(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0081310
(43) 공개일자 2008년09월09일

(51) Int. Cl.
C07D 493/04 (2006.01) *A61K 31/335* (2006.01)
A01N 43/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7016634
(22) 출원일자 2008년07월08일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년07월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/044845
국제출원일자 2006년11월17일
(87) 국제공개번호 WO 2007/067333
국제공개일자 2007년06월14일
(30) 우선권주장
60/748,548 2005년12월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
더 존스 홉킨스 유니버시티
미국 메릴랜드주 21218 볼티모어 찰스 스트리트 3400 엔.
더 거번먼트 오브 더 유나이티드 스테이츠 오브 어메리카 애즈 레프리젠티드 바이 더 세크러터리 오브 더 디파트먼트 오브 헬쓰 앤드 휴먼 써비시즈
미국 메릴랜드주 20852-3804 록크빌 이그재큐티브 불바드 6011 스윗 #325 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼 내셔널 인스티튜츠 오브 헬쓰
(72) 발명자
포스너 개리 에이치.
미국 메릴랜드 21208 발티모어 팀버필드 레인 3216
백 익현
미국 코네티컷 06520 뉴하벤 피.오.박스 208107 프로스펙트스트리트 225
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박장원

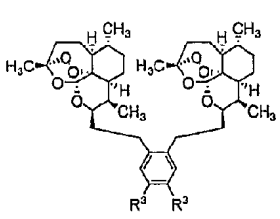
전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 항암 효과가 높고 항말라리아 활성이 오래 지속되는트리옥산 이량체

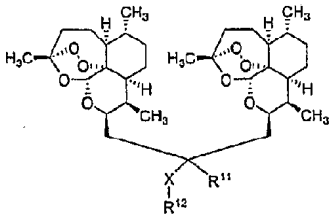
(57) 요 약

본 발명은 구조식 Ⅲ, Ⅳ 또는 Ⅴ의 신규한 트리옥산 이량체들, 이들의 제조 방법, 이들 화합물들을 함유하는 약학 조성물 및 이들 화합물과 조성물들을 사용하여 암 및/또는 말라리아를 치료하는 방법을 제공한다.

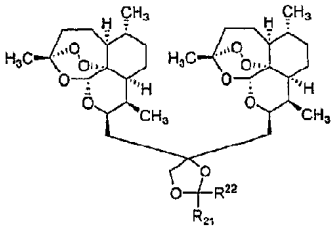
대 표 도



(III)



(IV)



(V)

(72) 발명자

보르스트닉 크리스티나

미국 펜실베니아 16801 스테이트 칼리지 사우스게이트 드라이브921

장 원숙

미국 메릴랜드 21209 발티모어 넘버 101 코퍼 릿지 드라이브 6609

시니쉬타쥐 산드라

미국 메릴랜드 21230 발티모어 에이피티. 비 라이트 스트리트1320

마이오 윌리암 안소니

미국 뉴욕 10536 카토나 오차드 힐 로드 55

드'안젤로 존 개타노

미국 뉴욕 11757 린덴허스트 노스 해밀턴 애비뉴 203

우다드 로렌 엘라인

미국 메릴랜드 21009 아빙돈 하이 미도우 드라이브 207

캘린다 앨빈 솔로먼

미국 메릴랜드 21218 발티모어 넘버 2 이스트 41번 스트리트 516

우세라 에이미 알.

미국 메릴랜드 21113 오덴톤 에이피티. 에프 트랜퀼 코트 547

헤스 린드세이 캐서린

미국 메릴랜드 21210 발티모어 에이피티. 에이2 노스 유니버시티파크웨이 901

로젠탈 앤드류 스콧

미국 메릴랜드 21210 발티모어 에이피티. 208 웨스트 유니버시티파크웨이 909

오 성호

미국 메릴랜드 21030 콕케이스빌 말콜름 서클 에이치 10320

배지 아스트리드 씨.

미국 버지니아 22101 맥클린 레이몬드 애비뉴 1221

(30) 우선권주장

60/765,125 2006년02월03일 미국(US)

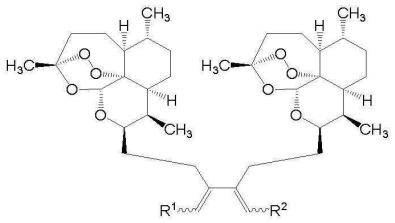
60/794,811 2006년04월25일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

구조식 Ⅰ의 화합물, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

[구조식 Ⅰ]



식 중,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이거나, R^1 및 R^2는 함께 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R^1 및 R^2는 수소인 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 R^1 및 R^2는 치환되거나 치환되지 않은 페닐기를 형성하는 것인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 R^1 및 R^2는 치환된 페닐기를 형성하고, 상기 페닐기는 1개 또는 2개의 R^3기로 치환되며,

각 R^3기는 독립적으로 $-C(=O)OR^4$, $-CH_2OR^4$, $-C(=O)NR^5R^6$ 및 $-OP(=O)(OR^4)_2$로부터 선택되거나, 각 R^3기는 $-OP(=O)O(R^4)O-$와 함께 고리환을 형성하고,

R^4는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이며,

R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴인 것인 화합물.

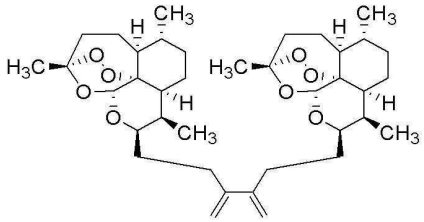
청구항 5

제4항에 있어서, 상기 페닐기는 동일한 R^3기로 치환되지 않고, 각 R^3기는 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_2OH$, $-OP(=O)O(C_2H_5)_2$이거나, 각 R^3기는 함께 $-OP(=O)O(Ph)O-$와 고리환을 형성하는 것인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 구조식 Ⅱ의 화합물.

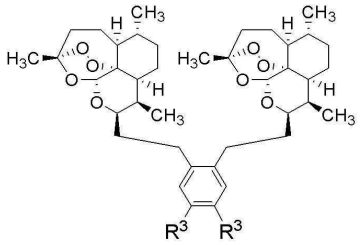
[구조식 Ⅱ]



청구항 7

제1항에 있어서, 구조식 Ⅲ의 화합물.

[구조식 Ⅲ]

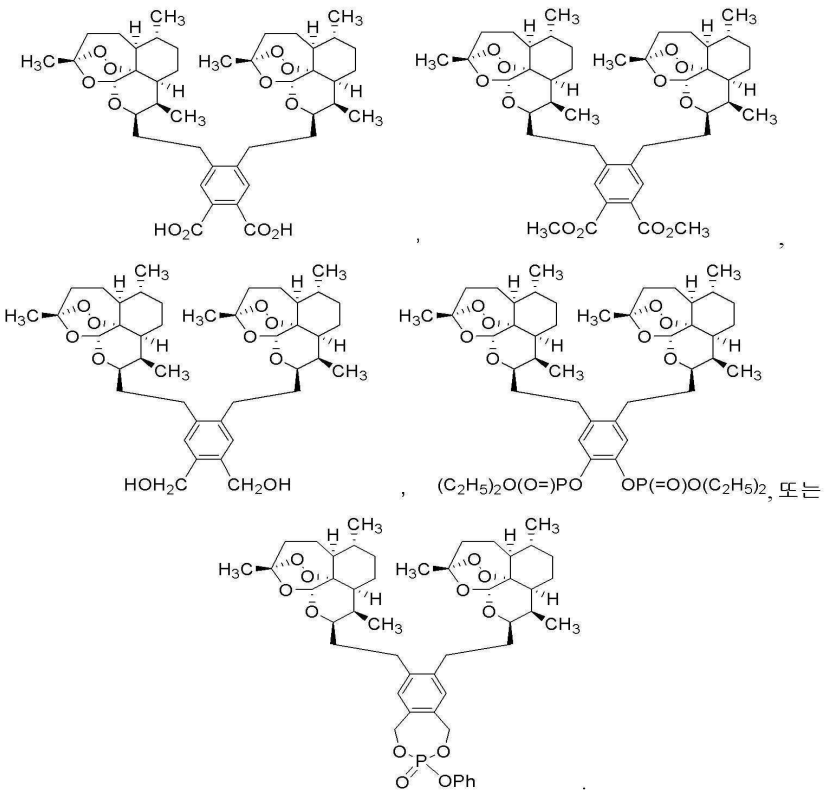


식 중,

각 R^3기는 -C(=O)OH, -C(=O)OCH_3, -CH_2OH, -OP(=O)O(C_2H_5)$_2$이거나, 각 R^3기는 함께 -OP(=O)O(Ph)O-와 고리환을 형성한다.

청구항 8

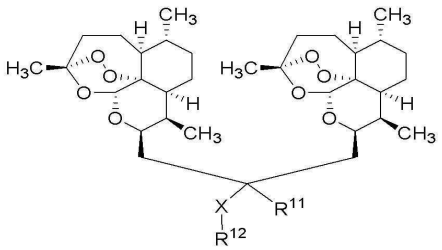
제1항에 있어서, 다음 구조식의 화합물.



청구항 9

구조식 IV의 화합물, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

[구조식 IV]



식 중,

X는 $(CH_2)_m$-Y이거나 직접 결합이고,

Y는 O, $(CH_2)_mO$, C(=O), $C(=O)(CH_2)_mO$, C(=O)O, OC(=O)O, $OC(=O)NR^{13}$, $NR^{13}C(=O)NR^{13}$, C(=S), C(=O)S, C(=S)O, OC(=S)O, $C(=O)(NR^{13})_n$, $C(=O)O(NR^{13})_n$, $C(=O)O(NR^{13})_nC(=O)$, $C(=O)O(NR^{13})_nC(=O)$, $C(=O)(NR^{13})_nC(=O)$, $C(=O)(NR^{13})_n(CH_2)_mC(=O)$, $C(=O)(NR^{13})_n(CH_2)_mC(=O)(NR^{13})_n$, $(NR^{13})_n$, $(NR^{13})_nO$, $C(=O)(NR^{13})_nO$, $C(=O)(NR^{13})_nS(O)_p$, $C(=O)O(NR^{13})_nS(O)_p$, $OC(=O)(NR^{13})_nS(O)_p$; $OP(=O)(OR^{13})_2$, $OP(=S)(OR^{13})_2$, $OP(=O)(NR^{13})_2$, $OP(=S)(NR^{13})_2$, $OS(O)_p$, $S(O)_pNR^{13}$, $(NR^{13})_nCH_2C(=O)(NR^{13})_n$ 이거나, Y는 직접 결합이며,

m은 0, 1, 2 또는 3의 정수이고,

n은 1 또는 2의 정수이며,

p는 0, 1 또는 2의 정수이고,

R^{11}은 H, OH이거나, R^{11}은 R^{12}와 함께 치환되거나 치환되지 않은 고리환을 형성하며,

R^{12}는 필요에 따라, H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, R^{12}는 R^{11}과 함께 치환되거나 치환되지 않은 고리환을 형성하고,

R^{11} 및 R^{12}는 치환되거나 치환되지 않은 이중 결합 또는 치환되거나 치환되지 않은 옥심기를 형성하며,

R^{13}은 H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 포스포네이트 또는 치환되거나 치환되지 않은 술포네이트이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 X는 CH_2-Y이고, 상기 R^{11}은 H인 것인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 Y는 O이고, 상기 R^{12}는 H, $CH_2CH=CH_2$, $CH_2(C_6H_4)CH_3$, $CH_2(C_5H_4N)$, $CH_2(C_6H_4)CH(CH_3)_2$ 또는 $CH_2(C_6H_4)CF_3$인 것인 화합물.

청구항 12

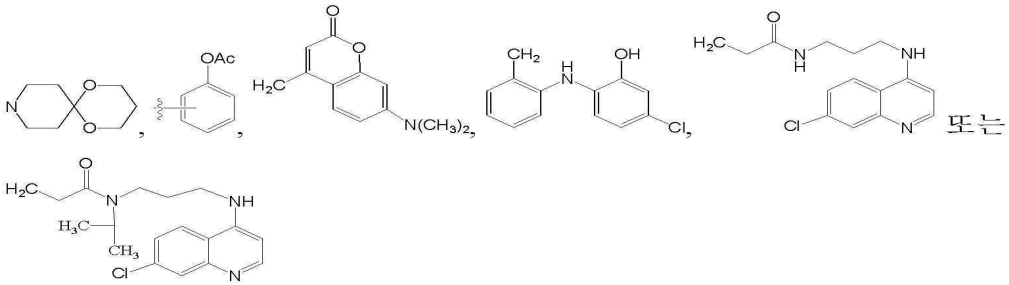
제10항에 있어서, 상기 Y는 O이고, 상기 R^{12}는 $P(=S)(OCH_2CH_3)_2$, $P(=O)(OC_6H_5)_2$, $P(=O)(NCH_2CH_3)_2$ 또는 $P(=S)(OCH_3)_2$인 것인 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 Y는 OC(=O)O 또는 OC(=S)O이고, 상기 R^{12}는 C_6H_5인 것인 화합물.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 Y는 O(C=O)이고, 상기 R^{12}는 $C_6H_4OC(=O)CH_3$, $N(CH_2CH_3)_2$, $N(C_5H_{10})$,

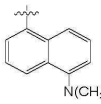


인 것인 화합물.

청구항 15

제10항에 있어서, 상기 Y는 NR^{13}이고, 상기 R^{13}은 $-C_5H_{10}-$인 것인 화합물.

청구항 16

제10항에 있어서, 상기 Y는 OSO_2이고, 상기 R^{12}는  인 것인 화합물.

청구항 17

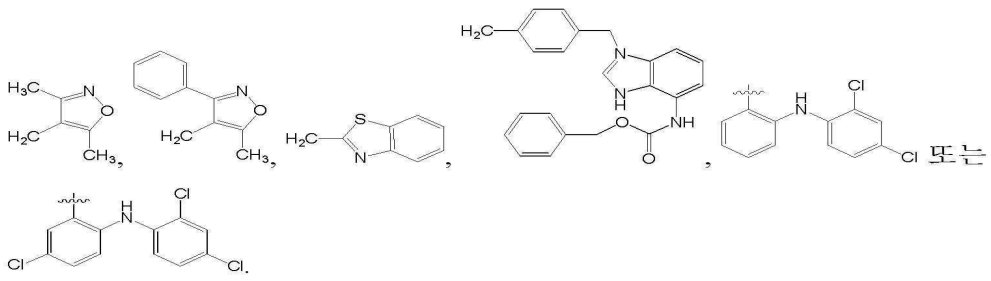
제9항에 있어서, 상기 X는 Y이고, 상기 R^{11}은 H인 것인 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 Y는 C(=O)이고, 상기 R^{12}는 (C_6H_5)인 것인 화합물.

청구항 19

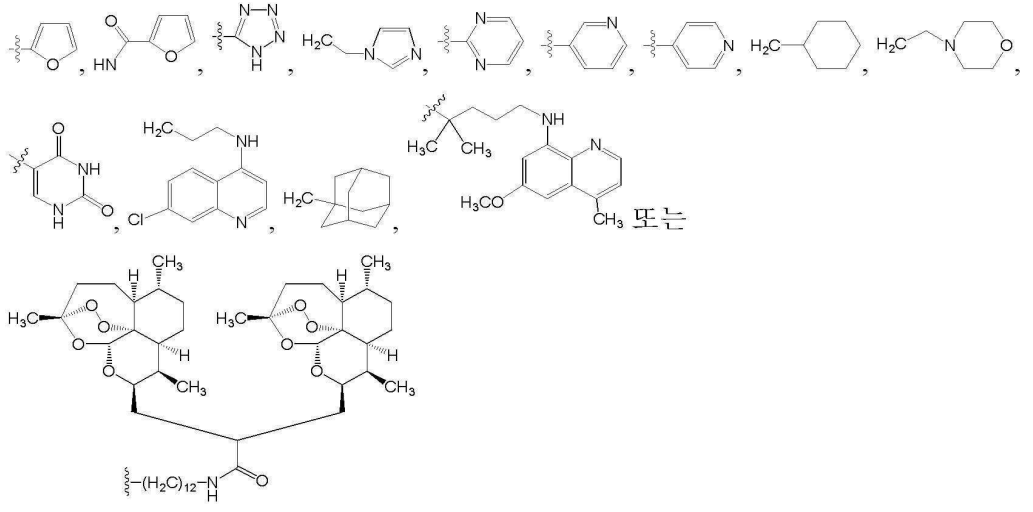
제17항에 있어서, 상기 Y는 C(=O)O이고, 상기 R^{12}는 H, (C_6H_5), $CH_2(C_6H_5)$, $NHSO_2(C_6H_5)$, $NHC(=O)(C_6H_5)$,



인 것인 화합물.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 Y는 $C(=O)(NR^{13})_n$이고, 상기 R^{13}은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이며, 상기 R^{12}는 (C_6H_5), $CH_2(C_6H_5)$, $CH(CO_2H)CH_2(C_6H_5)$, (C_6H_4N), $CH_2(C_6H_4N)$, $CH(CO_2CH_3)(C_6H_5)$, $CH_2(C_6H_4)CO_2CH_3$, $CH_2(C_6H_4)C(=O)OH$, $CH_2(C_6H_4)NO_2$, $CH_2(C_6H_4)CF_3$, $CH_2(C_6H_4)F$, $(CH_2)_2SO_3H$, $C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_2(C_6H_5)$, $C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2NHC(=O)(C_6H_5)$, CH_2CH_3, $CH_2(C_6H_4)(CH_2)_7CH_3$, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $(CH_2)_9CH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $(CH_2)_3NHCH(CH_3)_2$, $CH_2C(=O)OH$, $C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $(C_6H_4)SO_2(C_6H_4)NH_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $C(=O)(C_5H_4N)$, $(C_6H_4)C(=O)CH_3$,



인 것인 화합물.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 Y는 $C(=O)(NR^{13})_nO$이고, 상기 R^{13}은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이며, 상기 R^{12}는 (C_6H_5)인 것인 화합물.

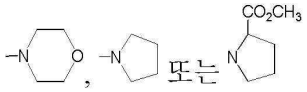
청구항 22

제17항에 있어서, 상기 Y는 $C(=O)(NR^{13})_nS(O)_p$이고, 상기 R^{13}은 H이며, 상기 R^{12}는 (C_6H_5) 또는 $(C_6H_4)NH_2$인 것인 화합물.

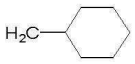
청구항 23

제17항에 있어서, 상기 Y는 $C(=O)(NR^{13})_n$이고, 상기 R^{12} 및 R^{13}은 함께 치환되거나 치환되지 않은 고리환을 형성하는 것인 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 고리환은  인 것인 화합물.

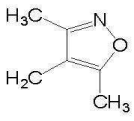
청구항 25

제17항에 있어서, 상기 Y는 $(NR^{13})_nC(=O)(NR^{13})_n$ 또는 $(NR^{13})_nCH_2C(=O)(NR^{13})_n$이고, 각 R^{13}은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이며, 상기 R^{12}는  인 것인 화합물.

청구항 26

제9항에 있어서, 상기 X는 CH_2-Y이고, 상기 R^{11}은 OH인 것인 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 Y는 O이고, 상기 R^{12}는 H, $(CH_2)(C_6H_4)CH_3$, $CH_2CH=CH_2$, $CH_2CH=C(CH_3)_2$, $CH_2(C_6H_4N)$, $CH_2C(=O)NH(C_6H_4)OH$ 또는  인 것인 화합물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 Y는 $C(=O)$이고, 상기 R^{12}는 $(C_6H_4)C(=O)OCH_3$인 것인 화합물.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 Y는 $C(=O)(NR^{13})_n$이고, 상기 R^{12}는 (CH_3)인 것인 화합물.

청구항 30

제26항에 있어서, 상기 Y는 C(=O)O 이거나 OC(=O)이고, 상기 R^{12}는 (C_6H_5), $(C_6H_4)C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, $(C_6H_4)F$, (C_6H_4N) 또는 $(C_6H_4)OC(=O)CH_3$인 것인 화합물.

청구항 31

제26항에 있어서, 상기 Y는 $OC(=O)(NR^{13})_nS(O)_p$이고, 상기 R^{13}은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이며, 상기 R^{12}는 (C_6H_5)인 것인 화합물.

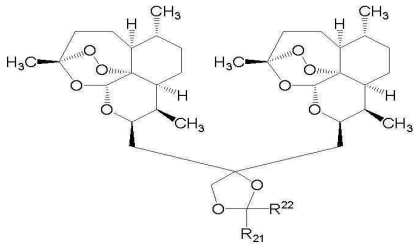
청구항 32

제9항에 있어서, 상기 X는 직접 결합이고, 상기 R^{11} 및 R^{12}는 함께 치환되거나 치환되지 않은 고리환을 형성하는 것인 화합물.

청구항 33

제32항에 있어서, 구조식 V의 화합물.

[구조식 V]



식 중,

R^{21} 및 R^{22}는 각각 독립적으로 H, OH, OR^{13}, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, R^{21} 및 R^{22}는 함께 =O를 형성하거나, R^{21} 및 R^{22} 는 함께 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 R^{21} 및 R^{22}는 함께 치환되거나 치환되지 않은 시클로부틸 고리, 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥실 고리, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐 고리, 치환되거나 치환되지 않은 테트라히드로피라닐 고리; 치환되거나 치환되지 않은 술포닐시클로헥실 고리, 치환되거나 치환되지 않은 1,3-디옥사닐 고리 또는 치환되거나 치환되지 않은 1,3-디옥세파닐 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 R^{21} 및 R^{22}는 함께 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥실 고리를 형성하는 것인 화합물.

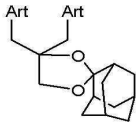
청구항 36

제35항에 있어서, 상기 시클로헥실 고리는 F, OH, =O, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)OCH_2CH_3$, $C(=O)OCH_2(C_6H_5)$, $C(=O)CH_3$, $C(=O)NHCH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2(C_6H_{11})$, $SO_2N(CH_3)_2$, $SO_2(C_6H_4)CH_3$, $P(=O)(CH_3)_2$, $P(=O)(OCH_3)_2$, $P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ 및 $P(=O)(OC_6H_5)_2$로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 작용기로 치환되는 것인 화합물.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 R^{21} 및 R^{22}는 함께 시클로알킬 고리를 형성하는 것인 화합물.

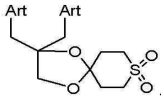
청구항 38

제37항에 있어서, 상기 화합물은  인 것인 화합물.

청구항 39

제34항에 있어서, 상기 R^{21} 및 R^{22}는 함께 술포닐시클로헥실 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 화합물은  인 것인 화합물.

청구항 41

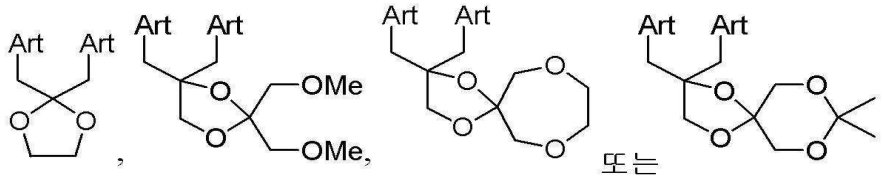
제34항에 있어서, 상기 R^{21} 및 R^{22}는 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐 고리를 형성하는 것인 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 피페리디닐 고리는 F, OH, =O, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)OCH_2CH_3$, $C(=O)OCH_2(C_6H_5)$, $C(=O)CH_3$, $C(=O)NHCH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2(C_6H_{11})$, SO_2CH_3, $SO_2N(CH_3)_2$, $SO_2(C_6H_4)CH_3$, $P(=O)(CH_3)_2$, $P(=O)(OCH_3)_2$, $P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ 및 $P(=O)(OC_6H_5)_2$ 로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 작용기로 치환되는 것인 화합물.

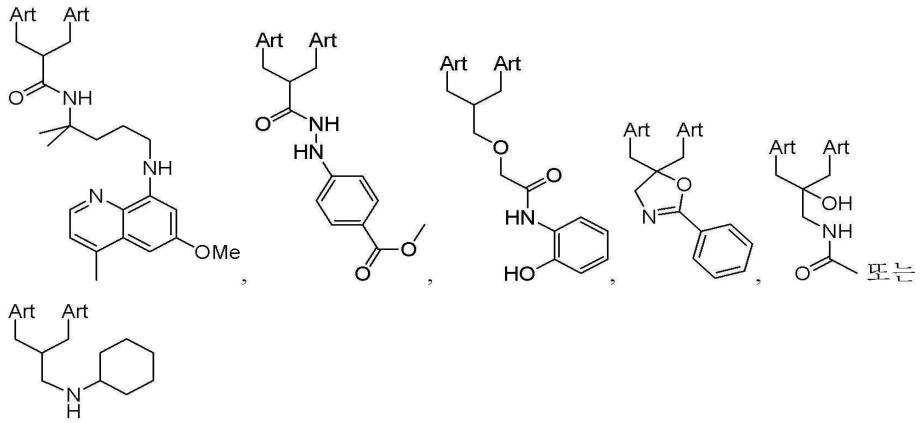
청구항 43

제41항에 있어서, 다음 구조식의 화합물.



청구항 44

제9항에 있어서, 다음 구조식의 화합물.



청구항 45

제9항에 있어서, 상기 X는 직접 결합이고, 상기 R^{11} 및 R^{12}는 함께 치환되거나 치환되지 않은 이중 결합을 형성하는 것인 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 이중 결합은 치환되거나 치환되지 않은 페닐기로 치환되는 것인 화합물.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 이중 결합은 치환되거나 치환되지 않은 옥심기인 것인 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 옥심기는 CH_3 또는 $NHC(=O)(C_6H_5)$로 치환되는 것인 화합물.

청구항 49

제약상 허용되는 부형제 및 제1항의 화합물을 함유하는 약학 조성물.

청구항 50

제약상 허용되는 부형제 및 제9항의 화합물을 함유하는 약학 조성물.

청구항 51

대상에게 제1항의 화합물을 치료학적으로 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 치료가 필요한 대상의 암을 치료하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 암은 자궁경부암인 것인 방법.

청구항 53

대상에게 제9항의 화합물을 치료학적으로 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 치료가 필요한 대상의 암을 치료하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 암은 자궁경부암인 것인 방법.

청구항 55

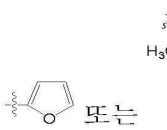
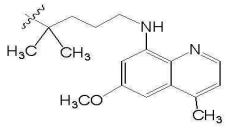
대상에게 제1항의 화합물을 치료학적으로 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 치료가 필요한 대상의 말라리아를 치료하는 방법.

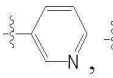
청구항 56

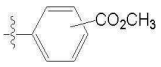
대상에게 제9항의 화합물을 치료학적으로 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는 치료가 필요한 대상의 말라리아를 치료하는 방법.

청구항 57

제17항에 있어서, 상기 Y는 $C(=O)(NR^{13})_nC(=O)$인데, 여기서 n이 1인 경우 상기 R^{13}은 H이고, 상기 R^{12}는


또는

이거나, 상기 n이 2인 경우 상기 R^{13} 은 H이고, 상기 R^{12}는


,

또는


인 것인 화합물.

명 세 서

기 술 분 야

<1> **연방 후원 연구 및 개발하에 만들어진 발명들에 대한 권리에 관한 진술**

<2> 본 연구는 부분적으로 국립 보건 당국 (NIH, Grant AI 34885 and RR00052), 국립 암 협회 및 암 연구 센터의 전문 연구 프로그램에 의하여 지원되었다.

<3> **관련 출원의 상호 참조**

<4> 본 출원은 모두 "항암 효과가 매우 높고 항말라리아 활성이 매우 오래 지속되는 트리옥산 이량체"라는 제목으로 제출된 2005년 12월 8일자 미국 가출원 제60/748,548호, 2006년 2월 3일자 제60/765,125호 및 2006년 4월 25일자 제60/794,811호의 이익을 주장한다. 그 결과, 이들 제출일의 우선권이 주장되고, 이들 각 출원 명세서는 그 전문이 참고 문헌으로 포함된다.

<5> **발명 분야**

<6> 본 발명은 신규한 트리옥산 이량체, 이들의 제조 방법, 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 이들 화합물과 조성물을 사용하여 암 및/또는 말라리아를 치료하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

<7> 자궁경부암은 여성 사망 원인으로 전 세계적으로 두 번째로 흔한 악성 종양이다. 대부분의 서양 국가에서의 광범위한 인구 스크리닝의 결과, 매년 진단되는 새로운 사례 약 470,000으로, 발생과 사멸이 현저히 감소되었지만, 자궁 경부암은 여전히 세계적인 공공 보건 문제이며 건강 관리 시스템에 유의적인 경제적 부담이 되고 있다 (Parkin, D.M. *et al., Int. J. Cancer* 94:153-156 (2001)). 거의 모든 자궁 경부암이 병인적으로 지속적인 고위험성 인간 유두종 바이러스 (HPV) 감염에 기여한다 (Zur Hausen, H. Acta Biophys. 1288:F55-F78 (1996)). 이들 감염을 치료하는 잠재적인 항바이러스 제제는 개발되지 않았다. HPV 예방 백신이 임상적으로 시도되나, 승인되는 경우에도 이전에 감염되지 않았던 여성에 있어서 매우 제한된 수의 HPV 유형에 의한 감염만이 예방되고 비용이 많이 들 것이다 (Schiller, J.T. et al., Nature Rev. 2:343-347 (2004)). 현재는 외과 수술의 개제가 이미 감염된 자궁 경부의 병소를 관리하는 표준이고, 진행 또는 내재하는 높은 등급의 병소에 대한 관심 밖의 과대 치료가 종종 발견된다. 방사선 치료, 외과적 수술 및 화학요법 등 이용 가능한 접근을 사용하는 자궁 경부암의 성공적인 치료는 여전히 도전을 상징하는 것이다 (Waggoner, S. E. Lancet 361:2217-2225 (2003)).

<8> 암의 화학요법은 종양에 대한 약물 저항 및 환자의 부작용의 발전에 의하여 제한된다. 중국 약초 개똥쑥(Artemisia annua)의 활성 성분인 천연 트리옥산 아르테미신인과 아르테수네이트 (ART) 및 디히드로아르테미신인 (DHA) 등의 그 모노머 유도체들은 다른 항말라리아 제제보다 유독한 부작용이 더 적은 매우 효과적인 혈액 스키존코시달 (schizontocidal) 항말라리아제의 신규 세대로서 이들 자체를 구별한다 (Hien T.T. et al., Lancet 341:603-608 (1993)). 최근, 이들 아르테미신인 유도체들은 약물 저항성 암세포를 비롯하여, 인간 암세포주에 대한 활성이 있는 것으로 알려졌다 (Efferth, T. et al., Int. J. Oncol. 18, 767-773 (2001); Singh, N. P. et al., *Anticancer Res.* 24:2277-2280 (2004); Disbrow, G. L. et al., *Cancer Res.* 65:10854-10861 (2005)).

<9> 게다가, 엔도페록시드의 아르테미신인과에 있는 1,2,4-트리옥산류는 공교롭게도 항말라리아 활성이 오래 지속되지 않는, 신속히 작용하는 항말라리아 제제이다. 이러한 특성은 아르티미신인 배합 치료 (ACT)의 국제적인 사용에 의하여 지시되는 바와 같이 전 세계적으로 인정된다. 이러한 ACT는 신속히 작용하는 항말라리아 트리옥산과 오래 지속되는 알칼로이드성 항말라리아를 효과적으로 결합시켜 트리옥산 단독으로 말라리아 화학요법에 사용될 때 발생하는 말라리아 기생충의 재발을 방지한다.

<10> 그러므로, 현재 사용되는 암 및 다수의 ACT 화학요법보다 더 안전하고, 더 효율적이며, 더 오래 지속되고, 비용이 덜 드는 새로운 암 및 말라리아 치료법에 대한 요청이 계속 요구되고 있다.

<11> 전술한 문서의 인용은 전술한 문서가 적절한 선행 기술이라는 것을 승인하기 위한 것이 아니다. 날짜에 관한 모든 진술 또는 이들 문서들의 내용에 관한 표현은 출원인이 이용 가능한 정보에 근거한 것이고, 이들 문서의 날짜 또는 내용의 정확성에 관한 어떠한 승인도 포함하고 있지 않다.

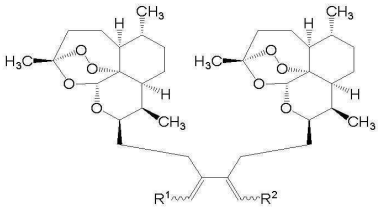
발명의 상세한 설명

<12> 발명의 요약

<13> 본 발명은 신규한 트리옥산 이량체, 이들의 제조 방법, 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 이들 화합물과 조성물을 사용하여 암과 세포의 병적인 과다 증식으로 인한 기타 질환 및 증상, 및/또는 말라리아와 기타 전염성 질환 및/또는 기생 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

<14> 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명은 구조식 Ⅰ로 나타내는 신규한 트리옥산 이량체, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

<15> [구조식 Ⅰ]



<16>

<17> 식 중,

<18> R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이거나, R^1 및 R^2는 함께 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬기를 형성한다.

<19> 또 하나의 측면에서, 본 발명은 구조식 Ⅰ로 나타내는 트리옥산 이량체를 제공하는데, 식 중, R^1 및 R^2는 수소이다.

<20> 또 하나의 측면에서, 본 발명은 구조식 Ⅰ로 나타내는 트리옥산 이량체를 제공하는데, 식 중, R^1 및 R^2는 치환되거나 치환되지 않은 페닐기를 형성한다.

<21> 또 하나의 측면에서, 본 발명은 구조식 Ⅰ로 나타내는 트리옥산 이량체를 제공하는데, 식 중, R^1 및 R^2는 치환된 페닐기를 형성하고, 상기 페닐기는 1개 또는 2개의 R^3기로 치환된다.

<22> 각 R^3기는 각각 독립적으로 $-C(=O)OR^4$, $-CH_2OR^4$, $-C(=O)NR^5R^6$ 및 $-OP(=O)(OR^4)_2$로부터 선택되거나,

<23> 각 R^3기는 $-OP(=O)O(R^4)O-$와 함께 환형 고리를 형성하고,

<24> R^4는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이며,

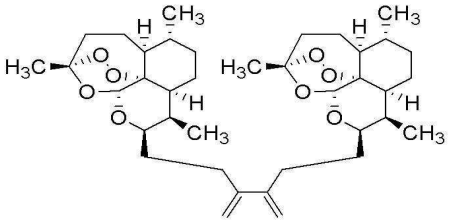
<25> R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

<26> 또 하나의 측면에서, 본 발명은 구조식 Ⅰ로 나타내는 트리옥산 이량체를 제공하는데, 식 중, R^1 및 R^2는 동일한 R^3기로 2기 치환된, 치환되거나 치환되지 않은 페닐기를 형성하고, 각 R^3기는 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_2OH$ 또는 $-OP(=O)O(C_2H_5)_2$이거나, 각 R^3기는 $-OP(=O)O(Ph)O-$와 함께 환형 고리를 형성한다.

<27> 또 다른 측면에서, 본 발명은 구조식 Ⅱ로 나타내는 구조식 Ⅰ의 트리옥산 이량체를 제공한다.

<28> [구조식 Ⅱ]

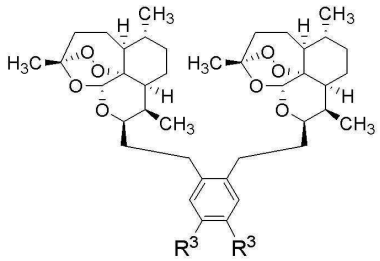
<29>



<30> 또 다른 측면에서, 본 발명은 구조식 Ⅲ으로 나타내는 구조식 Ⅰ의 트리옥산 이량체를 제공한다.

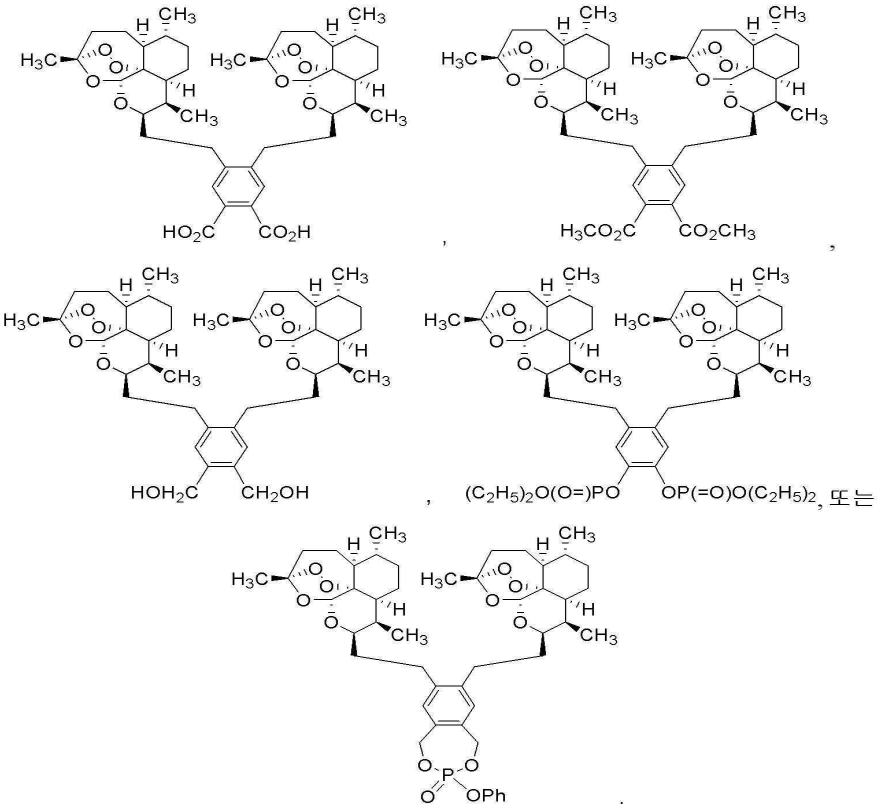
<31> [구조식 Ⅲ]

<32>



<33> 식 중, 각 R^3기는 $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$ 또는 $-CH_2OH$, $-OP(=O)O(C_2H_5)_2$이거나, 각 R^3기는 $-OP(=O)O(Ph)O-$와 함께 환형 고리를 형성한다.

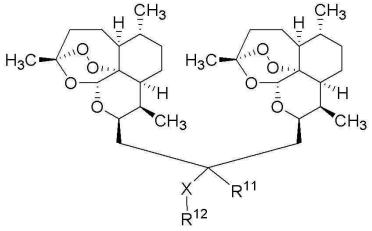
<34> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 다음 구조식으로 나타내는 구조식 Ⅰ의 트리옥산 이량체를 제공한다.



<35>

<36> 또 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명은 구조식 Ⅳ로 나타내는 신규한 트리옥산 이량체, 또는 이들의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

<37> [구조식 Ⅳ]



<38>

<39> 식 중,

<40> X는 $(CH_2)_m$-Y이거나 직접 결합이고,

<41> Y는 O, $(CH_2)_mO$, C(=O), $C(=O)(CH_2)_mO$, C(=O)O, OC(=O)O, $OC(=O)NR^{13}$, $NR^{13}C(=O)NR^{13}$, C(=S), C(=O)S, C(=S)O, OC(=S)O, $C(=O)(NR^{13})_n$, $C(=O)O(NR^{13})_n$, $C(=O)O(NR^{13})_nC(=O)$, $C(=O)(NR^{13})_nC(=O)$, $C(=O)(NR^{13})_n(CH_2)_mC(=O)$, $C(=O)(NR^{13})_n(CH_2)_mC(=O)(NR^{13})_n$, $(NR^{13})_n$, $(NR^{13})_nO$, $C(=O)(NR^{13})_nO$, $C(=O)(NR^{13})_nS(O)_p$, $C(=O)O(NR^{13})_nS(O)_p$, $OC(=O)(NR^{13})_nS(O)_p$; $OP(=O)(OR^{13})_2$, $OP(=S)(OR^{13})_2$, $OP(=O)(NR^{13})_2$, $OP(=S)(NR^{13})_2$, $OS(O)_p$, $S(O)_pNR^{13}$ 또는 $(NR^{13})_nCH_2C(=O)(NR^{13})_n$이거나, Y는 직접 결합이며,

<42> m은 0, 1, 2 또는 3으로부터의 정수이고,

<43> n은 1 또는 2로부터의 정수이며,

<44> p는 0, 1 또는 2로부터의 정수이고,

<45> R^{11}은 H, OH이거나, R^{11}은 R^{12}와 함께 치환되거나 치환되지 않은 환형 고리를 형성하며,

<46> R^{12}는 필요에 따라, H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, R^{12}는 R^{11}과 함께 치환되거나 치환되지 않은 환형 고리를 형성하거나,

<47> R^{11} 및 R^{12}는 치환되거나 치환되지 않은 이중 결합 또는 치환되거나 치환되지 않은 옥심기를 형성하고,

<48> R^{13}은 is H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 포스포네이트 또는 치환되거나 치환되지 않은 술포네이트이다.

<49> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, X는 CH_2-Y이고, R^{11}은 H이다.

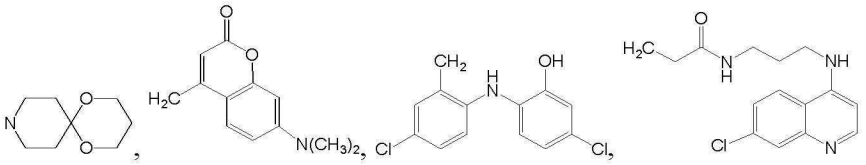
<50> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 O이고, R^{12}는 H, $CH_2CH{=}CH_2$, $CH_2(C_6H_4)CH_3$, $CH_2(C_5H_4N)$, $CH_2(C_6H_4)CH(CH_3)_2$ 또는 $CH_2(C_6H_4)CF_3$이다.

<51> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 O이고, R^{12}는 $P(=S)(OCH_2CH_3)_2$, $P(=O)(OC_6H_5)_2$, $P(=O)(NCH_2CH_3)_2$ 또는 $P(=S)(OCH_3)_2$이다.

<52> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 OC(=O)O 또는 OC(=S)O이고, R^{12}는 C_6H_5이다.

<53> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 O(C=O)이고, R^{12}는 $(CH_2)_2OC(=O)OH$, $C_6H_4OC(=O)CH_3$,

<54> $N(CH_2CH_3)_2$, $N(C_5H_{10})$,

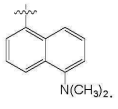


또는

<55>

<56> 이다.

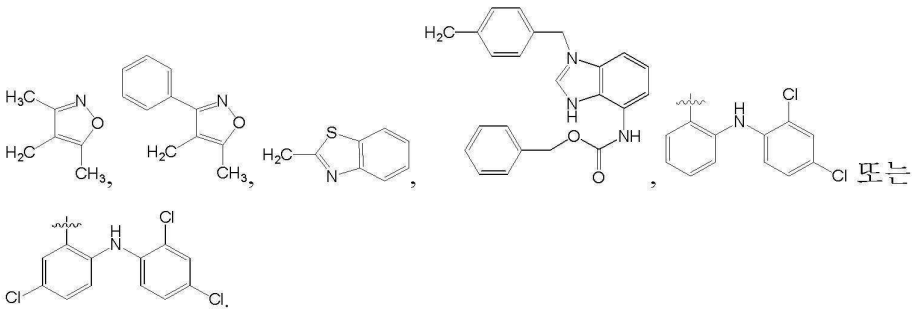
<57> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 NR^{13}이고, R^{13}은 $-C_5H_{10}-$이다.

<58> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 OSO_2이고, R^{12}는  이다.

<59> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, X는 Y

이고, R^{11}은 H이다.

<60> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 C(=O)O이고, R^{12}는 H, (C_6H_5), $CH_2(C_6H_5)$,



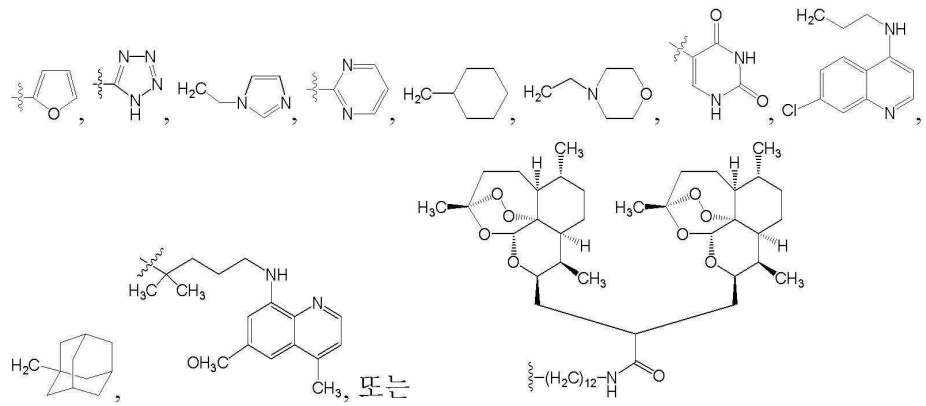
또는

<61>

<62> 이다.

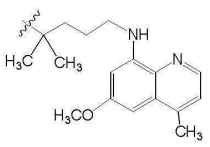
<63> 일부 실시 상태에 있어서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $(C=O)O(NR^{13})_nS(O)_p$이고, R^{12}는 (C_6H_5)이거나 구조식 IV에 대하여 전술한 바와 같다. 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)O(NR^{13})_nC(=O)$이고, R^{12}는 (C_6H_5)이거나 구조식 IV에 대하여 전술한 바와 같다.

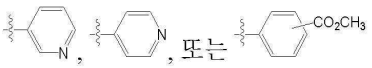
<64> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)(NR^{13})_n$이고, R^{13}은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이며, R^{12}는 (C_6H_5), $CH_2(C_6H_5)$, $CH(CO_2H)CH_2(C_6H_5)$, (C_6H_4N), $CH_2(C_6H_4N)$, $CH(CO_2CH_3)(C_6H_5)$, $CH_2(C_6H_4)CO_2CH_3$, $CH_2(C_6H_4)C(=O)OH$, $CH_2(C_6H_4)NO_2$, $CH_2(C_6H_4)CF_3$, $CH_2(C_6H_4)F$, $(CH_2)_2SO_3H$, $C(CH_3)_3$, $C(CH_3)_2(C_6H_5)$, $C(CH_3)_2CH_2C(CH_3)_3$, $CH_2C(CH_3)_2NHC(=O)(C_6H_5)$, CH_2CH_3, $CH_2(C_6H_4)(CH_2)_7CH_3$, CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2NH_2$, $(CH_2)_9CH_3$, $CH_2C(CH_3)_3$, $(CH_2)_3NHCH(CH_3)_2$, $CH_2C(=O)OH$, $C(CH_3)_2C(CH_3)_3$, $(C_6H_4)SO_2(C_6H_4)NH_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$,



또는

<65>

<66> 이다. 일부 실시 상태에 있어서, R^{12}는  가 아니다. 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)(NR^{13})_nC(=O)$이고, n은 1이며, R^{13}은 H이고, R^{12}는  또는  이거나, n이 2이고, R^{13}은 H이며, R^{12}는

, , 또는

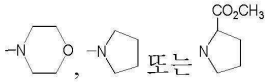
이다.

<67> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)(NR^{13})_nO$이고, R^{13}은 H이거나 치환되거나 치환되지 않은 알킬이며, R^{12}는 (C_6H_5)이다.

<68> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)(NR^{13})_nS(O)_p$이고, R^{13}은 H이며, R^{12}는 (C_6H_5) 또는 $(C_6H_4)NH_2$이다.

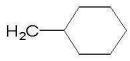
<69> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)(NR^{13})_n$이고, R^{12} 및 R^{13}은 함께 치환되거나 치환되지 않은 환형 고리를 형성한다.

<70> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)(NR^{13})_n$이고, R^{12} 및 R^{13}은 함께 치환되거나 치환되지 않은 환형 고리를 형성하는데, 상기 환형 고리는

, 또는

이다.

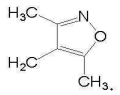
<71> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $(NR^{13})_nC(=O)(NR^{13})_n$ 또는 $(NR^{13})_nCH_2C(=O)(NR^{13})_n$이고, 각 R^{13}은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이며, R^{12}는



이다.

<72> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, X는 CH_2-Y이고, R^{11}은 OH이다.

<73> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 O이고, R^{12}는 H, $(CH_2)(C_6H_4)CH_3$, $CH_2CH=CH_2$, $CH_2CH=C(CH_3)_2$, $CH_2(C_6H_4N)$, $CH_2C(=O)NH(C_6H_4)OH$ 또는



이다.

<74> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)$이고, R^{12}는 $(C_6H_4)C(=O)OCH_3$이다.

<75> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)(NR^{13})_n$이고, R^{12}는 (CH_3)이다.

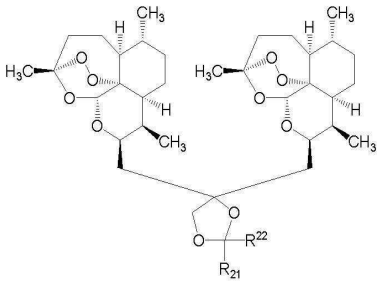
<76> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $C(=O)O$ 또는 $OC(=O)$이고, R^{12}는 (C_6H_5), $(C_6H_4)C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, $(C_6H_4)F$ 또는 (C_6H_4N)이다.

