26(dt, J = 7.1, 4.5 Hz, 1 H), 3.51(d, J = 4.7 Hz, 1 H), 2.96(d, J= 6.1 Hz, 2 H), 2.66(m, 1 H), 2.42(m, 1 H), 2.19(s, 3 H); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 208.53, 133.43, 129.80(q, J= 28 Hz), 129.76(q, J= 6 Hz), 123.85(q, J= 271 Hz), 116.32, 75.36, 31.22, 29.81, 25.11; 고분석력 질량 스펙트럼 m/z 223.0945[(M+H)$^+$; calcd for $C_{10}H_{14}NO_2F_3$: 223.0946].

[0392] 실시예 8: 비대칭적 촉매 산화 접근법

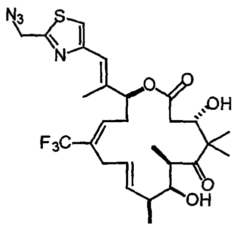


[0393]

[0394] 실시예 9: 21-아미노-26-트리플루오르-(E)-9,10-디하이드로-dEpoB의 합성

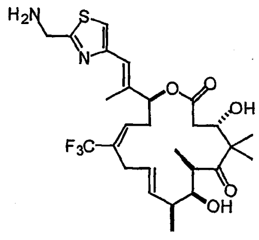


[0395]



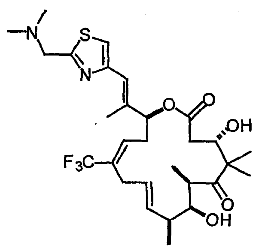
[0396] 98

[0397] 화합물 98: THF(1mℓ)에 녹인 화합물 59(50.4 mg, 90.1 μmol) 용액에 $(PhO)_2PON_3$(27.2 ㎕, 126 μmol)을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 5분동안 교반한 이후, DBU(16.2 ㎕, 108 μmol)을 첨가하였다. 0℃에서 2분동안 교반한 이후, 혼합물은 실온에서 20.5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물은 EtOAc로 희석하고 물(2 mℓ)을 첨가하여 급랭시켰다. 층을 분리한 이후, 수층은 EtOAc(3회)로 추출하고, 모아진 유기층은 Na_2SO_4에서 건조시켰다. 농축이후, 잔류물은 높은 진공하에 10분동안 건조시켜 DBU를 제거하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 헥산/EtOAc = 3:2)로 정제하여 아자이드 98(45.6 mg, 78.0 μmol, 87%)을 무색 고체로 수득하였다; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(3H, s), 1.12(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.23(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.33(3H, s), 2.01(1H, d, J= 5.5 Hz, OH), 2.17(3H, s), 2.25-2.35(1H, m), 2.41(1H, dd, J= 15.5, 3.2 Hz), 2.49(1H, dd, J= 15.5, 9.5 Hz), 2.54-2.60(1H, m), 2.66(1H, d, J= 6.0 Hz), 2.65-2.76(1H, m), 2.96(1H, dd, J= 16.0, 4.2 Hz), 3.03(1H, dd, J= 16.1, 6.7 Hz), 3.11(1H, quintet, J= 6.8 Hz), 3.71-3.76(1H, m), 4.31(1H, ddd, J= 9.2, 5.9, 3.2 Hz), 4.65(2H, s), 5.43(1H, dd, J= 6.0, 4.3 Hz), 5.58(1H, ddd, J= 15.8, 6.4, 4.6 Hz), 5.66(1H, dd, J = 15.8, 6.1 Hz), 6.23(1H, t, J= 7.3 Hz), 6.63(1H, s), 7.18(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{35}F_3N_4O_5SNa[M+Na^+]$ 607.2, found 607.2.

[0398] 

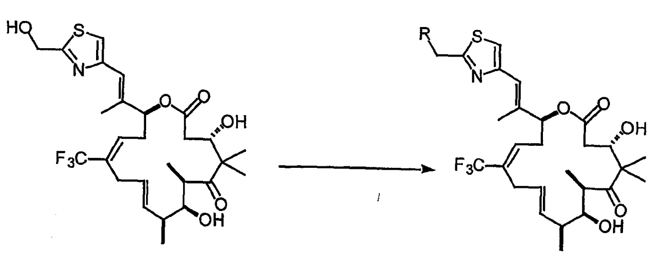
96

[0399] 화합물 96: THF(0.6 mℓ)에 녹인 아자이드 98(21.0 mg, 35.9 μmol) 용액에 PMe_3(THF에서 1.0 M, 43.1 μℓ, 43.1 μmol)을 첨가하였다. 실온에서 2분동안 교반한 이후, 물(0.1 mℓ)을 첨가하고, 혼합물은 실온에서 3시간동안 교반하였다. PMe_3(THF에서 1.0 M, 7.2 μℓ, 7.2 μmol)을 첨가하고, 혼합물은 실온에서 1.5시간동안 교반하였다. 상기 혼합물에 28% NH_4OH(aq.)(54.5 μℓ)를 첨가하였다. 1시간동안 교반한 이후, 혼합물은 예비 TLC(CH_2Cl_2/MeOH = 100:7.5)로 직접 정제하여 아민 96(15.9 mg, 28.5 μmol, 79%)을 무색 고체로 수득하였다; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(3H, s), 1.12(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.23(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.34(3H, s), 2.12(3H, d, J= 0.7 Hz), 2.24-2.35(1H, m), 2.39(1H, dd, J= 15.4, 3.0 Hz), 2.49(1H, dd, J = 15.4, 9.8 Hz), 2.54-2.63(1H, m), 2.66-2.76(1H, m), 2.97(1H, dd, J= 16.2, 4.2 Hz), 3.03(1H, dd, J = 16.3, 6.5 Hz), 3.10(1H, quintet, J= 6.8 Hz), 3.74(1H, dd, J = 6.7, 3.5 Hz), 4.18(2H, s), 4.34(1H, dd, J= 9.8, 2.9 Hz), 5.43(1H, dd, J= 6.0, 4.3 Hz), 5.55-5.64(1H, m), 5.67(1H, dd, J= 15.9, 5.8 Hz), 6.24(1H, brt, J= 7.3 Hz), 6.66(1H, s), 7.10(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{38}F_3N_2O_5S[M+H^+]$ 559.2, found 559.2.

[0400] 

97

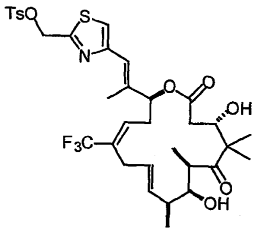
[0401] 화합물 97: CH_3CN(0.78 mℓ)에 녹인 아민 96(15.9 mg, 28.5 μmol) 용액에 37% HCHO(aq.)(31.4 μℓ, 0.143 mmol)와 $NaBH_3CN$(THF에서 1.0 M, 85.5 μℓ, 85.5 μmol)을 순차적으로 첨가하고, 혼합물은 실온에서 20분동안 교반하였다. AcOH(1 바방울)를 첨가하고, 혼합물은 실온에서 40분동안 교반하였다. 혼합물은 예비 TLC(CH_2Cl_2/MeOH = 100:8)로 직접 정제하여 산물 97(15.6 mg, 26.6 μmol, 93%)를 무색 고체로 수득하였다; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(3H, s), 1.12(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.23(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.33(3H, s), 2.17(3H, s), 2.24-2.35(1H, m), 2.43(1H, dd, J= 15.7, 3.6 Hz), 2.49(1H, dd, J= 15.6, 9.1 Hz), 2.55-2.64(2H, m, OH), 2.68-2.77(1H, m), 2.80(3H, s), 2.81(3H, s), 2.92-3.06(2H, m), 3.10(1H, quintet, J= 6.8 Hz), 3.69-3.76(1H, m), 4.25-4.34(1H, m), 4.33(2H, s), 5.42(1H, t, J= 5.5 Hz), 5.57(1H, dt, J=15.8, 6.3Hz), 5.66(1H, dd, J=15.7, 6.4 Hz), 6.22(1H, brt, J= 7.2 Hz), 6.64(1H, s), 7.30(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{29}H_{42}F_3N_2O_5S$ $[M+H^+]$ 580.2, found 580.2.

[0402] 

59 R = OTs (94) or Cl (95)

[0403] 화합물 94와 95: CH_2Cl_2(1 mℓ)에 녹인 화합물 59(18.9 mg, 33.8 μmol)와 Et_3N(18.8 μℓ, 0.135 mmol)의 혼합물에 TsCl(12.9 mg, 67.5 μmol)과 DMAP(2.1 mg, 16.9 μmol)를 첨가하였다. 실온에서 1.5시간동안 교반한 이후, 혼합물은 EtOAc로 희석하고 실리카 겔(EtOAc 린스제) 패드를 통하여 여과하였다. 농축이후, 잔류물은 예비 TLC (헥산/EtOAc = 1:1)로 정제하여 토실레이트 94(8.5 mg, 11.9 μmol, 35%)와 염화물 95(4.3 mg, 7.44 μmol, 22%) 모두를 무색 고체로 수득하였다;

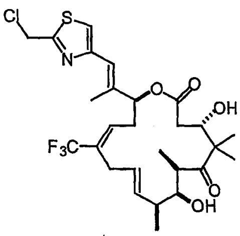
[0404]



94

[0405] ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06(3H, s), 1.12(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.23(3H, d, J= 6.7 Hz), 1.33(3H, s), 1.99(1H, d, J= 5.5 Hz), 2.10(3H, s), 2.25-2.34(1H, m), 2.41(1H, dd, J= 15.5, 3.3 Hz), 2.47(3H, s), 2.48(1H, dd, J= 15.7, 9.4 Hz), 2.51-2.63(1H, m), 2.63(1H, d, J= 6.1 Hz, OH), 2.64-2.75(1H, m), 2.91-3.05(2H, m), 3.10(1H, quintet, J= 6.8 Hz), 3.70-3.75(1H, m), 4.30(1H, ddd, J = 9.3, 6.1, 3.2 Hz), 5.32(2H, s), 5.41(1H, dd, J= 5.8, 4.5 Hz), 5.57(1H, ddd, J=15.8, 6.4, 4.6 Hz), 5.65(1H, dd, J=15.8, 6.0 Hz), 6.21(1H, t, J= 7.1 Hz), 6.59(1H, s), 7.18(1H, s), 7.37(2H, d, J=8.1 Hz), 7.84(2H, d, J=8.3 Hz); LRMS(ESI) calcd for $C_{34}H_{42}F_3NO_8S_2Na$ [$M+Na^+$] 736.2, found 736.3.

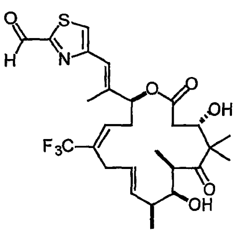
[0406]



95

[0407] ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06(3H, s), 1.12(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.23(3H, d, J= 6.7 Hz), 1.34(3H, s), 2.00(1H, d, J= 5.6 Hz, OH), 2.15(3H, s), 2.25-2.35(1H, m), 2.41(1H, dd, J= 15.5, 3.2 Hz), 2.49(1H, dd, J= 15.5, 9.4 Hz), 2.53-2.62(1H, m), 2.69(1H, d, J= 6.1 Hz, OH), 2.66-2.76(1H, m), 2.92-3.05(2H, m), 3.11(1H, quintet, J= 6.4 Hz), 3.70-3.76(1H, m), 4.32(1H, ddd, J= 9.2, 5.9, 3.1 Hz), 4.85(2H, s), 5.43(1H, dd, J= 6.0, 4.4 Hz), 5.59(1H, ddd, J= 15.9, 6.4, 4.5 Hz), 5.66(1H, dd, J= 15.9, 6.1 Hz), 6.23(1H, t, J= 6.8 Hz), 6.63(1H, s), 7.20(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{35}ClF_3NO_5SNa$ [$M+Na^+$] 600.2, found 600.2.

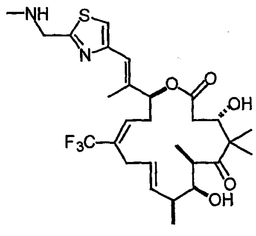
[0408]



99

[0409] 화합물 99: CH_2Cl_2(0.4 mℓ)에 녹인 화합물 59(6.9 mg, 12.3 μmol) 용액에 MnO_2(Acros, 26.8 mg, 0.308 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 4시간동안 활발하게 교반한 이후, 혼합물은 셀리트 패드를 통하여 여과하고 EtOAc로 세척

하였다. 농축이후. 잔류물은 예비 TLC(헥산/EtOAc = 1:1)로 정제하여 알데하이드 99(2.7 mg, 4.84 μmol, 39 %)를 무색 고체로 수득하였다; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06(3H, s), 1.13(3H, d, J= 7.2 Hz), 1.24(3H, d, J= 6.9 Hz), 1.35(3H, s), 1.96(1H, d, J= 5.6 Hz, OH), 2.22(3H, d, J= 0.7 Hz), 2.25-2.35(1H, m), 2.44(1H, dd, J= 15.4, 3.5 Hz), 2.46(1H, d, J= 5.9 Hz, OH), 2.51(1H, dd, J= 15.7, 9.3 Hz), 2.57-28(1H, m), 2.68-2.79(1H, m), 2.96-3.03(2H, m), 3.10(1H, quintet, J= 6.8 Hz), 3.71-3.76(1H, m), 4.31(1H, ddd, J= 9.4, 6.3, 3.5 Hz), 5.45(1H, t, J= 5.0 Hz), 5.53-5.63(1H, m), 5.67(1H, dd, J= 15.7, 6.2 Hz), 6.24(1H, t, J= 6.6 Hz), 6.72(1H, s), 7.57(1H, d, J= 0.9 Hz), 10.01(1H, d, J= 1.2 Hz).

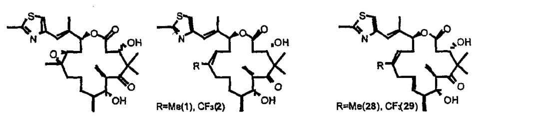
[0410] 

100

[0411] 화합물 100: CH_3CN(0.5 mℓ)에 녹인 알데하이드 99(4.6 mg, 8.25 μmol) 용액에 0℃에서 $MeNH_2$(THF에서 2.0 M, 41.3 μℓ, 41.3 μmol)를 첨가하였다. 0℃에서 15분동안 교반한 이후, $NaBH_3CN$(THF에서 1.0 M, 25 μℓ, 25 μmol)을 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간동안 교반한 이후, AcOH(3 방울)를 첨가하였다. 0℃에서 2시간동안 교반한 이후, 28% NH_4OH(aq.)(40 μℓ)를 첨가하고, 혼합물은 실온에서 10분동안 교반하였다. 혼합물은 예비 TLC(CH_2Cl_2/MeOH = 100:9)로 직접 정제하여 화합물 100(2.4 mg, 4.19 μmol, 51%)을 무색 고체로 수득하였다; ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(3H, s), 1.12(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.23(3H, d, J= 6.8 Hz), 1.34(3H, s), 2.13(3H, s), 2.25-2.34(1H, m), 2.39(1H, dd, J = 15.3, 3.0 Hz), 2.49(1H, dd, J= 15.3, 9.7 Hz), 2.56(3H, s), 2.54-2.64(1H, m), 2.66-2.75(1H, m), 2.89(1H, d, J= 5.1 Hz), 2.94-3.05(2H, m), 3.11(1H, quintet, J= 6.8Hz), 3.74(1H, dd, J= 6.6, 3.5Hz), 4.08(2H, s), 4.34(1H, dd, J = 9.6, 2.9 Hz), 5.43(1H, dd, J= 6.2, 4.1 Hz), 5.56-5.63(1H, m), 5.66(1H, dd, J= 15.9, 5.7 Hz), 6.24(1H, t, J= 7.3 Hz), 6.66(1H, s), 7.11(1H, s); LRMS(ESI) calcd for $C_{28}H_{40}F_3N_2O_5S$ $[M+H^+]$ 573.3, found 573.3.

[0412] 실시예 10: 이종이식된 종양을 비-재발성 상태로 제거하는 에포틸론 유사체

[0413] 화학적 합성, 분자 모델링, 분광 분석의 조합으로, E-9,10-이중 결합의 도입(화합물 28 참조)은 약물 내성 MX-1 종양을 이용한 이종이식 실험에서 약물 효능의 ca. 10배 강화를 달성하는 것으로 밝혀졌다(A. Rivkin et al. J. Am. Chem. Soc. 2003,125, 2899). MX-1 종양과 관련된 시험관내와 생체내 실험의 상관관계에 따라, 화합물(28)은 본질적으로 화합물(2b)보다 높은 세포독성을 보일 것으로 생각되었다. 하지만, 다른 기여 요인은 9,10-디하이드로 계열에서 락톤 부분이 9,10-디하이드로 동질체의 경우에서보다 생쥐와 사람 혈장에서 훨씬 안정한다는 점이다. 이들 2가지 상보적 효과의 결과로 화합물(28)은 화합물(1)에서 30 mg/kg에 대조적으로 3 mg/kg에서 다양한 이종이식 종양의 완전한 억제를 달성할 수 있었다.

[0414] 

EpoB (2b) 12,13-desoxyEpoB (1) 26-F$_3$-12,13-desoxyEpoB (2) (E)-9,10-dehydro-12,13-desoxyEpoB (28) 26-F$_3$-(E)-9,10-dehydro-12,13-desoxyEpoB (29)

[0415] 치료의 중단 직후에, 일부 동물에서 촉진가능한 종양이 재현된다. 따라서, 완전 합성 화합물(28)은 매우 효과적인 치료 지표의 엄격한 기준 및 종양의 비-재발성 상태로의 제거를 완벽하게 충족시키지는 못하였다.

[0416] 이들 조사결과로 인하여, 화합물(28)의 26-메틸기에서 3개의 수소를 3개의 불소 원자로 대체하는 결과에 주목하였다. 이런 부위에서 불소 원자의 통합은 산화에 대한 12,13-이중 결합의 안정성을 향상시켰다(Smart, B. E.J. Fluorihe Chem. 2001, 109, 3). 이전의 경험은 C12-C13 이중 결합의 영역에서 극성기의 치환에 의한 세포독성의 일부 약화를 지시하였다(A. Rivkin et al. J Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899). 본원에서는 9,10-디하이드로-26-트리플루오르에포틸론의 완전한 화학적 합성을 통하여 이런 발견을 보고하고, 모체 구조(29)의 독특한 생

물학적 효능에 특히 집중한다.

[0417] 종양 소멸과 재발의 관점에서 사람 유선 암종 MX-1 이종이식편에 대한 dEpoB(30 mg/kg), 파실리탁셀(20 mg/kg), F_3-deH-dEpoB(29, 20, 30 mg/kg)의 치료 효능을 면밀하게 조사하고, 결과는 표 10-1에 도시한다. 각 투약군은 4마리 이상의 누드 생쥐로 구성되었다. 체량(body weight)은 종양 무게를 제외한 전신 중량을 의미한다. 3가지 화합물 모두 종양 소멸을 달성하였다. 치료 중단이후 10일 시점에, 5/10(dEpoB), 2/7(파실리탁셀), 0/4(화합물 29) 생쥐는 재발하였다. 치료 중단이후 연장된 관찰에서 20 mg/kg 용량의 화합물(29)은 4마리중 2마리에서 종양이 재발한 27일 시점까지 장기간의 종양 부재를 보였다. 특히, 30 mg/kg 용량의 화합물(29)로 치료는 완전한 종양 소멸 및 치료 중단이후 2개월 이상동안 재발의 부재를 결과하였다.

[0418] 표 10-1. 누드 생쥐[a]에서 MX-1 이종이식편에 대한 dEpoB, 파실리탁셀, F_3-deH-dEpoB의 치료 효과

[0419]

Drug	Dosage (mg/kg)	Changes of body weight (%)		Tumor free after Q2Dx6 6hr-iv. Infusion	Tumor reappeared on day 10 after administration
		On day 4 after stopping administration	On day 8 after stopping administration		
dEpoB (1)	30	- 25.3 ± 2.1	- 9.1 ± 4.1	10/10	5/10
Paclitaxel	20	- 23.9 ± 3.7	- 8.7 ± 0.7	7/7	2/7
F_3-deH-dEpoB (29)	20	- 22.4 ± 0.6	- 7.3 ± 0.7	4/4	0/4 [b]
	30	- 27.1 ± 2.7	- 17.4 ± 5.5	4/4	0/4 [b]

[0420] [a] 사람 유선 암종 이종이식 조직 50 mg은 0일에 S.C. 이식하였다. 치료, Q2Dx 6 6hr-iv 주입은 8일에 시작하고 18일에 중단하였다.

[0421] [b] 치료 중단이후 27일 시점에 2/4에서 감지가능한 종양 재현. 치료 중단이후 28-64일동안 추가적인 종양 재현 없음.

[0422] [c] 치료 중단이후 실험이 종결되는 64일동안 종양 재현없음.

[0423] 화합물(29)의 용량을 10 mg/kg(Q2D)으로 줄여도 MX-1 종양은 소멸하지만, 이런 결과를 달성하는데 9번 투약이 요구되었다(도 57, 58, 59A). 부가된 공격으로서 화학요법 치료는 종양 크기가 0.5 g(체량의 ~2.3%)에 도달할 때까지 지연시켰다. 25 mg/kg(Q2Dx7) 용량의 화합물(29) 치료는 4/4 생쥐에서 종양 소멸을 유도하였다. 대조적으로, dEpoB의 경우에 3/4 생쥐에서 종양의 소멸을 유도하는데 30 mg/kg 용량(Q2Dx8)이 요구되었다. 하지만, 화합물(29)에서와 달리, dEpoB 치료이후에 나타나는 명백한 소멸은 시간이 흐름에 따라 재발하였다(도 59B).

[0424] 화합물(29)은 사람 유선 암종 MX-1 이종이식편의 성장을 완전히 억제하고, 이들 종양을 축소시키고 64일동안 소멸시켰다는 사실은 매우 고무적이다. 게다가, 화합물(29)(20 mg/kg 또는 30 mg/kg Q2Dx6, i.v.-6hr 주입, 표 1)에 의해 달성된 회복이후, 이종이식편의 체량은 치료 중단이후 12-18일 이내에 치료이전 대조 수준으로 환원되었다. 10 mg/kg Q2DX12의 낮은 회복 용량(도 59B)에서, 마지막 3회 투약동안 최대 체량 감소는 12%에서만 나타났고, 체량 증가는 6%에서 나타났다. 체량은 치료 중단이후 3일 시점에 치료이전 대조 수준으로 환원되었다. 상기 표 1에서는 동물이 최대 27%의 체량 감소를 견뎌낼 수 있다는 것을 보여준다. 여기서 실현된 치료 안정성 한계는 암치료제서는 상당히 넓다.

[0425] 사람 폐 암종 이종이식편(A549)과 파실리탁셀 내성 사람 폐 암종 A549/탁솔 이종이식편에 대한 화합물(29)의 치료 효능 역시 평가하였다(도 59C와 59D). 느리게 성장하는 폐 암종 이종이식편 A549는 화합물(29)(25 mg/kg, Q2DX6, 2회, 8일 간격)로 치료하였는데, 이는 2회 이상의 투약이후 4/4 생쥐에서 99.5% 종양 억제 및 종양의 궁극적인 완전한 소멸을 결과하였다(도 59C). 흥미롭게도, 생쥐의 체량은 사멸없이 최대 35% 감소하였고, 치료가 중단되면 치료이전 대조 수준으로 급속하게 환원되었다(도 59C). 대조적으로, dEpoB(30 mg/kg, Q2Dx6)를 이용한 병렬 연구에서 종양은 97.6% 억제되긴 하지만 완전히 소멸되지는 않았다. A549/탁솔 내성 이종이식편에 대한 화합물 29(20 mg/kg 용량)의 추가 연구(도 59D)에서, 종양은 성장이 완전히 억제되었고, 궁극적으로 치료이전 대

조에 비하여 24.4% 정도 감소하였다. 이런 연구동안, 최대 체량은 24% 정도 감소하였지만, 약물 치료의 중단 직후에 체량은 치료이전 대조의 90%까지 환원되었다. (E)-9,10-디하이드로-dEpoB(28, 4 mg/kg group)의 비교 연구에서, 종양 성장은 41.6% 정도 억제되었다.

[0426] 밀접하게 관련된 동족체에 유관한 비교 데이터와 관련하여 화합물 29에 현저한 치료 지표를 제공하는 요인을 분석하는데 유관한 데이터는 표 10-2에 제시한다. 주목할 점은 내재된 세포독성의 관점에서 EpoB(2b)에서 dEpoB(1)로 1 크기 자리수가 손실된다는 사실이다. 이런 손실의 대략 60%는 9,10-디하이드로-dEpoB(28)의 경우에 대부분 복구된다. 이런 내재된 세포독성의 일부는 화합물(29)로 진행되는 동안 손실되며, 세포에서 적어도 표준 화합물 dEpoB에 비하여 ~1.8배이다.

[0427] 주목할 점은 12,13-디하이드로에포틸론 중에서, 화합물(29)이 생쥐 혈장에서최고의 안정성을 보이고, 또한 사람간 S9 세포에서도 가장 안정적이라는 사실이다. 또한, 주목할 점은 2-세트의 12,13-디하이드로 이성질체에서, 26-트리플루오르 패턴이 감소된 지질친화성(lypophilicity) 및 다소 상승된 수용성을 보인다는 사실이다(표 10-2). 현재, 화합물(29)의 최대 장점은 혈청 안정성과 생체이용효율에서 향상에 기인한다.

[0428] 표 10-2: dEpoB 유도체의 프로필.

[0429]

Compounds	Cytotoxic Efficacy IC_{50} (nM)[a]	Maximal b.w. % drop without death	Stability half-life		Solubility in water (μg/mL)	Lipophilicity octanol/water partition (POW)	Therapeutic dose regimen for Q2D 6hr – iv infusion (mg/kg)	Relative therapuetic index at MTD[b]
			Mouse plasma (min)	Human Liver S9 Fraction (hr)				
EpoB (2b)	0.53± 0.2	15	57	15.8	ND	ND	0.6-0.8	+++
dEpoB (1)	5.6± 2.8	32	46 ± 7	1.0±0.1	9.4	4.4	25-30	++++
deH-dEpoB (28)	0.90± 0.40	29	84 ± 6	4.9±0.7	27	3.3	3-4	++++
F_3-dEpoB (2)	9.3± 5.2	22	66 ± 7	1.6±0.4	8	4.1	15-20	++
F_3-deH-dEpoB (29)	3.2± 0.3	33	212± 88	10.5±2.3	20	3.3	10-30	+++++

[0430] [a]CCRF-CEM 백혈병 세포에 대한 IC_{50} 수치. 수치는 2회 실험의 범위이다; 모든 수치는 7개 농도점으로부터 획득하였다; ND = 측정되지 않음.

[0431] [b]MTD(최대 허용량)에서 등급화된 상대적 치료 지표(TI):

[0432] + 종양 성장 25-50% 억제.

[0433] ++ 종양 성장 50-100% 억제.

[0434] +++ 종양 위축, 하지만 종양 소멸되지 않음.

[0435] ++++ 일부 또는 모든 누드 생쥐에서 종양 소멸 및 완만한 체량 회복 또는 치료 중단이후 1주 이내에 일부 생쥐에서 재발.

[0436] +++++ 모든 누드 생쥐에서 종양 소멸, 급속한 체량 회복 및/또는 재발없음.

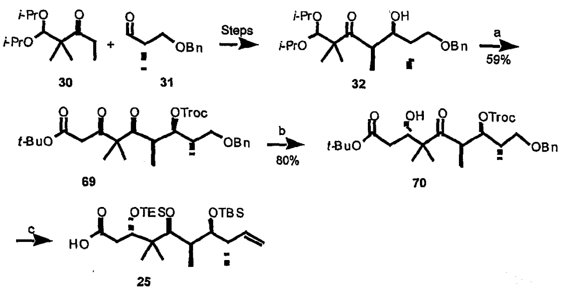
[0437] 누드 생쥐에서 사람 이종이식편, 예를 들면, MX-1에 대한 에포틸론의 치료 실험은 Chou, T. C. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998, 95, 15798; 2001, 98, 8113에서 연구되었다.

[0438] 모든 작용제, 화합물(1-2, 28-29)은 전체 합성을 통하여 처음 발견되었다. 화합물(1)의 실질적인 합성은 기존 문헌에 보고되었다(Rivkin et al. J Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899; White et al. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 5407; Yoshimura et al. Angew. Chem. 2003, 42, 2518; Rivkin et al. J. Org. Chem. 2002, 124, 7737). 화합물(28과 29)에 대한 최초 생산 발견 수준 경로 역시 보고되었다. 화합물(29)의 9,10-이중 결합의 선택적 환원은 화합물(20)을 산출하였다. 현재 가장 유망한 화합물(29)에 대한 상기한 이종이식편 연구로부터 획득된 현저한 결과는 고등 동물에서 상세한 독물 연구와 약동학적 연구로의 전진, 특히 가능하면 사람 임상 실험으로의 진전을 요구하게 되었다. 이런 기대는 탐색 샘플의 제조에서 이들 신규한 에포틸론 작용제의 생산으로 합성 과제의 성격을 완전히 변화시켰다. 발견 배경에서 초기에 인지되고 입증된 이전 경로의 중요한 개선이 달성되었다. 특히, 본 발명의 프로토콜은 탄소 3과 26의 입체특이적 합성에서 단순화를 달성하였다. 알코올(3

2)은 기존 문헌에서 밝힌 바와 같이 제조된다(Rivkin et al. R Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899). 주목할 점은 신규한 합성 방법에서, 입체중심 6, 7, 8이 용이하게 입수가능한 케톤(30)과 알데하이드(31)로부터 유래된다는 사실이다. 알코올 보호와 아세탈 가수분해 직후에, 상응하는 알데하이드는 t-부틸 아세테이트로 축합시켜 알돌 유사 산물을 수득하였다. 이런 축합 반응은 부분입체이성질적으로 조절되지 않기 때문에, 개선 조치가 강구되고 달성되었다. C3 에피머(epimer)의 이런 1:1 혼합물의 산화는 케톤(69)을 산출하였다. 도시된 조건하에 매우 성공적인 Noyori 환원(Noyori et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5856)이후, 알코올(70)을 얻었다. 이후, 도시된 부가적이고 간단한 몇몇 단계에서 산(25)을 수득하였다.

[0439] 반응식 12. 아실 부분(25)의 합성.

[0440]

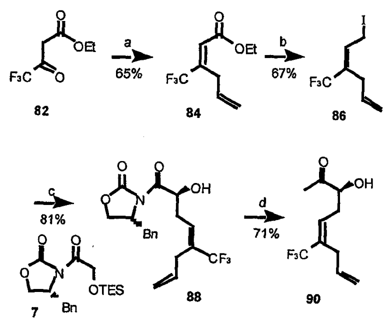


[0441] 시약 및 조건: (a)(i) TrocCl, pyr., 92%; (ii) p-TsOH·H_2O, 76%; (iii) LDA, t-부틸 아세테이트, THF, 80%; (iv) Dess-Martin 페리도디난(periodinane), 74%; (b) Noyori 촉매(10 mol%), MeOH/HCl, H_2, 1200psi, 80%. (c)(i) TESCl, 이미다졸, 77%; (ii) Zn, AcOH, THF, 99%; (iii) TBSOTf, 2,6-루티딘, 82%; 나머지 단계는 Rivkin et al. JAna. Clzem. Soc. 2003,125, 2899를 참조한다.

[0442] 화합물(90)에 대한 신규하고 간단하며 용이하게 규모화가능한 합성 방법 역시 개발되었다. 상기 합성 방법은 상업적으로 입수가능한 트리플루오르 케토에스테르(82)와 알릴 인듐 브롬화물의 반응으로 시작된다. 이런 합성 방법에서 핵심 단계는 생성된 3가 알코올의 위치 특이적이고 입체특이적인 탈수로 화합물(84)를 생산하는 것이다(2 단계에서 65% 전체 수율). 이런 반응의 입체조절(stereocontrol)은 "이중극성 효과"에 기인하는데, 여기서 강하게 전자를 회수하는 CF_3과 CO_2Et 작용기는 새로 형성된 이중 결합과 관련하여 *trans*로 나타난다. 앞서 보고된 화합물(7)의 리튬 에놀레이트(enolate)를 THF에 녹인 요오드(86)로 알킬화시키면 81% 수율 및 높은 부분입체 선택성(>25:1 de)으로 화합물(88)이 산출된다. 2차 알코올의 탈보호이후, 화합물(88)은 도시된 바와 같이 3단계에 걸쳐 화합물(90)로 진전되었다.

