



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0088496
(43) 공개일자 2009년08월20일

(51) Int. Cl.

C07D 309/10 (2006.01) C07D 407/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0013796

(22) 출원일자 2008년02월15일

심사청구일자 2008년02월15일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울 서대문구 신촌동 134 연세대학교

(주)케이디알

서울 강동구 암사동 506-4

(72) 발명자

정만길

서울특별시 서대문구 남가좌동 삼성아파트 103동 302호

백용기

서울 서초구 잠원동 65-32 신반포7차아파트 303-809

(74) 대리인

박종만

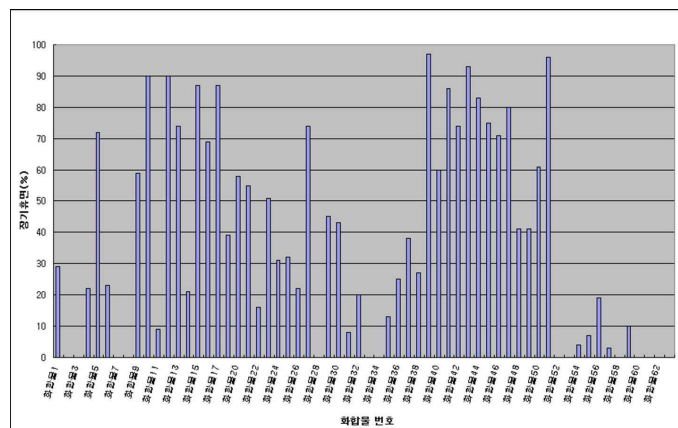
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 6-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체 및 그 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 6-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체에 관한 것으로, 예쁜 꼬마선충에서 발견된 노화와 스트레스 억제에 관련된 페로몬을 모체로 하는 신규의 합성 유도체를 제공한다. 본 발명에 의하여 꼬마선충으로부터 분비되는 페로몬 화합물의 새로운 유도체의 효율적 합성을 성공하였고, 꼬마선충으로부터 얻어지는 극미량의 페로몬의 미량분리의 한계를 극복하여 이를 대량생산하는 길을 확립하였다. 따라서 페로몬 유도체에 의하여 유발되는 생체 내 노화, 스트레스, 대사경로와 신호전달 체계 개발, 비만, 그리고 관련된 노화, 스트레스억제 약물 개발 연구에 많은 효과를 얻을 수 있게 되었다.

대표도 - 도1

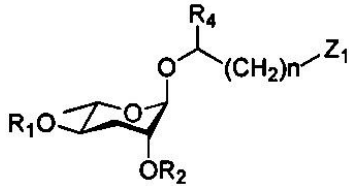


특허청구의 범위

청구항 1

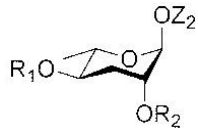
하기 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)으로 표시될 수 있는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체.

화학식 (I)



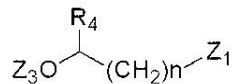
상기 식에서, R_1 및 R_2 는 서로 같거나 다르게 수소, C1-C6의 알킬 또는 벤조일기를 나타내고; R_4 는 수소 또는 C1-C6의 알킬기를 나타내고; $(CH_2)_n$ 은 n 이 1~15의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹을 나타내고; Z_1 은 C1-C6의 알킬, C1-C6의 알켄, C1-C6의 산, C1-C6의 알데히드, 알콜, 할로젠, 아민, 에스테르, 아마이드를 나타내고,

화학식 (II)



상기 식에서 R_1 및 R_2 는 화학식 (I)과 동일하고; Z_2 는 C1-C6의 지방족 알콜, 사이클로헥사놀 또는 디하이드로캡사이신을 나타내고,

화학식 (III)



상기 식에서 R_4 , $(CH_2)_n$ 및 Z_1 은 화학식 (I)과 동일하고; Z_3 는 탄수화물을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 Z_1 은 에틸렌, 메틸, 카복실산, 메틸에스테르, 알콜, 알데히드, $-CH=CHCOOH$, 브롬, 아자이드, 3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노사이드, 설퍼, 메실, $-SCOCH_3$, 아마이드로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 Z_1 의 아마이드의 아민은 메틸아민, 아닐린, 피롤리딘, 모르폴린, 도데실아민, 1-테트라데실아민, 4,7,10-트리오카-1,13-트리데칸 디아민, 암모니아, $-CONH(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$, $-CONH[(CH_2)_2O]_2(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$, 4-메틸피페리딘, 사이클로헥실아민, 4-벤질피페리딘, 4-에틸아닐린, 3-니트로아닐린, 2-브로모아닐린, 에틸 메타-아미노벤조에이트, 아릴아민, 푸르푸릴아민, 세린메틸에스테르, N-(2-아미노-에틸)-2-(4-벤조일페녹시)로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 Z_2 는 3-메틸-부탄-1-올, 사이클로헥사놀, 헥산-1-올 또는 디하이드로캡사이신인 것을 특

징으로 하는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 R_4 의 카이랄 탄소의 절대배열은 R 또는 S 배열인 것을 특징으로 하는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 Z_3 은 3-테옥시-D-아라비노피라노사이드, D-아라비노피라노사이드, L-람노피라노사이드, D-만노피라노사이드인 것을 특징으로 하는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 유도체가 장기휴면효과 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체.

청구항 8

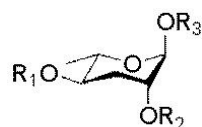
(1) 하기 화학식 (IV)와 화학식 (V)의 화합물을 반응시켜 하기 화학식 (I)을 제조하는 단계;

(2) 상기 (1)단계에서 얻은 화학식 (I) 화합물을 산화 환원 반응시키는 단계; 및

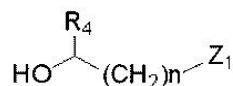
(3) 상기 (2)단계에서 얻은 화학식 (I) 화합물의 보호기를 제거하는 단계;

를 포함하는 화학식 (I)로 표시되는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체의 제조방법.

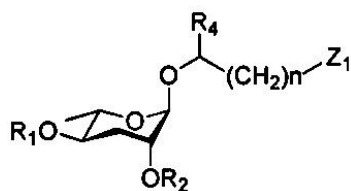
화학식 (IV)



화학식 (V)



화학식 (I)



상기 식에서 R_1 , R_2 , R_4 , $(CH_2)_n$ 및 Z_1 은 제1항에서 정의한 바와 같고, R_3 는 수소 또는 트리클로로아세토니트릴기이다.

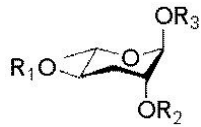
청구항 9

(1) 하기 화학식 (IV)의 화합물을 Z_2 와 반응시켜 하기 화학식 (II)를 제조하는 단계;

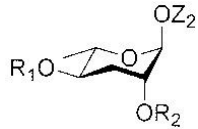
(2) 상기 (1)단계에서 얻은 화학식 (II)의 화합물의 보호기를 제거하는 단계;

를 포함하는 화학식 (II)로 표시되는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체의 제조방법.

화학식 (IV)



화학식 (II)



상기 식에서 R_1 , R_2 , Z_2 는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_3 는 수소 또는 트리클로로아세토니트릴기이다.

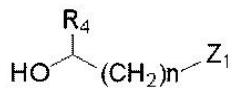
청구항 10

(1) 하기 화학식 (V)의 화합물을 Z_3 와 반응시켜 하기 화학식 (III)를 제조하는 단계;

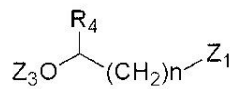
(2) 상기 (1)단계에서 얻은 화학식 (III)의 화합물의 보호기를 제거하는 단계;

를 포함하는 화학식 (III)으로 표시되는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체의 제조방법.

화학식 (V)



화학식 (III)



상기 식에서 R_4 , $(CH_2)_n$, Z_1 및 Z_3 는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 11

제1항의 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)으로 표시될 수 있는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체를 주성분으로 함유하는 노화 및 스트레스 관련 질환 조절제용 약학 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 예쁜 꼬마선충에서 발견된 노화와 스트레스 억제에 관련된 페로몬인 6R-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 (6R-(3,6-Dideoxy- α -L-arabino-hexopyranosyloxy)heptanoic acid)을 모체로 하는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산의 신규 유도체에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 생리활성물질로서 알려진 페로몬(pheromone)은 동물의 체내에서 생산되고 체외로 분비되어 동종 타 개체에 작용하여 특정의 행동이나 생리적 변화를 일으키는 물질의 총칭이다. 지금까지 알려진 문헌을 통하여 보고된 바에 의하면, 예쁜 꼬마선충(C. elegans)에서 분비되는 매우 적은 양의 페로몬(Riddle, D.L., Science, 218: 578-580, 1982)은, 본 발명의 발명자 등에 의하여 2005년에 처음으로 성공적인 분리 및 정제에 의하여 그 평면 구조

(한국특허 10-2002-0070591 참조) 및 3차원 구조가 알려지고, 전합성에 성공하여 페로몬에 의한 활성의 생체 내 정확한 작용위치와 작용기전 및 생리과정을 직접적으로 연구할 수 있는 방법이 열렸다(Nature 2005 433(7025):541-5; 한국특허 10-2004-0007539).