<77> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, Y는 $OC(=O)(NR^{13})_nS(O)_p$이고, R^{13}은 H 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이며, R^{12}는 (C_6H_5)이다.

<78> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, X는 직접 결합이고, R^{11} 및 R^{12}는 함께 치환되거나 치환되지 않은 환형 고리를 형성한다.

<79> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 V로 나타내는 구조식 IV의 트리옥산 이량체 화합물들을 제공한다.

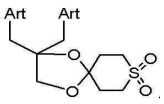
<80> [구조식 V]



<81>

<82> 식 중,

<83> R^{21} 및 R^{22}는 각각 독립적으로, H, OH, OR^{13}, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬이거나, R^{21} 및 R^{22}는 함께 =O를 형성하거나, R^{21} 및 R^{22}는 함께 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬 고리를 형성한다.

<84> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 V로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, R^{21} 및 R^{22}는 치환되거나 치환되지 않은 시클로부틸 고리, 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥실 고리, 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐 고리, 치환되거나 치환되지 않은 테트라히드로피라닐 고리, 치환되거나 치환되지 않은 술포닐시클로헥실 고리, 치환되거나 치환되지 않은 1,3-디옥사닐 고리 또는 치환되거나 치환되지 않은 1,3-디옥세파닐 고리를 형성한다. 술포닐시클로헥실 고리의 대표적인 예는  이다.

<85> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 V로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, R^{21} 및 R^{22}는 함께 치환되거나 치환되지 않은 시클로헥실 고리를 형성한다.

<86> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 V로 나타내는 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, 상기 시클로헥실 고리는 F, OH, =O, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)OCH_2CH_3$, $C(=O)CH_3$, $C(=O)OCH_2(C_6H_5)$, $C(=O)NHCH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2(C_6H_{11})$, $SO_2N(CH_3)_2$, $SO_2(C_6H_4)CH_3$, $P(=O)(CH_3)_2$, $P(=O)(OCH_3)_2$, $P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ 및 $P(=O)(OC_6H_5)_2$로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 치환된다.

<87> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 V의 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중 R^{21} 및 R^{22}는 치환되거나 치환되지 않은 피페리디닐 고리를 형성한다.

<88> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 V의 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중 상기 피페리디닐 고리는 F, OH, =O, $C(=O)OCH_3$, $C(=O)OCH_2CH_3$, $C(=O)OCH_2(C_6H_5)$, $C(=O)CH_3$, $C(=O)CH_3(C_6H_5)$, $C(=O)NHCH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2(C_6H_{11})$, $SO_2N(CH_3)_2$, $SO_2(C_6H_4)CH_3$, $P(=O)(CH_3)_2$, $P(=O)(OCH_3)_2$, $P(=O)(OCH_2CH_3)_2$ 및 $P(=O)(OC_6H_5)_2$로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 기로 치환된다. 일부 실시 상태에 있어서, 상기 치환기는 $C(=O)CH_3(C_6H_5)$가 아니다.

<89> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 V의 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, X는 직접 결합이고, R^{11} 및 R^{12}는 함께 치환되거나 치환되지 않은 이중 결합을 형성한다.

<90> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV의 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, 이중 결합은 치환되거나 치환되지 않은 페닐기로 치환된다.

<91> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 IV의 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, 이중 결합은 치환되거나 치환되지 않은 옥심기이다.

<92> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 구조식 Ⅳ의 트리옥산 이량체 화합물들을 제공하는데, 식 중, 옥심기는 CH_3 또는 $NHC(=O)(C_6H_5)$로 치환된다.

<93> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 부형제 및 본 발명의 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

<94> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 대상에게 본 발명의 화합물을 치료학적으로 효율적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 대상의 암 또는 세포의 병적 과대 증식으로 인한 기타 질환 또는 바람직하지 않은 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 요약하면, 세포의 병적 과대 증식으로 인한 기타 질환 또는 바람직하지 않은 증상은 암, 및 세포들이 증식을 조절하는 정상 세포 신호에 의하여 조절되는 능력을 상실한 기타 증상을 가리킨다. 비제한적인 예로는 악성 종양, 육종, 백혈병/림프종 및 건선을 들 수 있다. 따라서, 병적 과대 증식 중인 세포들은 선 또는 기관의 선 (lining) 등의 상피 세포의 병적 과대 증식 세포, 뼈 또는 근육 등의 연결 조직, 또는 면역 또는 조혈 세포를 포함한다.

<95> 또 한 가지 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 치료학적으로 효율적인 양으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 대상의 암을 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 암은 자궁 경부암, 유방암, 전립선암, 백혈병 또는 림프종이다. 택일적인 실시 상태에 있어서, 상기 암은 고형 종양 또는 혈관계를 통하여 분산된 널리 퍼진 암에 의하여 특징되는 것이다.

<96> 또 한 가지 측면에 있어서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 치료학적으로 효율적인 양으로 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 대상의 말라리아 또는 기타 전염성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 기생충 또는 병원균에 의한 감염으로 인한 질환 또는 증상의 치료를 포함한다. 대표적인 병원균으로는 박테리아, 진균, 바이러스 및 원생 동물을 들 수 있다. 비제한적인 예로는 말라리아 및 기타 원생 동물 질환을 들 수 있다.

<97> 발명의 상세한 설명

<98> 정의

<99> 본 명세서에 사용된 약어는 화학 및 생물학 분야 내의 이들의 통상의 의미를 가진다.

<100> 치환기, 예컨대 연결기들이 왼쪽에서 오른쪽으로 쓴 통상의 화학식에 의하여 특정되는 경우, 이들은 동일하게 그 구조를 오른쪽에서 왼쪽으로 쓴 결과와 화학적으로 동일한 치환기들을 포함한다. 예를 들어, $-CH_2O-$는 $-OCH_2-$와 동일하고, $-C(=O)O-$는 $-OC(=O)-$와 동일하며, $-OC(=O)NR-$은 $-NRC(=O)O-$와 동일하다.

<101> 그 자체 또는 다른 치환기의 일부로서 "알킬"이라는 용어는 달리 진술하지 않는 한, 지시된 탄소수를 가지는 (예컨대, C_1~C_{10}은 1 내지 10개의 탄소를 의미함)직쇄 (예컨대 분지가 아닌) 또는 분지쇄, 고리 탄화수소 라디칼 또는 이들의 조합을 의미하고, 이들은 완전히 포화되거나 모노- 또는 고도불포화될 수 있고, 디- 및 다원자가 라디칼을 포함할 수 있다. 포화 탄화수소 라디칼의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 2차 부틸, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸, 및 예컨대, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등의 동족체 및 이성질체 등의 기를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 알킬 및 시클로알킬의 정의에는 노르보닐 및 아다만틸 등의 쌍환식 고리 구조와, 디히드로- 및 테트라히드로나프탈렌 등의 융합 고리계도 역시 포함된다. 불포화 알킬기는 이중 결합 또는 삼중 결합이 1개 이상 있는 것이다. 불포화 알킬기로는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜틸, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1-프로피닐, 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 더 높은 동족체 및 이성질체를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 탄화수소기로 제한되는 알킬기는 "호모알킬"이라고 부른다.

<102> 그 자체 또는 다른 치환기의 일부로서 "알킬렌"이라는 용어는 비제한적으로 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH_2C\equiv CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2CH(CH_2CH_2CH_3)CH_2-$로 예시되는, 알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 전형적으로, 알킬 (또는 알킬렌)기는 탄소 원자수가 1 내지 24개일 것이고, 본 발명의 일부 실시 상태는 탄소 원자수가 10개 이하인 기가 될 것이다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 탄소 원자수가 8개 이하인 쇄의 길이가 더 짧은 알킬 또는 알킬렌기이다.

<103> 그 자체 또는 다른 용어와 조합으로서 "헤테로알킬"은 달리 진술하지 않는 한, 1개 이상의 탄소 원자 및 O, N, P, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지쇄, 또는

고리 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 의미하는데, 상기 질소, 인 및 황 원자는 필요에 따라 산화될 수 있고, 상기 질소 헤테로 원자는 필요에 따라 4차가 될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P 및 S 및 Si는 헤테로알킬기의 내부의 임의의 위치 또는 알킬기가 분자의 나머지 부분에 붙어 있는 위치에 위치될 수 있다. 예로서는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2,-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$, $O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$, 및-CN을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 예컨대 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 등 2개 또는 3개 헤테로원자까지 연속될 수 있다. 유사하게, 그 자체 또는 다른 치환기의 일부로서 "헤테로알킬렌"이라는 용어는 비제한적으로 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ and $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$로서 예시되는, 헤테로알킬로부터 유도되는 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌기의 경우, 헤테로원자가 쇄 말단의 한쪽 또는 양쪽을 점유할 수도 있다 (예컨대, 알킬렌옥소, 알킬렌디옥소, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기의 경우, 연결기의 방향성이 연결기의 식이 쓰여진 방향에 의하여 내포되는 것이 아니다. 예를 들어, 식 $-C(O)OR'-$는 $-C(O)OR'-$ 및 $-R'OC(O)-$ 양쪽을 모두 나타내는 것이다. 전술한 바와 같이, 본 명세서에서 사용되는 헤테로알킬기는 $-C(O)R'$, $-C(O)NR'$, $-NR'R"$, $-OR'$, $-SR'$ 및/또는 $-SO_2R'$ 등의 헤테로원자를 통하여 분자의 나머지 부분에 결합되는 기들을 포함한다. NR'R" 등의 특정 헤테로알킬기의 기재 후, "헤테로알킬"이 기재되는 경우, 헤테로알킬 및 -NR'R"이라는 용어는 불필요하거나 서로 배타적인 것이 아니다. 오히려, 특정 헤테로알킬기들은 명확성을 위하여 기재되는 것이다. 따라서, "헤테로알킬"이라는 용어가 -NR'R" 등의 특정 헤테로알킬기를 배제하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

<104> 그 자체 또는 다른 용어들과 조합으로서 "시클로알킬" 및 "헤테로시클로알킬"이라는 용어는 달리 진술하지 않는 한, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 환형 형식을 나타내는 것이다. 부가적으로, 헤테로시클로알킬의 경우, 헤테로원자는 분자의 나머지 부분에 헤테로사이클이 붙어 있는 위치를 점유할 수 있다. 시클로알킬의 예로는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 헤테로시클로알킬의 예로는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라진일 및 2-피페라진일 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. "시클로알킬렌" 및 "헤테로시클로알킬렌"이라는 용어는 각각 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬의 2가 유도체를 가리킨다.

<105> 그 자체 또는 다른 치환기의 일부로서 "할로" 또는 "할로겐"이라는 용어는 달리 정의하지 않는 한, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들어, "할로(C_1-C_4)알킬"이라는 용어는 비제한적으로, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 의미한다.

<106> "아릴"이라는 용어는 달리 진술하지 않는 한, 단일 고리 또는 함께 융합되거나 공유적으로 결합된 다수의 고리들 (예컨대, 1 내지 3개 고리들)일 수 있는, 고도 불포화, 방향성 탄화수소 치환기를 의미한다. "헤테로아릴"이라는 용어는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자들 (다수의 고리들의 경우에 각각 분리된 고리 내의)을 함유하는 아릴기 (또는 고리)를 가리키는데, 상기 질소 및 황 원자들은 필요에 따라 산화되고, 상기 질소 원자(들)은 필요에 따라 4차가 된다. 헤테로아릴기는 탄소 또는 헤테로원자를 통하여 분자의 나머지부분에 붙을 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴기의 예로는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 푸리닐, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴 및 6-퀴놀릴을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 전술한 아릴 및 헤테로아릴 고리 각각에 대한 치환기들은 후술하는 허용가능한 치환기 군으로부터 선택된다. "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"이라는 용어는 각각 아릴 및 헤테로아릴의 2가 라디칼을 가리킨다.

<107> 요약하면, 다른 용어와 함께 조합 (예컨대, 아릴옥소, 아릴티옥소, 아릴알킬)하여 사용될 때 "아릴"이라는 용어는 전술한 바와 같은 아릴 및 헤테로아릴 고리를 모두 포함한다. 따라서, "아릴알킬" 및 "헤테로아릴알킬"이라는 용어는 탄소 원자 (예컨대, 메틸렌기)가 예를 들어, 산소 원자 (예컨대, 페녹시메틸, 2-피리딜옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)로 대체되는 알킬기를 비롯하여, 아릴 또는 헤테로아릴기가 알킬기 (예컨대, 벤질, 페네틸, 피리딜메틸, 푸릴메틸 등)에 붙어 있는 라디칼을 포함하는 것을 의미한다. 그러나, 본 명세서에서 사용되는 "헤테로아릴"이라는 용어는 1개 이상의 할로겐으로 치환된 아릴만을 포함하는 것을 의미한다.

<108> 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴이 특정 개수의 "원 (member)" (예컨대 "3 내지 7 원")을 포함하는 경우, "원"이라는 용어는 탄소 또는 헤테로원자를 가리킨다.

<109> 본 명세서에서 사용되는 "옥소"라는 용어는 탄소 원자와 이중 결합한 산소를 의미한다.

<110> 전술한 각각의 용어들 (예컨대, "알킬," "헤테로알킬," "시클로알킬," "헤테로시클로알킬," "아릴," "헤테로아릴," "포스포네이트" 및 "술포네이트"와 이들의 2가 라디칼 유도체)은 지시된 라디칼의 치환되거나 치환되지 않은 형태를 모두 포함하는 것을 의미한다. 라디칼 각각의 유형에 대한 선택적인 치환기들을 아래에 제공한다.

<111> 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 1가 및 2가 유도체 라디칼 (종종 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클로알케닐로 나타내는 작용기들을 포함)을 위한 치환기들은, 숫자 범위가 0 내지 (2m'+1)인, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -할로겐, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', $-CO_2R'$,-C(O)NR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', -NR"C(O)OR', -NR-C(NR'R")=NR'", -S(O)R', $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R"$, $-NRSO_2R'$, -CN 및 NO_2로부터 선택되는 다수의 작용기들 중 1종 이상일 수 있는데, 여기서 m'은 이러한 라디칼 중의 총 탄소 원자수이다. R', R", R"' 및 R""는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 (예컨대, 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 아릴), 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기 또는 아릴알킬기를 가리킨다. 본 명세서에서 사용되는 "알콕시"기는 2가 산소 라디칼을 통하여 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬이다. 본 발명의 화합물이 1개 이상의 R기를 포함하는 경우, 예를 들어 이들 작용기 중 1개 이상이 존재하는 경우 각 R', R", R"' 및 R""기들인 것과 같이, 각각의 R 작용기들은 각각 독립적으로 선택된다. R' 및 R"가 동일한 질소 원자에 결합할 때, 이들은 질소 원자와 결합하여 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, -NR'R"는 1-피롤리디닐 및 4-코르폴리닐을 포함할 수 있는데 이에 한정되는 것은 아니다. 치환체에 대한 상기 논의로부터 당해 기술 분야의 숙련자는 "알킬"이라는 용어가 수소기 이외의 기타 작용기에 결합된 탄소 원자를 비롯한 작용기를 포함하는 의미라는 것을 이해할 것인데, 예를 들어, 할로알킬 (예컨대, $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$) 및 아실 (예컨대, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ 등)이 포함된다.

<112> 알킬 라디칼에 대하여 전술한 치환체들과 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴기 (및 이들의 2가 유도체들)를 위한 예시적인 치환체들은 다양하고, 예컨대 0 내지 방향족 고리계 상의 개방 원자가의 총수 범위의 할로겐, -OR', -NR'R", -SR', -할로겐, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', $-CO_2R'$, -C(O)NR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', -NR"C(O)OR', -NR-C(NR'R"R'")=NR"", -NR-C(NR'R")=NR'", -S(O)R', $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R"$, $-NRSO_2R'$, -CN 및 $-NO_2$, -R', $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕소 및 플루오로(C_1-C_4)알킬로부터 선택되고, R', R", R"' 및 R""는 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있다. 본 발명의 화합물이 1개 이상의 R기를 포함하는 경우, 이들 작용기 중 1개 이상이 존재하는 경우 각 R', R", R"' 및 R""기들인 것과 같이, 각 R 작용기는 각각 독립적으로 선택된다.

<113> 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자에 있는 치환체 중 2개는 필요에 따라, 식 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$의 고리를 형성할 수 있는데, 식 중 T 및 U는 각각 -NR-, -O-, -CRR'- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수이다. 택일적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자에 있는 치환체들 중 2개는 필요에 따라, 식 $-A-(CH_2)_r-B-$의 치환체로 대체될 수 있는데, 식 중 A 및 B는 각각 독립적으로 -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 또는 단일 결합이고, r는 1 내지 4의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 1개는 필요에 따라 이중 결합으로 대체될 수 있다. 택일적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자들에 있는 치환체 중 2개는 필요에 따라 식 $-(CRR')_s-X'-(C''R''')_d-$의 치환체로 대체될 수 있는데, 식 중 s 및 d는 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ 또는 $-S(O)_2NR'-$이다. 치환체 R, R', R" 및 R'"는 각각 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로부터 선택될 수 있다.

<114> 본 명세서에서 사용되는 "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"라는 용어는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S), 인 (P)

및 실리콘 (Si)을 포함하는 의미이다.

<115> 본 명세서에서 "아미노알킬"이라는 용어는 알킬렌 결합기에 공유 결합된 아미노기를 가리킨다. 아미노시는 -NR'R''인데, 식 중 R' 및 R"는 전형적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 및 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴로부터 선택된다.

<116> 본 명세서에서 "치환기"는 다음 부분들 (moieties)으로부터 선택된 작용기를 의미한다.

<117> (A) -OH, $-NH_2$, -SH, -CN, $-CF_3$, $-NO_2$, 옥소, 할로겐, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴 및

<118> (B) 다음으로부터 선택된 1종 이상의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴.

<119> (i) 옥소, -OH, $-NH_2$, -SH, -CN, $-CF_3$, $-NO_2$, 할로겐, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴 및

<120> (ii) 다음으로부터 선택된 1종 이상의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴.

<121> (a) 옥소, -OH, $-NH_2$, -SH, -CN, $-CF_3$, $-NO_2$, 할로겐, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴 및

<122> (b) 옥소, -OH, $-NH_2$, -SH, -CN, $-CF_3$, $-NO_2$, 할로겐, 치환되지 않은 알킬, 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴로부터 선택되는 1종 이상의 치환체로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴.

<123> 본 명세서에서 "크기 한정 치환체" 또는 "크기 한정 치환기"는 "치환기"를 위하여 전술한 치환체 모두로부터 선택되는데, 각 치환되거나 치환되지 않은 알킬기는 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_{20} 알킬이고, 각 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬은 치환되거나 치환되지 않은 2 내지 20원 헤테로알킬이며, 각 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬은 치환되거나 치환되지 않은 C_4-C_8 시클로알킬이고, 각 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬은 치환되거나 치환되지 않은 4 내지 8원 헤테로시클로알킬이다.

<124> 본 명세서에서 "저급 치환체" 또는 "저급 치환기"는 "치환기"를 위하여 전술한 치환체 모두로부터 선택되는 작용기를 의미하는데, 이때 각 치환되거나 치환되지 않은 알킬은 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_8 알킬이고, 각 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬은 치환되거나 치환되지 않은 2 내지 8원 헤테로알킬이며, 각 치환되거나 치환되지 않은 시클로알킬은 치환되거나 치환되지 않은 C_5-C_7 시클로알킬이고, 각 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬은 치환되거나 치환되지 않은 5 내지 7원 헤테로시클로알킬이다.

<125> 본 발명의 화합물은 염으로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 염을 포함한다. 적용가능한 염 형태의 예로는 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 메탄술폰산염, 질산염, 말레인산염, 아세트산염, 시트르산염, 푸마르산염, 주석산염 (예컨대, (+)-주석산염, (-)-주석산염 또는 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물), 숙신산염, 벤조에이트 및 글루탐산 등 아미노산과의 염을 들 수 있다. 이들 염들은 당해 기술 분야에 공지인 방법에 의하여 제조될 수 있다. 또한, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘염 또는 이와 유사한 염 등 염기 부가염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성 기능기를 함유하는 경우, 순수한 또는 적절한 내부 용매에서 이러한 화합물의 중성 형태를 효율적인 양의 양호한 산과 접촉시킴으로써 산부가염을 얻을 수 있다. 허용가능한 산부가염의 예로는 염산, 염화브롬산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산 또는 3가 인산 등의 무기산으로부터 유도된 것들, 및 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 주석산, 메탈술폰산 등 유기산으로부터 유도된 염을 들 수 있다. 또한, 알기네이트 등의 아미노산염 및 글루쿠론산 또는 칼락투노르산 등의 유기산의 염을 들 수 있다. 본 발명의 특정 화합물은 염기성 기능기와 산성 기능기를 모두 함유하고 있어서 화합물이 염기부가염 또는 산부가염으로 전환될 수 있다.

<126> 화합물들의 중성 형태는 염기 또는 산과 염을 접촉시키고 모(母)화합물을 통상의 방법으로 분리함으로써 재생성

될 수 있다. 화합물의 모(母)형태는 극성 용매에의 용해도 등 특정 물성에 있어서 다양한 염 형태와 다르다.

<127> 본 발명의 특정 화합물들은 수화 형태를 비롯하여 용매화된 형태 및 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태에 상응하고 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물은 다양한 결정형 또는 무정형으로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의하여 고찰되는 용도에 상응하고 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

<128> 본 발명의 특정 화합물들은 비대칭 탄소 원자 (광학적 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합, 절대적인 입체 화학의 관점에서 아미노산에 대하여 (R)-또는 (S)-, 또는 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는 입체 이성질체 형태, 기하학적 이성질체, 호변 이성질체, 부분 입체 이성질체, 라세미 화합물, 거울상 이성질체를 소유하고, 개별적인 이성질체들은 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물들은 너무나 불안하여 합성 및/또는 분리될 수 없는 당해 기술 분야에 공지된 것들을 포함하지 않는다. 본 발명은 라세미 및 광학적으로 순수한 형태의 화합물을 포함한다. 광학적으로 활성인 (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체들은 키랄 신톤 (synthon) 또는 키랄 반응 물질을 사용하여 제조되거나 통상의 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 본 명세서에서 기술되는 화합물이 올레핀 결합 또는 기타 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우, 달리 기술하지 않는 한, 상기 화합물이 E 및 Z 기하학적 이성질체를 모두 포함한다는 것으로 의도된다.

<129> 본 명세서에서 "호변 이성질체"라는 용어는 평행 상태에 존재하고 한가지 이성질체 형태로부터 다른 이성질체 형태로 쉽게 전환되는 2종 이상의 구조적 이성질체 중 1개를 가리킨다.

<130> 본 발명의 특정 화합물들은 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있고, 화합물의 이러한 모든 호변 이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 존재한다는 것이 당해 기술 분야의 숙련자에게 분명할 것이다.

<131> 달리 진술하지 않는 한, 본 명세서에 표현된 구조들은, 예를 들어 각각 비대칭 중심을 위한 R 및 S 배열 구조의 입체 화학적인 형태를 모두 포함하는 의미이다. 그러므로, 단일 입체화학적 이성질체뿐만 아니라 본 발명의 거울상 이성질체 및 부분 입체 이성질체 혼합물도 본 발명의 범위 내에 있다.

<132> 달리 진술하지 않는 한, 본 명세서에 표현된 구조들은 1종 이상의 동위적으로 풍부한 원소로 농축된 원자들이 존재시에만 다른 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 3중 수소로 수소가 대체되거나 ^{13}C- 또는 ^{14}C-가 풍부한 탄소로 탄소가 대체된 것을 제외하고는 본래의 구조를 가지는 화합물들이 본 발명의 범위 내에 있다.

<133> 본 발명의 화합물들은 이러한 화합물들을 구성하는 1종 이상의 원자들에서 원자의 동위 원소의 비자연적인 성질을 함유할 수도 있다. 예를 들어, 상기 화합물들은 예컨대, 3중 수소 (^{3}H), 요오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C) 등 방사성 동위 원소로 식별될 수 있다. 방사성이 있든 없든 본 발명의 화합물의 모든 동위 원소 변형은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

<134> "제약상 허용되는 염"이라는 용어는 본 명세서에서 기술된 화합물에서 발견된 특별한 치환체 부분 (moieties)에 따라, 상대적으로 비독성 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물들이 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 염기부가염은 순수한 또는 적절한 내부 용매에서 효율적인 양의 양호한 염기와 이러한 화합물들의 중성 형태를 접촉시켜 얻을 수 있다. 제약상 허용되는 염기부가염의 예로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘염 또는 이와 유사한 염을 들 수 있다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기인 작용기를 함유하는 경우, 산부가염은 순수한 또는 적절한 내부 용매에서 이러한 화합물의 중성 형태를 효율적인 양의 양호한 산과 접촉시켜 얻을 수 있다. 제약상 허용되는 산부가염의 예로는 염산, 염화브롬산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산 또는 3가 인산 등의 무기산으로부터 유도된 것들뿐만 아니라, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 말델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 주석산, 메탈술폰산 등의 상대적으로 비독성 유기산으로부터 유도된 염들을 들 수 있다. 알기네이트 등 아미노산염 및 굴루쿠론산 또는 칼락투노르산 등의 유기산의 염도 포함된다 (예컨대, Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, *66*, 1-19 참조). 본 발명의 특정 화합물들은 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유하므로 상기 화합물들은 염기부가염 또는 산부가염으로 전환될 수 있다.

<135> 염의 형태 이외에, 본 발명은 전구 약물 형태의 화합물을 제공한다. 본 명세서에 기술된 화합물의 전구 약물은 본 발명의 화합물들을 제공하기 위한 물리적인 조건하에 쉽게 화학적으로 변화하는 화합물들이다. 또한, 전구 약물들은 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의하여 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들

어, 전구 약물들은 적절한 효소 또는 화학 반응 물질과 함께 피부에 바르는 패치 저장고에 놓여질 때, 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

<136> 본 명세서의 치환체들의 군에 참고로서 사용되는 경우 "1개"라는 용어는 적어도 1개를 의미한다. 예컨대, 1개의 화합물이 "1개"의 알킬 또는 아릴로 치환되는 경우, 상기 화합물은 필요에 따라 적어도 1개의 알킬 및/또는 적어도 1개의 아릴로 치환된다. 또한, 1개 부분이 R 치환체로 치환되는 경우, 이 작용기를 "R-치환된"으로 부를 수 있다. 1개 부분이 R-치환되는 경우, 상기 부분은 1개 이상의 R 치환체로 치환되고 각 R 치환체는 필요에 따라 상이하다.

<137> 본 발명의 화합물에 대한 설명은 당해 기술 분야에 공지인 화학 결합의 원리에 의하여 제한되는데, 이때, 1개의 작용기는 1종 이상의 치환체로 치환될 수 있고, 각 치환체들은 화학 결합의 원리에 합치되어 본질적으로 불안정하지 않고/않거나 당해 기술 분야의 통상의 숙련자들에게, 수성, 중성 및 일부 공지의 물리적 조건 등 주변 조건하에 불안정하게 되기 쉬운 것으로 알려진 화합물들을 제공하도록 선택된다. 예를 들어, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴은 본질적으로 불안정한 화합물을 방지하기 위하여 당해 기술 분야에 공지인 화학 결합의 원리에 따라, 고리 헤테로원자를 통하여 분자의 나머지 부분에 결합된다.

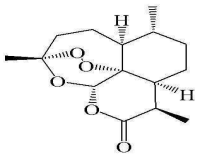
<138> 특별한 질환에 대하여 "치료" 또는 "치료하기"라는 용어는 질환의 예방을 포함한다.

<139> ~~라는 기호는 분자의 나머지 부분에의 부분 (moiety)의 결합 지점을 표현하는 것이다.

<140> **트리옥산 이량체**

<141> 본 명세서에서 본 발명자는 가수 분해에 안정한 새로운 시리즈의 C-10 비-아세탈, 3 및 4-탄소 원자와 연결된 트리옥산 이량체의 디자인, 합성 및 생물학적 평가를 제공한다. 천연 아테미시닌 1과 같은 1,2,4-트리옥산 단량체는 항말라리아 활성 및 항암 활성을 모두 보인다. 예를 들면, 1,2,4-트리옥산 단량체, 예컨대 디히드로아테미시닌(DHA)은 생체 밖에서 인간 HeLa 자궁경부암에 대한 항암 활성을 보인다 (IC_{50} = 5-10 μM).

<142>

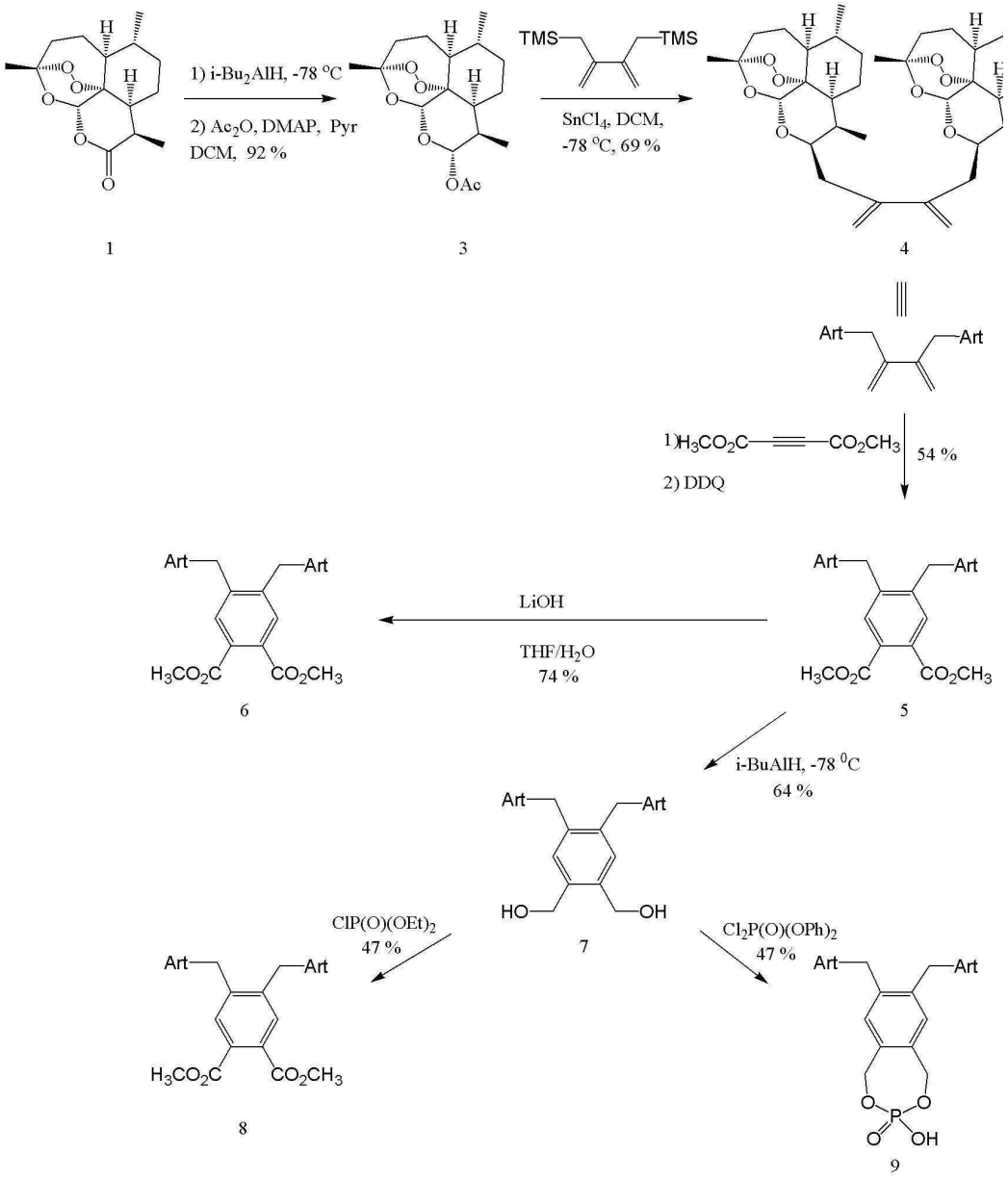


1

<143> 또한 본 명세서는 생체 밖에서 항말라리아 활성, 항증식 활성 및 항암 활성 뿐만 아니라, 생체 내에서 항암 활성을 가지는 1,2,4-트리옥산 이량체를 제공한다. 이러한 신규하고 안정한 아테미시닌 유래 트리옥산 이량체는 생체 밖에서, 단량체 아테미시닌 및 그 유도체보다 더욱 장기간 지속되는 항말라리아 활성 및 비교적 더욱 높은 선택적 항암 활성을 가진다. 본 발명의 화합물은 또한 신속하고 용량 의존적이며, ART 및 DHA에 비해 500배 더 높은 인간 자궁경부암 세포에 대한 세포독성 활성을 가지지만, 정상의 자궁 경부암 세포는 실질적으로 영향받지 않는다. 이러한 발견은, 본 발명의 신규한 트리옥산 이량체가 자궁경부암, 그 전구체 및 잠재적인 다른 점막 및 상피 종양의 치료에 효능이 있는 화학치료제로서 임상적으로 유용함을 암시하는 것이다. 본 발명의 이량체의 안정성 및 소수성 때문에, 전신 적용뿐만 아니라, 국소(예를 들면, 질내) 적용에 우수한 후보자가 될 수 있으며, 전신적인 부작용의 위험 없이 고용량으로 투여되는 투여 경로도 가능하게 한다.

<144> 본 발명의 상기 신규한 4-탄소 원자에 결합된 트리옥산 이량체 유사체의 합성은 간단히 하기의 반응식 1과 같다.

<145> [반응식 1]

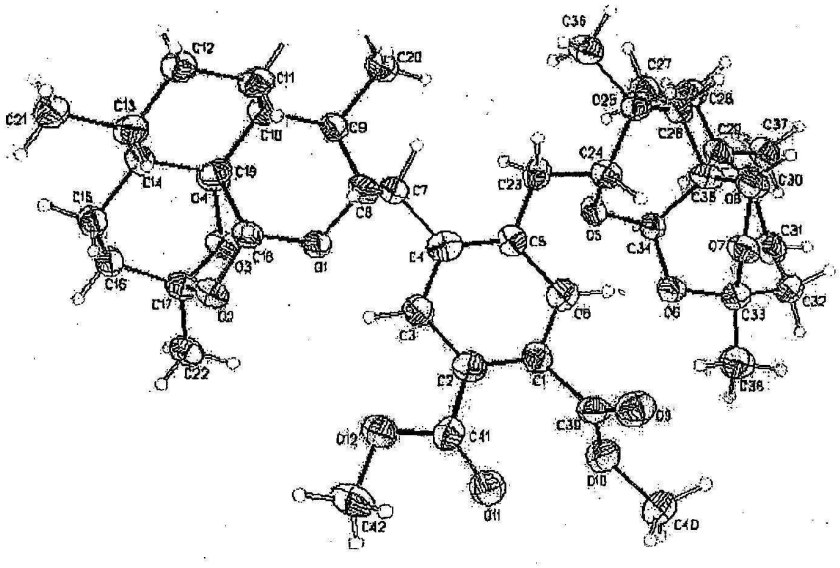


<146>

<147> 반응식 1에서, 컨쥬게이트된 트리옥산 디엔 이량체 4는 아테미시닌 1으로부터 전체 수율 63%로 진행되는데, 링커 2,3-비스(트리메틸실릴메틸)-1,3-부타디엔을 사용하여, 새로운 2개의 탄소-탄소 결합의 형성을 통해 진행된다. 컨쥬게이트된 디엔 이량체 4는 디메틸 아세틸렌디카르복실산염과 디엘스-앨더 부가 환화(附加環化) 반응을 거쳐, 디클로로디시아노퀴논(DDQ) 산화한 후, 프탈레이트 이량체 5를 형성한다. 비스-에스테르 5는 프탈산 6으로 가수 분해되는데, 비스-에스테르는 비스-벤질 알코올 7로 따로 환원될 수도 있다. 비스-벤질 알코올 7은 인산화하여 비스-포스페이트 8 또는 포스페이트 환 9가 될 수 있다. 어떤 반응도 이러한 트리옥산 이량체 중의 핵심적인 과산화물 파마코포어(pharmacophore)를 파괴시키지 않는다. 모든 방향족 4-탄소에 연결된 이량체는 용매의 부재 하에 60℃에서 24시간 동안 에이징(aging)을 가속화할 때조차도 열에 안정한데, 이때 ^{1}H NMR 분광기로 5% 미만의 분해가 관찰되었다. 신규한 트리옥산 이량체 중에서, 프탈산 6은 25℃ pH 7.4 완충 수용액 (~14 mg/㎖)에 가장 잘 용해된다. 아테미시닌 1의 C-10 비-아세탈 유사체로서, 본 발명자는 이러한 모든 트리옥산 이량체가 모두 25℃ pH 7.4 완충액에서 적어도 4일간은 가수 분해에 안정함을 발견하였다.

<148> 반응식 Ⅱ에서, 결정질 프탈레이트 디에스테르(5)의 X-선 결정구조는 이러한 트리옥산 이량체 중의 2개의 과산화물 단위체가 서로 마주보는 방향으로 배향되어 있다는 것을 보여준다. 이러한 구조적 특징이 이 이량체의 작용 메카니즘에 영향을 미치는지 여부는 결정적인 채로 남아 있다.

<149> [반응식 Ⅱ]



<150>

<151> (입수가능한 보충 정보: 화합물 5에 대한 X-선 결정구조 데이터 및 CIF 형식의 결정구조 파일. 화합물 5 및 7의 ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼. 이 물질은 인터넷 http://pubs. acs.org에서 무료로 구할 수 있다)

<152> 본 명세서에서는 본 발명자의 표준 분석법(Posner, G. H. et al., *Tetrahedron* 53:37-50 (1997))을 사용하여, 클로로퀴논 민감성 (chloroquine-sensitive) 열대열원 (*Plasmodium falciparum*) (NF 54) 기생충에 대한 생체 밖에서의 이들 이량체의 항말라리아 효능을 측정하였다 (표 1). 수용성 프탈산 이량체 6을 제외하고, 표 1에 실린 다른 모든 이량체는 천연 아테미시닌 (**1**, IC_{50} = 6.6 ± 0.76 nM)보다 더욱 강력한 항말라리아 효능을 가진다. 비스-벤질 알코올 이량체 7이 가장 효능이 있고, 아테미시닌 1보다 대략 10배 더 항말라리아 활성을 가지는 것으로 나타났다.

<153> [표 1] 생체 밖에서 항 말라리아 활성[8]

<154>

트리옥산 이량체	IC_{50}(nM)
4	2.9
5	1.6
6	360
7	0.77
8	3.0
9	3.7
아테미시닌	6.6

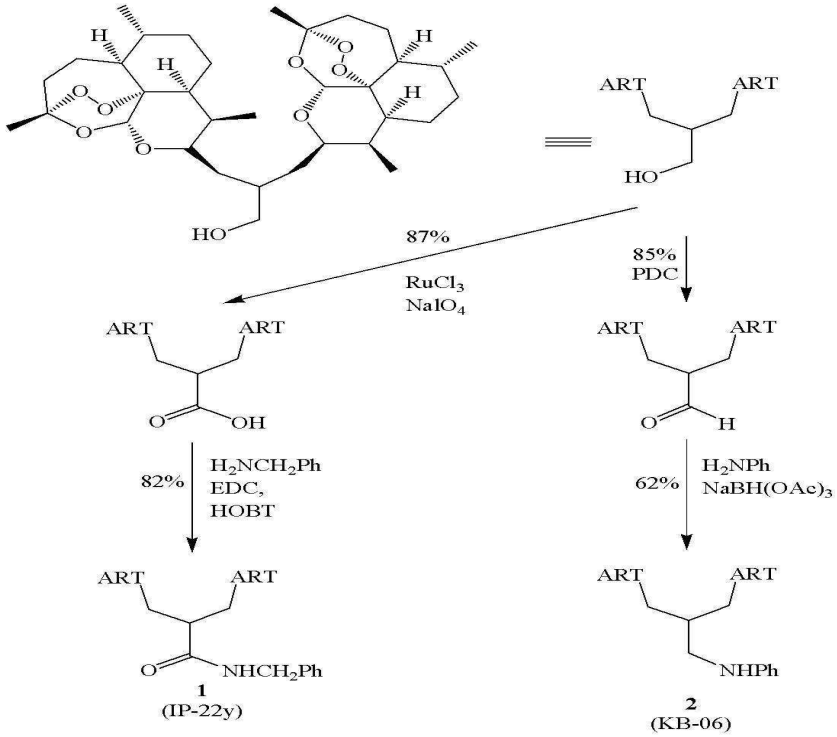
<155> 4회 측정한 각 세트(set)에 대한 [8]표준 편차는 평균값 중 평균 7.8%(≤18%)이었다. 수정된 곡선에 대한 R^2 값은 ≥0.967이었다. 아테미시닌 활성은 동시(concurrent) 대조군의 표준 ±표준편차이다 (n=6).

<156> 피하(SC) 또는 경구 (PO) 투여되는, 3, 10, 또는 30 mg/kg의 단일 투여를 포함하는 공개된 프로토콜 (Fidock, D. A. et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**:509-520 (2004)에 따라 마우스에서 측정한 바에 따르면, 비스-에스테르 이량체 5는 SC ED_{50} = 0.71 mg/kg이고, 디올 이량체 7은 SC ED_{50} = 0.06 mg/kg 및 PO ED_{50} = 2.6 mg/kg이었다. 이러한 시험 조건 하에서, 임상적으로 사용된 단량체 트리옥산 아테수네이트(artesunate) 나트륨은 SC ED_{50} = 2.2 mg/kg 및 PO ED_{50} = 4.0 mg/kg이었다. 그러므로, 두 개의 이량체 5 및 7은 SC로 투여된 항말라리아 약물인 아테수네이트 나트륨보다 대략 3-37배 더 효능이 있고, 디올 이량체 7은 PO로 투여된 아테수네이트 나트륨보다 대략 1.5배 더 효능이 있다. 약물 투여로 인하여 나타나는 독성이나 행동 변화는 마우스에서 전혀 관찰되지 않았다.

<157> 국립 암 연구소의 개발 및 치료 프로그램(National Cancer Institute's (NCI's) Development and Therapeutic Program (Boyd, M. R. et al., *Drug Dev. Rev.* 34:91-109 (1995))의 60개 인간 암세포주의 다양한 패널(panel)을 사용하여, 이미 기술된 바와 같이 생체 밖에서 측정된 나노몰 내지 마이크로몰 농도의 예비 성장 억제 활성은, 프탈레이트 이량체 5가 작지 않은 세포 폐 암종 HOP-92 세포, 멜라노마(melanoma) SK-MEL-5 세포, 및 유방암 BT-549 세포의 성장 억제에서만 매우 선택적이고 높은 효능이 있음을 보여주었다. 테트라졸륨 염(XTT)을 기반으로 한 비색 분석법(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)을 사용하고, 최근에 보고된 프로토콜의 변형 버전을 사용하여, 인간 자궁경부암 세포주 HeLa에 대한 DHA의 성장 억제 활성 (IC_{50} = 5-10 micromolar)을 생체 밖에서 평가한 바에 따르면 (Disbrow, G. L. et al., *Cancer Res.* 65:10854-10861 (2005)), 본 명세서에서는 예상치 못하게 중요한 결과를 발견하였는데, 트리옥산 프탈레이트 이량체(5, IC_{50} = 500 nM)가 프라이머리(primary) 정상 자궁경부 세포에 대한 독성 없이, 트리옥산 단량체 DHA보다 대략 10-20배 더 효능이 높다는 점과, 트리옥산 디올 이량체 7 (IC_{50} = 46.5 nM)이 DHA보다 대략 110-220배 더 효능이 높다는 점이 그것이다. 세포 성장은 용량 의존적인 방식으로 억제되었다.

<158> 본 발명의 3-탄소 원자에 연결된 트리옥산 이량체 유사체의 합성은 간단히 하기의 반응식 3과 같다.

<159> [반응식 Ⅲ]



<160>

<161> 천연 트리옥산 아테미니신으로부터 출발해서, 반응식 1의 상부에 있는 가수 분해에 안정한 C-10-카바(carba) 트리옥산 이량체 1차 알코올은 매우 우수한 전체적 수율로 제조된다. 이러한 1차 알코올이 완전히 산화되면, 상응하는 카르복실산이 만들어지고, 피리디늄 디크로메이트(PDC)를 사용하여 부분 산화시키면 이에 상응하는 알데히드가 형성된다. 카르복실산은 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드(EDC) 및 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT)의 존재하에 벤질아민을 사용하여 고수율로, 목표 화합물인 트리옥산 이량체 아미드 1로 전환되었다. 알데히드는 트리아세톡시보로하이드라이드 나트륨의 존재하에 아닐린을 사용하여, 환원성 아민화를 통해, 양호한 수율로 목표 화합물 및 트리옥산 이량체 아민(2)으로 전환되었다. 이러한 트리옥산 이량체 중에서 중요한 과산화물 작용기는 아미드 및 아민 형성을 모두 가능하게 하였다.

<162> 본 명세서에서 개시되고 평가된 본 발명의 아테미시닌 유래 트리옥산 이량체는 자궁경부암의 전암(前癌) 상태 및 악성 병소의 치료를 위한 신규 후보자로서 큰 가능성이 있고, 점막 및 상피 종양에 대해서는 잠재적으로 가능성이 있다. 이렇게 예상외로 효능이 높은 아테미시닌 이량체를 국소 및/또는 전신 투여하면 이러한 종양에 대한 전통적인 치료 요법에 대해서 매우 효과적이고 경제적인 추가적 요법 또는 심지어는 이를 대체하는 요법이

될 수 있다.

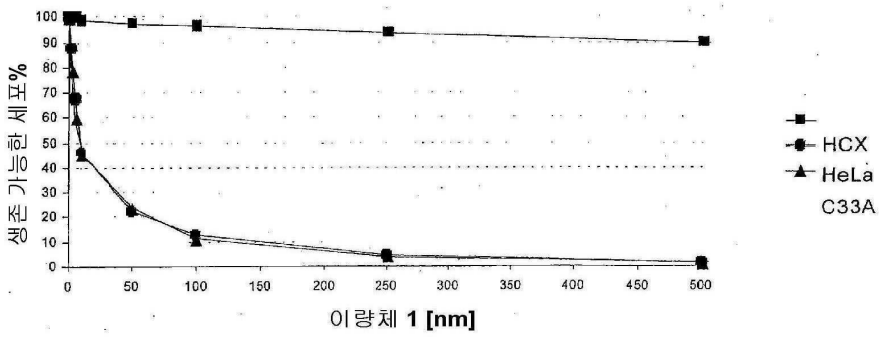
<163> *Plasmodium berghei*로 감염시킨 마우스에서 표준 프로토콜을 사용하여, 트리옥산 이량체 IP-IV-22y 및 KB-6을 3, 10, 또는 30 mg/체중kg의 투여량으로, 단 1회 피하 투여하였다. 30 mg/kg 투여량의 1회 투여에서 두 개 이량체는 모두 말라리아 기생충 중 98% 이상을 신속하게 사멸시켰다. 30 mg/kg으로 동시에 사용된 항말라리아 약물 아테수네이트 나트륨은 유사한 효능을 가졌다. 30 mg/kg의 아테수네이트 나트륨는 마우스의 수명을 7일에서(약물 투여하지 않은 경우) 14일까지 연장시켰다. 예상치 못한 결과지만 의학적으로는 중요한 결과로서, 30 mg/kg에서 2개의 이량체는 모두 마우스의 수명을 적어도 30일까지는 연장시켰고, 이 기간 동안 마우스는 치료된 것으로 간주되었다 (즉, 혈액 도말 표본에서 기생충이 감지되지 않음). 약물 투여로 인한 마우스에서의 공지된 독성이나 행동 특성 변형은 전혀 관찰되지 않았다.

<164> 프라이머리 인간 자궁외경부 케라티노사이트 (ctocervical keratinocytes)는, 양성 비-자궁경부성 자궁 질환 때문에 자궁절제술을 받은 환자로부터 제거한 후 24시간 내에 Cooperative Human Tissue Network (CHTN)로부터 입수한 신선한 자궁경부 조직에서 유래된 것이었다. 표준 치료인 철야 디스파제 치료(Standard overnight dispase treatment) 및 그에 이은 트립신처리 절차를 사용하여 자궁외경부 상피 세포를 분리하였고, 상기 세포를 제조업자(Invitrogen, Carlsbad, CA)의 프로토콜에 따라 소 뇌하수체 추출물 및 상피 성장 인자가 보충된 무혈청 케라티노사이트 배지(serum-free keratinocyte medium (KSFM))에서 배양하였다. 자궁 경부암 세포주 HeLa 및 C33A는 American Type Culture Collection (ATCC)에서 입수하였고, 이를 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (Invitrogen)에서 유지하였다.