[0443] 반응식 13. 알킬 부분(17)의 합성.

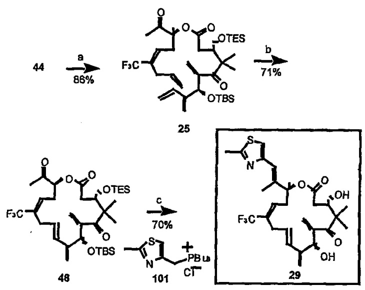
[0444]



[0445] 시약 및 조건: (a)(i) 브롬화알릴, In, THF-물(3:1) 48℃, 85%; $SOCl_2$, pyr 55℃, 77%; (b)(i) DIBAL-H, CH_2Cl_2, -78℃ 내지 실온, 99%; (ii) I_2, PPh_3, 이미다졸, CH_2Cl_2, 74%; (c)(i) LHMDS, THF, -78℃ 내지 실온; (ii) HOAc-THF-H_2O(3:1:1), 2 단계에서 81%; (d)(i) $AlMe_3$, MeONHMe, THF, 0℃ 내지 실온, 97%; (ii) MeMgBr, THF, 0℃, 53%(73% borsm)

[0446] 화합물(25와 90)이 가공 화학(processable chemistry)에 의해 용이하게 획득가능하기 때문에, 화합물(29)로의 경로는 본 발명자들의 발명 단계에서 최초로 개발된 프로토콜에 따라 명확하였다(A. Rivkin et al.J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 2899). 화합물(25)의 핵심적인 고리-닫힘 상호형성 반응은 2세대 Grubbs 촉매를 이용하여 톨루엔에서 실행하였다(Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. Acc. Chem. Res. 1995, 28, 446; Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18; Alkene Metathesis in Organic Chemistry Ed.: Furstner, A.; Springer, Berlin,(1998); Furstner,A. vlngew. Chem. Int. Ed. Engl. 2000, 39, 3012; Schrock, R. R. Top. Organomet. Chem. 1998, 1, 1). 상기 반응은 71% 수율로 트랜스 이성질체(48)를 한정적으로 산출하였다. 반응식 14에 도시된 프로토콜에 따라 티아졸 부분을 추가하고, HF-피리딘으로 2개의 실릴 보호기를 제거하면 화합물(29)이 생성되는데, 상기 화합물은 9,10-올레핀의 환원을 통하여 높은 수율로 화합물(2)로 전환되었다. 그램 함량의 구조적으로 신규한 에포틸론은 학문적 규모의 실험실 환경에서 전체 합성에 의해 제조되었다.

[0447] 반응식 14. 26-CF_3-(E)-9,10-디하이드로-dEpoB(29)의 합성에서 최종 단계.

[0448] 

[0449] 시약 및 조건: (a) EDCI, DMAP, CH_2Cl_2, 25, 0℃ 내지 실온, t-부틸에스테로부터 86%; (b) Grubb 촉매, 톨루엔, 110℃, 20분, 71%; (c)(i) KHMDS, 101, THF, -78℃ 내지 -20℃, 70%; (ii) HF-피리딘, THF, 98%.

[0450] **실험**

[0451] 전반적인 방법: 공급업체로부터 구입된 시약은 달리 명시하지 않는 경우에 추가적인 정제없이 사용하였다. 염화메틸렌은 건조 용매 시스템(알루미나의 미리포장된 칼럼에 통과시킴)으로부터 입수하고 추가적인 건조없이 사용하였다. 공기와 물 감수성 반응은 미리정제된 아르곤 가스의 양압(positive pressure)하에 플레임-건조된 유리제품에서 실행하였다. NMR(^{1}H와 ^{13}C) 스펙트럼은 Bruker AMX-400 MHz 또는 Bruker Advance DRX-500 MHz에서 $CDCl_3$(^{1}H의 경우에 7.27 ppm, ^{13}C의 경우에 77.0 ppm) 또는 CD_2Cl_2(^{1}H의 경우에 5.32 ppm, ^{13}C의 경우에 53.5 ppm)을 개별적으로 참고로 하여 기록하였다. 자외선 스펙트럼(IR)은 Perkin-Elmer FT-IR 모델 1600 분광계에서 측정하였다. 광학 회전은 JASCO 모델 DIP-370 디지털 편광계에서 측정하였다. 분석 박막 크로마토그래피는 E. Merck 실리카 겔 60 F254 평판에서 실행하였다. UV 활성을 보이지 않는 화합물은 para-아니스알데하이드 용액에 평판을 담그고 가열하여 가시화시켰다. 예비 박막 크로마토그래피는 Whatman?(LK6F 실리카 겔 60A) TLC 평판에서 지정된 용매를 이용하여 실행하였다.

[0452] *화학약품*. 모든 에포틸론은 사내에서 합성되었다(C. R. Harris, S. J. Danishefsky, J. Org. Chem. 1999, 64, 8434; D. -S. Su et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 2093; Smart, B. E. J. Fluorine Chem. 2001, 109, 3; F. Yoshimura, et al. Angew. Chem. 2003, 42, 2518; Rivkin et al. J Org. Chem. 2002, 124, 7737). 파실리탁셀(Taxol?)과 빈블라스틴 설페이트(VBL)는 Sigma로부터 구입하였다. 시험관내 분석을 위하여 이들 화합물 모두 디메틸설폭사이드에 용해시켰다(염수에 녹인 VBL 제외). 생체내 연구를 위하여, 모든 에포틸론과 파실리탁셀은 크레모포어/에탄올(1:1) 부형제에 용해시키고, 이후 맞춤-설계된 미니-카테터를 이용한 꼬리정맥을 통한 6시간동안 iv 주입을 위하여 염수로 희석하였다(T.- C. Chou et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001, 98, 8113-8118; T. -C. Chou et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1998, 95, 15798-15802).

[0453] *종양 및 세포주*: CCRF-CEM 사람 림프아구성 백혈병 세포는 Dr. William Beck(the University of Illinois, Chicago)으로부터 입수하였다. 사람 유선 암종(MX-1)과 사람 폐 암종 세포(A549)는 American Type Culture Collection(ATCC, Rockville, MD)으로부터 입수하였다. 파실리탁셀-내성 A549/탁솔 세포(44-배 내성)는 상기한

바와 같이 발생시켰다(T. -C. Chou et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001, 98,8113-8118).

[0454] *동물*: nu/nu 유전자를 보유하는 무흉선 누드 생쥐는 NCI(Frederick, MD)로부터 구입하고 모든 사람 종양 이종이식에 이용하였다. 6주령이상된 20-22g 또는 그 이상의 수컷 누드 생쥐를 이용하였다. 약물은 사내에서 만든 주입 미니-카테터와 수용 튜브를 이용한 꼬리 정맥을 통한 6시간 i.v. 주입으로 투여하였다(T. -C. Chou et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001, 98, 8113-8118). 멀티트랙을 보유하는 프로그램가능 Harvard PHD2000 주사기 펌프를 i.v. 주입에 이용하였다. 크레모포어/에탄올(1:1)에 녹인 각 약물의 전형적인 6시간 주입량은 2.0 ㎖ 염수에서 100 ㎖이었다. 종양 체적은 캘리퍼스를 이용하여 길이 x 폭 x 높이(또는 너비)를 측정함으로써 사정하였다. 실험 과정동안 종양-보유 누드 생쥐에서, 체량은 종양 무게를 제외한 전체 체중을 의미한다. 모든 동물 연구는 the National Institute of Health의 가이드라인, “Guide for the Care and Use of Animals” 및 the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 Institutional Animal Care and Use Committee에 의해 승인된 프로토콜에 따라 실행되었다.

[0455] *세포독성 분석*: 시험관내 세포독성 분석의 준비에서, 세포는 ㎖당 2-5 x 10^4 세포의 초기 밀도로 배양하였다. 이들은 5% CO_2-가습된 대기하에 37℃에서 페니실린(100 units/㎖), 스트렙토마이신(100 ㎍/㎖, GIBCO/BRL), 5% 열-불활화된 FBS를 함유하는 RPMI 배지 1640(GIBCO/BRL)에 유지시켰다. 단층에서 성장하는 고형 종양 세포(예, A549)의 경우, 약물의 세포독성은 설포호다민(sulforhod아민) B 방법(P. Skehan et al. J. Natl. Cancer. Inst. 1990, 82, 1107-1112)을 이용하여 96-웰 마이크로역가 평판에서 측정하였다. 현탁액에서 성장하는 세포(예, CCRF-CEM과 이의 하위 세포주)의 경우, 세포독성은 2,3-bis-(2-메톡시-4-니트로-5-설포페닐)-5-카르복시아닐리드)-2H-테라조듐 하이드록사이드(XTT) 마이크로배양 방법(D. A. Scudiero et al. Cancer Res. 1988, 48, 4827-4833)을 이용하여 96-웰 마이크로역가 평판에서 이중으로 측정하였다. 양 방법에서, 각 웰의 흡수도는 마이크로평판 판독기(Power Wave XS, Bio- Tek, Winooski, VT)로 측정하였다. 6 내지 7가지 농도의 각 약물로부터 용량-효과 상관관계 데이터는 컴퓨터 프로그램(T. -C. Chou, M. Hayball. CalcuSyn for Windows, Multiple-drug dose effect analyzer and manual. Biosoft, Cambridge Place, Cambridge, UK(1997))을 이용한 중간-효과 플랏(median-effect plot)으로 이중 분석하였다.

[0456] *생쥐 및 사람 간 S9 분획물에서 에포틸론의 안정성*: 안정성 연구는 Prospekt-2(Spark Holland, Netherlands) 샘플 준비 장치와 Agilent 1100 HPLC 장치로 구성되는 완전 자동화된 HPLC 장치로 실행하였다. 간단히 말하면, Prospekt 2는 C8 추출 카트리지를 채집하고 이를 아세토니트릴과 물로 세척하였다. 37℃로 설정된 Agilent 자동 샘플 채집기는 20 ㎕ 샘플을 채집하고 이를 카트리지에 적하하고 물로 세척하며, 이후 Prospekt-2는 추출 카트리지를 통과하는 이동상 흐름을 분석 칼럼, Reliance Stable Bond C8 4x80 mm with guard 칼럼(MacMod, Chadds Ford, PA)으로 전환시키고, 용리액은 250 nm에서 모니터하였다. 이동상은 0.4 mm/min 유속에서 53 또는 65% 아세토니트릴/0.1% 포름산으로 구성되고, 따라서 목적하는 화합물의 체류 시간(retention time)은 대략 6분이었다. 샘플 준비는 여과된 300-400 ㎕의 총 부피를 위한 PBS에 동등 부피의 혈장 첨가 및 HPLC 분석동안 250 nm에서 대략 30-50 mAU를 달성하기 위한 0.5-2 ㎕ 기질(20 mM)의 첨가를 수반하였다. 합쳐진 사람 간 마이크로솜 S9 분획물(Xeno Tech, Lenex, KS)의 경우, 20 ㎕(400 ㎍) 또는 S9의 분획물은 280 ㎕ PBS와 혼합하고, 이후 상기한 바와 같이 처리하였다. 자동 샘플 채집기로 샘플링 기간을 조절하고 피크 영역 데이터를 수집하여 모체 화합물의 소멸율(rate of disappearance)을 비교하였다.

[0457] *옥탄올-물(POW) 번호의 분할 결정*: HPLC 방법으로 옥탄올-물 분할을 측정하였다. Agilent 1100 HPLC 장치는 0.8 ㎖/min 유속을 갖는 60% 아세토니트릴/40% 25 mM 인산칼륨 완충액(pH 7.4)의 이동상을 보유하는 Eclipse XDB C18 칼럼 4.6x250 ㎜와 함께 이용하고, 용리액은 250 nm에서 모니터하였다. 이용된 표준은 각각 1.1, 1.7, 3.2, 4.2, 4.8의 공지된 POW를 갖는 벤질 알코올, 아세토페논, 벤조페논, 나프탈렌, 디페닐 에테르, 디벤질이다. 중크롬산나트륨을 이용하여 평가된 0시는 2.5분이고, 각 표준에 대한 체류 시간은 3.9, 5.4, 10.6, 14, 18.7, 19.8분이다. k 값은 공식: $k=(t_{rt}-t_o)/t_o$로 계산한다. log k vs. log POW의 선형 회귀는 r^2=0.966의 직선을 제공한다. 상기 그래프를 이용하여 에포틸론 유사체의 POW 값을 평가한다.

[0458] 화합물 29(26-트리플루오르-(E)-9,10-디하이드로-dEpoB)에 대한 분광 데이터: $[a]D^{25}$ -54.6(c 0.28, $CHCl_3$); IR(필름) v 3478, 2974, 2929, 1736, 1689, 1449, 1381, 1318, 1247, 1169, 1113, 1039, 983, 867, 736 cm^{-1}; ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05(3H, s), 1.12(3H, d, J= 7.0 Hz), 1.23(3H, d, J = 6.8 Hz), 1.37(3H, s), 2.04(1H, brd, J = 3.8 Hz, -OH), 2.12(3H, s), 2.25-2.33(1H, m), 2.38(1H, dd, J= 15.3, 3.0 Hz), 2.48(1H, dd, J= 15.4, 9.8 Hz), 2.54-2.61(1H, m), 2.66-2.76(1H, m), 2.71(3H, s), 2.96(1H, dd, J = 16.5, 4.5 Hz), 3.02(1H, dd, J= 16.3, 6.5 Hz), 3.11(1H, quintet, J = 6.7 Hz), 3.19(1H, brs, =OH), 3.74(1H, brs), 4.35(1H, brd, J= 9.5 Hz), 5.42(1H, dd, J= 6.2, 4.1 Hz), 5.60(1H, ddd, J= 15.8, 5.6, 4.5 Hz), 5.66(1H, dd, J= 15.8, 5.8 Hz), 6.24(1H, t, J= 7.2 Hz), 6.64(1H, s), 7.00(1H, s); ^{13}C NMR(100 MHz, $CDCl_3$) δ 15.1, 16.1, 17.7, 18.5, 19.3, 22.5, 28.8, 31.1, 39.6, 39.7, 45.0, 53.7, 71.4, 75.3, 76.8, 116.7, 120.2, 124.3[q, $^1J(C,F)$ = 273.4 Hz], 127.9, 130.2[q, $^3J(C,F)$ = 6.0Hz], 130.6[q, $^2J(C,F)$ = 28.4 Hz], 132.5, 136.7, 152.0, 165.4, 170.2, 218.4; LRMS(ESI) calcd for $C_{27}H_{37}F_3NO_5S[M+H^+]$ 544.2, found 544.1.

[0459] **실시예 11: 시험관내 연구**

[0460] 전형적인 실험은 mℓ당 2-5 x 10^4 세포의 초기 밀도로 세포(예, CCRF-CEM)를 배양하는 단계를 포함한다. 이들은 5% CO_2-가습된 대기하에 37℃에서 페니실린(100 units/mℓ), 스트렙토마이신(100 ㎍/mℓ, GIBCO/BRL), 5% 열-불활화된 소 태아 혈청을 함유하는 RPMI 배지 1640(GIBCO/BRL)에 유지시켰다. 현탁액에서 성장하는 세포(예, CCRF-CEM과 이의 하위 세포주)의 경우, 세포독성은 2,3-bis-(2-메톡시-4-니트로-5-설포페닐)-5-카르복시아닐리드)-2H-테라조듐 하이드록사이드(XTT) 마이크로배양 방법을 이용하여 96-웰 마이크로역가 평판에서 이중으로 측정하였다. 양 방법에서, 각 웰의 흡수도는 마이크로평판 판독기(EL-340, Bio-Tek Burlington, VT)로 측정하였다. 각 실험은 6 내지 7가지 농도의 검사 약물을 수반한다. 용량-효과 상관관계 데이터는 중간-효과 플랏(median-effect plot)으로 분석하였다.

[0461] CCRF-CEM 사람 T 세포, 급성 림프아구성 백혈병 세포, 이의 테니포사이드-내성 하위 세포주(CCRF-CEM/VM_1), 빈블라스틴-내성 하위 세포주(CCRF-CEM/VBL_{100})는 Dr. William Beck(the University of Illinois, Chicago)으로부터 입수하였다.

[0462] 상기한 바와 같이, 전형적인 실험에서 본 발명에 따른 특정 화합물(예, 9,10-디하이드로-EpoD)은 CCRF-CEM 세포주 및 탁솔에 저항하는 CCRF-CEM 세포주에서 활성을 보였다. 이들 특정 화합물은 CCRF-CEM 세포주에 대하여 대략 0.0015 내지 0.120 범위의 IC_{50}을 보인다. 다른 특정 화합물은 대략 0.0015 내지 10.5 범위의 IC_{50}을 보인다. 또한, 이들 특정 화합물은 CCRF-CEM/탁솔 내성 세포주에 대하여 대략 0.011 내지 0.80 범위의 IC_{50}을 보이고, 다른 특정 화합물은 대략 0.011 내지 13.0 μM 범위의 IC_{50}을 보인다. 특정 구체예에서, 26F-EpoD는 CCRF-CEM 세포주에 대하여 0.0015 μM, CCRF-CEM/탁솔 내성 세포주에 대하여 0.011 μM의 활성을 보인다.

[0463] **실시예 12: 생체내 연구**

[0464] nu/nu 유전자를 보유하는 무흉선 누드 생쥐가 전형적으로 종양 이종이식에 이용되었다. 이계교배된 스위스-지역 생쥐는 Charles River Laboratories로부터 구입하였다. 대부분의 실험에서 8주령이상된 22g 이상의 수컷 누드 생쥐를 이용하였다. 약물은 꼬리 정맥을 통한 6시간 i.v. 주입으로 투여하였다. 각 생쥐는 약물 투여동안 다공의 Falcon 폴리프로필렌 튜브에 한정시켰다. 종양 체적은 캘리퍼스를 이용하여 길이 x 폭 x 높이(또는 너비)를 측정함으로써 사정하였다. 멀티트랙을 보유하는 프로그램가능 Harvard PHD2000 주사기 펌프를 i.v. 주입에 이용하였다. 모든 동물 연구는 the National Institute of Health의 가이드라인, “Guide for the Care and Use of Animals” 및 the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 Institutional Animal Care and Use Committee에 의해 승인된 프로토콜에 따라 실행되었다. 종양-보유 동물의 인도적인 처리를 위한 상기 위원회의 방침에 따라, 생쥐는 종양이 전체 신체 중량의 ≥ 10%에 도달하면 안락사시켰다.

[0465] 도 8에 도시된 바와 같이, 9,10-디하이드로-EpoB는 사람 유선 암종 MX-1을 보유하는 누드생쥐에서 검사하였다. 일반적으로, 9,10-디하이드로-EpoB는 아래와 같이 제제화되었다: 9,10-디하이드로-EpoB는 에탄올에 용해시키고 20 mg/mℓ의 농도로 크레모포어를 첨가하였다(1:1). 상기 용액은 i.v. 주입을 위하여 염수로 희석하였다. 희석된 용액은 1시간이내에 i.v. 주입에 이용하였다. 이후, 15일동안 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg의 용량을 이용하여 종양 크기와 체량을 측정하였다. 또한, 0.4 mg/kg Q3Dx2, 0.5 mg/kg Q3Dx2, 0.6 mg/kg Q3Dx5의 용량을 이용하여 종양 크기와 체량을 측정하였다(참조: 도 33, 34, 55, 56). 3일 간격 투약 섭생을 이용하여 독성을 감소시켰다. 9,10-디하이드로-EpoB에 대한 다른 치료 연구는 도 70과 71(CCRF-CEM/탁솔 Q3Dx5) 및 도 23과 24(HCT-116, Q2Dx7)에 도시한다.

[0466] 2일 간격으로 투여되는 10 mg/kg 또는 20 mg/kg의 2 내지 3회 주입이후 종양 성장의 저해에서, 화합물, 9,10-디

하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 B(이소-490 에포틸론)은 dEpoB. 9,10-디하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 D보다 3배 높은 효능을 보인다. 생쥐에서 더욱 우수한 결과는 2일 간격의 6시간 i.v. 주입으로 2회 투여된 30 mg/kg의 9,10-디하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 B에서 달성되었다. 5 mg/kg9,10-디하이드로-dEpoB, Q3Dx9, 6 hr.-iv 주입 역시 체량이 약간 감소하긴 하지만 생쥐 사멸없이 MX-1 이종이식편을 보유하는 누드 생쥐에서 종양 소멸을 달성하는 것으로 밝혀졌다(도 74와 75). 이는 3일 간격으로 에포틸론 유사체를 투여하여 독성을 감소시킴으로써 달성된 것으로 보인다(참조: 도 53과 54). 요약하면, 9,10-디하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 B는 다른 에포틸론과 비교하여 감소된 독성, 종양 성장의 저해에서 향상된 효능, 강화된 혈청 안정성을 보인다. 다른 치료 연구는 도 17과 18(HCT-116, Q2Dx5, Q3Dx5); 도 19와 20(A549/탁솔, Q3Dx7); 도 21과 22(A549/탁솔, Q2Dx7)에 도시한다.

[0467] 3일 간격의 6시간 iv 주입으로 9-11회 투여된 0.4-0.6 mg/kg의 9,10-디하이드로-Epo B는 사람 유선 암종 MX-1 이종이식편이 이식된 누드 생쥐에서 종양의 수축과 소멸을 유도하였다(도 68과 69). 2일 간격으로 8회 투약은 종양 성장의 억제를 유도하긴 했지만 종양의 수축을 유도하지는 못하였다. 9,10-디하이드로-Epo B를 2일 간격으로 9회 투여하면, 이식된 종양이 2일에서 8일까지 어느 정도 수축되지만, 체량이 동일 기간동안 대조의 76%에서 82%로 매우 느리게 회복되었다. 10일에, 종양의 1/4이 소멸되었다. HCT-116 이종이식편을 보유하는 누드 생쥐에 0.6 mg/kg의 9,10-디하이드로-EpoB를 Q2Wx6, 6시간 주입하면, 6회 투약이후 3일 이내에 4마리 생쥐 모두 독성으로 사멸하였다. 9,10-디하이드로-EpoB는 0.6 mg/kg, Q3Dx5, x2 일정에서 CCRF-CEM/탁솔에 저항하는 종양의 성장을 저해하였다(도 70과 71).

[0468] 도면에 도시된 바와 같이 26-트리플루오르-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시-에포틸론 B(F_3-deH-dEpoB)는 사람 유선 암종 MX-1 이종이식편으로 이식된 누드 생쥐 모델에서 20 mg/kg와 30 mg/kg, Q2Dx6, 6시간 주입하면 유효하다. 또한, 상기 데이터는 30 mg/kg Q2Dx6이 최대 허용량임을 암시한다. 20 mg/kg, Q2Dx6, 6시간 주입에서, 26-트리플루오르-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시-에포틸론 B는 사람 유선 암종 MX-1 이종이식된 4마리 누드 생쥐 모두에서 종양 수축과 소멸을 유도하였다. 치료 중단이후 20일 시점에 종양은 재발하지 않았다. 치료 중단이후 27일 시점에, 2/4에서 종양이 재발하였다. 치료 중단이후 28일-64일 동안 추가적인 종양 재발은 관찰되지 않았다. 대조적으로, 30 mg/kg dEpoB는 동일한 생쥐 모델의 7마리 생쥐 모두에서 종양 소멸을 달성하였다; 하지만, 치료 중단이후 8일 시점에 5마리 생쥐중 2마리에서 종양이 재발하였다. 20 mg/kg, Q2Dx6, 6 hr. iv 주입으로 26-트리플루오르-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시-에포틸론 B의 투여는 생쥐의 체량에서 최대 26%의 일시적인 감소를 유도하였다. 체량에서 이런 감소는 사멸을 유발하지 않았는데, 이는 중요 장기에 대한 심각한 독성이 존재하지 않음을 암시한다. 최종 치료이후 2일 시점에, 체량은 회복되기 시작하였다. 치료이후 16일 시점에, 체량이 처리이전 대조의 109% 수준으로 회복되었는데, 이는 독성이 완전히 가역됨을 암시한다. 대조적으로, 30 mg/kg으로 투여된 dEpoB는 사멸없이 31%의 체량 감소를 유도하였다.

[0469] 26-트리플루오르-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시-에포틸론 B가 30 mg/kg, Q2Dx6, 6시간 iv 주입으로 투여되는 경우에, 종양 소멸은 20 mg/kg 용량에서보다 2-3일 조기에 달성되었다. 이런 높은 용량에서 체량은 27% 감소하고 사멸없이 4일동인 지속되었는데, 이는 중요 장기에 대한 심각한 독성이 존재하지 않음을 확증한다. 30 mg/kg으로 최종 치료이후 4일 시점에, 체량은 회복되기 시작하였다. 치료이후 16일 시점에, 체량은 치료이전 대조의 98%로 회복되었는데, 이는 독성의 가역성을 다시 한번 확증하였다. 20 mg/kg과 30 mg/kg의 26-트리플루오르-9,10-디하이드로-dEpoB 처리는 종양 소멸을 유도하였고, 30 mg/kg 용량에서 종양은 62일이후 시점에도 재발하지 않았다. 종양 소멸은 9회 투여에 추가하여 3회 투약하면 10 mg/kg에서도 달성되었다(도 57). 10 mg/kg 26-트리플루오르-9,10-디하이드로-dEpoB에서 경미한 체량 감소만 관찰되었다(도 58). 치료를 지속하여도 추가의 체량 감소는 관찰되지 않았다.

[0470] 도 59에서는 MX-1 이종이식편에 대한 26-F_3-9,10-deH-dEpoB(및 다른 에포틸론)의 효과를 요약한다: A, 저용량; B, 대형 종양; C. 탁솔 내성 폐 암종; D, A549/탁솔.

[0471] 도 61에서는 CCRF-CEM, CCRF-CEM/VBL, CCRF-CEM/탁솔에 대한 C-12 변형된 에포틸론의 시험관내 효능을 제시한다.

[0472] 도 62에서는 사람 T-세포 림프아구성 백혈병 CCRF-CEM 이종이식편에 대한 26-F_3-9,10-deH-dEpoB(15 mg/kg과 30 mg/kg) 및 탁솔(20 mg/kg) Q2Dx8, 6시간 i.v. 주입의 치료 효과를 보여준다. 세 치료군 모두에서 유사한 체량 감소가 관찰되었다(도 63).

[0473] 26-F_3-9,10-deH-dEpoB, 15 mg/kg으로 CCRF-CEM/탁솔 이종이식편(탁솔 저항성)의 치료는 1/3 종양 소멸을 달성하

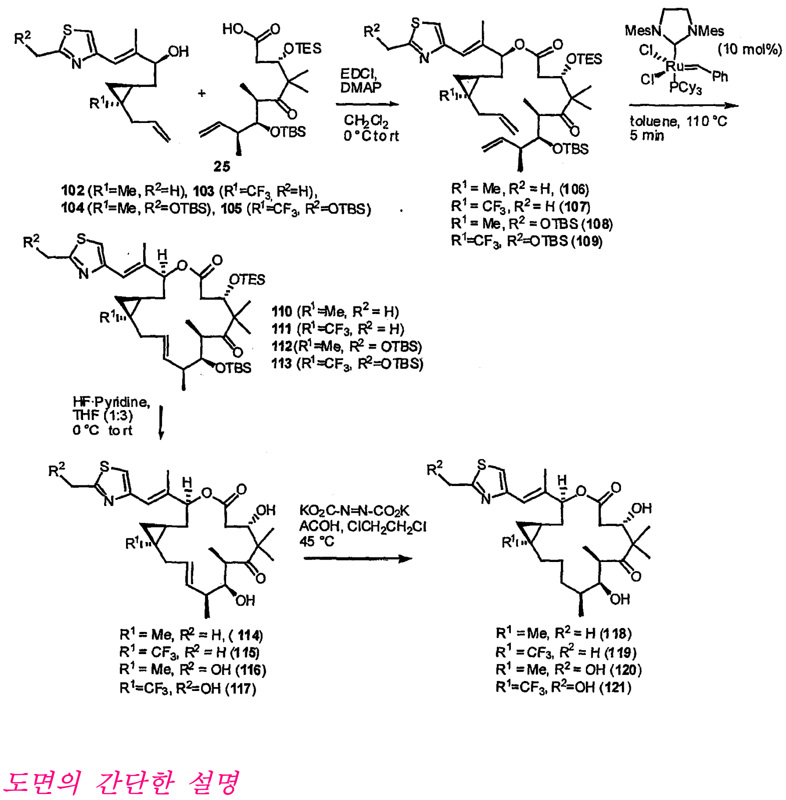
였고, 30 mg/kg은 3/4 종양 소멸을 달성하였다. 탁솔 20 mg/kg으로 동일한 치료는 종양 성장의 부분적인 억제를 유도하긴 하지만 종양 수축에는 실패하였다(도 64). 이런 실험동안 체량 변화는 도 65에 도시한다.

[0474] 26-F_3-9,10-deH-dEpoB(20 mg/kg)으로 사람 결장 암종 HCT-116 이종이식편의 치료는 탁솔(20 mg/kg)에서와 유사한 효능을 보였다. 하지만, 30 mg/kg F_3-deH-dEpoB는 5회 투약이후 2/4 종양 소멸로 훨씬 우수한 치료 효과를 보였다(도 66). 이런 실험동안 체량 변화는 도 67에 도시한다.

[0475] 상이한 용량(5-30 mg/kg)의 6시간 i.v. 주입과 i.v. 주사에서 MX-1 이종이식편에 대한 F_3-9,10-디하이드로-dEpoF의 치료 효과는 도 76과 77에 도시한다.

[0476] *결론*. dEpoB에서 9,10-디하이드로, 26-트리플루오르, 또는 양 변형은 시험관내 세포독성에서 1.5- 내지 5-배 증가 및 시험관내에서 생쥐 혈장의 반감기에서 2- 내지 5-배 증가를 결과한다. 누드 생쥐에서 사람 고형 종양 이종이식편 모델을 이용하고 최대 허용량으로 꼬리 정맥을 통한 Q2Dx5-9, 6 hr-i.v. 주입 기술을 이용함으로써, 9,10-디하이드로-에포틸론의 항종양 효능과 독성을 평가하였다. 완전한 종양 성장 저해, 종양 수축, 종양 소멸을 달성하는 능력은 치료 중단이후 재발율과 치료율을 결정하는 추가적인 조사를 가능하게 하였다. 시험관내에서 확인된 가장 강력한 에포틸론인 9,10-디하이드로-EpoB는 높은 효능에도 불구하고 생체내에서 좁은 치료 안정성 한계(therapeutic safety margin)를 보였다. 4 mg/kg 9,10-디하이드로-dEpoB, 0.4 mg/kg 9,10-디하이드로-EpoB, 3 mg/kg 21-하이드록시-9,10-디하이드로-dEpoB 모두 지속된 기간동안 종양 성장을 강하게 저해하였고 상당한 종양 수축과 종양 소멸을 달성하였다. 30 mg/kg dEpoB, 20 mg/kg 26-트리플루오르-9,10-디하이드로-dEpoB, 20 mg/kg 파실리탁셀 모두 검사된 전체 생쥐에서 종양 성장의 강한 저해를 보였고 사람 유선 암종 MX-1 이종이식편의 종양 수축과 소멸을 달성하였다. 26-트리플루오르-9,10-디하이드로-dEpoB는 dEpoB 또는 파실리탁셀에 비하여 종양 재발없이 장기간의 치료를 달성하고 체량의 처리이전 대조 수준으로의 동등하게 신속한 회복을 보였다.