<3> 따라서 이 선도 화합물의 광범위한 생체 내 노화억제, 스트레스, 대사경로와 신호전달 체계 및 항암제 개발, 비만, 신경기관의 반응 그리고 이와 관련된 노화, 스트레스억제 약물 개발연구 그리고 이 페로몬의 활성 타깃 단백질의 검색 발굴연구를 위하여 본 페로몬의 대량제조를 해결하기 위한 유도체의 합성개발이 필수적이다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<4> 이에, 본 발명자들은 휴면효과를 증대시킬 수 있는 유도체를 설정한 후, 이에 대한 입체 선택적 전합성을 성공적으로 완성하여 자연에서 존재하는 페로몬과 유사한 목표물을 합성하였고, 합성된 페로몬 유도체는 꼬마선충을 이용한 생체실험에서 장기휴면효과를 유발함을 확인하였다.

<5> 따라서 본 발명의 목적은 신규 페로몬 유도체인 6-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체를 포함하는 노화, 스트레스 억제제를 제공하는 것이다.

<6> 본 발명의 다른 목적은 상기 페로몬 유도체를 고수율로 용이하게 대량 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

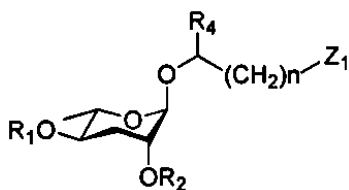
<7> 본 발명의 또 다른 목적은 상기 페로몬 유도체를 이용하여 관련 약효검색을 시행하고 이 페로몬 유도체의 활성 타깃 단백질의 검색 발굴을 할 수 있는 길을 여는 데 있다.

과제 해결수단

<8> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 예쁜 꼬마선충에서 발견된 노화와 스트레스 억제에 관련된 페로몬인 6R-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 (6R-(3,6-Dideoxy- α -L-arabino-hexopyranosyloxy)heptanoic acid)을 모체로 한 신규 6-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체를 제공한다.

<9> 본 발명의 6-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체는 하기 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)으로 표시될 수 있는 화합물이다.

<10> 화학식 (I)



<11>

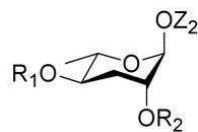
<12> 상기 식에서, R_1 및 R_2 는 서로 같거나 다르게 수소, C1-C6의 알킬 또는 벤조일기를 나타내고; R_4 는 수소 또는 C1-C6의 알킬기를 나타내고, 카이랄 탄소의 절대배열은 R 또는 S이고; $(CH_2)_n$ 은 n 이 1~15의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹을 나타내고; Z_1 은 C1-C6의 알킬, C1-C6의 알켄, C1-C6의 산, C1-C6의 알데히드, 알콜, 할로젠, 아민, 에스테르, 아마이드를 나타낸다.

<13> 상기 화학식 (I)에서 Z_1 은 보다 구체적으로는 에틸렌, 메틸, 카복실산, 메틸에스테르, 알콜, 알데히드, $-CH=CHCOOH$, 브롬, 아자이드, 3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노사이드, 설퍼, 메실, $-SCOC_3$, 아마이드인 것이 바람직하다.

<14> 상기 아마이드의 아민으로는 메틸아민, 아닐린, 피롤리딘, 모르폴린, 도데실아민, 1-테트라데실아민, 4,7,10-트리오카(trioka)-1,13-트리데칸 디아민 (tridecane diamine), 암모니아, $-CONH(CH_2)_2NHCOC(CH_3)_3$, $-CONH[(CH_2)_2O]_2(CH_2)_2NHCOC(CH_3)_3$, 4-메틸피페리딘, 사이클로헥실아민, 4-벤질피페리딘, 4-에틸아닐린, 3-니트로아닐린, 2-브로모아닐린, 에틸 메타-아미노벤조에이트(ethyl m-aminobenzoate), 아릴아민, 푸르푸릴아민(furfuryl amine), 세린메틸에스테르(serine methyl ester), N-(2-아미노-에틸)-2-(4-벤조일페녹시)인 것이 바

람직하고, 에스테르의 알콜은 3-페녹시벤질알콜, 5-헥센-1-올(5-hexen-1-ol) 그리고 아세트알데히드이다.

<15> 화학식 (II)

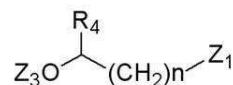


<16>

<17> 상기 식에서 R_1 및 R_2 는 화학식 (I)과 동일하고; Z_2 는 C1-C6의 지방족 알콜, 사이클로헥사놀(cyclohexanol) 또는 디하이드로캡사이신(dihydrocapsaicin)을 나타낸다.

<18> 상기 화학식 (II)에서 Z_2 는 보다 구체적으로, 3-메틸-부탄-1-올(3-methyl-butane-1-ol), 사이클로헥사놀, 헥산-1-올(hexane-1-ol) 또는 디하이드로캡사이신인 것이 바람직하다.

<19> 화학식 (III)



<20>

<21> 상기 식에서 R_4 , $(CH_2)_n$ 및 Z_1 은 화학식 (I)과 동일하고; Z_3 는 탄수화물을 나타낸다.

<22> 상기 화학식(III)에서 Z_3 은 보다 구체적으로, 3-데옥시-D-아라비노피라노사이드(3-deoxy-D-arabinopyranoside), D-아라비노피라노사이드, L-람노피라노사이드 (L-rhamnopyranoside), D-만노피라노사이드(D-mannopyranoside)인 것이 바람직하다.

효 과

<23> 본 발명은 꼬마선충(C. elegans)으로부터 분리되는 페로몬 화합물, 6R-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산을 모체로 하여 그 새로운 유도체의 효율적 합성을 성공하였으며, 꼬마선충으로부터 얻어지는 극미량의 페로몬의 미량분리의 한계를 극복하여 이를 대량생산하는 길을 확립하였다.

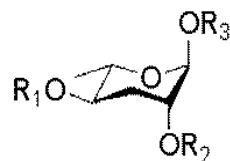
<24> 따라서 페로몬 유도체에 의하여 유발되는 생체 내 노화, 스트레스, 대사경로와 신호전달 체계 개발, 비만, 그리고 관련된 노화, 스트레스억제약물 개발연구에 많은 효과를 얻을 수 있게 되었다. 또한 이 페로몬 유도체의 활성 타겟 단백질을 검색 발굴할 수 있는 길을 열었다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<25> 본 발명의 6-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체는, 하기 화학식 (IV)와 화학식 (V) 화합물의 짝지움 반응을 거쳐 두 가지 방법으로 합성하였다.

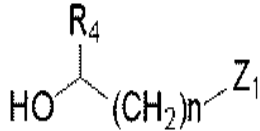
<26> 화학식 (IV)는 종래 방법($R_3=H$, Tetrahedron Lett., 28, 1073-1076 (1987), Carbohydr. Res., 201, 95-114 (1990), Carbohydr. Res., 70, 27-35 (1979); $R_3=CNHCCl_3$, J. Carbohydr Chem., 21, 89-97 (2002))에 따라 합성하였고, 다른 화학식 (V) 또한 종래 방법(Tetrahedron: Asymmetry., 12, 29-31 (2001))에 따라 제조하였다.

<27> 화학식 (IV)



<28>

<29> 화학식 (V)



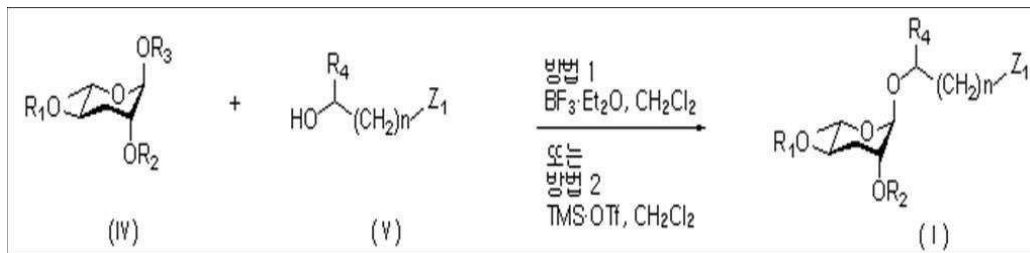
<30>

<31> 여기서 R_1 , R_2 , R_4 , $(CH_2)_n$ 및 Z_1 은 화학식 (I)과 동일하고; R_3 는 수소 또는 트리클로로아세트니트릴(CNHCCl₃)기를 나타낸다.

