



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0088718
(43) 공개일자 2023년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/32 (2006.01) A61K 31/365 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 307/32 (2013.01)
A61K 31/365 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7012737
(22) 출원일자(국제) 2021년09월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년04월13일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/075104
(87) 국제공개번호 WO 2022/053679
국제공개일자 2022년03월17일
(30) 우선권주장
20382804.1 2020년09월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

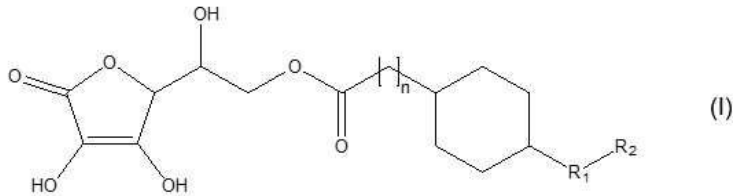
(71) 출원인
시헤네리스 파르마코스메틱스 에스.엘레.
스페인 08006 바르셀로나 카레르 투셋 34
(72) 발명자
로요 바르게스, 테레사
스페인 08006 바르셀로나 카레르 투셋 34
폴 디옴, 야가마레
스페인 36208 비고 루아 카밀로 호세 셀라 3 피5
에이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 항중양 아스코르브산 에스테르

(57) 요약

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 입체 이성질체 또는 입체 이성질체의 혼합물을 제공하며, 이때 n 은 0 내지 10의 정수이고; R_1 은 CH_2 , O, NH 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼이고; R_2 는 (C_3-C_{15}) 알킬 라디칼이다. 또한 화학식 (I)의 화합물, 및 상기 화합물, 및 약제학적 조성물을 포함하고 의약품으로서 사용, 특히 체장암과 같은 신생물성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

고메즈 파치오스, 마리아 제네로사 데 로스 안젤레스

스페인 36208 비고 루아 카밀로 호세 셀라 3 피5
에이

산탈라 가르시아, 휴고

스페인 36210 비고 아브다 발라이도스 39 피6 비

가리도 페르난데스, 파티마

스페인 36318 비고 루아 베세레이라 112 피1

쿠르즈, 구이도

스페인 08950 에스플루게스 데 요브레가트 카레르
루이스 도메네크 이 몬타네르 6 이에스씨 5 피소
3에이

루비에스 로요, 마리아

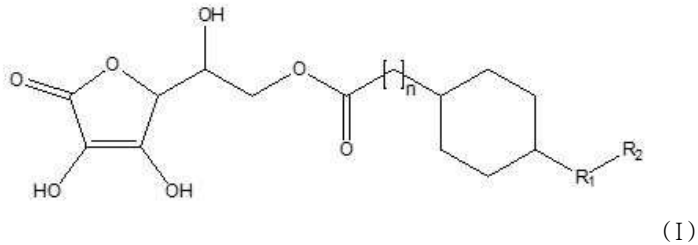
스페인 08006 바르셀로나 카레르 투셋 34

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 입체 이성질체 또는 입체 이성질체의 혼합물:



위의 화학식 (I)에서,

n 은 0 내지 10의 정수이고,

R_1 은 CH_2 , O, NH 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼(biradical)이고;

R_2 는 (C_3 - C_{15})알킬 라디칼이다.

청구항 2

제1항에 있어서, n 은 1 내지 5인 것인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, n 은 2인 것인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 CH_2 또는 O인 것인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 (C_4 - C_9)알킬인 것인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 (C_5)알킬인 것인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

n 은 2;

R₁은 CH₂; 및

R₂는 (C₆)알킬인 것인, 화합물

청구항 8

적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물을 치료상 유효한 양으로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

의약품으로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 제8항에 정의된 약제학적 조성물.

청구항 10

신생물성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 제8항에 정의된 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 신생물성 질환은 췌장암, 흑색종, 결장암, 위암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

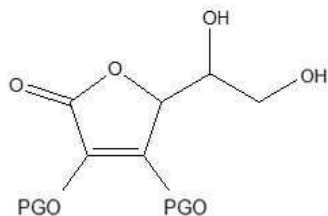
청구항 12

제11항에 있어서, 상기 신생물성 질환은 췌장암인 것인, 화합물 또는 약제학적 조성물.

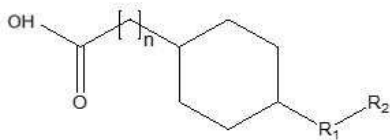
청구항 13

제1항에서 정의된 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법으로서, 하기 a) 및 b)단계를 포함하는 방법:

- a) 하기 화학식 (II) 화합물을 하기 화학식 (III) 화합물과의 에스테르화 반응을 수행하는 단계;
- b) a)단계로부터 생성된 화합물을 탈보호하는 단계.



(II)



(III)

위의 화학식 (II) 및 (III)에서,

n은 0 내지 10의 정수이고;

R₁은 CH₂, O, NH 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼이며;

R₂는 (C₃-C₁₅)알킬 라디칼이고; 및

PG는 하이드록실 보호기이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련된 출원 데이터

[0002] 본 출원은 2020년 9월 14일에 출원된 유럽 특허 출원 EP20382804에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 항신생물성 화합물 분야, 특히 항종양 아스코르브산 에스테르(ascorbic acid ester) 및 상기 에스테르를 포함하는 항종양 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암의 예방적 또는 요법적 치료를 위한 상기 에스테르 및 상기 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 암은 신체의 다른 부분으로 침입하거나 퍼질 가능성이 있는 비정상적인 세포 성장을 수반하는 질병 군이다. 현재 많은 일반적인 암 유형의 치료를 위한 효과적인 선택지는 거의 없다. 특정 개인에 대한 치료 과정은, 진단, 질병이 진행된 단계 및 환자의 연령, 성별 및 일반 건강과 같은 요인에 따라 다르다. 암 치료의 가장 일반적인 선택지는 수술, 방사선 요법 및 화학요법이다. 이러한 각 요법은 효능의 정도가 다양하며 여러 가지 부작용을 동반한다. 이러한 부작용은, 전통적인 화학요법에 대해 이미 개시된 다중약물내성(multidrug resistance)과 함께, 새로운 항암제 또는 요법적 접근법에 대한 긴급한 요구를 유발해왔다.

[0006] 특히 치명적인 암 유형 중 하나는 췌장암이다. 이 유형의 암은, 췌관의 세포에서 주로 발생하는 췌장의 악성 성장이다. 이 질병은 9번째로 흔한 암의 형태이지만, 남성과 여성에서 각각 암 사망의 4번째 및 5번째 주요 원인이다. 췌장암은 대부분 항상 치명적이며, 5년 생존율은 3% 미만이다.

[0007] 췌장암에 사용할 수 있는 현재의 치료 절차는, 치유나 생존 기간의 실질적 개선으로 이어지지 않았다. 수술적 절제는 생존의 기회를 제공하는 유일한 방식이었다. 그러나 종양 부하가 크기 때문에 환자의 10~25%만이 "근치적 절제술" 대상이 된다. 수술적 치료를 받는 환자의 경우, 5년 생존율은 여전히 낮고 평균 약 10%에 불과하다. 그러므로, 췌장암은 효율적인 요법 개발의 필요성이 높은 암 종류 중 하나이다.

[0008] 잠재적인 항암제로 오랫동안 인식되어 온 분자 중 하나는, 비타민 C로도 알려진 아스코르브산이다. 그러나 아스코르브산은 생물학적 이용가능성이 매우 제한적이며, 일부 조건에서는 급성 옥살산 신병증을 유발하는 것으로 나타났다.

[0009] 아스코르빈산을 항암 분자로 사용하는 것에 대한 한계를 극복하기 위하여, 지난 몇 년 동안 아스코르빈산의 하이드록실기를 변형하여 많은 새로운 아스코르브산 유도체가 개발되어왔다. 그 중 아스코르빌 스테아레이트, 아스코르빌 팔미테이트 및 아스코르브산의 지방산 에스테르는, 친유성 성질과 세포막 및 혈액-뇌 장벽에 대한 용이한 통과로 인하여, 항암 화합물로서 상당한 관심을 끌었다.

[0010] 그러나 아스코르빌 지방산 에스테르는 높은 소수성으로 인해 몇 가지 단점이 있다. 특히, 환자에게 쉽게 투여될 수 있는 균질한 액체 조성물을 얻기 위하여, 이들을 취급하고 용해하는 것은 매우 어렵다.

[0011] 그러므로, 지금까지의 노력에도 불구하고, 취급이 용이하고 환자에게 투여하기 용이한 항종양 활성이 높은 화합물에 대한 요구가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 요약

[0013]

[0014] 본 발명자들은 암세포의 성장을 억제할 수 있는 다양한 아스코르브산 에스테르를 개발하였다.

[0015] 놀랍게도, 본 발명자들은 알킬 탄소 사슬에 부착된 사이클로알킬을 포함하는 기를 갖는 아스코르브산의 에스테르화로 인해, 잠재적인 암 억제 활성을 나타내고 적당한 정도의 소수성을 갖는 화합물이 생성된다는 것을 발견하였다.

[0016] 하기 실시예에 나타난 바와 같이, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 체장암 세포, 흑색종 세포, 결장암 세포 또는 위암 세포와 같은 다양한 기원의 암 세포의 성장을 억제하는 데 효과적이다. 명백하게, 본 발명의 화합물은 또한 전이성 세포주에 적용될 때 효과적이며, 이는 진행된 단계의 암을 치료할 수 있는 능력을 나타낸다.

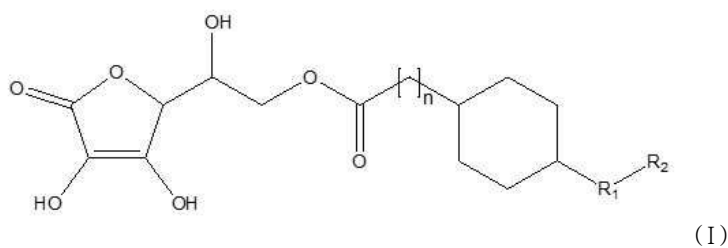
[0017] 본 발명의 화합물은 매우 특이적이어서 암 세포를 특이적으로 표적화할 수 있다. 즉, 화합물은 정상 세포와 암 세포를 구별할 수 있다. 현재 항암 요법의 대부분의 부작용이 항종양 화합물의 특이성이 부족하기 때문이므로, 이것은 암 치료 분야에서 큰 발전을 의미한다. 암세포에 대한 이러한 특이성은 또한 아래 제공된 실험 데이터를 설명하고, 이때 실험 데이터는 상기 화합물이 인간 원발성 세포에 투여될 때 상기 화합물의 무독성을 뒷받침한다(도 13 참조).

[0018] 이들 특성은 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 암 치료에 적합하게 만든다.

[0019] 중요하게도, 본 명세서에서 제공되는 화합물은, 알킬 탄소 사슬을 포함함에도 불구하고 용액 내 용해도 및 안정성을 촉진하는 적당한 소수성을 나타내며, 이는 이들의 제형화 및 임상에서의 사용을 크게 촉진한다.