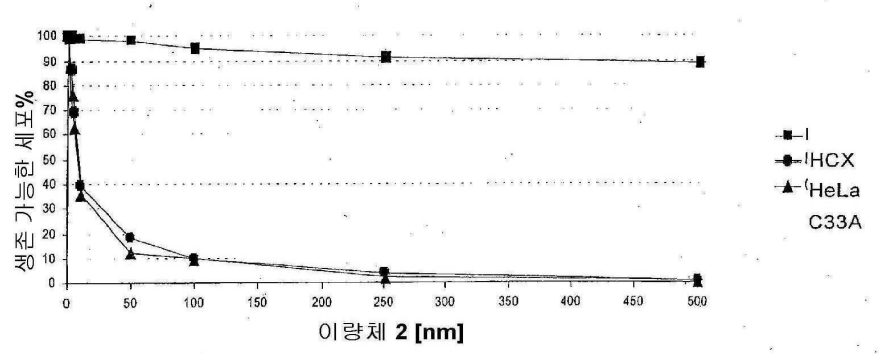
<165> 적당한 배양 배지에서 96웰 조직 배양 마이크로플레이트에 3회 플레이팅되어, 24시간 동안 37℃에서 5% CO_2의 습한 대기 중에서 인큐베이팅한 2.5 x 10^3 세포를 사용하여, 세포 생존율을 측정하였다. 이어서, 용매 대조군 에탄올 또는 에탄올 중에 용해된 다양한 농도의 이량체를 함유하는 100_1 배지로 갈아주었다. 96시간 치료 기간 후에는, 제조업자(Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany)의 프로토콜에 따라 제조된 50_1의 XTT 레이블링 혼합물을 각 웰에 첨가한 다음에, 16시간의 인큐베이션 기간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 세포 생존율(흡수율)을 ELISA 판독기를 사용하여, 650 nm에서의 파장을 기준으로 하여 450 nm에서 측정하였다. 결과는 용매 대조군에만 노출된 배양액의 %로서 계산하였다. 분석은 유사한 결과를 사용하여 2회 반복하였다.

<166> 본 발명의 신규 합성된 트리옥산 이량체의 세포 독성 효과를 평가하기 위하여, 자궁경부암 세포주 HeLa 및 C33A를 다양한 농도의 상기 화합물에 노출시키고, 세포 생존율은 상기의 물질 및 방법 편에서 기술한 바와 같은 XTT 기반 비색 분석법을 사용하여 3일간의 치료기간 후에 정량하였다. 이량체 1 및 2는 거의 동등한 효능을 가졌는데, 상기의 효능은 두 개의 자궁 경부암 세포주에서 신속하고 용량 의존적인 세포 사멸을 유도하는 것을 말한다. 반응식 IV에서 보이는 바와 같이, 100 nM의 약물 농도에서, 이량체 중 어느 하나로 처리한 후, 생존율의 대략 90%의 손실이 측정되었다.

<167> [반응식 Ⅳ]



이량체 1 [nm]

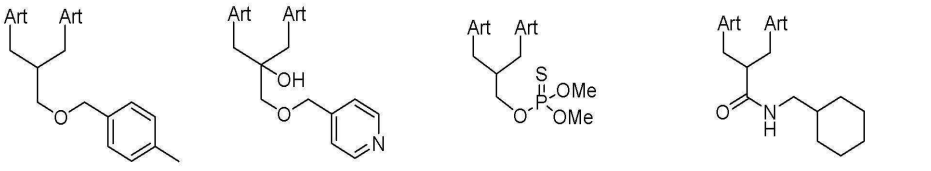


이량체 2 [nm]

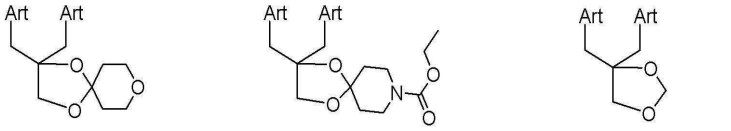
<168>

<169> 반응식 Ⅳ의 데이터를 근거로 분석해 보면, C3 3A 세포에 대해서는 대략 7.5 nM 및 8.6 nM, 그리고 HeLa 세포에 대해서는 대략 8.4 nM 및 9 nM의 이량체 1 및 2에 대한 IC_{50} 값이 측정되었다. 대조적으로, 정상적인 자궁외경부 세포 HCX는, 100 nM의 이량체 농도에서도 심지어 실질적으로 영향을 미치지 않았다. 치료된 암 세포에서의 세포 사멸은 위상차 현미경으로 쉽게 관찰되었지만, 정상 세포는 유의적인 형태학적 변화가 발견되지 않았다(데이터는 제시하지 않음).

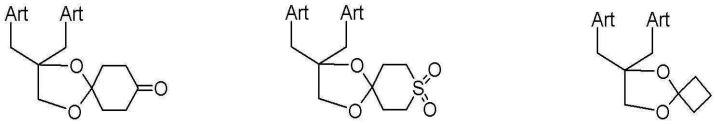
<170> 본 발명의 화합물은 마우스 모델 연구에서 예상외의 고활성 및 장기간 지속되는 경구의 생체 내 항말라리아 활성을 보였고, 이는 선행 기술보다 더 높고 장기간 지속되는 활성이다. 예를 들면, 하기의 본 발명의 신규 이량체 각각을 3일간 단 30 mg/kg 투여량으로 사용함으로써 말라리아에 감염된 마우스의 완전한 치료(감염후 30일째에 감지가능한 기생충이 생존하지 않음)를 달성하였다. 본 발명에 속하는 그 외의 화합물은 실시예 부분에 개시한다.



WC-이소부 -O-CH_2Tol WC-이소부디올 -OCH_2Pyr WM-이소부 -O-P(S)$(OMe)_2$ AU-이소부 -C(O)NHCH_2Cyc-hex



LEW-이소뷰디올 -케탈 -4-THP LW-이소부디올-케탈 -pipC(O)OEt LH-이소부디올-아세탈-포름



LH-이소부디올-케탈-4-온 LH-이소부디올-케탈-SO2-피란 WC-이소부디올-케탈-CB

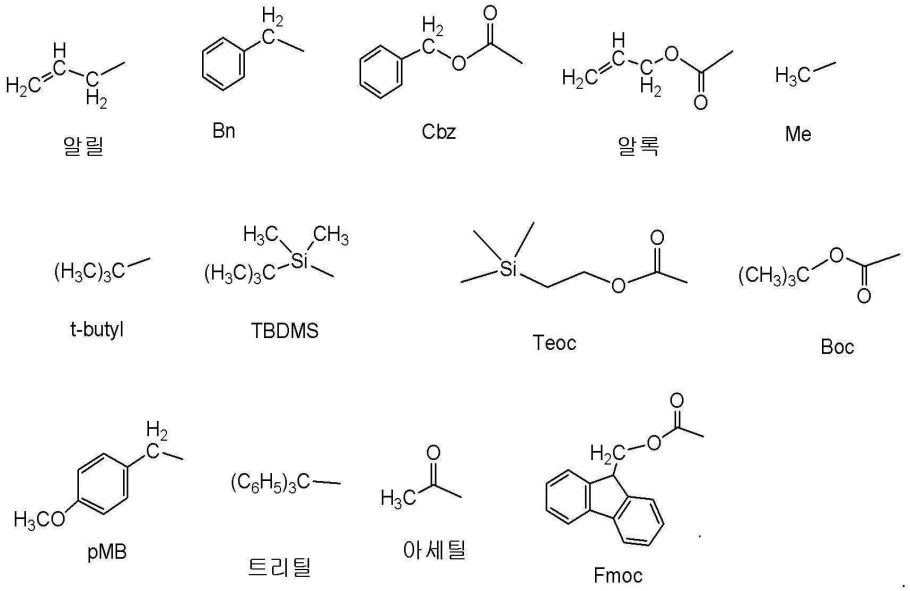
<171>

<172> "보호기"라는 용어는 화합물의 반응성 부분(moiety)의 일부 또는 전부를 차단하는 화학적 부분으로서, 보호기가 제거되기 전까지 화학 반응에 참여하는 것을 방지하는 화학적 잔기를 가리킨다. 예를 들면, 이러한 부분은 T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999)에 그 목록이 제시되어 있다. 상이한 보호기가 사용되어 이러한 각각의 (상이한) 보호기가 상이한 수단에 의해 제거될 수 있는 것이 유리할 수 있다. 완전히 별개의 반응 조건 하에서 제거되는 보호기는 이러한 보호기가 차별적으로 제거되도록 해 준다. 예를 들면, 보호기는 산, 염기, 및 수소화 분해에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 *tert*-부틸디메틸실릴과 같은 보호기는 산에 취약하고, Cbz기(수소화분해에 의해 제거가능) 및 Fmoc기(염기에 취약)로 보호되는 아미노기의 존재하에 카르복시 및 히드록시 반응성 부분을 차단하는데 사용될 수 있다. 카르복실산 및 히드록시 반응성 잔기는 예를 들어, 산 및 염기에 안정하지만, 가수 분해에 의해서는 제거가능한 카바메이트 또는 tert-부틸카바메이트와 같은 산에 취약한 기로 차단된 아민의 존재하에, 메틸, 에틸 및 아세틸 (이러한 예에 국한되는 것은 아니다)과 같은 염기에 취약한 보호기로 차단될 수 있다.

<173> 카르복실산 및 히드록시 반응성 부분은 벤질기와 같은 가수 분해에 의해 제거가능한 보호기로 차단될 수도 있는 반면, 산과 수소 결합을 할 수 있는 아민기는 Fmoc와 같은 염기에 취약한 작용기로 차단될 수 있다. 카르복실산 반응성 부분은 2,4-디메톡시벤질과 같은 산화반응에 의해 제거될 수 있는 보호기로 차단될 수 있는 반면, 공존하는 아미노기는 플루오라이드에 취약한 실릴 카바메이트로 차단될 수 있다.

<174> 알릴 차단기는 산- 및 염기-보호기의 존재하에서 유용한데, 왜냐하면 전자(former)는 안정하고, 금속 또는 파이(pi)-산 촉매에 의해 추후에 제거될 수 있기 때문이다. 예를 들면, 알릴기로 차단된 카르복실산은 산에 취약한 t-부틸 카바메이트 또는 염기에 취약한 아세트산염 아민 보호기의 존재하에 팔라듐(0)-촉매 반응으로 탈 보호반응을 겪을 수 있다. 다른 형태의 보호기는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지(resin)이다. 잔기가 수지에 부착되어 있는 한, 이 작용기는 차단되고 반응하지 못한다. 일단 수지로부터 잔기가 제거되면, 작용기는 반응할 수 있게 된다.

<175> 전형적인 차단기/보호기로는 하기의 잔기를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.



<176>

<177> **약학 조성물 및 투여**

<178> 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 부형제와 혼합한, 피리미디닐-티오펜 키나아제 모듈레이터를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 당업자라면, 상기의 약학 조성물에는 전술한 피리미디닐-티오펜 키나아제 모듈레이터의 제약상 허용되는 염도 포함됨을 잘 알 것이다.

<179> 치료 용도 및/또는 진단 용도를 위해, 본 발명의 화합물은 전신 및 국소 투여를 포함하는 여러 가지 투여 방식에 적합하게 제형될 수 있다. 이에 관한 기술 및 제형에 대해서는 일반적으로 문헌 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^{th} ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000))에서 찾아볼 수 있다.

<180> 본 발명에 따른 화합물은 다양한 투여 범위에서 효과가 있다. 예를 들면, 성인 인간을 치료시, 1일 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 1일 5 내지 40 mg의 투여량이 투여량의 예시로서 사용될 수 있다. 비제한적인 투여량의 예시로서 1일 10 내지 30 mg이 있다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료 대상, 치료 대상의 체중, 및 의사의 취향 및 경력에 따라 달라질 것이다.

<181> 제약상 허용되는 염은 일반적으로 당업자에게 잘 알려져 있고, 하기의 예를 포함할 수 있지만, 이에 국한되는 것은 아니다: 아세트산염, 벤젠술폰산염, 베실레이트(besylate), 벤조에이트, 중탄산염, 중주석산염(bitartrate), 브롬화물, 칼슘 에데테이트(calcium edetate), 칸실레이트(carnsylate), 탄산염, 시트르산염, 에데테이트(edetate), 에디실레이트(edisylate), 에스톨레이트(estolate), 에실레이트(esylate), 푸마르산염, 글루셉테이트(gluceptate), 글루코산염, 글루타민산염, 글리콜릴아사닐레이트(glycollylarsanilate), 헥실레소시네이트(hexylresorcinate), 하이드라바민(hydrabamine), 브롬화수소산염, 염산염, 히드록시나프토에이트(hydroxynaphthoate), 요오드화물, 이세티오네이트(isethionate), 유산염, 락토비오네이트(lactobionate), 말레산염, 말레인산염, 만델레이트(mandelate), 메실레이트(mesylate), 뮤케이트(mucate), 납실레이트(napsylate), 질산염, 파모에이트(pamoate) 엠보네이트(embonate)), 판토테네이트(pantothenate), 인산염/이인산염, 폴리갈락투로네이트(polygalacturonate), 살리실산염, 스테아린산염, 수바세테이트(subacetate), 숙신산염, 황산염, 타네이트(tannate), 주석산염, 또는 테오클레이트(teoclate). 기타 제약상 허용되는 염은 예를 들면 하기의 문헌 (The Science and Practice of Pharmacy (20^{th} ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000)) 에서 찾아볼 수 있다. 제약상 허용되는 염으로는 아세트산염, 벤조에이트, 브롬화물, 탄산염, 시트르산염, 글루코산염, 브롬화수소산염, 염산염, 말레인산염, 메실레이트, 납실레이트, 파모에이트(엠보네이트), 인산염, 살리실산염, 숙신산염, 황산염, 또는 주석산염을 들 수 있다.

<182> 이러한 제제는 치료받을 구체적인 증상에 따라 액체나 고체 투여 형태로 제형되어 전신 투여 또는 국소 투여될 수 있다. 상기 제제는 예를 들면 시간을 두고(timed-) 또는 지연되는(sustained-) 서방형 형태로 전달될 수 있고, 이는 당업자에게 익히 공지되어 있다. 제형 및 투여 기술은 하기의 문헌 (Remington: The Science and

Practice of Pharmacy (20th ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000))에서 찾아볼 수 있다. 적당한 투여 경로는 경구, 볼, 흡입 스프레이, 설하, 직장, 경피, 질, 점막, 비강 또는 소장 투여; 근육내, 피하, 수질 주사(intramedullary injection), 및 인트라티칼(intrathecal)을 포함하는 비경구 전달, 직접 뇌실내 전달, 정맥내, 동맥내, 흉골내(intra sternal), 활액내(intra-synovial), 간내(intra-hepatic), 병변내(intralesional), 두개골내(intracranial), 복막내(intraperitoneal), 비강내(intranasal), 또는 안내(intraocular) 주사 또는 기타의 전달 방식이 포함된다.

<183> 주사용으로는, 본 발명의 제제는 행크스액 (Hank's solution), 링거액 (Ringer's solution), 또는 생리식염수(physiological saline buffer) 등의 생리적으로 적합한 완충액과 같은 수용액 중에 제형되고 희석될 수 있다. 이러한 점막 투여를 위해서는, 투과될 배리어 (barrier)에 대한 적당한 침투제가 제형물 중에 사용될 수 있다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

<184> 전신 투여에 적합한 투여 형태로 본 발명을 실시하기 위해서 본원에 개시된 화합물을 제형하기 위해 제약상 허용되는 불활성 담체를 사용하는 것도 본 발명의 범위에 포함된다. 담체 및 적당한 제조법을 선택함으로써, 본 발명의 조성물은, 특히 용액으로서 제형된 것들은 정맥 주사와 같이 비경구로 투여될 수 있다. 화합물은 당업계에 익히 공지되어 있는 제약상 허용되는 담체를 사용하여 경구 투여용으로 적합한 투여 형태로 용이하게 제형될 수 있다. 이러한 담체는 치료 대상 (예를들면, 환자)가 복용하기에 적합한, 정제, 알약, 캡슐제, 액체, 겔제, 시럽제, 슬러리, 현탁제 등으로 제형되게 해 준다.

<185> 비강 또는 흡입 전달을 위해서, 본 발명의 제제는 당업자에게 공지되어 있는 방법으로 제형될 수 있는데, 예를 들면 식염수, 벤질 알코올과 같은 보존제, 흡수 촉진제 및 탄화 플루오로와 같은 물질을 용해시키고, 희석시키며 또는 분산시키는 것을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

<186> 본 발명에 사용하기에 적합한 약학 조성물은 활성 성분이 소기의 목표를 달성하기 위한 유효량으로 함유되어 있는 조성물을 포함한다. 유효량의 결정은, 당업자라면, 특히 본원에 제공된 발명의 상세한 설명에 따른다면 충분히 할 수 있다.

<187> 활성 성분 외에도, 이러한 약학 조성물은 제약상 사용될 수 있는 제조물로 활성 화합물을 가공하는 것을 촉진하는 부형제 및 보조제(auxiliaries)를 포함하는 적당한 제약상 허용되는 담체를 함유할 수 있다. 경구 투여용으로 제형된 제조물은 정제, 당의정(dragee), 캡슐제, 또는 용액(solution)의 형태일 수 있다.

<188> 활성 화합물을 고체 부형제와 혼합하고, 필요에 따라 생성 혼합물을 분쇄하고, 적당한 보조제를 첨가한 다음에, 원하는 경우 입자 혼합물을 가공하여, 정제나 당의정 코어를 수득하는 것에 의해, 경구용 약학 제조물을 수득할 수 있다. 적당한 첨가제는, 구체적으로 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당(sugar)과 같은 충진재; 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸쓰 검, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스(CMC), 및/또는 폴리비닐릴피롤리돈(PVP: 포비돈)과 같은 셀룰로스 제조물이 있다. 원하는 경우 가교결합된 폴리비닐피롤리든, 아가, 또는 알긴산, 또는 알긴산나트륨과 같은 이의 염 등의 붕해제도 첨가할 수 있다.

<189> 당의정 코어는 적당한 코팅과 함께 제공된다. 이러한 목적을 위해 당 농축액이 사용될 수 있는데, 이러한 농축액은 선택적으로는 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 젤, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 및/또는 티타늄 디옥사이드, 락커액(lacquer solutions), 및 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료나 안료도 활성 화합물 투여량의 상이한 배합을 확인하거나 구별하기 위해서 정제나 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

<190> 경구로 사용될 수 있는 약학 제제물에는 젤라틴으로 만들어진 밀어넣기 방식의 캡슐(push-fit capsules) 및, 젤라틴과, 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐이 포함된다. 밀어넣기 방식의 캡슐은 락토스와 같은 충진재, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크나 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제, 및 필요에 따라 안정제 등과 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서 활성 화합물은 적당한 액체, 예컨대 지방성 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 적당한 액체에 용해되거나 현탁될 수 있다. 그 외에, 안정제도 첨가될 수 있다.

<191> 치료 또는 예방을 요하는 구체적인 증상, 또는 질병의 단계에 따라, 상기 증상을 치료 또는 예방하기 위해서 보통 투여되는 추가의 치료제를 본 발명의 억제제와 함께 투여할 수 있다. 예를 들어, 화학요법제 또는 기타의 항증식성 제제를 증식성 질병 및 암을 치료하기 위해서 본 발명의 억제제와 배합할 수 있다. 공지된 화학요법제의 예에는 아드리아마이신(adriamycin), 덱사메타손(dexamethasone), 빈크리스틴(vincristine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 플루오로우라실(fluorouracil), 토포테칸(topotecan), 탁솔(taxol), 인터페론

(interferons), 및 플래티늄 유도체가 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

<192> 다른 제제의 예로서, 본 발명의 억제제는 비제한적으로 하기를 포함하는 제제와 배합될 수 있다: 코르티코스테로이드와 같은 항염증제, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린(azathioprine), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 및 설파살라진(sulfasalazine); 사이클로스포린(cyclosporin), 타크롤리무스(tacrolimus), 라파마이신(rapamycin), 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil), 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파미드(cyclophophamide), 아자티오프린(azathioprine), 및 설파살라진과 같은 면역조절제 및 면역억제제; 아세틸콜린에스터라아제 억제제, MAO 억제제, 인터페론, 항-경련제, 이온채널 차단제, 릴루졸(riluzole), 및 항-파킨슨제와 같은 향신경인자(neurotrophic factors); 베타-차단제, ACE 억제제, 디우레틱스(diuretics), 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 및 스태틴(statins)과 같은 심혈관질환 치료제; 코르티코스테로이드, 콜레스티라민(cholestyramine), 인터페론, 및 항바이러스제와 같은 간 질병 치료제; 코르티코스테로이드, 항백혈병제, 및 성장인자와 같은 혈액 질환 치료제; 인슐린, 인슐린 유사체, 알파 글루코시다아제 억제제, 비구아니드(biguanides) 및 인슐린 증감제(insulin sensitizers)와 같은 당뇨병 치료제; 및 감마 글로불린과 같은 면역 결핍 질환 치료제.

<193> 이러한 추가의 제제는 다중 투여량 섭생의 일부로서 억제제 함유 조성물과는 별개로 투여될 수 있다. 그렇지 않으면, 이러한 제제는 하나의 조성물 중에 억제제와 함께 혼합된, 1회 투여량 형태의 일부일 수도 있다.

<194> 본 발명은, 대표적인 실시 상태로 그 범위가 국한되지 않으며, 상기 예들은 단지 본 발명의 하나의 측면의 설명으로서만 의도된다. 실제로, 본원에 기술된 것 외에 본 발명의 다양한 변형도 전술한 발명의 상세한 설명으로부터 당업자에게는 명백할 것이다. 이러한 변형도 본 발명의 범위 내인 것으로 이해된다. 또한, 본 발명의 범위를 일탈하지 않으면서 본 발명의 임의의 실시 상태 중 임의의 하나 또는 그 이상의 특징은 본 발명의 그 외의 실시 상태 중 임의의 하나 또는 그 이상의 특징과 조합될 수 있다. 예를 들어, 피리미디닐-티오펜 키나아제 모듈레이터 부분에서 기술된 피리미디닐-티오펜 키나아제는 본 발명에 기술된 치료 방법 및 키나아제의 억제 방법에 동등하게 적용될 수 있다. 본 출원 전반에 인용된 참조문헌은 당업자에게는 예시적인 수준이며, 앞에서 구체적으로 인용된다고 언급되었는지 여부에 관계없이, 전원 참조로서 인용된다.

<195> 본원에 기술된 실시예 및 실시 상태는 설명 목적으로만 제공된 것이고, 당업자라면 이의 목적에 비추어 각종 변형이나 변화도 가할 수 있으며, 또한 이러한 변형이나 변화는 첨부되는 청구의 범위의 취지 및 범위 내에 있는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 공개 특허, 특허, 및 특허출원은 모두 전원 참조로서 본원에 인용된다.

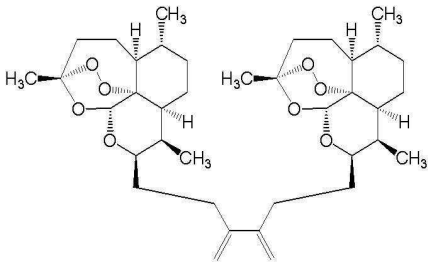
실 시 예

<196> 후술하는 실시예들은 설명을 위하여 제공되는 것으로, 청구된 발명을 제한하기 위하여 제공되는 것이 아니다.

<197> 모든 공기 및 수분에 민감한 반응들은 오븐 건조 또는 연소 건조된 유리 제품에서 아르곤 분위기 하에 수행되었다. 테트라하이드로푸란 (THF) 및 디에틸 에테르 (에테르)를 벤조페논케틸 나트륨으로부터 증류하고, 디클로로메탄은 질소 분위기 하에 염화칼슘으로부터 증류하였다. 디에틸숙폭사이드 및 헥사메틸인산 트리아미드를 감압하에 4 Å 분자체로 염화칼슘으로부터 증류하였다. 공기 및 수분에 민감한 반응을 위한 용매 및 용액을 시린지 또는 캐뉼러를 통하여 이동시켰다. 0.25 mm 두께의 EM 사이언스 미리 피복된 실리카겔 60 F-254 유리 지지판에서 박막 크로마토그래피 (tlc)에 의하여 모니터하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 EMD 실리카겔 (40-63 ㎛)으로 수행하였다. 수율은 최적화는 아니다. 최종 생성물의 순도는 2가지 다양한 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 미량 분석에 의하여 확인하였다. 60 Å 실리카겔로 포장된 페노메넥스 (Phenomenex) 10 mm X 250 mm (준준비) 컬럼을 사용하여 2개의 25 ㎖/분 예비 펌프 헤드가 장착된 레인인 (Rainin) HPLX 구배 시스템으로 HPLC를 수행하였다. 융해점은 Mel-Temp 금속 블록 장치를 사용하여 측정되었고, 정정되지 않는다. 적외선 스펙트럼 (IR)은 브루커 벡터 (Bruker Vector) 33 FT-IR 분광 광도계 또는 퍼킨 엘머 (Perkin Elmer) 1600 FT-IR 분광계에 기록되었다. 핵자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 브루커 아반스 (Bruker Avance) 400 MHz FT-NMR분광계 (^{1}H 400 MHz, ^{13}C 100 MHz) 또는 브루커 아반스 300 MHz FT-NMR 분광계 (^{1}H 300 MHz, ^{19}F 282 MHz, ^{13}C 75 MHz)에 기록되었다. 잔여 시그널 [^{1}H: 7.26 ppm, ^{13}C: 77.0 ppm for $CDCl_3$; ^{1}H: 2.50 ppm, ^{13}C: 39.52 ppm for $(CD_3)_2SO$; ^{1}H: 3.31 ppm, ^{13}C: 49.0 ppm for CD_3OD; ^{1}H: 2.05 ppm, ^{13}C: 29.84 ppm for $(CD_3)_2CO$]은 내부 기준으로 사용하였다. 다음 약어들이 ^{1}H NMR 스펙트럼의 기재를 위한 실험 섹션에 사용된다. 싱글렛 (s), 더블렛 (d), 트리플렛 (t), 쿼텟 (q), 멀티플렛 (m), 넓은 싱글렛 (bs), 더블렛의 더블렛 (dd), 트리플렛의 더블렛 (dt) 및 쿼텟의 더블렛 (dq). 저해

상 및 고해상 질량 스펙트럼 (LRMS 및 HRMS)을 고속 전자 충돌 (FAB;fast atom bombardment) 이온법으로 존스 홉킨스 대학에서 VG70S 자기 섹터 질량 분광계에서 얻거나 전자 분무 이온법 (ESI)으로 오하이오 주립 대학에서 3-테슬라 피니건 FTMS-2000 푸리에 질량 분광계에서 얻었다. 아틀란틱 마이크로랩 (Norcross, GA)에서 연소 분석을 하였다. 달리 진술하지 않는 한, 반응 물질은 알드리히 케미컬 컴퍼니에서 구매하였다. 당해 기술 분야의 숙련자에게 알려지고 이해된 본 발명의 제품을 정제하는 다양한 방법 및 제시된 정제 방법들이 실시예의 방식으로 열거되어 있으나, 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

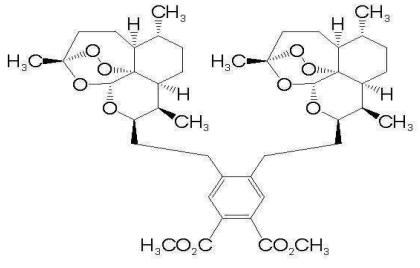
<198> 트리옥산 부타디엔 이량체의 합성



<199>

<200> 디클로로메탄 (45 ㎖) 중의 비스실란 부타디엔 결합기 (346 mg, 1.53 mmol, 0.6 eq.) 및 디히드로아르테미신인 아세트산염 (DHA 아세트산염, 3) (835 mg, 2.56 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각하였다. 4염화주석(IV) (4 ㎖ 디클로로메탄에 용해시키고 미리 -78℃로 냉각시킨 0.6 eq., 1.53 mmol, CH_2Cl_2 1M 용액)을 신속하게 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응을 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소비를 확인하는 시간까지 45분 더 -78℃에서 교반하였다. 이어서 증류수 (3 ㎖)를 첨가하고 반응을 실온이 되게 하였다. 증류수 (10 ㎖) 및 디클로로메탄 (30 ㎖)을 첨가하고, 디클로로메탄 (3 x 20 ㎖)으로 유기 화합물을 추출, 건조 ($MgSO_4$)하고 진공에서 농축시켜 황색 고체를 얻었다. 5 내지 10% 아세트산에틸/헥산으로 용리한 실리카에서 그래디언트 컬럼 크로마토그래피로 백색 고체로서 트리옥산 부타디엔 이량체 4를 분리하였다 (541 mg, 0.88 mmol, 69%). Mp = 68 ~ 72℃; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.35 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.48 (ddd, *J* = 9.6, 6.0, 3.2 Hz, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.5.5 - 2.26 (m, 6H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1:86 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 4H), 1.52-1.20 (m, 1.39에서 싱글렛 포함하여 14H), 0.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 61-1), 0.98 - 0.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 145.07, 113.58, 103.00, 89.16, 81.05, 72.74, 52.23, 44.36, 37.45, 36.64, 34.44, 33.79, 30.46, 25.98, 24.85, 24.73, 20.15, 13.00; IR (film, cm^{-1}) 2991, 2950, 2909, 2854, 1366, 1085, 1044, 872, 729; HRMS(ES) *m/z* $C_{36}H_{54}O_8Na$ (M+Na) 계산치 637.3711, 실측치 637.3683; $[a]_D^{23.6}$ 65.9 ($CHCl_3$, c = 0.28).

<201> 프탈산염 이량체의 합성

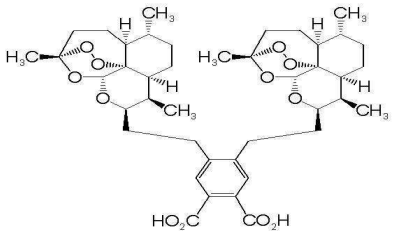


<202>

<203> 벤젠 무수물 (12.0 ㎖) 중의 트리옥산 부타디엔 이량체 4 (235 mg, 0.382 mmol) 용액에 디메틸아세틸렌 디카르복실레이트 (0.094 ㎖, 0.764 mmol, 2.0 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 18시간 80 내지 85℃로 가열하는데, 이 시점은 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내는 시점이다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 디클로로 디시아노퀴논(DDQ) (43.4 mg, 0.191 mmol, 0.5 eq.)으로 처리한 후 80 내지 85℃에서 20분간 가열하였다. 염수 (15 ㎖) 및 에틸에테르 (30 ㎖)를 첨가하고 에틸에테르(3 x 30 ㎖)로 유기 화합물을 추출하고 건조($MgSO_4$)하여 진공 농축시켜 점성이 있는 황색 고체를 얻었다. 20 내지 30% 아세트산에틸/헥산으로 용리한 실리카에서 그래디언트 컬럼 크로마토그래피로 백색 고체로서 비스-트리옥산 5를 분리하였다 (157 mg, 0.208

mmol, 54%). Mp = 108 - 111℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.62 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.56 - 4.49.(m, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.10 (dd, *J* = 14.8, 9.6 Hz, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 5H), 1.45 - 1.21 (m, 13H, 129에서 싱글렛 포함), 1.00 - 0.81 (m, 14H, 1.00 (*J* = 7.6 Hz) 및 0.97 (*J* = 6.4 Hz)에서 2개의 더블렛 포함); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 168.39, 142.99, 129.95, 129.48, 103.10, 89.17, 81.01, 75.47, 52.41, 52.16, 44.30, 37.45, 36.57, 34.46, 32.83, 30.81, 25.78, 24.75, 20.16, 13.16; HRMS (EI, *m/z*) $C_{42}H_{58}O_{12}Na$ 계산치 777.3820, 실측치 777.3824; IR (film, cm^{-1}) 2932, 2866, 1726, 1443, 1389, 1284, 1238, 1120, 1054, 988 ; $[a]_D^{24.5}$ = 112.8 ($CHCl_3$, c = 0.51).

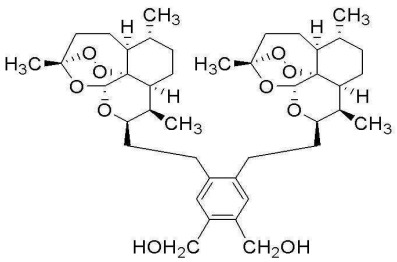
<204> 비스산의 합성



<205>

<206> 비스-트리옥산 프탈레이트 비스 에스테르 5 (53 mg, 7.0 마이크로몰)를 테트라히드로푸란 (0.7 mℓ) 및 증류수 (0.3 mℓ)에 용해시키고, 수산화모노히드레이트 리튬(5.9 mg, 0.14 mmol, 20 eq.)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내는 시점까지 18시간 교반하였다. 0.3% 염산 (10 mℓ) 및 에틸에테르 (10 mℓ)를 첨가하였다. 이어서, 수용층을 10% 염산으로 산성화하고 (백색 침전물이 나타나자마자) 아세트산에틸(3 x 20 mℓ)로 추출하고 건조($MgSO_4$)하여 진공 농축시켰다. 40% 아세트산에틸/헥산 (2% 아세트산)으로 용리한 실리카에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 백색 고체로서 비스-트리옥산 프탈산을 분리하였다 (3.8 mg, 5.2 마이크로몰, 74%). mp = 139 - 140 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.81 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 3.20 - 3.02 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 6H), 1.74 - 1.62 (m, 5H), 1.45 - 1.21 (m, 14H, 1.43에서 싱글렛 포함 1.43), 1.00 - 0.81 (m, 14H, 1.00 (*J* = 6.8 Hz) 및 0.95 (*J* = 6.0 Hz)에서 2개의 더블렛 포함); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 171.66., 143.13, 131.85, 129.48, 103.42, 89.08, 80.91, 75.81, 52.22, 44.40, 37.32, 36.51, 34.47, 30.71, 29.68, 25.68, 24.70, 20.17, 13.30; HRNMS (EI, *m/z*) $C_{40}H_{54}O_{12}Na$ 계산치 7749.3507, 실측치 749.3527; IR (film, cm^{-1} 3200(br), 2952, 291% 2879, 1712, 1462, 1383, 1277, 1146, 1047, 994 ; $[a]_D^{24.4}$ = 79.2 ($CHCl_3$, c = 0.11).

<207> 비스벤질알코올의 합성

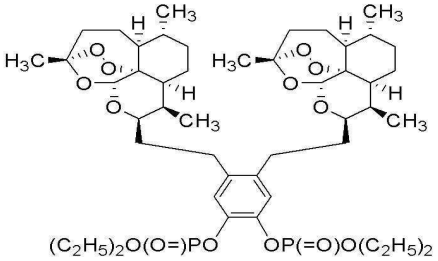


<208>

<209> 디클로로메탄 중의 비스-트리옥산 프탈레이트 비스-에스테르 5 (22.3 mg, 0.030 mmol) 용액을 -78℃로 냉각하였다. 디이소부틸 알루미늄 수소화물 (1.5 M CH_2Cl_2 용액, 0.2 mL, 0.30 mmol, 10 eq.)을 반응 혼합물에 천천히 적가하였다. 반응 혼합물을 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내는 시점까지 -78℃에서 30분간 교반하였다. 증류수 (0.5 mℓ)를 첨가하고 반응물이 실온이 되게 하였다. 증류수 (5 mℓ) 및 디클로로메탄 (15 mℓ)를 첨가한 후, 디클로로메탄 (2 x 20 mℓ)으로 유기 화합물을 추출하고 건조($MgSO_4$)하여 진공 농축시켜 황색 오일을

얻었다. 70~80% 아세트산에틸/헥산으로 용리한 실리카에서 그래디언트 컬럼 크로마토그래피로 백색 고체로서 비스-트리옥산 비스-벤질 알코올 7을 분리하였다 (13.2 mg, 0.019 mmol, 64%). Mp = 128 - 130 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.24 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.64 (s, br, 4H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 3.22 (s, br, 2H), 2.95 (dd, *J* = 15.2, 10.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.68 (m, 4H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.05 - 1.61 (m, 11H), 1.45 - 1.21 (m, 13H, 1.32에서 싱글렛 포함), 1.00 - 0.81 (m, 14H, 0.98 (*J* = 8.4 Hz)에서 분명한 트리플렛 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 138.68, 137.17, 131.12, 103.24, 89.05, 81.01, 76.12, 63.99, 52.28, 44.47, 37.43, 36.58, 34.48, 31.96, 30.74, 25.89, 24.80, 24.71, 20.20, 13.32 ; HRMS (EI, *m/z*) $C_{40}H_{58}O_{10}Na$ 계산치 721.3922, 실측치 721.3917; IR (film, cm^{-1}) 3401, 2949, 2875, 1454, 1377, 1205, 1188, 1124, 1090, 1042, 1013, 941, 877, 825, 735 ; $[a]_D^{23.5}$ = 63.7 ($CHCl_3$, c = 0.10).

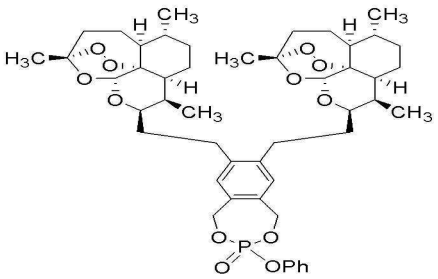
<210> 비스-트리옥산 비스-에틸포스페이트



<211>

<212> 비스-트리옥산 비스-벤질 알코올 7 (20.0 mg, 0.029 mmol) 디클로로메탄 (2.0 ㎖) 무수 용액을 0℃에서 피리딘 (0.012 mL, 0.143 mmol, 5.0 eq.) 및 디에틸클로로포스페이트(0.020 mL, 0.143 mmol, 5.0 eq.)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하고, TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내는 1시간 동안 서서히 실온이 되게 하였다. 염수 (5 ㎖) 및 디클로로메탄 (10 ㎖)를 첨가하고 유기 화합물을 디클로로메탄 (2 x 20 ㎖)으로 추출하고 건조($MgSO_4$)하여 진공 농축시켜 점성이 있는 고체를 얻었다. 2% 메탄/디클로로메탄으로 용리한 실리카에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 백색 형태로서 비스-트리옥산 비스-포스페이트 8을 분리하였다 (14.4 mg, 0.015 mmol, 52%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.28 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 4.41 - 4.36 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 8H), 3.06 (dd, *J* = 15.2, 9.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 2 H); 2.01 - 1.85 (m, 6H), 1.73 - 1.60 (m, 4H), 1.53 - 1.19 (m, 26H, 1.30에서 싱글렛 포함), 1.00-0.81 (m, 14H, 0.99 (*J* = 7.6 Hz)에서 더블렛 및 0.97 (*J* = 6.4 Hz)에서 더블렛 포함); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 140.16, 132.09, 132.02, 131.16, 103.18, 88.84, 80.99, 66.52, 66.47, 63.80, 63.75, 52.32, 44.56, 37.38, 36.58, 34.51, 32.35, 30.72, 25.96, 24.71, 20.20, 16.14, 16.07, 13.45; HRMS (EI. *m/z*) $C_{48}H_{76}O_{16}P_2Na$ 요구되는 값 993.4501, 실측치 993.45031; IR (film, cm^{-1}) 2965, 2932, 2879, 2860, 1390, 1271, 1027, 974 ; $[a]_D^{24.6}$ = 96.1 ($CHCl_3$, c = 0.04).

<213> 비스-트리옥산 포스페이트환 합성

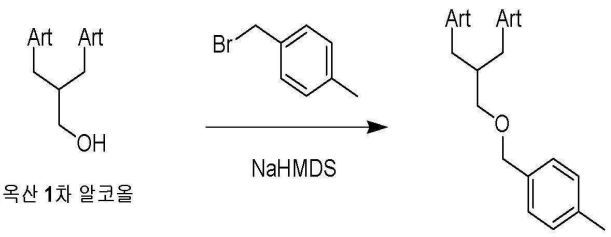


<214>

<215> 비스-트리옥산 비스-벤질 알코올 7 (20.0 mg, 0.029 mmol) 디클로로메탄 (2.0 ㎖) 무수 용액에 실온에서 피리딘 (0.010 mL, 0.129 mmol, 4.5 eq.) 및 페닐 디클로로 포스페이트 (0.013 mL, 0.086 mmol, 3.0 eq.)를 첨가하였

다. 반응 혼합물을 TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내는 시점인 18시간 동안 교반하였다. 염수 (5 mℓ) 및 디클로로메탄 (10 mℓ)을 첨가하고 유기 화합물을 디클로로메탄 (2 x 20 mℓ)으로 추출하고 건조($MgSO_4$)하여 진공 농축시켜 점성이 있는 고체를 얻었다. 40% 아세트산에틸/헥산으로 용리한 실리카에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 백색 형태로서 비스-트리옥산 포스페이트환 9를 분리하였다 (11.2 mg, 0.013 mmol, 47%). Mp = 130 - 133℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 5.22 - 5.11 (m, 2H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 411), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.81(m, 6H), 1.71 - 1.60 (m, 6H), 1.45 - 1.20 (m, 13H, 1.31 및 1.30에서 싱글렛 포함), 1.00 - 0.81 (m, 14H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 140.09, 140.05, 132.61, 132.47, 130.54, 130.12, 129.82, 125.09, 119.80, 119.75, 103.08, 102.99, 89.45; 89.22, 81.01, 75.26, 74.81, 69.16 (d, *J* = 4.5 Hz), 69.09 (d, *J* = 4.5Hz), 52.19, 52.10, 44.29, 44.19, 37.45, 36.57, 34.41, 32.23, 32.06, 30.84, 25.91, 24.82, 24.76, 24.73, 20.15, 20.13, 13.10, 12.97; HRMS (EI, *m/z*) $C_{46}H_{61}O_{10}PNa$ 계산치 859.3793, 실측치 859.3793; IR (film, cm^{-1}) 2929, 2881, 1498, 1444, 1389, 1295, 1193, 1125, 1085, 1017, 1010, 935, 738; $[a]_D^{24.1}$ = 28.6 ($CHCl_3$, c = 0.45).

<216> WC-이소부-OCH_2Tol의 합성

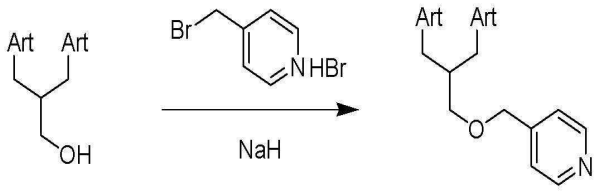


비스-트리옥산 1차 알코올

<217>

<218> 0℃에서 비스-트리옥산 1차 알코올(97 mg, 0.16 mmol)의 THF (1 mℓ) 용액에 비스(트리메틸실릴)아미드 나트륨 (NaHMDS)의 THF (1.0 M, 0.48 mL, 0.48 mmol) 용액 및 4-메틸벤질브롬화물 (59 mg, 0.32 mmol)의 THF (0.5 mL) 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온이 되게 하고 16시간 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액 (1 mℓ)로 억누르고 (quench) 층을 분리하였다. 수용층을 EtOAc (3 X 2 mℓ)으로 추출하였다. 한데 모인 유기 용액을 건조($MgSO_4$)하여 진공 농축시켰다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5으로 용리)로 정제하여 백색 고체로서 WC-이소부-OCH_2Tol (87 mg, 77 %)를 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +77 (c 0.30, $CHCl_3$); mp 51-52 ℃; IR (얇은 필름) 2938, 1451, 1376, 1101, 1008 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 2.72 (dq, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 2.65 (dq, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.38-2.26 (m, 5H 2.33에서 s 포함), 2.10 (m, 1H), 2.03 (m, 1H,), 1.99 (m, 1H), 1.90-1.20 (m, 26H 1.41 및 1.38에서 s 포함), 0.98-0.82 (m, 14H *J* = 7.2 Hz 인 0.85 및 *J* = 7.6 Hz인 0.84 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.8, 136.0, 128.8, 127.8, 103.2, 103.0, 88.9, 88.5, 81.2, 81.2, 74.9, 72.8, 72.7, 71.8, 52.5, 52.4, 44.7, 44.5, 37.3, 37.3, 36.6, 36.6, 35.6, 34.5, 34.5, 30.6, 30.5, 30.0, 29.6, 26.2, 26.1, 24.8, 24.7, 24.6, 21.1, 20.2, 20.2, 13.4, 13.1; HRMS (FAB) $C_{42}H_{63}O_9$ [(M + H)$^+$] 계산치 711.4472, 실측치 711.4445.

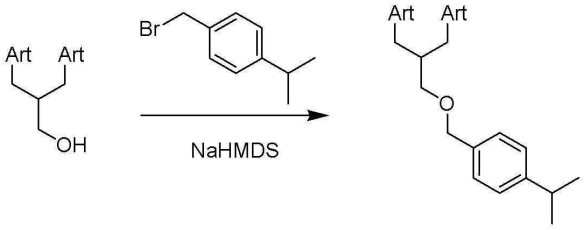
<219> WC-이소부-OCH_2Pyr 합성



<220>

<221> 0℃에서 THF (1 mℓ) 중의 4-(브로모메틸)피리딘브롬화수소산염 (100 mg, 0.39 mmol) 혼합물에 염화나트륨 (NaH, 미네랄 오일에 분산 60%, 39 mg, 0.98 mmol)을 첨가하고, 30분간 교반하였다. 0℃에서 비스-트리옥산 1차 알코올(120 mg, 0.20 mmol)의 THF 용액 (1 mℓ)에 비스(트리메틸실릴)아미드나트륨의 THF (1.0 M, 0.20 mL, 0.20 mmol)용액을 첨가하고, 반응 결과 용액을 0℃에서 4-(브로모메틸)피리딘 혼합물에 배관 삽입 적가하였다. 반응물을 0℃에서 48시간 교반하고 물 (0.5 mℓ) 및 $NaHCO_3$ 포화 수용액 (1 mℓ)을 첨가하여 진정시켰다. 층을 분리하고 수용층을 EtOAc (3 X 2 mℓ)로 추출하였다. 한데 모인 유기 용액을 건조($MgSO_4$) 농축하였다. 정제 전의 오일을 사용 전 헥산 중 Et_3N (겔 100 mℓ 당 1 mℓ)으로 처리한 실리카 겔에서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:1으로 용리)하였다. 무색 오일의 WC-이소부-OCH_2Pyr (79 mg, 57%)를 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +64 (c 0.88, $CHCl_3$); IR (neat) 2937, 1455, 1375, 1103, 1007 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.36 (ddd, *J* = 8.8, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 2.69 (dq, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.61 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.04-1.18 (m, 28H 1.38 및 1.35에서 s 포함), 0.98-0.83 (m, 14H *J* = 7.6 Hz인 0.86 및 *J* = 7.6 Hz인 0.85에서 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.3, 148.5, 124.1, 103.2, 102.8, 89.7, 89.1, 81.3, 81.2, 74.5, 72.6, 70.7, 70.32, 52.2, 52.0, 44.4, 44.0, 37.6, 37.6, 36.6, 36.5, 35.8, 34.4, 34.4, 30.8, 30.7, 30.7, 30.5, 26.1, 24.9, 24.8, 24.8, 24.7, 20.2, 20.1, 13.1, 12.7; HRMS (FAB) $C_{40}H_{60}NO_9$ [$(M + H)^+$]계산치 698.4268, 실측치 698.4299.

<222> WC-이소부-O(4-IP)Bn 합성

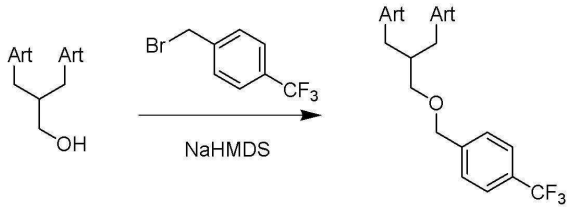


<223>

<224> 0℃에서 비스-트리옥산 1차 알코올 (118 mg, 0.19 mmol)의 THF (2 mL) 용액에 비스(트리메틸실릴)아미드나트륨의 THF (1.0 M, 0.39 mL, 0.39 mmol) 용액 및 브롬화이소프로필벤질 (67 μℓ, 0.39 mmol)의 THF (0.5 mL) 용액을 첨가하였다. 포화 NH_4Cl 용액 (1 mℓ)으로 억누르고 층을 분리하였다. 수용층을 EtOAc (3 X 2 mℓ)로 추출하였다. 한데 모인 유기 용액을 건조($MgSO_4$), 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:5으로 용리)로 조생성물을 정제하여 백색 고체의 WC-이소부-O(4-IP)Bn (106 mg, 74%)를 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +61 (c 0.77, $CHCl_3$), mp 56-57 ℃; IR (얇은 필름) 2956, 2873, 1513, 1377, 1093, 1054, 1009, 755 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.6, 5.2 Hz, 1H), 2.89 (septet, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.72 (dq, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.65 (dq, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.03 (m, 1H,), 1.99 (m, 1H), 1.92-1.19 (m, 32H 1.41 및 1.38에서 s 포함, *J* = 7.2 Hz인 1.24에서 d 포함) 0.98-0.82 (m, 14H *J* = 6.8, 7.6 Hz인 0.85에서 dd

포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 147.9, 136.5, 127.9, 126.2, 103.3, 103.0, 100.9, 99.1, 89.0, 88.5, 81.2, 74.9, 72.8, 71.9, 52.6, 52.4, 44.8, 44.5, 37.3, 37.3, 36.7, 36.6, 35.6, 34.6, 34.5, 33.8, 30.6, 30.6, 30.0, 29.6, 26.2, 26.2, 24.8, 24.7, 24.7, 24.0, 24.0, 20.3, 20.2, 13.5, 13.1; HRMS (FAB) $C_{44}H_{67}O_9$ [(M + H)$^+$]계산치 739.4780, 실측치 739.4805.