<32> 상기 화학식 (IV)의 화합물로서는, 예를 들어 2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노사이드 (2,4-Di-O-benzoyl-3,6-dideoxy- α -L-arabino-hexo-pyranoside), 또는 2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실 트리클로로아세트이미데이트(2,4-Di-O-benzoyl-3,6-dideoxy- α -L-arabino-hexo pyranosyl trichloroacetimidate)를 들 수 있고, 화학식 (V)의 화합물로서는, 예를 들어 (2R)-5-헥센-2-올((2R)-5-hexen-2-ol), (2R)-7-옥텐-2-올((2R)-7-Octen-2-ol), (2R)-13-테트라데센-2-올((2R)-13-Tetradecen-2-ol)을 들 수 있다.

<33> 화학식 (I)로 표시되는 6-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체는, 루이스산 촉매 하의 반응인 방법 1에서는 보론트리플로라이드 이서레이트(BF₃·Et₂O)를 사용하고, 방법 2에서는 트리메틸실릴 트리플로오르메탄설포네이트(TMS·OTf)를 사용하여 제조하였고, 이를 다음 반응식 1로 나타낸다.

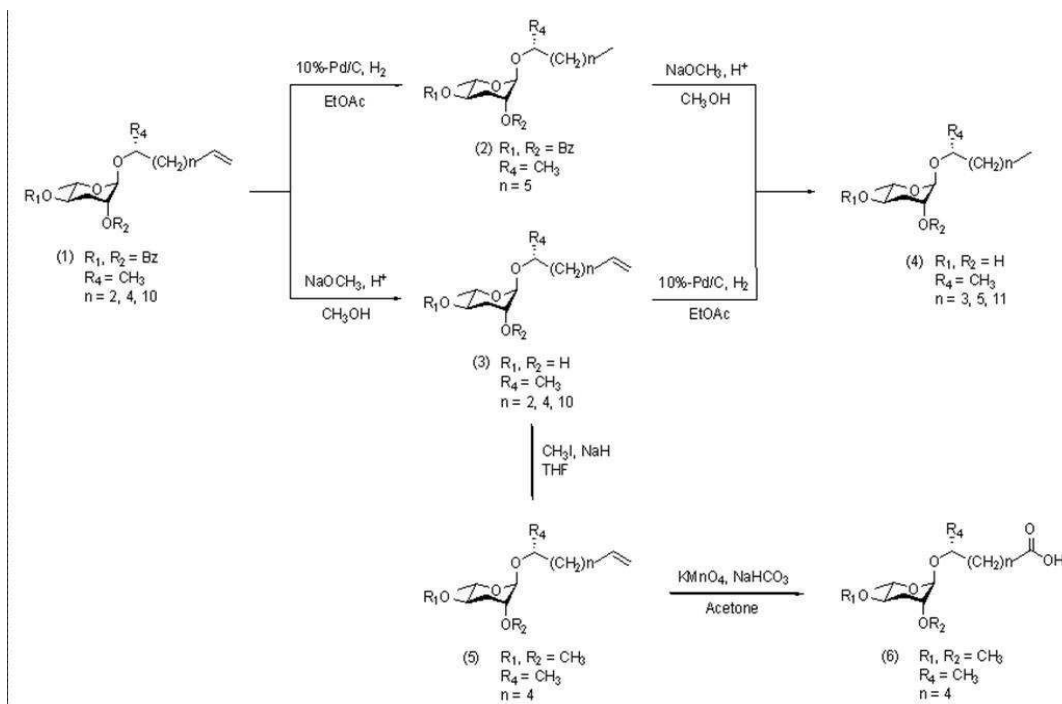
<34> 반응식 1



<35>

<36> 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 (I)로 표시되는 화합물 중에서 여러 가지 다른 치환기를 함유하는 각각의 화합물은 하기 반응식 2 내지 11에 따른 방법으로 제조될 수 있다.

<37> 반응식 2

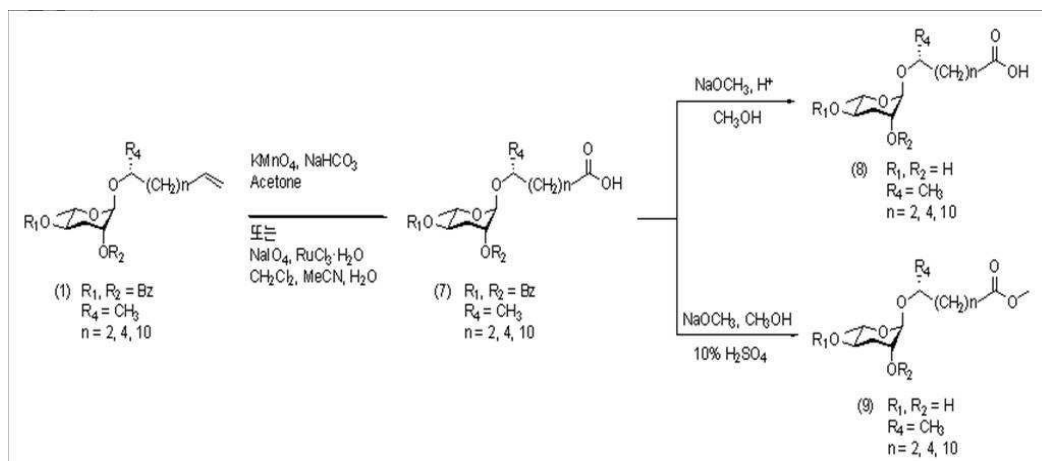


<38>

<39> 상기 반응식 2는 하기 표 1에 기재된 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체 화합물 번호 1~6 또는 7, 8을 얻는 반응식으로, 화학식 (1) 화합물을 팔라듐/카본(Pd/C)을 이용한 환원과 소듐메톡사이드(NaOCH_3) 보호기 제거를 통하여 각각 화학식 (2), 화학식(3) 및 화학식(4) 화합물을 얻는다.

<40> 또한, 화학식 (3)을 아이오도메탄(MeI)을 이용하여 R_1 , R_2 에 메톡시기가 도입된 화학식 (5)를 얻고, 포타슘퍼망가네이트(KMnO_4)로 산화시켜 화학식 (6)을 얻는다.

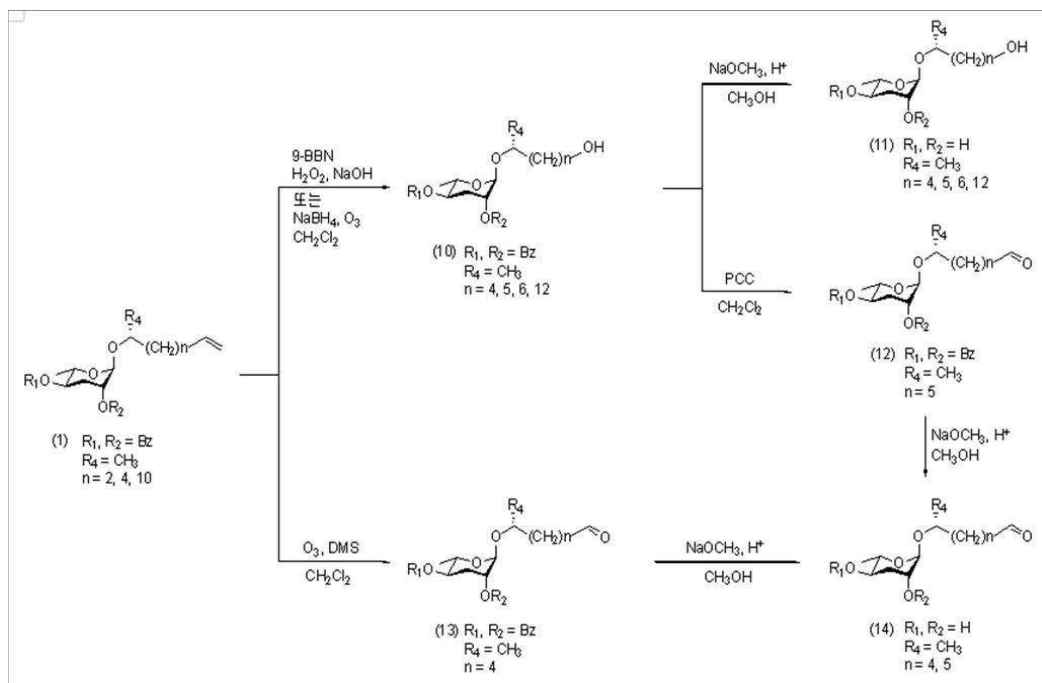
<41> 반응식 3



<42>

<43> 상기 반응식 3은 표 1에 기재된 화합물 번호 9~10 또는 11~13을 얻는 반응식으로서, 화학식 (1)을 포타슘퍼망가네이트(KMnO_4) 또는 루세늄트리클로라이드 (RuCl_3)로 산화시켜 화학식 (7)을 얻고, 이어서 보호기 제거와 산 처리를 하여 화학식 (8) 및 화학식 (9)를 각각 얻는다.