[0020] 본 발명의 화합물의 물리화학적 특성 및 생물학적 활성의 조합은, 이를 체장 종양과 같이 아직 실질상 치료할 수 없는 종양의 치료에서 중요한 약제학적 대안으로 만든다.

[0021] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제공한다:



[0022]

[0023]

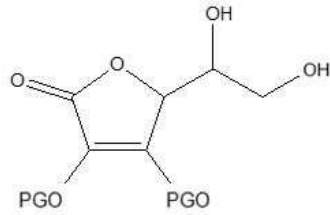
[0024] 위의 화학식(I)에서 n은 0 내지 10의 정수이고; R₁은 CH₂, O, NH 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 바이라디칼(biradical)이고; R₂는 (C₃-C₁₅)알킬 라디칼이다.

[0025] 제2 측면에서, 본 발명은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께, 제1 측면에서 기재된 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

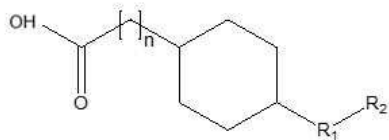
[0026] 제3 측면에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 제1 측면에서 정의된 화합물 또는 제2 측면에서 정의된 약제학적 조성물을 제공한다.

[0027] 제4 측면에서, 본 발명은 신생물성 질환(neoplastic disease)의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1 측면에서 정의된 화합물 또는 제2 측면에서 정의된 약제학적 조성물을 제공한다.

[0028] 제5 측면에서, 제1 측면에서 정의된 화학식(I)의 제조방법을 제공하고, 이때 방법은 a) 하기 화학식 (II)의 화합물을 하기 화학식 (III)의 화합물과의 에스테르화 반응을 수행하는 단계, 및 b) a)단계로부터 생성된 화합물을 탈보호하는 단계를 포함한다:



[0029] (II)



[0030] (III)

[0031] 위의 화학식 (II) 및 (III)에서, n은 0 내지 10의 정수이고; R₁은 CH₂, O, NH 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택되는 바이라디칼이며; R₂는 (C₃-C₁₅)알킬 라디칼이고; 및 PG는 하이드록실 보호기이다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 4가지 상이한 농도(왼쪽에서 첫 번째 기둥: 0.1mM; 왼쪽에서 두 번째 기둥: 0.2mM; 왼쪽에서 세 번째 기둥: 0.25mM; 왼쪽에서 네 번째 기둥: 0.3mM)에서, 모의 처리된(mock treated) 세포와 비교하여 IGR39 인간 원발성 흑색종 세포의 성장에 대해 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 나타내는 막대 다이어그램이다. y축은 처리 72시간 후의 세포 수를 100% 값으로 부여된 모의 처리된 세포 수의 백분율로 나타낸다. 화합물 I_a, I_b 및 I_c의 구조는 아래에 제공된다.

도 2는 모의 처리된 세포와 비교하여 IGR37 인간 전이성 흑색종 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 3은 모의 처리된 세포와 비교하여 MW115 인간 원발성 흑색종 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 4는 모의 처리된 세포와 비교하여 MW266.4 인간 전이성 흑색종 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 위의 도 1 기둥, 화합물 및 y축에 대한 설명은 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 5는 모의 처리된 세포와 비교하여 DLD1 인간 결장암 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 6은 모의 처리된 세포와 비교하여 SW480 인간 결장암 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 7은 모의 처리된 세포와 비교하여 HCT116 인간 결장암 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 8은 모의 처리된 세포와 비교하여 NUG-C4 인간 위암 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 9는 모의 처리된 세포와 비교하여 COL0668 인간 폐암 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 10은 모의 처리된 세포와 비교하여 BXPC3 인간 췌장암 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 나타내는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 11은 모의 처리된 세포와 비교하여 CAPAN2 인간 췌장암 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 12는 모의 처리된 세포와 비교하여 RWP1 인간 췌장암 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 보여주는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

도 13은 모의 처리된 세포와 비교하여 인간 원발성 혈관 내피 세포의 성장에 대해, 본 발명의 다양한 화합물의 억제 효과를 나타내는 막대 다이어그램이다. 기둥, 화합물, y축에 대한 도 1의 위 설명이 이 도면에도 동일하게 적용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 용어는 당업계에 공지된 통상적인 의미로 이해되어야 한다. 본 출원에서 사용된 특정 용어에 대한 다른 보다 구체적인 정의는 아래에 설명된 바와 같으며, 달리 명시적으로 설명된 정의가 더 넓은 정의를 제공하지 않는 한, 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 균일하게 적용되는 것으로 의도된다.
- [0034]
- [0035] 본 명세서에서 사용된 부정관사 "a" 및 "an"은 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"과 동의어이다. 달리 명시하지 않는 한, "the"와 같이 본 명세서에서 사용되는 정관사에는 명사의 복수형도 포함된다.
- [0036]
- [0037] 진술한 바와 같이, 본 발명은 강력한 암 억제 활성을 갖는 화학식 (I)의 아스코르브산 에스테르 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물을 제공한다.
- [0038]
- [0039] 본 명세서에 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는, 본 발명의 화합물을 언급할 때, 건전한 의학적

판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없고 합당한 이익/위험 비율에 상응하는, 인간 및 비인간 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적절한 염을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염은, 당업계에 잘 알려져 있다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가염의 예로는, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 트리플루오로아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산 같은 유기산 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용함으로써 형성된 아미노 또는 티올 군의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3- 페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0040]

[0041] 언급된 화합물은 비대칭 중심을 가지므로 다른 이성질 형태로 존재한다. 본 명세서에 언급된 화합물의 모든 단일 광학 이성질체 및 입체이성질체 및 이들의 혼합물은, 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 따라서, 본 명세서에 언급된 임의의 주어진 화합물은 라세미체, 하나 이상의 입체이성질체 형태, 하나 이상의 회전 장애 이성질체 형태(atropisomeric forms) 및 이들의 혼합물 중 임의의 하나를 나타내는 것으로 의도된다.

[0042]

[0043] 본 발명에서 "알킬"이라는 용어는 선형 및 분지형 탄화수소 사슬 모두를 포함한다. 특정 실시예에서, 상기 또는 하기에 제공된 임의의 양태와 선택적으로 조합할 때, "알킬"은 선형 탄화수소 사슬을 의미한다.

[0044]

[0045] "알킬"의 예시적인 비제한적 예는 메틸(C_1), 에틸(C_2), 프로필(C_3), 이소프로필(C_3), 이소부틸(C_4), sec-부틸(C_4), tert-부틸(C_4), 펜틸(C_5), 헥실(C_6), 헵틸(C_7), 옥틸(C_8), 노닐(C_9) 및 데실(C_{10}) 등이 있다.

[0046]

[0047] 제1 측면의 특정 양태에서, 상기 또는 하기에 제공된 임의의 양태와 선택적으로 조합할 때, n은 0 내지 10, 1 내지 5, 또는 2 내지 3이다. 보다 더 특정한 양태에서, n은 1이거나, 대안적으로 n은 2이다.

[0048]

[0049] 제1 측면의 또 다른 특정 양태에서, 상기 또는 하기 제공된 임의의 양태와 선택적으로 조합할 때, R_1 은 CH_2 또는 0이다. 하기 실시 예에 나타난 바와 같이, R_1 이 CH_2 인 화합물은 암 치료에 특히 유리하다.

[0050]

[0051] 제1 측면의 또 다른 특정 양태에서, 상기 또는 하기 제공된 임의의 양태와 선택적으로 조합할 때, R_2 는(C_4 - C_{12})알킬, (C_4 - C_9)알킬, (C_5 - C_8)알킬 또는 (C_5 - C_7)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 보다 더 특별한 양태에서, R_2 는 (C_5)알킬이다.

[0052]

[0053] 제1 측면의 또 다른 특정 양태에서, 상기 또는 하기 제공된 임의의 양태와 선택적으로 조합할 때, n은 2이고; R_1 은 CH_2 , 0, NH 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2 는 (C_3 - C_{15})알킬이다.

[0054]

제1 측면의 또 다른 특정 양태에서, 상기 또는 하기 제공된 임의의 양태와 선택적으로 조합할 때, n은 2이고, R_1 은 CH_2 이고, R_2 는 (C_5)알킬이다. 또 다른 특정 양태에서, n은 2이고, R_1 은 0이고, R_2 는 (C_5)알킬이다. 또 다른 특정 양태에서, n은 2이고, R_1 은 0이고, R_2 는 (C_8)알킬이다. 또 다른 특정 양태에서, n은 0이고, R_1 은 0이고, R_2

는 (C₅)알킬이다.

[0055]

[0056]

가장 바람직한 화합물은 표 1에서 선택된 화합물이다:

[0057]

표 1

화합물(I)	R ₁	R ₂	n
I _a	O	(C ₅)알킬	2
I _b	CH ₂	(C ₅)알킬	2
I _c	O	(C ₈)알킬	2
I _d	O	(C ₅)알킬	0
I _e	O	(C ₅)알킬	1
I _f	CH ₂	(C ₅)알킬	1

[0058]

[0059]

본 발명의 화합물은 다양한 방법에 의해 상업적인 시약으로부터 유연한 방식으로 용이하게 제조될 수 있다.

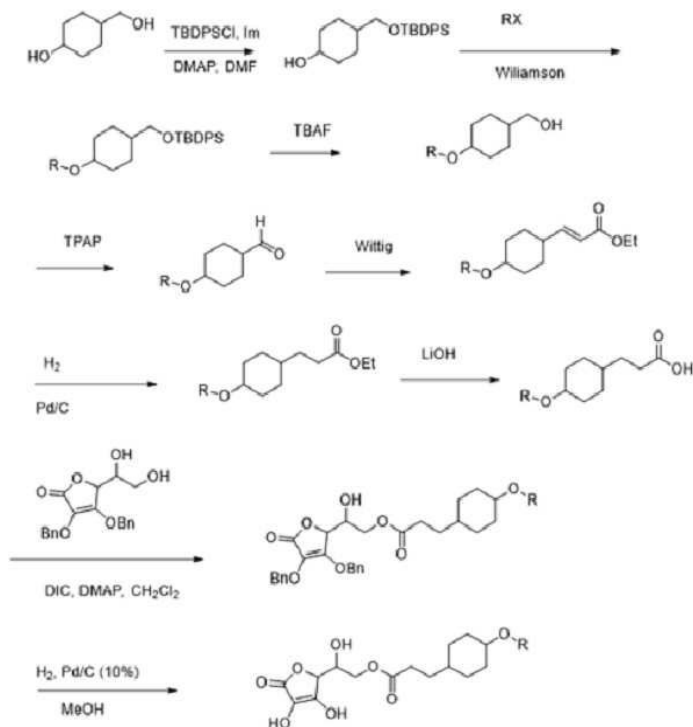
[0060]

[0061]

개조도 (I)은 화학식 (I)의 대칭 화합물의 제조 방법의 특정 양태를 예시한다:

[0062]

개조도 (I):



[0063]

[0064]

상기 개조도에서, R은 (C₃-C₁₅)알킬 라디칼이다.