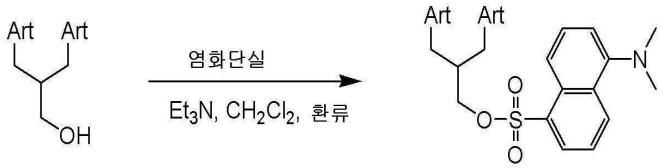
<225> WC-이소부-O-(4-CF_3)Bn 합성



<226>

<227> -20℃에서 비스-트리옥산 1차 알코올 (62 mg, 0.10 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 비스(트리메틸실릴)아미드나트륨 THF (1.0 M, 0.21 mL, 0.21 mmol) 용액을 적가하였다. 20분 후, -10℃로 데우고 4-(트리플루오로메틸)브롬화벤질 (49 mg, 0.21 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액을 서서히 첨가하였다. 용액을 2시간에 걸쳐 실온으로 가열하고 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르 (5 mL)로 희석하고 물(5 mℓ)로 진정시켰다. 층을 분리하고 수용층을 에테르 (3 x 3 mL)로 추출하였다. 한데 모인 유기 용액을 물로 세척하고 (1 X 2 mL), 건조 ($MgSO_4$), 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc:헥산 = 1:5로 용리)로 정제하여 백색 고체인 WC-이소부-O-(4-CF_3)Bn (60 mg, 76%)를 얻었다. [α]$_D^{24}$ = +72 (c 0.42, $CHCl_3$); mp 61-63 ℃; IR (얇은 필름) 2922, 1325, 1124, 1163, 1066, 1011 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 2.71 (dq, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 2.62 (dq, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.02 (m, 1H,), 1.98 (m, 1H), 1.92-1.16 (m, 26H 1.40 및 1.36에서 s 포함), 0.98-0.83 (m, 14H including at *J* = 6.0 Hz인 0.93에서 t 포함 및 *J* = 7.2 Hz인 0.86 및 *J* = 7.6 Hz인 0.85에서 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.3, 129.2, 127.6, 125.1, 125.1, 103.2, 103.0, 100.1, 89.2, 88.6, 81.2, 74.8, 72.1, 72.1, 72.0, 52.5, 52.3, 44.7, 44.4, 37.4, 37.4, 36.6, 36.6, 35.6, 34.5, 34.5, 30.6, 30.6, 30.1, 30.0, 26.2, 26.1, 24.9, 24.7, 24.6, 20.2, 20.1, 13.4, 13.0; ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ-62.4; HRMS (FAB) $C_{42}H_{60}F_3O_9$ [(M + H)$^+$] 계산치 765.4184, 실측치 765.4179.

<228> ASR-이소부-CH_2O-단실 합성

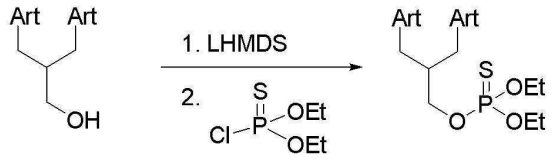


<229>

<230> 염화단실 (134 mg, 0.50 mmol)을 트리에틸아민 (69 ㎕, 0.50 mmol)과 함께 디클로로메탄 (7 mℓ)에 용해시키고, 10분간 교반하였다. 비스-트리옥산 1차 알코올 (100 mg, 0.17 mmol)을 용액에 첨가하고 18시간 환류 교반하였다. 이어서 반응물이 실온이 되게 하고 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 밝은 황색 고체로서 ASR-이소부-CH_2O-단실을 얻었다 (101 mg, 73%). [a]$_D^{22.5}$ +41° (c = 0.09, $CHCl_3$); mp =110-112℃; IR (얇은 필름) 2938, 2875, 1713, 1575, 1454, 1376, 1356, 1176, 1105, 1053, 1008, 943, 881, 842, 790, 735, 632, 575 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (br s, 1H), 8.33-8.27 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.27-4.06 (m,

4H), 2.91 (s, 6H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 4H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.72-1.55 (m, 10H), 1.54-1.04 (m, 14H), 0.98-0.84 (m, 8H), 0.75-0.65 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6, 131.1, 130.6, 130.0, 129.9, 128.3, 123.3, 119.8, 115.3, 103.0, 102.4, 89.4, 88.9, 81.1, 80.9, 73.6, 73.0, 69.7, 52.3, 52.0, 45.5, 44.2, 43.9, 37.4, 37.3, 36.6, 34.5, 34.4, 33.8, 30.9, 30.4, 30.3, 29.6, 26.0, 25.9, 24.7, 24.7, 20.2, 20.1, 12.8, 12.3; HRMS (FAB) *m/z* $C_{46}H_{66}NO_{11}S$ $(M+H)^+$ 계산치 840.4357, 실측치 840.4352; HPLC [다이나맥스 준예비 실리카겔 컬럼 (1 X 25 cm)], 헥산 중 20% EtOAc, 2 ㎖/min, 264 nm, t_R=29.4 min).

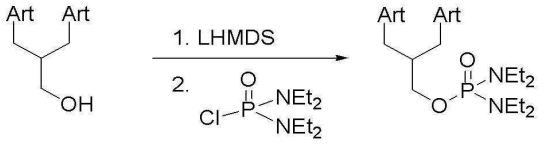
<231> WM-이소부-OP(S)(OEt)$_2$ 합성



<232>

<233> 오븐에서 건조된 15 ㎖ 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산 1차 알코올 (0.080 g, 0.13 mmol)로 채우고 무수 THF 3 ㎖에 용해시켰다. 이 용액에 0 ℃에서 헥사메틸디실란 리튬 (LHMDS, 1.0 M in THF, 0.20 mL, 0.20 mmol)을 약 1분 과정으로 적가하였다. 10분간 교반 후, 디에틸 클로로 티오포스페이트 (52 ㎕, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하고 2시간 교반 후, H_2O (5 mL)첨가하여 진정시켰다. 플라스크의 내용물을 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 H_2O로 세척하고 $MgSO_4$ 건조 농축시켰다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% 아세트산에틸)로 정제하여 백색 고체인 WM-이소부-OP(S)(OEt)$_2$ (0.056 g, 56%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$= 59.2 (c = 3.30, $CHCl_3$); mp = 56-58 ℃; IR (얇은 필름) 2943, 2872, 1737, 1443, 1378, 1102, 1002, 967 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.23-3.21 (m, 3H), 4.20-4.06 (m, 4H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.02-1.17 (m, 34H), 0.97-0.82 (m, 14H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 103.1, 102.8, 89.3, 88.6, 81.14, 81.07, 73.9, 71.2, 70.34, 70.27, 64.13, 64.11, 64.05, 52.5, 52.2, 44.5, 44.2, 37.4, 37.3, 36.63, 36.57, 35.2, 35.1, 34.5, 34.4, 30.5, 30.4, 30.2, 29.6, 26.10, 26.06, 24.82, 24.75, 24.70, 24.6, 20.2, 20.1, 15.95, 15.94, 15.88, 15.86, 15.2, 13.2; HRMS (FAB, M+1) $C_{38}H_{64}O_{11}PS$ 계산치 759.3907, 실측치 759.3896.

<234> WM-IV-이소부-OP(O)(OEt$_2$)$_2$ 합성

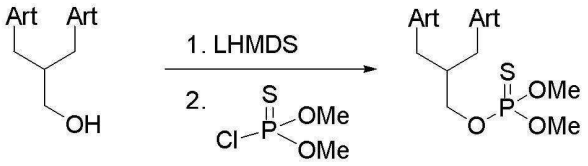


<235>

<236> 오븐에서 건조된 15 ㎖ 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산 1차 알코올 (0.050 g, 0.08 mmol)로 채우고 무수 THF 3 ㎖에 용해시켰다. 이 용액에 0 ℃에서 헥사메틸디실란 리튬 (LHMDS, 1.0 M, 0.12 mL, 0.12 mmol)을 약 1분 과정으로 적가하였다. 10분간 교반 후, 비스(디에틸아미노)클로로 티오포스페이트 (44 ㎕, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하고 2시간 교반 후, H_2O (5 mL)첨가하여 진정시켰다. 플라스크의 내용물을 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 H_2O로 세척하고 $MgSO_4$ 건조 농축시켰다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% 아세트산에틸)로 정제하여 무정형 고체인 WM-이소부-OP(S)(NEt$_2$)$_2$ (0.023 g, 35%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$= 67.6 (c = 1.10, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2937, 2361, 2341, 1457, 1377, 1210, 1105, 1011 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.30 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.20-4.19 (m, 1H), 4.06-4.04 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 8H), 2.72-2.70 (m, 1H), 2.60-2.59 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 3H), 2.14-1.14 (m, 25H), 1.10 (t, *J* = 14.4 Hz, 16H), 0.96-

0.83 (m, 16H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 102.9, 89.1, 88.5, 81.2, 81.1, 74.2, 72.2, 52.5, 52.3, 44.7, 44.3, 39.6, 39.5, 37.4, 36.6, 34.5, 30.5, 30.4, 26.1, 24.69, 24.65, 20.2, 20.1, 14.39, 14.37, 13.4; HRMS (FAB, M+1) $C_{42}H_{74}N_2O_{10}P$ 계산치 797.5081, 실측치 797.5073.

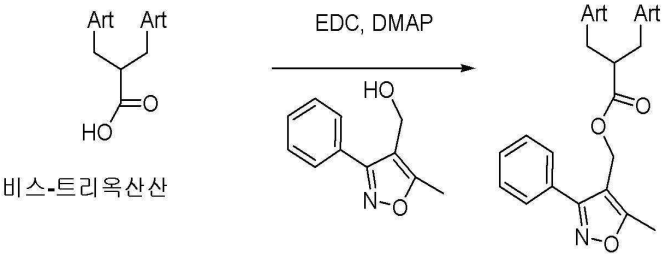
<237> WM-이소부-OP(S)(OMe)$_2$ 합성



<238>

<239> 오븐에서 건조된 15 mℓ 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산 1차 알코올 (0.050 g, 0.08 mmol)로 채우고 무수 THF 3 mℓ에 용해시켰다. 이 용액에 0 ℃에서 헥사메틸디실란 리튬 (LHMDS, 1.0 M, 0.12 mL, 0.12 mmol)을 약 1분 과정으로 적가하였다. 10분간 교반 후, 디메틸 클로로 티오포스페이트 (25 μℓ, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하고 2시간 교반 후, H_2O (5 mL)첨가하여 진정시켰다. 플라스크의 내용물을 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 H_2O로 세척하고 $MgSO_4$ 건조 농축시켰다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% 아세트산에틸)로 정제하여 무정형 고체인 WM-이소부-OP(S)(OMe)$_2$ (0.039 g, 65%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$ = 70.5 (c = 1.95, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2943, 2872, 1449, 1373, 1185, 1102, 1032, 1008, 820, 756 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 3H), 3.75 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.32-2.52 (m, 2H), 2.25-1.20 (m, 29H), 0.96-0.82 (m, 16H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 103.1, 102.8, 89.4, 88.7, 81.2, 81.1, 73.8, 70.9, 70.6, 54.53, 54.47, 52.4, 52.1, 44.5, 44.1, 37.4, 37.3, 36.6, 36.6, 35.2, 35.1, 34.5, 34.4, 30.52, 30.45, 30.2, 29.6, 26.1, 26.0, 24.82, 24.76, 24.71, 24.65, 20.2, 20.1, 14.1, 13.2, 12.7.

<240> AU-이소부-C(O)OCH2-3-Ph-5-Me-이속사즈

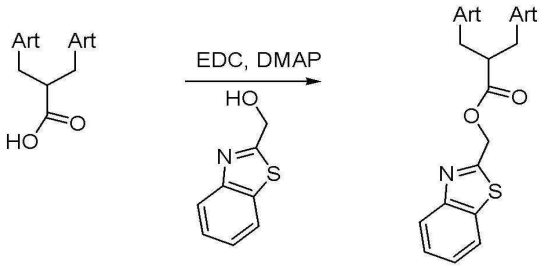


<241>

<242> 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.66 mmol)을 마그네틱 바와 아르곤 풍선을 채운, 오븐에서 건조된 25 mℓ 둥근 바닥 플라스크에서 CH_2Cl_2 (10 mL)로 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물(EDC, 130 mg, 0.660 mmol), 디메틸아미노피리딘 (DMAP, 81 mg, 0.66 mmol) 및 5-메틸-3-페닐-4-이속사졸릴메탄올 (125 mg, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 플라스크의 측면을 CH_2Cl_2 (1 mL)로 세척하고, 반응물을 실온에서 16시간 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)로 억누르고, CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 화합물을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(아세트산 에틸 20%: 헥산 80%)로 정제하여 무정형 고체인 AU-이소부-C(O)OCH2-3-Ph-5-Me-이속사즈 (91 mg, 73%)를 얻었다. $[a]_D^{25}$ = +59 (c = 0.70, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2953(s), 2878(m), 1731(s), 1639(w), 1454(m), 1379(m), 1354(w), 1270(w), 1220(m), 1161(m), 1120(m), 1086(m), 1053(s), 1011(s), 960(w), 935(m), 868(m), 835(w), 810(w), 751(s), 693(m); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80-7.69 (m, 2H), 7.49-7.43 (m,3H), 5.19-5.14 (m, 2H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.59-2.52 (m 2.53에서 싱글렛 포함, 4H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.12-1.44 (m, 15H), 1.41-1.31 (m, 3H), 1.25-1.15 (m 1.22 및 1.19에서 싱글렛들을 포함, 11H), 1.31-1.13 (m, 6H),

0.94-0.87 (m, 7H), 0.84-0.78 (m, 7H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 176.4, 170.1, 129.6, 128.9, 128.9, 128.3, 109.,1 103.3, 102.9, 89.1, 88.2, 81.0, 81.0, 75.1, 72.3, 55.7, 52.5, 52.1, 44.6, 44.0, 42.6, 37.4, 37.3, 36.5, 34.5, 34.4, 32.7, 31.6, 31.6, 30.5, 30.1, 25.8, 25.7, 25.3, 24.8, 24.8, 24.7, 24.6, 22.6, 20.2, 20.1, 14.1, 13.4, 12.5, 11.5; HRMS (FAB) $C_{45}H_{62}NO_{11}$ 계산치 792.4323, 실측치 792.4376.

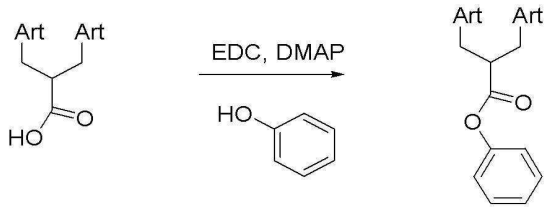
<243> AU-이소부-C(O)OCH_2BT 합성



<244>

<245> 비스-트리옥산산 (80 mg, 0.13 mmol)을 마그네틱 바와 아르곤 풍선을 채운, 오븐에서 건조된 25 ㎖ 둥근 바닥 플라스크에서 CH_2Cl_2 (10 mL)로 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물(EDC, 102 mg, 0.53 mmol), 디메틸아미노피리딘 (DMAP, 65 mg, 0.53 mmol) 및 2-히드록시메틸벤조티아졸 (88 mg, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 플라스크의 측면을 CH_2Cl_2로 세척하고, 반응물을 실온에서 16시간 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)로 억누르고, CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 화합물을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(아세트산 에틸 20%: 헥산 80%)로 정제하여 무정형 고체인 AU-이소부-C(O)OCH2BT (68 mg, 68%)를 얻었다. $[a]_D^{24}$ = +75 (c = 0.10, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2939(s), 2874(m), 1738(s), 1510(w), 1436(m), 1485(m), 1376(m), 1126(m), 1093(m), 1053(s), 1011(s), 940(w), 878(m), 758(s); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, 1H, *J* = 8.0Hz), 7.89 (d, 1H, *J* = 7.6Hz), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 5.61-5.52 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.29-4.20 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.69-2.84 (m,1H), 2.33-2.13 (m, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.91-1.76 (m, 7H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.51-1.36 (m, 3H), 1.36-1.19 (m 1.34 및 1.28에서 싱글렛들 포함, 11H), 0.99-0.91 (m, 7H), 0.90-0.84 (m, 7H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 126.1, 125.2, 123.0, 121.7, 103.4, 103.1, 89.0, 88.1, 81.1, 81.0, 75.2, 73.0, 64.0, 52.5, 52.2, 44.6, 44.2, 42.6, 37.4, 37.3, 36.5, 36.5, 34.7, 34.5, 34.4, 31.6, 31.6, 30.4, 30.1, 29.1, 26.0, 25.9, 24.9, 24.8, 24.7, 24.6, 20.7, 20.2, 20.1, 13.5, 12.8; HRMS (FAB) $C_{42}H_{58}NO_{10}S$ 계산치 768.3781, 실측치 768.3788.

<246> AU-이소부-C(O)OPh 합성

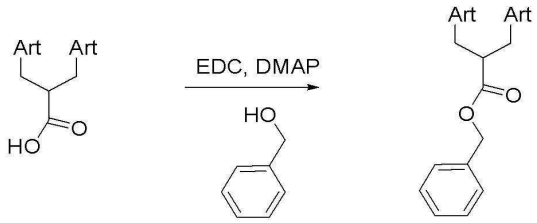


<247>

<248> 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.16 mmol)을 마그네틱 바와 아르곤 풍선을 채운, 오븐에서 건조된 25 ㎖ 둥근 바닥 플라스크에서 CH_2Cl_2 (10 mL)로 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물(EDC, 130 mg, 0.660 mmol), 디메틸아미노피리딘 (DMAP, 81 mg, 0.66 mmol) 및 페놀 (62 mg, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 플라스크의 측면을 CH_2Cl_2로 세척하고, 반응물을 실온에서 16시간 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)로 억누르고, CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 화합물을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(아세트산 에틸 20%: 헥산 80%)로 정제하여 무정형 고체인 AU-이소부-C(O)OPh (83 mg, 0.12

mmol, 76%)를 얻었다. $[a]_D^{23}$ = +88 (c = 3.9, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3072(w), 3016(m, sh), 2971(s), 2953(s), 2953(s, sh), 2874(m), 2848(m, sh), 1751(s), 1594(m), 1493(m), 1451(m), 1435(m, sh), 1377(m), 1279(w), 1252(m), 1225(s), 1191(m), 1143(m), 1127(s), 1093(2), 1053(s), 1010(s), 939(m), 927(m), 878(m), 848(w), 825(w), 762(w), 750(s), 692(m), 666(m); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.25 (m, 4H), 7.16-7.11 (m,1H), 5.33 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.94-4.46 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.83-1.59 (m, 8H), 1.55-1.48(m, 2H), 1.48-1.31(m 1.43 및 1.34에서 싱글렛들 포함, 8H), 1.31-1.13 (m, 5H), 0.96-0.88 (m, 7H), 0.88-0.80 (m, 7H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 151.1, 128.8, 125.3, 122.4, 103.4, 102.9, 89.3, 88.2, 81.1, 81.0, 76.2, 72.2, 52.5, 52.0, 44.6, 43.9, 43.3, 37.4, 37.1, 36.5, 36.5, 34.6, 34.3, 34.2, 32.1, 31.5, 30.5, 30.2, 26.0, 25.8, 25.2, 24.7, 24.3, 22.5, 20.1, 20.0; HRMS (FAB)C $_{40}H_{57}O_{10}$ 계산치 697.3952, 실측치 697.3970.

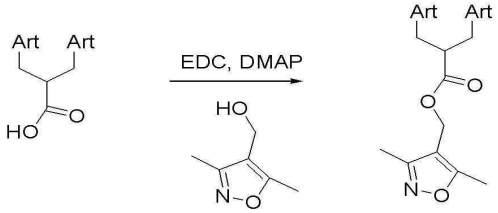
<249> AU-이소부-C(O)OCH_2Ph 합성



<250>

<251> 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.16 mmol)을 마그네틱 바와 아르곤 풍선을 채운, 오븐에서 건조된 25 mℓ 둥근 바닥 플라스크에서 CH_2Cl_2 (10 mL)로 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물(EDC, 130 mg, 0.660 mmol), 디메틸아미노피리딘 (DMAP, 81 mg, 0.66 mmol) 및 벤질알코올 (68 mg, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 플라스크의 측면을 CH_2Cl_2로 세척하고, 반응물을 실온에서 16시간 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)로 억누르고, CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 화합물을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(헥산 중의 아세트산 에틸 25%)로 정제하여 무정형 고체인 AU-이소부-C(O)OCH2Ph (84 mg, 75%)를 얻었다. $[a]_D^{25}$ = +70 (c = 0.75, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2945(s), 2878(m), 1722(s), 1446(m), 1371(m), 1354(m), 1279(w), 1253(m), 1228(m), 1195(m), 1178(m), 1128(m), 1086(m), 1053(s), 1002(s), 952(w), 927(m), 877(m), 835(w), 815(w), 743(s). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.39 (m, 2H), 7.35-7.28 (m,3H), 5.33 (s, 1H), 5.29-5.07 (m, 4H), 4.21-4.13 (m, 2H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.90-1.35 (m, 15H), 1.35-1.27 (m 1.31 및 1.29 에서 싱글렛 포함, 8H), 1.25-1.19 (m, 3H), 0.94-0.93 (m, 7H), 0.86-0.80 (m, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 136.4, 128.4, 128.2, 127.7, 103.3, 103.1, 88.8, 88.0, 81.1, 80.9, 75.6, 73.3, 66.7, 52.5, 52.2, 44.7, 44.2, 43.0, 37.4, 37.8, 36.5, 34.6, 34.5, 34.3, 32.4, 31.7, 31.5, 30.3, 30.0, 26.0, 25.9, 25.2, 24.8, 24.7, 24.7, 24.5, 20.2, 20.1, 13.5, 12.7; HRMS (FAB) $C_{41}H_{59}O_{10}$ 계산치 711.4108, 실측치: 711.4099.

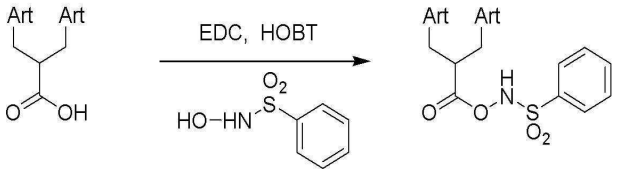
<252> AU-이소부-C(O)OCH2-3,5-Me_2-이속사즈 합성



<253>

<254> 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.66 mmol)을 마그네틱 바와 아르곤 풍선을 채운 오븐에서 건조된 25 mℓ 둥근 바닥 플라스크에서 CH_2Cl_2 (10 mL)로 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물(EDC, 130 mg, 0.660 mmol), 디메틸아미노피리딘 (DMAP, 81 mg, 0.66 mmol) 및 3,5-디메틸-4-이속사졸릴메탄올 (83 mg, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 플라스크의 측면을 CH_2Cl_2 (1 mL)로 세척하고, 반응물을 실온에서 16시간 교반하였다. 반응물을 H_2O (10 mL)로 억누르고, CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기 화합물을 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 아세트산 에틸 25%)로 정제하여 무정형 고체인 AU-이소부-C(O)OCH2-3,5-Me2-이속사즈 (75 mg, 0.43 mmol, 65%)를 얻었다. $[a]_D^{25}$= +76 (c=0.48, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2936(s), 2878(m), 1714(s), 1630(w), 1605(w), 1546(w), 1454(m), 1379(m), 1279(w), 1262(m), 1220(m), 1161(m), 1120(m), 1086(m), 1053(m), 1101(m), 969(w), 935(w), 877(m), 843(w), 828(w), 760(m); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.25 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36-2.27 (m 2.31에서 싱글렛 포함, 4H), 2.14-1.98 (m, 3H), 1.89-1.53 (m, 13H), 1.48-1.24 (m 1.35 및 1.29에서 싱글렛들 포함, 15H), 0.99-0.96 (m, 7H), 0.92-0.82 (m, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 176.5, 168.1, 110.0, 103.3, 102.9, 89.2, 88.2, 81.1, 81.0, 75.3, 72.5, 55.7, 52.5, 52.1, 44.6, 44.0, 42.7, 37.5, 37.3, 36.5, 34.5, 34.4, 32.9, 31.9, 30.5, 30.1, 26.1, 25.7, 24.8, 24.8, 24.8, 24.6, 22.6, 20.2, 20.1, 14.1, 13.4, 12.5, 11.1, 10.9; HRMS (FAB) $C_{40}H_{60}NO_{11}$ 계산치 730.4167, 실측치 730.4164.

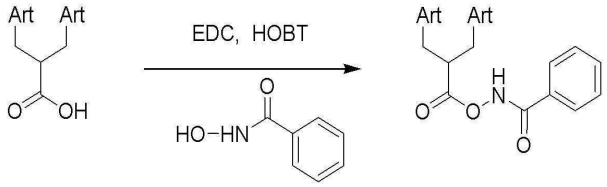
<255> SS-이소부-C(O)ONHSO$_2$Ph 합성



<256>

<257> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱 바가 장치된 가열 건조된 20 mℓ 회수 플라스크를 비스-트리옥산산(50 mg, 0.10 mmol)으로 채우고, 새로 증류된 CH_2Cl_2 2.0 mℓ에 용해시켰다. 이어서, 플라스크를 0 ℃까지 냉각시키고, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq) 및 히드록시 벤조트리아졸 (HOBT, 16 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. 아르곤 풍선을 채운 개별 가열 건조된 플라스크에서 페닐술포닐히드록삼산(28 mg, 0.16 mmol, 2.0 eq)을 DMF (1mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, NaH (0.021 mg, 0.84 mmol)가 첨가되는 경우 황색 용액을 생성한다. 이 황색 용액에 중간 혼합물을 캐뉼러를 통해 첨가하고 1시간 교반하며 남겨두었다. 반응물을 냉각 증류수 10 mℓ로 억누른 후 에틸에테르 (10 mℓ)로 분리 여과기 안으로 헹구었다. 혼합물을 에틸 에테르 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 한데 모인 추출물을 물 (5 mℓ) 및 염수용액 (5 mℓ)으로 헹구고 Na_2SO_4로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 진공 농축하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제한 조생성물을 얻었는데, 헥산 중 아세트산에틸 25%로 용리하여 무정형 고체인 SS-이소부-C(O)ONHSO$_2$Ph (52 mg, 69%)를 얻었다. $[a]_D^{25}$ +29 (c 0.65, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3175, 2932, 2870, 1765, 1524, 1549, 1434, 1376, 1325, 1178, 1088, 1049, 1002, 933, 870 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.66-7.52 (m, 3H), 5.22 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.07-4.01 (m, 3H), 3.86-3.81(m, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.73-2.45 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.04-1.73 (m, 9H), 1.70-1.16 (m, 17H, 1.42, 및 1.41에서 2개의 싱글렛 포함) 1.00-0.91 (m, 8H), 0.81-0.73 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.8, 136.3, 133.8, 129.1, 129.0, 103.6, 103.28, 88.87, 88.38, 80.95, 80.85, 77.20, 74.02, 72.79, 52.24, 52.19, 44.29, 44.12, 37.44, 37.33, 36.50, 36.46, 34.38, 32.63, 31.85, 30.07, 30.00, 25.99, 25.84, 24.72, 24.62, 20.16, 20.13, 13.04, 12.59; LRMS(FAB) $C_{40}H_{57}NO_{12}SH^+$ [M+H] 계산치 776.34, 실측치 776.34.

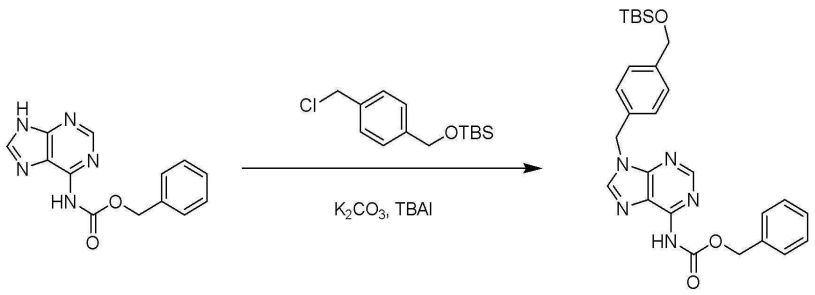
<258> SS-이소부-C(O)ONHC(O)Ph 합성



<259>

<260> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱 바가 장치된 가열 건조된 20 ㎖ 회수 플라스크를 비스-트리옥산산(25 mg, 0.05 mmol)으로 채우고, 새로 증류된 CH_2Cl_2 2.0 ㎖에 용해시켰다. 이어서, 플라스크를 0 ℃까지 냉각시키고, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 12 mg, 0.06 mmol, 1.5 eq) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 8 mg, 0.06 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. 아르곤 풍선을 채운 개별 가열 건조된 플라스크에서 페닐술포닐히드록삼산(16 mg, 0.12 mmol, 3.0 eq)을 DMF (1mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시키고, NaH (0.021 mg, 0.84 mmol)가 첨가되는 경우 황색 용액을 생성한다. 이 황색 용액에 중간 혼합물을 캐뉼러를 통해 첨가하고 1시간 교반하며 남겨두었다. 반응물을 냉각 증류수 10 ㎖로 억누른 후 에틸에테르 (10 ㎖)로 분리 여과기 안으로 헹구었다. 혼합물을 에틸 에테르 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 한데 모인 추출물을 물 (5 ㎖) 및 염수용액 (5 ㎖)으로 헹구고 Na_2SO_4로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 진공 농축하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제한 조생성물을 얻었는데, 헥산 중 아세트산에틸 40%로 용리하여 무정형 고체인 SS-이소부-C(O)ONHC(O)Ph (27 mg, 75%)를 얻었다. $[a]_D^{25}$ +61 (c 0.10, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3451, 2921, 2856, 1708, 1634, 1592, 1460, 1377, 1237, 1096, 1047, 1007, 734 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.47-7.43 (M, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.35-4.42 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 3H), 2.11-1.56 (m, 23H), 1.43-1.18 (m, 13H, 1.40 및 1.39에서 2개의 싱글렛 포함), 0.97-0.86 (m, 14H).

<261> ASK-TBS-벤질 알코올-02 합성

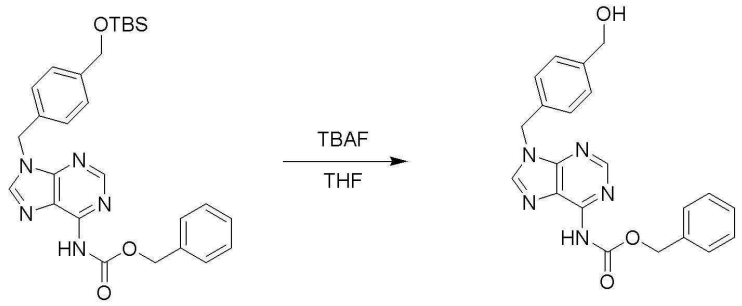


ASK 벤질-O-TBS-에테르-024

<262>

<263> 50 ㎖ 건조 둥근 바닥 플라스크를 무수 DMF (20 mL) 중의 테트라부틸암모늄 요오드화물 (TBAI, 0.015g, 0.04 mmol), C6-(NH)CBz-아데닌 (0.37 g, 1.10 mmol, 1.0 eq.), p-클로로메틸-t-부틸디메틸실릴벤질 알코올 (0.10g, 0.37 mmol, 0.30 eq.) 및 탄산 칼륨 (0.15g, 1.10 mmol, 1 eq.)으로 채웠다. 반응물을 실온에서 13시간 교반하였다. 반응물은 TLC에 의하여 완전한 것으로 관찰되고, 물 (20 ㎖)로 진정시켰다. Et_2O (100 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 분리 여과기에 반응 혼합물을 부었다. 혼합물을 냉수(5 x 150 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후 진공 농축하였다. 정제 전의 황색 물질을 헥산 중 EtOAc 80%로 용리한 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체인 순수한 ASK-벤질-O-TBS-에테르-024 (0.18 mg, 98%)를 얻었다. mp =135-136 ℃; IR (얇은 필름) 2955, 2929, 2856, 1757, 1615, 1583, 1465, 1254, 1202, 1156, 1090, 838, 778, 697 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8 8.80 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 7H), 7.25-7.22 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$)δ8 152.9,δ 151.5, 151.0, 149.3, 142.6, 142.1, 135.4, 133.4, 128.6, 128.5, 127.8, 126.6, 121.7, 77.3, 67.7, 64.4, 47.2, 25.8, 18.3, -5.30; HRMS(FAB) *m/z* $C_{27}H_{34}N_5O_3Si$ ($M+H^+$) 계산치 504.2431, 실측치 504.2433.

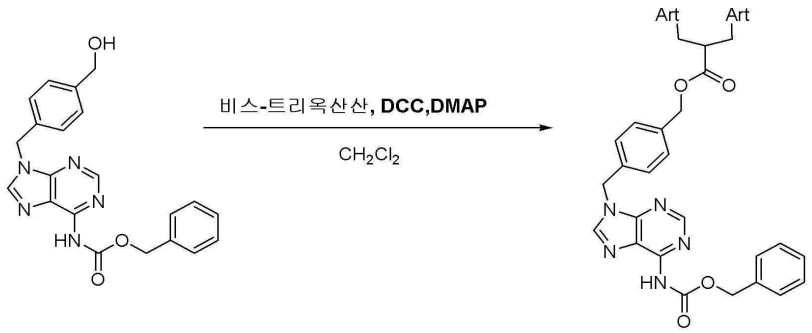
<264> ASK-벤질 알코올-027



<265> **ASK-벤질 알코올-027**

<266> 50 ㎖ 건조 둥근 바닥 플라스크를 무수 THF (10 mL) 중의 테트라부틸암모늄요오드화물 (TBAF, 1.1 mL, 1.10 mmol, 3 eq.) 및 ASK-벤질-O-TBS-에테르-024 (0.18 g, 0.36 mmol, 1.0 eq.)로 채우고, 5시간 실온에서 교반하였다. 반응물은 TLC를 통하여 완전한 것이 관찰되고 물 (10 ㎖)로 진정시켰다. Et_2O (100 mL)를 혼합물에 첨가하고 이어서 혼합물을 분리 여과기에 부었다. 혼합물을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조 $MgSO_4$한 후, 진공 농축하였다. 정제 전 황색 물질을 100% EtOAc로 용리한 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체인 순수한 ASK-벤질 알코올-027 (0.13 mg, 90%)을 얻었다. mp = 148-149 ℃; IR (film) 3270, 3052, 2929, 1752, 1617, 1585, 1466, 1405, 1322, 1215, 1159, 752 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48-7.28 (m, 9H), 5.38 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.50-1.50 (bs, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 152.6, 150.2, 146.5, 141.6, 141.6, 135.4, 128.6, 128.5, 128.2, 127.6, 126.5, 77.3, 67.8, 64.7, 47.3, 14.0, 12.7; HRMS(FAB) *m/z* $C_{21}H_{20}N_5O_3$ ($M+H^+$) 계산치 390.1566, 실측치 390.1557.

<267> ASK-이소부C(O)CH_2PhCH_2-N9- C6-(NH)CBz-아데닌 합성

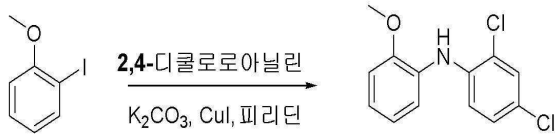


<268>

<269> 25 ㎖ 둥근 바닥 플라스크를 무수 디클로로메탄 (5 mL) 중의 비스-트리옥산산 (48 mg, 0.08 mmol)으로 채우고, 디메틸아미노피리딘 (DMAP, 9 mg, 0.08 mmol, 1.5 eq.)을 용액에 첨가하였다. 건조 배형 플라스크에 디시클로헥실카비디미드 (DCC, 20 mg, 0.08 mmol, 1.5 eq.) 및 무수 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가하였다. DDC 용액을 실온에서 비스-트리옥산산 혼합물에 배관 삽입하고 철야 교반하였다. TLC 분석은 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 물 (10 mL), 중탄산나트륨 포화 용액 (10 mL) 및 염화메틸렌 (10 mL)을 반응에 첨가하고, 유기 화합물을 염화메틸렌 (3 x 20 mL)으로 추출한 후, 건조 ($MgSO_4$), 진공 농축하여 점성이 있는 백색 고체를 얻었다. 헥산 중의 60% EtOAc로 용리한 실리카에 있는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 백색 고체인 ASK-이소부C(O)CH_2PhCH_2-N9- C6-(NH)CBz-아데닌(37 mg, 72%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$ = + 31 ($CHCl_3$, c = 0.70), mp = 178-181℃; IR (film,) 3330, 2929, 2865, 1752, 1728, 1613, 1584, 1463, 1376, 1320, 1208, 1155, 1092, 1051, 1010, 911, 878, 730 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 7H), 7.24 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.62-2.50, (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.45-

1.28 (m, 9H), 1.25 (s, 7H), 1.23-1.04 (m, 10H), 0.96-0.87 (m, 8H), 0.84 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 0.78 (d, J = 8.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 166.5, 155.3, 153.1, 152.6, 151.2, 137.2, 135.5, 135.3, 132.5, 131.6, 130.2, 130.0, 129.5, 129.2, 129.1, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 103.4, 103.1, 88.9, 88.0, 81.1, 81.0, 80.7, 79.2, 78.4, 75.3, 74.6, 74.2, 73.8, 73.5, 73.3, 52.5, 52.2, 49.2, 44.7, 44.2, 37.4, 37.2, 36.5, 33.9, 30.3, 26.0, 25.8, 24.8, 24.7, 20.2, 20.1, 13.4, 12.7; HRMS(FAB) m/z $C_{55}H_{70}N_5O_{12}$ ($M+H^+$) 계산치 992.5021, 실측치 992.5030.

<270> DaAmMe 합성

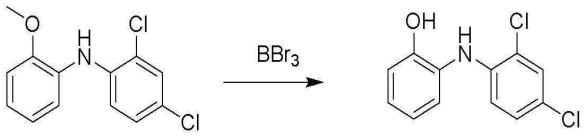


DaAmMe

<271>

<272> 2~5 mℓ 바이오타지 (Biotage) 마이크로웨이브 바이알에 마그네틱 바 및 요오드아니솔 (0.20 mL, 1.5 mmol)을 넣고 피리딘 (1 mL), 2,4-디클로로아닐린(1.3 g, 7.7 mmol), 황산칼륨 (1.5 g, 11.0 mmol) 및 요오드화구리 (0.22 g, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 봉합하고 혼합물을 3시간 200℃에서 마이크로웨이브 조사로 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 직접 실리카겔 컬럼에 적용하고 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(30:1 = 석유 에테르:에테르)로 정제하여 오일로서 DaAmMe (0.376 g, 92%)을 얻었다. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.41-7.39 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 149.8, 138.8, 130.7, 129.4, 127.4, 124.4, 122.8, 122.3, 120.7, 117.5, 116.6, 111, 55.7 (페로조(Perozzo)에서 발견된 공정의 변화).

<273> DaAmOH 합성

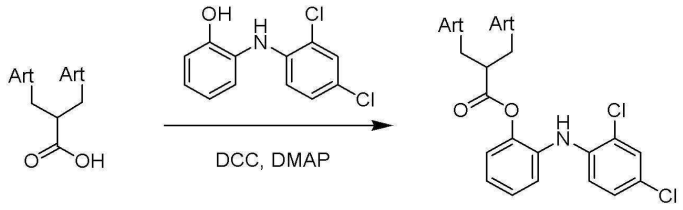


DaAmOH

<274>

<275> DaAmMe (100 mg, 0.40 mmol) 및 마그네틱 바를 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 아르곤 풍선하에, 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하고, 시스템을 얼음물 수조에서 교반하였다. 냉각 후, CH_2Cl_2 (1 M, 0.45 mL, 0.45 mmol)중의 3브롬와 붕소를 24분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가하는 도중, 반응색이 보라색으로 변하였다. 철야 교반 후 TLC 출발 물질이 남아있지 않음을 나타내었고, 보라색이 사라지고 무색이 되도록 반응을 물 (10 ml)로 진정시켰다. 이어서 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하고, 유기 화합물을 한데 모으고, 염수로 세척 후, $MgSO_4$로 건조, 여과 증발시켰다. 잔사를 플래쉬 실리카 컬럼(10:1 석유:에테르)으로 정제하여 백색 고체인 DaAmOH (87 mg, 86%)을 얻었다. ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.41-7.37 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.6-6.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H); ^{13}CNMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 151.8, 141, 129.1, 127.9, 127.7, 127.1, 126.2, 124.3, 121.3, 121.1, 115.8, 115.5 (^{1}A페로조에서 발견된 공정의 변화, R.; Kuo, M.; Sidhu, A. B. S.; Valiyaveettil, J. T.; Bittman, R.; Jacobs W. R. Jr.; Fidock, D. A.; Sacchettinim, J. C. *Journal of Biological Chemistry* 2002, *277,* 13106-13114 was followed).

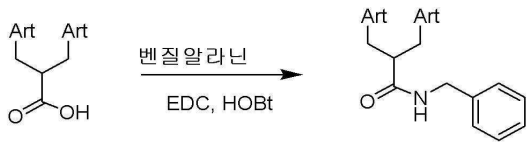
<276> JGD-이소부-C(O)OTB 합성



<277>

<278> 비스-트리옥산산 (35 mg, 0.06 mmol)을 마그네틱 바와 함께 10 mL RBF에 첨가하였다. 이어서, 염화메틸렌을 첨가하고 DaAmOH (38 mg, 0.15 mmol), 4-디메틸아미노 피리딘 (3 mg, 0.03 mmol) 및 디시클로헥실카보디이미드 (DCC, 28 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일간 교반하고 수시간 환류시켰다. 냉각시키고 그래디언트 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (3:1 이어서 2:1 석유 에테르:에테르)하여 무정형 고체인 JGD-이소부-C(O)OTB (26 mg, 54%)을 얻었다. 1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.47- 7.44 (m, 1H), 7.39-7.38 (d, 1H, *J* = 3 Hz), 7.25- 7.05 (m, 4H), 6.92-6.89 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.36- 4.25 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.7-2.63 (q, 1H, *J* = 6.0, 15.0 Hz), 2.57-2.5 (q, 1H, *J* = 9.0, 15.0 Hz), 2.31-1.09 (m, 30H), 1.01-0.82 (m, 14H); 13C NMR (CD_3OD, 75 MHz) δ 174.8, 143.8, 140.3, 128.9, 127.3, 126.2, 124.4, 124.0, 123.5, 122.8, 117.8, 103.2, 102.9, 89.3, 88.7, 80.9, 74.8, 72.5, 52.4, 52.2, 44.4, 44.1, 42.6, 37.1, 36.2, 34.2, 31.6, 34.2, 31.6, 30.5, 30.2, 24.7, 24.5, 24.4, 19.2, 19.1, 12.1, 11.5; HRMS(FAB) *m/z* $C_{46}H_{60}Cl_2NO_{10}$ (M+H+) 계산치 856.3594, 실측치 856.3562.

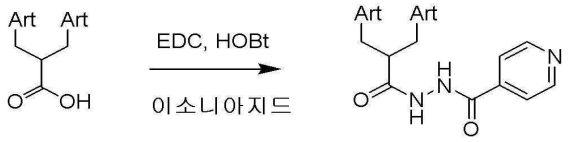
<279> IP-IV-22y 합성



<280>

<281> 무수 디클로로메탄 (1.0 mL) 중의 비스-트리옥산산 (15 mg, 0.024 mmol) 용액에 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 18 mg, 0.094 mmol, 4.0 eq.) 및 수산화벤조트리아졸 (HOBt, 3.5 mg, 0.026 mmol, 1.1 eq.)을 첨가하였다. 무수 디클로로메탄 0.5 mL를 플라스크 벽면을 세척하기 위하여 첨가하고, 이어서 반응 혼합물을 벤질 아민 (0.010 mL, 0.094 mmol, 4.0 eq.) 및 트리에틸아민 (0.013 mL, 0.094 mmol, 4.0 eq.)으로 처리하였다. TLC 분석이 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타내는 시간까지 18시간 실온에서 교반하였다. 1% 염산 (5 mL) 및 염화메틸렌 (10 mL)을 첨가하고 유기 화합물을 염화메틸렌 (3 x 20 mL)으로 추출하고, 건조 ($MgSO_4$)후 진공 농축하여 점성이 있는 고체를 얻었다. 30% 아세트산에틸/헥산으로 용리한 실리카에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피하여 백색 고체인 IP-IV-22y (14 mg, 82%)를 얻었다. $[a]_D$23.1 110 ($CHCl_3$, c = 0.43); mp = 75-78℃; IR (얇은 필름) 2938, 2874, 1671, 1522, 1453, 1376, 1187, 1093, 1052, 1012, 941, 878, 826, 732, 700 cm-1; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 6.27 (t, br, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.45 (d, br, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.38-2.14 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.85-1.16 (m, 25H, 1.38 및 1.27에서 싱글렛 포함), 1.00-0.81 (m, 14H, *J* = 5.6 Hz인 0.94에서 분명한 트리플렛 및 *J* = 7.6 Hz인 0.86 및 *J* = 7.6 Hz인 0.83에서 2개의 더블렛 포함); 13C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 175.73, 138.40, 128.46, 128.12, 127.14, 103.43, 103.35, 88.58, 88.33, 81.19, 81.04, 76.41, 73.88, 52.57, 52.38, 44.73, 44.55, 44.39, 44.05, 37.42, 37.17, 36.53, 36.49, 34.50, 34.46, 33.13, 32.83, 30.17, 29.95, 26.20, 26.04, 24.85, 24.77, 24.64, 24.51, 20.20, 13.56, 13.06; HRMS (ESI) *m/z* $C_{41}H_{59}NO_9Na$ 요구치 732.4082, 실측치 732.4080.

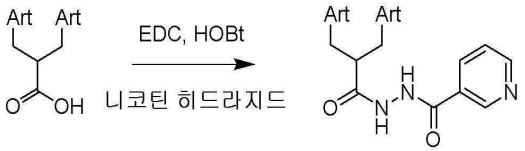
<282> ASR-이소부C(O)-이소니아즈 합성



<283>

<284> 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.16 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 37 mg, 0.19 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 26 mg, 0.19 mmol)을 아르곤 분위기하에 디클로로메탄 (7 mL)에 첨가하였다. 실온에서 3시간 교반 후, 이소니아지드 (44 mg, 0.32 mmol) 및 트리에틸아민 (90 ㎕, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 무색 용액이 담황색으로 변하는 시점까지 실온에서 철야 교반하였다. 반응물을 1% HCl (5 mL)로 진정시켰다. 유기층을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$으로 건조하고 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (100% EtOAc)로 정제하여 백색 고체인 ASR-이소부C(O)-이소니아즈 (70 mg, 0.094 mmol, 59%)를 얻었다. $[a]_D$22.0 +68℃ (c = 0.30, $CHCl_3$); mp = 146-149 ℃; IR (얇은 필름) 3519, 3230, 2940, 2875, 1668, 1453, 1378, 1252, 1187, 1125, 1095, 1032, 1013, 940, 877, 826, 733 cm-1; 1H NMR (400 MHz, 아세톤-d_6) δ 8.77-8.75 (m, 2H), 7.80-7.78 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.29-2.09 (m, 3H), 1.93-1.76 (m, 7H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.59-1.35 (m, 10H), 1.32 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23-1.14 (m, 4H), 0.97-0.93 (m, 9H), 0.89-0.85 (m, 8H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5, 162.4, 150.0, 121.5, 103.7, 103.4, 88.9, 88.4, 81.1, 80.9, 76.5, 73.7, 52.4, 52.3, 44.7, 44.4, 43.1, 37.5, 37.2, 36.4, 34.4, 33.2, 32.6, 30.1, 30.0, 29.8, 26.0, 24.8, 24.6, 20.2, 13.5, 12.9; HRMS (FAB) *m/z* $C_{40}H_{58}N_3O_{10}$ (M+H)+ 계산치 740.4122, 실측치 740.4121; HPLC [다이나맥스 준예비 실리카겔 컬럼 (1 x 25 cm)], 5% MeOH in CH_2Cl_2, 2 mL/min, 270 nm, t_R = 13.4 min.

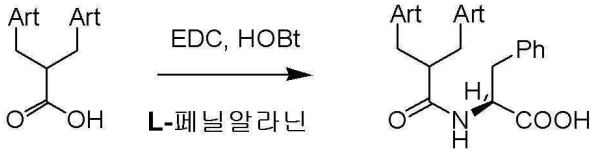
<285> ASR-이소부C(O)-니아즈 합성



<286>

<287> 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.16 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 37 mg, 0.19 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 26 mg, 0.19 mmol)을 아르곤 분위기하에 디클로로메탄 (7 mL)에 첨가하였다. 0℃에서 2시간 교반 후, 니코틴 히드라지드 (33 mg, 0.32 mmol) 및 트리에틸아민 (90 ㎕, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온이 되게 하고 철야 교반하였다. 반응물을 1% HCl (5 mL)로 진정시켰다. 한데 모은 유기층을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고 여과 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 5% MeOH)로 정제하여 백색 고체인 ASR-이소부C(O)-니아즈 (73 mg, 61%)를 얻었다. $[a]_D$22.3 +60℃(c = 0.10, $CHCl_3$); mp = 140-142 ℃; IR (얇은 필름) 3263, 3053, 2939, 2875, 1668, 1592, 1454, 1378, 1265, 1188, 1125, 1053, 1013, 958, 878, 734, 704 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 9.09 (s, 1H), 8.74-8.73 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.25-8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.27-2.11 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 7H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.55-1.33 (m, 10H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.23-1.17 (m, 3H), 1.16-0.82 (m, 16H); 13C NMR (100 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 175.7, 164.9, 153.2, 149.3, 135.8, 129.6, 124.2, 103.7, 103.5, 88.3, 88.2, 81.5, 81.4, 74.8, 74.3, 53.3, 53.3, 45.5, 45.4, 41.6, 37.8, 37.7, 37.3, 37.2, 35.2, 33.8, 31.7, 31.1, 31.0, 26.2, 26.2, 25.4, 25.2, 20.4, 20.4, 14.4, 13.4, 13.3; HRMS (FAB) *m/z* $C_{40}H_{58}N_3O_{10}$ (M+H)+ 계산치 740.4122, 실측치 740.4147; HPLC [다이나맥스 준예비 실리카겔 컬럼 (1 x 25 cm)],CH_2Cl_2 중의 5% MeOH, 2 mL/min, 270 nm, t_R = 12.4 min.