<44> 반응식 4

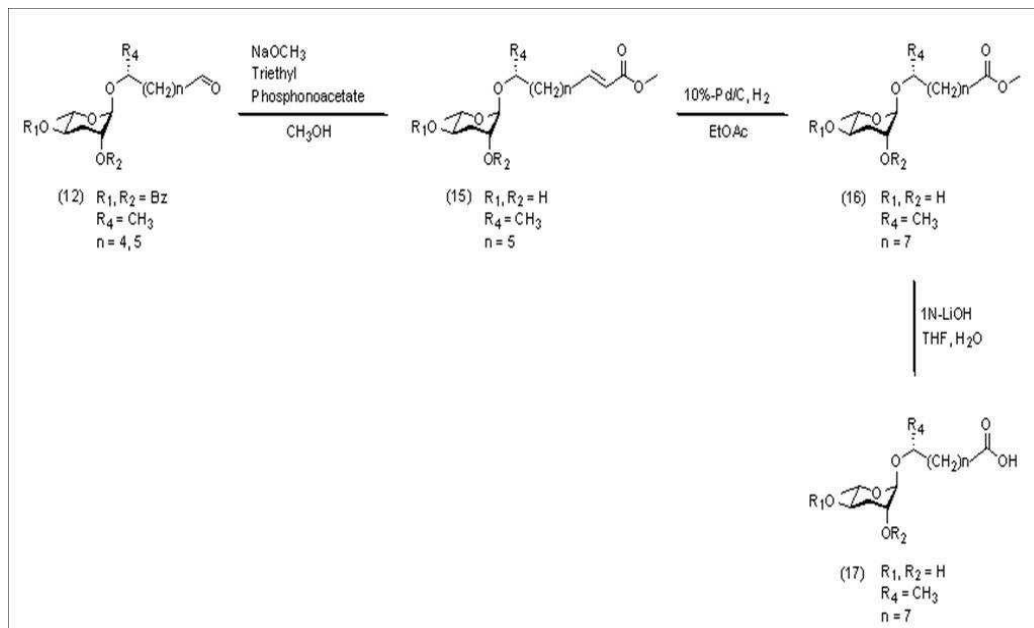


<45>

<46> 상기 반응식 4는 표 1에 기재된 화합물 번호 14~17 또는 18~19를 얻는 반응식으로서, 화학식 (1)을 환원제인 9-보로바이사이클로[3.3.1]노넨인(9-BBN)을 이용하여 화학식 (10)을 얻고, 소듐메톡사이드를 이용하여 보호기를 제거한 화학식 (11)과 산화제인 피리디늄 클로로크로메이트(PCC)을 이용하여 화학식 (12)를 각각 얻는다.

<47> 화학식 (12)를 보호기를 제거하여 $n=5$ 인 화학식 (14)를 얻는다. 또한, 화학식 (1)을 오존화 반응을 통하여 화학식 (13)을 얻고, 소듐메톡사이드를 이용하여 보호기를 제거한 $n=4$ 인 화학식 (14)를 얻는다.

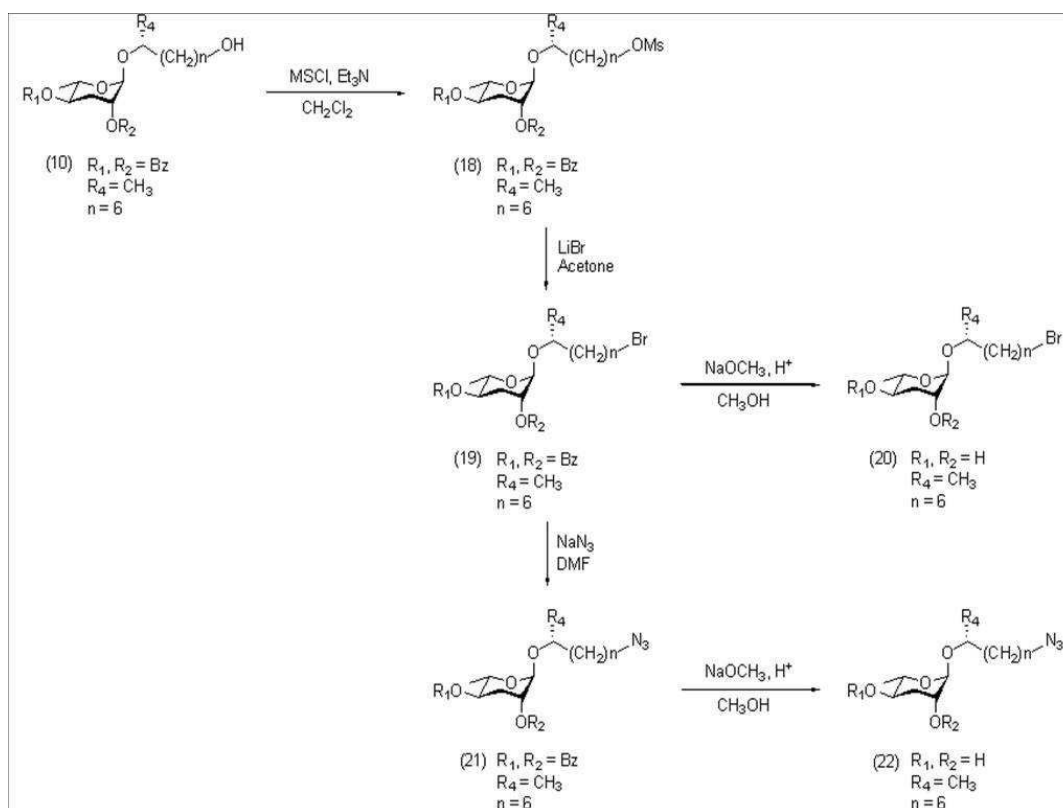
<48> 반응식 5



<49>

<50> 상기 반응식 5는 표 1에 기재된 화합물 번호 20~22를 얻는 반응식으로서, 화학식 (12)을 디에틸포스포노아세트산 에틸에스테르(Diethylphosphonoacetic acid ethyl ester)를 이용한 비티히(Wittig) 반응과 소듐메톡사이드를 이용하여 탄소수가 2개 늘어나고 보호기가 제거된 화학식 (15)를 얻고, 이중결합을 환원하여 화학식 (16), 메틸에스테르기를 리튬하이드록사이드(LiOH)를 이용하여 제거시킴으로써 화학식 (17)를 얻는다.

<51> 반응식 6

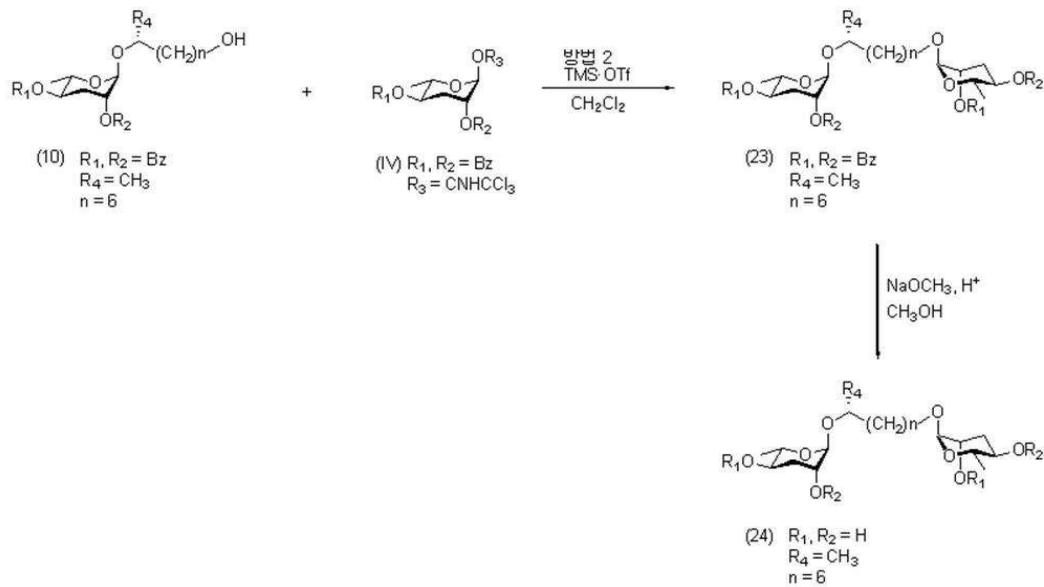


<52>

<53> 상기 반응식 6은 표 1에 기재된 화합물 번호 23, 24를 얻는 반응식으로서, 화학식 (10)을 할로젠을 도입하기 위한 이탈기로 메실클로라이드(MsCl)을 이용하여 메실레이션된 화학식 (18)을 얻는다. 이어서 리튬브로마이드(LiBr)를 이용하여 할라이드를 갖는 화학식 (19)를 얻고, 소듐아자이드(NaN3)를 이용하여 할로젠과 치환반응하여 화학식 (21)을 얻는다. 화학식 (19) 및 화학식 (21)은 보호기 제거를 통하여 화학식 (20) 및 화학식 (22)를

각각 얻는다.