[0065]

[0066]

화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염의 제조는, 당업계에 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 염기성 모이어티(NH, SH, OH)를 포함하는 모 화합물로부터 기존의 화학적 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 예를 들어 이들 화합물의 유리 염기 형태를 적절한 약제학적으로 허용되는 산의 화

학량론적 양으로, 물 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물에서 반응시켜 제조한다.

[0067]

[0068]

상기 개시된 바와 같이, 본 발명은 또한 제2 측면에서 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0069]

[0070]

"약제학적 조성물"이라는 표현은, 인간을 위하여 의도된 조성물뿐만 아니라 다른 비인간 포유동물을 위한 조성물(즉, 수의학 조성물)을 모두 포함한다.

[0071]

[0072]

본 명세서에 사용된 표현 "치료적 유효량"은, 투여되었을 때 치료되는 질병(즉, 암)의 증상 중 하나 이상의 발생을 방지하거나 어느 정도 완화하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 본 발명에 따라 투여되는 화합물의 특정 용량은, 물론, 투여되는 화합물, 투여 경로, 치료되는 특정 상태 및 유사한 고려 사항을 포함하는 경우를 둘러싼 특정 상황에 의해 결정될 것이다.

[0073]

[0074]

"약제학적으로 허용되는 부형제, 희석제 또는 담체"라는 표현은 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 성분은 약제학적 조성물의 다른 성분과 상용성이라는 의미에서 약제학적으로 허용되어야 한다. 또한 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 기타 문제나 합병증 없이 합당한 이익/위험 비율에 상응하는 인간 및 비인간 동물의 조직이나 기관과 접촉하여 사용하기에 적절해야 한다.

[0075]

[0076]

적절한 약제학적으로 허용되는 부형제의 예는, 용매, 분산 매질, 희석제 또는 기타 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등이다. 임의의 통상적인 부형제 매질이 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 약제학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하는 것과 같이 물질 또는 그의 유도체와 양립할 수 없는 경우를 제외하고는, 그의 용도는 본 발명의 범위 내로 고려된다.

[0077]

[0078]

활성 성분, 약제학적으로 허용되는 부형제, 및/또는 본 발명의 약제학적 조성물 중의 임의의 추가 성분의 상대적인 양은, 치료 대상의 정제, 크기 및/또는 상태에 따라, 그리고 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다.

[0079]

[0080]

약제학적 조성물의 제조에 사용되는 약제학적으로 허용되는 부형제는, 비활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 분해제, 결합제, 방부제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 착색제, 코팅제, 감미제 및 향미제와 같은 부형제는, 배합자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0081]

[0082]

본 발명의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은, 임의의 투약 형태, 예를 들어 고체 또는 액체로 투여될 수 있고, 임의의 적합한 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 직장, 국소, 비강내 또는 설하 경로로 투여될 수 있으며, 이들은 원하는 투약 형태의 제형화에 필요한 약제학적으로 허용되는 부형제, 예를 들어 국소 제형(연고, 크림, 리포솜, 하이드로겔 등), 점안액, 에어로졸 스프레이, 주사액, 삼투압 펌프 등을 포함할 것이다.

[0083]

[0084]

예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 가루 설탕 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0085]

- [0086] 예시적인 과립화 및/또는 분산제는, 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 감귤 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로오스 및 목재 제품, 천연 스폰지, 양이온 교환 수지, 탄산칼슘, 규산염, 탄산나트륨, 가교 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈), 카르복시메틸 나트륨 전분(글리콜산 전분 나트륨), 카르복시메틸 셀룰로오스, 가교 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨(크로스카멜로스), 메틸셀룰로오스, 전호화분전분(pregelatinized starch)(전분 1500), 미정질 전분, 수불용성 전분, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 마그네슘알루미늄실리케이트(비검), 라우릴황산나트륨, 4차 암모늄 화합물 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0087] 예시적인 결합제는, 전분(예를 들어, 옥수수-전분 및 전분 페이스트); 젤라틴; 당(예를 들어, 수크로즈, 글루코스, 텍스트로즈, 텍스트린, 당밀, 락토즈, 락티톨, 만니톨); 천연 및 합성 검(예를 들어 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스 추출물, 판와르 검, 가티 검, 이사폴 겹질 점액, 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리비닐피롤리돈), 마그네슘알루미늄실리케이트(비검), 및 낙엽송 아라보갈락탄); 알기네이트; 폴리에틸렌 옥사이드; 폴리에틸렌 글리콜; 무기칼슘염; 규산; 폴리메타크릴레이트; 왁스; 물; 알코올; 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0088]
- [0089] 예시적인 방부제는 항산화제, 킬레이트제, 항미생물 방부제, 항진균 방부제, 알코올 방부제, 산성 방부제 및 기타 방부제를 포함할 수 있다. 예시적인 항산화제는, 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르빌 스테아레이트, 아스코르빌 올레이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼슘, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨 및 아황산나트륨을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산 일수화물, 에데트산이나트륨, 에데트산이칼슘, 에데트산, 푸마르산, 말산, 인산, 에데트산나트륨, 타르타르산, 및 에데트산삼나트륨을 포함한다.
- [0090]
- [0091] 예시적인 완충제는 시트레이트 완충 용액, 아세테이트 완충 용액, 인산염 완충 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 글루비온산칼슘, 글루세프산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 칼슘 글리세로포스페이트, 젯산칼슘, 프로판산, 레볼린산칼슘, 펜타노익산, 이염기성인산칼슘, 인산, 삼염기성인산칼슘, 인산수산화칼슘, 아세트산칼슘, 염화칼슘, 글루콘산칼슘, 혼합물 칼슘, 인산이염기성 칼슘, 일염기성 인산칼슘, 칼슘 인산염 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 젯산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원이 없는 물, 등장 식염수, Ringer's 용액, 에틸 알코올 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0092]
- [0093] 예시적인 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베헤네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0094]
- [0095] 전술한 바와 같이, 본 발명의 제3 측면은 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0096]
- [0097] 전술한 바와 같이, 제4 측면에서, 본 발명은 신생물성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물을 제공한다. 이론에 얽매이지 않고, 본 발명의 화합물은 암 세포에서 발생하는 대사 변화 때문에 암 세포를 특이적으로 표적한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 백혈병과 같은 비-고형 종양을 비롯한 한 임의의 종류의 암을 치료하는 데 유용할 수 있다.
- [0098]
- [0099] "치료하는(treating)", "치료하는(to treat)" 또는 "치료(treatment)"라는 용어는 제한 없이 기존 증상, 임상 징후, 장애, 상태 또는 질병의 진행 또는 중증도를 억제, 감속, 정지, 감소, 개선 또는 역전시키는 것을 포함한

다. 치료는 치료적으로 적용되거나 투여될 수 있다.

[0100]

[0101] "예방하는(preventing)", "예방하는(to prevent)" 또는 "예방(prevention)"이라는 용어는 제한 없이 증상, 임상 징후, 장애, 상태 또는 질병의 위험을 저하, 감소 또는 개선하고 증상, 임상 징후, 장애, 상태 또는 질병으로부터 대상체를 보호하는 것을 포함한다. 예방은 예방적으로 적용되거나 투여될 수 있다.

[0102]

[0103] 이러한 측면은, 또한 신생물성 질병의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위하여, 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도로서 제형화될 수 있다. 이러한 측면은, 또한 신생물성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 방법으로서 제제화될 수 있으며, 이 방법은 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 치료 유효량의 본 발명의 화합물을, 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0104]

[0105] 본 명세서에서 사용되는 용어 "신생물성 질환"은 임의의 종류 및 기원의 암 및 이의 전구 단계를 지칭한다. 본 발명의 화합물, 집합체 및 약제학적 조성물로 치료될 수 있는 신생물성 질병의 예시적인 비제한적 예는 유두종, 선종, 지방종, 골종, 근종, 혈관종, 모반, 성숙한 기형종, 암종, 육종, 미성숙 기형종, 흑색종, 골수종, 백혈병, 호지킨 림프종, 기저종, 척추종, 유방암, 난소암, 자궁암, 폐암, 기관지암, 전립선암, 결장암, 위암, 췌장암, 신장암, 식도암, 암, 간암, 두경부암 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 신생물성 질환이라는 용어는 원발성 및 전이성 종양을 모두 포함하는 것을 의미한다.

[0106]

[0107] 제4 측면의 특정 양태에서, 상기 또는 하기 제공된 임의의 양태와 선택적으로 조합할 때, 신생물성 질환은 췌장암, 흑색종, 결장암, 위암 및 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 보다 구체적으로, 신생물성 질환은 췌장암이다.

[0108]

[0109] 본 발명의 화합물은 다른 공지된 화학요법제와 동일한 방식으로 사용될 수 있다. 나아가, 이들은 단독으로 또는 다른 적합한 항암제와 조합하여 사용될 수 있다. 항암제의 예는 화학요법제, 성장 억제제, 세포독성제, 방사선 요법에 사용되는 제제, 항혈관신생제, 항림프관신생제, 아포토시스제, 항류블린제 및 기타-제제 예를 들어 항-HER-2 항체, 항-CD20 항체, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 길항제(예를 들어 티로신 키나제 억제제), HER1/EGFR 억제제(예를 들어 에를로티닙(Tarceva™), 혈소판 유래 성장 인자 억제제(예를 들어 Gleevec™(이마티닙 메실레이트)), COX-2 억제제(예를 들어 셀레콕시브), 인터페론, 사이토카인, 표적 ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-베타, BlyS, APRIL, BCMA VEGF 또는 VEGF 수용체(들), TRAIL/Apo2 및 기타 생리활성 및 유기 화학 제제 등 중 하나 이상에 결합하는 길항제(예를 들어 중화 항체)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이들의 조합도 본 발명에 포함된다.

[0110]

[0111] 진술한 바와 같이, 본 발명의 제5 측면에서 제1 측면에서 정의된 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0112]

[0113] 하이드록실 보호기의 예는 TW. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Chapter 2, Protection for the Hydroxyl Group, Include 1,2- and 1,3-Diols, John Wiley & Sons, Inc., 1999, pp.17-245에서 찾을 수 있다. 대표적인 하이드록실 보호기는, 하이드록실기가 아실화되거나 알킬화된 것, 예를 들어 페닐메틸 및 트리에틸 에테르, 뿐만 아니라 알킬 에테르, 테트라하이드로피라닐 에테르, 트리알킬 에테르, 예를 들어 tert-부틸 디메틸 실릴(TBS), tert-부틸 디페닐 (TBDPS), 알릴 에테르 및 벤질 에스테르를 포함한다.

[0114]

[0115] 제5 측면의 특정 양태에서, 상기 또는 하기 제공된 임의의 양태와 선택적으로 조합할 때, 보호기(PG)는 벤질 에스테르이다.