<288> ASR-이소부C(O)-페닐알라닌



<289>

<290> 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.16 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 37 mg, 0.19 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 26 mg, 0.19 mmol)을 아르곤 분위기하에 디클로로메탄 (7 mL)에 첨가하였다. 실온에서 3시간 교반 후, L-페닐알라닌 (53 mg, 0.32 mmol) 및 트리에틸아민 (90 ㎕, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 철야 교반하였다. 반응물을 1% HCl (5 mL)로 진정시켰다. 유기층을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과 후, 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (1% 아세트산과 함께 헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체인 ASR-이소부C(O)-페닐알라닌 (47 mg, 50%)을 얻었다. $[a]_D$22.0 +86° (c = 0.90, $CHCl_3$); mp = 102-105 ℃; IR (얇은 필름) 3362, 2939, 2875, 1732, 1668, 1521, 1455, 1378, 1188, 1093, 1052, 1014, 912, 878, 733 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.28 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 4H), 1.88-1.19 (m, 29H), 0.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 6H), 0.87-0.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.82-0.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 173.1, 136.8, 129.7, 128.4, 126.5, 104.0, 103.5, 88.4, 88.3, 81.1, 80.8, 76.1, 75.2, 53.3, 52.6, 52.5, 44.8, 44.6, 44.5, 37.4, 37.3, 37.1, 36.5, 36.4, 34.5, 34.4, 32.6, 32.4, 30.2, 29.8, 26.0, 25.6, 24.8, 24.7, 24.5, 20.2, 13.7, 13.2; HRMS (FAB) *m/z* $C_{43}H_{62}NO_{11}$ (M+H)+ 계산치 768.4323, 실측치 768.4313.

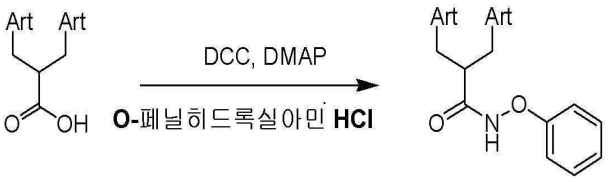
<291> ASR-이소부C(O)$NHCH_2$Pyr 합성



<292>

<293> 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.08 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 19 mg, 0.10 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 13 mg, 0.10 mmol)을 아르곤 분위기 하에 디클로로메탄 (4 mL)에 첨가하였다. 0℃에서 2시간 교반 후, 4-(아미노메틸)피리딘 (17 ㎕, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민 (45 ㎕, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반하였다. 반응을 1% HCl (5 mL)로 진정시켰다. 유기층을 디클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$으로 건조, 여과, 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (100% EtOAc)로 정제하여 백색 고체인 ASR-이소부C(O)$NHCH_2$Pyr (31 mg, 54%)을 얻었다. $[a]_D$22.0 +100° (c = 0.05, $CHCl_3$); mp = 100-110 ℃; IR (얇은 필름) 3311, 2938, 2875, 1669, 1603, 1530, 1453, 1417, 1377, 1253, 1187, 1093, 1052, 1012, 878, 734 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.63-8.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.00-7.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 3H), 2.38-2.30 (m, 3H), 2.40-2.17 (m, 1H), 2.04-1.23 (m, 26H), 0.97 (m, 8H), 0.90-0.82 (m, 6H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.3, 149.8, 147.9, 103.4, 88.7, 88.6, 81.2, 81.1, 73.5, 52.5, 52.4, 44.6, 44.5, 44.4, 42.9, 37.5, 37.3, 36.5, 34.5, 33.6, 33.0, 30.2, 29.9, 26.2, 26.2, 24.9, 24.8, 24.7, 24.6, 20.2, 13.5, 13.0; HRMS (FAB) *m/z* $C_{40}H_{58}N_2O_9$ (M+H)+ 계산치 711.4221, 실측치 711.4245; HPLC [다이나맥스 준예비 실리카겔 컬럼 (1 x 25 cm)], CH_2Cl_2 중 5% MeOH, 2 mL/min, 270 nm, t_R = 11.7 min).

<294> ASR-이소부C(O)NHOPh 합성



<295>

<296> 비스-트리옥산산 (77 mg, 0.12 mmol), *N,N'*-디시클로헥실카보디이미 (DCC, 31 mg, 0.15 mmol), 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP, 1 mg), 및 O-페닐수산화아민 HCl (22 mg, 0.15 mmol)을 아르곤 분위기하에 디클로로메탄 (7 mL)에 첨가하고, 실온에서 18시간 교반하였다. 반응을 증류수 (10 ㎖)로 진정시켰다. 유기층을 염수로 세척하였다. 수층을 CH_2Cl_2 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과 후, 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여, 무정형 고체인 ASR-이소부C(O)NHOPh (52 mg, 59%)를 얻었다. $[a]_D$22.0 +130° (c = 0.30, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3219, 2939, 2875, 1704, 1592, 1489, 1455, 1377, 1187, 1155, 1097, 1053, 1011, 941, 878, 753, 734, 691 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ9.26 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 3H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.04-1.85 (m, 6H), 1.82-1.71 (m, 3H), 1.69-1.51 (m, 6H), 1.48-1.20 (m, 16H 1.41 및 1.36에서 싱글렛 포함), 0.97-0.94 (m, 8H), 0.88-0.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 7H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ176.9, 159.8, 129.3, 122.3, 113.6, 103.3, 103.1, 89.7, 89.3, 81.2, 80.9, 74.5, 72.1, 52.2, 52.1, 44.4, 44.0, 40.6, 37.5, 37.3, 36.7, 36.6, 34.4, 33.8, 33.4, 30.5, 29.9, 26.1, 26.0, 24.8, 24.8, 24.8, 24.6, 20.1, 20.1, 12.8, 12.7; HRMS (FAB) *m/z* $C_{40}H_{57}NO_{10}$ (M+H)+ 계산치 712.4061, 실측치 712.4059; HPLC [다이나맥스 준예비 실리카겔 컬럼 (1 x 25 cm)], 헥산 중 30% EtOAc, 2 mL/min, 264 nm, t_R = 16.7 min.

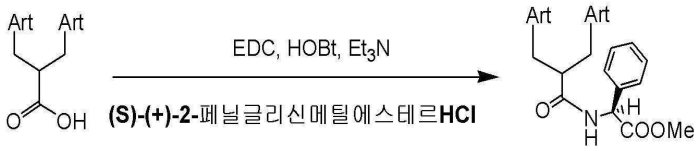
<297> ASR-이소부-C(O)NHNHC(O)-2-fur 합성



<298>

<299> 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.16 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 37 mg, 0.19 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 26 mg, 0.19 mmol)을 아르곤 분위기하에 디클로로메탄 (7 mL)에 첨가하였다. 0℃에서 2시간 교반 후, 2-푸로익 히드라지드 (33 mg, 0.32 mmol) 및 트리에틸아민 (90 ㎕, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온이 되게 하고, 철야 교반하였다. 반응을 1% HCl (5 mL)으로 진정시켰다. 유기층을 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 $MgSO_4$ 건조하고 여과하여 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체인 ASR-이소부-C(O)NHNHC(O)-2-fur (82 mg, 70%)를 얻었다. $[a]_D$23.3 +87° (c = 0.07, $CHCl_3$); mp = 142-143 ℃; IR (얇은 필름) 3272, 2940, 1669, 1592, 1453, 1377, 1093, 1052, 1011, 878, 734 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.17-7.16 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.92-1.20 (m, 25H), 0.95 (t, 8H), 0.86 (t, 6H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 155.5, 146.4, 144.2, 115.5, 112.1, 103.7, 103.4, 88.9, 88.3, 81.2, 80.9, 76.4, 73.8, 52.5, 52.3, 44.7, 44.4, 43.9, 43.3, 37.5, 37.2, 36.6, 36.5, 34.5, 33.0, 32.6, 30.1, 26.1, 25.9, 24.8, 24.7, 24.5, 20.2, 13.4, 12.9; HRMS (FAB) *m/z* $C_{39}H_{56}N_2O_{11}$ (M+H)+ 계산치 729.3962, 실측치 729.3954; HPLC [다이나맥스 준예비 실리카겔 컬럼 (1 x 25 cm)], 헥산 중 50% EtOAc, 2 mL/min, 264 nm, t_R = 41.4 min.

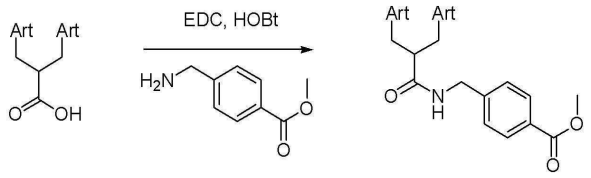
<300> ASR-이소부-C(O)NHCH(Ph)COOMe 합성



<301>

<302> 비스-트리옥산산 이량체 (50 mg, 0.08 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 19 mg, 0.10 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 13 mg, 0.10 mmol)을 아르곤 분위기하에 디클로로메탄 (4 mL)에 첨가하였다. 실온에서 2시간 교반 후, (*S*)-(+)-2-페닐글리신 메틸 에스테르 염화수소화물 (65 mg, 0.32 mmol) 및 트리에틸아민 (45 ㎕, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 철야 교반하였다. 반응을 1% HCl (10 mL)로 진정시켰다. 유기층을 디클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하여 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 백색 고체인 ASR-이소부-C(O)NHCH(Ph)COOMe (25 mg, 40%)을 얻었다. $[a]_D$21.4 +150° (c = 0.10, $CHCl_3$); mp = 78-80 ℃; IR (얇은 필름) 3351, 2950, 1748, 1673, 1507, 1455, 1377, 1197, 1093, 1051, 1013, 879, 733 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.42 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 6.75-6.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.42-5.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H) 5.28 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.91-1.16 (m, 25H), 1.00-0.90 (m, *J* = 6.4 Hz인 0.94에서 t 포함, 8H), 0.84 (m, 6H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 171.1, 136.1, 128.8, 128.5, 127.8, 103.5, 103.4, 88.4, 88.3, 81.1, 81.1, 76.1, 74.3, 57.7, 52.6, 52.4, 44.8, 43.5, 37.4, 37.2, 36.6, 36.5, 34.6, 32.7, 32.6, 30.0, 29.9, 26.2, 26.1, 24.9, 24.8, 24.7, 24.6, 20.3, 20.2, 13.5, 13.2; HRMS (FAB) *m/z* $C_{43}H_{62}NO_{11}$ (M+H)+ 계산치 768.4323, 실측치 768.4378; HPLC [다이나맥스 준예비 실리카겔 컬럼 (1 x 25 cm)], 헥산 중 30% EtOAc, 2 mL/min, 264 nm, t_R = 23.4 min.

<303> JGD이소부C(O)NHCH2PhC(O)OMe 합성

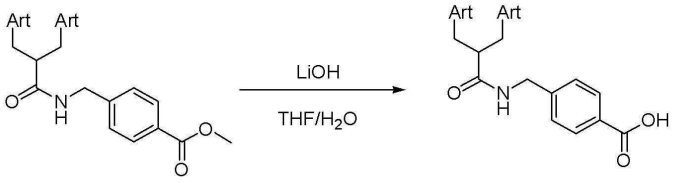


<304>

<305> 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.08 mmol)를 마그네틱 바와 함께 15 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 플라스크를 CH_2Cl_2 (5 mL), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-

<306> 에틸렌 카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 61 mg, 0.32 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수소화물 (HOBt, 12 mg, 0.09 mmol)로 채웠다. 90분 후, 메틸 4-(아미노메틸) 벤조산염화수소화물 (65 mg, 0.32 mmol) 및 Et_3N (44 mL, 0.39 mmol)을 넣었다. 반응물을 철야 교반하고 1 N HCl (5 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하고 수층을 CH_2Cl_2 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조 후, 여과하여 농축하였다. 생성물을 플래쉬 그래디언트 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 3:2, 이어서 3:1 에테르:석유 에테르)로 정제하여 무정형 고체인 JGD이소부C(O)NHCH2PhC(O)OMe (47 mg, 78%)을 얻었다. IR (얇은 필름) 2950, 2360, 1722, 1672, 1279, 1106, 1052, and 1012 cm-1; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.95-7.93 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41-7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.41-6.39 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.49-4.47 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.74-2.57 (m, 3H), 2.31-2.114 (m, 5H), 2.01-1.16 (m, 24H), 0.93-0.82 (m, 14H); 13C NMR ($CDCl_3$): δ 176.1, 166.9, 144, 129.8, 129, 127.9, 103.4, 103.3, 88.7, 88.5, 81.2, 81.1, 76.3, 73.7, 52.5, 52.4, 52.0, 44.6, 44.5, 44.2, 43.7, 37.4, 37.2, 36.5, 34.5, 33.3, 32.98, 30.2, 29.96, 26.2, 26.1, 24.9, 24.8, 24.7, 24.5, 20.2, 13.5, 13.0; HRMS $C_{43}H_{62}NO_{11}$+ 계산치 768.4323, 관측치 768.4349.

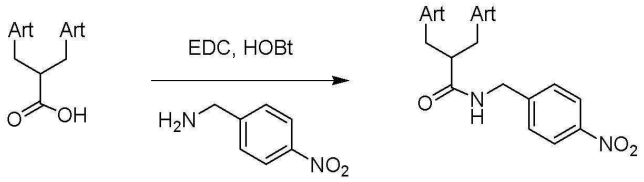
<307> JGD이소부C(O)NHCH2PhCOOH 합성



<308>

<309> JGD이소부C(O)NHCH2PhC(O)OMe (89 mg, 0.12 mmol)을 물 (7 mL) 및 THF (3 mL)와 함께 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣었다. 교반된 반응 혼합물에 $LiOHH_2O$ (500 mg, 12.00 mmol)를 첨가하였다. 5일 후 물 (5 mL)을 더 첨가하였다. 2일 후, 출발 물질이 마침내 사라지고 반응물은 1 N HCl (20 mL)의 첨가로 산성화되었다. 디클로로메탄 (50 mL) 및 염수 (20 mL)를 첨가하고 층을 분리하였다. 수층을 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 한데 모인 유기층을 염수로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조하여 여과 후, 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (4% MeOH in CH_2Cl_2)로 정제하여 백색 고체인 JGD이소부C(O)NHCH2PhCOOH (64 mg, 70%)을 얻었다. mp = 118-124℃; IR (얇은 필름): 3348, 2940, 1712, 1654, 1613 cm-1; 1HNMR ($CDCl_3$) δ 7.66-7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31-7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.89-6.87 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.45-4.44 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.38-2.32 (m, 3H), 2.04-1.20 (m, 27H), 1.01-0.81 (m, 14H); 13C NMR ($CDCl_3$) δ 176.3, 168.3, 142.9, 130.1, 128.7, 128.3, 103.9, 103.8, 88.6, 88.5, 81.3, 81.1, 75.0, 52.8, 52.5, 44.9, 44.6, 37.4, 37.0, 36.6, 36.5, 34.6, 34.5, 33.3, 32.7, 30.2, 30.1, 26.1, 26, 24.8, 24.4, 20.3, 20.2, 13.8, 13.2;HRMS (FAB) $C_{42}H_{60}NO_{11}$+ 계산치 754.4166, 관찰치 754.4188.

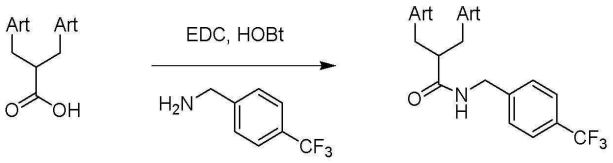
<310> WC-이소부C(O)NH-Bn-pNO_2 합성



<311>

<312> 비스-트리옥산산 (71 mg, 0.12 mmol)의 CH_2Cl_2 (1 mL) 용액에 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 26 mg, 0.14 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 19 mg, 0.14 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응물에 4-니트로벤질아민 염화수소화물 (43 mg, 0.23 mmol) 용액 및 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (70 ㎕, 0.40 mmol)의 CH_2Cl_2 (1 mL)용액을 적가하고, 용액을 16시간 교반하였다. 물 (2 ㎖)로 진정시켰다. 층을 분리하여, 수층을 EtOAc (3 X 2 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:2으로 용리)로 정제하여 백색 고체인 WC-이소부C(O)NH-Bn-pNO_2 (81 mg, 94%)를 얻었다. [α]$_D$24 = +87 (c 0.93, $CHCl_3$); mp 97-99 ℃; IR (얇은 필름) 3312, 2939, 1670, 1520, 1345, 1052, 1012, 735 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.15 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 6.53 (bs, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.60 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.63 (dm, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.04-1.17 (m, 27H 1.38 및 1.29에서 s 포함), 0.98-0.78 (m, 14H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ176.3, 147.2, 146.5, 128.5, 123.7, 103.4, 102.9, 100.8, 88,7, 88.5, 81.2, 81.1, 76.3, 73.5, 52.4, 52.3, 44.6, 44.4, 44.1, 43.3, 37.4, 37.3, 36.5, 36.5, 34.4, 33.5, 33.0, 30.2, 29.9, 26.2, 26.1, 24.9, 24.8, 24.6, 24.5, 20.2, 20.2, 13.4, 13.0; HRMS (FAB) $C_{41}H_{59}N_2O_{11}$ [(M + H)+] 계산치 755.4119, 실측치 755.4156.

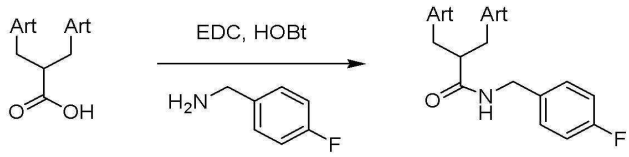
<313> WC-이소부C(O)NH-Bn-pCF$_3$ 합성



<314>

<315> 비스-트리옥산산 (64 mg, 0.10 mmol)의 CH_2Cl_2 (1 mL) 용액에 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 24 mg, 0.12 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 17 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응물에 4-(트리플루오로메틸)벤질아민 (30 ㎕, 0.21 mmol) 및 트리에틸아민 (29 ㎕, 0.21 mmol)을 첨가하고, 용액을 16시간 교반하였다. 물 (2 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하여, 수층을 EtOAc (3 X 2 mL)로 추출하였다. 한데 모인 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:5로 용리)로 정제하여, 백색 고체인 WC-이소부C(O)NH-Bn-pCF$_3$ (71 mg, 87%)을 얻었다: [α]$_D$24 = +110 (c 0.99, $CHCl_3$); mp 105-108 ℃; IR (얇은 필름) 2924, 2875, 1654, 1378, 1326, 1065, 754 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.53 (dd, *J* = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 5.6, 14.8 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 2.73 (dq, *J* = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.66 (dq, *J* = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 2.58 (octet, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 4.0, 14.0 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.00 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 1.96 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.92-1.17 (m, 25H 1.36 및 1.25에서 s 포함), 0.98-0.80 (m, 14H *J* = 7.2 Hz인 0.96, *J* = 6.4 Hz인 0.95,*J* = 7.6 Hz인 0.85 및 *J* = 7.6 Hz인 0.95에서 d 포함); 13C NMR(100 MHz, CDC13) δ176.1, 143.0, 142.8, 128.3, 125.4, 125.4, 125.3, 125.3, 103.3, 103.3, 100.8, 100.8, 88.7, 88.5, 81.1, 76.3, 73.6,52.5, 52.4, 44.6, 44.5, 44.3, 43.5, 37.4, 37.2, 36.5, 36.5, 34.5, 33.4, 33.0, 30.2, 29.9, 26.2, 26.0, 24.9, 24.8, 24.7, 24.5, 20.2, 20.1, 13.4, 13.0; 19F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ-63.1; HRMS (FAB) $C_{42}H_{59}F_3NO_9$ [(M + H)+] 계산치 778.4142, 실측치 778.4095.

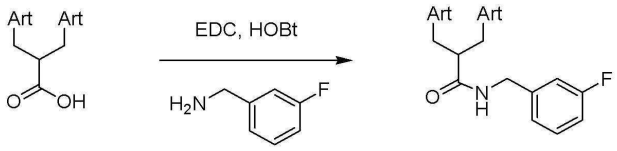
<316> WC-이소부C(O)NH-Bn-Pf 합성



<317>

<318> CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.16 mmol) 용액을 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 37 mg, 0.19 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 26 mg, 0.19 mmol)에 첨가하고, 실온에서 1 시간 교반하였다. 반응물에 4-플루오로벤질아민 (37 ㎕, 0.33 mmol) 및 트리에틸아민 (45 ㎕, 0.32 mmol)을 첨가하고, 용액을 16 시간 교반하였다. 물 (2 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하여, 수층을 EtOAc (3 X 2 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$)시키고 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:3로 용리)로 정제하여, 백색 고체인 WC-이소부C(O)NH-Bn-pF (99 mg, 84%)를 얻었다. [α]$_D$24 = +82.1 (c 1.55, $CHCl_3$); mp 110-115 ℃; IR (얇은 필름) 3312, 2939, 1669, 1510, 1377, 1221, 1052, 1012, 735 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.76 (dq, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.66 (dq, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.54 (octet, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.31 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 3H), 1.92-1.18 (m, 24H 1.35 및 1.26에서 s 포함), 0.98-0.79 (m, 14H *J* = 5.6 Hz인 0.95, *J* = 6.0 Hz인 0.93, *J* = 7.6 Hz인 0.85 및 *J* = 7.2 Hz인 0.82에서 d 포함); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 160.8, 134.3, 129.8, 129.7, 115.3, 115.1, 103.4, 102.9, 100.8, 88.6, 88.4, 81.2, 81.1, 76.4, 73.7, 52.5, 52.4, 44.7, 44.5, 44.3, 43.3, 37.4, 37.2, 36.5, 34.5, 33.3, 32.9, 30.2, 29.9, 30.2, 29.9, 26.2, 26.0, 24.9, 24.8, 24.6, 24.5, 20.2, 13.5, 13.0; 19F NMR (282 MHz, CDC13) δ 115.7; HRMS (FAB) $C_{41}H_{59}FNO_9$ [(M + H)+] 계산치 728.4174, 실측치 728.4177.

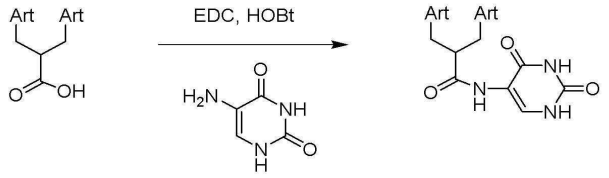
<319> WC-이소부C(O)NH-Bn-mF 합성



<320>

<321> CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 비스-트리옥산산 (106 mg, 0.17 mmol) 용액에 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 39 mg, 0.21 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 28 mg, 0.21 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응물에 3-플루오로벤질아민 (39 ㎕, 0.34 mmol) 및 트리에틸아민 (48 ㎕, 0.34 mmol)을 첨가하고, 용액을 16시간 교반하였다. 물 (2 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하고 수층을 EtOAc (3 X 2 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:2로 용리)로 정제하여, 백색 고체인 WC-이소부C(O)NH-Bn-mF (93 mg, 75%)를 얻었다. $[\alpha]_D24$ = +90.2 (c 1.16, $CHCl_3$); mp 113-115 ℃; IR (얇은 필름) 3312, 2952, 1669, 1451, 1377, 1127, 1053, 1013, 735 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.91 (dt, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.73 (dq, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.67 (dq, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.57 (octet, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 4.0, 14.0 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.03-1.17 (m, 27H 1.37 및 1.27 s 포함), 0.97-0.80 (m, 14H *J* = 6.4 Hz인 0.95, *J* = 6.0 Hz인 0.93, *J* = 7.6 Hz인 0.85 및 *J* = 7.6 Hz인 0.83에서 d 포함); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.0, 164.1, 141.1, 129.9, 123.5, 114.9, 113.9, 103.4, 103.3, 88.6, 88.4, 81.1, 81.0, 76.2, 73.7, 52.5, 52.4, 44.6, 44.5, 44.2, 43.5, 37.4, 37.2, 36.5, 36.5, 34.4, 34.4, 33.2, 32.96, 30.2, 30.0, 26.1, 26.0, 24.9, 24.8, 24.6, 24.5, 20.2, 13.4, 13.0; 19F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ 113.2; HRMS (FAB) $C_{41}H_{59}FNO_9$ [(M + H)+] 계산치 728.4174, 실측치 728.4176.

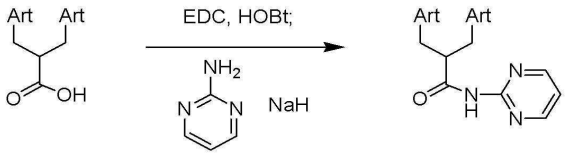
<322> WC-이소부C(O)NH-5-Urac 합성



<323>

<324> 비스-트리옥산산 (102 mg, 0.16 mmol)의 CH_2Cl_2 (1 mL) 용액에 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 38 mg, 0.20 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 27 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 교반하였다. 반응물에 DMSO (1 mL) 중의 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (57 ㎕, 0.33 mmol) 및 5-아미노우라실 (31 mg, 0.25 mmol)을 적가하고, 혼합물을 12시간 교반하였다. 에테르 (4 mL)로 희석하고, 물 (4 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하고 수층을 에테르 (4 X 2 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 3:1로 용리)로 정제하여 백색 고체인 WC-이소부C(O)NH-5-Urac (98 mg, 81%)를 얻었다. $[\alpha]_D24$ = +52.7 (c 1.22, $CHCl_3$); mp 103-108 ℃; IR (얇은 필름) 2937, 1714, 1671, 1436, 1053 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.12 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.55 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.34-1.16 (m, 29H 1.39 및 1.34에서 s 포함), 0.98-0.80 (m, 14H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 179.0, 174.9, 151.8, 150.3, 139.4, 103.5, 103.5, 103.2, 102.9, 88.6, 88.2, 81.2, 81.1, 52.5, 52.2, 44.7, 44.6, 44.3, 37.4, 37.3, 37.3, 37.2, 34.6, 34.5, 30.2, 30.0, 30.0, 26.1, 26.0, 25.8, 24.8, 24.7, 24.6, 20.2, 20.2, 20.1, 13.3, 13.1; HRMS (FAB) $C_{38}H_{55}N_3O_{11}$ [(M + H)+] 계산치 730.3915, 실측치 730.3923.

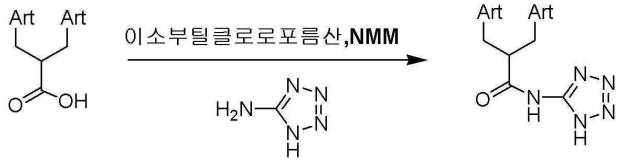
<325> WC-이소부C(O)NH-2-피림 합성



<326>

<327> 비스-트리옥산 (95 mg, 0.15 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 35 mg, 0.18 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 25 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 교반하였다. 0℃에서 2-아미노피리미딘 (22 mg, 0.23 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일에 분산, 31 mg, 0.77 mmol)을 첨가하고, 0℃까지 데운 후 20분간 교반하였다. 이종(異種) 혼합물을 -20℃까지 냉각하였다. 혼합물에 미리 준비된 벤조트리아졸릴 에스테르 용액을 적가하였다. 반응물을 0℃까지 데우고30분간 교반하였다. 에테르 (5 mL)로 희석하고 물 (5 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하여 수층을 에테르 (3 X 3 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 0.1 N 수성 시트르산 (2 mL) 및 염수 (2 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 2:1로 용리)로 정제하여, 백색 고체인 WC-이소부C(O)NH-2-피림 (77 mg, 72%)을 얻었다. $[\alpha]_D24$ = +83.3 (c 2.24, $CHCl_3$); mp 108-110 ℃; IR (얇은 필름) 2939, 2875, 1716, 1677, 1626, 1579, 1435, 1096, 1054, 1011, 733 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (bs, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.22 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.67 (septet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33-2.10 (m, 4H), 2.01-1.14 (m, 26H 1.29 및 1.24에서 s 포함), 0.97-0.80 (m, 14H *J* = 6.0 Hz인 0.92, *J* = 6.4 Hz인 0.90, *J* = 5.2 Hz인 0.84 및 *J* = 4.8 Hz인 0.83에서 d 포함); 13C NMR (100 MHz, CDCl3) δ 178.4, 174.6, 158.1, 157.4, 116.1, 103.1, 103.0, 88.6, 88.5, 81.1, 80.9, 74.8, 73.4, 52.3, 52.3, 44.5, 44.5, 44.4, 44.3, 37.3, 37.2, 36.5, 36.4, 34.4, 33.1, 32.2, 30.1, 30.0, 26.0, 26.0, 24.8, 24.7, 24.6, 24.5, 20.1, 20.9, 13.1, 12.9; HRMS (FAB) $C_{38}H_{56}N_3O_9$ [(M + H)+] 계산치 698.4017, 실측치 698.4038.

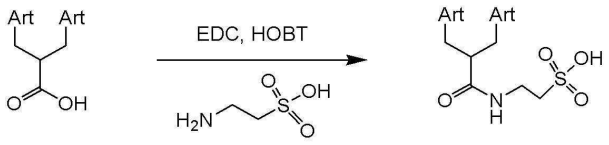
<328> WC-이소부C(O)NH-5-테트라즈 합성



<329>

<330> -15 ℃에서 비스-트리옥산산 (144 mg, 0.23 mmol)의 THF (2 mL) 용액에 *N*-메틸모르폴린 (NMM, 51 ㎕, 0.46 mmol) 및 이소부틸 클로로포름산 (36 ㎕, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 0℃로 데우고, 5-아미노테트라졸 (39 mg, 0.46 mmol)의 DMF (1 mL) 용액을 이 용액에 첨가하였다. 반응을 실온으로 데우고, 6시간 교반하였다. 에테르 (4 mL)로 세척하고, 물 (4 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하여, 수층을 에테르 (4 X 3 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:1로 용리)로 정제하여, 백색 고체인 WC-이소부C(O)NH-5-테트라즈 (127 mg, 80%)를 얻었다. $[\alpha]_D24$ = +49.2, (c 2.09, $CHCl_3$); mp 109-113 ℃; IR (얇은 필름) 2922, 1684, 1595, 1378, 1126, 1050, 1011, 754 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ13.51 (bs, 1H), 11.33 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.69 (dq, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 2.62 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.22 (m, 3H), 2.00-1.72 (m, 9H), 1.66-1.10 (m, 15H 1.27에서 s 포함), 1.08 (s, 3H), 0.98-0.78 (m, 14H *J* = 6.4 Hz인 0.92, *J* = 6.0 Hz인 0.91, *J* = 7.6 Hz인 0.84 및 *J* = 8.0 Hz인 0.82에서 d 포함); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.8, 150.2, 103.5, 103.2, 89.0, 88.0, 80.9, 80.8, 76.2, 72.3, 52.3, 52.1, 45.0, 44.5, 44.2, 37.4, 37.2, 36.5, 36.2, 34.3, 33.2, 32.8, 30.1, 30.0, 25.8, 25.5, 24.8, 24.8, 24.6, 24.5, 20.1, 20.1, 13.3, 12.8; HRMS (FAB) $C_{35}H_{54}N_5O_9$ [(M + H)+] 계산치 688.3922, 실측치 688.3926.

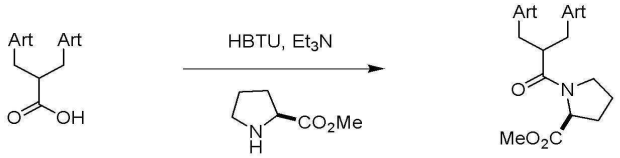
<331> RO-이소부-CO-타우린



<332>

<333> 0℃에서 건조 DMF (3 mL) 중의 비스-트리옥산 이량체 (50 mg, 0.08 mmol) 용액에 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 16 mg, 0.08 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 22 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 더 교반하였다. 타우린 (13 mg, 0.11 mmol) 및 Et_3N (161 ㎕, 1.16 mmol)을 첨가하고 24시간 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸 (30 mL)로 희석하고, 1N HCl (3 x 10 mL)로 세척한 후 $MgSO_4$ 건조하였다. 여과 및 진공 농축 후, 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2:MeOH = 7:1 to 1:1)로 정제하여, 무정형 고체인 RO-이소부-CO-타우린 (15 mg, 27%) 화합물을 얻었다. CH_2Cl_2:MeOH의 R_f 0.10 = 5:1; IR (얇은 필름) 2988, 2875, 1730, 1410, 1375, 1166, 1086, 941 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (bs, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.45 (bs, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.87-1.65 (m, 8H), 1.52-1.15 (m, 16H), 0.98-0.77 (m, 15H); 13C NMR (100 MHz, CDC_{13}) δ178.2, 102.5, 102.3, 89.5, 88.5, 80.5, 80.1, 74.4, 72.2, 56.2, 52.5, 52.0, 44.0, 43.8, 42.0, 37.9, 37.2, 36.6, 36.5, 34.5, 31.6, 31.4, 30.5, 30.3, 26.0, 25.8, 24.7, 24.5, 21.0, 20.4, 13.3, 12.7; HRMS (FAB) $C_{36}H_{58}NO_{12}S$ (M+H) 계산치 28.3680, 실측치 728.3699.

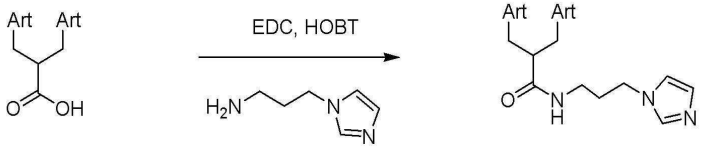
<334> RO-이소부C(O)ProlCOOMe 합성



<335>

<336> 0℃에서 건조 디클로로메탄 (4 mL) 중의 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.16 mmol) 용액에 O-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU, 73 mg, 0.19 mmol) 및 트리에틸아민 (57 ㎕, 0.20 mmol)을 첨가하고, 이어서 30분간 교반하였다. 프롤린 메틸 에스테르 (32 mg, 0.20 mmol)를 첨가하고 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸 (30 mL)로 희석하고, 0.1 N HCl 용액 (3 x 10 mL)으로 세척한 후, $MgSO_4$로 건조하였다. 여과 및 진공 농축 후, 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc = 3:1)로 정제하여, 무색 오일인 RO-이소부C(O)ProlCOOMe (64 mg, 55 %)를 얻었다. 헥산:EtOAc = 2:1에서 R_f 0.40; IR (얇은 필름) 2980, 2870, 1755, 1710, 1440, 1370, 1185, 1095, 940 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.33 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.60 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.95 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz), 2.76 (m,2H), 2.42-2.31 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.04-1.71 (m, 8H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.50-1.10 (m, 16H), 0.98-0.77 (m, 16H); 13C NMR (100 MHz, CDC_{13}) δ180.5, 173.2, 103.0, 102.9, 88.6, 88.4, 80.4, 80.2, 74.4, 72.6, 59.8, 56.2, 52.1, 51.8, 50.8, 44.3, 43.8, 43.0, 42.1, 37.7, 37.1, 36.4, 35.2, 33.1, 31.4, 31.2, 30.5, 30.3, 26.0, 25.8, 24.6, 24.4, 23.8, 21.7, 21.5, 20.4, 13.0, 12.8; HRMS (FAB) $C_{40}H_{62}NO_{11}$ (M+H) 계산치 732.4245, 실측치 732.4240.

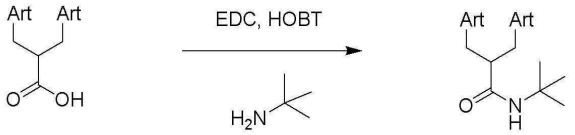
<337> RO-이소부C(O)NH$(CH_2)_2$-1-이미드 합성



<338>

<339> 0℃에서 디클로로메탄 3 mL 중의 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.08 mmol) 용액에 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 19 mg, 0.10 mmol), 트리에틸아민 (57 ㎕, 0.20 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 13 mg, 0.20 mmol)을 첨가하고, 이어서 30분간 교반하였다. 3-아미노프로필 이미다졸 (20 ㎕, 0.17 mmol)을 반응물에 첨가하고 12시간 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸 (10 mL)로 희석하고, 0.1 N HCl 용액 (3 x 5 mL)으로 세척한 후, 건조($MgSO_4$)하였다. 여과 및 진공 농축 후, 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2: MeOH = 20:1)로 정제하여, 무정형의 RO-이소부C(O)NH$(CH_2)_2$-1-이미드 (35 mg, 60%) 를 얻었다. CH_2Cl_2:MeOH = 10:1에서 R_f 0.30; IR (얇은 필름) 2992, 2873, 1735, 1420, 1355, 1145, 1075, 935 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.26 (m,2H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 3H), 2.04-1.71 (m, 8H), 1.68-1.42 (m, 4H), 1.40-1.15 (m, 16H), 0.98-0.77 (m, 15H); 13C NMR (100 MHz, CDC_{13}) δ 179.5, 146.1, 130.2, 125.5, 103.1, 102.8, 89.6, 88.7, 80.5, 80.2, 73.4, 72.4, 56.6, 52.3, 51.9, 48.2, 44.3, 43.7, 42.2, 41.2, 37.8, 37.0, 36.5, 36.2, 34.1, 33.1, 31.3, 31.1, 30.7, 30.4, 26.1, 25.9, 24.7, 24.4, 21.1, 20.5, 13.1, 12.5; HRMS (FAB) $C_{40}H_{63}N_3O_9$ (M+H) 계산치 727.4408, 실측치 727.4402.

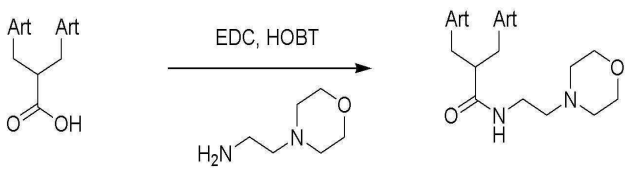
<340> SS-이소부-C(O)NH-TB 합성



<341>

<342> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱 바가 장착된 20 ㎖ 연소 건조된 회수 플라스크를 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.10 mmol)으로 채우고 2.0 mL 새로 증류된 CH_2Cl_2에 용해시켰다. 플라스크를 0 ℃로 냉각시키고, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq.) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 16 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. tert-부틸아민 (0.020 ㎖, 0.19 mmol, 2.5 eq.) 및 트리에틸아민 (0.040 ㎖, 0.58 mmol)을 0℃에서 반응물에 넣고, 철야 교반하면서 실온이 되게 하였다. 반응을 10 ㎖ 증류수를 첨가하여 진정시키고, 혼합물을 염화메틸렌 (5 mL)이 첨가된 분리 여과기 안에 넣었다. 혼합물을 염화메틸렌 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 추출물을 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조 및 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여, 조생성물을 얻고, 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% 아세트산에틸로 용리)로 정제하여 무정형 고체인 SS-이소부-C(O)NH-TB (58 mg, 88%)를 얻었다. [a]25_D +85.3 (*c* 1.00, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3404, 2954, 2875, 1668, 1512, 1453, 1377, 1225, 1126, 1094, 1051, 1011, 940.5, 878.2, 753.9 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.82 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.93-2.95 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 3H), 2.12-1.94 (m, 3H), 1.89-1.71 (m, 5H), 1.65-1.56 (m, 3H), 1.53-1.41 (m, 5H), 1.39-1.30 (m, 18H, 1.37, 1.35 및 1.32에서 3개 싱글렛 포함), 0.94-0.90 (m, 8H), 0.84-0.79 (m, 6H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4, 103.4, 103.3, 88.23, 88.22, 81.13, 81.03, 76.55, 74.55, 60.27, 52.57, 52.49, 51.08, 45.23, 44.70, 44.68, 37.33, 37.14, 36.48, 36.39, 34.45, 33.22, 32.39, 30.21, 29.91, 28.64, 26.20, 26.10, 24.74, 24.65, 24.55, 24.50, 20.18, 20.16, 13.59, 13.15; HRMS (FAB) $C_{38}H_{61}NO_9H+$ [M+H] 계산치 676.4425, 실측치 676.4411.

<343> SS-이소부-C(O)NH$(CH_2)_2$N(morph) 합성

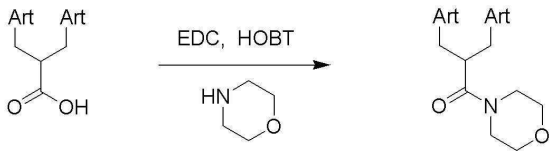


<344>

<345> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱바가 장착된 연소 건조된 20 ㎖ 회수 플라스크를 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.10 mmol)으로 채우고, 새로 증류된 2.0 mL CH_2Cl_2에 용해시켰다. 이어서, 플라스크를 0℃로 냉각시키고, 1-

(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 16 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. 0℃에서 4-(2-아미노에틸)모르폴린 (0.030 mL, 0.19 mmol, 2.0 eq) 및 Et_3N (0.040 mL, 0.58 mmol)을 반응에 첨가하고, 실온이 되게 하면서 철야 교반하였다. 반응을 증류수 10 mL로 진정시키고, 혼합물을 염화메틸렌 (5 mL)과 함께 분리 여과기 안에 넣었다. 혼합물을 염화메틸렌 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 추출물을 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후, 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (아세트산 에틸 중의 에탄올 5%로 용리)로 정제하여 무정형 고체인 SS-이소부-C(O)NH$(CH_2)_2$N(morph) (58 mg, 82%)을 얻었다. [a]25_D +130 (*c* 0.40, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3589, 3307, 2937, 2861, 1662, 1525, 1532, 1449, 1367, 1140, 1045, 1000, 914.2, 873.1, 726.2 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.39-3.27 (m, 4H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.48-2.45 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 6H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.45-1.15 (m, 17H, 1.38, 및 1.35에서 2개의 싱글렛 포함), 0.98-0.92 (m, 8H, *J* = 6.4 Hz인 0.94 ppm에서 d, *J* = 6.4 Hz인 0.91 ppm에서 d 포함), 0.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.4, 103.4, 103.3, 88.40, 88.20, 81.09, 81.02, 76.53, 74.45, 66.89, 60.29, 56.96, 52.59, 52.43, 44.76, 44.56, 37.35, 37.09, 36.50, 36.43, 35.92, 34.46, 34.41, 32.83, 32.63, 30.13, 29.94, 26.18, 24.75, 24.69, 24.56, 24.43, 20.97, 20.16, 20.15, 14.13, 13.62, 13.13; HRMS(FAB) $C_{40}H_{64}N_2O_{10}H^+$ [M+H] 계산치 733.4639, 실측치 733.4653.

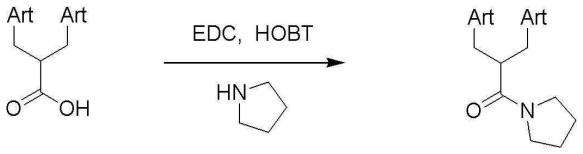
<346> SS-이소부-C(O)NH-morph 합성



<347>

<348> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱바가 장착된 20 ㎖ 연소 건조된 회수 플라스크를 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.10 mmol)으로 채우고, 새로 증류된 CH_2Cl_2 2.0 ㎖에 용해시켰다. 이어서, 플라스크를 0℃로 냉각시키고, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 16 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. 모르폴린 (0.042 mL, 0.49 mmol, 5.0 eq)을 0℃에서 반응에 첨가하고, 실온이 되게 하면서 철야 교반하였다. 반응을 증류수 10 ㎖를 첨가하여 진정시키고, 염화메틸렌 (5 mL)으로 분리 여과기를 헹구었다. 혼합물을 염화메틸렌 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 추출물을 물 (5 ㎖) 및 염수 (5 ㎖)로 세척하고 Na_2SO_4 으로 건조 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여, 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중의 50% 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 무정형 고체인 SS-이소부-C(O)NH-morph (48 mg, 72%)을 얻었다. [a]25_D +124 (c 1.00, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2952, 2874, 1630, 1447, 1378, 1240, 1119, 1094, 1050, 1013, 938, 878, 827, 752 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.24 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.89-3.72 (m,4H), 3.69-3.53 (m, 5H), 3.69-3.53 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.34-2.12 (m, 3H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.87-1.13 (m, 23H, 1.36, 및 1.35에서 2개의 싱글렛 포함), 0.93-0.88 (m, 8H, *J* = 6.4 Hz인 0.92 및 d at *J* = 6.4 Hz 0.89에서 d 포함), 0.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.6, 103.5, 103.4, 88.07, 87.84, 81.12, 80.88, 77.21, 74.51, 66.68, 66.45, 52.58, 52.52, 46.60, 44.81, 44.76, 42.35, 37.66, 37.36, 37.08, 36.40, 34.50, 34.46, 33.95, 33.76, 29.91, 29.64, 26.11, 26.07, 24.88, 24.65, 24.57, 24.44, 20.20, 20.13, 13.69, 13.33; HRMS(FAB) $C_{38}H_{59}NO_{10}H^+$ [M+H] 계산치 690.4217, 실측치 690.4231.

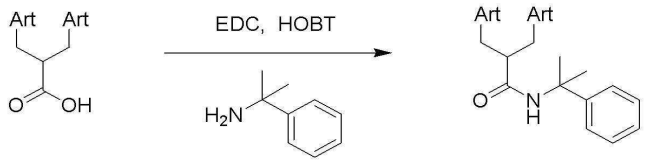
<349> SS-이소부-C(O)NH-피롤 합성



<350>

<351> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱바가 장착된 20 ㎖ 연소 건조된 회수 플라스크를 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.10 mmol)으로 채우고, 2.0 mL 새로 증류된 CH_2Cl_2에 용해시켰다. 이어서, 플라스크를 0℃로 냉각하고, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 16 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. 피롤리돈 (0.041 mL, 0.49 mmol, 5.0 eq)을 0℃에서 반응물에 첨가하고, 실온이 되도록 하면서 철야 교반하였다. 10 ㎖ 증류수를 첨가하여 반응을 진정시키고 염화메틸렌 (5 mL)으로 분리 여과기를 헹구었다. 혼합물을 염화메틸렌 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 추출물을 물 (5 ㎖) 및 염수 용액 (5 ㎖)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조, 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 조생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 아세트산에틸 50%로 용리)로 정제하여, 무정형 고체인 SS-이소부-C(O)NH-피롤 (46 mg, 71 %)을 얻었다. $[a]25_D$ +110 (*c* 0.90, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2947, 2871, 1624, 1445, 1380, 1127, 1093, 1053, 1007 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.29 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.95-3.91 (m,1H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.03-1.54 (m, 8H), 2.03-1.58 (m, 8H),1.51-1.13 (m, 15H, 1.37, 및 1.33에서 2개의 싱글렛 포함), 0.94-0.79 (m, 14H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.1, 103.4, 103.2, 88.24, 87.71, 81.25, 81.02, 77.21, 74.83, 52.73, 52.52, 46.68, 45.81, 44.96, 44.78, 41.04, 37.41, 37.02, 36.45, 36.43, 34.58, 34.47, 33.72, 33.64, 30.08, 29.93, 26.16, 26.09, 25.85, 24.81, 24.77, 24.62, 24.42, 24.30, 20.22, 20.18, 13.77, 13.34; LRMS(FAB) $C_{38}H_{59}NO_{10}H+$ [M+H] 계산치 674.5, 실측치 674.5.

<352> SS-이소부-C(O)NH-$C(CH_3)_2$-Ph 합성

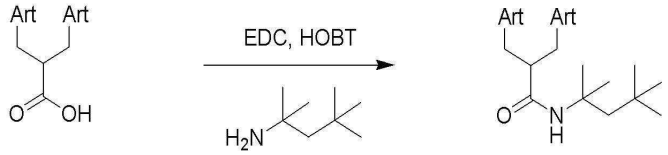


<353>

<354> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱바가 장착된 연소 건조된 20 ㎖ 회수 플라스크를 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.10 mmol)으로 채우고, 2.0 mL 새로 증류된 CH_2Cl_2에 용해시켰다. 이어서, 플라스크를 0℃로 냉각시키고, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 16 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. 쿠밀아민 (0.071 mL, 0.49 mmol, 5.0 eq) 을 0℃에서 반응물에 첨가하고, 실온이 되게 하면서 철야 교반하였다. 반응을 10 mL 증류수에 첨가하여 진정시키고, 염화메틸렌 (5 mL)으로 분리 여과기 안으로 헹구었다. 혼합물을 염화메틸렌 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 추출물을 물 (5 mL) 및 염수용액 (5 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조, 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 25% 아세트산에틸로 용리)로 정제하여 무정형 고체인 SS-이소부-C(O)NH-$C(CH_3)_2$-Ph (57 mg, 80%)을 얻었다. $[a]25_D$ +93.3 (*c* 1.65, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3379, 2940, 2875, 1667, 1509, 1446, 1374, 1102, 1052, 1009, 751.4 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.49 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 7.31-7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.05-4.01 (m,1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.13-1.83 (m, 10H), 1.80-1.81(m, 24H, 1.79, 1.70, 1.41 및 1.35에서 4개의 싱글렛 포함), 0.98-0.94 (m, 8H), 0.84 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.75 (d, 3H, *J* = 7.6 Hz); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.4, 147.4, 128.1, 126.4, 125.2, 103.4, 103.3, 88.43, 81.17, 81.07, 76.29, 74.03, 55.75, 52.57, 52.48, 44.69, 44.67, 44.64, 37.39, 37.25, 36.54, 36.47, 34.50, 33.33, 32.56,

30.23, 29.86, 29.69, 27.40, 26.18, 26.13, 24.82, 24.71, 24.65, 24.60, 20.21, 13.53, 13.03; LRMS(FAB) $C_{43}H_{63}NO_9H+$ [M+H] 계산치 738.45, 실측치 738.45.