<54> 반응식 7

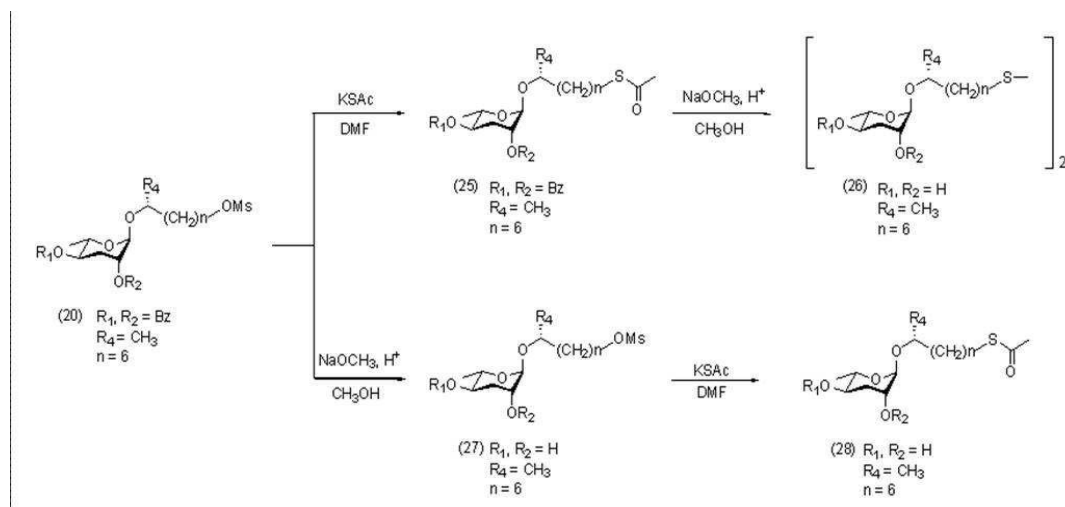


<55>

<56> 여기서 R_3 는 트리클로로아세트니트릴($CNHCCl_3$)이다.

<57> 상기 반응식 7은 표 1에 기재된 화합물 번호 25를 얻는 반응식으로서, 화학식 (10)을 화학식 (IV)와의 짝지움 반응을 통하여 화학식 (23)를 얻고, 보호기 제거를 통하여 화학식 (24)를 얻는다.

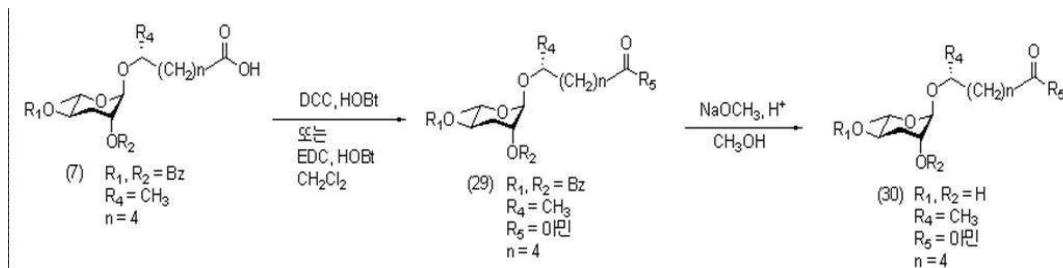
<58> 반응식 8



<59>

<60> 상기 반응식 8은 표 1에 기재된 화합물 번호 26~28을 얻는 반응식으로서, 화학식 (20)을 포타슘 티오아세테이트 (potassium thioacetate)를 이용하여 설퍼기를 도입한 화학식 (25)을 얻고, 보호기를 제거하여 다이머(dimer)인 화학식 (26)을 얻는다. 또한 화학식(20)의 보호기를 제거한 화학식 (27)에 포타슘 티오아세테이트를 이용하여 설퍼기가 도입된 화학식 (28)을 얻는다.

<61> 반응식 9

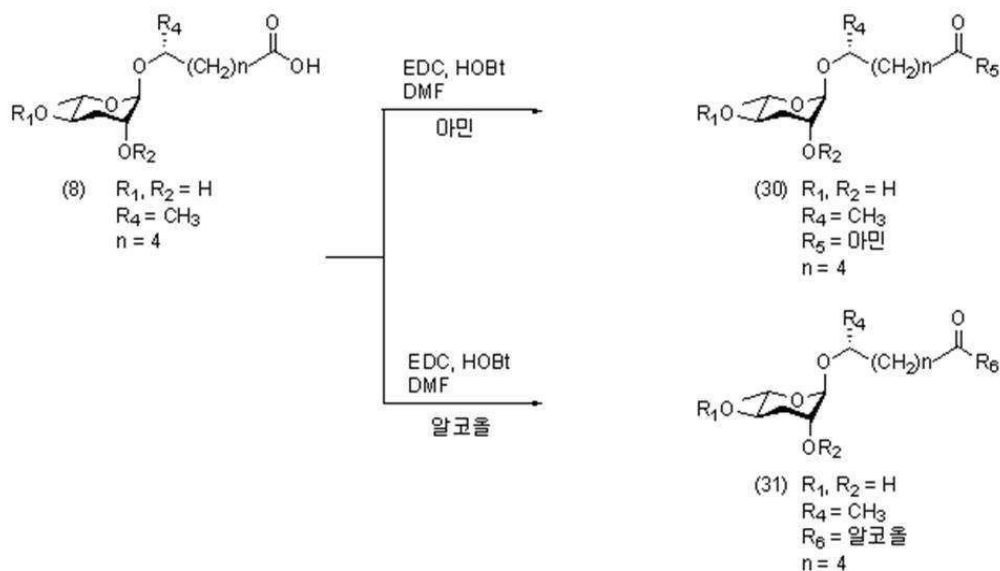


<62>

<63> 여기서 아민은 메틸아민, 아닐린, 피롤리딘, 모르폴린, 도데실아민, 1-테트라데실아민, 4,7,10-트리옥카-1,13-트리테칸 디아민, 암모니아, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NH COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CONH}[(\text{CH}_2)_2\text{O}]_2(\text{CH}_2)_2\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$ 로부터 선택되는 하나의 아민이다.

<64> 상기 반응식 9는 표 1에 기재된 화합물 번호 29~38을 얻는 반응식으로서, 화학식 (7)과 아민을 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide; DCC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC)를 이용하여 아마이드 결합을 통한 화학식 (29)을 얻고 보호기를 제거하여 화학식 (30)을 얻는다.

<65> 반응식 10

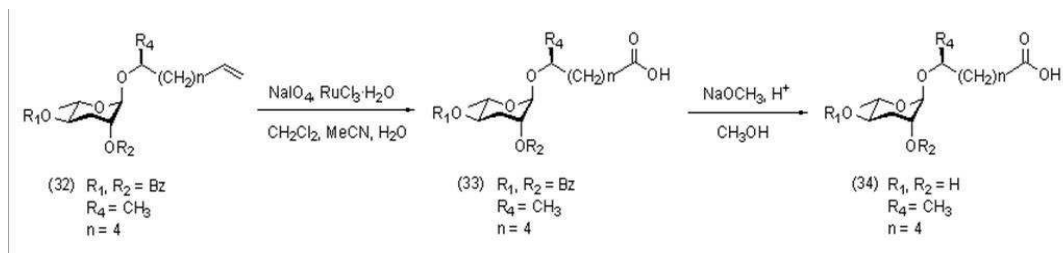


<66>

<67> 여기서 아민은 4-메틸피페리딘, 사이클로헥실아민, 4-벤질피페리딘, 4-에틸아닐린, 3-니트로아닐린, 2-브로모아닐린, 에틸 메타-아미노벤조에이트, 아릴아민, 푸르푸릴아민, 세린메틸에스터, N-(2-아미노-에틸)-2-(4-벤조일페녹시)아세트마이드이고, 알코올은 3-페녹시벤질 알코올, 또는 5-헥센-1-올(5-hexen-1-ol)이다.