[0477] **실시예 13. 사이클로프로필-에포틸론 유사체의 합성**

[0478] 

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 CCRF-CEM, CCRF-CEM/VBL, CCRF-CEM/탁솔 세포 생장에 대해 에포틸론의 IC_{50} 값을 나타낸 표이다. 세포 생장 저해는 세포 생장을 위해 72시간 배양후에 XTT 테트라조늄 검사를 통하여 측정하였다(Scudiero et al. Cancer Res. 46:4827-4833, 1988). 각 약물의 6 내지 7개 농도에서 약량-효과 관계로부터 컴퓨터 프로그램을 이용하여 IC_{50} 값을 측정하였다(Chou et al. Adv. Enzyme Regul. 22:27-55, 1984; Chou et al. CalcuSyn for Windows(Biosoft, Cambridge, UK), 1997; 각각 참고자료로 첨부하였다)(Chou et al. Proc. Natl. Acad. Sci.

USA 95:15798-15802, 1998; 각각 참고자료로 첨부하였다).

[0012] 도 2는 트랜스-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB의 1H NMR 스펙트럼이다.

[0013] 도 3은 트랜스-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB의 ^{13}C NMR 스펙트럼이다.

[0014] 도 4는 LACDAC-고리 단힘 상호교환반응(methathesis)을 이용하여 11-R 및 14-R 에포틸론 합성을 위한 과정을 나타낸 것으로, 9,10-디하이드로를 산출하는 합성 전략에 이용할 수 있는 특정 치환체를 설명한다.

[0015] 도 5는 특정 9,10-디하이드로 화합물(예를 들면, 도 5A의 화합물 7, 도 5B의 화합물 88 및 89)을 포함하는 다양한 에포틸론 화합물 및 유도체가 *in vitro*에서 사람의 백혈병 세포에서의 상대적인 세포 독성 자료를 제시한다.

[0016] 도 6에서는 9,10-디하이드로 에포틸론 유사체를 준비하기 위한 또 다른 합성 전략을 나타낸다. 도 6A에서는 Macro-Stille 전략, sp^3-sp^3 커플링 전략, β-Suzuki 전략을 설명한다. 도 6B에서는 Julia 올레핀화 전략, Wadsworth-Emmons 전략, Macro-Reformatosky 전략을 설명한다. 도 6C에서는 McMurry 커플링 전략 및 락탐 아날로그 합성을 설명한다.

[0017] 도 7에서는 9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB의 다양한 유사체를 보여준다.

[0018] 도 8에서는 사람의 유방 암종 MX-1 이종이식체(iv 주입, Q2Dx3)를 가지는 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB 및 dEpoB의 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0019] 도 9에서는 뮤린 플라스마에서 에포틸론 유사체의 안정성을 나타낸다. Epo 1은 12,13-데스옥시EpoB이고, Epo 2는 26-F_3-12,13-데스옥시EpoB이고, Epo 3는(E)-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB이고, Epo 4는 26-F_3-(E)-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB이다.

[0020] 도 10에서는 HCT-116 이종이식(iv 주입, Q2Dx7,n=3)을 포함하는 누드 생쥐에서 에포틸론 유사체의 치료요법적 효과를 설명한 것이다. 화살표는 약물 투여를 의미한다. Epo 3는(E)-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB이다.

[0021] 도 11에서는 in vitro에서 종양 세포 생장에 대해 다양한 에포틸론 유사체의 효과 및 파클리탁셀과 빈블라스틴과 비교하였을 때, 치료요법적 지수를 나타낸다.

[0022] 도 12는 누드 생쥐에서 MX-1에 대한 dEpoB, Taxol, 26-triF-9,10-deH-dEpoB 의 효과를 요약한 표이다.

[0023] 도 13은 MX-1 이종이식된 누드 생쥐에서 종양 크기에 대한 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 9,10-디하이드로-EpoB의 치료요법적 효과를 나타낸 것이다(각 6시간 iv 주입, Q2Dx6 & Q2Dx9).

[0024] 도 14는 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 9,10-디하이드로-EpoB로 처리한 이후(6시간 주입, Q2Dx6 & Q2Dx9) 사람 유방 암종 종양 MX-1 이종이식된 누드 생쥐에서 체량 변화를 나타낸다.

[0025] 도 15는 MX-1 이종이식된 누드 생쥐에서 종양 크기에 대한 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 9,10-디하이드로-EpoB의 치료요법적 효과를 나타낸 것이다(각 6시간 iv 주입, Q2Dx6 & Q2Dx9).

[0026] 도 16은 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 9,10-디하이드로-EpoB로 처리한 이후(6시간 iv 주입, Q2Dx6 & Q2Dx9) 사람 유방 암종 종양 MX-1 이종이식된 누드 생쥐에서 체량 변화를 나타낸다.

[0027] 도 17은 HCT-116 이종이식(iv 주입, Q2Dx7)된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB의 종양 크기에 대한 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0028] 도 18은 사람의 결장 암종 HCT-116 이종이식(iv 주입, Q3Dx5)된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB의 종양 크기에 대한 효과를 나타낸다.

[0029] 도 19는 A549/탁솔 이종이식(6시간 iv 주입, Q3Dx7)된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB의 종양 크기에 대한 효과를 나타낸다.

[0030] 도 20은 A549/탁솔 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 9,10-디하이드로-dEpoB(6시간 iv 주입, Q3Dx7)로 처리한 이후 체량 변화를 나타낸다.

[0031] 도 21은 A549/탁솔 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 9,10- 디하이드로-dEpoB로 처리한 이후(6시간 iv 주입, Q2Dx7) 종양 크기에 대한 효과를 나타낸다.

[0032] 도 22는 A549/탁솔 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 9,10-디하이드로-

dEpoB로 처리한 이후(6시간 iv 주입, Q2Dx7) 생쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0033] 도 23은 사람의 결장 암종 HCT-116 종양 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-EpoB로 처리한 이후(6시간 iv 주입) 종양 크기에 대한 효과를 나타낸다.

[0034] 도 24는 사람의 결장 암종 HCT-116 종양 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-EpoB(6시간 iv 주입)로 처리한 이후 체량 변화를 나타낸다.

[0035] 도 25는 37℃에서 다양한 에포틸론 존재하에 튜블린으로부터 마이크로튜브가 형성되는 것을 나타낸다.

[0036] 도 26은 4℃에서 다양한 에포틸론 존재하에 튜블린으로부터 마이크로튜브가 형성되는 것을 나타낸다.

[0037] 도 27은 HCT116 이종이식된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB 및 dEpoB(iv 주입, Q2Dx6)로 처리한 이후 종양 크기에 대한 효과를 나타낸다.

[0038] 도 28은 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB 및 dEpoB(iv 주입, Q2Dx6)로 처리한 이후 쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0039] 도 29는 사람 결장 암종 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB(iv 주입, Q3Dx4)로 처리한 이후 종양 크기에 대한 영향을 나타낸다.

[0040] 도 30은 사람 결장 암종 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoB(5 mg/kg, iv 주입, X3Dx4)로 처리한 이후 생쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0041] 도 31은 CCRF-CEM 세포 생장에 대해 에포틸론 유사체의 IC_{50} 값을 나타낸 표이다.

[0042] 도 32는 *in vitro*에서 에포틸론 유사체의 대사 안정성을 나타낸다.

[0043] 도 33은 6시간 동안 iv 주입을 통하여 다양한 에포틸론 유사체를 쥐에 주입한 경우에 쥐에서 사람 종양 이종이식편에 대한 다양한 물질의 치료요법적 효과를 명시한 표이다.

[0044] 도 34는 사람 결장 암종 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-EpoB(6시간 iv 주입, Q2Dx7) 처리한 이후 종양 크기에 대한 영향을 나타낸다.

[0045] 도 35는 사람 결장 암종 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-EpoB(6시간 iv 주입, Q2Dx7) 처리한 이후 쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0046] 도 36은 A549/탁솔 이종이식된 누드 생쥐에서 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 9,10-디하이드로-dEpoB(6시간 iv 주입, Q2Dx4)의 종양 크기에 대한 영향을 나타낸다.

[0047] 도 37은 A549/탁솔 이종이식된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB(6시간 iv 주입, Q2Dx4)의 종양 크기에 대한 영향을 나타낸다.

[0048] 도38은 20% 생쥐 혈장/PBS에서 에포틸론 유사체의 안정성을 나타낸다.

[0049] 도 39는 10% 사람(남성) 간 S9/PBS에서 에포틸론 유사체의 안정성을 나타낸다.

[0050] 도 40은 10% 사람(남성) 간 S9/PBS에서 EpoD 안정성 크로마토그램을 나타낸다.

[0051] 도 41은 (A) GTP 없이 37℃에서 in vitro 마이크로뮤브 중합 반응에 대한 다양한 에포틸론 유사체의 효과 및 (B) 사람 폐 세포주 A549에서 다양한 에포틸론 유사체의 세포 독성을 나타낸 표이다.

[0052] 도 42는 35℃와 4℃에서 에포틸론에 의한 마이크로튜브 형성의 안정성을 나타낸다.

[0053] 도 43은 T 사람 유방암 암종(MX-1) 이종이식된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB(6시간 주입, Q2Dx5)의 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0054] 도 44는 사람 유방 암종(MX-1) 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoB(6시간 주입,Q2Dx8)로 처리한 후에 쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0055] 도 45는 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoB(iv 주입, Q2Dx7)로 처리한 이후 생쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0056] 도 46은 사람 유방암종(MX-1) 종양 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoF, dEpoB, 탁솔(6시간 iv

주입, Q2Dx6)로 처리한 이후 종양 크기에 대한 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0057] 도 47은 사람 유방 암종(MX-1) 종양 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoF, dEpoB, 탁솔(6시간 주입, Q2Dx6)로 처리한 이후 생쥐 체량 변화를 나타낸다.

[0058] 도 48은 사람 결장 암종 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoF 및 dEpoB(6시간 주입, Q2Dx8)로 처리한 이후 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0059] 도 49는 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoF 및 dEpoB(6시간 주입, Q2Dx8)로 처리한 이후 생쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0060] 도 50은 탁솔-내성 인체 폐 암종(A549/탁솔) 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoF 및 dEpoB(6시간 주입, Q2Dx5)로 처리한 이후 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0061] 도 51은 탁솔-내성 인체 폐 암종(A549/탁솔) 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoF 및 dEpoB후(6시간 주입, Q2Dx5)로 처리한 이후 생쥐 체량 변화를 나타낸다.

[0062] 도 52는 *in vitro*에서 종양 생장의 저해 및 상대적 치료요법 지표의 측면에서 다양한 에포틸론 유사체의 효능을 비교하는 표이다.

[0063] 도 53은 MX-1 이종이식된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-dEpoB(Q3Dx9,6hr.-iv 주입)의 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0064] 도 54는 MX-1 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoB(Q3Dx9, 6시간 iv 주입)로 처리한 이후 생쥐 체량 변화를 나타낸다.

[0065] 도 55는 MX-1이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-에포틸론 B(Q3Dx9, 6시간 주입)로 처리한 이후 생쥐 체량 변화를 나타낸다.

[0066] 도 56은 MX-1 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-에포틸론 B(Q3Dx9, 6시간.-iv 주입)로 처리한 이후 생쥐 체량 변화를 나타낸다.

[0067] 도 57은 MX-1 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB(6 hr. -i.v. 주입, Q2Dx12) 저용량으로 처리한 경우에 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0068] 도 58은 MX-1 이종이식된 누드 생쥐를 낮은 약량의 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB(6hr.-i.v. 주입, Q2Dx12)로 처리한 경우 체량 변화를 나타낸다.

[0069] 도 59는 누드 생쥐에서 사람 종양 이종이식편에 대한 에포틸론의 화학요법 효과를 나타낸다. 종양 조직(40-50mg)을 Day 0에 s.c. 이식한다. 종양 크기가 지정된 바와 같이 100 mm^3 또는 그 이상이 되면 처리를 시작한다. 화살표로 나타낸 모든 처리는 미니-카테터와 프로그램화가능 펌프를 이용하여 꼬리 정맥을 통하여 6-hr-i.v. 주입한다(Su, D. - S. et al, Angew. Chem. Int.Ed. 1997, 36, 2093; Chou, T. C. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998,95, 15798). 각 군은 4마리 또는 그 이상으로 구성된다. 체량이란 종양 1 mm^3을 종양 조직 1 mg과 동일하다고 가정하는 경우에 전체 체중에서 종양 무게를 뺀 것이다. 표 1에서와 비교하여(20 mg/kg 및 30 mg/kg), 유방 암종 MX-1 이종이식편을 낮은 용량(10 mg/kg)의 25-트리플로오르-(E)-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB로 처리하였다. B. MX-1 대형 이종이식편(500mm^3)을 25-트리플로오르-(E-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB(25 mg/kg) 및 dEpoB(30 mg/kg)로 처리하였다. C. 느리게 생장하는 A549 폐 암종 이종이식편을 25-트리플로오르-(E)-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB(25 mg/kg) 및 dEpoB(30 mg/kg)으로 처리하였다. D. A549/탁솔(*in vitro*에서 파클리탁셀에 비하여 44-배 내성) 이종이식편을 25-트리플로오르-(E)-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB(20 mg/kg)와 (E)-9,10-디하이드로-12,13-데스옥시EpoB(4 mg/kg)으로 처리하였다. 체량이 급격하게 감소되었기 때문에 28일에 deH-dEpoB 처리는 하지 않는다.

[0070] 도 60은 C-21 변형된 9,10-(E)-디하이드로-에포틸론 합성을 나타낸다. 도60A는 26-트리플로오르-21-메틸아미노-9,10-(E)-디하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 합성을 나타낸다. 도 60B는 26-트리플로오르-21-디메틸아미노-9,10-(E)-디하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 B 합성에서 중간물질로서 26-트리플로오르-21-아미노-9,10-(E)-디하이드로-12,13-데스옥시에포틸론 B를 만드는 합성 과정을 나타낸다.

[0071] 도 61은 종양 세포주 CCRF-CEM와 이의 약물 내성 하위 세포주에 대한 C-21 변형된 에포틸론의 IC_{50} 값을 나타낸

표이다.

[0072] 도 62는 사람의 T-세포 림프아구성 백혈병 CCRF-CEM 이종이식된 누드 생쥐에 서 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 탁솔(6시간 iv 주입, Q2Dx8)의 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0073] 도 63은 사람의 T-세포 림프아구성 백혈병 CCRF-CEM 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 탁솔(6시간 iv 주입, Q2Dx8)로 처리한 이후 생쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0074] 도 64는 사람의 T-세포 림프아구성 백혈병 CCRF-CEM/탁솔(탁솔 내성) 이종이식된 누드 생쥐에서 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 탁솔(6시간 iv 주입, Q2Dx7, x5)의 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0075] 도 65는 사람의 T-세포 림프아구성 백혈병 CCRF-CEM/탁솔(탁솔 내성) 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 탁솔(6시간 iv 주입, Q2Dx7, x5)로 처리한 이후 생쥐 체량 변화를 나타낸다.

[0076] 도 66은 사람 결장 암종 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐에서 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 탁솔의 치료요법적 효과(Q2Dx4, x2, 6시간 iv 주입)를 나타낸다.

[0077] 도 67은 사람 결장 암종 HCT-116 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoB 및 탁솔(Q2Dx4, x2, 6시간 iv 주입)로 처리한 이후 누드 생쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0078] 도 68은 MX-1 이종이식된 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-EpoB의 치료요법적 효과(6시간 iv 주입)를 나타낸다.

[0079] 도 69는 MX-1 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-EpoB(6시간 iv 주입)로 처리한 이후 체량 변화를 나타낸다.

[0080] 도 70은 사람 T-세포 림프아구성 백혈병 CCRF-CEM/탁솔 이종이식(Taxol 내성) 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-EpoB(6시간 iv 주입, Q3Dx5, x2)의 처리 효과를 나타낸다.

[0081] 도 71은 사람 T-세포 림프아구성 백혈병 CCRF-CEM/탁솔 이종이식(Taxol 내성) 누드 생쥐에서 9,10-디하이드로-EpoB(6시간 iv 주입, Q3Dx5, x2)로 처리한 이후 생쥐의 체량 변화를 나타낸다.

[0082] 도 72는 사람의 유방 암종 MX-1 이종이식된 누드 생쥐에서 26-트리플로오르-dEpoB 및 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoF(Q2Dx11, iv 주입)의 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0083] 도 73은 사람의 유방 암종 MX-1 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-dEpoB 및 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoF(Q2Dx11, iv 주사)로 처리한 이후 생쥐 체량 변화를 나타낸다.

[0084] 도 74는 사람 유방 암종 MX-1 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoB로 처리(Q3Dx9, 6시간 iv 주입)한 이후 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0085] 도 75는 사람 유방 암종 MX-1 이종이식된 누드 생쥐를 9,10-디하이드로-dEpoB로 처리(Q3Dx9, 6시간 iv 주입)한 이후 생쥐 체량 변화를 나타낸다.

[0086] 도 76은 사람 폐 암종(MX-1) 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoF로 처리(6시간 iv 주입과 iv 주사)한 이후 치료요법적 효과를 나타낸다.

[0087] 도 77은 사람 폐 암종(MX-1) 이종이식된 누드 생쥐를 26-트리플로오르-9,10-디하이드로-dEpoF로 처리(6시간 iv 주입과 iv 주사)한 이후 체량 변화를 나타낸다.

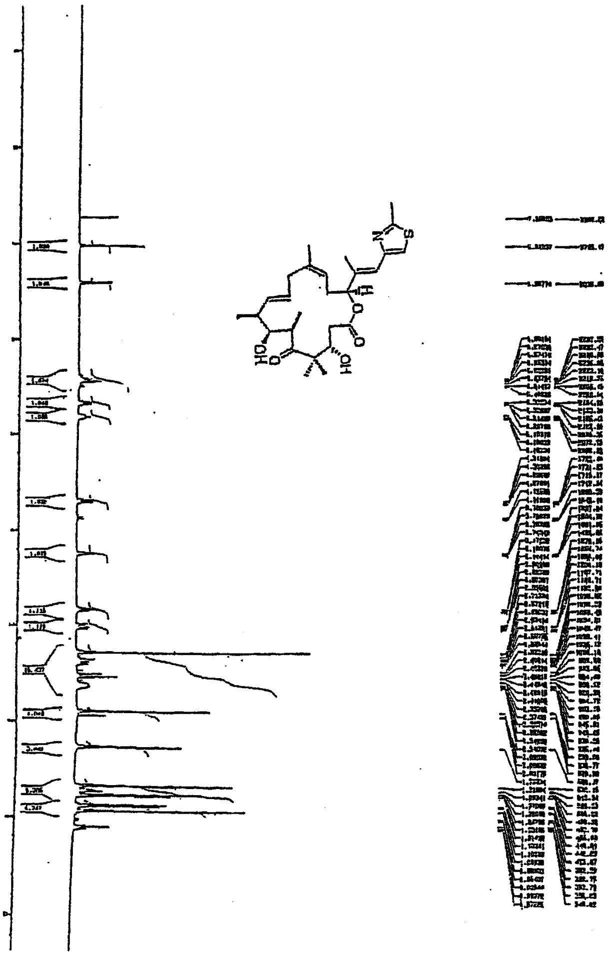
도면

도면1

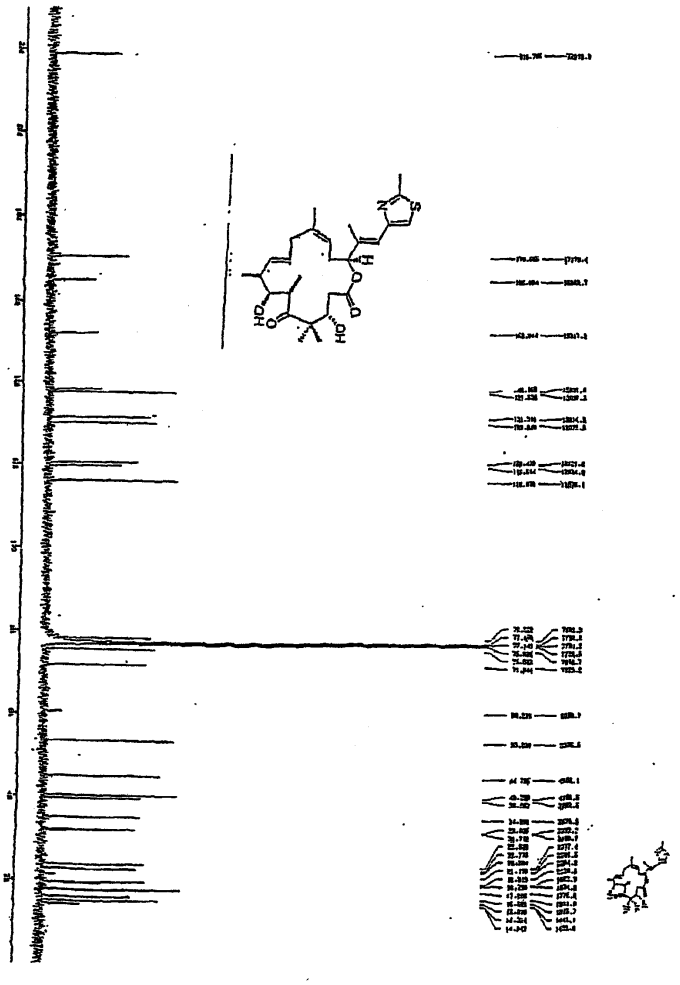
IC_{50} values for the new Epothilones against CCRF-CEM cell growth

Compound	IC_{50} (μM) for		
	CCRF-CEM	CCRF-CEM/VBL	CCRF-CEM/Taxol
dEpoB (EpoD)	0.0036±0.0002	0.016±0.003 [4.4x]	0.0046±0.0002 [1.3x]
dEpoF	0.0015±0.0001	0.0456 [30.4x]	0.0035[2.3x]
EpoB	0.00062±0.00013	0.0037±0.0011 [5.9x]	0.0011±0.0001 [1.8x]
10,11-didehydro-dEpoB (Epo-490)	0.0160	0.078 [4.8]	0.032 [2x]
26-methyl-dEpoB	0.040	0.123 [3.1x]	0.077 [1.9x]
4-des-me-EpoB	0.00081	0.0078 [9.6x]	0.017 [21x]
11-OH (cis)EpoD	0.0029	0.077 [26.6x]	0.0091 [3.1x]
11-α-F-dEpoB	0.0285	0.147 [5.2x]	0.0550 [1.9x]
11-β-F-dEpoB	0.0980	0.230[2.3x]	0.138 [1.4x]
19-oxazole EpoD	0.0054	0.045 [8.3x]	0.0017 [1.2x]
19-oxazole EpoB	0.00034	0.0057 [16.8x]	0.0057 [1.6x]
19-oxazole-Epo490	0.0077	0.0227 [2.9x]	0.0130 [1.7x]
9,10-deH-[16]dEpoB, (Iso-490)	0.0009±0.0004	0.0042±0.0022 [4.7x]	0.0012±0.0006 [1.3x]
Iso-490-dEpoF	0.00051±0.00009	0.0106[20.8]	0.00073[1.4x]
Iso-490-EpoB	0.00023±0.00002	0.00032[1.4x]	0.00042[1.8x]
12,13-epi-Iso-490-EpoB	0.0134±0.0032	0.0959[3.1x]	0.0802[2.6x]
12,13-epi-EpoB	0.0830±0.0001	0.4519[5.4x]	0.1507[1.8x]
Iso-490-dEpo-Me-ketone	5.02	------	------
26-F_3-9,10-deH-[16]dEpoB	0.0035	0.0210 [5.7x]	0.0057 [1.6x]
26-F_3-dEpoB	0.0041	0.080 [19.5x]	0.018 [4.4x]
Taxol	0.0016±0.0005	2.30 [1438x]	0.058±0.001 [36x]
Vinblastine	0.00045	0.418±0.076 [929x]	0.026±0.008 [58x]

도면2

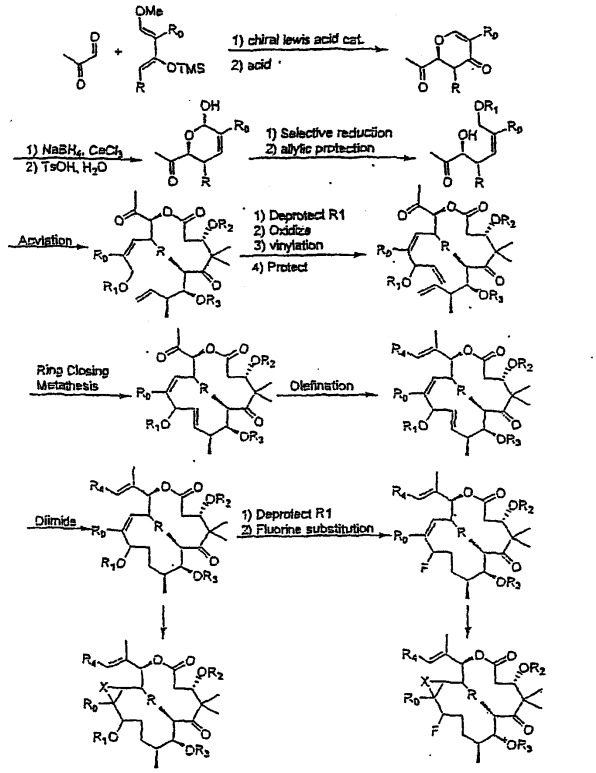


도면3



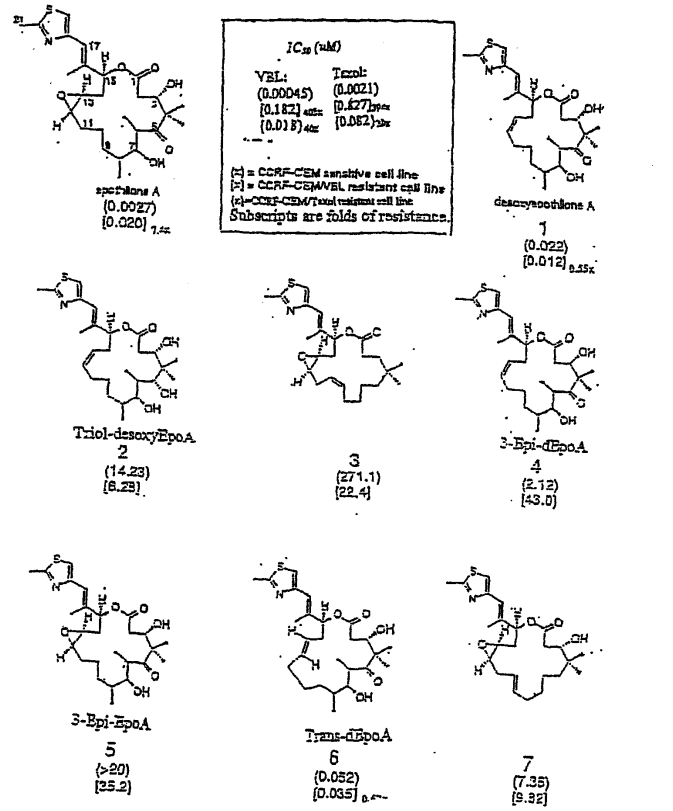
도면4

Synthesis of 14-R Epothilones using LACDAC – Ring Closing olefin metathesis strategy

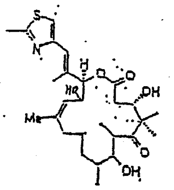


도면5a

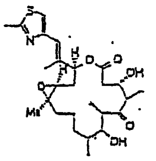
Relative Cytotoxicity of Epothilones Against Human Leukemic Cells in Vitro



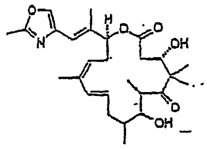
도면5b



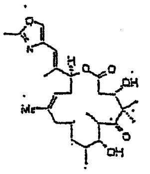
14-hydroxy-EpoD
82
(0.011)
[0.258] 23.5x
{0.029} 2.6x



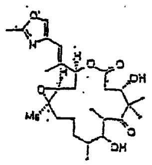
4-desmethyl-EpoB
83
(0.00081)
[0.0078] 9.5x
{0.0017} 2.1x



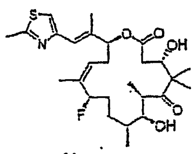
19-oxa epothilone 490
84
0.0077
[0.0227] 3.1x
{0.0130} 1.2x



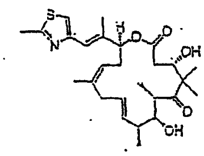
19-oxazole-EpoD
85
(0.0054)
[0.045] 8.3x
{0.0087} 1.6x



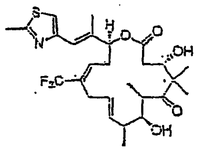
19-oxazole-EpoB
86
(0.00034)
[0.0057] 16.8
{0.0005} 1.5x



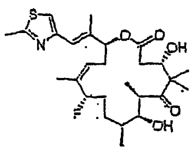
11-α-F-dEpoB
87
(0.0285)
[0.147] 5.2x
{0.0550} 1.9x



9,10-dehydro-[16]dEpoB
88
(0.0014)
[0.0065] 4.6x
{0.0017} 1.2x



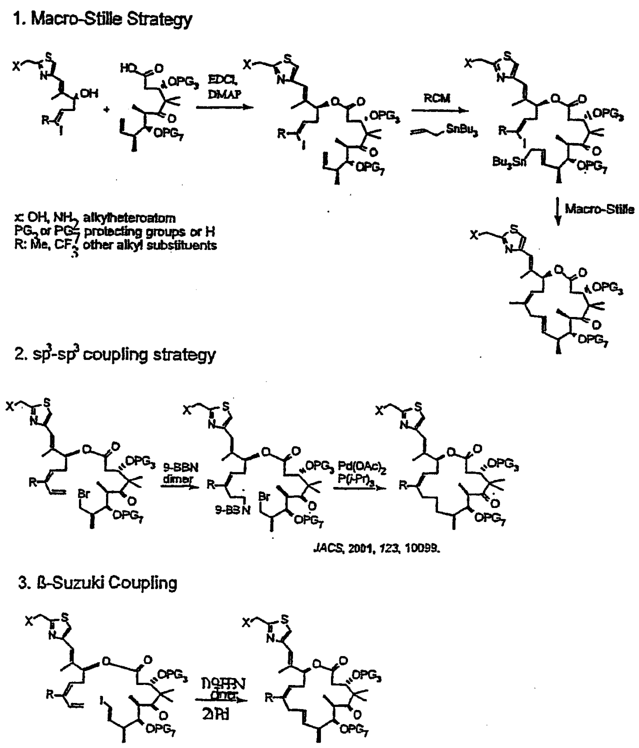
26-tri-F-9,10-dehydro-[16]dEpoB
89
(0.0035)
[0.0201] 5.7x
{0.0057} 1.6x



11-β-F-dEpoB
90
(0.0980)
[0.230] 2.3x
{0.138} 1.4x

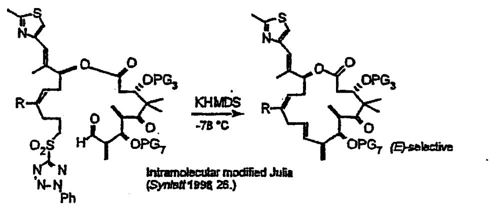
도면6a

Alternative Strategies for the Synthesis of 9,10-dehydro-12,13-desoxyEpoB:

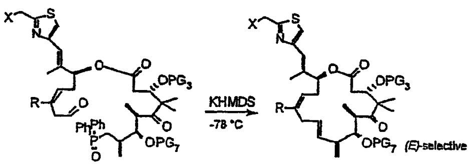


도면6b

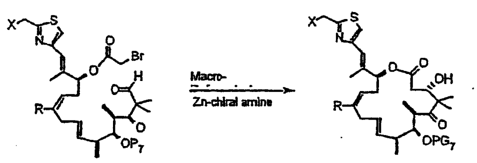
4. Julia Olefination Strategy



5. Wadsworth-Emmons Strategy

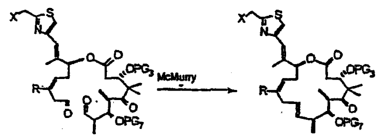


6. Macro-Reformatosky Strategy

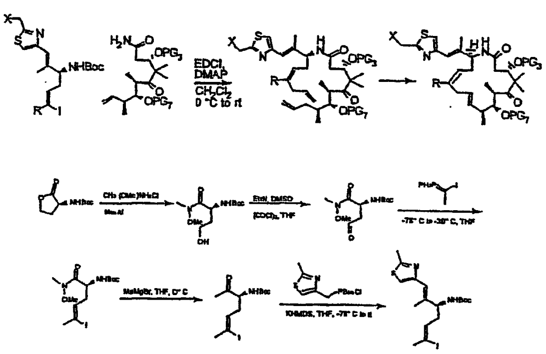


도면6c

7. McMurry Coupling Strategy



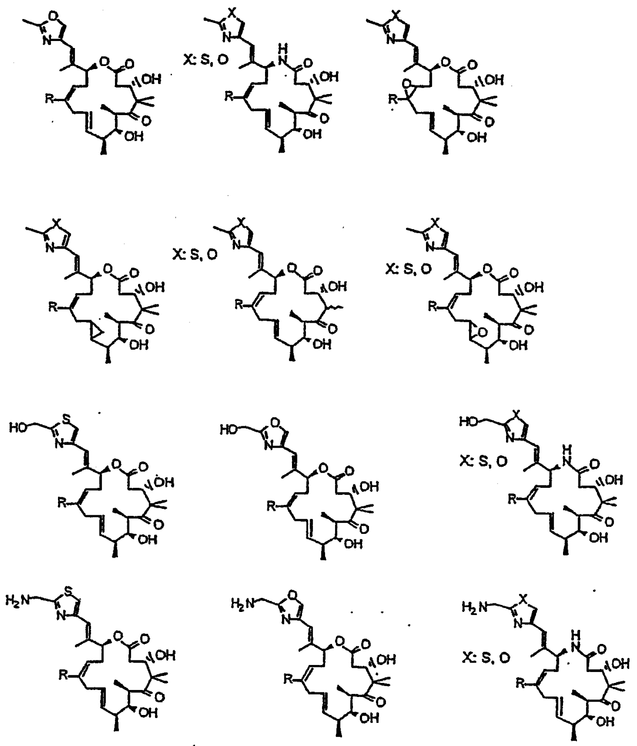
8. Lactam analog synthesis



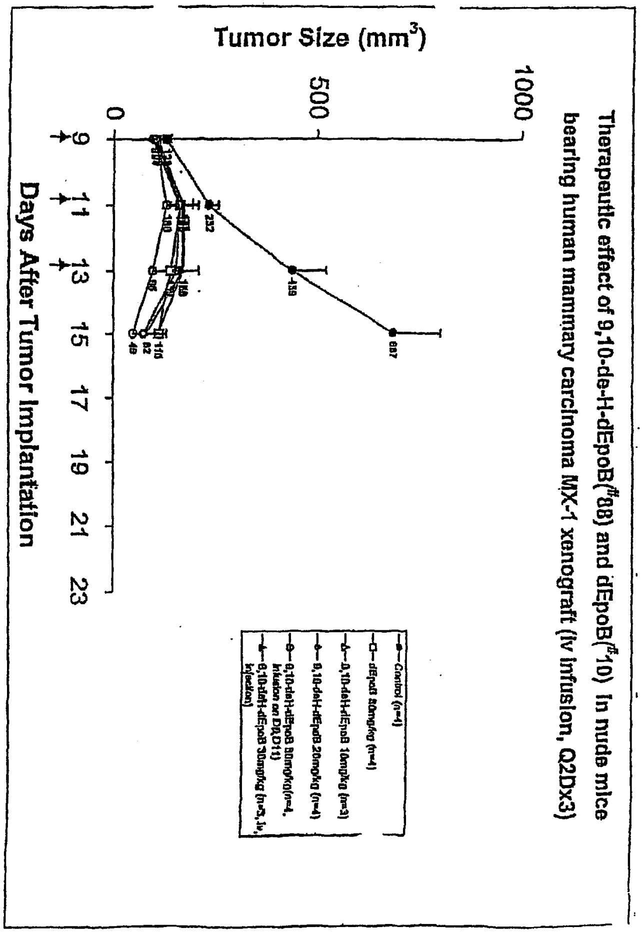
도면7

Analogs of 9,10-dehydro-12,13-desoxyEpoB:

R: Methyl, CF_3, other alkyl substituents

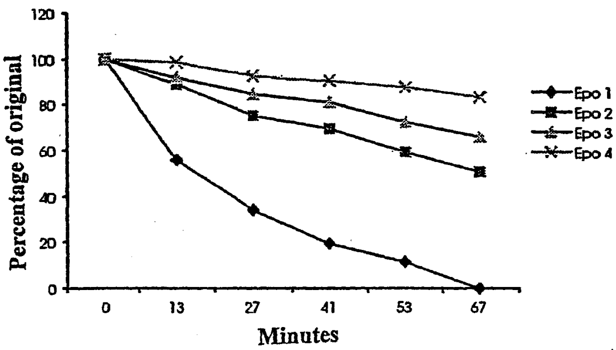


도면8



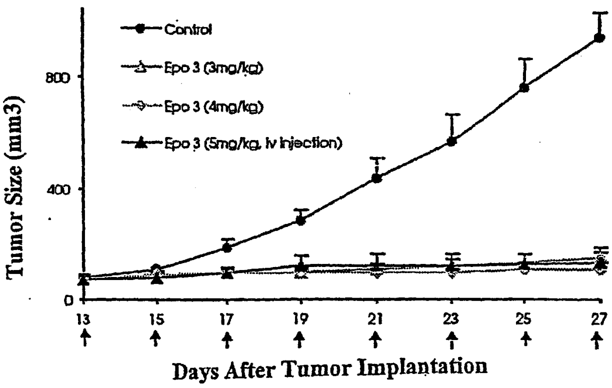
Therapeutic effect of 9,10-de-H-dEpoB(ff8B) and dEpoB(ff10) in nude mice bearing human mammary carcinoma MX-1 xenograft (iv infusion, Q2Dx3)
Tumor Size (mm3)
1000
500
0
9
11
13
15
17
19
21
23
Days After Tumor Implantation

도면9



Percentage of original
120
100
80
60
40
20
0
0
13
27
41
53
67
Minutes
Epo 1
Epo 2
Epo 3
Epo 4

도면10



도면11

Potency of epothilones against tumor cell growth *in vitro*[a] and the relative therapeutic index[b]

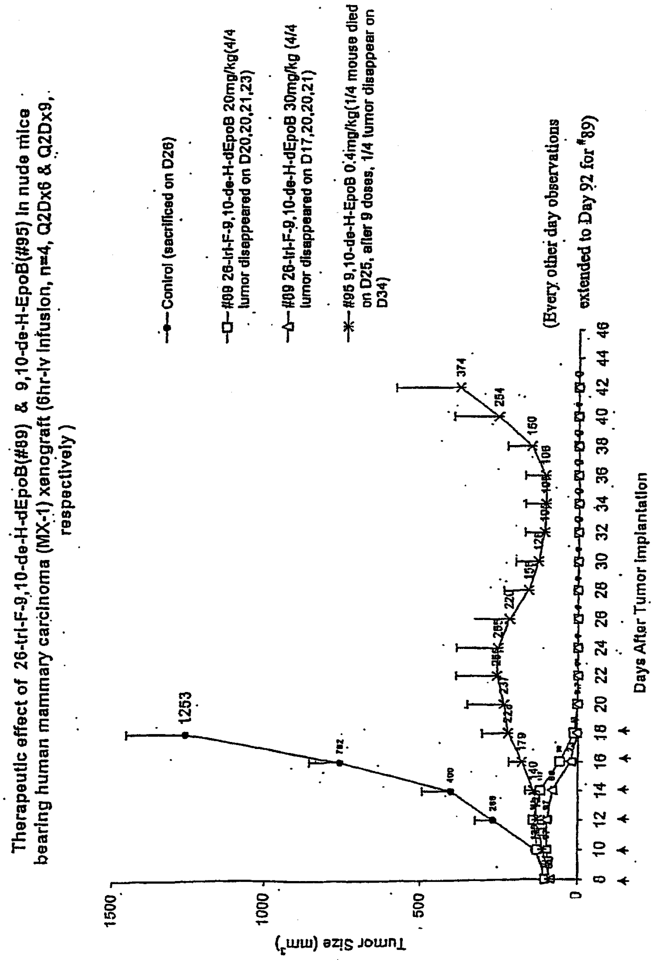
Compound	IC50 (μM) for: Human T-cell Lymphoblastic Leukemia Sublines: CCRF-CEM	CCRF-CEM/VBL	CCRF-CEM/Taxol	Human Lung Carcinoma A549	Human Colon Carcinoma HCT-116	Relative Therapeutic Index against Mice Xenograft at MTD[d]
dEpoB	0.0056 ±0.0028	0.016 ±0.003 [2.9x][c]	0.0085 ±0.0055 [1.5x]	0.0039 ±0.0004	0.0068 ±0.0032	++++
dEpoF	0.0015 ±0.0001	0.055 ±0.09 [36x]	0.0066 ±0.0031 [4.4x]	0.012 ±0.004	0.0034 ±0.0006	++++
EpoB	0.00053 ±0.00017	0.0032 ±0.0012 [6.05x]	0.0011 ±0.00008 [2.1x]	0.0008 ±0.0005	0.00038 ±0.00001	+++
15- Aza-EpoB	0.0024 ±0.0003	2.08 [1423x] ±0.92 [867x]	0.103 ±0.068 [43x]	0.0040 ±0.0035	0.0014 ±0.00009	++
7,10- deH-dEpoB	0.0009 ±0.0004	0.0042 ±0.0022 [4.7x]	0.0012 ±0.0006 [1.3x]	0.00089 ±0.00064	0.00094 ±0.00055	++++
7,10- deH-dEpoF	0.00051 ±0.00009	0.021 ±0.010 [41x]	0.0017 ±0.0010 [3.3x]	0.00091 ±0.00006	0.00056 ±0.00006	+++
9,10- deH-EpoB	0.00023 ±0.00002	0.00096 ±0.00064 [4.2x]	0.00041 ±0.00001 [1.8x]	0.00026 ±0.00004	0.00014 0.00001	++++
26- F_3-deH-dEpoB	0.0032 ±0.0003	0.023 ±0.002 [7.2x]	0.0047 ±0.0010 [1.5x]	0.0037 ±0.0024	0.0056 ±0.0010	+++++
26- F_3-dEpoB	0.0093 ±0.0052	0.085 ±0.005 [9.1x]	0.018 ±0.001 [1.9x]	0.015 ±0.004	0.012 ±0.001	ND[e]
Paclitaxel	0.0018 ±0.0005	3.22 ±0.92 [1789x]	0.079 ±0.029 [43.9x]	0.0029 ±0.0003	0.0026 ±0.0009	++++
Vinblastine	0.00054 ±0.00009	0.389 ±0.074 [720x]	0.0196 ±0.0111 [36.3x]	0.0099 ±0.0018	0.0087 ±0.0007	++++

도면12

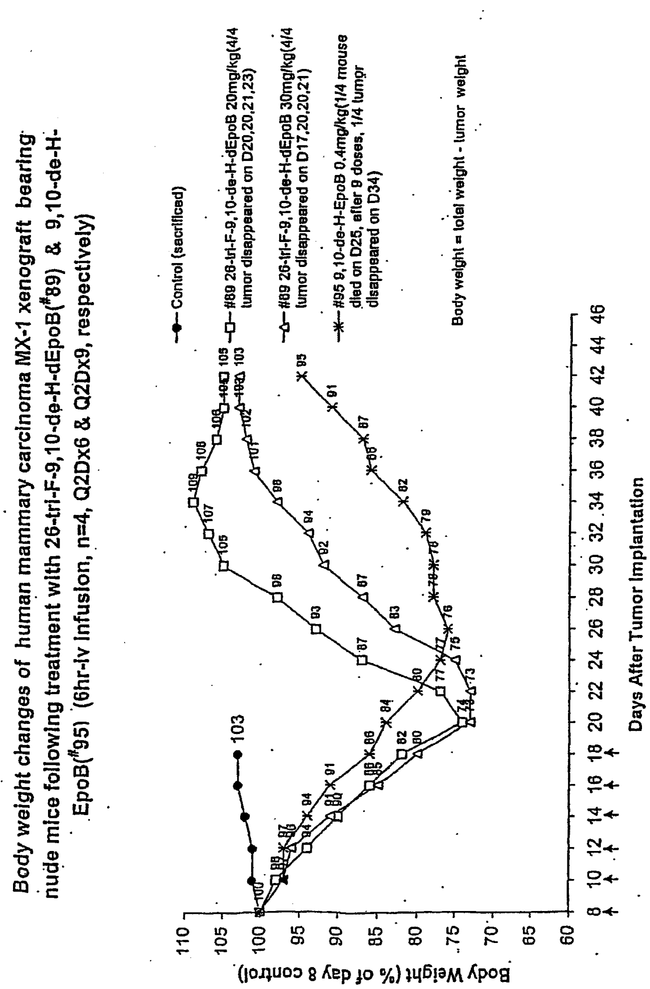
Table 2. Therapeutic effect of dEopB, Paclitaxel and F_3-deH-dEpoB against MX-1 xenograft in nude mice in terms of doses body weight loss and regains and tumor disappearance and relapses[a]

Drug	Dosage (mg/kg)	Changes of body weight(%)		Tumor free after Q2Dx6 6hr-iv. Infusion	Tumor reappeared on day 10 after stopping administration
		On day 4 after stopping administration	On day 8 after stopping administration		
dEpoB	30	- 25.3 ± 2.1	- 9.1 ± 4.1	10/10	5/10
Paclitaxel	20	- 23.9 ± 3.7	- 8.7 ± 0.7	7/7	3/7
F_3-deH-dEpoB	20	- 22.4 ± 0.6	- 7.3 ± 0.7	4/4	0/4[b]
	30	- 27.1 ± 2.7	- 17. 4 ± 5.5	4/4	0/4[c]

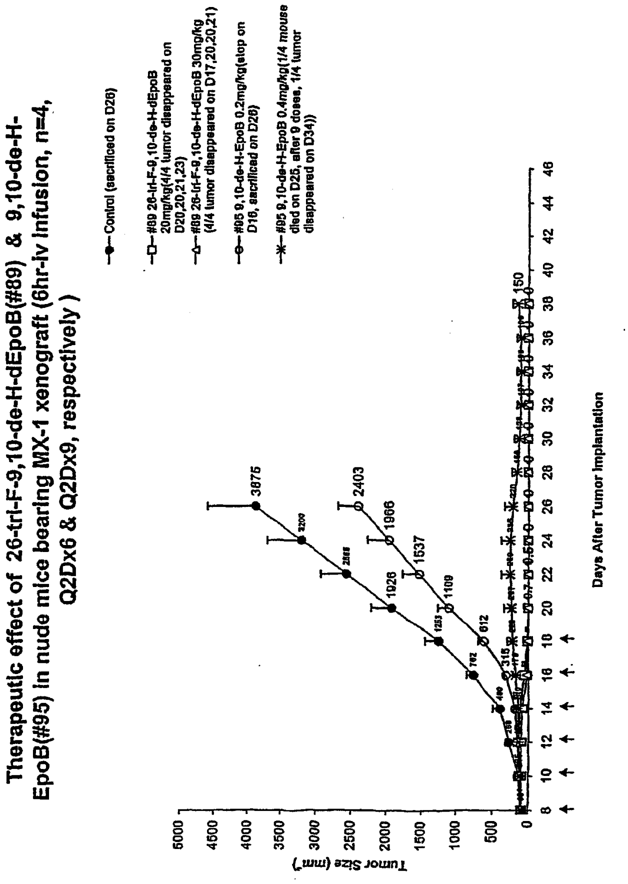
도면13


Therapeutic effect of 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) & 9,10-de-H-EpoB(#95) in nude mice bearing human mammary carcinoma (MX-1) xenograft (6hr-iv infusion, n=4, Q2Dx6 & Q2Dx9, respectively)
Control (sacrificed on D26)
#89 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB 20mg/kg(4/4 tumor disappeared on D20,20,21,23)
#89 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB 30mg/kg (4/4 tumor disappeared on D17,20,20,21)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.4mg/kg(1/4 mouse died on D25, after 9 doses, 1/4 tumor disappear on D34)
(Every other day observations extended to Day 92 for #89)
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation

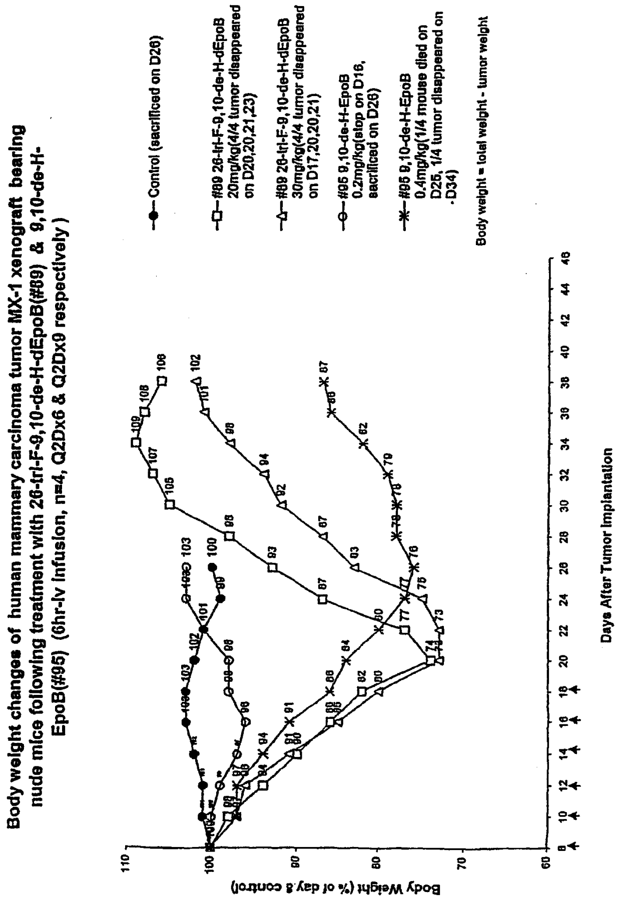
도면14


Body weight changes of human mammary carcinoma MX-1 xenograft bearing nude mice following treatment with 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) & 9,10-de-H-EpoB(#95) (6hr-iv infusion, n=4, Q2Dx6 & Q2Dx9, respectively)
Control (sacrificed)
#89 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB 20mg/kg(4/4 tumor disappeared on D20,20,21,23)
#89 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB 30mg/kg(4/4 tumor disappeared on D17,20,20,21)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.4mg/kg(1/4 mouse died on D25, after 9 doses, 1/4 tumor disappeared on D34)
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 8 control)
Days After Tumor Implantation

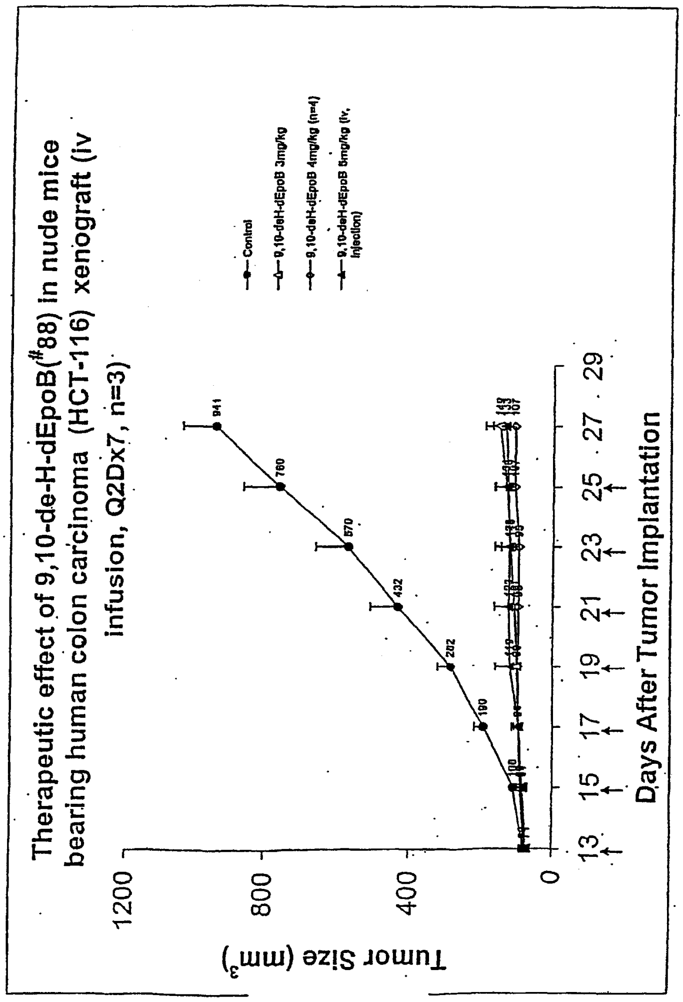
도면15


Therapeutic effect of 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) & 9,10-de-H-EpoB(#95) in nude mice bearing MX-1 xenograft (6hr-iv infusion, n=4, Q2Dx6 & Q2Dx9, respectively)
Control (sacrificed on D26)
#89 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB 20mg/kg(4/4 tumor disappeared on D20,20,21,23)
#89 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB 30mg/kg (4/4 tumor disappeared on D17,20,20,21)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.2mg/kg(stop on D16, sacrificed on D26)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.4mg/kg(1/4 mouse died on D25, after 9 doses, 1/4 tumor disappeared on D34))
Tumor Size (mm³)
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500
5000
3875
1926
2403
1966
1537
1109
612
315
150
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
42
44
46
Days After Tumor Implantation

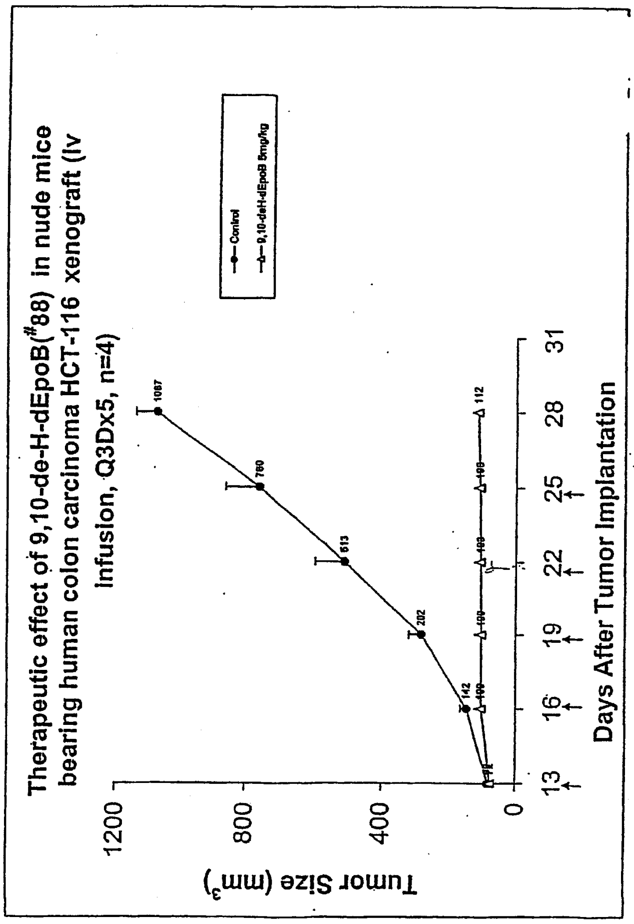
도면16


Body weight changes of human mammary carcinoma tumor MX-1 xenograft bearing nude mice following treatment with 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) & 9,10-de-H-EpoB(#95) (6hr-iv infusion, n=4, Q2Dx6 & Q2Dx9 respectively)
Body Weight (% of day 8 control)
Days After Tumor Implantation
Control (sacrificed on D28)
#89 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB 20mg/kg(4/4 tumor disappeared on D20,20,21,23)
#89 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB 30mg/kg(4/4 tumor disappeared on D17,20,20,21)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.2mg/kg(stop on D16, sacrificed on D28)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.4mg/kg(1/4 mouse died on D25, 1/4 tumor disappeared on D34)
Body weight = total weight - tumor weight

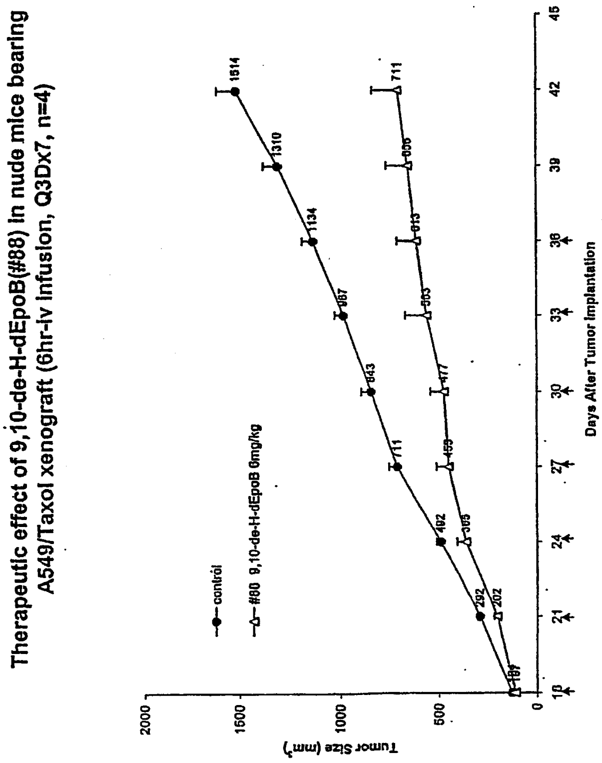
도면17


Therapeutic effect of 9,10-de-H-dEpoB(#88) in nude mice bearing human colon carcinoma (HCT-116) xenograft (iv infusion, Q2Dx7, n=3)
Tumor Size (mm3)
Days After Tumor Implantation
Control
9,10-deH-dEpoB 3mg/kg
9,10-deH-dEpoB 4mg/kg (n=4)
9,10-deH-dEpoB 5mg/kg (iv. injection)
941
780
570
432
202
190

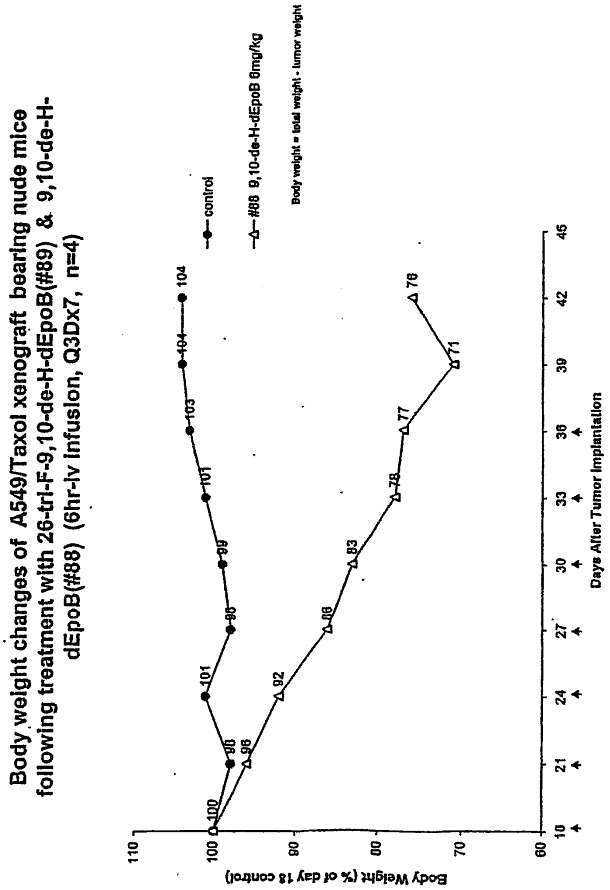
도면18


Therapeutic effect of 9,10-de-H-dEpoB(#88) in nude mice
bearing human colon carcinoma HCT-116 xenograft (Iv
infusion, Q3Dx5, n=4)
Tumor Size (mm3)
1200
800
400
0
13
16
19
22
25
28
31
Days After Tumor Implantation
1087
780
513
202
142
112

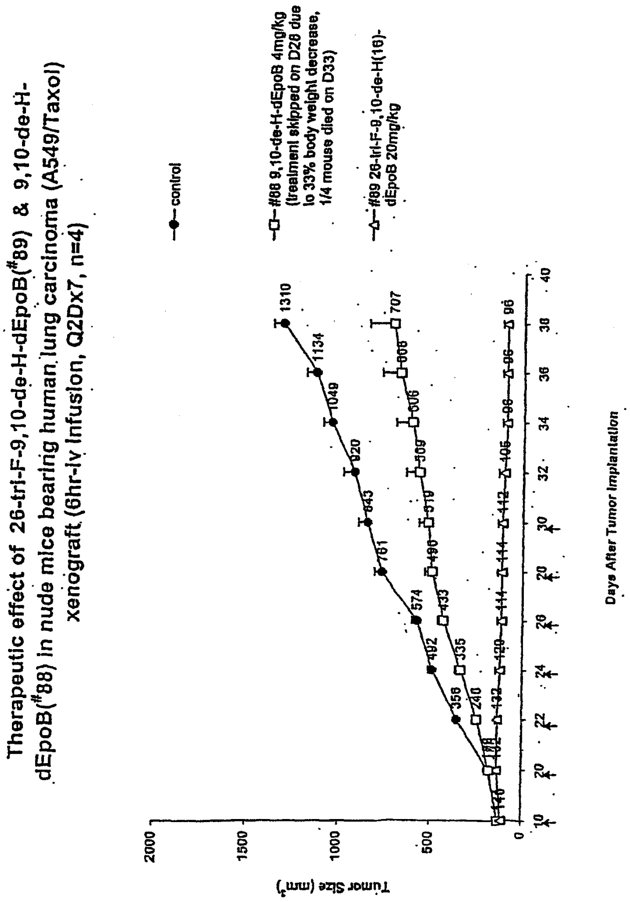
도면19


Therapeutic effect of 9,10-de-H-dEpoB(#88) in nude mice bearing
A549/Taxol xenograft (6hr-iv infusion, Q3Dx7, n=4)
control
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation

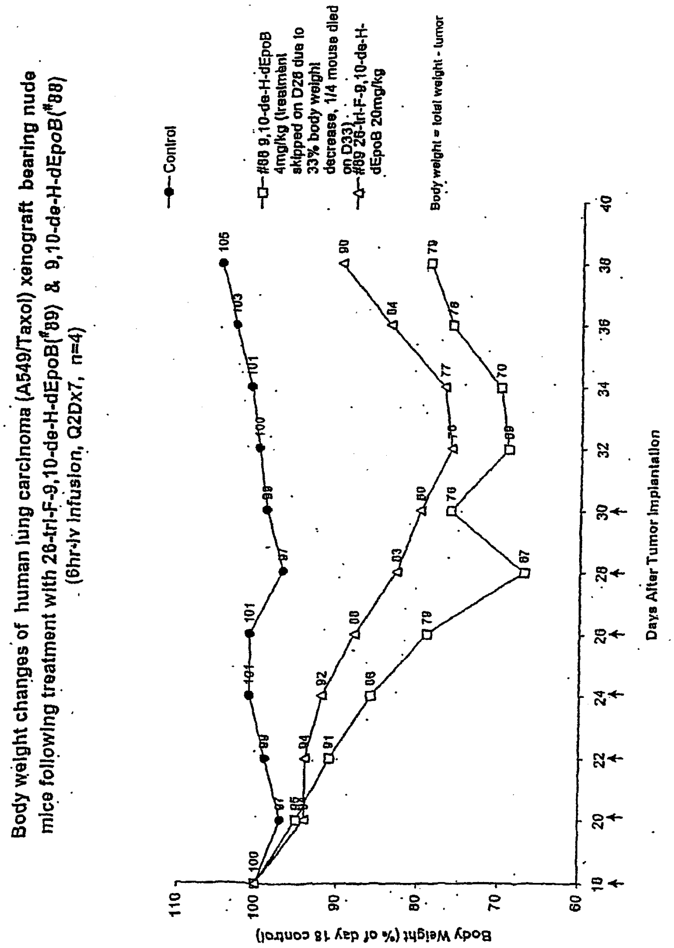
도면20


Body weight changes of A549/Taxol xenograft bearing nude mice following treatment with 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) & 9,10-de-H-dEpoB(#88) (6hr-iv infusion, Q3Dx7, n=4)
control
#88 9,10-de-H-dEpoB 6mg/kg
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 18 control)
Days After Tumor Implantation