<355> SS-이소부-C(O)NH-*t*-옥틸 합성



<356>

<357> 아르곤 풍선과 함께, 격막, 마그네틱바가 장착된 연소 건조된 20 ㎖ 회수 플라스크를 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.10 mmol)으로 채우고, 2.0 mL 새로 증류된 CH_2Cl_2에 용해시켰다. 이어서, 플라스크를 0℃로 냉각시키고, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23mg, 0.12 mmol, 1.5 eq) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 16 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. *tert*-옥틸아민 (0.059 mL, 0.49 mmol, 5.0 eq)을 0℃에서 반응에 첨가하고, 실온이 되도록 하면서 철야 교반하였다. 반응을 10 mL 증류수로 진정시키고, 염화메틸렌 (5 mL)으로 분리 여과기로 헹구었다. 혼합물을 염화메틸렌 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 추출물을 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 중의 5% 메탄올로 용리)로 정제하여 백색 고체인 SS-이소부-C(O)NH-*t*-옥틸 (57 mg, 80%)을 얻었다. $[a]25_D$ +89 (*c* 0.90, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3392, 2949, 2878, 1662, 1511, 1447, 1376, 1211, 1125, 1097, 1054, 1005, 918.1, 875.6, 725.2 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.08-4.01 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 3H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.90-1.63 (m, 10H), 1.54-1.39 (m, 24H, 1.45, 1.41 및 1.39에서 3개의 싱글렛 포함), 1.01 (s, 9H), 0.98-0.82 (m, 14H); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2, 103.4, 103.3, 88.29, 88.25, 81.17, 81.08, 76.23, 74.70, 55.37, 53.00, 52.64, 52.61, 44.95, 44.80, 37.38, 37.30, 36.56, 36.48, 34.64, 34.55, 33.33, 32.56, 32.26, 31.64, 31.56, 30.18, 29.97, 28.53, 28.15, 26.25, 26.20, 25.25, 24.86, 24.74, 24.60, 20.25, 20.23, 13.62, 13.28; LRMS(FAB) $C_{42}H_{69}NO_9H+$ [M+H] 계산치 732.49, 실측치 738.49.

<358> ASK-이소부C(O)NH도데실디아민-4량체

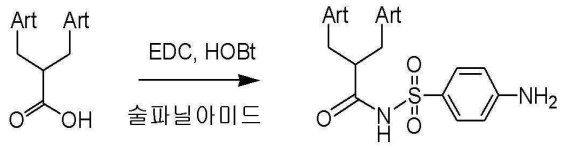


<359>

<360> 25 mL 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산산 (81 mg, 0.13 mmol)의 무수 디클로로메탄 (5 mL) 용액으로 채웠다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 100 mg, 0.52 mmol, 4.0 eq.) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 20 mg, 0.14 mmol, 1.1 eq.)을 용액에 첨가하였다. 2 mL 무수 디클로로메탄을 플라스크 벽면을 세척하기 위하여 추가로 첨가하고, 반응 혼합물을 1,12-도데실디아민 (13 mg, 0.06 mmol, 0.5 eq.) 및 트리에틸아민 (73 ㎕, 0.52 mmol, 4 eq.)으로 처리하고, TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소비를 나타내는 시기인 15시간 실온에서 교반하였다. 물 (10 mL), 중탄산 나트륨 포화 수용액 (10 mL) 및 염화메틸렌 (10 mL)을 반응물에 첨가하였다. 유기 물질을 염화메틸렌 (3 x 20 mL)으로 추출하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 진공 농축하여, 정제 전의 고체를 얻었다. 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 40% EtOAc 용리)로 정제하여 백색 고체인 ASK-이소부디올-C(O)도데실디아민-4량체를 얻었다 (74 mg, 83%): $[\alpha]_D^{23}$ = + 32 ($CHCl_3$, c = 0.60); mp = 91-93℃; IR (얇은 필름) 3330, 2922, 2860, 1655, 1524, 1446, 1373, 1186, 1112, 1050, 1010, 915, 725 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.22 (s, 2H),), 4.11-3.97 (m, 4H), 3.29-3.09 (m, 4H), 2.76-2.59 (m, 4H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 3.21 2.16-2.09 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 5H), 1.90-1.70 (m, 11H), 1.68-1.56 (m, 7H), 1.54-1.31 (m, 27), 1.29-1.10, (m, 25H),

0.96-0.80 (m, 27H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5 103.3, 103.3, 88.5, 88.3, 81.2, 81.0, 74.0, 52.5, 52.4, 44.7, 44.5, 44.4, 39.8, 37.4, 37.2, 36.5, 34.5, 32.9, 32.7, 30.2, 30.2, 29.9, 29.6, 29.4, 29.3, 27.1, 26.1, 26.1, 24.8, 24.7, 24.6, 24.5, 20.2, 13.5, 13.0; HRMS(FAB) *m/z* $C_{80}H_{129}N_2O_{18}$ ($M+H^+$) 계산치 1405.9240, 실측치 1405.9091.

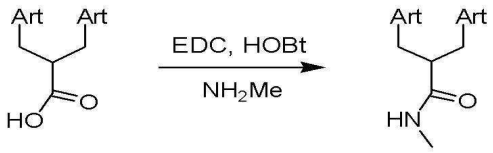
<361> ASR-이소부-C(O)$NHSO_2PhN_2$ 합성



<362>

<363> 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.08 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 19 mg, 0.10 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 13 mg, 0.10 mmol)을 아르곤 분위기하에 DMF (5 mL)에 첨가하고, 3시간 실온에서 교반하였다. 술파닐아미드 (56 mg, 0.32 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시키고, NaH (8 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 아민용액을 실온에서 캐뉼러를 통하여 반응물에 첨가하였다. 철야 실온에서 교반하였다. 반응을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 냉증류수 (10 mℓ)로 0℃에서 진정시켰다. 유기층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조, 여과 및 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 40% EtOAc)로 정제하여, 황색 고체인 ASR-이소부-C(O)$NHSO_2PhNH_2$ (26 mg, 41%)을 얻었다. $[a]_D^{23.3}$ +60 (c = 0.08, $CHCl_3$); mp = 125-133 ℃; IR (얇은 필름) 3476, 3378, 3246, 2953, 2876, 1714, 1632, 1596, 1504, 1453, 1378, 1343, 1190, 1166, 1089, 1051, 1010, 913, 878, 829, 733, 678 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (s, 1H), 7.86-7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.66-6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.64-2.49 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.78-1.12 (m, 25H), 1.00-0.83 (m, 8H), 0.82-0.68 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.6, 151.2, 130.9, 127.1, 113.6, 103.4, 103.0, 100.8, 99.2, 89.6, 88.7, 81.1, 80.9, 73.4, 72.8, 52.2, 52.0, 44.4, 43.8, 43.6, 37.4, 37.3, 36.6, 34.5, 34.3, 32.7, 32.4, 30.3, 29.8, 26.1, 26.0, 24.8, 24.7, 20.1, 20.1, 12.7, 12.4; HRMS (FAB) *m/z* $C_{40}H_{59}N_2O_{11}S$ $(M+H)^+$ 계산치 775.3840, 실측치 775.3841.

<364> AU-이소부-C(O)$NHCH_3$ 합성

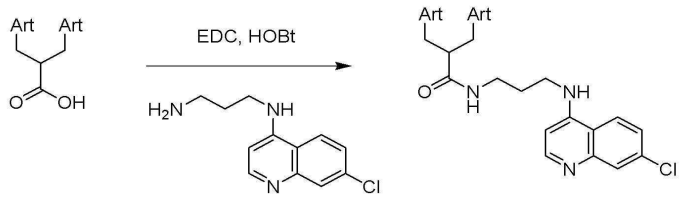


<365>

<366> 비스-트리옥산산 (39 mg, 0.06 mmol)을 아르곤 풍선와 마그네틱바가 있는 오븐 건조된 10 mℓ 둥근 바닥 플라스크에서 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 18 mg, 0.10 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 13 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, TLC가 이소부티르산이 HOBt 에스테르로 전환되었음을 나타내었다. 이 시점에, THF 중의 메틸아민 (2.0 M, 0.096 mL, 0.19 mmol)을 첨가하고, 반응을 3시간 교반하였다.반응을 염화암모늄 포화수용액으로 진정시키고, 유기 화합물을 염화메틸렌 (1 x 10 mL)으로 추출한 후, 아세트산에틸 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc)로 정제하여 백색 고체인 AU-이소부-C(O)$NHCH_3$ (28 mg, 72%)을 얻었다. $[a]_D^{21}$ = +96 (c = 1.4, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3353(w), 2947(s), 2880(m), 1654(s), 1529(m), 1461(m), 1413(w), 1365(m), 1278(w), 1258(w), 1201(m), 1201(m), 1181(m), 1114(m), 1094(s), 1046(s), 988(s), 950(w), 940(m), 921(w), 882(m), 834(w), 815(w), 757(s); ^{1}H NMR

(400MHz, $CDCl_3$) δ 6.02 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 2.78 (d, 3H, *J* = 4.8 Hz), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.93-1.74 (m, 5H), 1.66-1.52 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 4H), 1.42-1.36 (m 1.39 및 1.38에서 싱글렛들 포함, 6H), 1.35-1.18 (m, 5H), 1.01-0.89 (m, 8H), 0.87-0.79 (m, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 176.4, 103.5, 103.3, 88.9, 88.3, 81.2, 81.1, 76.3, 73.2, 52.6, 52.3, 44.7, 44.4, 44.0, 37.5, 37.2, 36.6, 36.5, 34.5, 34.4, 33.0, 32.7, 30.2, 30.0, 26.5, 26.1, 26.0, 24.9, 24.7, 24.6, 24.5, 20.2, 20.1, 13.5, 13.0; HRMS (FAB) *m/z* $C_{35}H_{56}NO_9$ $(M+H)^+$ 계산치 634.3955, 실측치 634.3921.

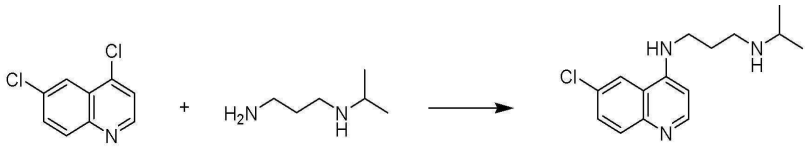
<367> WC-이소부C(O)NH-AQ 합성



<368>

<369> 비스-트리옥산산 (66 mg, 0.11 mmol)의 CH_2Cl_2 (2 mL) 용액에 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 25 mg, 0.13 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 17 mg, 0.13 mmol)을 첨가하고 실온에서 1시간 교반하였다. 반응물에 *N*-(7-클로로-퀴놀린-4-일)-프로판-1,3-디아민[1](38 mg, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민 (30 ㎕, 0.22 mmol)을 첨가하고, 용액을 16시간 교반하였다. 물 (2 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하여 수층을 EtOAc (3 X 2 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc로만 용리)로 정제하여 백색 고체인 WC-이소부C(O)NH-AQ (85 mg, 95%)을 얻었다. $[\alpha]_D24$ = +85 (c 0.81, $CHCl_3$); mp 129-133 ℃; IR (얇은 필름) 2923, 1651, 1581, 1453, 1376, 1047, 754 cm-1; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.58-3.41 (m, 2H), 3.39-3.23 (m, 2H), 2.78 (dq, *J* = 12.8, 5.6 Hz, 1H), 2.65 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 3H), 2.02-1.16 (m, 28H 1.36 및 1.24에서 s 포함), 0.97-0.80 (m, 14H *J* = 6.0 Hz인 0.95, *J* = 6.0 Hz인 0.91, *J* = 7.6 Hz인 0.87, 및 *J* = 7.2 Hz인 0.82에서 d 포함); 13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ176.7, 151.7, 150.4, 149.1, 134.8, 128.1, 125.0, 122.6, 117.7, 103.5, 103.4, 98.4, 88.9, 88.5, 81.2, 81.1, 73.4, 52.5, 52.3, 44.9, 44.7, 44.3, 40.3, 37.5, 37.3, 37.2, 36.5, 36.4, 34.5, 34.4, 34.0, 32.6, 30.6, 30.3, 30.0, 27.8, 26.2, 25.8, 24.9, 24.8, 24.6, 24.4, 20.2, 13.6, 13.0; HRMS (FAB) $C_{46}H_{65}ClN_3O_9$ [(M + H)+] 계산치 838.4409, 실측치 838.4430 (화학적으로 사용가능한 4,7-디클로로퀴놀린 및 1,3-디아미노프로판으로부터 보고된 절차에 따라 제조됨: Madrid, P. B.; Wilson, N. T.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K. *J. Comb. Chem.* 2004, *6*, 437).

<370> WC-1,3-디아민 합성



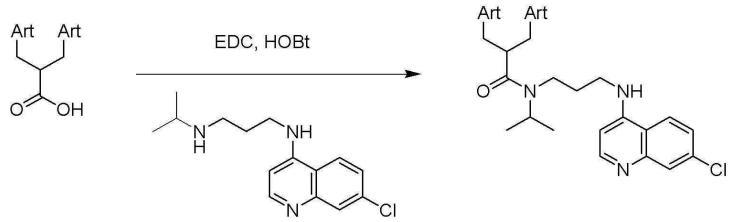
WC-1,3디아민

<371>

<372> 4,7-디클로로퀴놀린 (500 mg, 2.52 mmol) 및 *N*-이소프로필-1,3-프로판디아민 (1.00 g, 8.61 mmol)의 혼합물을 실온에서 서서히 가열하여 165℃가 되게 하였다. 환류 조건하에 6시간 교반하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고 50℃에서 감압(ca. 0.1 mmHg)하에 휘발성 성분을 제거하였다. 잔사를 10% NaOH (40 mL) 수용액에 현탁시키고, CH_2Cl_2 (5 X 30 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 농축시켰다. 정제 전 고체를 EtOAc에 용해시키고 헥산을 첨가하여 침전시켜, 백색 고체인 WC-1,3-디아민 (475 mg, 68%)을 얻었다. IR (얇

은 필름) 3227, 2964, 1583, 1366, 1138, 805 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.37 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.84 (septet, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.91 (quintet, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.2, 150.6, 149.2, 134.6, 128.5, 124.6, 122.3, 117.6, 98.2, 49.2, 47.1, 44.3, 27.9, 23.1; HRMS (FAB) $C_{15}H_{21}ClN_3$ [(M + H)$^+$] 계산치 278.1419, 실측치 278.1421.

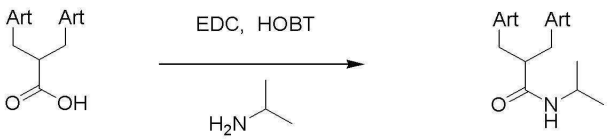
<373> WC-이소부C(O)NIP-AQ 합성



<374>

<375> 비스-트리옥산산 (79 mg, 0.13 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 0℃에서 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 29 mg, 0.15 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 21 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반하였다. 용액에 WC-1,3-디아민 (53 mg, 0.19 mmol) 및 트리에틸아민 (36 ㎕, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50℃에서 72시간 교반하였다. 에테르 (3 mL) 및 물 (3 mL)로 희석하였다. 층을 분리하여, 수용층을 에테르 (3 X 2 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 물로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc로만 용리)로 정제하여 백색 고체인 WC-이소부C(O)NIP-AQ (46 mg, 41%)를 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +72 (c 0.50, $CHCl_3$); mp 116 ℃; IR (얇은 필름) 3250, 2923, 1612, 1580, 1450, 1093, 1051, 878 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.38-3.21 (m, 2H), 2.78 (dq, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 2.63 (dq, *J* = 13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 3H), 2.02-1.16 (m, 34H 1.35 및 1.24에서 s, *J* = 6.0 Hz인 1.28에서 d 포함), 0.97-0.80 (m, 14H *J* = 6.0 Hz인 0.96, *J* = 6.0 Hz인 0.90, *J* = 7.2 Hz인 0.87 및 *J* = 7.6 Hz인 0.85에서 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 151.8, 151.2, 151.0, 134.8, 128.3, 124.8, 123.2, 117.7, 103.6, 103.3, 97.9, 88.1, 87.7, 81.1, 81.0, 75.2, 72.3, 52.6, 52.5, 48.5, 44.9, 44.7, 41.6, 39.3, 38.3, 37.5, 37.4, 36.4, 36.3, 34.5, 33.8, 33.3, 31.4, 30.1, 29.9, 29.6, 26.1, 25.9, 25.0, 24.9, 24.7, 24.3, 21.9, 21.5, 20.3, 20.1, 13.9, 13.6; HRMS (FAB) $C_{49}H_{71}ClN_3O_9$ [(M + H)$^+$] 계산치 880.4879, 실측치 880.4901.

<376> SS-이소부-C(O)NH-이소프로필 합성

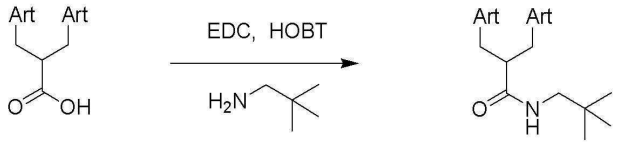


<377>

<378> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱바가 장착된 연소 건조된 20 ㎖ 회수 플라스크를 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.10 mmol)으로 채우고, 2.0 mL 새로 증류된 CH_2Cl_2에 용해시켰다. 이어서, 플라스크를 0℃로 냉각시키고, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 16 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. 이소프로필아민 (0.039 mL, 0.49 mmol, 5.0 eq)을 0℃에서 반응물에 첨가하고, 실온이 되게 하면서 철야 교반하였다. 반응을 증류수 10 ㎖로 진정시키고 이어서 염화메틸렌 (5 mL)로 분리 여과기 안으로 헹구었다. 혼합물을 염화메틸렌 (3 x

30 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 추출물을 물 (5 mL) 및 염수 용액 (5 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조, 여과하였다. 여과액을 진공 농축하여 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (아세트산에틸 중 5% 메탄올로 용리)로 정제하여, 무정형 고체인 SS-이소부-C(O)NH-이소프로필 (49 mg, 76%)을 얻었다. $[a]^{25}_D$ +100 (c 0.45, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3313, 2943, 2875, 1647, 1524, 1449, 1373, 1209, 1119, 1092, 1044, 1003, 934.4, 872.7, 827.0 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78(d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.08-4.03 (m, 3H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 3H), 2.20-1.58 (m, 12H), 1.51-1.11 (m, 22H, 1.36, 및 1.35에서 2개의 싱글렛 포함), 0.94-0.90 (m, 8H), 0.83 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.6, 103.4, 88.42, 88.21, 81.19, 81.07, 77.21, 76.78, 74.41, 52.60, 52.44, 44.96, 44.78, 44.60, 41.53, 37.39, 37.15, 36.49, 36.44, 34.50, 34.45, 33.20, 32.54, 30.14, 29.97, 26.23, 26.13, 24.76, 24.70, 24.61, 24.48, 22.80, 22.23, 20.18, 13.63, 13.07; LRMS(FAB) $C_{37}H_{59}NO_9H^+$ [M+H] 계산치 662.42, 실측치 662.42.

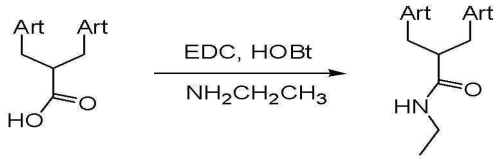
<379> SS-이소부-C(O)NH-Neop 합성



<380>

<381> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱바가 장착된 연소 건조된 20 mL 회수 플라스크를 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.10 mmol)으로 채우고, 2.0 mL 새로 증류된 CH_2Cl_2에 용해시켰다. 이어서, 상기 플라스크를 0℃로 냉각시키고, 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq) 및 히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 16 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하였다. 네오펜틸아민 (0.041 mL, 0.49 mmol, 5.0 eq)을 0℃에서 반응물에 첨가하고, 실온이 되게 하면서 철야 교반하였다. 반응을 10 mℓ 증류수로 진정시키고, 이어서 염화메틸렌 (5 mL)으로 분리 여과기 안으로 세척하였다. 혼합물을 아세트산에틸 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 한데 모은 추출액을 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4으로 건조, 여과하였다. 여과액을 진공 농축하고, 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 백색 고체인 SS-이소부-C(O)NH-Neop (52 mg, 77 %)을 얻었다. $[a]^{25}_D$ +110 (*c* 0.50, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3338, 2953, 2870, 1664, 1447, 1380, 1212, 1094, 1011, 935.8, 877.2, 751.6 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.11-6.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.07-4.04 (m,1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.93-2.95 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 6H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.55-1.18 (m, 17H, 1.39 및 1.36에서 싱글렛 포함), 0.96-0.90 (m, 17H, 0.91에서 싱글렛 포함), 0.85 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 0.82 (d, J = 7.6 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 103.5, 103.4, 88.4, 88.2, 81.19, 81.02, 76.00, 74.53, 52.58, 52.53, 50.80, 44.83, 44.67, 44.19, 37.35, 37.26, 36.52, 36.49, 34.54, 34.49, 32.43, 31.51, 30.23, 29.77, 27.40, 26.16, 26.10, 24.89, 24.74, 24.60, 24.54, 20.23, 20.19, 13.46, 13.25; HRMS(FAB) $C_{39}H_{63}NO_9H^+$ [M+H] 계산치 690.4581, 실측치 690.4595.

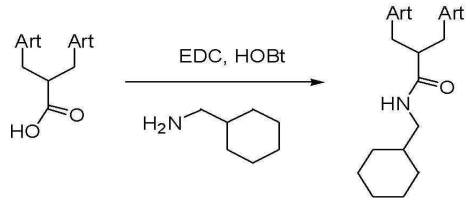
<382> AU-이소부-C(O)NHCH$_2$CH$_3$ 합성



<383>

<384> 비스-트리옥산산 (35 mg, 0.06 mmol)을 아르곤 풍선과 마그네틱바가 있는 둥근 바닥 플라스크 안에서 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 13 mg, 0.07 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 10 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, TLC가 비스-트리옥산산이 완전히 HOBt 에스테르로 전환되었음을 나타내었다. 이 시점에, 에틸 아민 (2.0 M in THF, 87 mL, 0.17 mmol)을 첨가하고, 반응을 TLC가 HOBt 에스테르가 완전히 소비되었음을 나타내는 시점인 3시간 동안 교반하였다. 반응을 농축 염화암모늄으로 진정시키고, 유기 화합물을 염화메틸렌 (1 x 10 mL)으로 추출한 후, 아세트산에틸 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조, 여과 및 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% EtOAc)으로 정제하여, 무정형 고체인 AU-이소부-C(O)$NHCH_2CH_3$ (31mg, 85%)을 얻었다. $[a]_D^{22}$ = +87 (c = 0.68, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2936(s), 2880(m), 1645(s), 1558(m), 1538(s), 1521(m), 1509(m), 1442(s), 1365(s), 1278(w), 1249(w), 1210(m), 1181(m), 1133(m), 1094(m), 1046(s), 1008(s), 940(m), 872(m), 815(w), 737(s); ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 (t, *J* = 5.6Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 5H), 1.65-1.59 (m, 3H), 1.56-1.40 (m, 5H), 1.38-1.37 (m, 1.38 및 1.37에서 싱글렛 포함, 6H), 1.35-1.18 (m, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.97-0.90 (m, 7H), 0.86-0.80 (m, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 103.5, 103.4, 88.7, 88.3, 81.3, 81.1, 76.6, 73.8, 52.6, 52.4, 44.8, 44.5, 44.5, 37.5, 37.2, 36.5, 34.6, 34.5, 33.8, 33.2, 32.7, 30.2, 30.0, 28.9, 26.2, 25.3, 24.9, 24.8, 24.7, 24.6, 20.2, 20.2, 14.5, 13.6, 13.0; HRMS (FAB) $C_{36}H_{58}NO_9$ 계산치 648.4112, 실측치 648.4123.

<385> AU-이소부-C(O)$NHCH_2$Cyc-Hex 합성



<386>

<387> 비스-트리옥산산 (35 mg, 0.06 mmol)을 아르곤 풍선과 마그네틱바가 있는 오븐 건조된 10 mℓ 둥근 바닥 플라스크에서 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 13 mg, 0.07 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 10 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, TLC가 비스-트리옥산산이 HOBt 에스테르로 전환되었음을 나타내었다. 이 시점에, 시클로헥산메틸 아민 (23 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고, TLC가 HOBt 에스테르가 완전히 소비되었음을 나타내는 시점인 3시간 동안 교반하였다. 반응을 농축 염화암모늄으로진정시키고 유기화합물을 염화메틸렌 (1 x 10 mL)에 이어 아세트산에틸 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조, 여과 및 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (30% EtOAc in Hex)로 정제하여, 무정형 고체인 AU-이소부-C(O)$NHCH_2$Cyc-Hex (39 mg, 93%)를 얻었다. $[a]_D^{22}$ = 102 (c = 1.25, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2872(s), 2880(m), 2861(m), 1654(m), 1529(m), 1452(m), 1355(m), 1268(w), 1258(w), 1230(m), 1201(m), 1191(m), 1094(m), 1075(m), 1056(s), 1017(s), 959(w), 930(m), 863(m), 824(w), 815(m), 757(s); ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.09-3.99 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.77-1.59 (m, 11H), 1.54-1.41 (m 1.38 및 1.36에서 싱글렛 포함, 6H), 1.31-1.14 (m, 8H), 0.96-0.90 (m, 9H), 0.85-0.79 (m, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$) δ 175.7, 103.44, 88.5, 88.4, 81.2, 81.1, 76.1, 74.3, 52.6, 52.5, 46.0, 45.0, 44.7, 44.1, 37.7, 37.4, 37.3, 36.5, 34.7, 34.5, 32.8, 32.6, 31.6, 31.1, 31.0, 30.2, 29.9, 26.5, 26.3, 26.2, 25.9, 25.9, 25.3, 24.9, 24.8, 24.7, 24.6, 20.2, 14.3, 13.5, 13.2; HRMS (FAB) $C_{41}H_{65}NO_9$ 계산치 716.4638, 실측치 716.4745.

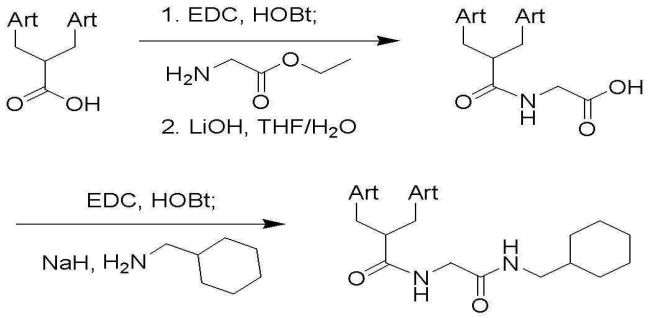
<388> LW-이소부-C(O)$NHCH_2$-아다만탄 합성



<389>

<390> 10 mL 둥근 바닥 플라스크를 CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 12 mg, 0.09 mmol), 비스-트리옥산산 (50 mg, 0.08 mmol) 및 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 62 mg, 0.32 mmol)로 채웠다. 혼합물을 TLC가 이량체 산이 HOBT 에스테르를 형성하였음을 확인하는 시점인 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 1-아다만탄-메틸아민 (0.056 mL, 0.32 mmol)을 플라스틱 시린지를 통하여 반응 혼합물에 첨가하고, 용액을 다시 3시간 교반하였다. 용액을 0.1 N 시트르산 (10 mL)으로 세척하고, 디클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (28% EtOAc in 헥산)로 정제하여, 백색 고체인 LW-이소부-C(O)$NHCH_2$-아다만탄 (0.043 g, 70%)을 얻었다. mp = 98-100℃; IR (얇은 필름) 3424, 2907, 2848, 2355, 2237, 2096, 1654, 1537, 1448, 1372 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.16 (t, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.94 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 3H), 2.15-1.18 (m, 40H, 1.40 및 1.36에서 싱글렛 포함), 0.96-0.82 (m, 16H, 0.94에서 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.85, 103.43, 103.41, 88.36, 88.25, 81.14, 81.00, 75.79, 74.45, 52.50, 52.46, 51.05, 44.74, 44.61, 43.64, 40.20, 37.30, 37.28, 36.89, 36.45, 34.47, 34.44, 33.39, 32.75, 32.09, 30.13, 29.77, 28.21, 26.13, 26.03, 24.87, 24.75, 24.56, 24.52, 20.19, 20.13, 13.43, 13.20; HRMS (FAB) m/z $C_{45}H_{70}NO_9$ $(M+H)^+$ 계산치 768.5051, 실측치 768.4960.

<391> AU-이소부-[C(O)$NHCH_2$]$_2$시클로헥스 합성



<392>

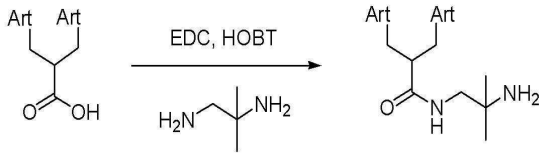
<393> 비스-트리옥산산 (40 mg, 0.07 mmol)을 아르곤 풍선 및 마그네틱바가 있는 오븐 건조된 10 ㎖ 둥근 바닥 플라스크 안에서 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 19 mg, 0.10 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 13 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, TLC가 비스-트리옥산산이 HOBt 에스테르로 완전히 전환되었음을 나타내었다. 이 시점에, 글리신 에틸 에스테르 염화수소화물 (14 mg, 0.10 mmol) 및 트리에틸아민 (20 mg, 0.02 mmol)을 10 ㎖ 배형 플라스크 안에서 CH_2Cl_2 (1 mL)에 용해시켰다. 30분 교반 후, 용액을 캐뉼러를 통하여 반응 혼합물에 첨가하였다. 16시간 후, 반응을 농축 염화암모늄으로 진정시키고, 유기 화합물을 염화메틸렌 (1 x 10 mL)에 이어서 아세트산에틸 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조, 여과, 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc in Hex)로 정제하여 정제 전의 아미드 에스테르를 얻었다.

<394> 정제 전의 아미드 에스테르를 아르곤 풍선 및 마그네틱바가 있는 25 ㎖ 둥근 바닥 플라스크 안에서 H_2O (4.3 mL) 및 THF (2 mL)에 용해시켰다. 수산화리튬 ($LiOH^{\cdot}H_2O$, 55 mg, 1.30 mmol)을 첨가하고, 출발 물질이 남아있지 않는 시점인 16시간 동안 반응을 교반하였다. 반응을 농축 염화암모늄으로 진정시키고, 유기 화합물을 아세트산

에틸 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 80% EtOAc)로 정제하여, 깨끗한 오일인 정제 전 아미드산 (43 mg, 0.06 mmol)을 2단계에 걸친 수율 87%로 얻었다.

<395> 상기 산 (36 mg, 0.05 mmol)을 아르곤 풍선과 마그네틱 바가 있는 오븐 건조된 10 mℓ 둥근 바닥 플라스크 안에서 CH_2Cl_2 (1.5 mL)에 용해시켰다. 1-(3-(디메틸아미노)프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 12 mg, 0.06 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 9 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, TLC가 상기 산이 HOBt 에스테르로 완전히 전환되었음을 나타내었다. 이 시점에, 시클로헥산메틸 아민 (18 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고, 반응을 TLC가 HOBt 에스테르의 완전한 소비를 나타내는 시점인 3시간 동안 교반하였다. 반응을 농축 염화암모늄으로 진정시키고, 유기 화합물을 염화메틸렌 (1 x 10 mL)에 이어서 아세트산에틸 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조, 여과 및 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 70% EtOAc)로 정제하여, 백색 무정형 고체인 AU-이소부-$[C(O)NHCH_2]_2$Cyclohex (22 mg, 0.030 mmol, 52%)을 얻었다. $[a]_D^{21}$ = 84.7 (c = 1.25, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3517(w), 3401(m), 3305(m), 3102(w), 2919(s), 2880(m), 2851(m), 1645(s), 1529(m), 1452(m), 1384(m), 1345(w), 1268(w), 1278(w), 1239(m), 1210(m), 1191(m), 1123(m), 1094(m), 1046(s), 1008(s), 950(w), 930(w), 872(m), 843(w), 824(w), 737(s), 660(m); ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.97-6.94 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.23-4.03 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.60-2.76 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 4H), 1.91-1.76 (m, 5H), 1.74-1.67 (m, 5H), 1.63-1.55 (m, 5H), 1.52-1.43 (m, 3H), 1.43-1.33 (m 1.40 및 1.36에서 싱글렛 포함, 8H), 1.31-1.12 (m, 7H), 0.99-0.95 (m, 8H), 0.89-0.84 (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 176.6, 169.9, 103.5, 103.3, 88.8, 88.7, 81.2, 81.1, 76.0, 73.1, 52.4, 52.3, 45.6, 44.5, 44.4, 44.1, 44.0, 37.7, 37.5, 37.3, 36.5, 34.4, 33.5, 33.1, 31.6, 30.8, 30.7, 30.3, 29.8, 26.5, 26.1, 26.0, 25.9, 25.9, 25.0, 24.8, 24.7, 24.6, 22.7, 20.2, 20.1, 13.2, 12.9; HRMS (FAB) $C_{43}H_{69}N_2O_{10}$ 계산치 773.4952, 실측치 773.4956.

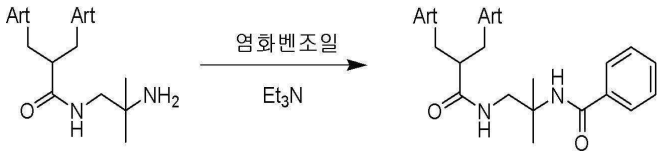
<396> JGD이소부C(O)NHCH2CMe2NH2 합성



<397>

<398> 비스-트리옥산산 (100 mg, 0.16 mmol)을 연소 건조된 25 mℓ 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 격막으로 봉합한 후 아르곤으로 채웠다. 디클로로메탄 (10 mL)을 플라스크에 첨가하고, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸렌카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 128 mg, 0.64 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수소화물 (HOBt, 29 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 교반하였다. 이어서, 1,2-디아미노-2-메틸프로판 (0.70 mL, 0.64 mmol)을 첨가하고, 반응물이 신속하게 혼탁해졌다. 반응을 철야 교반하였다. 이어서, 반응을 0.1 N 시트르산 (10 mL)을 첨가하여 진정시키고, 수층을 디클로로메탄 (3 x 50 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기 화합물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 92:1.4:7.6 = 디클로로메탄:NH_4OH:메탄올)로 정제하여, 무정형 고체인 JGD이소부C(O)NHCH2CMe2NH2를 얻었다 (100 mg, 90%): IR (얇은 필름) 3583, 2955, 1673, 1656, 1055 cm^{-1}; ^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.75 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.83-3.79 (q, J = 3.6 Hz, 1H), 2.98-2.96 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56-2.45 (m, 3H), 2.19-1.49 (m, 15H), 1.46-1.02 (m, 18H), 0.97-0.74 (m, 20H); ^{13}C NMR (DMSO, 75 MHz): 178.9, 105.0, 104.7, 89.9, 89.8, 77.1, 76.2, 54.1, 54.0, 52.4, 51.4, 46.2, 45.1, 38.5, 38.3, 37.5, 35.8, 33.7, 33.0, 31.6, 31.3, 30.7, 30.5, 30.2, 27.8, 27.5, 26.4, 26.3, 25.9, 25.8, 20.7, 13.8; HRMS $C_{38}H_{63}N_2O_9^+$ 계산치 691.4534, 실측치 691.4558.

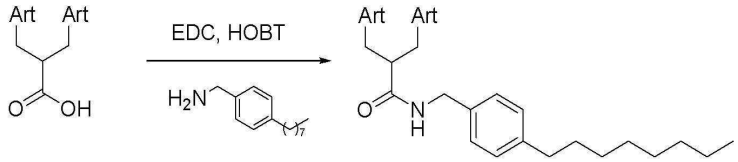
<399> JGD이소부C(O)NHCH2CMe2NHC(O)Ph 합성



<400>

<401> JGD이소부C(O)NHCH2CMe2NH2 (21 mg, 0.03 mmol)를 교반 막대와 함께 50 mL 둥근 바닥 플라스크 안에 넣었다. 디클로로메탄 (10 mL)을 플라스크 안에 첨가하고, 트리에틸아민 (30 ㎕, 0.20 mmol) 및 염화벤조일 (15 ㎕, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 20시간 교반 후, 포화 중탄산 나트륨으로 진정시키고, 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 추출물을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 그래디언트 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 1:1 내지 5:1 에테르:석유 에테르)로 정제하여 무정형 고체인 JGD 이소부C(O)NHCH2CMe2NHC(O)Ph (22 mg, 100%)를 얻었다. IR (얇은 필름) 2923, 1666, 1644, 1380, 1094 cm^{-1}; ^{1}HNMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 6.73-6.69 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 3H), 2.39-0.62 (m, 51H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 178.6, 166.6, 135.2, 130.8, 128.3, 127.1, 103.5, 103.3, 88.6, 81.1, 81.0, 76.6, 75.9, 73.9, 55.9, 52.4, 52.3, 52.3, 44.5, 44.4, 37.4, 37.1, 36.5, 34.5, 33.3, 32.9, 30.3, 30.2, 29.8, 29.7, 26.2, 26.1, 24.6, 24.3, 24.0, 23.4, 20.2, 20.2, 13.3; HRMS (FAB) $C_{45}H_{67}N_2O_{10}^{+}$ 계산치 795.4796, 실측치 795.4814.

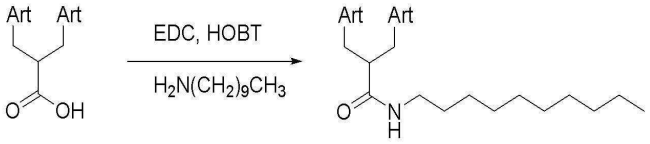
<402> WM-이소부-C(O)NHCH$_2$Ph-Oct 합성



<403>

<404> 오븐 건조된 15 mL 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산산 (0.050 g, 0.08 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 (EDC, 0.062 g, 0.32 mmol), *N*-히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 0.012 g, 0.09 mmol)로 채우고, 6 mL의 무수 CH_2Cl_2에 용해시켰다. 이 용액을 2시간 교반하고, THF 1 ㎖ 중의 *p*-옥틸벤질 아민 (0.071 g, 0.32 mmol)을 2분에 걸쳐 적가하였다. 18시간 교반 후, 반응물을 H_2O (5 mL)를 서서히 적가하여 진정시켰다. 플라스크의 내용물을 에테르 (2 x 25 mL)로 추출하고, $NaHCO_3$의 포화 수용액 및 H_2O로 세척한 후, $MgSO_4$으로 건조하고 진공 농축하였다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% 아세트산에틸)로 정제하여, 무정형 고체인 C(O)NHCH$_2$Ph-Oct (0.065 g, 98%)를 얻었다. $[\text{ㅁ}]_D^{23}$ = 108 (c = 1.65, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2925, 2854, 1655, 1514, 1452, 1376, 1052, 754 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.22 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.13-4.05 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 3H), 2.35-1.15 (m, 38H), 0.96-0.81 (m, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.6, 141.8, 135.5, 128.4, 128.1, 103.4, 103.3, 88.5, 88.3, 81.1, 80.9, 76.3, 73.9, 52.5, 52.3, 44.7, 44.5, 44.3, 43.8, 37.4, 37.1, 36.5, 35.6, 34.6, 34.5, 34.4, 32.9, 32.8, 31.8, 31.5, 30.1, 29.9, 29.4, 29.23, 29.20, 26.2, 25.9, 25.2, 24.8, 24.7, 24.6, 24.5, 22.6, 20.6, 20.18, 20.16, 14.1; HRMS (FAB) $C_{49}H_{76}NO_9^{+}$ 계산치 822.5520, 실측치 822.5512.

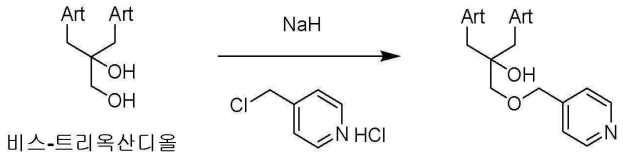
<405> WM-이소부-C(O)NHDec 합성



<406>

<407> 오븐에서 건조된 15 mL 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산산 (0.080 g, 0.13 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카보디이미드 (EDC, 0.099 g, 0.52 mmol), *N*-히드록시벤조트리아졸 (HOBT, 0.019 g, 0.14 mmol)로 채우고, 무수 CH_2Cl_2 6 mL에 용해시켰다. 이 용액을 2시간 교반하고, 데실아민 (0.081 g, 0.52 mmol)을 약 2분에 걸쳐 적가하였다. 18시간 교반 후, 반응을 H_2O (5 mL)를 천천히 적가하여 안정시켰다. 플라스크의 내용물을 에테르 (2 x 25 mL)로 추출하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 H_2O으로 세척하고, $MgSO_4$으로 건조 및 진공 농축하였다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% 아세트산에틸)로 정제하여, 무정형 고체인 WM-이소부-C(O)NHDec (0.096 g, 98%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$ = 88 (c = 4.8, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2925, 2854, 1727, 1658, 1532, 1454, 1376 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ5.87 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.46-2.45 (m, 1H), 2.34-1.16 (m, 45H), 0.94-0.79 (m, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 103.3, 103.2, 88.5, 88.2, 81.1, 80.9, 76.3, 73.9, 65.7, 52.5, 52.3, 44.6, 44.5, 44.4, 39.7, 37.3, 37.1, 36.4, 34.4, 32.8, 32.6, 31.8, 30.1, 29.9, 29.5, 29.24, 29.20, 29.16, 27.0, 26.1, 24.8, 24.6, 24.6, 24.4, 22.6, 20.1, 15.2, 14.0, 13.5, 12.9; HRMS (FAB, M+1) $C_{44}H_{74}NO_9$ 계산치 760.53636, 실측치 760.53845.

<408> WC-이소부디올-OCH_2Pyr 합성



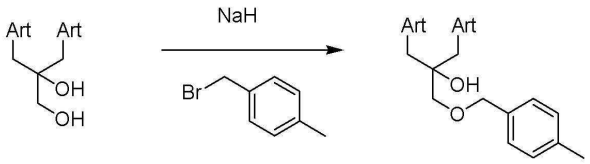
비스-트리옥산디올

<409>

<410> 0℃에서 4-피콜리클로라이드 염화수소화물 (85 mg, 0.52 mmol)의 DMF (3 mL) 용액에 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일에 분산, 104 mg, 2.60 mmol)을 첨가하고, 이 이종 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 이 혼합물에 비스-트리옥산디올 (162 mg, 0.26 mmol)의 DMF (2 mL) 용액을 적가하였다. 실온으로 데우고 5시간 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 물 (0.5 mL) 및 NH_4Cl 포화수용액 (2 mL)로 진정시켰다. 에테르 (3 mL)를 첨가하고 층을 분리하였다. 수층을 에테르 (5 x 2 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 $CuSO_4$ 포화 수용액 (1 x 1 mL)으로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 정제 전의 오일을 실리카겔 상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 2:1로 용리)로 정제하는데, 이는 사용 전에 헥산 중의 Et_3N (겔 100 mℓ당 1 mℓ)로 처리한 것이다. 백색 고체인 WC-이소부디올-OCH_2Pyr (135 mg, 73%)를 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +37 (c 0.34, $CHCl_3$); mp 85-86 ℃; IR (얇은 필름) 3500, 2924, 1716, 1102, 1053, 1011; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.02 (bs, 1H), 3.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.66 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.58 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.29 (m, 2H), 2.03-1.73 (m, 9H), 1.68-1.53 (m, 5H), 1.40-1.18 (m, 14H 1.38 및 1.32에서 s 포함), 0.97-0.82 (m, 14H *J* = 5.2 Hz인 0.94, *J* = 7.6 Hz인 0.87 및 *J* = 7.6 Hz인 0.85에서 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 149.1, 148.8, 122.2, 103.1, 102.9, 89.4, 88.7, 81.1, 74.3, 73.9, 71.4, 71.1, 70.9, 52.3, 52.0, 44.3, 43.8, 37.4, 37.4, 36.5, 36.5, 36.2, 35.1, 34.4, 34.3, 30.8, 30.7, 26.1, 26.0, 24.8, 24.7, 24.7, 24.7, 20.1, 20.0, 13.1, 12,7; HRMS (FAB) $C_{40}H_{60}NO_{10}$ [(M + H)$^+$] 계산치 714.4217, 실측치 714.4199; $C_{40}H_{59}NO_{10}$ C 분석 계산치 67.30, H, 8.33, N,

1.96, 실측치 C, 67.16, H 8.42, N, 1.92.

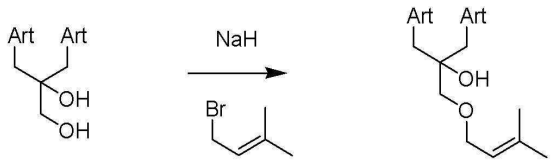
<411> WC-이소부디올- OCH_2Tol 합성



<412>

<413> 0℃에서 비스-트리옥산디올 (98 mg, 0.16 mmol)의 THF (1 mL) 용액에 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일에 분산, 16 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 0℃에서 상기 이종 혼합물에 4-메틸브롬화벤질 (35 mg, 0.19 mmol)의 THF (1 mL) 용액을 적가하였다. 반응물을 실온으로 데우고 16시간 교반하였다. 물 (1 mL)로 진정시키고 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (3 x 2 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:5로 용리)로 정제하여, 무색 오일인 WC-이소부디올-OCH_2Tol (107 mg, 93%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +67 (c 0.34, $CHCl_3$), IR (neat) 3504, 2953, 2848, 1740, 1129 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.70 (dq, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (dq, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.38-2.28 (m, 5H 2.33에서 s 포함), 2.04-1.84 (m, 6H), 1.81-1.73 (m, 3H), 1.65-1.52 (m, 5H), 1.48-1.17 (m, 15H 1.41 및 1.37에서 s 포함), 0.98-0.82 (m, 14H *J* = 4.0, 6.0 Hz인 0.93에서 dd 및 *J* = 7.6 Hz인 0.86에서 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ136.9, 135.9, 128.8, 128.1, 103.2, 103.1, 99.1, 89.1, 88.6, 81.2, 81.1, 74.0, 73.9, 73.0, 71.7, 71.4, 52.4, 52.2, 44.6, 44.2, 37.3, 36.6, 35.9, 35.0, 34.5, 34.4, 30.7, 30.7, 26.2, 26.0, 24.8, 24.7, 21.2, 21.0, 20.2, 20.1, 14.2, 13.3, 13.0; HRMS (FAB) $C_{42}H_{63}O_{10}$ $[(M + H)^+]$ 계산치 727.4421, 실측치 727.4412.

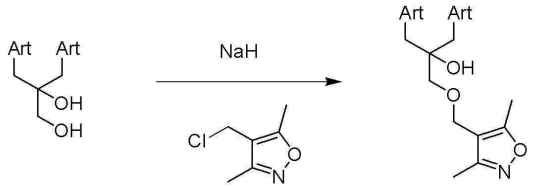
<414> WC- 이소부디올-O프레닐



<415>

<416> -5℃에서 비스-트리옥산디올 (92 mg, 0.15 mmol)의 THF (1 mL) 용액에 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일에 분산, 30 mg, 0.74 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 0℃에서 이종 혼합물에 3,3-디메틸알릴 브롬화물 (26 ㎕, 0.22 mmol) 및 DMSO (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 데우고 1시간 교반하였다. 에테르 (3 mL)로 희석하고, 물 (2 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하여, 수층을 에테르 (3 X 2 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 조성생물을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:5로 용리)로 정제하여 무색 오일인 WC-이소부디올-O프레닐 (98 mg, 96%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +64.9 (c 1.14, $CHCl_3$), IR (neat) 3505, 2922, 1452, 1377, 1091, 1052, 1010, 754 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ5.38 (s, 1H), 5.36 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.69 (dq, *J* = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.04-1.18 (m, 37H 1.72, 1.66, 1.40 및 1.39에서 s 포함), 0.98-0.84 (m, 14H 0.95 및 0.94에서 s 및 *J* = 7.2 Hz인 0.86, *J* = 7.6 Hz인 0.84에서 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.9, 121.9, 103.1, 103.0, 98.2, 89.1, 88.6, 81.2, 81.1, 73.9, 71.6, 71.4, 67.6, 52.5, 52.2, 44.6, 44.2, 37.4, 37.4, 36.6, 35.8, 35.1, 34.5, 34.5, 30.8, 30.7, 26.1, 26.0, 25.8, 24.8, 24.7, 24.7, 24.7, 20.2, 20.2, 18.0, 13.2, 13.0; HRMS (FAB) $C_{39}H_{63}O_{10}$ $[(M + H)^+]$ 계산치 691.4421, 실측치 691.4441.