<68> 상기 반응식 10은 표 1에 기재된 화합물 번호 39~49 또는 50, 51을 얻는 반응식으로서, 화학식 (8)을 아민과 알코올을 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC)를 이용하여 각각 화학식 (30) 및 화학식 (31)을 얻는다.

<69> 반응식 11



<70>

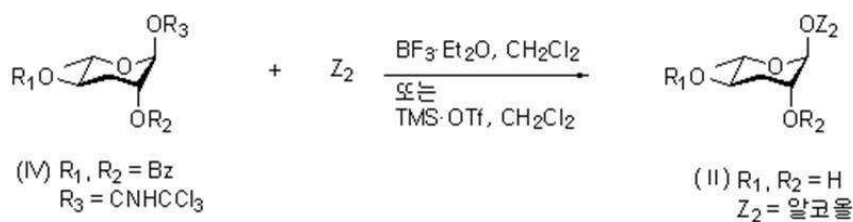
<71> 여기서 카이랄 탄소의 절대배열은 S이다.

<72> 상기 반응식 11은 하기 표 1에 기재된 화합물 번호 52를 얻는 반응식으로서, 화학식 (32)를 루세늄트리클로라이드(RuCl_3)로 산화시켜 화학식 (33)을 얻고, 보호기 제거로 화학식 (34)를 얻는다.

<73> 또한 본 발명에서 화학식 (II)로 표시되는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체는, 화학식 (IV)와 Z_2 의 짝지움 반응을 거쳐 만들어지고, 두 가지 방법으로 합성하였다.

<74> 루이스산 촉매하의 반응인 방법 1은 보론트리플로라이드 이서레이트($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)를 사용하고, 방법 2는 트리메틸실릴 트리플로오르메탄설포네이트($\text{TMS} \cdot \text{OTf}$)를 사용하여 화학식 (II)를 얻을 수 있다. 이를 반응식 12로 나타낸다.

<75> 반응식 12

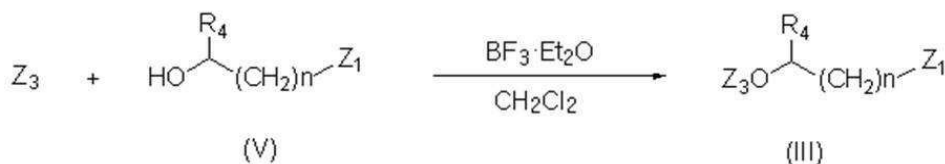


<76>

<77> 본 발명에 따른 상기 화학식 (II) 중에서 여러 가지 치환기를 달리하는 화합물은 상기 반응식 12에 따라 또한 제조될 수 있으며, 하기 표 2에 기재된 화합물 번호 53~56를 얻는다.

<78> 또한 본 발명에서 화학식 (III)으로 표시되는 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체는, Z_3 와 화학식 (V)와의 짝지움 반응을 거쳐 만들어진다. 루이스산 촉매하의 반응으로 보론트리플로라이드 이서레이트($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)를 사용하여 화학식 (III)을 얻을 수 있다. 이를 반응식 13으로 나타낸다.

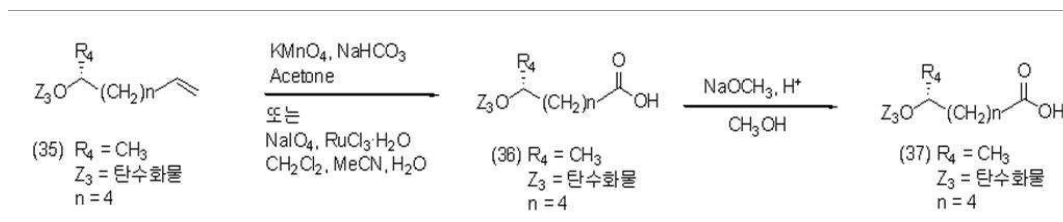
<79> 반응식 13



<80>

<81> 하기 반응식 14는 본 발명에 따른 상기 화학식 (III) 중에서 여러 가지 치환기를 달리하는 하기 표 3에 기재된 화합물 번호 57~63을 얻는 반응식으로서, 화학식 (35)를 포타슘퍼망가네이트(KMnO_4) 또는 루세늄트리클로라이드(RuCl_3)로 산화시켜 화학식 (36)을 얻고, 보호기를 제거하여 화학식 (37)을 얻는다.

<82> 반응식 14



<83>

<84> 여기서 Z_3 은 3-테옥시-D-아라비노피라노사이드, D-아라비노피라노사이드, L-람노피라노사이드, D-만노피라노사이드로부터 선택되는 하나이다.

<85> 본 발명은 상기 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)으로 표시되는 신규 6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체의 대량 제조를 가능하게 하여, 노화 및 스트레스억제 관련 약효검색을 시

행하고 이 페로몬 유도체의 활성 타깃 단백질의 검색 발굴을 할 수 있는 길을 열어 주었다.

<86> 본 발명에서 합성한 상기 화학식 (I), 화학식 (II) 또는 화학식 (III)으로 표시되는 신규 6-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 유도체의 장기휴면효과(dauer effect)를 꼬마선충을 이용하여 측정하였다. 그 결과를 표 1~3에 나타내었다. 여러 가지 실험을 해나가기 위해서는 더 많은 페로몬 유도체를 필요로 하는 것이므로, 본 발명의 결과는 앞으로의 연구 방향에 대해서 기초가 될 수 있고, 다양한 유도체의 합성으로 인해 보다 좋은 연구 결과가 기대된다.

<87> 합성한 페로몬을 먹이, 온도 그리고 군집밀도와 같은 여러 조건을 달리하면서 예쁜 꼬마선충(*C. elegans*)에 대하여 장기휴면효과를 측정하였다. 특히 적합한 환경인 먹이, 성장하기에 적절한 온도(15-25℃), 낮은 개체 군집 밀도 하에서는 L2 후반부 혹은 L3 전반부에서 L4, 성충(adult) 단계로 넘어가야 하는데도 불구하고, 합성한 페로몬 유도체 물질을 같이 넣었을 때에는 휴면유충기(dauer larva)단계로 들어갔다.

<88> 휴면유충기의 꼬마선충은 먹지도 않으며, 움직이지 않는 상태로 존재하며 외부의 물리적 자극에 의하여 움직이는 일시적으로 유도된다. 비교 대상으로 그림 1은 휴면유충기의 꼬마선충 7마리와 L4 단계를 지나 성충이 된 꼬마선충 1마리를 비교 관찰함으로써, 본 발명에서 합성된 페로몬 유도체 물질은 장기휴면효과에 크게 영향을 미치는 것으로 판단되고, 사진에서도 성장하지 않고 움직이지 않는 것을 관찰할 수 있었다.



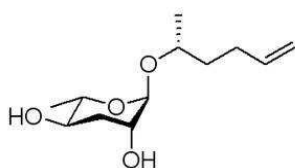
<89> 그림 1. 합성한 페로몬 유도체를 이용한 예쁜 꼬마선충의 휴면유충기(Dauer larva)와 어린 성충(young adult)의 비교

<90> 이하 본 발명을 실시예를 들어 보다 상세하게 설명하지만, 본 발명의 범위가 하기 기재된 실시예 만으로 한정되는 것은 아니다. 실시예에서 화합물 번호는 표 1~3에 기재된 화합물 번호를 뜻한다.

<91> 실시예 1

<92> 실시예 1

<93> (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔(화합물 번호 1)의 합성



<94> 1-1. 중간체 합성

<95> 라운드 플라스크에 4Å 분자체(Molecular sieve) 500mg을 넣고, 진공상태에서 질소 기체로 내부를 치환한 후,

디클로로메탄 30ml를 넣는다. 30분 교반한 후 화학식 (IV) 2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실 트리클로로아세트이미데이트(1.0g, 1.9mmol)와 화학식 (V) (2R)-5-헥센-2-올(220mg, 2.2 mmol)을 디클로로메탄에 녹여서 넣는다. 온도를 -20℃로 낮추고 트리메틸실릴 트리플로오르메탄설포네이트(0.2ml, 0.1mmol)를 디클로로메탄 2ml에 묶힌 후 천천히 넣는다. 3시간 동안 교반 후 포화탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 반응을 종결한다. 디클로로메탄으로 3회 추출하고 포화탄산수소나트륨 수용액(20ml), 증류수(20ml)로 씻어준 후 유기층을 건조(MgSO₄), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(5:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼크로마토그래피로 분리하여 시럽상의 화합물 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔(657mg, 75%)를 얻었다.