[0116]

[0117]

보호기의 도입 및 제거는 당해 기술에서 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다(비교: T. W. Greene 등) 구체적인 조건은 사용되는 보호기에 따라 다르다. 구체적인 적용에서, Bn 기가 사용되는 경우, 적절한 용매의 존재 하에 벤질 브로마이드와의 반응에 의해 도입될 수 있다. 탈보호는 메탄올에서 Pd/C와 반응하여 일어날 수 있다.

[0118]

[0119]

설명 및 청구범위 전반에 걸쳐, "포함하다(comprise)"라는 단어와 단어의 변형은 다른 기술적 특징, 첨가제, 구성요소 또는 단계를 배제하려는 의도가 아니다. 또한, "포함하다(comprise)"라는 단어는 "~로 이루어진 (consisting of)"의 경우를 포함한다. 본 발명의 추가적인 목적, 이점 및 특징은 설명을 검토함으로써 당업자에게 명백해질 것이며, 본 발명의 실시예에 의해 학습될 수 있다. 하기 실시예 및 도면은 예시로서 제공되며, 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다. 도면과 관련되고 청구항에서 괄호 안에 있는 참조 기호는, 단지 청구항의 명료성을 증가시키기 위한 것이며 청구항의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 또한, 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 및 바람직한 양태의 모든 가능한 조합을 포함한다.

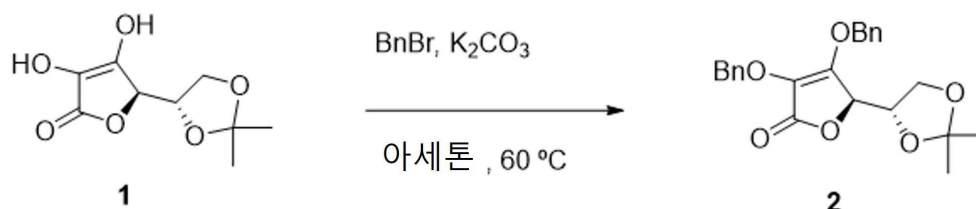
[0120]

[0121]

실시예

[0122]

실시예 1: (R)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)푸란-2(5H)-온(화합물 2)의 제조



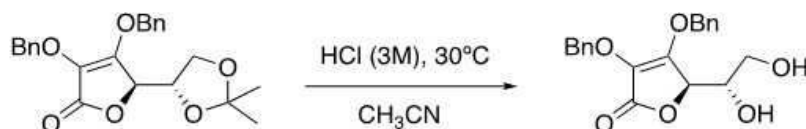
[0123]

[0124]

화합물1(5.55g, 25.6mmol) 및 K_2CO_3 분말(10.6g, 77mmol)을 아세톤(80ml)에 현탁시켰다. 환류(60°C) 후, 벤질 브로마이드(mg, mmol)를 첨가하고 혼합물을 추가로 16시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(20%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물2 (8.14g, 80%)를 얻었다. 화합물 2: 무색 오일, Rf: 0.67(70% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 1763, 1677, 1316, 1213, 1148, 1068. EM (ESI) [m/z, (%): 419.14 (M^+Na , 13), 397.16 (M^+1 , 100). EMAR (ESI): 397.1646 calculated for $C_{23}H_{25}O_6$ and found 397.1651.

[0125]

실시예 2: (R)-3,4-비스(벤질옥시)-5-((S)-1,2-디하이드록시에틸)푸란-2(5H)-온(화합물 3)의 제조



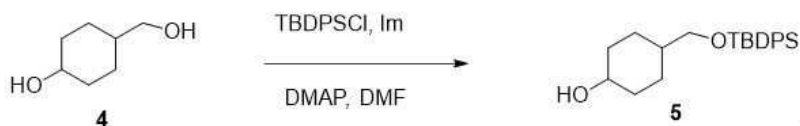
[0126]

[0127]

화합물2(5.9g, 14.9mmol)를 CH_3CN (240ml)에 용해시킨 다음 HCl 3M 수용액(20ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 30 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고 잔류물을 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 염수(brine)로 연속적으로 세척한 다음, 무수성 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(60%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물3 (5.2g, 98%)을 얻었다. 화합물 3: 무색 오일, Rf: 0.17(70% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 3391, 2925, 1748, 1666, 1317, 1152, 1067, 697. EM (ESI) [m/z, (%): 379.11 (M^+Na , 5), 357.13 (M^+1 , 100).EMAR (ESI): 357.1333 calculated for $C_{20}H_{21}O_6$ and found 357.1333.

[0128]

실시예 3. 4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)사이클로헥산-1-올(화합물 5)의 제조



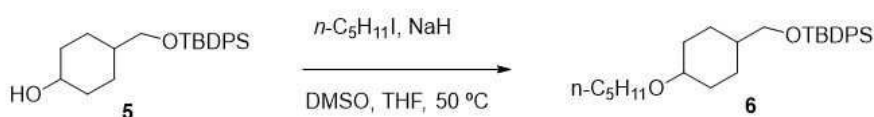
[0129]

[0130]

DMF(15mL) 중의 디올4 (910mg, 6.99mmol)의 용액에 이미다졸(1.9g, 28mmol), 촉매량의 DMAP 및 TBDPSCI(2mL, 7.69mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 H₂O(10mL)를 첨가하고 생성물을 CH₂Cl₂ (3x10mL)로 추출하였다. 감압하에 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(30%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물5(2.4g, 93%)를 얻었다. 화합물 5: 무색 오일, Rf: 0.85(50% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm⁻¹): 3350, 2927, 2859, 1427, 1110, 701. EM (ESI) [m/z, (%): 369.22 (M⁺+1, 100), 351.21 (M⁺-OH, 21). EMAR (ESI): 369.2244 calculated for C₂₃H₃₃O₂Si and found 369.2241.

[0131]

실시예 4. 터트-부틸((4-(펜틸옥시)사이클로헥실)메톡시)디페닐실란(화합물 6)의 제조



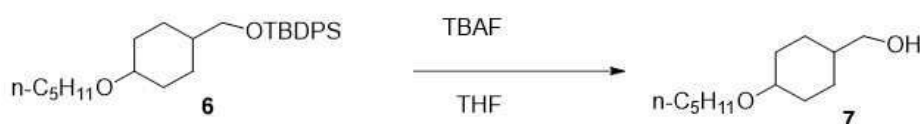
[0132]

[0133]

THF(90mL) 및 DMSO(12mL) 중 화합물5(9.3g, 25.2mmol)의 용액에 NaH(60%)(3.02g, 75.6mmol)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 50℃로 냉각시켰다. 30분 후, 아이오도펜탄(11.5mL, 88.2mmol)을 첨가하고 혼합물을 추가로 21시간 동안 환류시켰다. 반응을 H₂O(20mL)로 퀀칭하고 AcOEt(3x20mL)로 추출했다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압하에 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(3%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 6 (3.81g, 35%) 및 에틸아세테이트-헥산(30%)을 정제하여 화합물 5 (출발 물질)(5.45g, 50%)를 얻었다. 화합물 6: 무색 오일, Rf: 0.95(20% 에틸아세테이트/헥산).IR (ATR, cm⁻¹): 2929, 2856, 1427, 1109, 701. EM (ESI) [m/z, (%): 439.30 (M⁺+1, 7), 361.25 (100), 183.17 (M⁺-OTBDPS, 68). EMAR (ESI): 439.3026 calculated for C₂₈H₄₃O₂Si and found 439.2694.

[0134]

실시예 5. (4-(펜틸옥시)사이클로헥실)메탄올(화합물 7)의 제조



[0135]

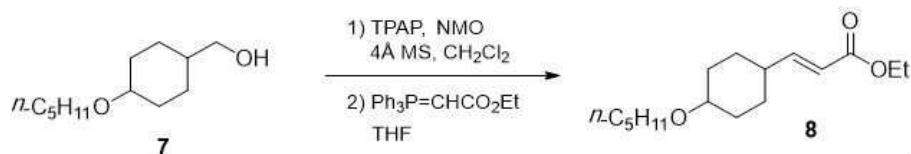
[0136]

THF(20mL) 중 화합물 6 (3.79g, 8.63mmol)의 용액에, TBAF(17mL, 17mmol)의 1.0M 용액을 실온에서 첨가하고 혼합물을 동일한 조건에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에틸아세테이트-헥산(30%)을 용출액(eluent)으로 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 화합물7 (1.28g, 75%)을 얻었다.

[0137]

화합물 7: 무색 오일, Rf: 0.42(30% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm⁻¹): 3371, 2928, 2857, 1451, 1090, 1036. EM (ESI) [m/z, (%): 201.18 (M⁺+1, 45), 183.17 (M⁺-OH, 100). EMAR (ESI): 201.1849 calculated for C₁₂H₂₅O₂ and found 201.1847.

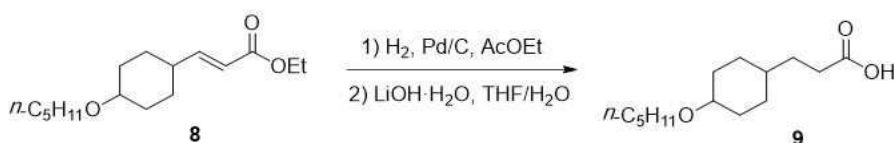
[0138] 실시예 6. 에틸(E)-3-(4-(펜틸옥시)사이클로헥실)아크릴레이트(화합물 8)의 제조



[0139]

[0140] CH_2Cl_2 (20 ml) 중의 화합물 7(1.13 g, 5.64 mmol)의 용액에, 분자체(850 mg), NMO(1.98 g, 16.9 mmol) 및 촉매량의 TPAP를 첨가하고 1시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응물을 셀라이트(celite)에서 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 THF(10ml)에 용해시키고 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (3.94g, 11.3mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2일 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에틸아세테이트-헥산(5%)을 용출액으로 사용하여 실리카겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 화합물 8 (787mg, 52%)을 얻었다. 화합물 8: 무색 오일, Rf: 0.68(10% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 2931, 2858, 1720, 1652, 1267, 1173, 1096. EM (ESI) [m/z, (%): 269.21 (M^+ , 52), 223.16 (33), 181.12 (100). EMAR (ESI): 269.2111 calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_3$ and found 269.2107.