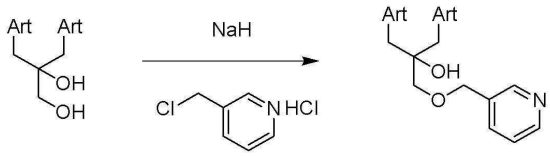
<417> WC-이소부디올-OCH_2-Me_2이속사즈 합성



<418>

<419> 0℃에서 비스-트리옥산디올 (88 mg, 0.14 mmol)의 THF (1 mL) 용액에 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일에 분산, 28 mg, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 0℃에서 이종 혼합물에 테트라부틸암모늄 요오드화물 (5.2 mg, 0.014 mmol), 4-클로로메틸-3,5-디메틸이속사졸 (21 ㎕, 0.17 mmol) 및 DMSO (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 데우고 30분간 교반하였다. 에테르 (3 mL)로 희석하고, 물 (2 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하여 수층을 에테르 (3 X 2 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:3로 용리)로 정제하여, 무색 오일인 WC-이소부디올-OCH_2-Me_2이속사즈 (101 mg, 98%)를 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +46 (c 0.91, $CHCl_3$), IR (neat) 3504, 2923, 1454, 1377, 1094, 1010, 754 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.31 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.56 (dd, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.70 (dq, *J* = 14.4, 7.2, Hz, 1H), 2.62 (dq, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.03-1.18 (m, 29H 1.39 및 1.34에서 s 포함), 0.98-0.82 (m, 14H 0.86 및 0.84에서 s 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.2, 160.2, 111.6, 103.2, 102.7, 100.8, 98.2, 89.7, 88.6, 81.1, 73.4, 71.1, 70.3, 61.5, 52.4, 51.9, 44.6, 43.6, 37.5, 37.4, 36.9, 36.6, 36.6, 35.2, 34.5, 34.3, 30.9, 30.6, 26.1, 25.9, 24.8, 24.7, 24.6, 20.2, 20.0, 13.3, 12.4, 10.9, 10.0; HRMS (FAB) $C_{40}H_{62}NO_{11}$ [(M + H)$^+$] 계산치 732.4323, 실측치 732.4332.

<420> WC-이소부디올-OCH_2-3-Pyr 합성



<421>

<422> 0℃에서 3-피콜리클로라이드 염화수소화물 (55 mg, 0.33 mmol)의 THF (2 mL) 용액에 수소화나트륨 (60% 미네랄 오일에 분산, 67 mg, 1.7 mmol)을 첨가하고, 이종 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 혼합물에 비스-트리옥산디올 (104 mg, 0.17 mmol)의 THF (1 mL) 용액을 적가하였다. 실온으로 데우고 12시간 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 에테르 (3 mL)로 희석한 후, 물 (0.5 mL) 및 NH_4Cl 포화 수용액 (3 mL)으로 진정시켰다. EtOAc (3 mL)를 첨가하고 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (5 > 3 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 $CuSO_4$ 포화수용액 (1 X 1 mL)으로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 정제 전 오일을 실리카겔 상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:1으로 용리)로 정제하는데, 이는 사용 전에 헥산 중 Et_3N (겔 100 ㎖당 1 ㎖)로 처리한 것이다. 무색 오일인 WC-이소부디올-OCH_2-3-Pyr (107 mg, 90%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +41 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (neat) 2922, 1377, 1093, 1010, 753; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.70 (dq, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.58 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.95-1.16 (m, 26H 1.40 및 1.36에서 s 포함), 0.98-0.83 (m, 14H 0.94 및 0.92에서 s, 및 *J* = 3.6 Hz인 0.87 *J* = 4.0 Hz인 0.85에서 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 148.0, 147.3, 136.9, 135.2, 123.7, 103.2, 103.0, 101.8, 89.4, 88.7, 81.1, 74.1, 73.8, 71.2,

71.0, 70.3, 52.3, 52.1, 44.4, 43.9, 37.4, 37.4, 36.6, 36.6, 36.2, 35.1, 34.4, 34.3, 30.8, 30.7, 26.1, 26.0, 24.8, 24.7, 24.7, 20.2, 20.1, 13.1, 12.8; HRMS (FAB) $C_{40}H_{60}NO_{10}$ [(M + H)$^+$] 계산치 714.4217, 실측치 714.4231.

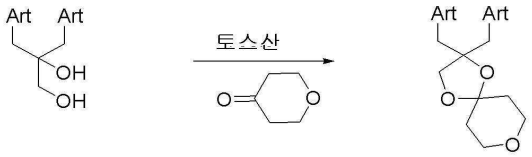
<423> LW-이소부디올-케탈-시클로헥스



<424>

<425> *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (3 mg, 0.02 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL) 시클로헥사논 (0.020 mL, 0.16 mmol) 및 비스-트리옥산디올 (50 mg, 0.08 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 실온에서 철야 교반하면서, 과정을 TLC로 모니터하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (5 mL), 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조및 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 14% EtOAc) 로 정제하여 백색 고체인 LW-이소부디올-케탈-시클로헥스 (0.039 g, 70%)를 얻었다. mp = 113-115 ℃; IR (얇은 필름) 2937, 2874, 1449, 1376, 1103, 1054 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 3H), 2.09-1.17 (m, 35H, 1.38 및 1.35에서 싱글렛 포함), 0.94-0.82 (m, 16H, 0.92에서 더블렛 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.52, 103.44, 103.18, 88.05, 82.41, 81.14, 81.11, 77.23, 73.41, 72.94, 72.17, 52.61, 52.55, 44.96, 44.90, 37.55, 37.18, 37.07, 36.71, 36.47, 36.00, 35.04, 34.59, 34.50, 30.91, 30.65, 29.71, 26.21, 26.18, 25.21, 24.58, 24.51, 24.34, 24.00, 23.80, 20.29, 20.27, 13.91, 13.85; HRMS (FAB) m/z $C_{40}H_{63}O_{10}$ (M+H)$^+$ 계산치 703.4421, 실측치 703.4415.

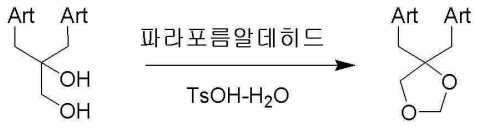
<426> LW-이소부디올-케탈-4THP 합성



<427>

<428> *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (3 mg, 0.2 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL) 중의 테트라히드로-4H-피란-4-온 (0.015 mL, 0.16 mmol) 및 비스-트리옥산디올 (50 mg, 0.08 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 실온에서 철야 교반하면서 과정을 TLC로 모니터하였다. 상기 용액을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (5 ㎖), 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조 및 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 33% EtOAc in hexane)으로 정제하여 백색 고체인 LW-이소부디올-케탈-4THP (0.030 g, 54%)을 얻었다. mp = 87-89 ℃; IR (얇은 필름) 2953, 2873, 1712, 1453, 1376 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 4H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.37-2.27 (m, 3H), 2.04-1.16 (m, 29H, 1.38 및 1.36에서 싱글렛 포함), 0.94-0.81 (m, 16H, 0.93에서 더블렛 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 106.18, 103.14, 102.82, 88.21, 87.93, 82.72, 80.86, 80.84, 72.63, 72.53, 71.16, 65.76, 65.71, 52.25, 52.13, 44.58, 44.31, 37.93, 37.03, 36.94, 36.72, 36.68, 36.44, 36.40, 34.56, 34.28, 34.19, 30.65, 30.42, 25.90, 25.86, 24.35, 24.14, 20.01, 19.95, 13.49, 13.28; HRMS (FAB) *m/z* $C_{39}H_{61}O_{11}$ (M+H)$^+$ 계산치 705.4214, 실측치 705.4214; HPLC [페노메넥스 준예비 실리카겔 컬럼 (1 x 25 cm), 헥산 중 30% EtOAc, 2 mL/min, 270 nm, t_R = 20.5 min].

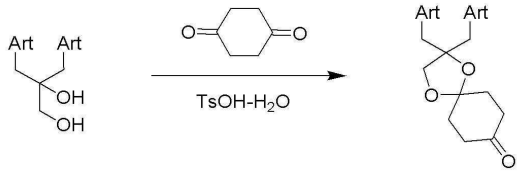
<429> LH-이소부디올-아세탈-포름 합성



<430>

<431> 비스-트리오잔디올 (50 mg, 0.08 mmol)의 CH_2Cl_2 (2 mL) 용액에 파라포름알데히드 (5 mg, 0.16 mmol) 및 *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (TsOH-H_2O, 3 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 12시간 교반하였다. 반응을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (5 mL)로 진정시키고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조 및 진공 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 25% EtOAc 용리)로 정제하여, 무정형 고체인 LH-이소부디올-아세탈-포름 (38 mg, 72%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ5.37 (s, 1H), 5.34 (s, 1H) 4.99 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.47 (q, *J* = 6.0, 8.0, 15.6 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 6.0, 8.0, 15.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 1 H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.02-1.96 (m, 3 H), 1.90-1.71 (m, 7H), 1.65-1.17 (m, 21H *J* = 5.2 Hz인 1.35에서 d, 1.23에서 s 포함), 0.97-0.83 (m, 14H *J* = 1.6, 6.0 Hz인 0.91에서 dd 포함); ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 103.2, 103.1, 94.6, 88.5, 82.2, 81.09, 81.07, 73.4, 72.2, 71.3, 52.4, 52.3, 44.6, 44.5, 37.3, 37.2, 36.7, 36.6, 35.4, 34.5, 34.4, 33.8, 30.7, 30.6, 26.1, 26.09, 24.6, 24.56, 24.53, 24.4, 20.2, 20.1, 13.4, 13.2; HRMS (FAB) $C_{35}H_{54}O_{10}$ [$(M+H)^+$] 계산치 634.3795, 실측치 634.3765.

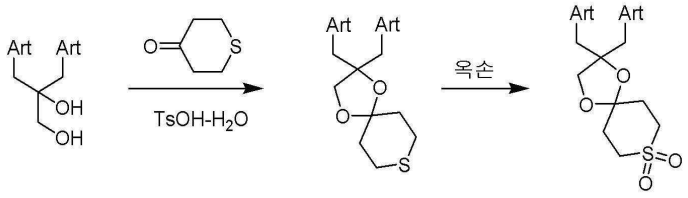
<432> LH-이소부디올-케탈-4-온 합성



<433>

<434> 비스-트리옥산디올 (50 mg, 0.08 mmol)의 CH_2Cl_2 (3 mL) 용액에 1,4-시클로헥탄디온 (90 mg, 0.80 mmol) 및 *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (TsOH-H_2O, 3 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 교반하였다. 반응을 $NaHCO_3$ (5 mL) 포화 수용액으로 진정시키고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후 진공 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 25% EtOAc 용리)로 정제하여, 백색 고체인 LH-이소부디올-케탈-4-온 (45 mg, 78%)을 얻었다. [α]$_D^{21}$ = + 70 (c = 0.75, $CHCl_3$); mp 104-106 ℃; IR (얇은 필름) 2938,2880, 2359, 2320, 1712, 1635, 1587, 1558, 1442, 1374, 1316, 1249, 1220, 1181, 1114, 1046, 1008, 959, 921, 872, 834, 747; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.60 (q, *J* = 6.0, 8.2, 16.4 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H) 4.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.75 (sextet, *J* = 7.2 Hz, 1 H) 2.68-2.55 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 2 H), 2.36-2.22 (m, 3H), 2.11-1.69 (m, 15 H), 1.70-1.16 (m, 22H 1.41에서 s 및 *J* = 10.0 Hz인 1.35에서 d 포함), 0.92-0.80 (m, 14 H *J* = 6.0 Hz인 0.93에서 d 포함); ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 210.8, 107.2, 103.3, 102.8, 88.8, 88.21, 83.4, 81.1, 81.0, 73.3, 72.6, 70.8, 52.4, 52.2, 44.7, 44.2, 38.22, 38.2, 37.3, 37.2, 37.1, 36.59, 36.55, 35.9, 34.7, 34.5, 34.4, 34.3, 30.9, 30.7, 30.3, 26.1, 26.0, 24.6, 24.59, 24.4, 20.2, 13.4, 13.2, 11.1; HRMS (FAB) $C_{40}H_{61}O_{11}$ [$(M+H)^+$] 계산치 717.4214, 실측치 717.4181.

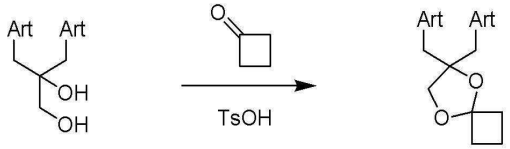
<435> LH-이소부디올-케탈-4-SO_2-피란 합성



<436>

<437> 비스트리옥산디올 (50 mg, 0.08 mmol)의 CH_2Cl_2 (1 mL) 용액에 테트라히드로티오피란-4-온 (18 mg, 0.16 mmol) 및 *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (TsOH-H_2O, 3 mg, 0.02 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 12시간 교반하였다. 반응을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (3 mL)으로 진정시키고, 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 25% EtOAc로 용리)로 정제하여 중간 생성물을 얻었다. H_2O (2 mL) 중의 옥손 혼합물 (410 mg, 0.69 mmol)에 MeOH (4 mL) 중의 중간 생성물 (49 mg, 0.07 mmol)을 배관 삽입하였다. 반응을 실온에서 15시간 교반하였다. 반응물을 여과하고 수용액을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$으로 건조 및 진공 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체인 LH-이소부디올-케탈-4-SO_2-피란 (46 mg, 88%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +62 (c = 0.34, $CHCl_3$); m.p. 138-140 ℃; IR (얇은 필름) 2938, 2880, 2851, 2465, 2224, 1712, 1587, 1558, 1452, 1374. 1326, 1287, 1249, 1220, 1191, 1104, 1056, 1017, 940, 901, 882, 747, 660 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.29 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.59-4.54 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.4, 13 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.73 (sextet, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.48 (sextet, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 2.36-2.24 (m, 5 H), 2.08-1.95 (m, 5 H 2.05에서 s 포함), 1.91-1.69 (m, 7 H), 1.65-1.09 (m, 18H *J* = 6.4 Hz에서 1.32 포함), 0.92-0.80 (m, 14 H *J* = 7.6, 11.6 Hz인 0.82에서 dd 포함); ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 104.8, 103.1, 102.3, 89.3, 88.0, 83.7, 80.8, 80.7, 73.3, 71.9, 68.9, 51.9, 51.6, 49.0, 48.7, 44.3, 43.3, 37.2, 37.14, 37.10, 36.2, 36.1, 34.2, 34.1, 33.9, 33.8, 33.6,30.6, 30.4, 25.7, 25.6, 24.5, 24.4, 24.3, 24.1, 19.9, 19.7, 13.1, 12.2; HRMS (FAB) $C_{39}H_{61}O_{12}S$ $[(M+H)^+]$ 계산치 753.3883, 실측치 753.3875.

<438> WC-이소부디올-케탈-CB 합성



<439>

<440> 비스트리옥산디올 (70 mg, 0.11 mmol)의 CH_2Cl_2 (1 mL) 용액에 시클로부타논 (100 μℓ, 1.30 mmol) 및 *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (TsOH, 2 mg)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 48시간 교반하였다. 농축하고, 실리카겔상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc:헥산 = 1:10으로 용리)로 정제하여, 무정형 고체인 WC-이소부디올-케탈-CB (73 mg, 96 %)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.52 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.63-2.27 (m, 6H), 2.13 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.85-0.55 (m, 42H 1.40 및 0.75에서 s 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 109.7, 103.2, 102.9, 101.1, 89.2, 89.2, 83.6, 81.0, 80.9, 73.0, 72.0, 71.3, 52.7, 52.6, 45.1, 44.8, 38.0, 37.9, 37.5, 37.4, 37.3, 37.1, 35.5, 34.8, 34.7, 31.2, 26.3, 25.2, 24.8, 24.8, 20.3, 20.2, 13.5, 13.2, 12.1; HRMS (FAB) $C_{38}H_{59}O_{10}$ $[(M + H)^+]$ 계산치 675.4108, 실측치 675.4084.

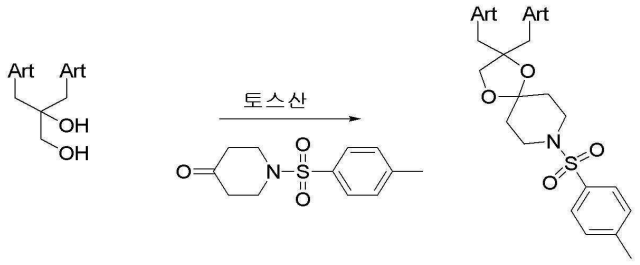
<441> LW-이소부디올-케탈-아담 합성



<442>

<443> *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (1 mg)을 비스-트리옥산디올 (20 mg, 0.03 mmol) 및 2-아다만타논 (20 mg, 0.13 mmol)의 디클로로메탄 (1 mL) 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 철야 교반하고, 과정을 TLC로 모니터하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (5 mL), 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 여과 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 13% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체인 LW-이소부디올-케탈-아담 (11 mg, 44%)을 얻었다. mp = 160-162℃; IR (얇은 필름) 2934, 2855, 1451, 1376, 1222, 1122, 1054, 1012 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.39 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 3H), 2.09-1.18 (m, 39H, 1.39 및 1.37에서 s 포함), 0.95-0.83 (m, 16H, 0.94에서 더블렛 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 111.82, 103.32, 103.12, 88.02, 82.40, 81.07, 81.05, 73.31, 72.66, 72.31, 52.58, 52.52, 44.94, 44.91, 38.96, 37.19, 37.11, 36.74, 36.69, 34.93, 34.86, 34.60, 34.46, 34.28, 31.51, 30.95, 30.62, 27.03, 26.75, 26.14, 26.12, 25.21, 24.52, 24.46, 24.23, 22.57, 20.22, 20.16, 14.03, 13.81, 13.73; HRMS (FAB) m/z $C_{44}H_{67}O_{10}$ $(M+H)^+$ 계산치 755.4734, 실측치 755.4718.

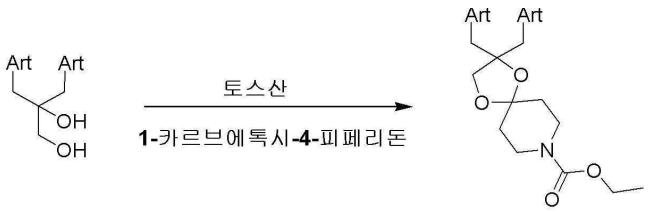
<444> LW-이소부디올-케탈-피프SO_2Tol 합성



<445>

<446> *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (2 mg, 0.01 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL) 중의 1-(톨룬-4-술포닐)-피페리딘-4-온 (24 mg, 0.10 mmol) 및 비스-트리옥산디올 (30 mg, 0.05 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 철야 교반하면서 TLC로 과정을 모니터하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (5 mL), 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, $MgSO_4$으로 건조, 여과 및 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 33% EtOAc)로 정제하여 백색 고체인 LW-이소부디올-케탈-피프SO_2Tol (35 mg, 83%)을 얻었다. mp = 122-124℃; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34-2.18 (m, 3H), 1.97-1.07 (m, 29H, 1.35 및 1.28에서 s 포함), 0.93-0.78 (m, 16H, 0.92에서 더블렛 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 143.34, 133.36, 129.68, 127.47, 106.14, 103.23, 102.89, 88.37, 88.08, 83.22, 80.98, 80.92, 72.80, 72.47, 71.09, 52.29, 52.20, 44.59, 44.33, 37.17, 37.08, 36.51, 36.39, 35.23, 34.58, 34.36, 34.27, 30.74, 30.54, 25.98, 25.88, 24.47, 24.28, 22.22, 21.45, 20.11, 20.05, 13.95, 13.47, 13.34; HRMS (FAB) m/z $C_{46}H_{68}NO_{12}S$ $(M+H)^+$ 계산치 858.4462, 실측치 858.4428.

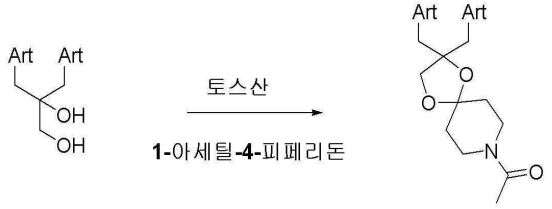
<447> LW-이소부디올-케탈-피프C(O)OEt 합성



<448>

<449> *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (1 mg)을 디클로로메탄 (1 mL) 중 1-카르브에톡시-4-피페리돈 (10 ㎕, 0.06 mmol) 및 비스-트리옥산디올 (20 mg, 0.03 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 철야 교반하면서 TLC로 과정을 모니터하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (5 mL), 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조, 여과 및 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 29% EtOAc)로 정제하여 백색 고체인 LW-이소부디올-케탈-피프C(O)OEt (17 mg, 67%)을 얻었다. mp = 83-85℃; IR (얇은 필름) 2927, 2875, 1697, 1435, 1378, 1350, 1279, 1240, 1112, 1055, 1011 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.04-1.14 (m, 34H, 1.39 및 1.36에서 싱글렛 포함), 0.95-0.84 (m, 16H, 0.94에서 더블렛 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.40, 107.22, 103.36, 103.01, 88.52, 88.21, 83.09, 81.08, 81.05, 77.20, 72.75, 71.26, 61.25, 52.46, 52.31, 44.78, 44.47, 41.79, 37.28, 37.20, 36.97, 36.65, 36.62, 35.68, 34.50, 34.39, 30.89, 30.65, 29.67, 26.12, 26.08, 24.60, 24.38, 20.24, 20.16, 14.66, 14.17, 13.68, 13.44; HRMS (FAB) m/z $C_{42}H_{66}NO_{12}$ $(M+H)^+$ 계산치 776.4585, 실측치 776.4597.

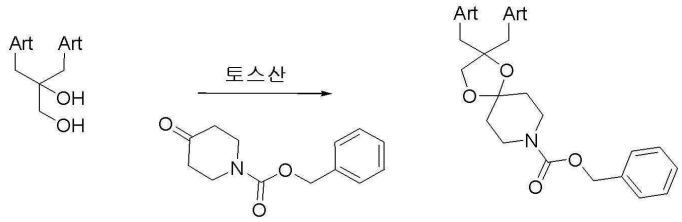
<450> LW-이소부디올-케탈-피프C(O)Me



<451>

<452> *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (1 mg)을 디클로로메탄 (1 mL) 중의 1-아세틸-4-피페리돈 (8 ㎕, 0.06 mmol) 및 비스-트리옥산디올 (20 mg, 0.03 mmol) 용액에 첨가하였다. 반응을 실온에서 철야 교반하면서 과정을 TLC로 모니터하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (5 mL), 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 75% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체인 LW-이소부디올-케탈-피프C(O)Me (9 mg, 39%)을 얻었다. mp = 109-111℃; IR (얇은 필름) 2938, 2875, 1640, 1446, 1376, 1358, 1267, 1112, 1054, 1008 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.35 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.62-3.47 (m, 3H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.34-1.20 (m, 35H, 1.39 및 1.35에서 싱글렛 포함), 0.95-0.84 (m, 16H, 0.94에서 더블렛 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.79, 106.97, 103.37, 102.96, 88.26, 81.09, 81.06, 77.21, 52.43, 52.26, 44.75, 44.34, 37.33, 37.25, 36.63, 34.49, 34.38, 30.91, 30.68, 26.12, 26.06, 24.63, 24.40, 21.38, 20.24, 20.15, 13.30; HRMS (FAB) m/z $C_{41}H_{64}NO_{11}$ $(M+H)^+$ 계산치 746.4479, 실측치 746.4495.

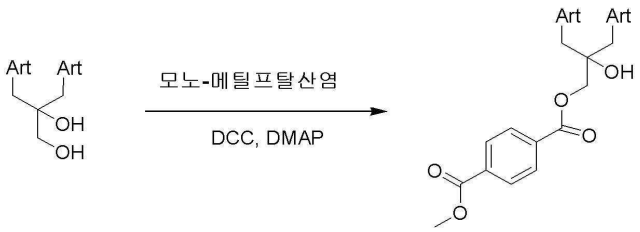
<453> LW-이소부디올-케탈-피프C(O)OCH$_2$Ph 합성



<454>

<455> *p*-톨루엔술폰산 일수화물 (2 mg, 0.01 mmol)을 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 벤질 4-옥소-1-피페리딘 카르복실산 (60 mg, 0.26 mmol) 및 비스-트리옥산 비시날 디올 (40 mg, 0.06 mmol)에 첨가하였다. 반응을 실온에서 철야 교반하면서, TLC로 과정을 모니터하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화수용액 (5 mL), 물 (5 mL) 및 염수 (5 mL)로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$), 여과 및 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산 중 29% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체인 LW-이소부디올-케탈-피프C(O)OCH$_2$Ph (44 mg, 0.052 mmol, 81%)를 얻었다. mp = 69-71℃; IR (얇은 필름) 2936, 2875, 1702, 1498, 1433, 1376, 1359, 1278, 1228, 1189, 1111, 1055, 1009 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.69-3.49 (m, 4H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.33-2.27 (m, 3H), 2.03-1.20 (m, 29H, 1.38 및 1.35에서 싱글렛 포함), 0.94-0.83 (m, 16H, 0.93에서 더블렛 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 155.12, 136.86, 128.43, 127.88, 127.77, 107.11, 103.32, 102.96, 88.61, 88.28, 83.14, 81.06, 81.04, 71.13, 67.03, 52.46, 52.32, 44.77, 44.44, 41.99, 37.30, 37.22, 36.66, 34.52, 34.41, 30.89, 30.67, 26.09, 26.05, 24.62, 24.40, 20.20, 20.13, 13.60, 13.34; HRMS (FAB) m/z $C_{47}H_{68}NO_{12}$ $(M+H)^+$ 계산치 838.4742, 실측치 838.4759.

<456> ASK-이소부디올-C(O)MePhth 합성

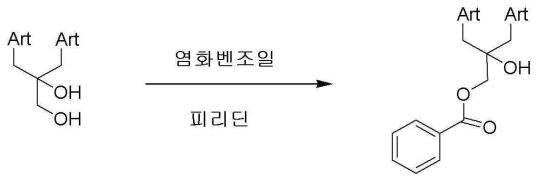


<457>

<458> 비스-트리옥산디올 (86 mg, 0.14 mmol)의 무수 디클로로메탄 (5 mL) 용액에 *N,N*-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 6 mg, 0.05 mmol, 0.35 eq.) 및 모노-메틸프탈산염 (40 mg, 0.21 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 5분간 교반하였다. 건조 배형 플라스크에 디시클로헥실카비디미드 (DCC, 45 mg, 0.21 mmol, 1.5 eq.) 및 무수 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가하였다. DCC 용액을 실온에서 비스-트리옥산디올 혼합물에 배관 삽입하고, 철야 교반하였다. TLC 분석은 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 혼탁액을 감압 농축하여 실리카겔 상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 40% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체인 ASK-이소부디올-C(O)MePhth (85 mg, 0.11 mmol, 78 %)를 얻었다. $[\alpha]_D^{22.6}$ = + 82 ($CHCl_3$, c = 1.7); mp = 81-83℃; IR (얇은 필름) 2944, 2871, 1724, 1452, 1431, 1373, 1269, 1107, 1010, 730 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13-8.06 (m, 4H), 5.33(s, 1H), 5.31 (s, 1H) 4.74-4.49 (m, 4H), 4.28 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.11-2.76 (m, 13H), 1.74-1.57 (m, 5H), 1.49-0.89 (m, 24H, 1.40 및 1.37에서 2개의 싱글렛 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.3, 165.4, 134.6, 133.5, 129.3, 102.9, 89.5, 89.2, 88.4, 87.3, 86.6, 85.6, 85.5, 84.7, 81.0, 80.9, 73.8, 70.3, 70.2, 69.7, 52.3, 52.0, 51.9, 47.4, 43.8, 43.7, 37.5, 37.4, 36.5, 36.5, 35.1, 34.3, 30.8, 30.3, 25.9, 25.8, 24.8, 24.7, 20.0, 20.0, 12.6, 12.5; HRMS (FAB) *m/z* 계산치 $C_{43}H_{60}NO_{13}$ Na $(M+H^+)$ 785.4112, 실측치 785.4118; HPLC [페노메넥스 준예비 실리카 컬럼 (1 x 25 cm)] 헥산 중

30% EtOAc, 2 mL/min, 264 nm, t_R = 28.3 min.

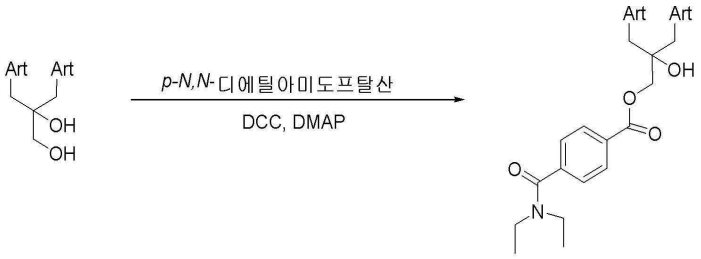
<459> ASK-이소부디올-C(O)Ph 합성



<460>

<461> 25 mL 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산디올 (70 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.), CH_2Cl_2 (5 mL), 무수 피리딘 (22 ㎕, 0.56 mmol, 5.0 eq.) 및 염화벤조일 (0.33 ㎕, 0.56 mmol, 5.0 eq)로 채웠다. 반응을 실온에서 2시간 교반하였다. 담황색 반응 혼합물을 냉수 (5 mL)로 진정시키고, 30분간 교반하였다. 혼합물을 Et_2O를 함유하는 분리 여과기 안에 넣었다. 수층을 Et_2O (3 x 30 mL)로 추출하고, 수용성 시트르산 (5 x 50 mL)으로 중화하였다. 한데 모은 유기층을 $MgSO_4$으로 건조하고, 여과 및 감압하에 건조하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 40% EtOAc)로 정제하여, 백색 고체인 64 mg (80%) ASK-이소부디올-C(O)Ph를 얻었다. $[\alpha]_D^{22.6}$ = + 70 ($CHCl_3$, c = 1.0); mp = 112-114 ℃; IR (얇은 필름) 3498, 2943, 2870, 1718, 1446, 1372, 1310, 1274, 1112, 907, 730, 710 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.71 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.24 (bs, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.15-1.75 (m, 11H), 1.68-1.62 (m, 5H), 1.42-1.18 (m, 16H, 1.40 및 1.37에서 2개의 싱글렛), 0.96-0.86 (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 132.5, 130.7, 129.5, 128.1, 103.6, 102.9, 89.4, 89.1, 80.9, 80.9, 73.8, 70.5, 70.4, 52.1, 51.9, 43.9, 43.8, 37.4, 37.4, 36.5, 36.5, 36.3, 35.0, 34.3, 34.3, 30.8, 30.7, 30.2, 25.9, 25.8, 24.8, 24.8, 24.6, 24.6, 20.0, 20.0, 12.7, 12.6; HRMS(FAB) *m/z* $C_{41}H_{59}O_{11}$ ($M+H^+$) 계산치 727.4057, 실측치 727.4031; HPLC 페노메넥스 준예비 실리카 컬럼 (1 x 25 cm), 30% EtOAc : 70% 헥산, 2 mL/min, 264 nm, t_R = 15.9 min.

<462> ASK-이소부디올-C(O)N,N-Et_2Phth 합성

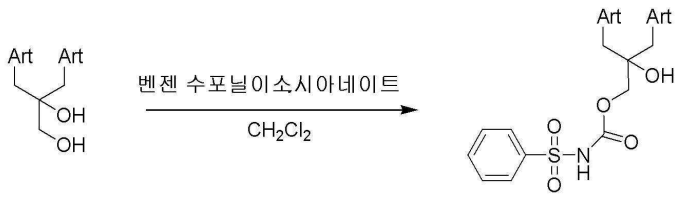


<463>

<464> 비스-트리옥산디올 (117 mg, 0.19 mmol)의 무수 디클로로메탄 (5.0 mL) 용액에 *N,N*-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 34 mg, 0.28 mmol, 1.5 eq.) 및 *p-N,N*-디에틸아미도프탈산 (62 mg, 0.28 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 5분간 교반하였다. 건조 배형 플라스크에 디시클로헥실카비디미드 (DCC, 58 mg, 0.28 mmol, 1.5 eq.) 및 추가 무수 디클로로메탄 (4 mL)을 첨가하였다. DCC 용액을 실온에서 비스-트리옥산디올 혼합물 안으로 배관 삽입하고, 철야 교반하였다. TLC 분석은 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 혼탁 용액을 진공 농축하고, (헥산 중 60% EtOAc)로 용리한 실리카에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 백색 고체인 ASK-이소부디올-C(O)N,N-Et_2Phth (115 mg, 74%)을 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$ = +66 ($CHCl_3$, c = 1.0); mp = 78-80 ℃; IR (얇은 필름) 3492, 3010, 2989, 2811, 1751, 1668, 1510, 1492, 1322, 1109, 988 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*= 12.0 Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.33 (s, 1H),), 4.72 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.21 (bs, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 7H), 1.82-1.75 (m, 3H),

1.70-1.62 (m, 5H), 1.42-0.75 (m, 33H, 1.41 및 1.37에서 2개의 싱글렛); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.3, 141.2, 131.3, 129.8, 126.1, 102.9, 102.8, 89.9, 89.5, 89.2, 89.2, 86.4, 86.2, 85.5, 84.6, 81.0, 80.9, 73.8, 70.3, 69.4, 52.0, 51.9, 45.6, 45.4, 44.4, 44.3, 43.8, 43.7, 37.5, 37.4, 36.5, 36.5, 35.2, 34.3, 34.3, 30.8, 29.8, 25.9, 25.8, 24.8, 24.7, 20.1, 20.0, 12.6, 12.5; HRMS (FAB) *m/z* $C_{46}H_{68}NO_{12}$ ($M+H^+$) 계산치 826.4741, 실측치 826.4768; HPLC [페노메넥스 준예비 실리카 컬럼 (1 x 25 cm)] 헥산 중 50% EtOAc, 2 mL/min, 264 nm, t_R = 18.7 min.

<465> ASK-이소부디올-C(O)NHSO$_2$Ph 합성



<466>

<467> 벤젠 술포닐 이소시아네이트 (22 ㎕, 0.16 mmol, 1.1 eq.)의 무수 디클로로메탄 (5 mL) 용액에 0℃에서 비스-트리옥산디올 (92 mg, 0.15 mmol)의 무수 디클로로메탄 (5 mL) 용액을 서서히 적가하였다. 30분간 교반 후, 반응을 증류수 (1 mL)로 진정시키고, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (15 mL) 및 염수 (15 mL) 혼합물에 부었다. 유기층을 분리하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 진공 농축하였다. 30% 아세트산에틸 및 헥산 중의 1% 아세트산으로 용리한 실리카에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피하여, 백색 고체인 ASK-이소부디올-C(O)NHSO$_2$Ph (115 mg, 97%)를 분리하였다. mp = 85-86 ℃; IR (얇은 필름) 3240, 2949, 2874, 1755, 1444, 1356, 1146, 1091, 989, 861 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ8.05-8.02 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.26 (s, 1H),), 4.85 (bs, 1H) 4.37-4.32 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.07 (dd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.15-1.82 (m, 6H), 1.81-1.19 (m, 27H, 1.43 및 1.32에서 2개의 싱글렛 포함), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 7.6 Hz 3H), 0.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 150.5, 138.8, 133.6, 128.9,128.1, 103.6, 102.7, 89.6, 88.6, 81.2, 81.1, 74.6, 70.6, 70.5, 52.3, 51.9, 44.3, 43.9, 37.4, 37.3, 36.6, 36.5, 34.5, 34.3, 34.3, 31.3, 31.0, 30.5, 26.0, 25.8, 24.9, 24.8, 24.7, 24.7, 20.2, 20.0,13.1, 12.4; HRMS(FAB) *m/z* $C_{41}H_{59}NO_{13}S$ $(M+H)^+$계산치 805.3707, 실측치 835.3710.

<468> ASK-이소부디올-C(O)3-FPh 합성



<469>

<470> 비스-트리옥산디올 (56 mg, 0.09 mmol)의 무수 디클로로메탄 (5.0 mL) 용액에 *N,N*-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 30 mg, 0.14 mmol, 1.5 eq.) 및 *m*-벤조산 (20 mg, 0.14 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 5분간 교반하였다. 건조 배형 플라스크에 디시클로헥실카비디미드 (DCC, 30 mg, 0.14 mmol, 1.5 eq.) 및 추가 무수 디클로로메탄 (5 mL)을 첨가하였다. DCC 용액을 실온에서 비스-트리옥산디올 혼합물에 배관 삽입하고, 철야 교반하였다. TLC 분석은 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 혼탁액을 감압하에 농축하고, 실리카에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 백색 고체인 ASK-이소부디올-C(O)3-FPh (57 mg, 85 %)을 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$ = + 74 ($CHCl_3$, c = 1.0); mp = 75-77℃; IR (얇은 필름) 3495, 2951, 2875, 1724, 1592, 1485, 1448, 1377, 1281, 1269, 1202, 1094, 1054, 1008, 910, 755, 732 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H) 7.25-7.20 (m, 1H) 5.33 (s, 1H), 5.32 (s, 1H),), 4.71 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 4.61-4.52 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 2.03-1.85 (m, 6H), 1.80-1.73 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.45-1.15 (m, 16H, 1.40 및 1.37에서 2개의 싱글렛 포함), 1.00-0.80 (m, 16H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.1, 165.0, 163.7, 161.2, 133.0, 132.9, 129.7, 125.4, 125.3, 119.7, 119.5, 116.5, 116.3, 102.9, 89.5, 89.2, 81.0, 80.9, 77.2, 73.7, 70.5, 70.3, 69.6, 52.1, 51.9, 43.8, 43.7, 37.5, 37.4, 36.5, 36.3, 34.9, 34.3, 30.8, 29.8, 25.9, 24.7, 20.0, 12.5; ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ12.8; HRMS(FAB) m/z $C_{41}H_{58}FO_{11}$ (M+H) 계산치 745.3963, 실측치 745.4014.

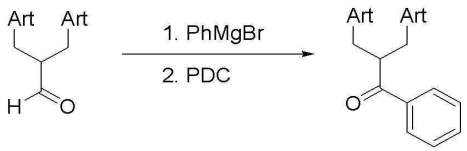
<471> ASK-이소부디올-C(O)4-FPh 농축



<472>

<473> 비스-트리옥산디올 (62 mg, 0.10 mmol)의 무수 디클로로메탄 (5.0 mL) 용액에 N,N-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 0.21 g, 1.71 mmol, 1.5 eq.) 및 p-벤조산 (24 mg, 1.71 mmol, 1.5 eq.)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 5분간 교반하였다. 건조 배형 플라스크에 디시클로헥실카비디미드 (DCC, 40 mg, 1.71 mmol, 1.5 eq.) 및 추가 무수 디클로로메탄 (5 mL)을 첨가하였다. DCC 용액을 실온에서 비스-트리옥산디올 혼합물에 배관 삽입하고, 철야 교반하였다. TLC 분석은 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 혼탁액을 감압하에 농축하고, 실리카(헥산 중 80% EtOAc)에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체인 ASK-이소부디올-C(O) C(O)4-FPh (50 mg, 70 %)를 얻었다. $[\alpha]_D^{22.6}$ = + 75 ($CHCl_3$, c = 1.0); mp = 82-84℃; IR (얇은 필름) 3492, 2945, 2873, 1726, 1589, 1485, 1448, 1372, 1285, 1266, 1202, 1096, 1055, 1008, 910, 755, 732 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-8.03 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.70 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1H) 4.52 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.09-1.80 (m, 7H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.45-1.15 (m, 16H, 1.40 및 1.37에서 싱글렛 포함), 1.00-0.80 (m, 16H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.1, 165.0, 163.7, 161.2, 133.0, 132.9, 129.7, 125.4, 125.3, 119.7, 119.5, 116.5, 116.3, 102.9, 89.5, 89.2, 81.0, 80.9, 77.2, 73.7, 70.5, 70.3, 69.6, 52.1, 51.9, 43.8, 43.7, 37.5, 37.4, 36.5, 36.3, 34.9, 34.3, 30.8, 29.8, 25.9, 24.7, 20.0, 12.5; ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ-106.4; HRMS(FAB) m/z $C_{41}H_{58}FO_{11}$ (M+H) 계산치 745.3963, 실측치 745.3983.

<474> WM-이소부-C(O)Ph 합성



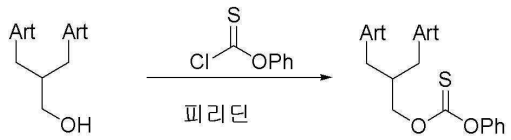
<475>

<476> 오븐 건조된 25 mL 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산 알데히드 (0.91 g, 0.15 mmol)로 채우고 2 mL 무수 에테르에 용해시켰다. 이 용액에 0℃에서 페닐 브롬화마그네슘 (1.0 M in THF, 0.26 mL, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데우고, 2시간 교반하였다. 반응을 H_2O (5 mL)를 적가하여 진정시켰다. 플라스의 내용물을 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 H_2O로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 및 진공 농축하였다. 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (20% 아세트산에틸, 80% 헥산)로 정제하여, 추가의 특징 없이 주어지는 조생성물 (0.069 g, 99 %)을 얻었다.

<477> 조생성물을 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 6 mL의 무수 CH_2Cl_2에 용해시켰다. 이 용액에 피리디늄 중크롬산염 (PDC, 69 mg, 0.18 mmol) 일부를 첨가하였다. 철야 교반 후, 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 진공 농축

하였다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (20% 아세트산에틸, 80% 헥산)로 정제하여, 무정형 고체인 WM-이소부-C(O)Ph (39 mg, 56%)를 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$= 55 (c = 0.48, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2937, 1679, 1448, 1376, 1219, 1010 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11-9.08 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.74-2.21 (m, 3H), 1.99-1.15 (m, 19H), 1.059 (s, 3H), 0.97-0.80 (m, 17H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ204.9, 138.0, 132.4, 129.0, 128.2, 103.2, 102.9, 89.0, 88.0, 81.2, 80.9, 75.1, 73.2, 52.4, 52.1, 44.5, 44.3, 42.9, 37.5, 37.3, 36.54, 36.46, 34.6, 34.5, 34.4, 33.6, 32.7, 30.3, 30.2, 25.8, 25.5, 24.78, 24.75, 24.72, 24.6, 22.6, 20.7, 20.2, 20.1, 14.1, 13.3, 12.8; HRMS (FAB) $C_{40}H_{57}O_9$ $[(M + H)^+]$ 계산치 681.4003 실측치 681.3955 (공지의 방법에 의하여 비스-트리옥산 1차 알코올로부터 제조: Posner, G. H.; Shapiro, T. A.; Sur, S.; Labonte, T.; Borstnik, K.; Paik, I.-H.; McRiner, A. J. WO 2004028476).

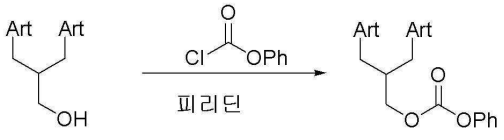
<478> WM-이소부-OC(S)OPh 합성



<479>

<480> 오븐 건조된 15 mL 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산 알코올 (0.048 g, 0.08 mmol)로 채우고, 1 mL 무수 피리딘에 용해시켰다. 이 용액에 0℃에서 페닐클로로 티오노포름산염 (53 mL, 0.40 mmol)을 5분간 적가하였다. 백색 고체가 즉시 용액으로부터 침전되었다. 반응 혼합물이 실온으로 데우고 16시간 교반하고, 0.1N 시트르산 (5 mL)을 첨가하여 진정시켰다. 플라스크의 내용물을 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액 및 H_2O로 세척한 후, 건조 ($MgSO_4$) 및 진공 농축하였다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% 아세트산에틸)로 정제하여, 무정형 고체인 WM-이소부-OC(S)OPh (25 mg, 42%)를 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$ = 53.0, (c = 1.02, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2939, 2875, 1592, 1490, 1454, 1377, 1280, 1201, 1105, 1009, 754 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41-7.38 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.73-4.65 (m, 2H), 4.43-4.24 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 2.71-2.69 (m, 1H), 2.61-2.59 (m 1H), 2.37-2.28 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.91-1.25 (m, 24H), 0.98-0.94 (m, 8H), 0.88-0.83 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 194.8, 153.5, 129.3, 126.3, 122.1, 103.2, 102.9, 89.5, 88.8, 81.14, 81.11, 77.3, 76.4, 73.6, 70.9, 52.4, 52.1, 44.5, 44.1, 37.42, 37.40, 36.68, 36.62, 34.5, 34.4, 34.2, 30.5, 30.4, 29.9, 26.11, 26.10, 25.3, 24.82, 24.77, 24.7, 20.19, 20.09, 13.2, 12.7.

<481> WM-이소부-OC(O)OPh 합성

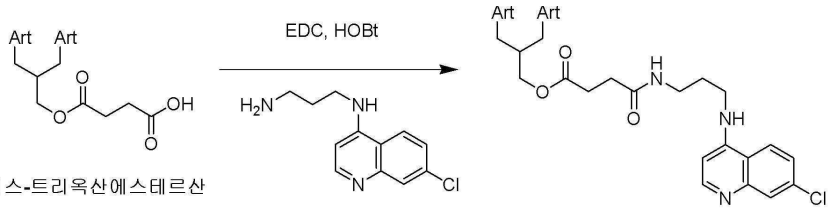


<482>

<483> 오븐 건조된 15 mL 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산 알코올 (0.080 g, 0.13 mmol)로 채우고, 3 mL 무수 피리딘에 용해시켰다. 이 용액에 0℃에서 페닐클로로 포름산염 (82 mL, 0.66 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 백색 고체가 용액으로부터 즉시 침전하였다. 반응 혼합물을 실온으로 데우고, 16시간 교반하고, 0.1N 시트르산 (5 mL)을 첨가하여 진정시켰다. 플라스크의 내용물을 CH_2Cl_2 (2 x 25 mL)로 추출하고, $NaHCO_3$ 포화수용액 및 H_2O로 세척한 후, 건조 ($MgSO_4$) 및 진공 농축하였다. 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 중 20% 아세트산에틸)로 정제하여, 백색 고체인 WM-이소부-OC(O)OPh (92 mg, 96%)를 얻었다. $[\alpha]_D^{23}$= 64.0 (c = 1.9, $CHCl_3$); mp = 82-84 ℃; IR (얇은 필름) 2924, 1762, 1494, 1456, 1377, 1256, 1211, 1106, 1054, 1008 cm^{-1};

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.33 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 5.33 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 3H), 4.29-4.26 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.91-1.21(m, 24H), 0.97-0.93 (m, 8H), 0.88-0.82 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 153.5, 151.3, 129.2, 125.7, 121.1, 103.1, 102.8, 89.5, 88.8, 81.08, 81.07, 73.7, 70.8, 70.6, 52.3, 52.1, 44.4, 44.1, 37.38, 37.35, 36.63, 36.57, 34.6, 34.44, 34.37, 34.3, 31.5, 30.5, 30.3, 29.8, 26.0, 25.95, 25.2, 24.8, 24.73, 24.67, 22.58, 20.64, 20.2, 20.1, 14.1, 13.1, 12.6; HRMS (FAB) $C_{41}H_{59}O_{11}$ [$(M + H)^+$] 계산치 727.4057, 실측치 727.4058.

<484> WC-이소부OC(O)$(CH_2)_2$C(O)NH-AQ 합성

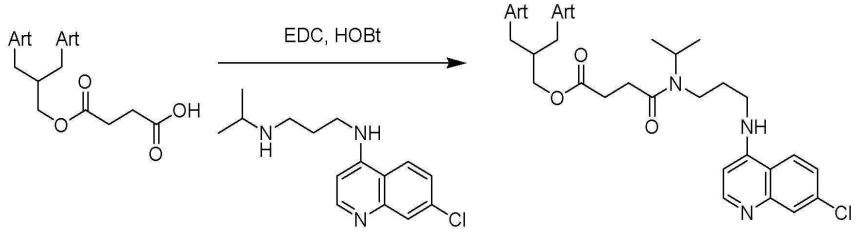


비스-트리옥산에스테르산

<485>

<486> 비스-트리옥산 에스테르산 (54 mg, 0.08 mmol)의 CH_2Cl_2 (1 mL) 용액에 0℃에서 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 18 mg, 0.09 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 12 mg, 0.09 mmol)을 첨가하고, 실온에서 20분간 교반하였다. 0℃에서 반응물에 CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 트리에틸아민 (21 $\mu\ell$, 0.15 mmol) 및 *N*-(7-클로로-퀴놀린-4-일)-프로판-1,3-디아민 (27 mg, 0.11 mmol) 용액을 적가하였다. 이 용액을 실온으로 데우고 30분간 교반하였다. 에테르 (5 mL)로 희석하고, 물 (2 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하여, 수층을 에테르 (4 X 3 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 진공 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc으로만 용리)로 정제하여, 백색 고체인 WC-이소부OC(O)$(CH_2)_2$C(O)NH-AQ (56 mg, 79%)를 얻었다. [α]$_D^{24}$ = +57 (c 0.79, $CHCl_3$); mp 120-125 ℃; IR (얇은 필름) 3277, 2923, 1733, 1654, 1581, 1375, 1010, 755 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.61-6.52 (m, 2H), 6.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 3H), 3.44-3.30 (m, 4H), 2.83-2.62 (m, 3H), 2.58-2.46 (m, 3H), 2.36-1.54 (m, 17H), 1.45-1.15 (m, 16H 1.37 및 1.34에서 s 포함), 0.95-0.78 (m, 14H *J* = 7.6 Hz인 0.85 및 *J* = 7.6 Hz인 0.80에서 d 포함); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.2, 172.8, 151.8, 150.0, 149.3, 134.8, 128.4, 125.2, 122.1, 117.6, 103.3, 102.9, 98.4, 89.4, 89.0, 81.1, 81.1, 73.6, 71.0, 67.6, 52.3, 52.1, 44.3, 44.1, 39.0, 37.5, 37.4, 36.6, 36.5, 36.3, 34.4, 34.4, 33.8, 31.5, 31.2, 30.7, 30.5, 30.1, 28.2, 26.0, 25.9, 24.8, 24.7, 20.2, 20.1, 19.1, 14.1, 13.7, 13.1, 12.7; HRMS (FAB) $C_{50}H_{71}ClN_3O_{11}$ [$(M + H)^+$] 계산치 924.4777, 실측치 924.4813 (이미 보고된 방법에 의하여 비스-트리옥산 1차 알코올로부터 제조: Posner, G. H.; Paik, I.-H.; Sur, S.; McRiner, A. J.; Borstnik, K.; Xie, S.; Shapiro, T. A. *J. Med. Chem.* 2003, *46*, 1060).