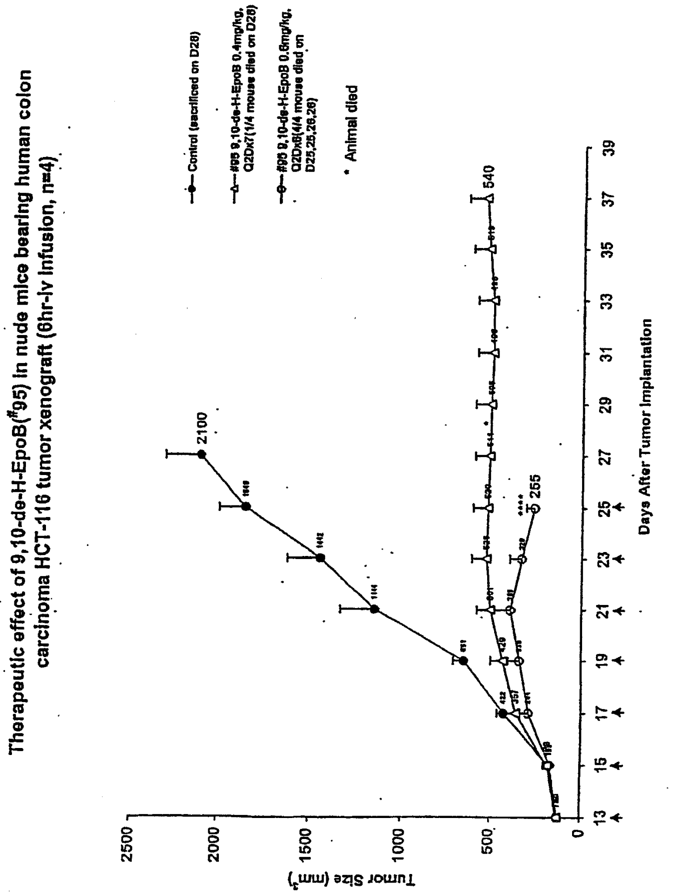
도면21


Therapeutic effect of 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) & 9,10-de-H-dEpoB(#88) in nude mice bearing human lung carcinoma (A549/Taxol) xenograft (6hr-iv infusion, Q2Dx7, n=4)
control
#88 9,10-de-H-dEpoB 4mg/kg (treatment skipped on D28 due to 33% body weight decrease, 1/4 mouse died on D33)
#89 26-tri-F-9,10-de-H(16)-dEpoB 20mg/kg
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation

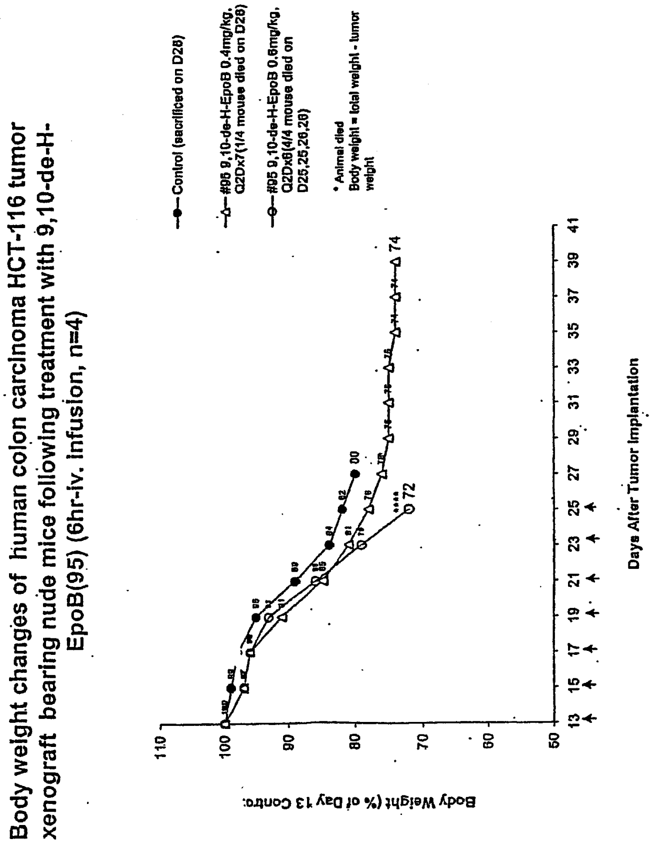
도면22


Body weight changes of human lung carcinoma (A549/Taxol) xenograft bearing nude mice following treatment with 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) & 9,10-de-H-dEpoB(#88)
(6hr-iv infusion, Q2Dx7, n=4)
Control
#88 9,10-de-H-dEpoB 4mg/kg (treatment skipped on D28 due to 33% body weight decrease, 1/4 mouse died on D33)
#89 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB 20mg/kg
Body weight = total weight - tumor
Body Weight (% of day 18 control)
Days After Tumor Implantation

도면23

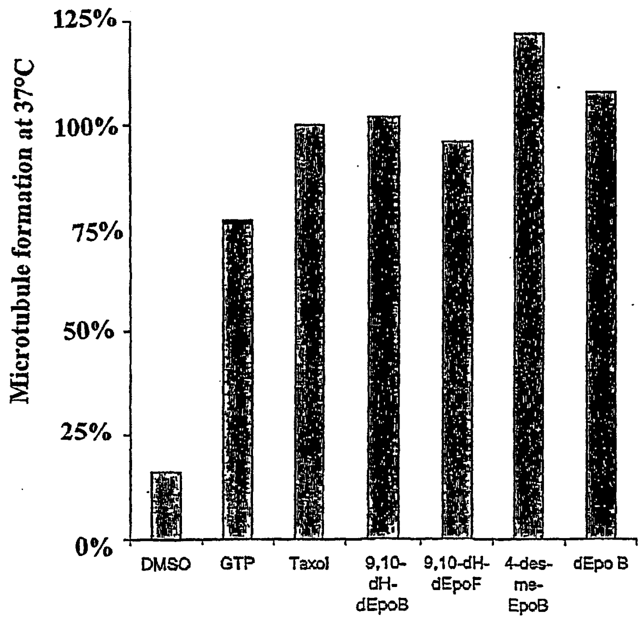

Therapeutic effect of 9,10-de-H-EpoB(#95) in nude mice bearing human colon carcinoma HCT-116 tumor xenograft (6hr-iv infusion, n=4)
Control (sacrificed on D28)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.4mg/kg, Q2Dx7(1/4 mouse died on D28)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.6mg/kg, Q2Dx6(4/4 mouse died on D25,25,26,26)
* Animal died
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation
2100
255
540

도면24

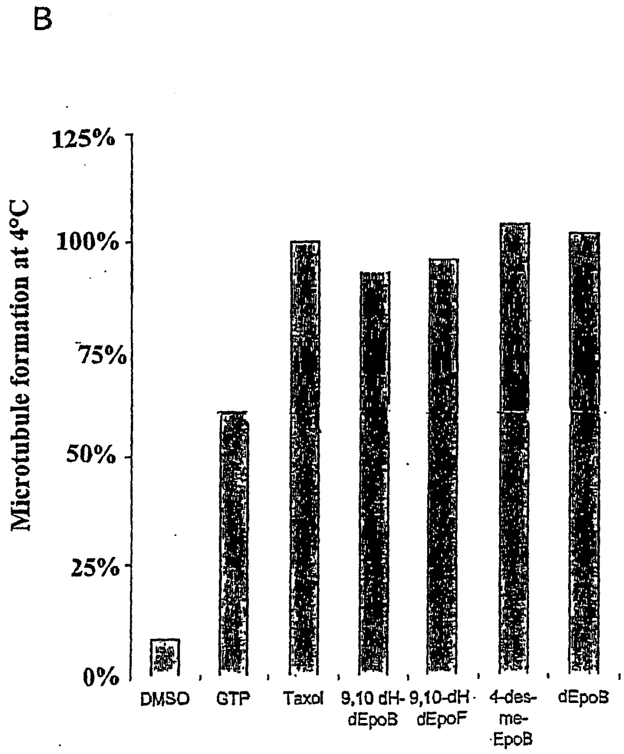

Body weight changes of human colon carcinoma HCT-116 tumor xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-de-H-EpoB(95) (6hr-iv. infusion, n=4)
Control (sacrificed on D28)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.4mg/kg, Q2Dx7(1/4 mouse died on D28)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.6mg/kg, Q2Dx8(4/4 mouse died on D25,25,26,26)
* Animal died
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of Day 13 Contro
Days After Tumor Implantation

도면25

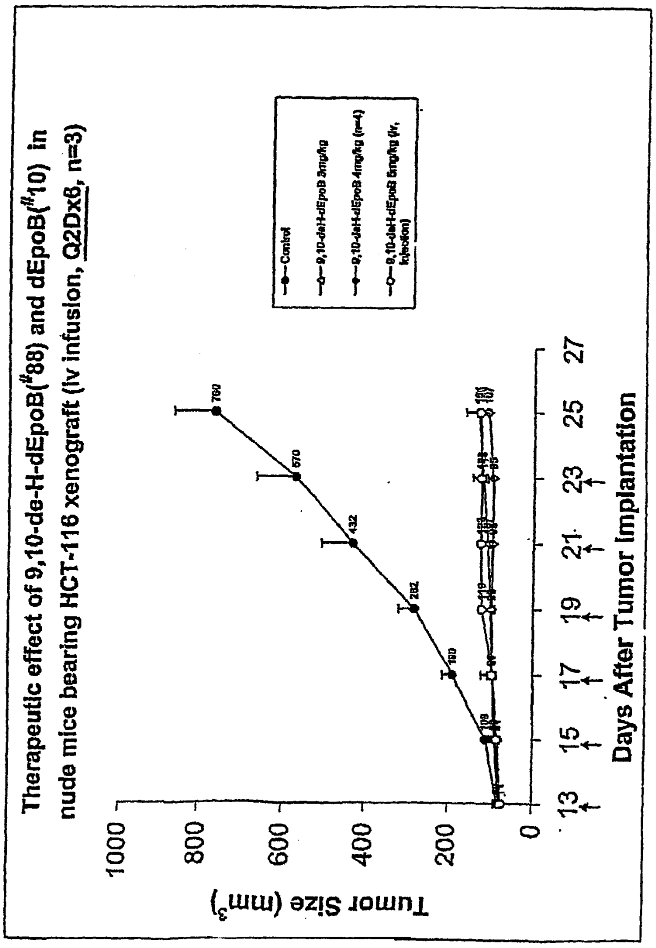
A


Microtubule formation at 37°C
125%
100%
75%
50%
25%
0%
DMSO
GTP
Taxol
9,10-dH-dEpoB
9,10-dH-dEpoF
4-des-me-EpoB
dEpo B

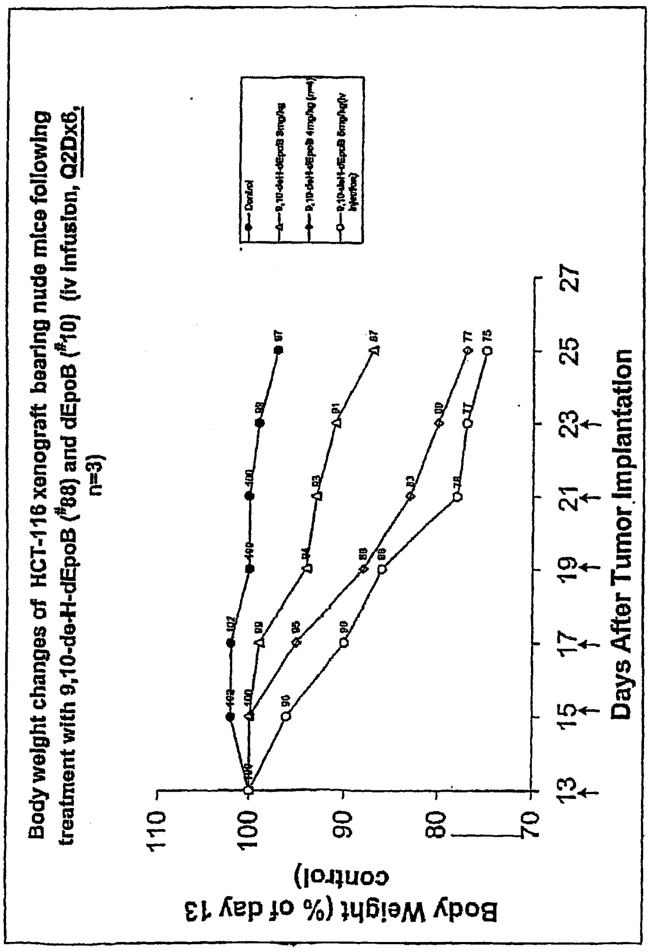
도면26


B
Microtubule formation at 4°C
125%
100%
75%
50%
25%
0%
DMSO
GTP
Taxol
9,10 dH-dEpoB
9,10-dH-dEpoF
4-des-me-EpoB
dEpoB

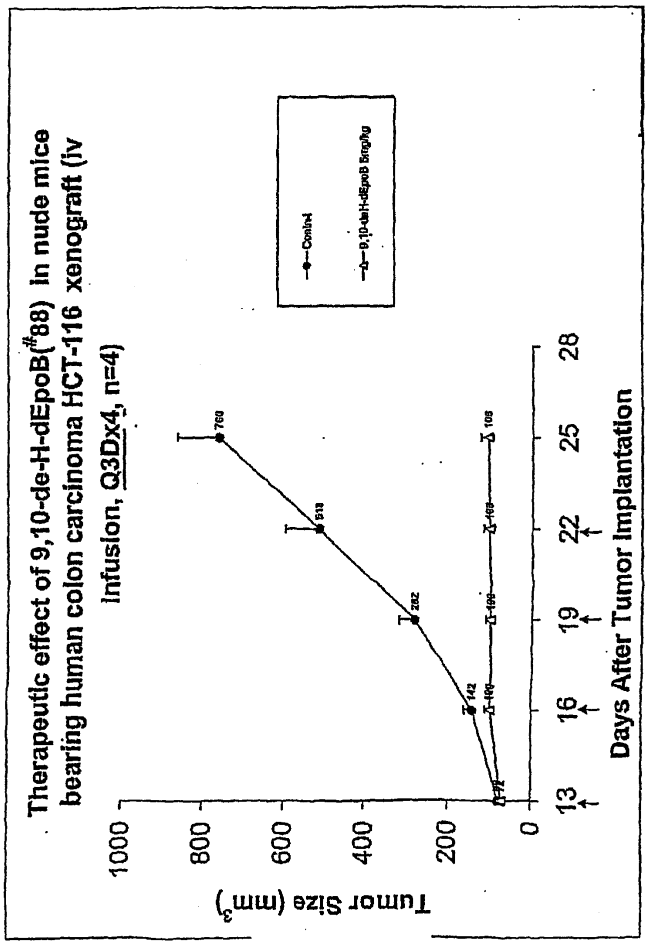
도면27


Therapeutic effect of 9,10-de-H-dEpoB(#88) and dEpoB(#10) in nude mice bearing HCT-116 xenograft (iv infusion, Q2Dx6, n=3)
Tumor Size (mm^3)
1000
800
600
400
200
0
13
15
17
19
21
23
25
27
Days After Tumor Implantation
760
670
432
282
190
Control
9,10-deH-dEpoB 3mg/kg
9,10-deH-dEpoB 4mg/kg (n=4)
9,10-deH-dEpoB 5mg/kg (iv, injection)

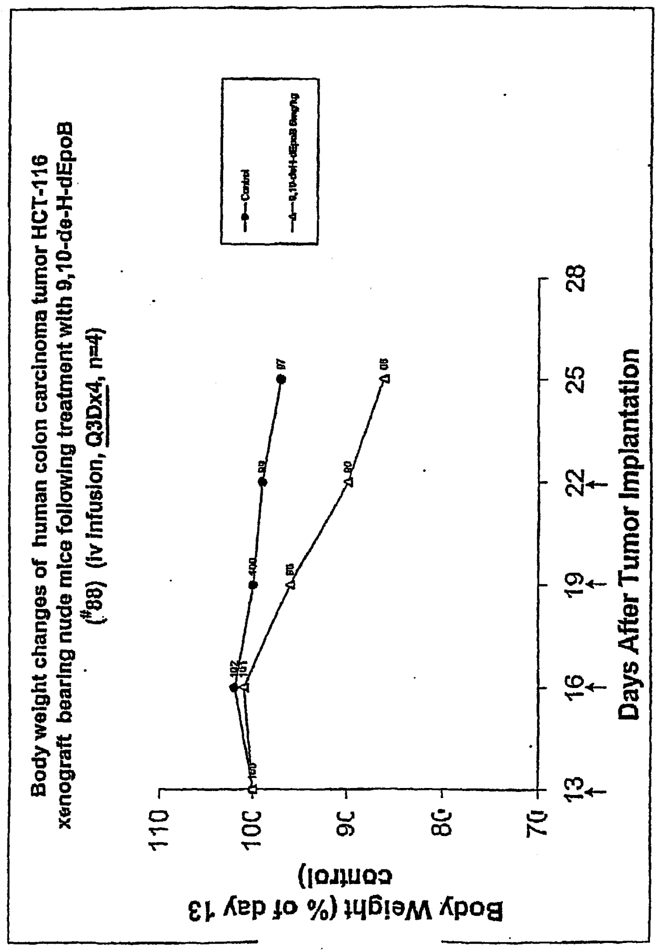
도면28


Body weight changes of HCT-116 xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-de-H-dEpoB (#88) and dEpoB (#10) (iv infusion, Q2Dx6, n=3)
Body Weight (% of day 13 control)
Days After Tumor Implantation
110
100
90
80
70
13
15
17
19
21
23
25
27

도면29


Therapeutic effect of 9,10-de-H-dEpoB(#88) in nude mice bearing human colon carcinoma HCT-116 xenograft (iv infusion, Q3Dx4, n=4)
Tumor Size (mm3)
1000
800
600
400
200
0
13
16
19
22
25
28
Days After Tumor Implantation
760
513
282
142
Control
9,10-de-H-dEpoB 5mg/kg

도면30


Body weight changes of human colon carcinoma tumor HCT-116
xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-de-H-dEpoB
(#88) (iv infusion, Q3Dx4, n=4)
Body Weight (% of day 13 control)
110
100
90
80
70
13
16
19
22
25
28
Days After Tumor Implantation
Control

도면31

IC_{50} values for the new Epothilones against CCRF-CEM cell growth

Compound	IC_{50} (μM) for		
	CCRF-CEM	CCRF-CEM/VBL	CCRF-CEM/Taxol
dEpoB (EpoD)	0.0036±0.0002	0.016±0.003 [4.4x]	0.0046±0.0002 [1.3x]
dEpoF	0.0015±0.0001	0.0456 [30.4x]	0.0035 [2.3x]
EpoB	0.00062±0.00013	0.0037±0.0011 [5.9x]	0.0011±0.0001 [1.8x]
26-methyl-dEpoB	0.040	0.123 [3.1x]	0.077 [1.9x]
11-α-F-dEpoB	0.0285	0.147 [5.2x]	0.0550 [1.9x]
11-β-F-dEpoB	0.0980	0.230 [2.3x]	0.138 [1.4x]
19-oxazole-10,11-dehydro-dEpoB	0.0077	0.0227 [2.9x]	0.0130 [1.7x]
9,10-deH-[16]dEpoB	0.0009±0.0004	0.0042±0.0022 [4.7x]	0.0012±0.0006 [1.3x]
9,10-deH-[16]dEpoF	0.00051±0.00009	0.0106 [20.8]	0.00073 [1.4x]
9,10-deH-[16]EpoB	0.00023±0.00002	0.00032 [1.4x]	0.00042 [1.8x]
12,13-epi-9,10-deH-EpoB	0.0134±0.0032	0.0959 [3.1x]	0.0802 [2.6x]
12,13-epi-EpoB	0.0830±0.0001	0.4519 [5.4x]	0.1507 [1.8x]
9,10-deH-dEpo-Me-ketone	5.02	—	—
26-F_3-9,10-deH-[16]dEpoB	0.0035	0.0210 [5.7x]	0.0057 [1.6x]
26-F_3-dEpoB	0.0041	0.080 [19.5x]	0.018 [4.4x]
Taxol	0.0016±0.0005	2.30 [1438x]	0.058±0.001 [36x]
Vinblastine	0.00045	0.418±0.076 [929x]	0.026±0.008 [58x]

도면32

Metabolic Stability of Epothilones (Experiments in progress)

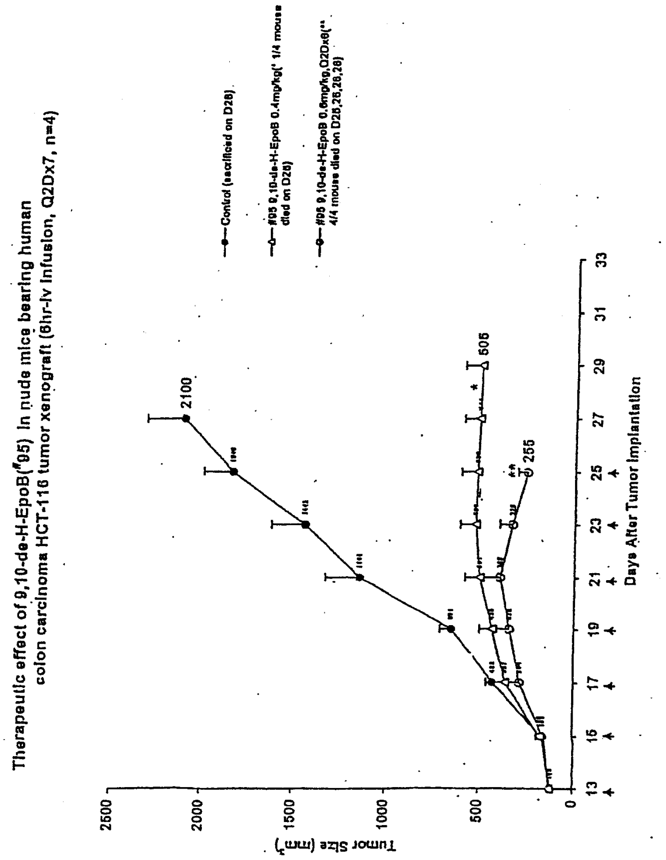
Comound	In vitro $t_{1/2}$ in			
	Mouse plasma	Dog plasma	Human plasma	Human liver prep
dEpoB(EpoD)	31 min	>8 hr	>8 hr	60 min
26- F_3-10-deH-dEpoB	150 min	----	----	180 min
16- F3-dEpoB(MDR)	68 min	----	----	105 min
26-methyl-dEpoB	50 min	>8 hr	----	----
9,10-deH-dEpoB	90 min	----	----	150 min

도면33

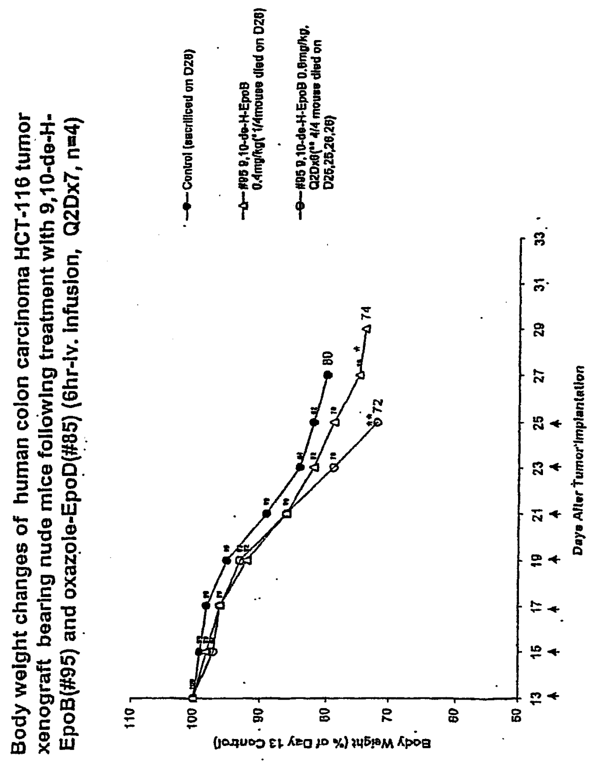
Therapeutic effect of epothilone compounds against human tumor xenografts in mice with 6 hr - *iv* infusion.

Compound	Dose & Schedule	Xenograft model	Therapeutic effect: % tumor[a] volume reduction	Therapeutic effect: Proportion of tumor disappearance	Toxicity: % body weight[b] change	Toxicity: Proportion of mice dead
dEpoB (#10)	30mg/kg, Q2Dx5 d10-18	MX-1	99.4% (d26)	4/5 (d26)	(control –0.3%) +3.9% (d26)	0/5 (d26)
Epo-490 (#12)	40 mg/kg, Q2Dx5 50 mg/kg, Q2Dx5 d10-18	MX-1	11.9% (d26) 30.5% (d20)	0/3 (d26) 0/4 (d26)	-8.9% (d26) -4.0% (d26)	0/3 (d26) 0/4 (d26)
14-OH-dEpoB (#82)	40 mg/kg, Q2Dx5 d8-16	MX-1	65.8% (d24)	0/4 (d24)	(control +1.6%, d24) +7.9% (d24)	0/4 (d24)
dEpoB (#10)	30 mg/kg, Q2Dx5x2 d8-16 then d20-22	MX-1	99.9% (d24) 100% (d28)	2/4 (d24) 4/4 (d28)	-14.6% (d24) -0.3% (d28)	0/4 (d28)
4-Des-me-EpoB (#83)	1.5 mg/kg, Q2Dx3,x6,x3 d8-16,d21-31,d35-39	MX-1	67% (d17) >97.5% (d45)	0/4 (d17) 1/4 (d45)	(control –3%, d17) -13% (d45)	1/4 (d19)
	3 mg/kg, Q2Dx3 d11-15	MX-1	77% (d17)	0/4 (d17)	-28% (d17)	4/4 (d17)
19-oxa-EpoB (#86)	1.5 mg/kg, Q2Dx3,x4 d15-19,d27-33 3 mg/kg, Q2Dx3x2 d15-19 5 mg/kg, Q2Dx3 d15-19	HCT-116	72.7% (d27) 79.3% (d27) 65.4% (d19)	0/3 (d39) 0/4 (d39) 0/3 (d19)	(control –11%, d27)[c] -18% (d17) -30% (d33) -29% (d27) -27% (d19)	3/3 (d24,34,34) 4/4 (d20,21,21,22) 3/3 (d19,20,20)
19-oxa-EpoD (#85)	30 mg/kg, Q2Dx3 d15-19 40 mg/kg, Q2Dx3 d15-19	HCT-116	71.9% (d27) 75.1% (d27)	0/4 (d39) 0/3 (d39)	-16% (d27)[c] -28% (d35) -20% (d27) -30% (d35)	0/4 (d39) 0/3 (d39)
Epo[17]-490 (#70) (Epo[17]-10,11-deH-dEpoB)	50 mg/kg, Q2Dx3 then 80 mg/kg, Q2Dx1 then 100 mg/kg, Q2Dx1 d10-14,d16,d18	MX-1	11.3% (d22)	0/3 (d22)	(control +2%, d22) +2.1% (d22)	0/3 (d22)
Epo[18]-490 (#76) (Epo[18]-10,11-deH-dEpoB)	80 mg/kg, Q2Dx5 d10-18	MX-1	13.2% (d24)	0/3 (d24)	(control +4.7%, d24) -4.4% (d24)	0/3 (d24)
27-F_3-EpoD[17] (#78)	60 mg/kg, Q2Dx3 then 80 mg/kg, Q2Dx2 d10-14,d16-18	MX-1	4.8% (d20)	0/4 (d20)	(control –6.6%, d20) -7.4% (d20)	0/4 (d20)
26-Me-EpoD (#25)	50 mg/kg, Q2Dx5,x1 d12-20,d24	MX-1	65.7% (d26)	0/2 (d26)	(control +3.8%, d26) +1.7% (d26)	0/2 (d28)
14-Me-EpoD (#81)	30 mg/kg, Q2Dx5,x1 d12-20,d24	MX-1	48.9% (d26)	0/3 (d28)	-1.2% (d26)	0/3 (d28)
17-Oxazole-Epo-490 (#84) (17-oxazole-10,11-deH-dEpoB)	30 mg/kg, Q2Dx7 d22-34 40 mg/kg, Q2Dx7 d22-34	HCT-116	43.2% (d44) 70.3% (d44)	0/3 (d44) 0/3 (d44)	(control –14%, d44)[c] -18% (d44) -18% (d44)	0/3 (d44) 0/3 (d44)

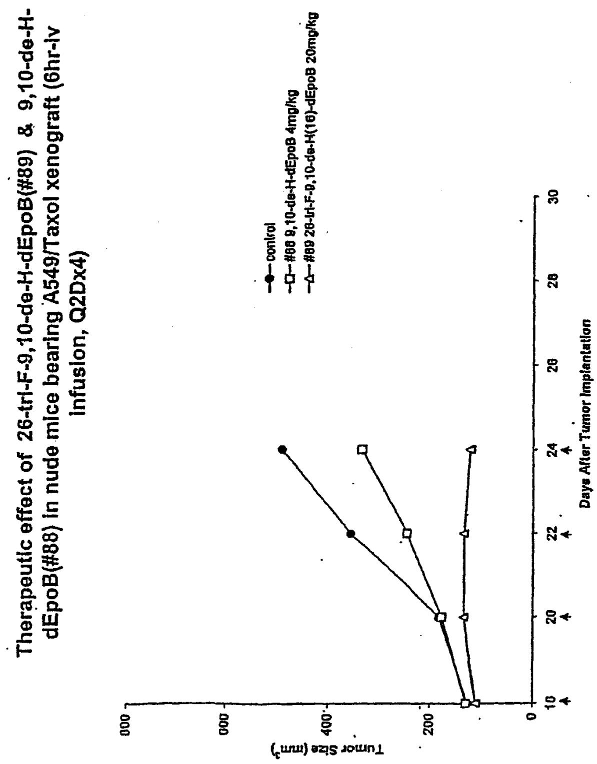
도면34


Therapeutic effect of 9,10-de-H-EpoB(#95) in nude mice bearing human colon carcinoma HCT-116 tumor xenograft (6hr-iv infusion, Q2Dx7, n=4)
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation
2100
505
255
Control (sacrificed on D28)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.4mg/kg(* 1/4 mouse died on D28)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.6mg/kg,Q2Dx6(** 4/4 mouse died on D26,26,28,28)