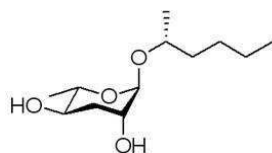
<97> 1-2. 보호기 제거

<98> (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔 100mg(0.20mmol)을 메탄올 10ml에 녹인다. 온도를 낮추어 0℃에서 소디움테트라이드 33mg(0.62mmol)을 넣은 후 온도를 상온으로 올린다. 8시간 교반 후 반응이 종결되면 메탄올 용매에 앰버라이트(Amberlite-IR120, H⁺)를 조금씩 넣으면서 중성으로 맞춘다. 감압증류로 용매를 제거한 다음, 증류수와 에틸아세테이트로 3회 추출하고, 브라인(brine, NaCl 용액)으로 씻은 후 유기층을 건조(MgSO₄), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(1:2)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼크로마토그래피로 분리하여 시럽상의 화합물 (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔(44mg 91%)를 얻었다.

<99> ¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) δ 5.87-5.76(m, 1H), 5.06-4.94(m, 2H), 4.68(s, 1H), 3.86-3.76(m, 2H), 3.74-3.54(m, 2H), 2.90(bs 2H), 2.20-1.99(m, 3H), 1.88-1.46(m, 3H, J = 6.0 Hz), 1.27(d, 2H, J = 6.1 Hz), 1.14(d, 2H, J = 6.5 Hz)

<100> ¹³C-NMR (63MHz, CDCl₃) δ 138.3, 114.7, 95.9, 70.9, 69.9, 69.1, 67.6, 36.3, 35.1, 29.9, 29.7, 18.9, 17.8

<101> 실시예 2



<102>

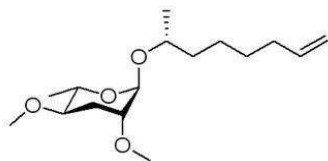
<103> (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥산(화합물 번호 4)의 합성

<104> (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔(25mg, 0.1 mmol)을 에틸아세테이트 5ml에 녹인 후, 10%-팔라듐/카본 3mg을 넣고 진공상태로 만들고, 수소기체로 치환시킨다. 0℃에서 5시간 후 반응이 종료되면 여과하고 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(1:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼크로마토그래피로 분리하여 시럽상의 화합물 (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥산(22.5mg, 89%)을 얻었다.

<105> ¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) δ 4.68(s, 1H), 3.81-3.74(m, 2H), 3.72-3.54(m, 2H), 2.59(bs, 2H), 2.08-2.00(m, 1H), 1.89-1.78(m, 1H), 1.58-1.32(m, 6H), 1.27(d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.13(d, 3H, J = 6.1 Hz), 0.93(t, 3H, J = 6.6 Hz)

<106> ¹³C-NMR (63MHz, CDCl₃) δ 96.1, 71.7, 69.9, 69.3, 68.0, 36.9, 35.2, 27.9, 22.7, 19.0, 17.7, 14.1

<107> 실시예 3



<108>

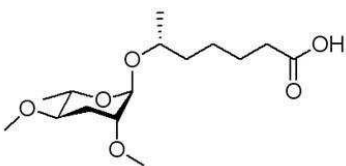
<109> (2R)-2-(2,4-디-O-메틸-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)옥트-7-엔(화합물 번호 7)의 합성

<110> (2R)-2-(3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)옥트-7-엔 40mg(0.15 mmol)과 소듐하이드라이드 74.4mg(3.1mmol)을 넣고 진공상태로 만든 후 질소 기체로 치환한다. 증류된 테트라하이드로퓨란 10ml를 넣고 온도를 40℃로 올려준다. 30분 후 아이오도메탄 0.2ml(3.1mmol)을 넣은 후 1시간 정도 교반을 시켜 준다. 소듐하이드라이드 28.8mg(1.2mmol)과 아이오도메탄 0.1ml(1.2mmol)를 질소기체 하에서 넣는다. 7시간 40℃에서 교반 후 반응이 종결되면 반응 혼합물을 실온으로 낮추고 메탄올 50ml를 넣고 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(2:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼크로마토그래피로 분리하여 오일상의 화합물 (2R)-2-(2,4-디-O-메틸-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)옥트-7-엔(39mg, 88.4%)를 얻었다.

<111> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 5.725.88(m, 1H, H-2) 4.955.03(m, 2H, H-1) 4.78(s, 1H, H-1') 3.723.80(m, 1H, H-5') 3.613.15(m, 1H, H-3') 3.40(s, 3H, methyl ester) 3.36(s, 3H, methyl ester) 2.172.30(m, 1H) 2.06(s, 2H, H-4) 1.511.68(m, 2H, H-5) 1.22(d, J=6.2, 3H, H-6') 1.10(d, J=6.0, 3H, H-8)

<112> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 139.6(C-1) 114.4(C-2) 93.5(C-1', α) 78.2(C-2') 77.2(C-4') 71.1(C-5') 68.3(C-7) 57.0(C-7') 56.8(C-8') 37.2(C-6) 33.8(C-3) 28.9(C-4) 28.5(C-3') 25.3(C-5) 19.0(C-6') 18.1(C-8)

<113> 실시예 4



<114>

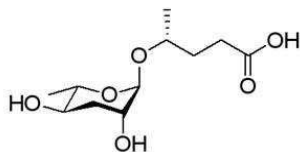
<115> (6R)-6-(2,4-디-O-메틸-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산(화합물 번호 8)의 합성

<116> (2R)-2-(2,4-디-O-메틸-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)옥트-7-엔 250mg(0.87mmol)을 넣고 아세톤 20ml에 녹인 후 탄산수소나트륨 293mg (1.2mmol)을 넣는다. 30분 실온에서 교반 후 포타슘퍼망가네이트 90.0mg(1.8mmol)을 조금씩 넣고 20시간 교반시킨다. 반응이 종결되면 10% 염산(5ml)으로 반응 종결 및 중성으로 만들고 에틸아세테이트로 3회 추출한다. 브라인으로 씻은 후 유기층을 건조(MgSO_4), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(1:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼크로마토그래피로 분리하여 오일상의 화합물 (6R)-6-(2,4-디-O-메틸-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산(93.4mg, 52.9%)을 얻었다.

<117> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 8.37(s, 1H) 4.80(s, 1H) 3.773.88(m, 1H) 3.593.71(m, 1H) 3.37(d, J=7.5, 7H, methyl ester) 3.073.12(m, 1H) 2.232.51(m, 3H) 1.511.87(m, 3H) 1.301.49(m, 2H) 1.23(d, J=6.2, 3H) 1.081.17(m, 3H)

<118> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 179.2(C-1) 93.3(C-1', α) 78.1(C-2') 77.2(C-4') 70.8(C-5') 68.3(C-6) 57.0(C-7') 56.8(C-8') 36.9(C-5) 34.0(C-2) 28.3(C-3) 25.2(C-3') 24.7(C-4) 18.9(C-6') 18.0(C-7)

<119> 실시예 5



<120>

<121> (4R)-4-(3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)펜타노익산(화합물 번호 9)의 합성

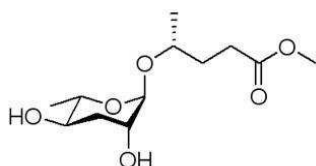
<122> 5-1. 중간체의 합성

<123> (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔(500mg, 1.14mmol)을 넣고 아세트니트릴:디클로로메탄:증류수를 2:2:3 비율로 만든 용매 14ml에 녹인다. 10분 교반 후 산화제인 소듐퍼아이오데이트(NaIO_4)(976mg, 4.56mmol)와 루세늄트리클로라이드(RuCl_3)(5mg, 0.028mmol) 촉매를 넣고 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응이 종결되면 증류수를 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출한 후, 유기층을 건조(MgSO_4), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(2:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼크로마토그래피로 분리하여 시럽상의 화합물 (4R)-4-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)펜타노익산(459mg, 88%)을 얻었다.

<124> 5-2. 보호기 제거

<125> (4R)-4-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)펜타노익산(50mg, 0.1mmol)을 메탄올(5ml)에 녹이고, 0℃에서 소듐메톡사이드(18mg, 0.3mmol)를 첨가 후 상온에서 8시간 교반한다. 반응 종결 후 메탄올을 감압 농축하고 증류수(20ml)에 녹인 후, 디클로로메탄으로 3회 씻어준다. 수용액 층을 앰버라이트(Amberlite IR-120, H^+)를 이용하여 산성을 맞추고, 여과 후 감압 하에 용매를 제거하고 클로로포름:메탄올(7:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 분리하여 시럽상의 화합물 (4R)-4-(3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)펜타노익산(24mg, 91%)을 얻었다.