<487> WC-이소부OC(O)$(CH_2)_2$C(O)NIP-AQ 합성

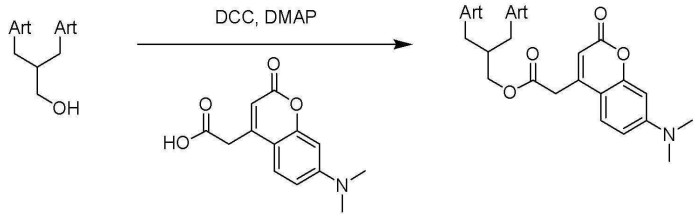


<488>

<489> 비스-트리옥산 에스테르산 (72 mg, 0.10 mmol)의 CH_2Cl_2 (1 mL) 용액에 0℃에서 *N*-(3-디메틸아미노-프로필)-*N'*-

에틸카보디이미드 염화수소화물 (EDC, 23 mg, 0.12 mmol) 및 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 17 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고, 실온에서 20분간 교반하였다. 0℃에서 반응물에 CH_2Cl_2 (1 mL) 중의 트리에틸아민 (28 ㎕, 0.20 mmol) 및 WC-1,3-디아민 (57 mg, 0.20 mmol) 용액을 적가하였다. 용액을 실온으로 데우고, 2시간 교반하였다. 에테르 (5 mL)로 희석하고, 물 (2 mL)로 진정시켰다. 층을 분리하여 수층을 에테르 (4 X 3 mL)로 추출하였다. 한데 모은 유기 용액을 건조 ($MgSO_4$) 및 농축하였다. 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc로만 용리)로 정제하여, 백색 고체인 WC-이소부OC(O)$(CH_2)_2$C(O)NIP-AQ (74 mg, 75%)를 얻었다. $[\alpha]_D^{24}$ = +45 (c 0.60, $CHCl_3$); mp 89-91 ℃; IR (얇은 필름) 2923, 1733, 1581, 1451, 1374, 1009, 755 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 2.2, 9.2 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 3H), 3.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.27 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.80-2.46 (m, 9H), 2.33-2.16 (m, 3H), 2.03-1.15 (m, 34H 1.37 및 1.35에서 s 포함), 0.97-0.78 (m, 14H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0, 171.6, 151.8, 150.0, 149.3, 134.8, 128.4, 125.3, 122.7, 117.6, 103.0, 102.8, 98.0, 89.5, 89.0, 81.1, 81.1, 73.1, 71.2, 67.1, 52.3, 52.1, 48.3, 44.3, 44.1, 40.6, 37.7, 37.5, 37.4, 36.7, 36.6, 34.4, 34.1, 31.6, 31.0, 30.6, 30.1, 29.7, 29.6, 29.3, 28.4, 26.1, 26.0, 25.3, 24.8, 24.7, 21.4, 20.2, 20.1, 14.1, 13.0, 12.6; HRMS (FAB) $C_{53}H_{77}ClN_3O_{11}$ $[(M + H)^+]$ 계산치 966.5247, 실측치 966.5282.

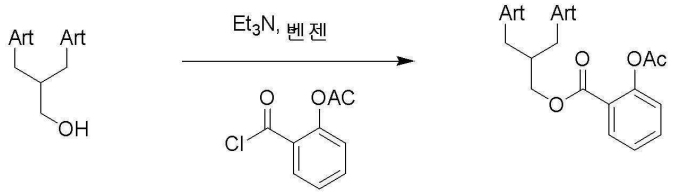
<490> ASR-이소부-CH_2O-쿠마린 합성



<491>

<492> 비스-트리옥산 1차 알코올 (98 mg, 0.16 mmol), 7-디메틸아미노쿠마린-4-아세트산 (20 mg, 0.08 mmol) 및 DMAP (10 mg, 0.08 mmol)를 아르곤 분위기하에 디클로로메탄 (7 mL)에 첨가하였다. N,N-디시클로헥실카보디이미 (DCC, 16.7 mg, 0.081 mmol)을 반응물에 첨가하고, 실온에서 18시간 교반하였다. 오렌지 용액을 진공 농축하였다. 조생성물을 플래쉬 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-30% EtOAc)로 정제하여 담황색 무정형 고체인 ASR-이소부-CH_2O-쿠마린 (28 mg, 41%)을 얻었다. $[a]_D^{22.3}$ +52 (c = 0.18, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 3057, 2951, 2876, 1719, 1619, 1532, 1453, 1403, 1375, 1268, 1145, 1105, 1053, 1008, 735, 702 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 6.51-6.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.33-4.16 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.04 (s, 6H), 2.61-2.59 (m, 1H), 2.39-2.38 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.11-1.87 (m, 6H), 1.73-1.55 (m, 9H), 1.42-1.13 (m, 17H 1.37 및 1.36에서 s 포함), 0.95-0.85 (m, 9H), 0.78-0.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.71-0.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 161.6, 155.9, 152.7, 148.9, 125.6, 110.8, 109.2, 108.9, 103.2, 102.8, 98.4, 89.6, 88.9, 81.2, 81.1, 73.6, 70.5, 67.1, 52.3, 52.1, 44.4, 44.1, 40.2, 38.6, 37.5, 36.7, 36.6, 34.5, 34.4, 34.0, 30.1, 30.6, 30.4, 30.2, 26.1, 26.0, 24.8, 20.3, 20.1, 13.0, 12.5; HRMS (FAB) *m/z* $C_{47}H_{65}NO_{12}$ $(M+H)^+$ 계산치 836.4585, 실측치 836.4578; HPLC [준예비 실리카겔 컬럼 (1 x 25 cm)], 헥산 중 30% EtOAc, 2 mL/min, 270 nm, t_R = 43.6 min.

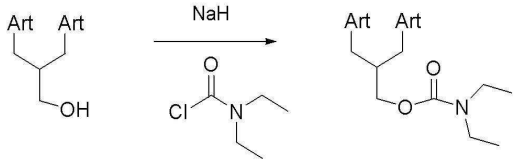
<493> SS-이소부-O-C(O)-2-(OAc)Ph 합성



<494>

<495> 아르곤 풍선과 함께 격막, 마그네틱바가 장착된 연소 건조된 20 mL 둥근 바닥 플라스크를 비스-트리옥산 1차 알코올 (25 mg, 0.04 mmol)로 채우고, 2 mL 새로 증류된 벤젠에 용해시켰다. 실온에서, 1차 알코올 용액에, 트리에틸아민 (0.019 mL, 2.10 mmol, 5.0 eq) 및 아세틸살리실오일 염화물 (15 mg, 0.03 mmol)을 각각 첨가하였다. 혼합물을 45℃로 가열하고 24시간 교반하였다. 반응을 10 mL 냉증류수로 진정시키고, 에틸 에테르 (10 mL)로 분리 여과기 안으로 헹구었다. 혼합물을 아세트산에틸 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 한데 모은 추출액을 물 (5 mL) 및 5% 탄산나트륨 수용액 (5 mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4) 및 여과하였다. 여과액을 진공 농축하고 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 20% 아세트산에틸로 용리)로 정제하여, 무정형 고체인 SS-이소부-O-C(O)-2-(OAc)Ph (27 mg, 87%)을 얻었다. $[a]^{25}_{D}$ +69.4 (c 1.00, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2954, 2880, 1766, 1716, 1452, 1370, 1290, 1187, 1105, 1072, 1031, 1006, 924, 743 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01-7.99 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.10-7.08 (dd, J = 8.0, 0.80 Hz, 1H), 5.31 (d, J =2.8 Hz, 2H), 4.48-4.39 (m, 3H), 4.30-4.27 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 6H, 2.35에서 s 포함), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.89-1.51 (m, 12H), 1.46-1.20 (m, 13H, 1.40 및 1.39에서 2개의 싱글렛 포함), 0.97-0.83 (m, 14H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7, 164.24, 150.75, 133.47, 131.50, 125.8, 123.8, 103.2, 102.9, 89.34, 88.64, 81.15, 81.10, 77.20, 73.39, 71.28, 67.54, 52.41, 52.15, 44.49, 44.17, 37.37, 37.30, 36.65, 36.58, 34.45, 33.93, 30.56, 30.41, 30.30, 29.74, 26.11, 26.03, 24.91, 24.85, 24.71, 24.63, 21.04, 20.19, 20.11, 14.11, 13.21, 12.77.

<496> AU-이소부-OC(O)NEt_2 합성



<497>

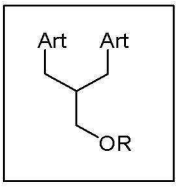
<498> 비스-트리옥산 1차 알코올 (40 mg, 0.07 mmol)을 아르곤 풍선과 마그네틱바가 있는 오븐 건조된 10 ㎖ 둥근 바닥 플라스크 안에서 CH_2Cl_2 (0.8 mL)에 용해시켰다. 수소화나트륨 (60% in mineral oil, 4 mg, 0.10 mmol)을 첨가하여 빠르고 혼탁한 백색 용액을 만들었다. 1시간 후, 디에틸카바밀 염화물 (9 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 반응을 실온에서 16시간 교반하였다. 출발 물질은 소비되지 않았다. 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%, 4 mg, 0.10 mmol)을 반응물에 첨가하고, 반응을 16시간 이상 교반하였는데, 이 시점은 TLC가 출발 물질의 완전한 소비를 나타내는 시점이다. 반응을 H_2O (10 mL)로 진정시키고, 유기 화합물을 염화메틸렌 (1 x 10 mL)으로 진정시키고 아세트산에틸 (2 x 10 mL)로 진정시켰다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 60% EtOAc)로 정제하여 무정형 고체인 AU-이소부-OC(O)NEt_2 (32 mg, 70%)를 얻었다. $[a]_D^{21}$= 49.3 (c = 2.43, $CHCl_3$); IR (얇은 필름) 2928(s), 2870(m), 1693(s), 1480(m), 1423(m), 1374(m), 1268(m), 1230(w), 1191(m), 1114(m), 1056(m), 998(s), 958(w), 950(w), 872(w), 766(m); ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5.26 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.21 (s, br, 4H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 3H), 1.61-1.37 (m, 7H), 1.36-1.30 (m 1.35 및 1.34에서 싱글렛 포함, 7H), 1.31-1.11 (m, 6H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 0.92-0.89(m, 8H), 0.83-0.79(m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ

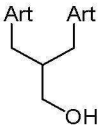
156.0, 103.2, 103.0, 100.8, 88.2, 88.6, 81.2, 81.1, 73.6, 72.1, 67.4, 60.4, 52.5, 52.3, 44.6, 44.4, 37.4, 37.3, 36.7, 36.6, 34.5, 34.4, 34.3, 30.8, 30.5, 30.4, 29.8, 26.1, 26.0, 24.8, 24.7, 24.6, 20.3, 20.2, 14.2, 13.3, 12.9; HRMS (FAB) $C_{39}H_{64}NO_{10}$ [(M + H)$^+$] 계산치 706.4530, 실측치 706.4540.

<499> 완성된 트리옥산 이량체들

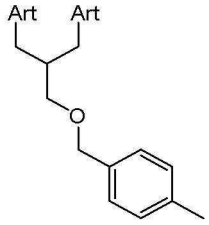
<500> * 달리 설명하지 않는 한 모두 고체

<501> ** IC50 값은 존스 홉킨스 의학 협회 (JHMI)의 열대열원충 (P.Falciparum)에 대한 생체 밖 분석으로부터 얻었다.

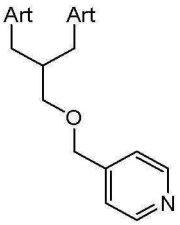




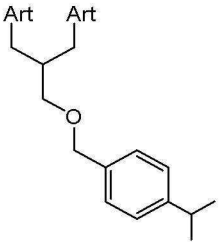
이소부-**OH**
IC_{50} = 0.58 nM



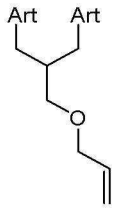
WC-이소부O-CH_2Tol
IC_{50} = 6.9 nM



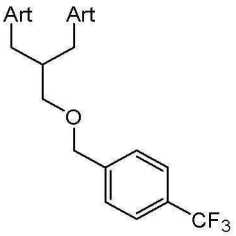
WC-이소부O-CH_2Pyr
OIL
IC_{50} = 1.2 nM



WC-이소부-O-(4-IP)Bn
OIL

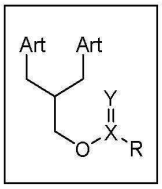


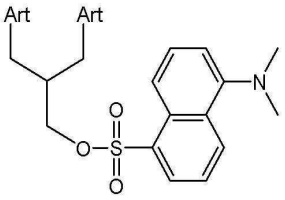
WC-이소부O-allyl



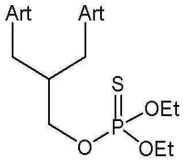
WC-이소부O-(4-CF_3)Bn
IC_{50} = 29 nM

<502>

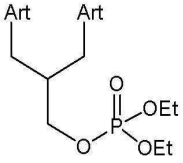




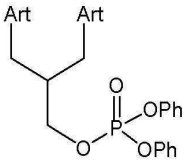
ASR-이소부O-단실
IC_{50} = 1.7 nM



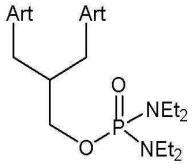
WM-이소부-O-P(S)$(OEt)_2$



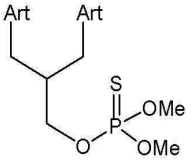
WC-TM이소부-O-P(O)$(OEt)_2$
IC_{50} = 0.26 nM



WC-AJM-이소부O-P(O)$(OPh)_2$
IC_{50} = 10 nM

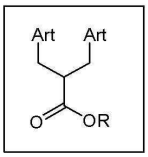


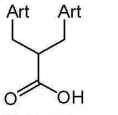
WM-이소부-O-P(O)$(NEt_2)_2$



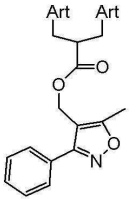
WM-이소부-O-P(S)$(OMe)_2$

<503>

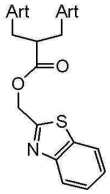




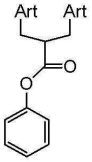
이소부산
IC_{50} = 2.4 nM



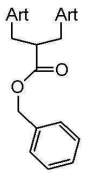
AU-이소부-$COOCH_2$3-Ph-2-Me이속사즈



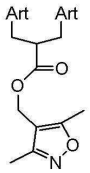
AU-이소부-$COOCH_2$BT



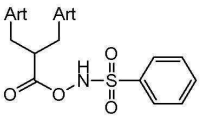
AU-이소부-COOPh



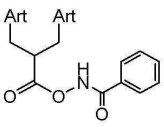
AU-이소부-$COOCH_2$Ph



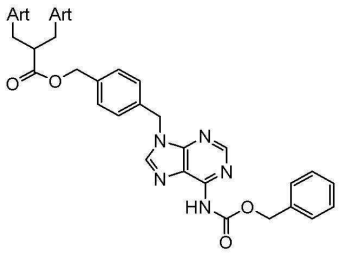
AU-이소부-$COOCH_2$3,5-Me_2-이속사즈



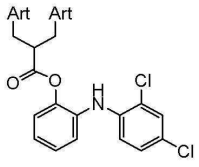
SS-이소부-C(O)$ONHSO_2$Ph
IC_{50} = 0.86 nM



SS-이소부-C(O)ONHC(O)Ph

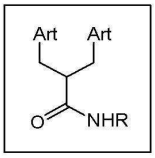


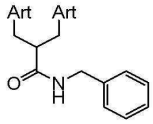
ASK-이소부-C(O)CH2PhCH2-N9- C6-(NH)CBz-아데닌



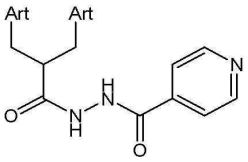
JGD-이소부-C(O)OTB

<504>

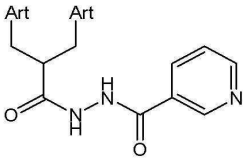




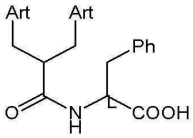
IP-IV-22y
IC_{50} = 0.87 nM



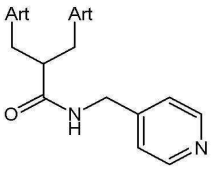
ASR-이소부C(O)-이소니아즈
IC_{50} = 0.58 nM
가수분해 안정



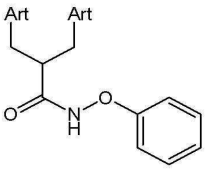
ASR-이소부C(O)-니아즈



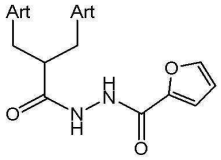
ASR-이소부C(O)페닐알라닌



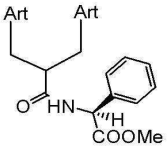
ASR-이소부C(O)NHCH$_2$Pyr
S IC_{50} = 0.034 nM
E1 IC_{50} = 0.25 nM



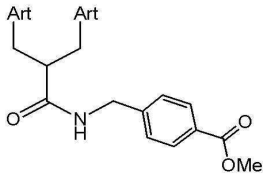
ASR-이소부C(O)NHOPh
IC_{50} = 0.42 nM



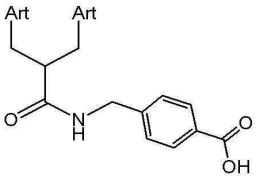
ASR-이소부C(O)NHNHC(O)-2-푸란
가수분해 안정
IC_{50} = 0.32 nM



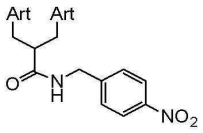
ASR-이소부C(O)NHCH(Ph)COOMe
IC_{50} = 0.30 nM



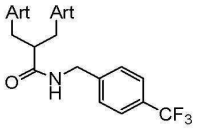
JGD-이소부C(O)NHCH$_2$PhC(O)OMe



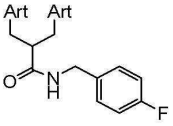
JGD-이소부C(O)NHCH$_2$PhCOOH



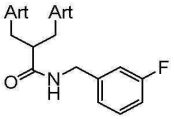
WC-이소부C(O)NH-Bn-pNO$_2$



WC-이소부C(O)NH-Bn-pCF$_3$

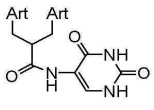


WC-이소부C(O)NH-Bn-pF

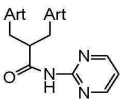


WC-이소부C(O)NH-Bn-mF

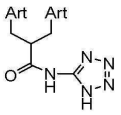
<505>



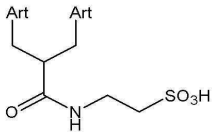
WC-이소부C(O)NH-5-Urac



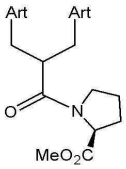
WC-이소부C(O)NH-2-피림



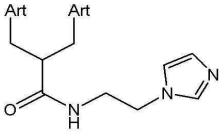
WC-이소부C(O)NH-5-테트라즈



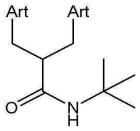
RO-이소부CO-타우린



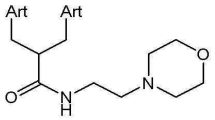
RO-이소부C(O)ProlCOOMe
OIL



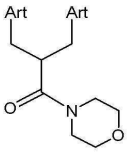
RO-이소부C(O)NH$(CH_2)_2$-1-이미드
IC_{50} = 1.6 nM



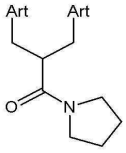
SS-이소부C(O)NHTB
가수분해 안정



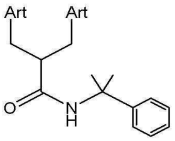
SS-이소부C(O)NH$(CH_2)_2$N(morph)
IC_{50} = 0.29 nM



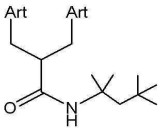
SS-이소부C(O)N(morph)



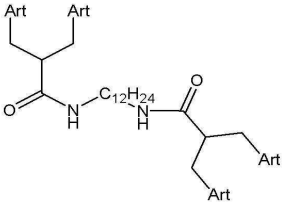
SS-이소부C(O)N 피롤



SS-이소부C(O)NHC$(Me)_2$Ph

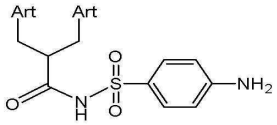


SS-이소부C(O)NH-t-옥틸아미드

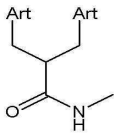


ASK-이소부C(O)NH-도데실-테트라머

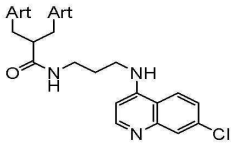
<506>



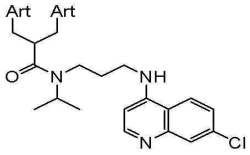
ASR-이소부C(O)NHSO2PhNH2



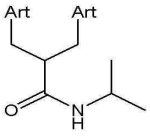
AU-이소부-C(O)NHMe



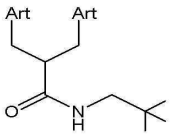
WC-이소부C(O)NH-AQ
IC50 = 1.6 nM



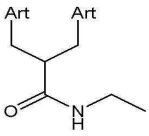
WC-이소부C(O)NIP-AQ
IC50 = 3.4 nM



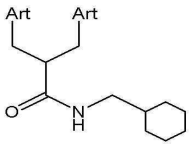
SS-이소부-C(O)NH-이소프롭



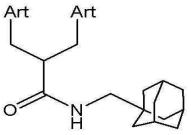
SS-이소부C(O)NH-네오프



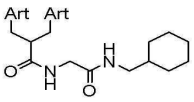
AU-이소부C(O)NHCH2CH3



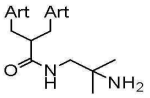
AU-이소부C(O)NHCH2Cyc-헥스



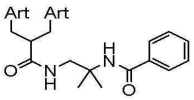
LEW-이소부C(O)NHCH2-아다만탄



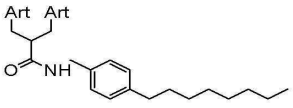
AU-이소부C(O)NHCH2)2-시클로헥실



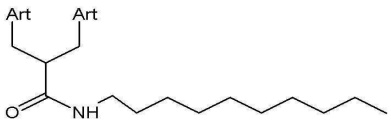
JGD-이소부C(O)NHCH2CMe2NH2



JGD-이소부C(O)NH2CH2(Me2)NHC(O)Ph

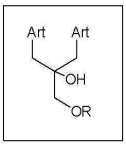


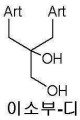
WM-이소부C(O)NHCH2-Ph-oct



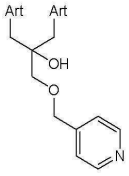
WM-이소부C(O)NHDec

<507>

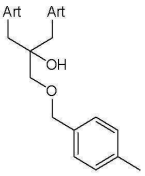




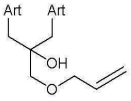
이소부-디올
IC_{50} = 0.59 nM



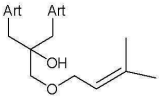
WC-이소부디올-OCH2Pyr
IC_{50} = 0.53 nM
가수분해 안정



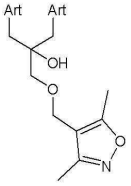
WC-이소부디올-OCH2Tol
오일
IC_{50} = 5.4 nM



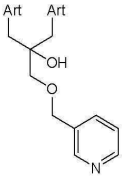
WC-이소부디올-O알릴
오일



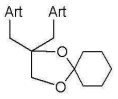
WC-이소부디올-O프레닐
오일



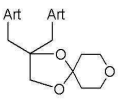
WC-이소부디올-OCH2-Me2-이속사즈
오일



WC-이소부디올-OCH2-3-Pyr
오일
IC50=0.50nM



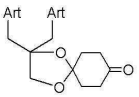
LEW-이소부디올-케탈
-시클록헥스



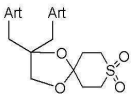
LEW-이소부디올-케탈-4-THP
IC_{50} = 0.65 nM



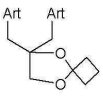
LH-이소부디올-아세탈-포름



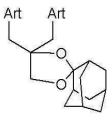
LH-이소부디올-케탈-4-논



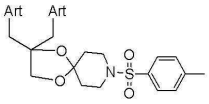
LH-이소부디올-케탈-SO2-피롤



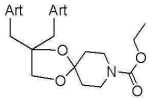
WC-이소부디올-케탈-CB



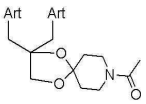
LW-이소부디올케탈-아담



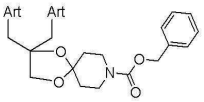
LW-이소부디올-케탈-pipSO2Tol



LW-이소부디올-케탈-pipC(O)OEt

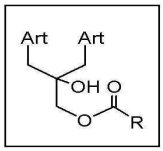


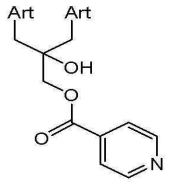
LW-이소부디올-케탈-pipC(O)Me



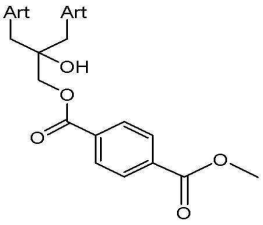
LW-이소부디올-케탈-pipC(O)OCH2Ph

<508>

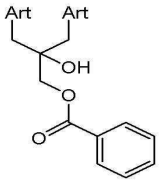




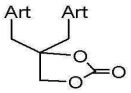
ASK 이소부디올C(O)Pyr
IC_{50} = 0.38 nM



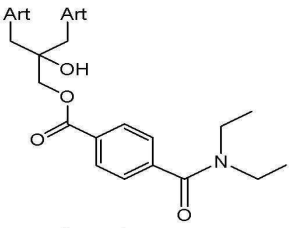
ASK-이소부디올C(O)MePhth
IC_{50} = 1.9 nM



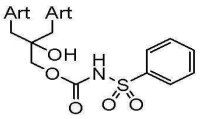
ASK-이소부디올C(O)Ph
IC_{50} = 0.61 nM



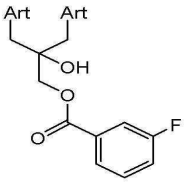
WC-IP 이소부디올Carb
IC_{50} = 0.59 nM



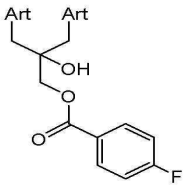
ASK-이소부디올C(O)N,N-Et_2Phth
IC_{50} = 0.73 nM



ASK-이소부디올C(O)NHSO_2Ph

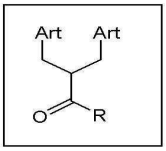


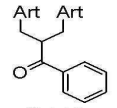
ASK-이소부디올C(O)3-FPh



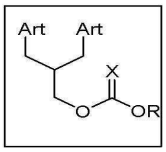
ASK 이소부디올C(O)4-FPh

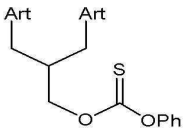
<509>



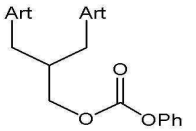


WM-이소부C(O)Ph



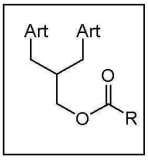


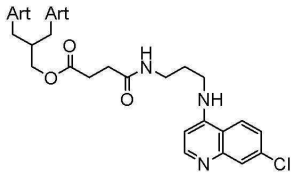
WM-이소부O-C(S)OPh



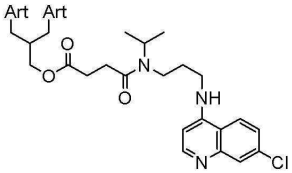
WM-이소부O-C(O)OPh

<510>

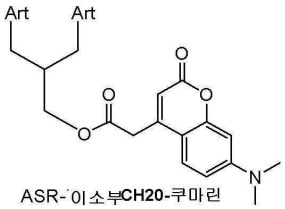




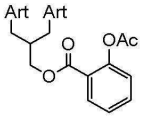
WC-이소부OC(O)$(CH_2)_2$C(O)NH-AQ
IC_{50} = 1.6 nM



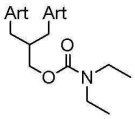
WC-이소부OC(O)$(CH_2)_2$C(O)NIP-AQ
IC_{50} = 3.6 nM



ASR-이소부CH20-쿠마린



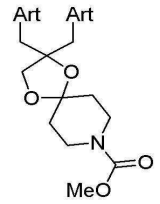
SS-이소부OC(O)-(2-AcO)Ph



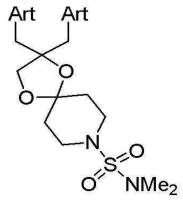
AU-이소부OC(O)NEt_2

<511>

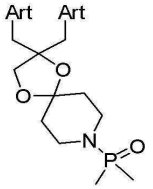
<512> 실시예들: 트리옥산 이량체들



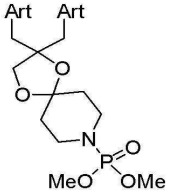
LW1



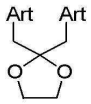
LW2



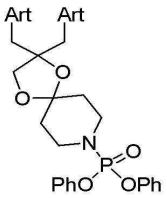
LW3



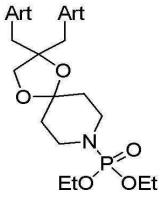
LW4



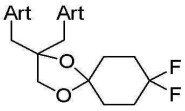
LW5



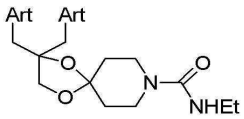
LW6



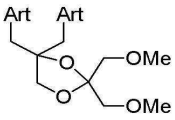
LW7



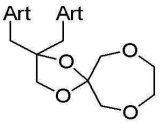
AU1



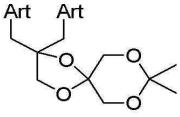
AU2



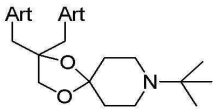
WC1



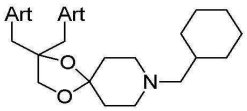
WC2



WC3

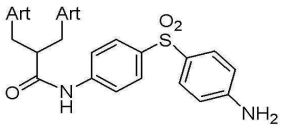


SS1

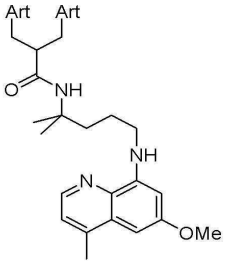


SS2

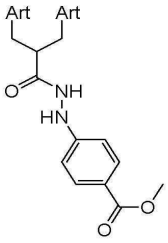
<513>



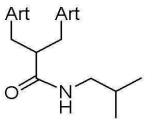
AU3



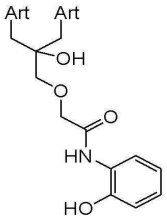
WC4



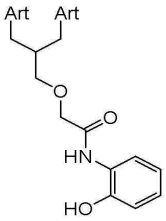
JGD1



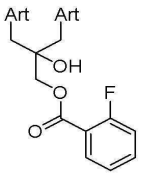
SS3



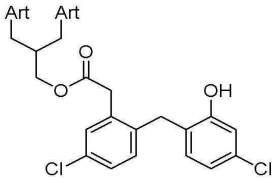
JGD2



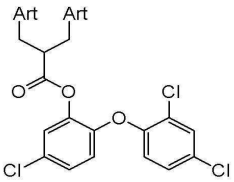
JGD3



ASK1

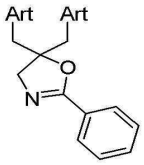


ASR1

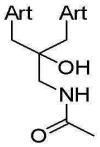


JGD4

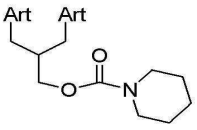
<514>



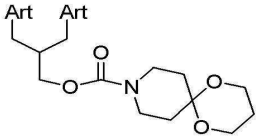
WC5



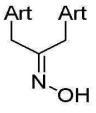
WC6



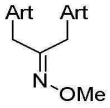
AU4



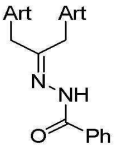
AU5



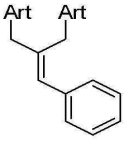
LH1



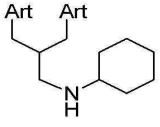
LH2



LH3



ASR2

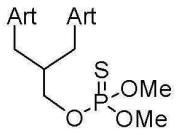


SS4

<515>

<516> 구조 및 작용기가 새로운 비스-트리옥산을 제조하고 (새로운 트리옥산 이량체 참조), 이들 중 다수는 우수한 항말라리아 활성을 보였다. 예를 들어, WM-이소부-O-P(S)$(OMe)_2$는 새로운 포스포로티오에이트 부분 (moiety)을 지

니고, 경구 투여량 3 X 30 mg/kg으로 말라리아에 감염된 마우스를 치료하였다.

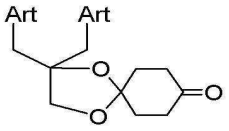


WM-이소부 -O-P(S)(OMe)$_2$

<517>

<518> AU-이소부-C(O)NHCH$_2$Cyc-헥스는 시클로헥실 고리가 있는 아미드를 가지는데, 이는 이미 제조된 아미드류와 다르고, 경구 투여량 3 X 30 mg/kg으로 말라리아에 감염된 마우스를 치료하였다.

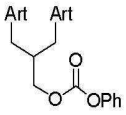
<519> LH-이소부디올-케탈-4-온은 새로운 케탈 부분을 가진다. 경구 투여량 3 X 30 mg/kg으로 이것은 말라리아에 감염된 마우스를 치료하였다. 훨씬 더 소량을 (3 X 10 mg/kg) 경구 투여한 경우에는 말라리아에 감염된 마우스의 생명이 16.3일 연장되었다.



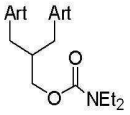
LH-이소부디올-케탈-4-온

<520>

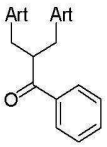
<521> 새로 제조된 작용기들은 아래와 같이, 탄산염, 카르바민산염, 케톤 및 포스포로디아미데이트를 포함한다.



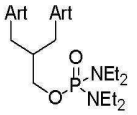
WM-이소부O-C(O)OPh



AU-이소부OC(O)NEt$_2$



WM-이소부C(O)Ph



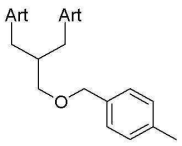
WM-이소부O-P(O)(NEt$_2$)$_2$

<522>

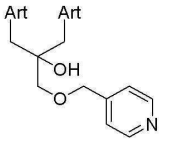
<523> 본 명세서의 트리옥산 이량체는 경구 생체 내에서 항말라리아 활성을 증진시키는 것으로 증명되었다. 말라리아 치료에 사용시, 경구 투여 실현 가능성은 치료제의 유용성을 결정하는 결정적인 요소이다.

<524> 청구된 발명의 화합물은 마우스를 모델로 한 연구에서 선행 기술보다 더 높은 경구적 생체 내에서 항말라리아 활성을 보였다. 예를 들어,

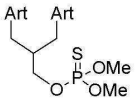
<525> 1) 3일간 3 X 30 mg/kg으로 말라리아에 감염된 마우스의 치료가 다음의 새로운 이량체 각각으로 이루어졌다.



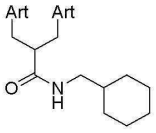
WC-이소부-O-CH_2Tol



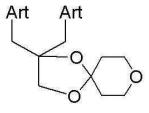
WC-이소부디올-OCH_2Pyr



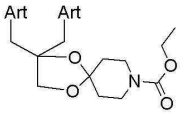
WM-이소부-O-P(S)(OMe)$_2$



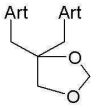
AU-이소부-C(O)NHCH$_2$Cyc-hex



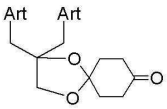
LEW-이소부디올-케탈-4-THP



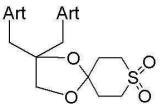
LW-이소부디올-케탈-pipC(O)OEt



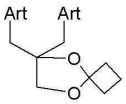
LH-이소부디올-아세탈-포름



LH-이소부디올-케탈-4-온



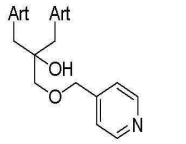
LH-이소부디올-케탈-SO2-피란



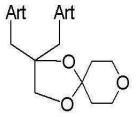
WC-이소부디올-케탈-CB

<526>

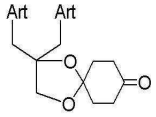
<527> 훨씬 더 적은 양 ((3 X 10 mg/kg)을 경구 투여시 말라리아에 감염된 마우스들의 생명이 2주 이상 연장되었다.



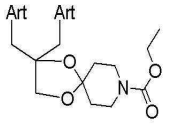
WC-이소부디올-OCH_2Pyr
마우스 평균 생존=
14.7일 (oral, 3x10mg/kg)



LEW-이소부디올-케탈-4-THP
마우스 평균 생존=
15.7일 (oral, 3x10mg/kg)



LH-이소부디올-케탈-4-온
마우스 평균 생존=
16.3일 (oral, 3x10mg/kg)



LW-이소부디올-케탈-pipC(O)0Et
마우스 평균 생존=
14.0일 (oral, 3x10mg/kg)

	대조군	아테수네이트 나트륨	OZ277 토실레이트
마우스 평균 생존 (oral, 3×10 mg/kg)	4.0	6.7	18.8

<528>

<529> **분석방법**

<530> 본 발명자의 표준 분석법(Posner, G. H. et al., *Tetrahedron* 53:37-50 (1997))을 사용하여, 본 명세서에서는 클로로퀴논 민감성(chloroquine-sensitive) 열대열원 (*Plasmodium falciparum*) (NF 54) 기생충에 대한 생체 밖에서의 이들 이량체의 항말라리아 효능을 측정하였다 (표 1). 수용성 프탈산 이량체 6을 제외하고, 표 1에 실린 다른 모든 이량체는 천연 아테미시닌(**1**, IC_{50} = 6.6 ± 0.76 nM)보다 더욱 강력한 항말라리아 효능을 가진다. 비스-벤질 알코올 이량체 7이 가장 효능이 있고, 아테미시닌 1보다 대략 10배 더 항말라리아 활성을 가지는 것으로 나타났다.

<531> 3, 10, 또는 30 mg/kg의 투여량으로, 피하(SC) 또는 구강(PO)으로, 1회 투여하는 것을 포함하는, 공개된 프로토콜(Fidock, D. A. et al., *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**:509-520 (2004))에 따라 마우스에서 측정한 바에 따르면, 비스-에스테르 이량체 5는 SC ED_{50} = 0.71 mg/kg이고, 디올 이량체 7은 SC ED_{50} = 0.06 mg/kg 및 PO ED_{50} = 2.6 mg/kg이었다. 이러한 시험 조건 하에서, 임상적으로 사용된 단량체 트리옥산 아테수네이트 나트륨(artesunate)

은 SC ED_{50} = 2.2 mg/kg 및 PO ED_{50} = 4.0 mg/kg이었다. 그러므로, 두 개의 이량체(5 및 7)는, SC로 투여된 항말라리아 약물인 아테수네이트 나트륨보다 대략 3-37배 더 효능이 있고, 디올 이량체(7)는 PO로 투여된 아테수네이트 나트륨보다 대략 1.5배 더 효능이 있다. 약물 투여 때문에 나타나는 독성이나 행동 변화는 마우스에서 전혀 관찰되지 않았다.

<532> [표 1] 생체 밖에서 항 말라리아 활성[8]

<533>

트리옥산 이량체	IC_{50}(nM)
4	2.9
5	1.6
6	360
7	0.77
8	3.0
9	3.7
아테미시닌	6.6

<534> 4회 측정한 각 세트(set)에 대한 [8]표준 편차는 평균값의 평균(average) 7.8%(≤18%)이었다. 수정된 곡선에 대한 R^2 값은 ≥0.967이었다. 아테미시닌 활성은 동시(concurrent) 대조군의 표준 ±표준편차이다(n=6).

<535> 국립 암연구소의 개발 및 치료 프로그램 (National Cancer Institute's (NCI's) Development and Therapeutic Program (Boyd, M. R. et al., *Drug Dev. Rev.* **34**:91-109 (1995))의 60개 인간 암세포주의 다양한 패널(panel)을 사용하여, 이미 기술된 바와 같이 생체 밖에서 측정된 나노몰 내지 마이크로몰 농도의 1차 성장 억제 활성은, 프탈산염 이량체(5)가 작지 않은 세포 폐 암종 HOP-92 세포, 멜라노마(melanoma) SK-MEL-5 세포, 및 유방암 BT-549 세포의 성장 억제에서만 매우 선택적이고 높은 효능이 있음을 보여주었다. 테트라졸륨 염(XTT)을 기반으로 한 비색 분석법(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)을 사용하고, 최근에 보고된 프로토콜의 변형 버전을 사용하여, 인간 자궁경부암 세포주 HeLa에 대한 DHA의 성장 억제 활성(IC_{50} = 5-10 micromolar)을 생체 밖에서 평가한 바에 따르면(Disbrow, G. L. et al., *Cancer Res.* **65**:10854-10861 (2005)), 본 명세서에서는 예상치 못하게 중요한 결과를 발견하였는데, 즉 프라이머리(primary) 정상 자궁경부암 세포에 대한 독성 없이, 트리옥산 프탈산염 이량체(5, IC_{50} = 500 nM)가 트리옥산 단량체 DHA보다 대략 10-20배 더 효능이 높다는 점과, 트리옥산 디올 이량체(7, IC_{50} = 46.5 nM)가 DHA보다 대략 110-220배 더 효능이 높다는 점이 그것이다. 세포 성장은 용량 의존적인 방식으로 억제되었다.

<536> *Plasmodium berghei*로 감염시킨 마우스에서 표준 프로토콜을 사용하여, 트리옥산 이량체 IP-IV-22y 및 KB-6을 3, 10, 또는 30 mg/체중 kg의 투여량으로, 한번만 피하 투여하였다. 30 mg/kg 투여량의 1회 투여에서 두 개 이량체는 말라리아 기생충 중 98% 이상을 신속하게 사멸시켰다. 30 mg/kg으로 동시에 사용된 항말라리아 약물 아테수네이트 나트륨은 유사한 효능을 가졌다. 30 mg/kg의 아테수네이트 나트륨은 마우스의 수명을 7일에서(약물 투여하지 않은 경우) 14일까지 연장시켰다. 예상치 못한 결과지만 의학적으로는 중요한 결과로서, 30 mg/kg에서 2개의 이량체는 마우스의 수명을 적어도 30일까지는 연장시켰고, 이 기간 동안 마우스는 치료된 것으로 간주되었다 (즉, 혈액 도말 표본에서 기생충이 감지되지 않음). 약물 투여로 인한 마우스에서의 공지된 독성이나 행동 특성 변형은 전혀 관찰되지 않았다.

<537> **세포 및 세포 배양**

<538> 생체 내 항말라리아 시험을 Swiss Tropical Institute에서 수행하였다. 화합물을 피하 및/또는 구강 투여를 위해 제형하고, GFP 균주 *P. berghei*으로 0일째에 감염시킨 NMRI 마우스에 투여하였다. 감염 후 24시간째에, 가끔 48시간 및 72시간째에 동물에 본 발명의 화합물을 투여하였다. 기생충은 감염 4일 후에 측정하였고, 생존 시간은 감염 후 30일까지 기록하였다. 감지 가능한 기생충이 발견되지 않으면서 감염 후 30일까지 동물이 생존해 있는 경우에는 화합물은 치료능력이 있는 것으로 간주되었다.

<539> 프라이머리 인간 자궁외경부 케라티노사이트(ctocervical keratinocytes)는, 양성 비-자궁경부성 자궁 질환 때문에 자궁절제술을 받은 환자로부터 제거한 후 24시간 내에 Cooperative Human Tissue Network (CHTN)로부터 입수한 신선한 자궁경부 조직에서 유래된 것이었다. 표준 치료인 철야 디스파제 치료(Standard overnight

dispase treatment) 및 그에 이은 트립신처리 절차를 사용하여 자궁외경부 상피 세포를 분리하였고, 상기 세포를 제조업자(Invitrogen, Carlsbad, CA)의 프로토콜에 따라 소 뇌하수체 추출물 및 상피 성장 인자가 보충된 무혈청 케라티노사이트 배지(serum-free keratinocyte medium (KSFM))에서 배양하였다. 자궁 경부암 세포주 HeLa 및 C33A는 American Type Culture Collection (ATCC)에서 입수하였고, 이를 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (Invitrogen)에서 유지하였다.

<540> **세포 생존율의 측정**

<541> 적당한 배양 배지에서 96웰 조직 배양 마이크로플레이트에 3회 플레이팅되어, 24시간 동안 37℃에서 5% CO_2의 습한 대기 중에서 인큐베이팅한 2.5 x 10^3 세포를 사용하여, 세포 생존율을 측정하였다. 그 다음에는 용매 대조군 에탄올 또는 에탄올 중에 용해된 다양한 농도의 이량체를 함유하는 100_1 배지로 갈아주었다. 96시간 치료기간 후에는, 제조업자(Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany)의 프로토콜에 따라 제조된 50_1의 XTT 레이블링 혼합물을 각 웰에 첨가한 다음에, 16시간의 인큐베이션 기간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 세포 생존율(흡수율)을 ELISA 판독기를 사용하여, 650 nm에서의 파장을 기준으로 하여 450 nm에서 측정하였다. 결과는 용매 대조군에만 노출된 배양액의 %로서 계산하였다. 분석은 유사한 결과를 사용하여 2회 반복하였다.

<542> **이량체 합성 및 화학**

<543> 아테미시닌 유래 트리옥산 이량체 1 및 2는 물질 및 방법에서 기술한 바와 같이, 양호한 전체적 수율로 합성되었다 (반응식 1). 두 개의 트리옥산 이량체 1(백색 고체) 및 2(무색 오일)는 실온에서 무한정으로 (indefinitely) 안정하였고, 60℃에서는 적어도 24시간 동안 안정하였다. 가수 분해에 안정하다는 것은 4:1 $DMSOd_6$/pH 7.4 D_2O 중에서, ^1H NMR로 확인하였을 때 12시간 동안, 60℃에서 안정하다는 것을 의미한다.

<544> **세포 생존율에 대하여 아테미시닌 유래 트리옥산 이량체가 미치는 영향**

<545> 본 발명의 신규 합성된 트리옥산 이량체의 세포 독성 효과를 평가하기 위하여, 자궁경부암 세포주 HeLa 및 C33A를 다양한 농도의 상기 화합물에 노출시키고, 세포 생존율은 상기의 물질 및 방법 편에서 기술한 바와 같은 XTT 기반 비색 분석법을 사용하여 3일간의 치료기간 후에 정량하였다. 이량체 1 및 2는 거의 동등한 효능을 가졌는데, 상기의 효능은 두 개의 자궁 경부암 세포주에서 신속하고 용량 의존적인 세포 사멸을 유도하는 것을 말한다. 100 nM의 약물 농도에서, 이량체 중 어느 하나로 처리한 후, 생존율의 대략 90%의 손실이 측정되었다 (반응식 IV). 반응식 IV의 데이터를 근거로 분석해 보면, C3 3A 세포에 대해서는 대략 7.5 nM 및 8.6 nM, 그리고 HeLa 세포에 대해서는 대략 8.4 nM 및 9 nM의 이량체 1 및 2에 대한 IC_{50} 값이 측정되었다. 대조적으로, 정상적인 자궁외경부 세포 HCX는, 100 nM의 이량체 농도에서도 심지어 실질적으로 영향을 미치지 않았다. 치료된 암 세포에서의 세포 사멸은 위상차 현미경으로 쉽게 관찰되었지만, 정상세포는 유의한 형태학적 변화가 발견되지 않았다 (데이터는 제시하지 않음).

<546> 본원에 기술된 실시예 및 구체예는 설명적인 목적으로만 제공된 것이고, 당업자라면 이의 목적에 비추어 각종 변형이나 변화도 가할 수 있으며, 또한 이러한 변형이나 변화는 첨부되는 청구의 범위의 취지 및 범위 내에 있는 것으로 이해된다. 본원에 인용된 모든 공개 특허, 특허, 및 특허출원은 모두 전원 참조로서 본원에 인용된다.