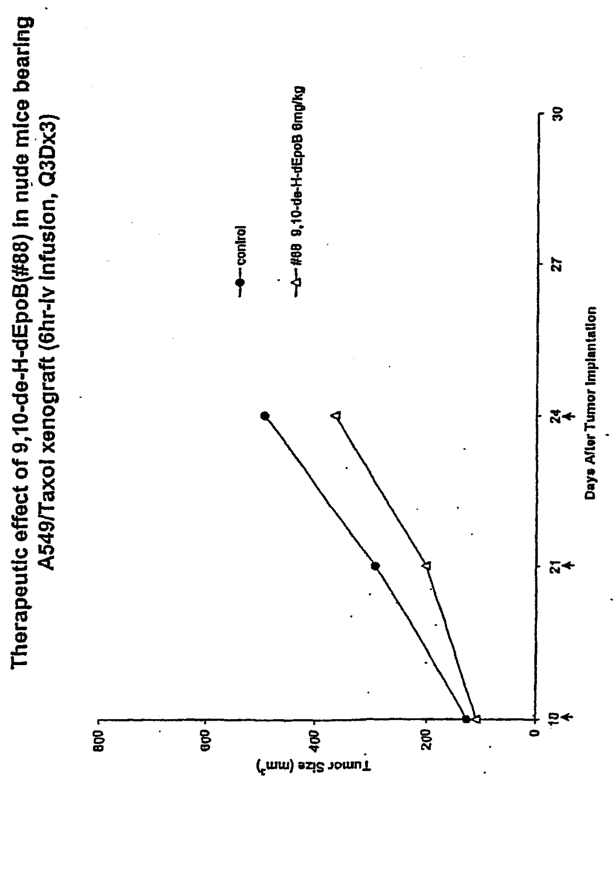
도면35


Body weight changes of human colon carcinoma HCT-116 tumor xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-de-H-EpoB(#95) and oxazole-EpoD(#85) (6hr-iv. infusion, Q2Dx7, n=4)
Body Weight (% of Day 13 Control)
Days After Tumor Implantation
80
74
72
Control (sacrificed on D28)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.4mg/kg(*1/4mouse died on D28)
#95 9,10-de-H-EpoB 0.6mg/kg, Q2Dx6(** 4/4 mouse died on D26,26,28,28)

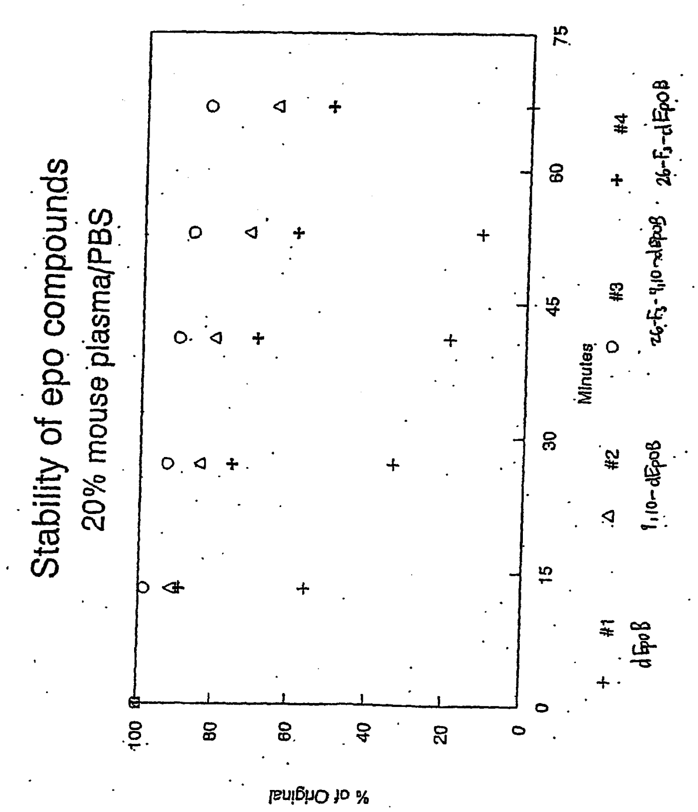
도면36


Therapeutic effect of 26-tri-F-9,10-de-H-dEpoB(#89) & 9,10-de-H-dEpoB(#88) in nude mice bearing A549/Taxol xenograft (6hr-iv infusion, Q2Dx4)
control
#88 9,10-de-H-dEpoB 4mg/kg
#89 26-tri-F-9,10-de-H(18)-dEpoB 20mg/kg
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation

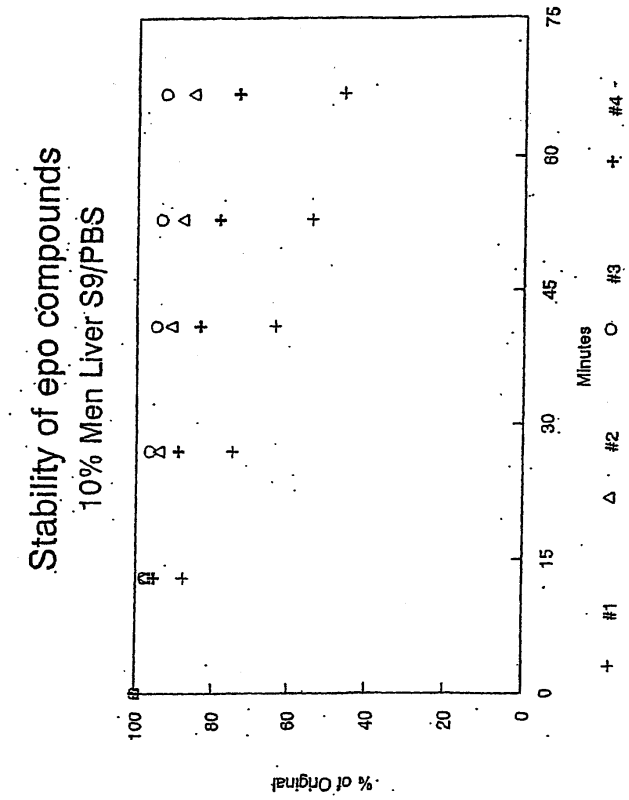
도면37


Therapeutic effect of 9,10-de-H-dEpoB(#88) in nude mice bearing A549/Taxol xenograft (6hr-iv infusion, Q3Dx3)
control
#88 9,10-de-H-dEpoB 6mg/kg
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation

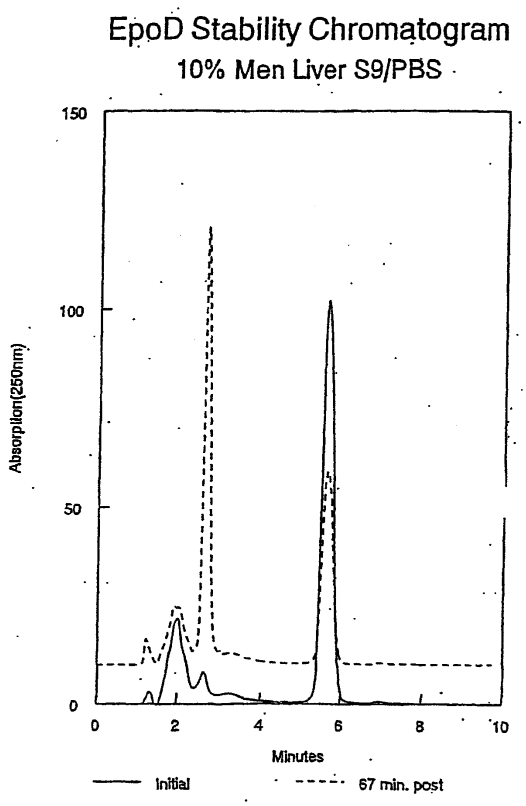
도면38


Stability of epo compounds
20% mouse plasma/PBS
% of Original
0
20
40
60
80
100
0
15
30
45
60
75
Minutes
#1
#2
#3
#4

도면39


Stability of epo compounds
10% Men Liver S9/PBS
% of Original
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
60
75
Minutes
#1
#2
#3
#4

도면40


EpoD Stability Chromatogram
10% Men Liver S9/PBS
Absorption(250nm)
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
Minutes
Initial
67 min. post

도면41

A.

In vitro microtubule assembly

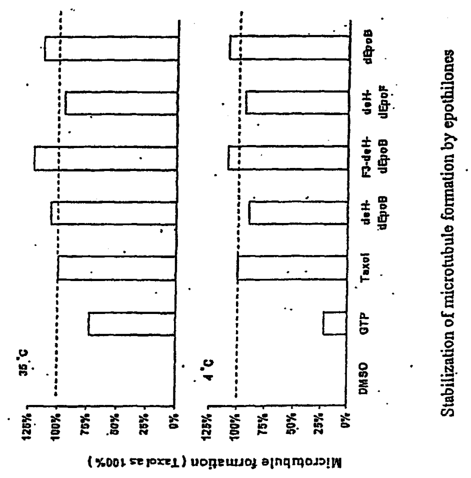
	MT assembly (37°C, %)
Control	0
EpoB	100
dEpoB	117
9,10-dehydro-[16]dEpoB	108
26-tri-F-9,10-dehydro-[16]dEpoB	106
26-tri-F-[16]dEpoB	84
21-hydroxy-9,10-dehydro-[16]dEpoB	88

B.

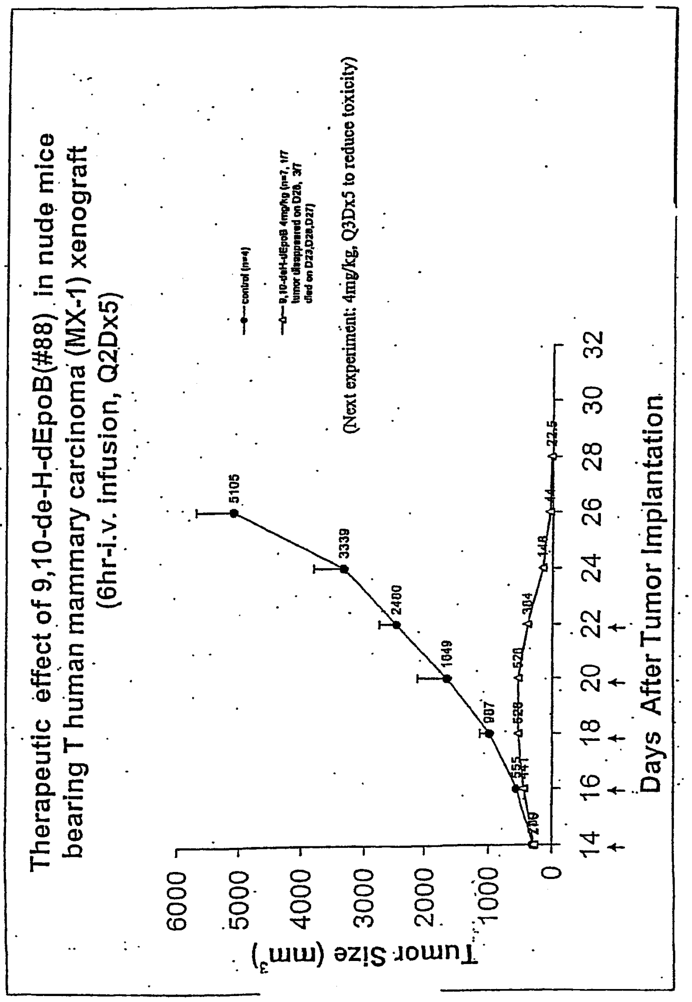
Cytotoxicity assay

	A549 (IC50, nM)	A549EpoB40 (IC50, nM)
EpoB	1.94	55.44
dEpoB	11.6	>500
9,10-dehydro-[16]dEpoB	1.88	122.78
26-tri-F-9,10-dehydro-[16]dEpoB	5.98	431.50
26-tri-F-[16]dEpoB	44.2	>500
21-hydroxy-9,10-dehydro-[16]dEpoB	3.59	244.02

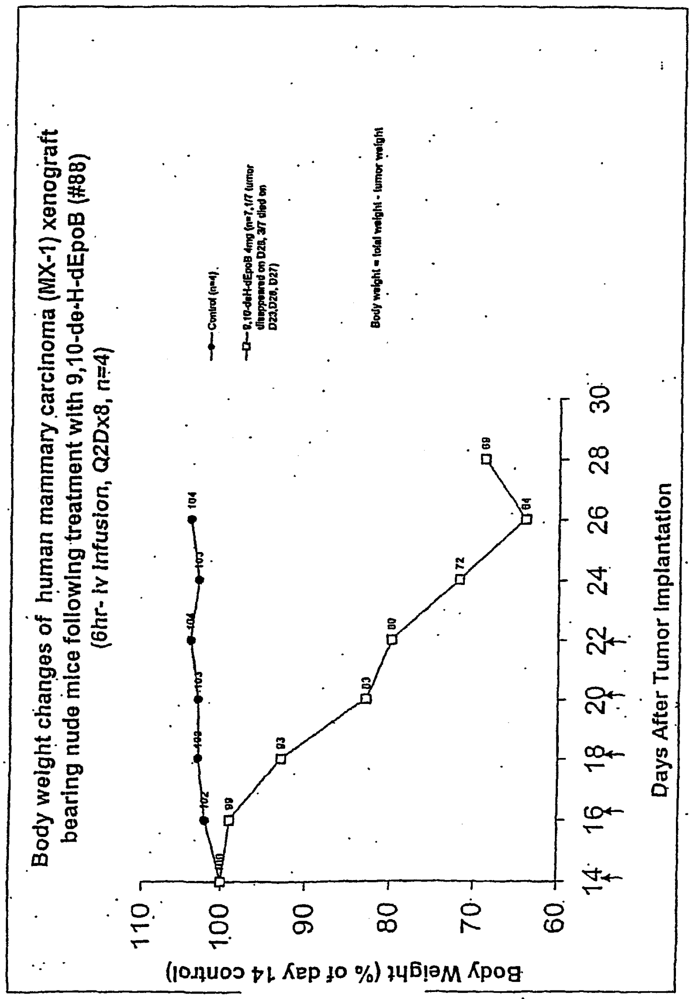
도면42



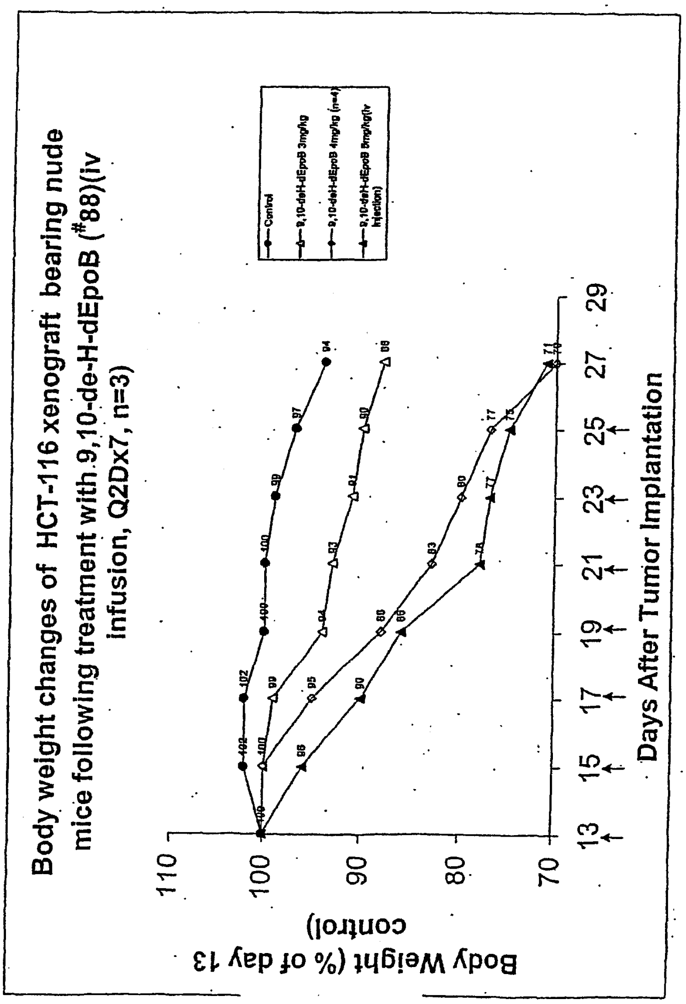
도면43


Therapeutic effect of 9,10-de-H-dEpoB(#88) in nude mice bearing T human mammary carcinoma (MX-1) xenograft
(6hr-i.v. infusion, Q2Dx5)
control (n=4)
9,10-deH-dEpoB 4mg/kg (n=7, 1/7 tumor disappeared on D28, 3/7 died on D23,D26,D27)
(Next experiment: 4mg/kg, Q3Dx5 to reduce toxicity)
Tumor Size (mm3)
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5105
3339
2480
1049
987
555
441
528
520
304
148
44
22.5
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
Days After Tumor Implantation

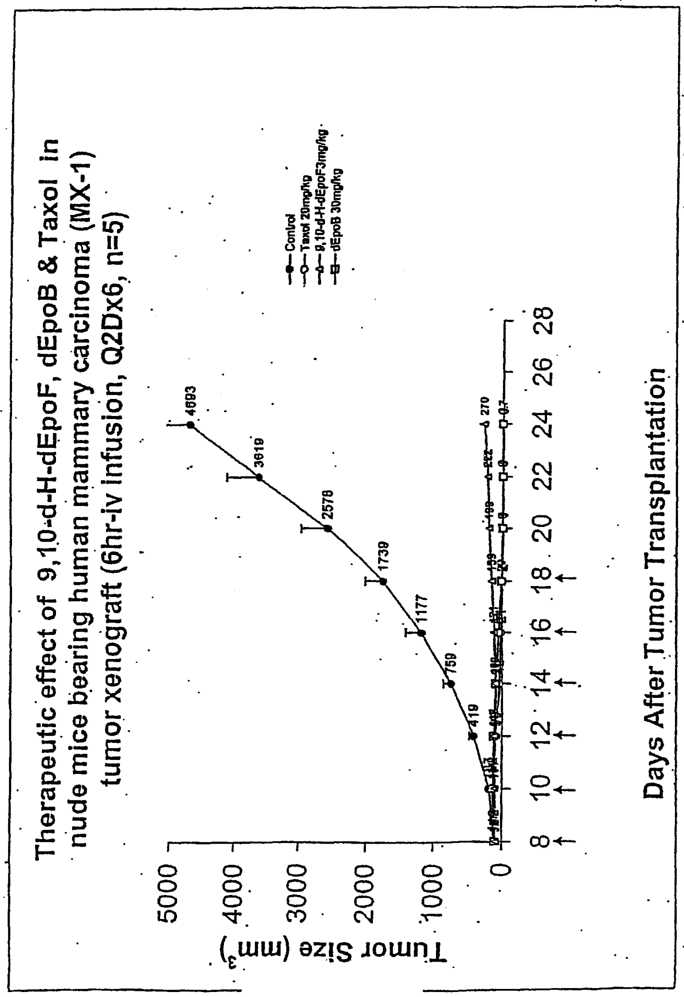
도면44


Body weight changes of human mammary carcinoma (MX-1) xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-de-H-dEpoB (#88)
(6hr- iv Infusion, Q2Dx8, n=4)
Control (n=4)
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 14 control)
Days After Tumor Implantation
110
100
90
80
70
60
14
16
18
20
22
24
26
28
30

도면45

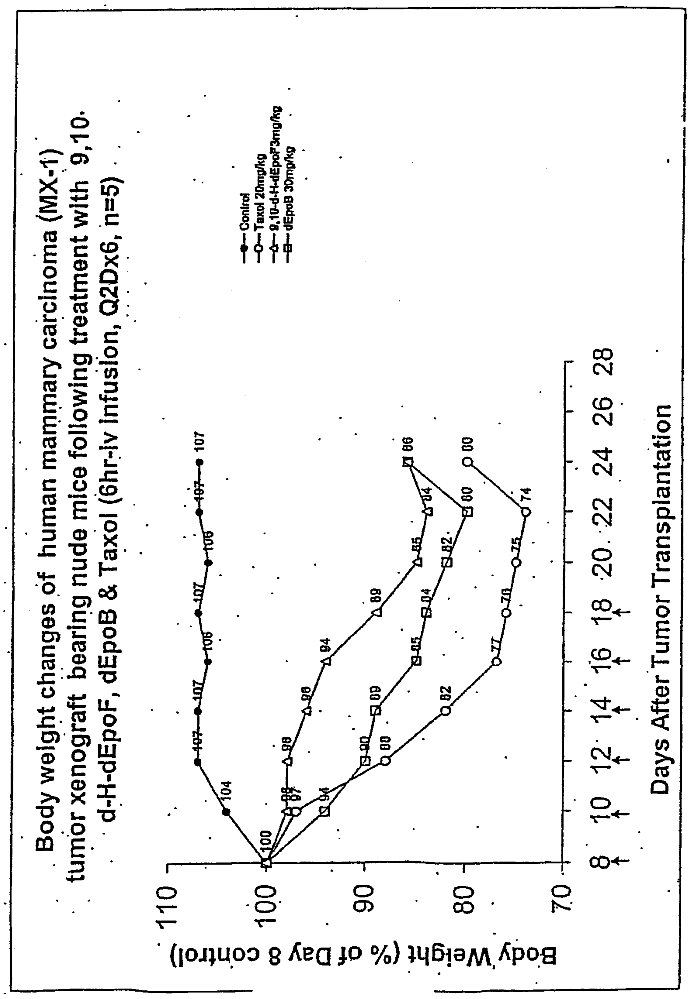

Body weight changes of HCT-116 xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-de-H-dEpoB (#88)(iv infusion, Q2Dx7, n=3)
Body Weight (% of day 13 control)
Days After Tumor Implantation
110
100
90
80
70
13
15
17
19
21
23
25
27
29
Control

도면46

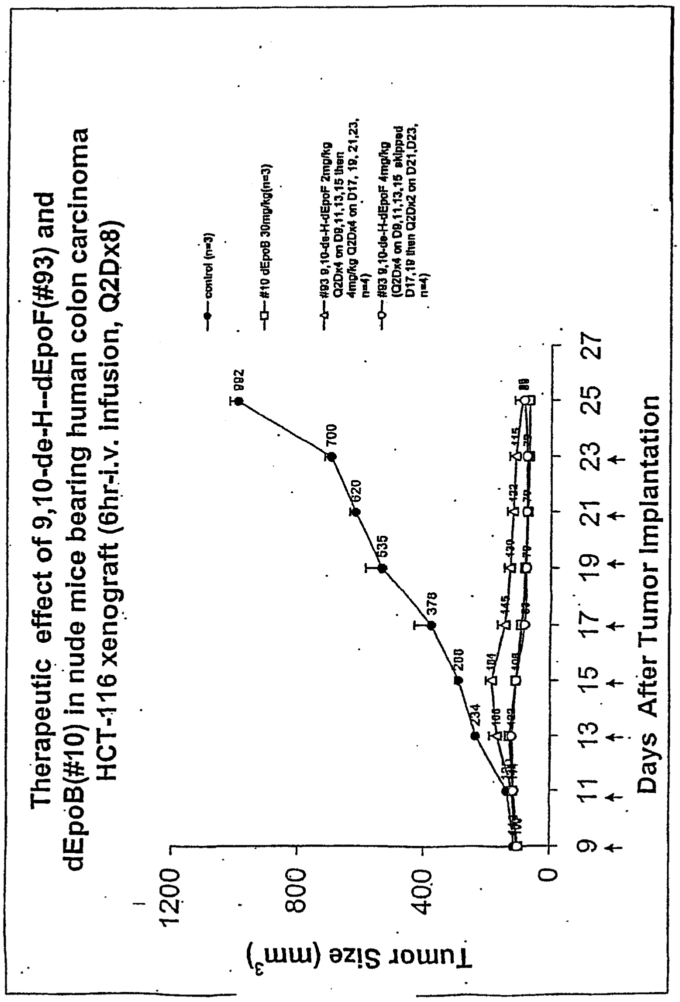


Therapeutic effect of 9,10-d-H-dEpoF, dEpoB & Taxol in nude mice bearing human mammary carcinoma (MX-1) tumor xenograft (6hr-iv infusion, Q2Dx6, n=5)
Tumor Size (mm^3)
Days After Tumor Transplantation
Control
Taxol 20mg/kg
9,10-d-H-dEpoF 3mg/kg
dEpoB 30mg/kg

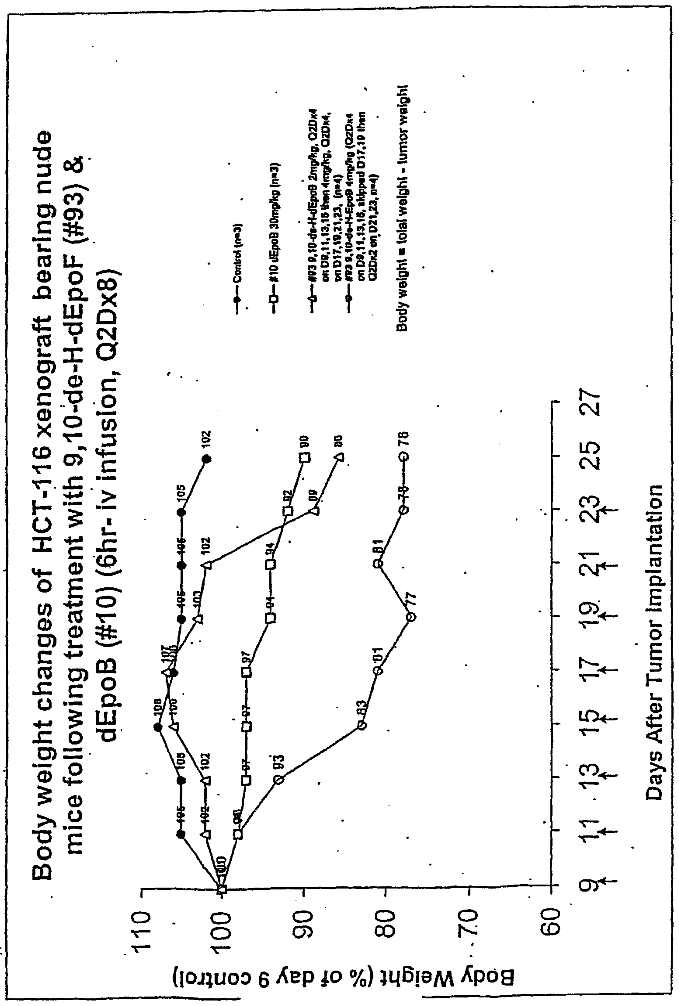
도면47


Body weight changes of human mammary carcinoma (MX-1) tumor xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-d-H-dEpoF, dEpoB & Taxol (6hr-iv infusion, Q2Dx6, n=5)
Control
Taxol 20mg/kg
9,10-d-H-dEpoF3mg/kg
dEpoB 30mg/kg
Body Weight (% of Day 8 control)
Days After Tumor Transplantation

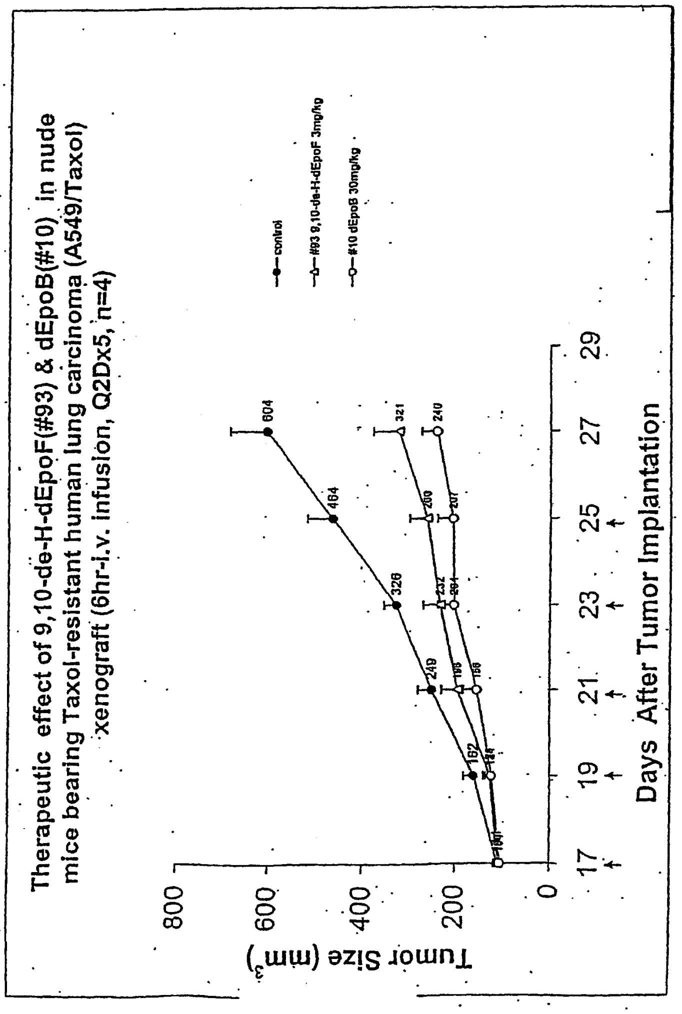
도면48


Therapeutic effect of 9,10-de-H--dEpoF(#93) and
dEpoB(#10) in nude mice bearing human colon carcinoma
HCT-116 xenograft (6hr-i.v. infusion, Q2Dx8)
Tumor Size (mm³)
1200
800
400
0
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
Days After Tumor Implantation
992
700
620
535
378
290
234
control (n=3)
#10 dEpoB 30mg/kg(n=3)

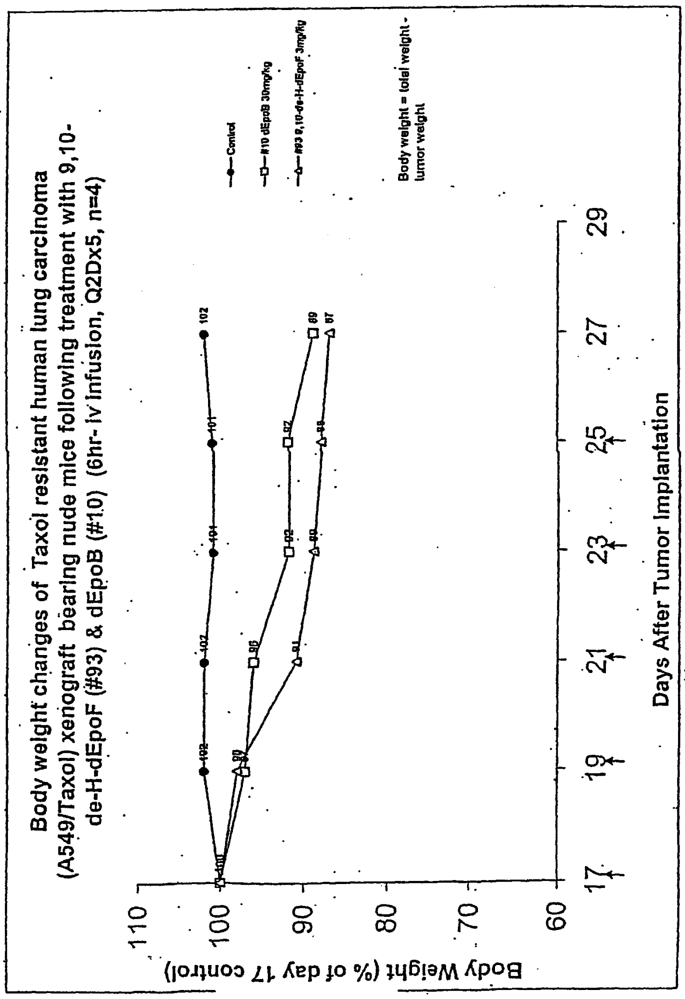
도면49


Body weight changes of HCT-116 xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-de-H-dEpoF (#93) & dEpoB (#10) (6hr- iv infusion, Q2Dx8)
Body Weight (% of day 9 control)
Days After Tumor Implantation
Control (n=3)
#10 dEpoB 30mg/kg (n=3)
Body weight = total weight - tumor weight

도면50


Therapeutic effect of 9,10-de-H-dEpoF(#93) & dEpoB(#10) in nude mice bearing Taxol-resistant human lung carcinoma (A549/Taxol) xenograft (6hr-i.v. infusion, Q2Dx5, n=4)
Tumor Size (mm3)
0
200
400
600
800
17
19
21
23
25
27
29
Days After Tumor Implantation
control
#93 9,10-de-H-dEpoF 3mg/kg
#10 dEpoB 30mg/kg
604
464
328
249
162
321
240