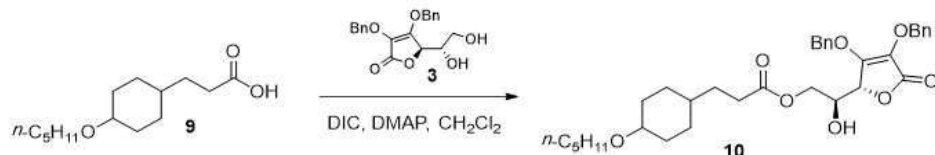
[0141] 실시예 7. 3-(4-(펜틸옥시)사이클로헥실)프로파노익산(화합물 9)의 제조



[0142]

[0143] 에틸아세테이트(15mL) 중 화합물 8(450mg, 1.67mmol)의 혼합물에, 촉매량의 Pd/C(10%)를 첨가하고 현탁액을 14시간 동안 실온에서 H_2 하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 회전 증발시켰다. 잔류물을 THF/ H_2O (1:1, 7ml)에 용해시키고 LiOH· H_2O 를 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에틸아세테이트-헥산(30%)을 용출액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 화합물 9 (360mg, 89%)를 얻었다. 화합물 9: 무색 오일, Rf: 0.45(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 3031, 2927, 2856, 2782, 1707, 1453, 1089. EM (ESI) [m/z, (%): 397.33 (100), 243.19 (M^+ , 67). EMAR (ESI): 243.1954 calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3$ and found 243.1951.

[0144] 실시예 8. (S)-2-((R)-3,4-비스(벤질옥시)-5-옥소-2,5-디하이드로푸란-2-일)-2-하이드록시에틸 3-(4-(펜틸옥시)사이클로헥실)프로파노에이트(화합물 10)의 제조.



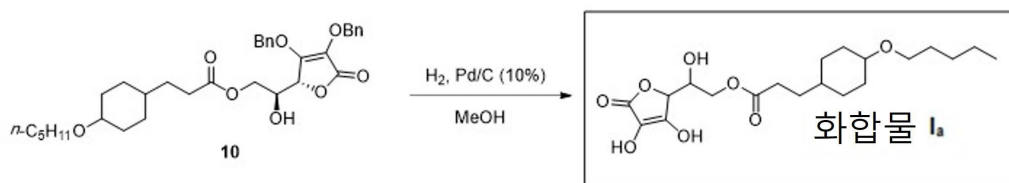
[0145]

[0146] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 화합물 9 (172 mg, 0.70 mmol)의 교반 용액에, DIC(120 μl , 0.77 mmol) 및 DMAP(72 mg, 0.70 mmol)를 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 보호된 비타민 C 3 (379 mg, 1.06 mmol)을 CH_2Cl_2 (4 ml)에 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(12%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 10(193mg, 48%)을 얻었다.

[0147] 화합물 10: 무색 오일, Rf: 0.43(30% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 3415, 2926, 2856, 1765, 1742, 1674, 1454, 1320, 1153. EM (ESI) [m/z, (%): 581.30 (M^+ , 100). EMAR (ESI): 581.3108 calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{O}_8$ and found 581.3083.

[0148]

실시예 9. 2-(3,4-디하이드록시-5-옥소-2,5-디하이드로푸란-2-일)-2-하이드록시에틸 3-(4-(펜틸옥시)사이클로헥실)프로파노에이트(화합물 1a)의 제조



[0149]

[0150]

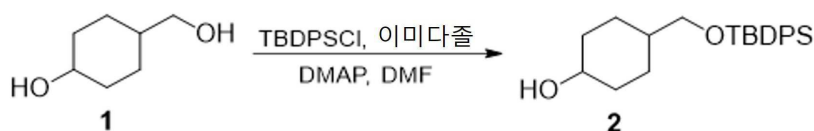
메탄올(10ml) 중의 화합물 10(193mg, 0.33mmol)의 혼합물에, 촉매량의 Pd/C(10%)를 첨가하고 현탁액을 14시간 동안 실온에서 H₂ 하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 회전 증발시켜 화합물 1a (131 mg, 98%)를 얻었다. 화합물 1a: 무색 오일, Rf: 0.10(에틸아세테이트). IR (ATR, cm⁻¹): 3367, 2925, 2854, 1740, 1668, 1346, 1116. ¹H-RMN (MeOD-d₄, δ): 4.75 (d, J=2.1 Hz, 1H, H-4), 4.25 (m, 2H, H-6), 4.11 (m, 2H, H-5), 3.49 (m, 1H, H-7'), 3.41 (t, J=6.5 Hz, 2H, H-8'), 2.41 (t, J=7.7 Hz, 2H, H-2'), 1.92 (m, 3H), 1.52 (m, 4H), 1.36 (m, 9H), 0.93 (m, 3H) ppm. ¹³C-RMN (MeOD-d₄, δ): 174.0 (C-1'), 173.9 (C-1'), 171.7 (C-1), 152.6 (C-3), 118.7 (C-2), 78.3 (CH-7'), 75.8 (CH), 73.9 (CH-7'), 67.9 (CH₂-8), 67.5 (CH₂-8), 66.7 (CH), 64.5 (CH₂-6), 36.5 (CH-4), 35.9 (CH-4), 31.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 31.2 (CH₂), 31.1 (CH₂), 30.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.3 (CH₂), 28.1 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.2 (CH₂), 22.2 (CH₂), 13.2 (CH₃-12'), 13.1 (CH₃-12') ppm. EM (ESI) [m/z, (%): 401.21 (M⁺+1, 100), 369.31 (35).

[0151]

EMAR (ESI): 401.2169 calculated for C₂₀H₃₃O₈ and found 401.2155.

[0152]

실시예 10. 4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)사이클로헥산-1-올(화합물 2)의 제조



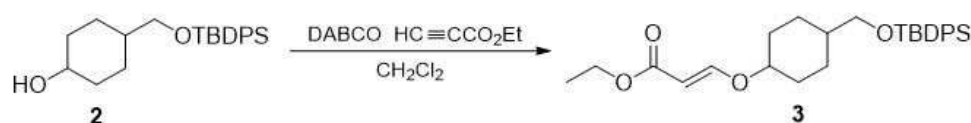
[0153]

[0154]

DMF(100mL) 중의 화합물 1 (5.0g, 0.03mol)의 용액에, 이미다졸(10.5g, 0.15mol), 촉매량의 DMAP 및 TBDPSCI(10.5ml, 0.04mol)를 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에틸아세테이트(20mL)를 첨가하고, 생성물을 H₂O(3x20mL)로 세척하였다. 감압하에 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(15%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2(13.9g, 99%)를 얻었다. 화합물 2: 무색 오일, Rf: 0.60(30% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm⁻¹): 3350, 2927, 2859, 1427, 1110, 701. MS (ESI) [m/z, (%): 369 ([M⁺+1], 100), 351 ([M⁺-OH], 21). HR-MS (ESI): 369.2244 calculated for C₂₃H₃₃O₂Si and found 369.2241.

[0155]

실시예 11: 에틸 (E)-3-(((4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)사이클로헥실)옥시)아크릴레이트(화합물 3)의 제조



[0156]

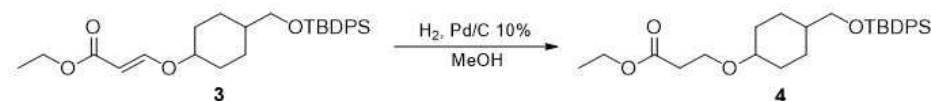
[0157]

CH₂Cl₂ (8 mL) 중의 DABCO(23 mg, 0.20 mmol) 및 화합물 2(372 mg, 1.01 mmol)의 용액에, HCCO₂Et(154 μL,

1.50 mmol)를 실온에서 첨가하고 혼합물을 10시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에틸아세테이트-헥산(5%)을 용출액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 화합물3 (420mg, 90%)을 얻었다.

화합물 3: 무색 오일, Rf: 0.67(30% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 2931, 2899, 2857, 1706, 1640. MS (ESI) [m/z, (%): 467 ($[\text{M}^+ + 1]$, 100), 425 (26), 352 (23), 351 (76). HR-MS (ESI): 467.2612 calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{Si}$ and found 467.2614.

[0158] 실시예 12. 화합물 에틸 3-((4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)사이클로헥실)옥시)프로판노에이트(화합물 4)의 제조

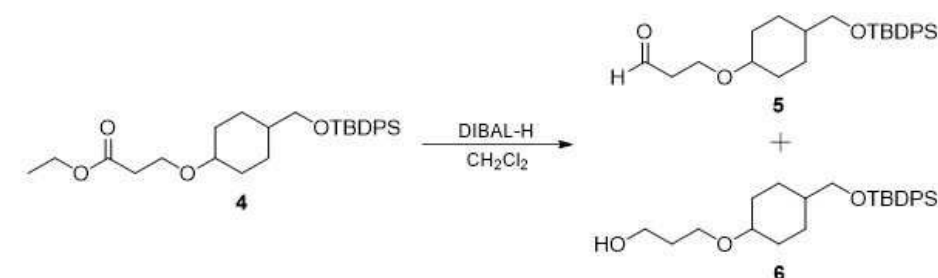


[0159]

[0160] MeOH(5mL) 중의 화합물3(295mg, 0.63mmol)의 혼합물에, 촉매량의 Pd/C(10%)를 첨가하고 현탁액을 24시간 동안 실온에서 H_2 하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 회전 증발시켰다. 감압 하에 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켜 화합물4(292 mg, 99%)를 얻었다. 화합물

4: 무색 오일, Rf: 0.63(30% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 2929, 2894, 2856, 1735. MS (ESI) [m/z, (%): 469 ($[\text{M}^+ + 1]$, 36), 467 (13), 391 (46), 351 (56), 349 (45), 144 (100).HR-MS (ESI): 469.2769 calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}$ and found 469.2775.

[0161] 실시예 13. 화합물 3-((4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)사이클로헥실)옥시)프로판(화합물 5) 및 3-((4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)사이클로헥실)옥시)프로판-1-올(화합물 6)의 제조

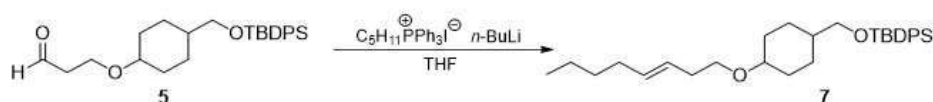


[0162]

[0163] -78°C 에서 CH_2Cl_2 (7 mL) 중의 화합물 4(352 mg, 0.75 mmol)의 용액에, 헥산(1.1 mL, 1.13 mmol) 중 DIBAL-H의 1.0 M 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. $^t\text{BuOMe}$ (10mL) 및 H_2O (300 μL)를 첨가하고 황백색 겔이 형성될 때까지 격렬하게 교반을 유지하였다. 다음으로, 4N의 NaOH(300 μL), H_2O (300 μL)의 용액을 첨가하고 흰색 고체가 형성될 때까지 교반을 연장하였다. 감압하에 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(5%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 5 (285mg, 90%) 및 6 (28mg, 9%)을 얻었다. 화합물 5: 무색 오일, Rf: 0.50(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 2929, 2896, 2856, 1725. MS (ESI) [m/z, (%): 447 ($[\text{M}^+ + \text{Na}]$, 31), 426 ($[\text{M}^+ + 2]$, 31), 425 ($[\text{M}^+ + 1]$, 88), 351 (100), 347 (80). HR-MS (ESI): 447.2326 calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NaO}_3\text{Si}$ and found 447.2324. 화합물 6:

무색 오일, Rf: 0.17(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 3411, 2927, 2889, 2855. MS (ESI) [m/z, (%): 449 ($[\text{M}^+ + \text{Na}]$, 4), 391 (12), 349 ($[\text{M}^+ - \text{Ph}]$, 100), 237 (29). HR-MS (ESI): 449.2482 calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NaO}_3\text{Si}$ and found 449.2494.