도면51

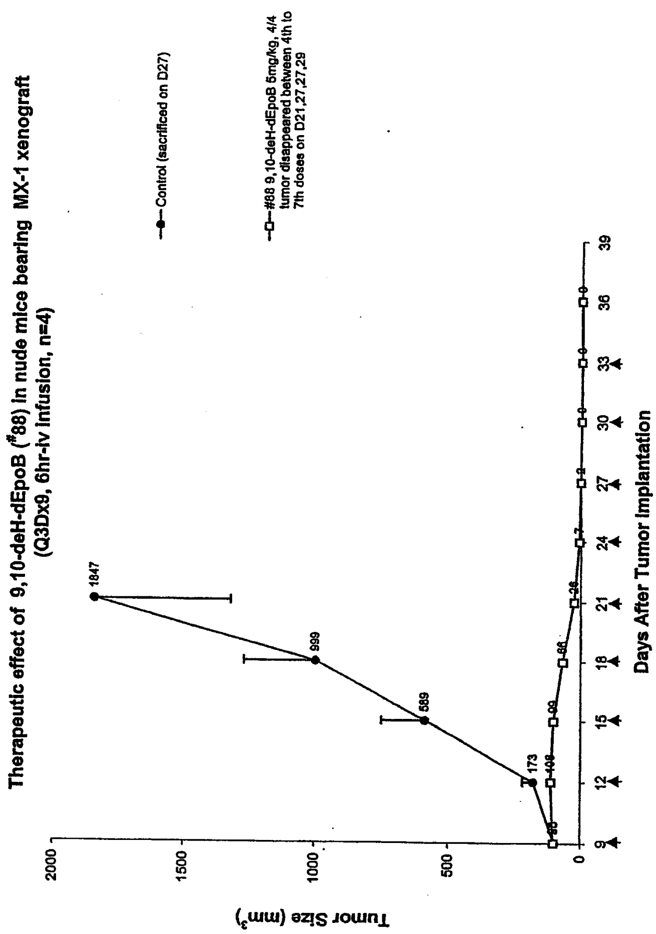

Body weight changes of Taxol resistant human lung carcinoma
(A549/Taxol) xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-
de-H-dEpoF (#93) & dEpoB (#10) (6hr- iv infusion, Q2Dx5, n=4)
Body Weight (% of day 17 control)
Days After Tumor Implantation
Control
#10 dEpoB 30mg/kg
#93 9,10-de-H-dEpoF 3mg/kg
Body weight = total weight - tumor weight

도면52

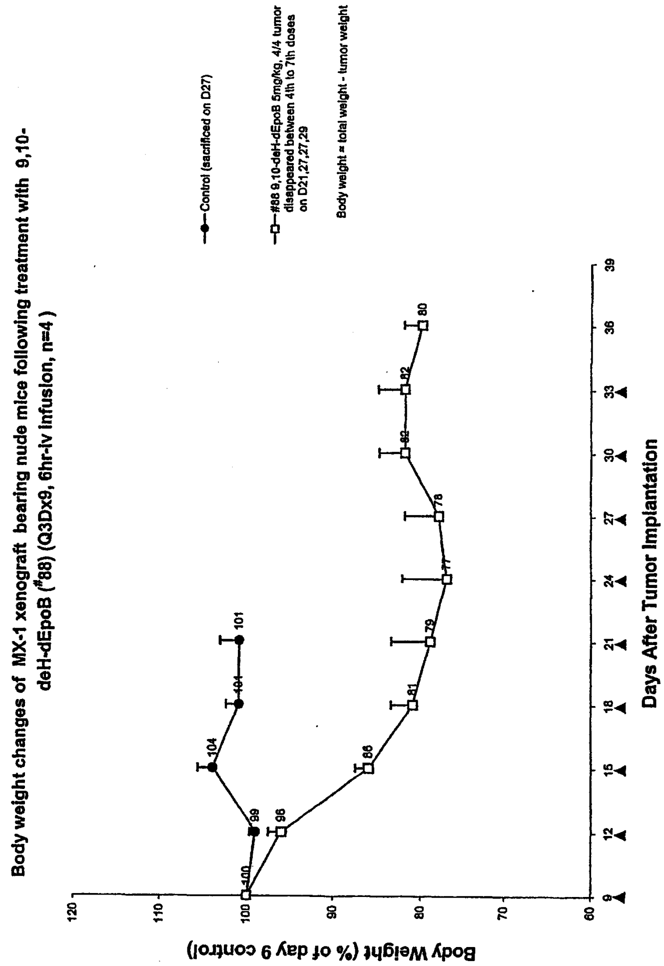
Table 1: Potency of epothilones against tumor cell growth *in vitro*[a] and the rela... therapeutic index[b]

Compound	IC$_{50}$ (μM) for: Human T-cell Lymphoblastic Leukemia Sublines: CCRF-CEM	CCRF-CEM/VBL	CCRF-CEM/Taxol	Human Lung Carcinoma A549	Human Colon Carcinoma HCT-116	Relative Therapeutic Index against Mice Xenograft at MTD[d]
dEpoB	0.0056 ±0.0028	0.016 ±0.003 [2.9x][c]	0.0085 ±0.0055 [1.5x]	0.0039 ±0.0004	0.0068 ±0.0032	++++
dEpoF	0.0015 ±0.0001	0.055 ±0.09 [36x]	0.0066 ±0.0031 [4.4x]	0.012 ±0.004	0.0034 ±0,0006	++++
EpoB	0.00053 ±0.00017	0.0032 ±0.0012 [6.05x]	0.0011 ±0.00008 [2.1x]	0.0008 ±0.0005	0.00038 ±0.00001	+++
Aza-EpoB	0.0024 ±0.0003	2.08 [1423x] ±0.92 [867x]	0.103 ±0.068 [43x]	0.0040 ±0.0035	0.0014 ±0.00009	++
deH-dEpoB	0.0009 ±0.0004	0.0042 ±0.0022 [4.7x]	0.0012 ±0.0006 [1.3x]	0.00089 ±0.00064	0.00094 ±0.00055	++++
deH-dEpoF	0.00051 ±0.00009	0.021 ±0.010 [41x]	0.0017 ±0.0010 [3.3x]	0.00091 ±0.00006	0.00056 ±0.00006	+++
deH-EpoB	0.00023 ±0.00002	0.00096 ±0.00064 [4.2x]	0.00041 ±0.00001 [1.8x]	0.00026 ±0.00004	0.00014 0.00001	++++
F$_3$-deH-dEpoB	0.0032 ±0.0003	0.023 ±0.002 [7.2x]	0.0047 ±0.0010 [1.5x]	0.0037 ±0.0024	0.0056 ±0.0010	+++++
F$_3$-deH-dEpoF	0.00089	0.038 [43x]	0.0058 [6.5x]			
F$_3$-dEpoB	0.0093 ±0.0052	0.085 ±0.005 [9.1x]	0.018 ±0.001 [1.9x]	0.015 ±0.004	0.012 ±0.001	ND[e]
Paclitaxel	0.0018 ±0.0005	3.22 ±0.92 [1789x]	0.079 ±0.029 [43.9x]	0.0029 ±0.0003	0.0026 ±0.0009	++++
Vinblastine	0.00054 ±0.00009	0.389 ±0.074 [720x]	0.0196 ±0.0111 [36.3x]	0.0099 ±0.0018	0.0087 ±0,0007	++++

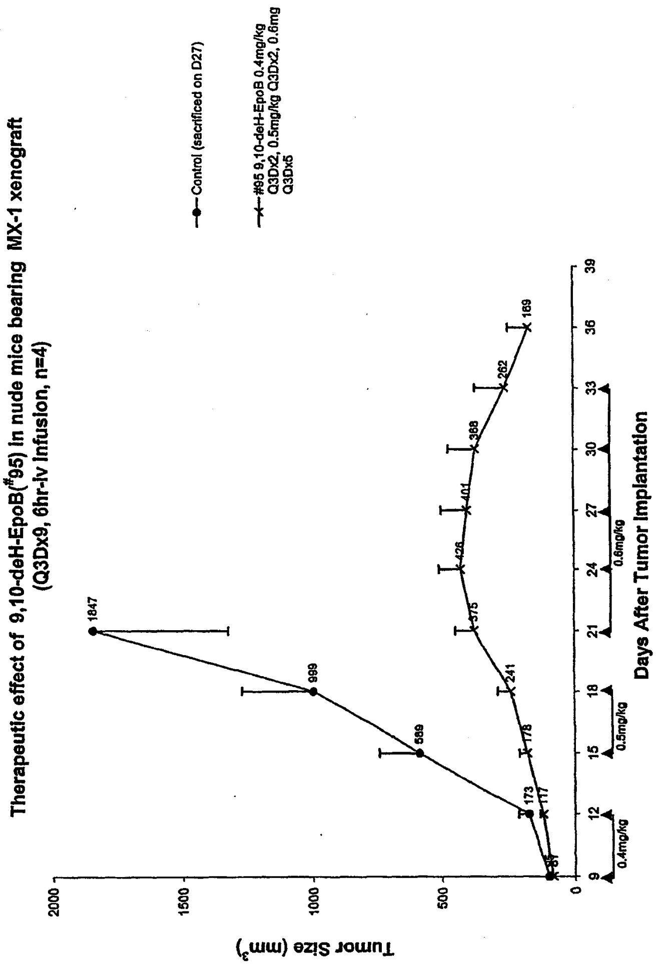
도면53



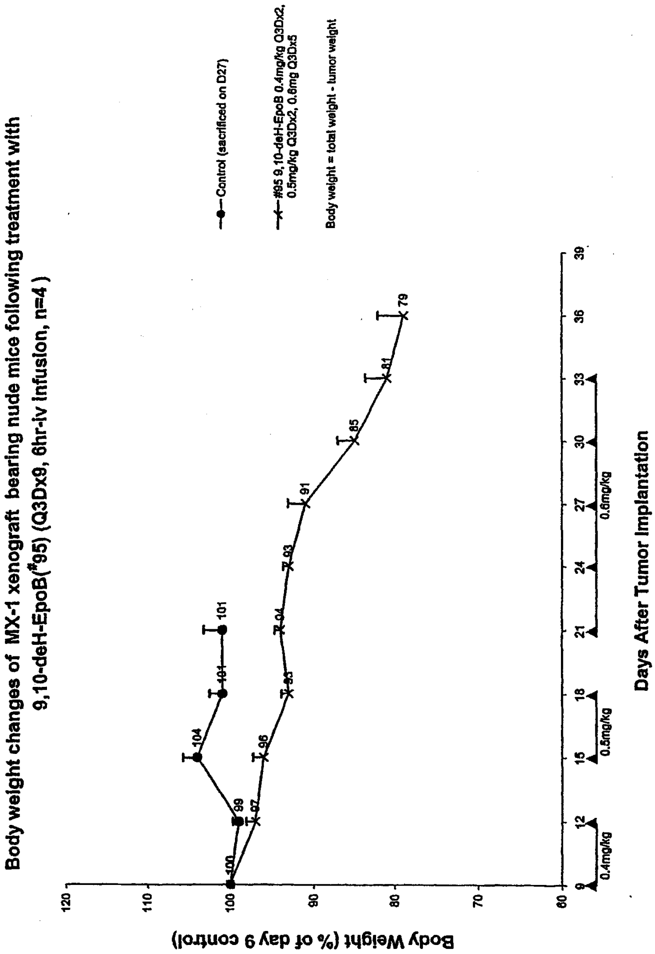
도면54


Body weight changes of MX-1 xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-deH-dEpoB (#88) (Q3Dx9, 6hr-iv infusion, n=4)
Control (sacrificed on D27)
#88 9,10-deH-dEpoB 5mg/kg, 4/4 tumor disappeared between 4th to 7th doses on D21,27,27,29
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 9 control)
Days After Tumor Implantation

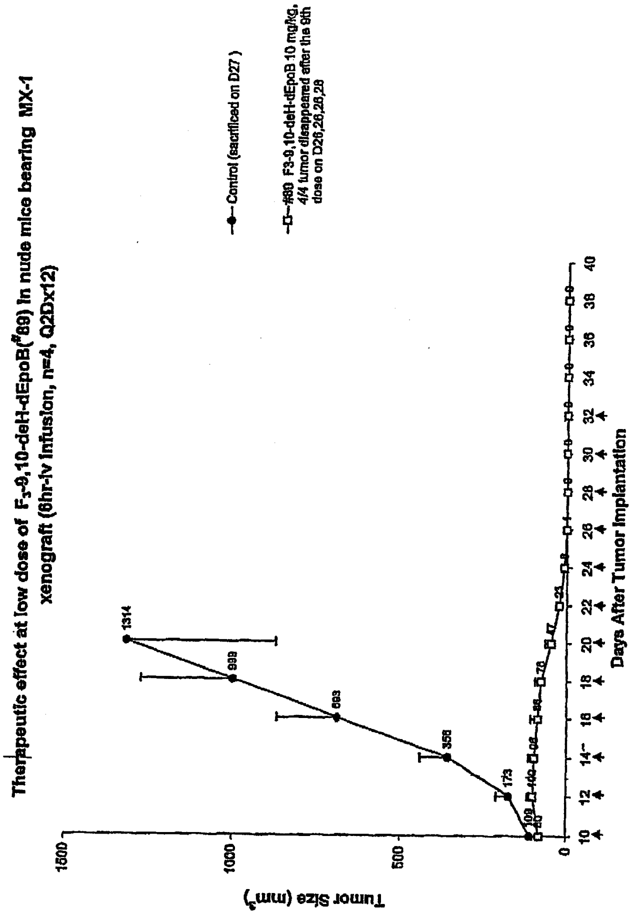
도면55


Therapeutic effect of 9,10-deH-EpoB(#95) in nude mice bearing MX-1 xenograft
(Q3Dx9, 6hr-iv infusion, n=4)
Control (sacrificed on D27)
#95 9,10-deH-EpoB 0.4mg/kg Q3Dx2, 0.5mg/kg Q3Dx2, 0.6mg Q3Dx5
Tumor Size (mm³)
2000
1500
1000
500
0
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
39
0.4mg/kg
0.5mg/kg
0.6mg/kg
Days After Tumor Implantation
1847
999
589
173
117
178
241
375
426
401
368
262
169

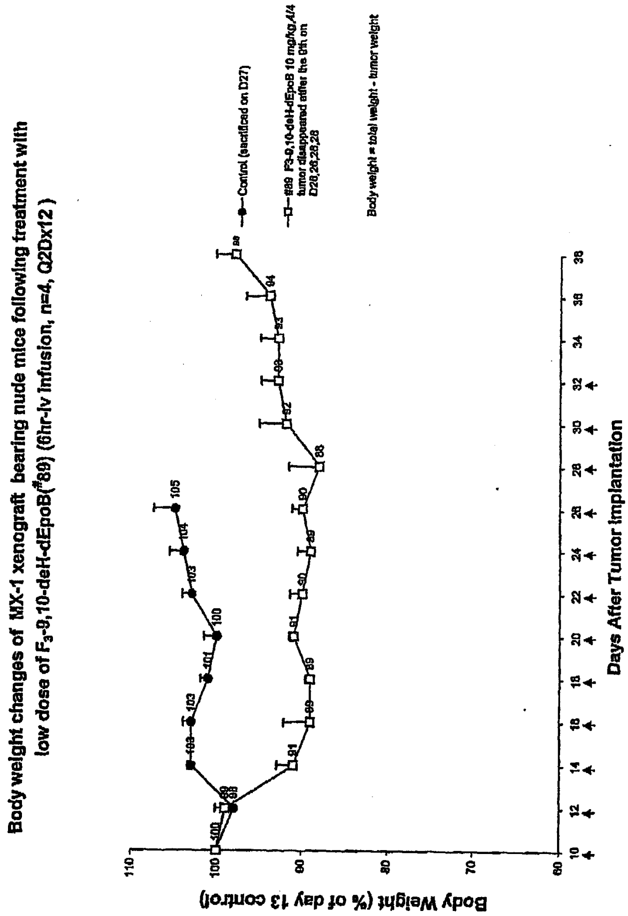
도면56


Body weight changes of MX-1 xenograft bearing nude mice following treatment with 9,10-deH-EpoB(#95) (Q3Dx9, 6hr-iv infusion, n=4)
Control (sacrificed on D27)
#95 9,10-deH-EpoB 0.4mg/kg Q3Dx2, 0.5mg/kg Q3Dx2, 0.6mg Q3Dx5
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 9 control)
Days After Tumor Implantation
0.4mg/kg
0.5mg/kg
0.6mg/kg

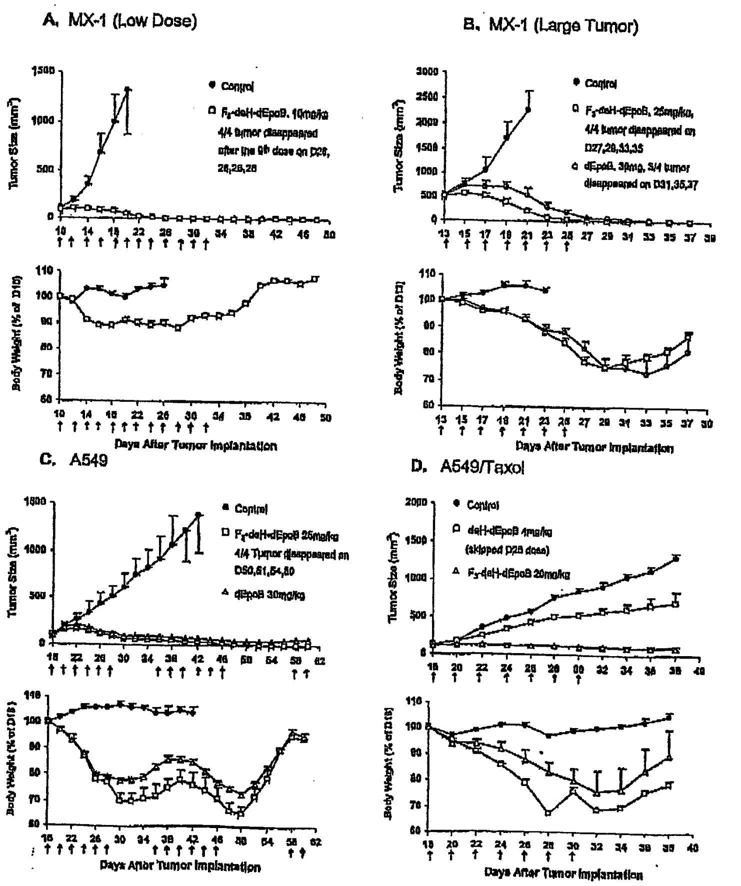
도면57


Therapeutic effect at low dose of F3-9,10-deH-dEpoB(#89) in nude mice bearing MX-1 xenograft (6hr-iv infusion, n=4, Q2Dx12)
Control (sacrificed on D27)
#89 F3-9,10-deH-dEpoB 10 mg/kg, 4/4 tumor disappeared after the 9th dose on D26,26,28,28
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation

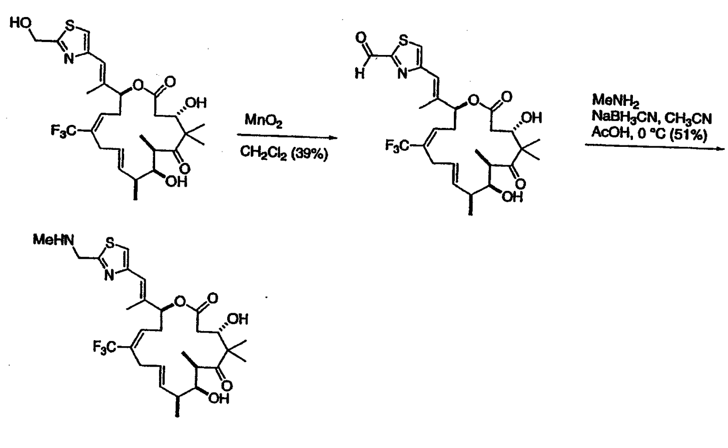
도면58


Body weight changes of MX-1 xenograft bearing nude mice following treatment with low dose of F3-9,10-deH-dEpoB(#89) (6hr-iv infusion, n=4, Q2Dx12)
Body Weight (% of day 13 control)
Days After Tumor Implantation
Control (sacrificed on D27)
Body weight = total weight - tumor weight

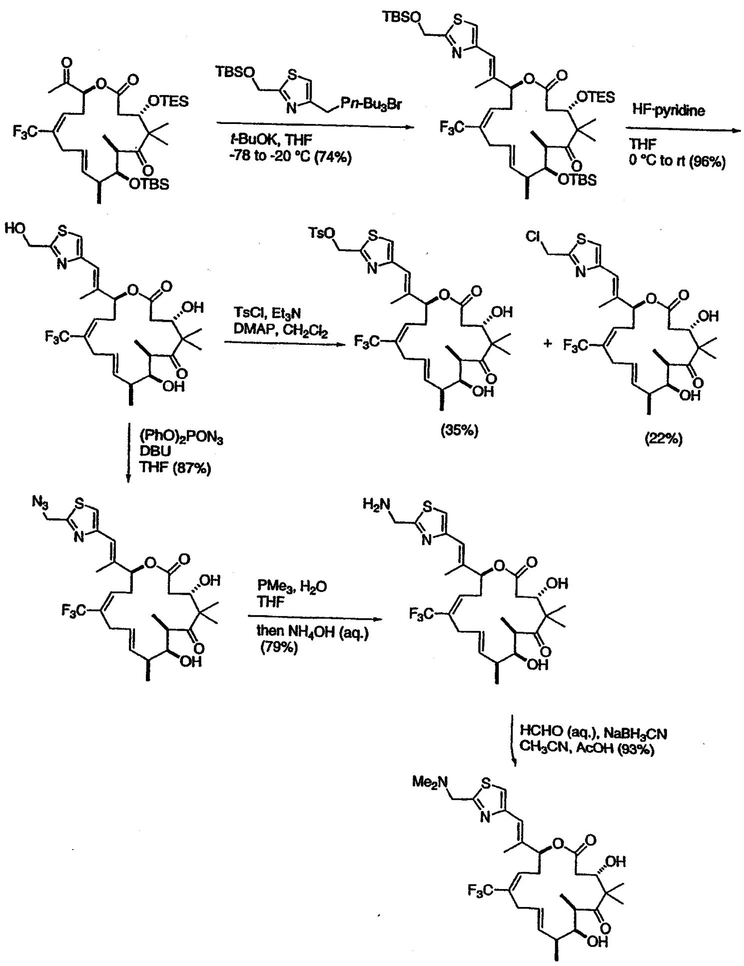
도면59


A. MX-1 (Low Dose)
B. MX-1 (Large Tumor)
C. A549
D. A549/Taxol
Tumor Size (mm³)
Body Weight (% of D15)
Days After Tumor Implantation
Control

도면60a


MnO2
CH2Cl2 (39%)
MeNH2
NaBH3CN, CH3CN
AcOH, 0 °C (51%)

도면60b

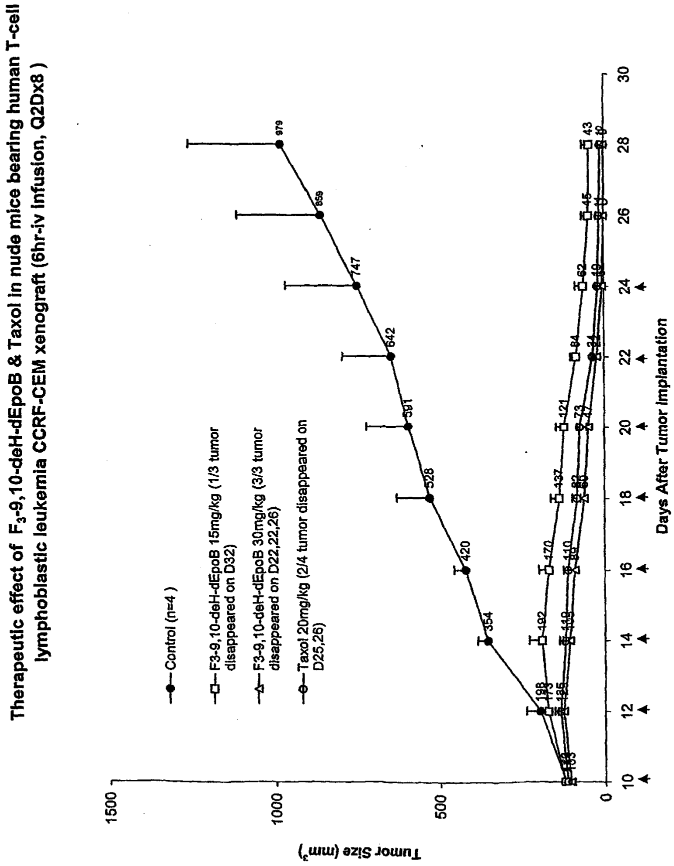


도면61

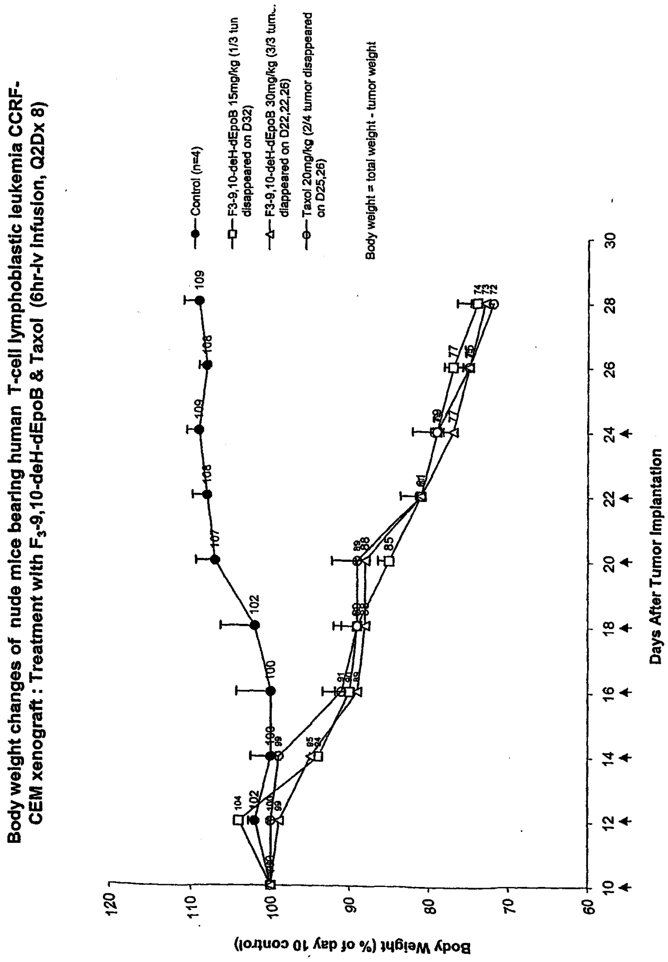
In Vitro Potency C-21 Modified Epothilones

Compound	IC_{50} (μM)		
	CCRF-CEM	CCRF-CEM/VBL	CCRF-CEM/Taxol
dEpoB	0.0056 ±0.0028	0.016 ±0.003 [2.9x]	0.0085 ±0.0055 [1.5x]
21-OH-dEpoB (dEpoF)	0.0015 ±0.0001	0.055 ±0.09[36x]	0.0066 ±0.0031[4.4x]
21-OH-9,10-deH-dEpoB	0.00051 ±0.00009	0.021 ±0.010 [41x]	0.0017 ±0.0010 [3.3x]
21-OH-9,10-deH-26-F_3-dEpoB	0.0013 ±0.0003	0.060 ±0.020 [46x]	0.0065 [6.5x] ±0.0007 [5x]
21-NH_2-F_3-deH-dEpoB	0.0025 ±0.0002	0.163 [65.2x]	0.039 [15.6x]
21-$(CH_3)_2$-N-F_3-deH-dEpoB	0.018	1.70 [94.4x]	0.501 [27.8x]
21-CH_3NH-F_3-deH-dEpoB	0.020	3.06 [153x]	0.582 [29.1x]
21-Cl-F_3-deH-dEpoB	0.0057 ±0.0006	0.049 [8.6x]	0.017 [3.0x]

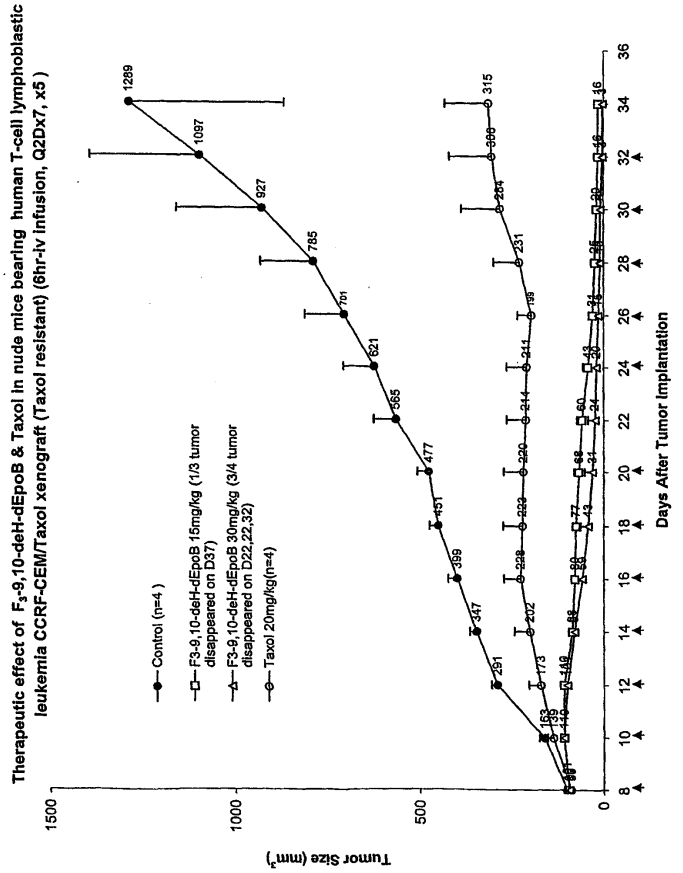
도면62


Therapeutic effect of F3-9,10-deH-dEpoB & Taxol in nude mice bearing human T-cell lymphoblastic leukemia CCRF-CEM xenograft (6hr-iv infusion, Q2Dx8)
Control (n=4)
F3-9,10-deH-dEpoB 15mg/kg (1/3 tumor disappeared on D32)
F3-9,10-deH-dEpoB 30mg/kg (3/3 tumor disappeared on D22,22,26)
Taxol 20mg/kg (2/4 tumor disappeared on D25,26)
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation

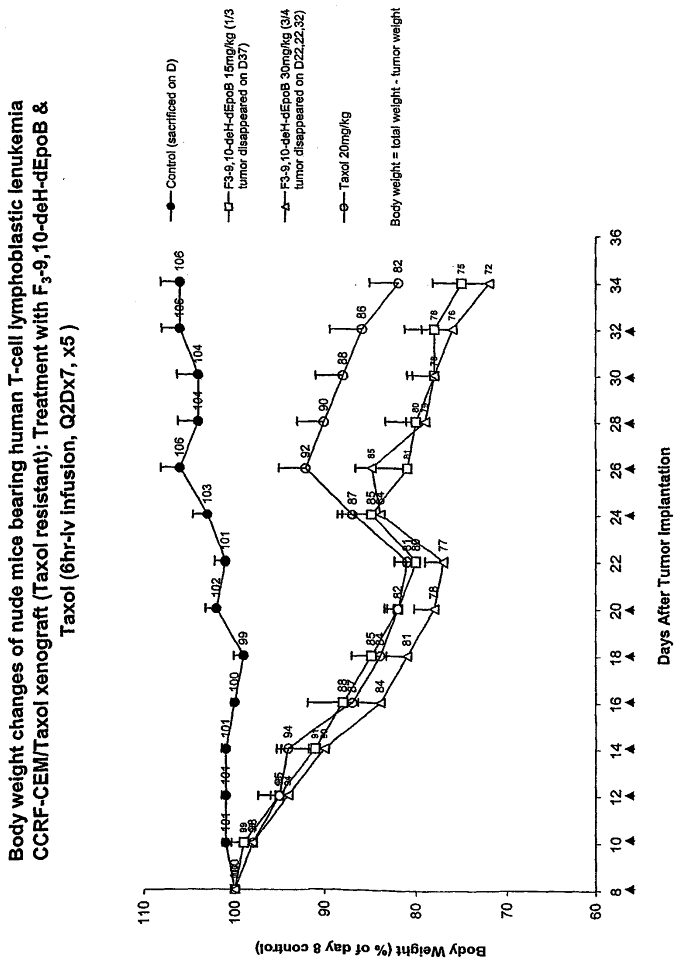
도면63


Body weight changes of nude mice bearing human T-cell lymphoblastic leukemia CCRF-CEM xenograft : Treatment with F_3-9,10-deH-dEpoB & Taxol (6hr-iv Infusion, Q2Dx 8)
Control (n=4)
F3-9,10-deH-dEpoB 15mg/kg (1/3 tun disappeared on D32)
F3-9,10-deH-dEpoB 30mg/kg (3/3 tum... diappeared on D22,22,26)
Taxol 20mg/kg (2/4 tumor disappeared on D25,26)
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 10 control)
Days After Tumor Implantation