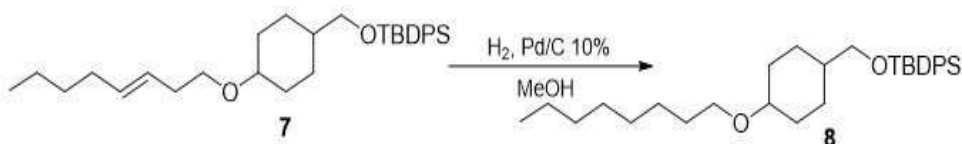
[0164] 실시예 14. 화합물(E)-터트-부틸((4-(옥-3-엔-1-일옥시)사이클로헥실)메톡시)디페닐실란(화합물 7)의 제조



[0165]

[0166] 0℃로 냉각된 THF (10mL) 중의 $\text{IPh}_3\text{PC}_5\text{H}_{11}$ (842mg, 1.83mmol)의 현탁액에 2.5M $n\text{-BuLi}$ (731 μL , 1.83mmol) 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. THF(3mL) 중의 화합물 5(195mg, 0.46mmol)를 첨가하고 실온에서 7.5시간 동안 계속 교반하였다. 반응을 NaHCO_3 (20 mL)의 포화 용액으로 키텅하고 에틸아세테이트(3x15 mL)로 추출하였다. 감압하에 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(2%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 7(170 mg, 78%)을 얻었다. 화합물 7: 무색 오일, Rf: 0.94(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 2948, 2933, 2889, 2854. MS (ESI) [m/z , (%): 479 ($[\text{M}^+ + 1]$, 42), 351 (46), 280 (21), 279 (100). HR-MS (ESI): 479.3340 calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{Si}$ and found 479.3328.

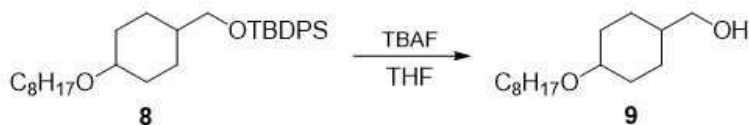
[0167] 실시예 15. 터트-부틸((4-(옥틸옥시)사이클로헥실)메톡시)디페닐실란(화합물 8)의 제조



[0168]

[0169] MeOH(5mL) 중의 화합물 7(90mg, 0.19mmol)의 혼합물에, 촉매량의 Pd/C(10%)를 첨가하고 현탁액을 24시간 동안 실온에서 H_2 하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 회전 증발시켰다. 감압하에 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켜 화합물 8(88mg, 98%)을 얻었다. 화합물 8: 무색 오일, Rf: 0.93(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 2952, 2928, 2897, 2856. MS (ESI) [m/z , (%): 479 ($[\text{M}^+ + 1]$, 42), 351 (46), 280 (21), 279 (100). HR-MS (ESI): 479.3340 calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{Si}$ and found 479.3328.

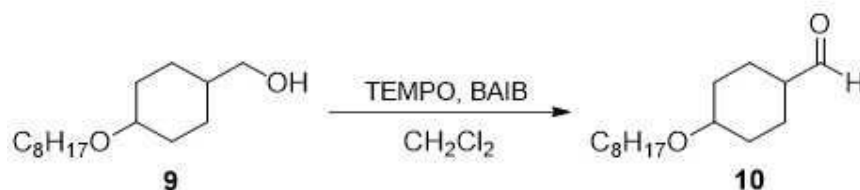
[0170] 실시예 16. (4-(옥틸옥시)사이클로헥실)메탄올(화합물 9)의 제조



[0171]

[0172] THF(5mL) 중의 화합물 8 (420mg, 0.87mmol)의 용액에, TBAF(1.3mL, 1.31mmol)의 1.0M 용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 조건에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에틸아세테이트-헥산(10%)을 용출액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 화합물 9 (194mg, 93%)를 얻었다. 화합물 9: 무색 오일, Rf: 0.28(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 3314, 2925, 2855, 1443. MS (ESI) [m/z , (%): 279 (23), 265 ($[\text{M}^+ + \text{Na}]$, 100), 227 (26), 225 (49). HR-MS (ESI): 265.2138 calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$ and found 265.2133.

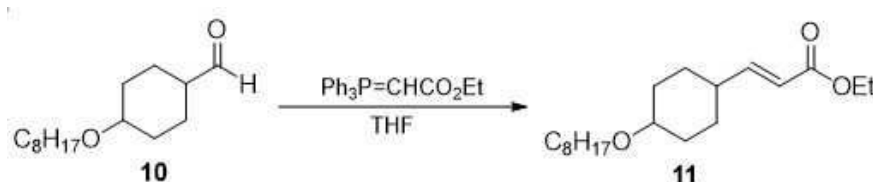
[0173] 실시예 17. 4-(옥틸옥시)사이클로헥산-1-카르보알데하이드(화합물 10)의 제조



[0174]

[0175] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 화합물 **9**(194 mg, 0.80 mmol)의 용액에, 촉매량의 TEMPO, BAIB(387 mg, 1.20 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, $t\text{BuOMe}$ (5mL)를 첨가하고 생성물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 15%(3x10mL) 및 NaHCO_3 포화 용액(3x10mL)으로 세척하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(1%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물**10**(173g, 90%)을 얻었다. 화합물 **10**: 무색 오일, Rf: 0.67(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 2925, 2854, 1702, 1455, 1066. MS (ESI) [m/z , (%)]: 257 (100), 241 ($[M+1]^+$, 4), 146 (22), 144 (46). HR-MS (ESI): 241.2162 calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}_2$ and found 241.2142.

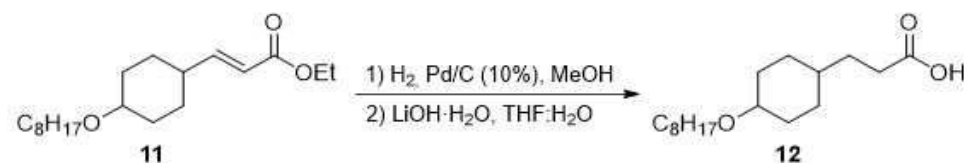
[0176] 실시예 18. 에틸(E)-3-(4-(옥틸옥시)사이클로헥실)아크릴레이트(화합물 11)의 제조



[0177]

[0178] THF(5ml) 중의 화합물 **10**(165mg, 0.68mmol)의 용액에, $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (479mg, 1.37mmol)를 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응을 H_2O (10mL)로 퀀칭하고 에틸아세테이트(3x10mL)로 추출했다. 감압하에 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(1%) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **11** (153mg, 72%)을 얻었다. 화합물 **11**: 무색 오일, Rf: 0.72(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 2927, 2855, 1721, 1652, 1465. MS (ESI) [m/z , (%)]: 312 (26), 311 ($[M+1]^+$, 100), 181 (55), 146 (32), 144 (60), 131 (32). HR-MS (ESI): 311.2581 calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_3$ and found 311.2573.

[0179] 실시예 19. 3-(4-(옥틸옥시)사이클로헥실)프로판오익산(화합물 12)의 제조

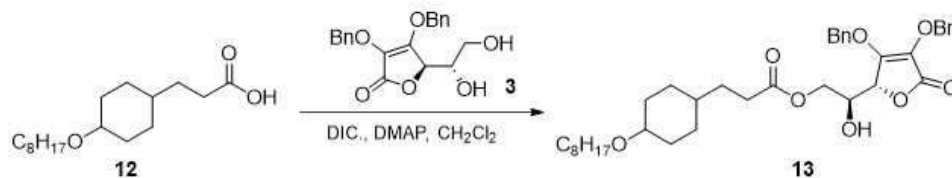


[0180]

[0181] MeOH(5mL) 중의 화합물 **11**(160mg, 0.51mmol)의 혼합물에, 촉매량의 Pd/C(10%)를 첨가하고 현탁액을 24시간 동안 실온에서 H_2 하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 회진 증발시켰다. 잔류물을 THF/ H_2O (1:1, 8 ml)에 용해시키고 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (32 mg, 0.80 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 23시간 동안 교반하였다. HCl 10%(4 mL)를 첨가하고 생성물을 CH_2Cl_2 (3x5 mL)로 추출하였다. 감압하에 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(30%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **12**(137mg, 95%)을 얻었다. 화합물 **12**: 무색 오일, Rf: 0.80(50% 에틸아세테이트/헥산).

트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 3461, 3001, 2925, 2854, 1709, 1455, 1275. MS (ESI) [m/z , (%): 302 (11), 285 ($[M+1]$, 100), 155 (31), 144 (34). HR-MS (ESI): 285.2424 calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_3$ and found 285.2419.

[0182] 실시예 20. (S)-2-((R)-3,4-비스(벤질옥시)-5-옥소-2,5-디하이드로푸란-2-일)-2-하이드록시에틸 3-(4-(옥틸옥시)사이클로헥실)프로파노에이트(화합물 13)의 제조

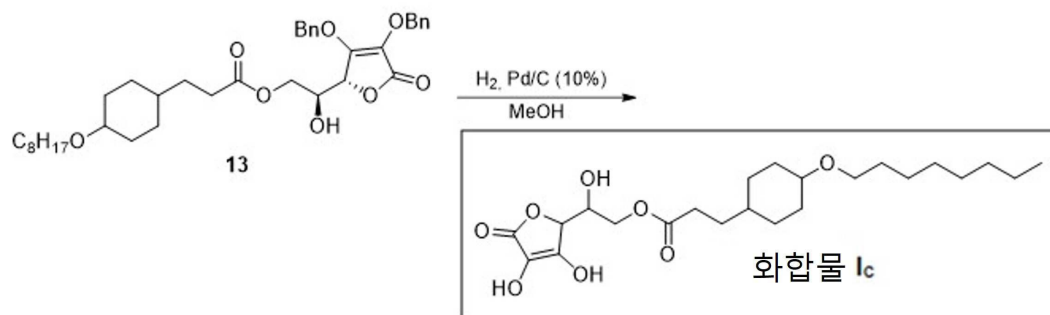


[0183]

[0184] CH_2Cl_2 (5 ml) 중의 화합물 12 (90 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에, DIC(44.0 μl , 0.35 mmol) 및 DMAP(33 mg, 0.32 mmol)를 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 보호된 비타민 C 3 (171 mg, 0.48 mmol)을 CH_2Cl_2 (5 ml)에 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(10%) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 13(108 mg, 54%)을 얻었다.

[0185] 화합물 13: 무색 오일, Rf: 0.53(30% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 3404, 2925, 2853, 1767, 1743, 1673, 1454, 1320. MS (ESI) [m/z , (%): 640 (19), 623 ($[M+1]$, 100), 411 (15), 146 (38), 144 (93), 131 (35). HR-MS (ESI): 623.3578 calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{O}_8$ and found 623.3584.

[0186] 실시예 21. 2-(3,4-디하이드록시-5-옥소-2,5-디하이드로푸란-2-일)-2-하이드록시에틸 3-(4-(옥틸옥시)사이클로헥실)프로파노에이트(화합물 1c)의 제조



[0187]

[0188] 메탄올(4ml) 중의 화합물 13 (104mg, 0.17mmol)의 혼합물에, 촉매량의 Pd/C(10%)를 첨가하고 현탁액을 5시간 동안 실온에서 H_2 하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 회전 증발시켜 화합물 14(63mg, 84%)를 얻었다. 화합물 14: 무색 오일, Rf: 0.10(에틸아세테이트). IR (ATR, cm^{-1}): 3337, 2967, 2929, 2874, 1721, 1613, 1562, 1522.

[0189] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD-d_4 , δ): 4.75 (m, 1H, $\text{CH-2}''/3''$), 4.16 (m, 3H, $\text{CH-2}''/3''$, $\text{CH}_2\text{-1}''$), 3.49 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-1}''/\text{CH-7}$), 3.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-1}''/\text{CH-7}$), 2.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-2}$), 1.86 (m, 2H), 1.45 (m, 21H), 0.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-8}'$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (MeOD-d_4 , δ): 174.4 (CO), 170.2 (CO), 162.7 (C-7''), 137.0 (C-6''), 75.8 (CH-7/3''), 73.8 (CH-7/3''), 72.9 (CH₂-1'), 67.5 (CH₂-1'), 66.6 (CH-2''), 64.2 (CH₂), 35.9 (CH-4), 31.8 (CH₂), 31.6 (CH₂), 31.2 (CH₂), 31.1 (CH₂), 29.8 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.9 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.1 (CH₂), 22.3 (CH₂), 13.6 (CH₃-8') ppm. MS (ESI) [m/z , (%): 533 (100), 443

($[M+1]^+$, 40), 411 (23), 144 (31). **HR-MS (ESI)**: 443.2635 calculated for $C_{23}H_{38}O_8$ and found 443.2626.

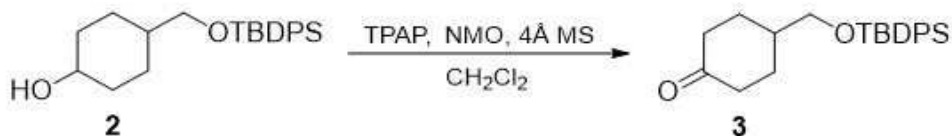
[0190] 실시예 22. 4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)사이클로헥산-1-올(화합물 2)의 제조



[0191]

[0192] DMF(100mL) 중의 디올 **1** (5.0g, 0.03mol) 용액에, 이미다졸(10.5g, 0.15mol), 촉매량의 DMAP 및 TBDPSCl(10.5mL, 0.04mol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에틸아세테이트(20mL)를 첨가하고, 생성물을 $H_2O(3 \times 20mL)$ 로 세척하였다. 감압하에 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(15%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **2**(13.9g, 99%)를 얻었다. 화합물 **2**: 무색 오일, Rf: 0.60(30% 에틸아세테이트/헥산). **IR (ATR, cm^{-1})**: 3350, 2927, 2859, 1427, 1110, 701. **MS (ESI) [m/z , (%)]**: 369 ($[M+1]^+$, 100), 351 ($[M+OH]^+$, 21). **HRMS (ESI)**: 369.2244 calculated for $C_{23}H_{33}O_2Si$ and found 369.2241.

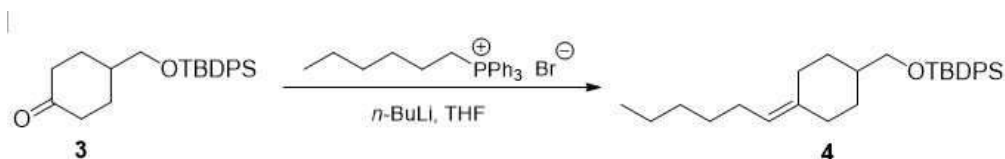
[0193] 실시예 23. 4-(((tert-부틸디페닐실릴)옥시)메틸)사이클로헥산-1-온(화합물 3)의 제조



[0194]

[0195] CH_2Cl_2 (20 mL) 중의 화합물 **2**(1.4 g, 3.77 mmol)의 용액에, 분자체(1.4 g), NMO(1.3 g, 11.30 mmol) 및 촉매량의 TPAP를 첨가하고 45분 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 셀라이트 하에 여과하고 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(10%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물**3**(1.0g, 74%)을 얻었다. 화합물 **3**: 무색 오일, Rf: 0.70(30% 에틸아세테이트/헥산). **IR (ATR, cm^{-1})**: 2953, 2928, 2856, 1713. **MS (ESI) [m/z , (%)]**: 389 ($[M+Na]^+$, 3), 289 ($[M+Ph]^+$, 100). **HRMS (ESI)**: 389.1907 calculated for $C_{23}H_{30}NaO_2Si$ and found 389.1906.

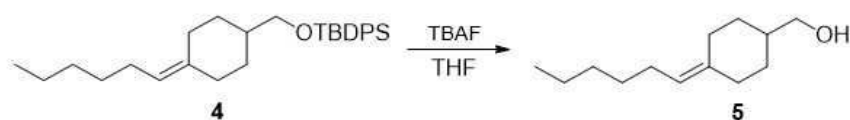
[0196] 실시예 24. tert-부틸((4-헥실리덴사이클로헥실)메톡시)디페닐실란(화합물 4)의 제조



[0197]

[0198] 0°C로 냉각된 THF(10mL) 중의 $[Ph_3PC_6H_{13}]Br$ (6.0g, 13.95mmol)의 현탁액에, *n*-BuLi(5.1mL, 12.70mmol)의 2.5M 용액을 첨가하였고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. THF(5mL) 중의 화합물 **3**(852mg, 2.30mmol)을 첨가하고 실온에서 48시간 동안 계속 교반하였다. 반응을 $NaHCO_3(20 mL)$ 의 포화 용액으로 킨칭하고 $tBuOMe(3 \times 20 mL)$ 로 추출하였다. 감압하에 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(1%) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **4**(845mg, 84%)를 얻었다. 화합물 **4**: 무색 오일, Rf: 0.82(10% 에틸아세테이트/헥산). **IR (ATR, cm^{-1})**: 2954, 2926, 2855. **MS (ESI) [m/z , (%)]**: 435 ($[M+1]^+$, 40), 265 (100). **HRMS (ESI)**: 435.3077 calculated for $C_{29}H_{43}OSi$ and found 435.3073.

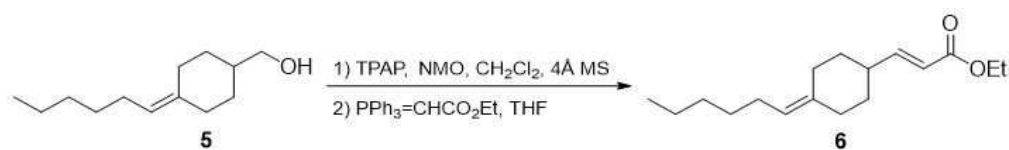
[0199] 실시예 25. (4-헥실리텐사이클로헥실)메탄올 (화합물 5)의 제조



[0200]

[0201] THF(20mL) 중의 화합물 4(2.4g, 5.50mmol) 용액에, 1.0M의 TBAF(6.6mL, 6.60mmol)용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동일한 조건에서 19시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에틸아세테이트-헥산(5%)을 용출액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 화합물5 (1.0g, 99%)를 얻었다. 화합물 5: 무색 오일, Rf: 0.30 (10% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 3338, 2953, 2917, 2852. MS (ESI) [m/z , (%)]: 198 (15), 197 ($[M+1]$, 100), 179 (19). HRMS (ESI): 197.1899 calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}$ and found 197.1898.

[0202] 실시예 26. 에틸 (E)-3-(4-헥실리텐사이클로헥실)아크릴레이트(화합물 6)의 제조

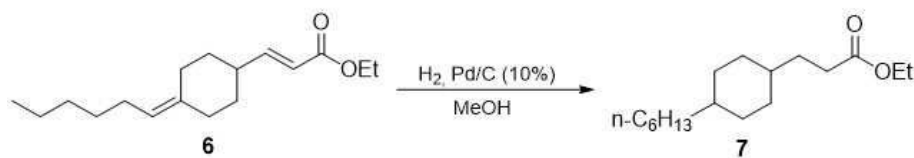


[0203]

[0204] CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 화합물 5(213 mg, 1.17 mmol)의 용액에, 분자체(200 mg), NMO(411 mg, 3.51 mmol) 및 촉매량의 TPAP를 첨가하고 1시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응물을 셀라이트(celite) 하에서 여과하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 THF(5mL)에 용해시키고 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (850mg, 2.34mmol)를 첨가하고, 혼합물을 23시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 에틸아세테이트-헥산(1%)을 용출액으로 사용하여 실리카 겔 상에서 잔류물을 크로마토그래피하여 화합물 6 (204mg, 66%)을 얻었다. 화합물 6: 무색 오일, Rf:0.42(5% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 3404, 2955, 2923, 2870, 2854, 1718, 1650.

[0205] MS (ESI) [m/z , (%)]: 266 (18), 265 ($[M+1]$, 100). HRMS (ESI): 265.2162 calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2$ and found 265.2159.

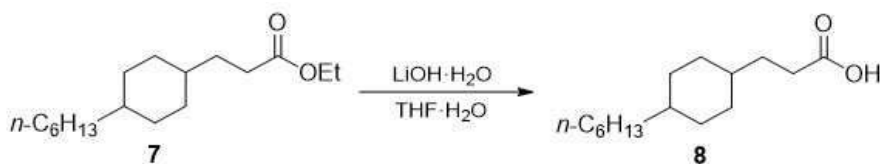
[0206] 실시예 27. 에틸 3-(4-헥실사이클로헥실)프로파노에이트(화합물 7)의 제조



[0207]

[0208] MeOH(5mL) 중의 화합물 6(555mg, 2.10mmol)의 혼합물에, 촉매량의 Pd/C(10%)를 첨가하고 현탁액을 24시간 동안 실온에서 H_2 하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 회전 증발시켰다. 감압하에 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켜 화합물7(550 mg, 99%)을 얻었다. 화합물 7: 무색 오일, Rf: 0.70(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm^{-1}): 2954, 2918, 2870, 2850, 1736. MS (ESI) [m/z , (%)]: 270 (19%), 269 ($[M+1]$, 100). HRMS (ESI): 269.2475 calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_2$ and found 269.2473.