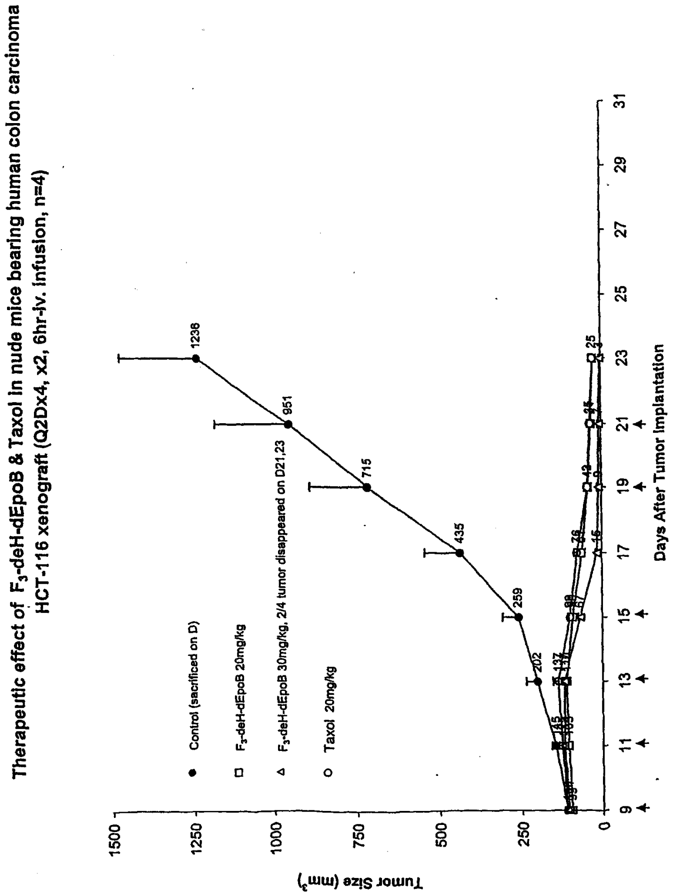
도면64


Therapeutic effect of F3-9,10-deH-dEpoB & Taxol in nude mice bearing human T-cell lymphoblastic leukemia CCRF-CEM/Taxol xenograft (Taxol resistant) (6hr-iv infusion, Q2Dx7, x5)
Control (n=4)
F3-9,10-deH-dEpoB 15mg/kg (1/3 tumor disappeared on D37)
F3-9,10-deH-dEpoB 30mg/kg (3/4 tumor disappeared on D22,22,32)
Taxol 20mg/kg(n=4)
Tumor Size (mm3)
Days After Tumor Implantation

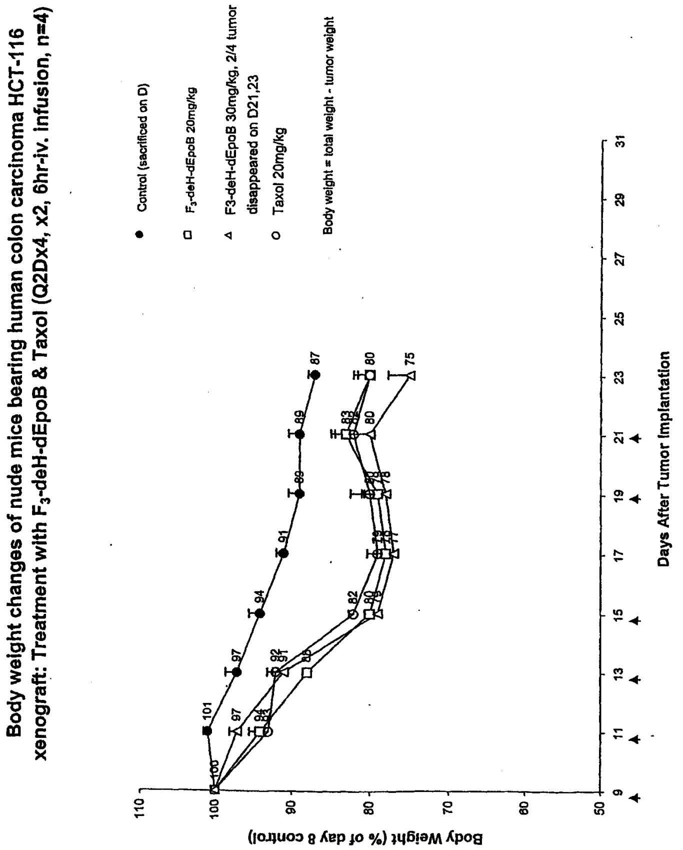
도면65


Body weight changes of nude mice bearing human T-cell lymphoblastic lenukemia CCRF-CEM/Taxol xenograft (Taxol resistant): Treatment with F3-9,10-deH-dEpoB & Taxol (6hr-iv infusion, Q2Dx7, x5)
Control (sacrificed on D)
F3-9,10-deH-dEpoB 15mg/kg (1/3 tumor disappeared on D37)
F3-9,10-deH-dEpoB 30mg/kg (3/4 tumor disappeared on D22,22,32)
Taxol 20mg/kg
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 8 control)
Days After Tumor Implantation

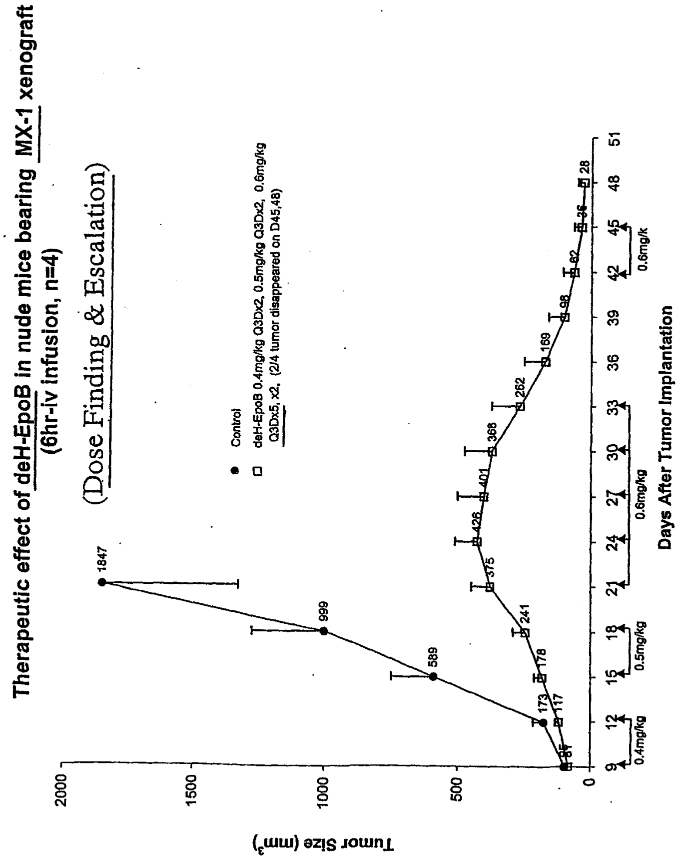
도면66


Therapeutic effect of F_3-deH-dEpoB & Taxol in nude mice bearing human colon carcinoma
HCT-116 xenograft (Q2Dx4, x2, 6hr-iv. infusion, n=4)
Control (sacrificed on D)
F_3-deH-dEpoB 20mg/kg
F_3-deH-dEpoB 30mg/kg, 2/4 tumor disappeared on D21,23
Taxol 20mg/kg
Tumor Size (mm^3)
Days After Tumor Implantation
1500
1250
1000
750
500
250
0
9
11
13
15
17
19
21
23
25
27
29
31
1238
951
715
435
259
202

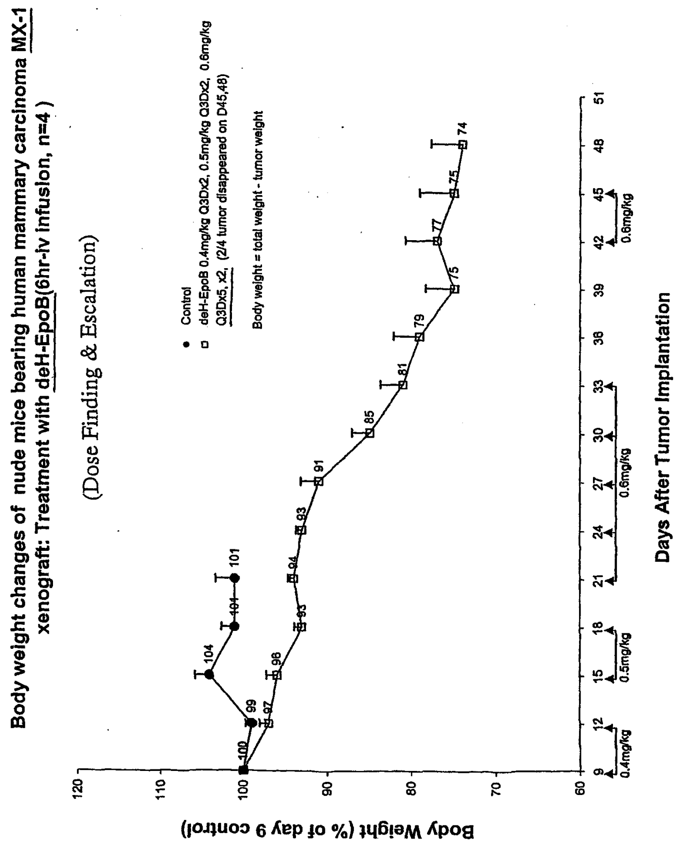
도면67


Body weight changes of nude mice bearing human colon carcinoma HCT-116 xenograft: Treatment with F3-deH-dEpoB & Taxol (Q2Dx4, x2, 6hr-iv. infusion, n=4)
Control (sacrificed on D)
F3-deH-dEpoB 20mg/kg
F3-deH-dEpoB 30mg/kg, 2/4 tumor disappeared on D21,23
Taxol 20mg/kg
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 8 control)
Days After Tumor Implantation

도면68

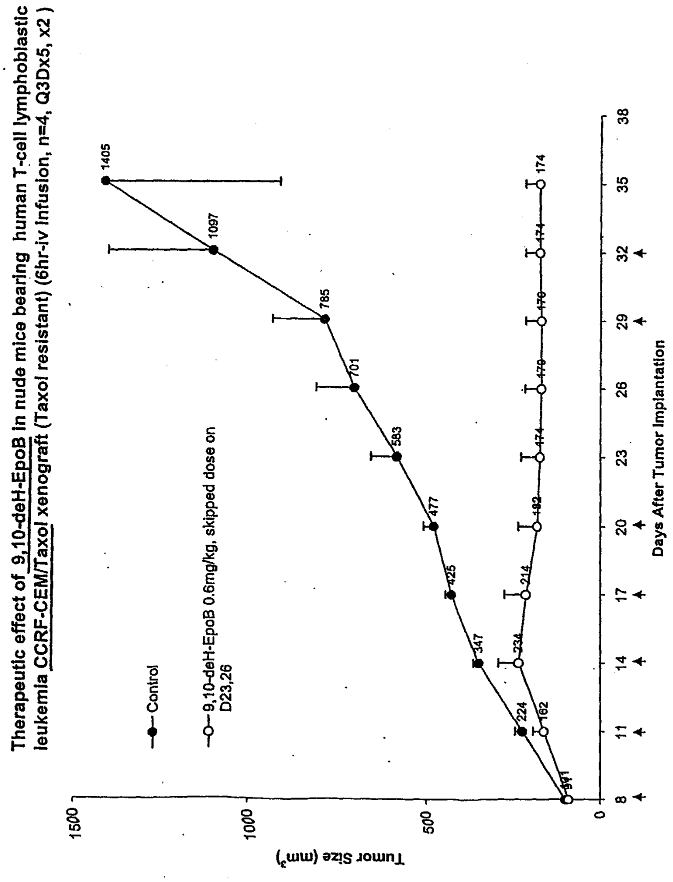

Therapeutic effect of deH-EpoB in nude mice bearing MX-1 xenograft
(6hr-iv infusion, n=4)
(Dose Finding & Escalation)
Control
deH-EpoB 0.4mg/kg Q3Dx2, 0.5mg/kg Q3Dx2, 0.6mg/kg Q3Dx5, x2, (2/4 tumor disappeared on D45,48)
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation
0.4mg/kg
0.5mg/kg
0.6mg/kg
0.6mg/k

도면69



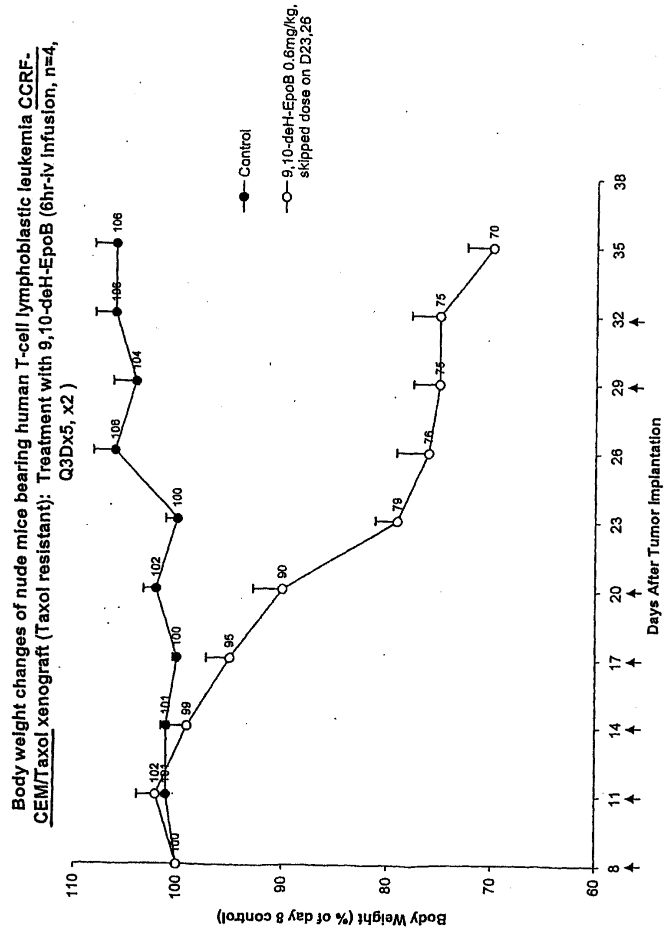
Body weight changes of nude mice bearing human mammary carcinoma MX-1 xenograft: Treatment with deH-EpoB(6hr-iv infusion, n=4)
(Dose Finding & Escalation)
Control
deH-EpoB 0.4mg/kg Q3Dx2, 0.5mg/kg Q3Dx2, 0.6mg/kg Q3Dx5, x2, (2/4 tumor disappeared on D45,48)
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 9 control)
Days After Tumor Implantation
0.4mg/kg
0.5mg/kg
0.6mg/kg
0.6mg/kg

도면70



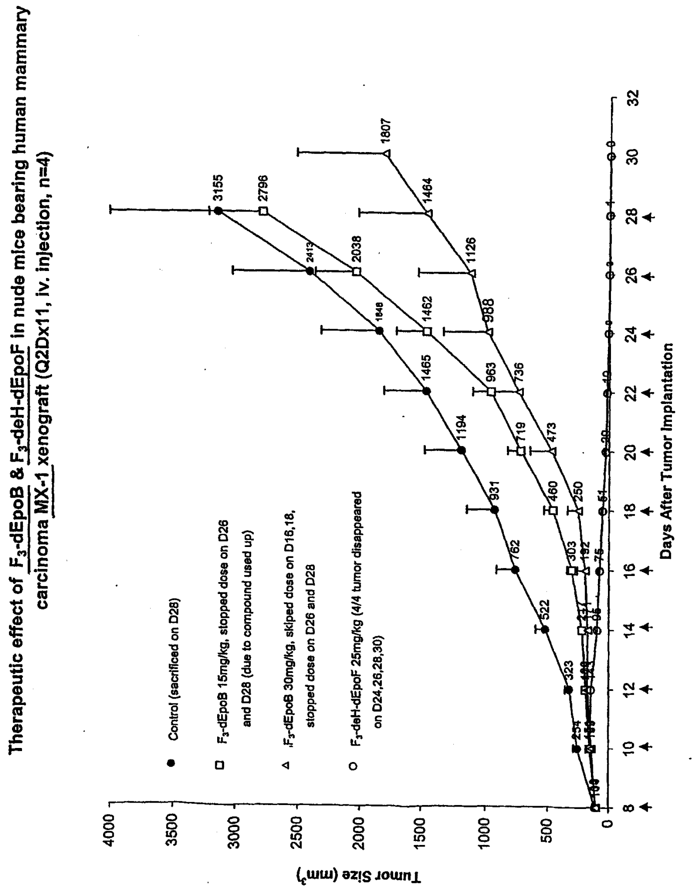
Therapeutic effect of 9,10-deH-EpoB in nude mice bearing human T-cell lymphoblastic leukemia CCRF-CEM/Taxol xenograft (Taxol resistant) (6hr-iv infusion, n=4, Q3Dx5, x2)
Control
9,10-deH-EpoB 0.6mg/kg, skipped dose on D23,26
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation

도면71

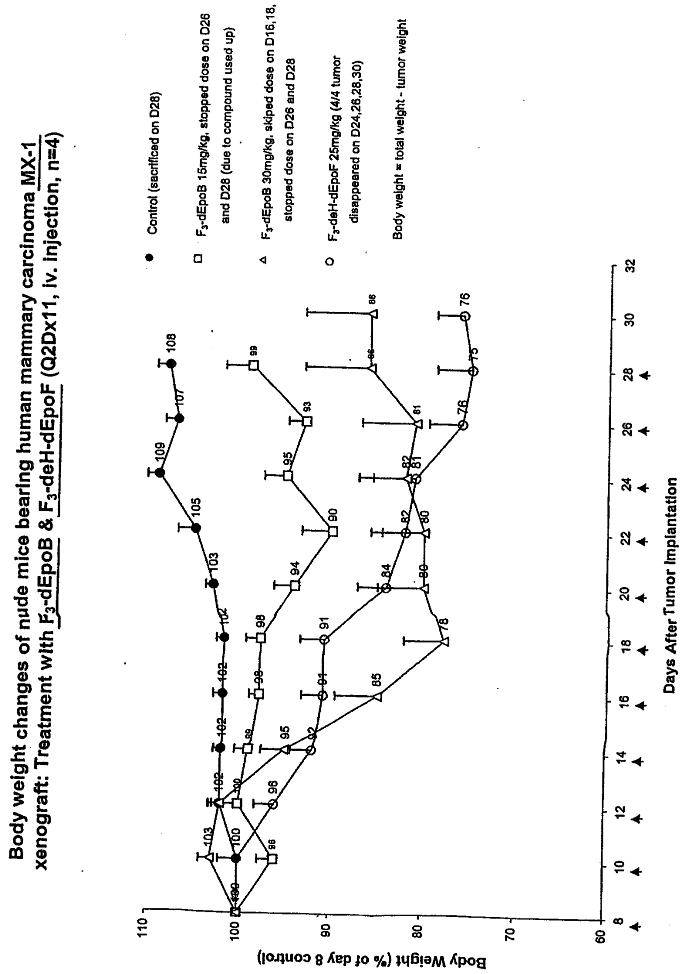


Body weight changes of nude mice bearing human T-cell lymphoblastic leukemia CCRF-CEM/Taxol xenograft (Taxol resistant): Treatment with 9,10-deH-EpoB (6hr-iv infusion, n=4, Q3Dx5, x2)
Control
9,10-deH-EpoB 0.6mg/kg, skipped dose on D23,26
Body Weight (% of day 8 control)
Days After Tumor Implantation

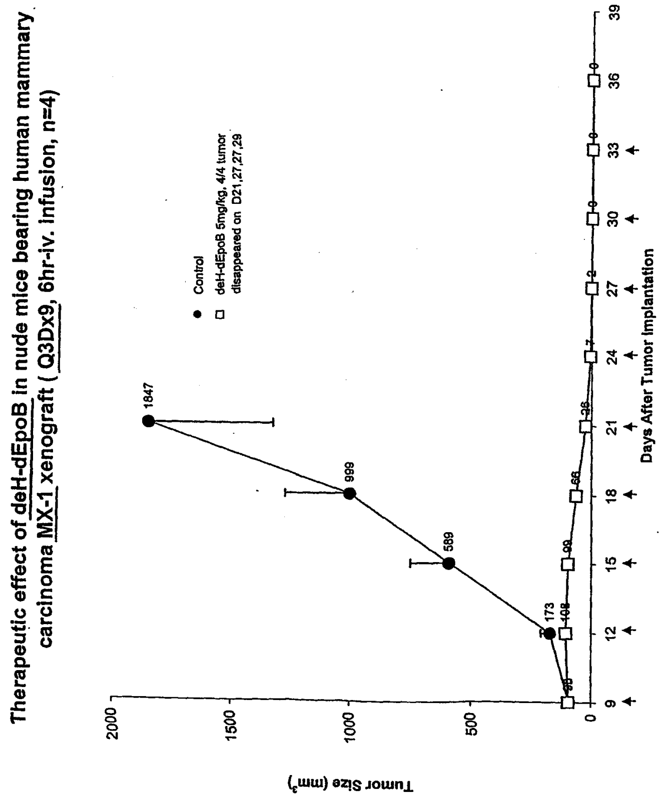
도면72


Therapeutic effect of F3-dEpoB & F3-deH-dEpoF in nude mice bearing human mammary carcinoma MX-1 xenograft (Q2Dx11, iv. injection, n=4)
Control (sacrificed on D28)
F3-dEpoB 15mg/kg, stopped dose on D26 and D28 (due to compound used up)
F3-dEpoB 30mg/kg, skiped dose on D16,18, stopped dose on D26 and D28
F3-deH-dEpoF 25mg/kg (4/4 tumor disappeared on D24,26,28,30)
Tumor Size (mm³)
Days After Tumor Implantation

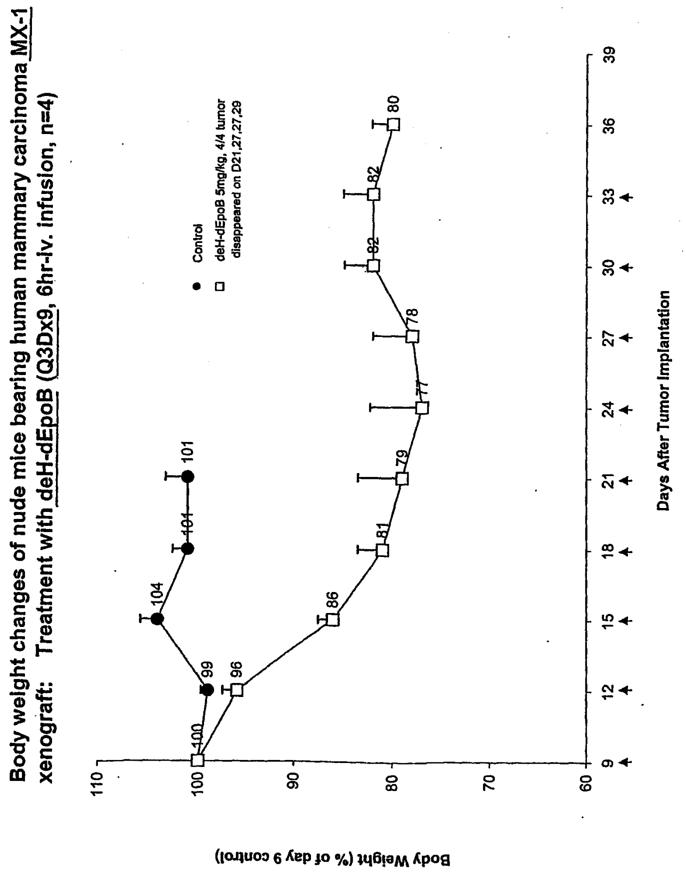
도면73


Body weight changes of nude mice bearing human mammary carcinoma MX-1
xenograft: Treatment with F3-dEpoB & F3-deH-dEpoF (Q2Dx11, iv. injection, n=4)
Control (sacrificed on D28)
F3-dEpoB 15mg/kg, stopped dose on D26 and D28 (due to compound used up)
F3-dEpoB 30mg/kg, skiped dose on D16,18, stopped dose on D26 and D28
F3-deH-dEpoF 25mg/kg (4/4 tumor disappeared on D24,26,28,30)
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 8 control)
Days After Tumor Implantation

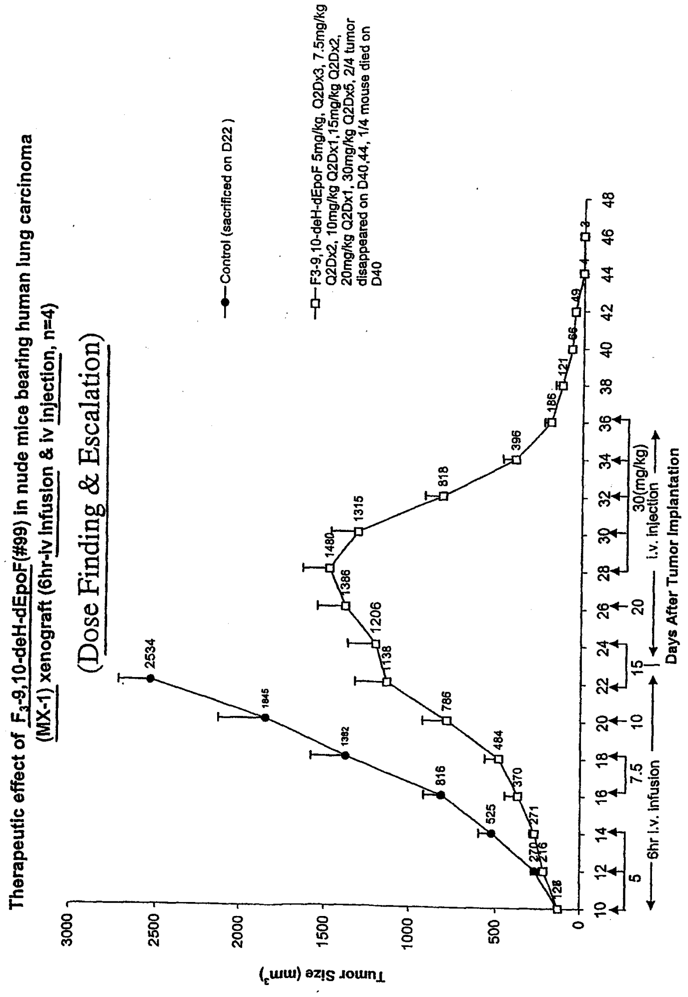
도면74


Therapeutic effect of deH-dEpoB in nude mice bearing human mammary carcinoma MX-1 xenograft (Q3Dx9, 6hr-iv. infusion, n=4)
Control
deH-dEpoB 5mg/kg, 4/4 tumor disappeared on D21,27,27,29
Tumor Size (mm3)
Days After Tumor Implantation

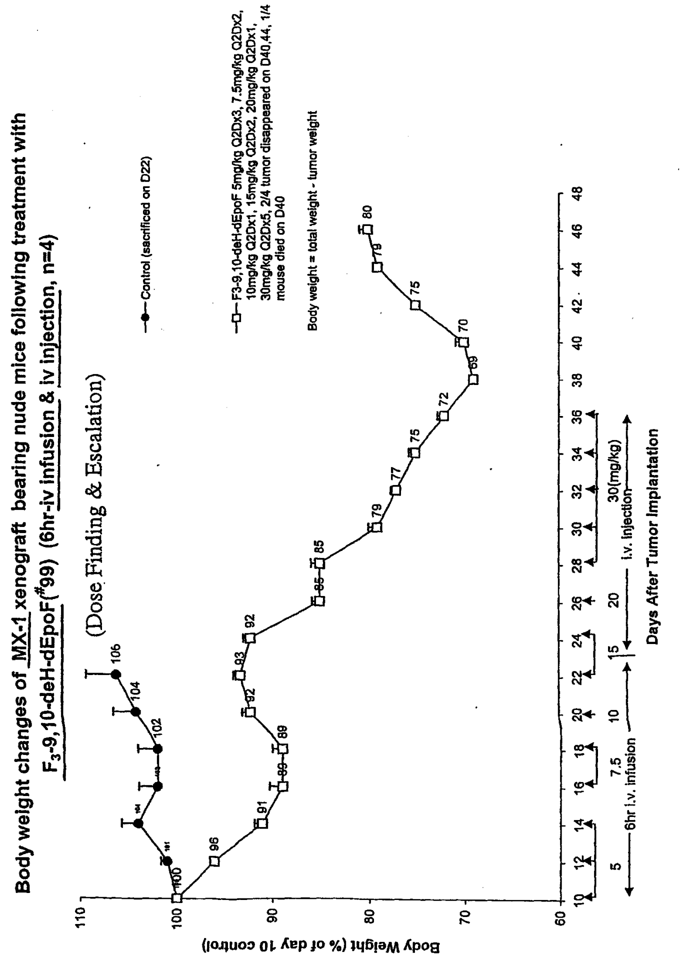
도면75


Body weight changes of nude mice bearing human mammary carcinoma MX-1
xenograft: Treatment with deH-dEpoB (Q3Dx9, 6hr-iv. infusion, n=4)
Control
deH-dEpoB 5mg/kg, 4/4 tumor
disappeared on D21,27,27,29
Body Weight (% of day 9 control)
Days After Tumor Implantation
110
100
90
80
70
60
9
12
15
18
21
24
27
30
33
36
39
100
99
104
101
101
96
86
81
79
77
78
82
82
80

도면76


Therapeutic effect of F3-9,10-deH-dEpoF(#99) in nude mice bearing human lung carcinoma (MX-1) xenograft (6hr-iv infusion & iv injection, n=4)
(Dose Finding & Escalation)
Control (sacrificed on D22)
F3-9,10-deH-dEpoF 5mg/kg, Q2Dx3, 7.5mg/kg Q2Dx2, 10mg/kg Q2Dx1,15mg/kg Q2Dx2, 20mg/kg Q2Dx1, 30mg/kg Q2Dx5, 2/4 tumor disappeared on D40,44, 1/4 mouse died on D40
Tumor Size (mm³)
6hr i.v. infusion
i.v. injection
30(mg/kg)
Days After Tumor Implantation

도면77


Body weight changes of MX-1 xenograft bearing nude mice following treatment with F3-9,10-deH-dEpoF(#99) (6hr-iv infusion & iv injection, n=4)
(Dose Finding & Escalation)
Control (sacrificed on D22)
F3-9,10-deH-dEpoF 5mg/kg Q2Dx3, 7.5mg/kg Q2Dx2, 10mg/kg Q2Dx1, 15mg/kg Q2Dx2, 20mg/kg Q2Dx1, 30mg/kg Q2Dx5, 2/4 tumor disappeared on D40,44, 1/4 mouse died on D40
Body weight = total weight - tumor weight
Body Weight (% of day 10 control)
Days After Tumor Implantation
6hr i.v. infusion
i.v. injection
30(mg/kg)