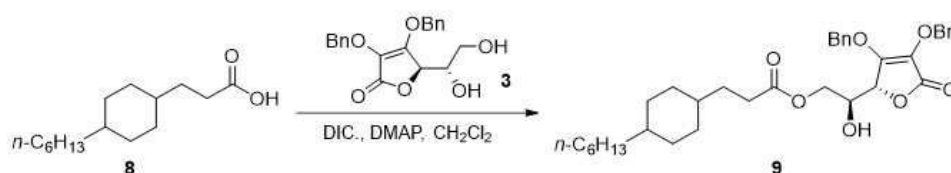
[0209] 실시예 28. 3-(4-헥실사이클로헥실)프로파노익산(화합물 8)의 제조



[0210]

[0211] THF/H₂O(1:1, 4mL) 중의 화합물 7 (169mg, 0.63mmol) 용액에, LiOH·H₂O (79 mg, 1.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 7일간 교반하였다. HCl 10%(2mL)를 첨가하고 생성물을 CH₂Cl₂(3x5mL)로 추출하였다. 감압하에 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(10%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물8(142mg, 94%)을 얻었다. 화합물 8: 무색 오일, Rf: 0.40(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm⁻¹): 3039, 2955, 2918, 2870, 2850, 1705. MS (ESI) [m/z, (%): 241 ([M⁺], 100), 223 (44), 219 (63), 205 (65). HRMS (ESI): 241.2162 calculated for C₁₅H₂₉O₂ and found 241.2161.

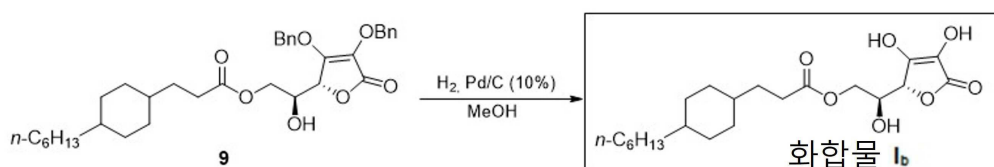
[0212] 실시예 29. (S)-2-((R)-3,4-비스(벤질옥시)-5-옥소-2,5-디하이드로푸란-2-일)-2-하이드록시에틸 3-(4-헥실사이클로헥실)프로파노에이트(화합물 9)의 제조



[0213]

[0214] CH₂Cl₂ (5 mL) 중의 화합물 8 (187 mg, 0.78 mmol)의 교반 용액에 DIC(132.0 μl, 0.86 mmol) 및 DMAP(79 mg, 0.78 mmol)를 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 보호된 비타민 C 3 (418 mg, 1.17 mmol)을 CH₂Cl₂ (5 mL)에 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 여과하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸아세테이트-헥산(15%)으로 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물9(290mg, 64%)를 얻었다. 화합물 9: 무색 오일, Rf: 0.70(20% 에틸아세테이트/헥산). IR (ATR, cm⁻¹): 3404, 2953, 2919, 2850, 1761, 1742, 1671. MS (ESI) [m/z, (%): 579 ([M⁺], 100), 367 (34), 269 (84). HRMS (ESI): 579.3316 calculated for C₃₅H₄₇O₇ and found 579.3303.

[0215] 실시예 30. (S)-2-((R)-3,4-디하이드록시-5-옥소-2,5-디하이드로푸란-2-일)-2-하이드록시에틸 3-(4-헥실사이클로헥실)프로파노에이트(화합물 I_b)의 제조



[0216]

[0217] 메탄올(4mL) 중 화합물 9(44mg, 0.07mmol)의 혼합물에, 촉매량의 Pd/C(10%)를 첨가하고 현탁액을 실온에서 4시간 동안 H₂ 하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 회전 증발시켜 I_b(23 mg, 74%)를 얻었다. 화합물 I_b 무색 오일, Rf: 0.09(에틸아세테이트). IR (ATR, cm⁻¹): 3378, 2889, 2837, 1757. ¹H-NMR (MeOD-d₄, δ): 4.78 (m, 8H), 4.22 (m, 3H, CH₂-1'', CH-2''), 2.41 (m, 2H, CH₂-2), 1.78 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.19 (m, 14H), 0.92 (m, 3H, CH₃-6') ppm. ¹³C-NMR (MeOD-d₄, δ): 174.1 (CO), 171.8 (CO), 152.6 (C-7''), 118.7 (C-6''), 75.8 (CH-3''), 66.7 (CH-2''), 64.4 (CH₂-1''), 37.7 (CH-4/7), 37.3 (CH-

4/7), 37.3 (CH₂-2), 32.9 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 31.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 22.4 (CH₂), 13.1 (CH₃-6') ppm. **MS (ESI) [m/z, (%)]**: 416 (100), 399 ([M+1], 49), 367 (72), 282 (29). **HRMS (ESI)**: 399.2377 calculated for C₂₁H₃₅O₇ and found 399.2372.

[0218] 실시예 31: 본 발명의 화합물을 사용한 세포 배양 및 세포 처리

[0219] 세포배양

[0220] 인간 췌장암의 BXP3, CAPAN2, RWP1 세포주는, Biomedical Research Institute (IRB) Barcelona에서 제공하였고; 인간 원발성 흑색종의 MW115 및 IGR39 세포주 및 인간 전이성 흑색종의 MW 266.4 및 IGR37 세포주는 Catalan Institute of Oncology(ICO) Barcelona의 Dr. Manel Esteller에 의해 제공되었고(Vizoso M. et al., "Epigenetic activation of a cryptic TBC1D16 transcripts enhance melanoma progress by target EGFR" Nat Med., 2015, vol 21(7), pp. 741 -50); 인간 결장암의 DLD1, SW480 및 HCT116 세포주는 Research Institute August Pi Sunyer(IDIBAPS) - 바르셀로나 대학(UB)의 Dra.Neus Agell에 의해 제공되었고; 인간 위암과 폐암의 NUG-C4 및 COLO668 각각 세포주는, CRG(Center for Genomic Regulation) Barcelona 에서 제공되었다. 탯줄 (HUVEC)과 대동맥(HAEC)의 인간 원발성 내피 세포는, 연구자 Dra. Teresa Royo에 의해 직접 획득되었고, 실험실에서 액체 질소에 보관되었다. BXP3, CAPAN2 및 DLD1 세포주는 RPMI-1640 배양 배지에서 유지되었고, SW480 및 HCT116은 DMEM/HAM에서 유지되었으며, RWP1 및 모든 흑색종 세포주는 DMEM에서 유지되었으며 세포 배양 배지 (Gibco)는 모두 10% 태아 소 혈청 및 항생제로 보충되었다. HUVEC 및 HAEC 원발성 세포는 20% 태아 소 혈청, 내피 세포 성장 보충제(ECGS), 헤파린(Hep) 및 항생제가 보충된 M199 배양 배지(Gibco)에서 유지되었다. 배양은 5% CO₂를 포함하는 37° C의 습한 분위기에서 세포 배양기에서 유지되었다.

[0221]

[0222] 테스트할 여러 화합물을 0.5M 농도로 100% 메탄올에 쉽게 용해한 다음 100% 에탄올에 0.1M 중간 희석액을 제조하였다. 후자의 희석으로부터, 확립된 농도에서의 상이한 처리는 상응하는 보충 배지에서 제조되었다. 이중 농도로 다양한 처리를 준비하고, 이들의 100 µl를 웰의 동일한 부피의 세포 성장 배지에 첨가하여 최종 농도 (0.1 내지 0.3mM - 0.1, 0.2, 0.25 및 0.3mM)에 도달했다.

[0223]

[0224] 세포 처리

[0225]

[0226] 아래에 설명된 프로토콜에 따라 96웰 플레이트에서 다양한 화합물을 사용한 분석을 수행하였다.

[0227]

[0228] 트립신/EDTA 소화에 의해 세포는 재현탁 되었는데, 상이한 인간 암 세포주의 경우에는 0.5% 트립신-EDTA로, 인간 원발성 내피 세포의 경우에는 0.25% 트립신-EDTA로 재현탁되었다. 일단 배양 배지에 재현탁한 후, 트리판 블루로 1:1 희석한 후 Newbauer 챔버에서 계수했다. 이 염색을 통해 현탁액 중의 살아있는 세포 수를 알 수 있다. 계수로부터, 세포의 적절한 희석액(서로 다른 세포 유형의 성장 속도에 따라 96웰 플레이트에서 5000 또는 10000 세포/100 µl/웰)을 제조하였다. 세포를 세포 배양기 내에서 48시간 동안 두었다. 48시간 배양 후, 위에서 설명한 바와 같이 제조된 화합물의 이중 농축 용액 100µl/웰을 첨가하였다. 그런 다음 세포를 세포 배양기 보관하여 72시간 동안 처리를 유지했다.

[0229]

[0230] 72시간 후, 배양 배지를 디칸테이션(decantation)으로 제거하고, 세포를 DPBS로 2회 세척한 후, 세포를 100 µl의 4% 파라포름알데히드 용액으로 30분 동안 고정시켰다. 그런 다음 mQ H2O 100 µl로 두 번 세척하고 즉시 증류수에서 제조된 0.25% Violet Crystal 용액 50 µl를 추가하고 실온에서 30분 동안 유지했다. 염색 시간이 끝나면, 증류수로 여러 번 세척하여 과량의 Violet Crystal을 완전히 제거한 다음 플레이트를 37° C 오븐에서 완전히 건조했다.

[0231]

[0232] 웰당 광학 밀도 값은 Biotek Synergy™2 다중 검출 마이크로플레이트 판독기로 590nm 필터를 사용하고 스캐닝

관독을 통해 얻었고, 웰당 평균값을 얻었다.

[0233]

[0234] 결과

[0235]

[0236] 도 1 내지 12에서 관찰할 수 있는 바와 같이, 다양한 기원의 원발성 또는 전이성 인간 암 세포를 본 발명의 화합물의 농도를 증가시키면서 처리할 때, 암 세포의 성장이 상당히 감소하였다.

[0237]

[0238] 또한, 화합물 I_b는 0.2mM의 낮은 농도에서도 현저한 억제 능력을 보였다.

[0239]

[0240] 특히, 본 발명의 화합물의 투여는 정상 비-형질전환 세포의 성장에 유의한 영향을 미치지 않았다. 유의미한 독성의 기여는, 적용된 펩티드의 용량과 독립적으로 유지되었다(0.1mM에서 0.3mM까지의 범위, 도 13 참조).

[0241]

[0242] 이들 결과는, 비-형질전환 세포에서의 낮은 독성 및 원발성 및 전이성 암 세포 모두에서의 높은 성장-억제 활성을 고려할 때, 항암제로서 본 발명의 화합물의 높은 치료 가능성을 명백히 입증한다.

[0243]

[0244] **인용 목록**

[0245]

[0246] T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Chapter 2, Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2- and 1,3-Diols, John Wiley & Sons, Inc. , 1999, pp. 17-245.

[0247]

[0248] Vizoso M. et al "Epigenetic activation of a cryptic TBC1D16 transcript enhances melanoma progression by targeting EGFR" Nat Med., 2015, vol 21(7), pp. 741-50