<126> 실시예 6



<127>

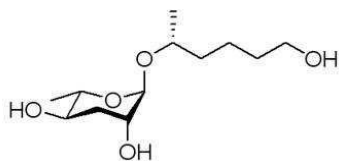
<128> 메틸-(4R)-4-(3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)펜타노에이트(화합물 번호 11)의 합성

<129> (4R)-4-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)펜타노익산(50mg, 0.1mmol)을 넣고 메탄올 5ml에 녹인다. 온도를 낮추어 0℃에서 소듐메톡사이드(18mg, 0.3mmol)을 넣은 후 온도를 상온으로 올린다. 8시간 교반 후 반응이 종결되면 메탄올 용매에 바로 10% 황산을 한 방울 떨어뜨려 강한 산성을 만든다. 6시간 후 반응이 종결되면 감압증류로 용매를 제거한 다음 증류수와 에틸아세테이트로 3회 추출하고 브라인으로 씻는다. 유기층을 건조(MgSO_4), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 클로로포름:메탄올(9:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼크로마토그래피로 분리하여 시럽상의 화합물 메틸-(4R)-4-(3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)펜타노에이트(23mg, 83%)을 얻었다.

<130> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 4.68 (s, 1H), 3.87-3.79(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 2.70(bs, 2H), 2.44 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.27 (d, 3H, $J = 5.2$ Hz), 1.16 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz)

<131> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 174.3, 95.7, 70.2, 70.1, 69.1, 67.8, 51.7, 35.1, 32.1, 30.4, 18.7, 17.7

<132> 실시예 7



<133>

<134> (2R)-2-(3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥산-6-올(화합물 번호 14)의 합성

<135> 7-1. 중간체 합성

<136> (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔(100mg, 0.22mmol)을 넣고, 진공상태에서 질소 기체로 내부를 치환한다. 용매 없이 바로 9-보로바이사이클로[3.3.1]노네인(9-BBN)(0.9ml, 0.45mmol)을 넣고 실온에서 교반시킨다. 1시간 후 과산화수소와 3N-소듐하이드록사이드(1:1) 4ml를 넣는다. 기체발생 후 증류수와 디에틸에테르로 3회 추출하고, 포화탄산수소나트륨과 브라인으로 씻는다. 유기층을 건조(MgSO₄), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(3:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카 겔컬럼크로마토그래피로 분리하여 시럽상의 화합물 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥산-6-올(85mg, 82%)을 얻었다.

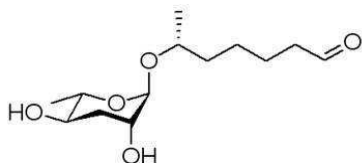
<137> 7-2. 보호기 제거

<138> 상기 실시예 1-2의 보호기 제거에서, (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔 대신 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥산-6-올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여 (2R)-2-(3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥산-6-올(25mg, 90%)을 얻었다.

<139> ¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) δ 4.66(s, 1H), 3.78-3.70(m, 2H), 3.69-3.55(m, 6H), 2.02-1.98(m, 1H), 1.85-1.76(m, 1H), 1.54-1.51(m, 4H), 1.42-1.26(m, 21H), 1.11(d, 3H, J = 5.9 Hz)

<140> ¹³C-NMR (63MHz, CDCl₃) δ 96.0, 71.5, 69.8, 69.0, 67.4, 62.6, 37.2, 35.0, 32.6, 29.5, 29.4, 25.7, 19.0, 17.7

<141> 실시예 8



<142>

<143> (6R)-6-(3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타날(화합물 번호 18)의 합성

<144> 8-1. 중간체 합성

<145> (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)옥트-7-엔(100mg, 0.21mmol)을 디클로로메탄 20ml에 녹인 후 -78℃에서 오존(O₃) 발생기에 연결된 관을 통하여 버블링(bubbling)한다. 반응 종결 후 디메틸 설파이드(dimethyl sulfide)를 넣고 24시간 후에 반응이 종결되면 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(2:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼크로마토그래피로 분리하여 시럽상의 화합물 (6R)-6-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타날(66mg, 65%)을 얻었다.

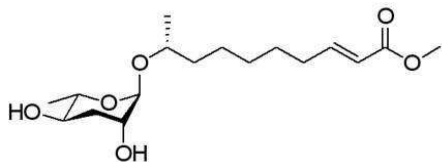
<146> 8-2. 보호기 제거

<147> 상기 실시예 1-2의 보호기 제거에서, (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔 대신에 (6R)-6-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타날을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여 (6R)-6-(3,6-디데옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타날(19.5mg, 87%)을 얻었다.

<148> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 9.77(s, 1H), 4.70(s, 1H), 3.81-3.77(m, 2H), 3.68-3.57(m, 2H), 2.50-2.44(m, 2H), 2.11-2.02(m, 1H), 1.99(bs, 2H), 1.88-1.78(m, 1H), 1.71-1.37(m, 6H), 1.29(d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 1.14(d, 3H, $J = 6.1$ Hz)

<149> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 202.9, 96.0, 71.1, 69.9, 69.4, 68.2, 43.9, 37.0, 35.3, 32.0, 29.8, 25.3, 22.8, 22.1, 19.0, 17.8, 14.2

<150> 실시예 9



<151>

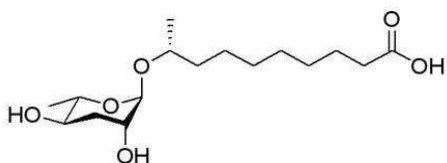
<152> 메틸-(9R)-9-(3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)데-2-엔오에이트(화합물 번호 20)의 합성

<153> 소듐메톡사이드 109.1mg(2.02mmol)을 넣고 메탄올 20ml를 첨가한 후, 0℃에서 트리에틸 포스포노아세테이트 (Triethyl phosphonoacetate) 0.5ml(2.02mmol)을 넣고 30분 교반한다. 0℃ 상태에서 (7R)-7-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)옥타날 200mg(1.01mmol)을 메탄올에 녹여서 넣어 준다. 1시간 교반 후 메탄올은 감압 하 제거하고 증류수 100ml와 에틸아세테이트 200ml로 3회 추출한다. 브라인으로 씻어 주고 유기층을 건조(MgSO_4), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(1:3)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 분리하여 오일상의 화합물 메틸-(9R)-9-(3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)데-2-엔오에이트 46.0mg(35.5%)을 얻었다.

<154> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 6.91(m, 1H, H-3) 5.79(d, $J=15.6$, 1H, H-2) 4.68(s, 1H, H-1) 3.80(s, 2H) 3.72(s, 3H, methyl ester) 3.543.66(m, 2H) 2.66(s, 2H, alcohol) 2.162.25(m, 2H, H-4) 2.022.06(m, 1H, H-3' eq) 1.78(t, $J=10.5$, 1H, H-3' ax) 1.421.56(m, 5H) 1.311.39(m, 3H) 1.25(d, $J=5.6$, 4H, H-6') 1.10(d, $J=6.0$, 3H, H-10)

<155> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 167.4(C-1) 149.9 120.9 96.0(C-1', α) 71.4(C-5') 69.92(C-2') 69.26(C-4') 67.8(C-9) 51.5(C-11) 37.1(C-8) 35.1(C-3') 32.2(C-4) 29.1(C-6) 27.9(C-5) 25.5(C-7) 19.0(C-6') 17.7(C-10)

<156> 실시예 10



<157>

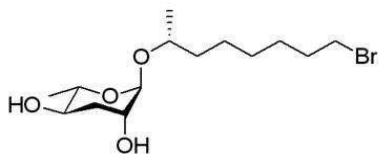
<158> (9R)-9-(3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)데카노익산(화합물 번호 22)의 합성

<159> 메틸-(9R)-9-(3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)데카노에이트 22.0mg(0.069mmol)을 테트라하이드로퓨란:증류수(1:1) 10ml에 녹여 교반한다. 1N-리튬하이드록사이드 6ml를 넣고 실온에서 6시간 교반한다. 반응종결 후 1N 염산 3ml로 중성화시킨다. 디클로로메탄 50ml로 3회 추출하고 수용액 층을 모아서 동결 건조하고 클로로포름:메탄올(7:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 분리하여 오일상의 화합물 (9R)-9-(3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)데카노익산 14.2mg(67.6%)을 얻었다.

<160> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 4.065.46(m, 2H, alcohol) 4.70(s, 1H, H-1') 3.563.81(m, 4H) 2.31(t, $J=7.0$, 2H, H-2) 2.032.11(m, 1H, H-3' eq) 1.791.90(m, 1H, H-3' ax) 1.531.61(m, 2H, H-3) 1.411.47(m, 2H, H-8) 1.33(s, 6H) 1.25(d, $J=5.9$, 4H, H-6') 1.10(d, $J=6.0$, 3H, H-10)

<161> ^{13}C -NMR(63MHz, CDCl_3) δ 178.3(C-1) 95.8(C-1', α) 71.5(C-5') 69.8(C-2') 69.3(C-4') 68.2(C-9') 37.3(C-8) 35.0(C-2) 33.9(C-3') 28.9(C-6) 28.8(C-5) 28.3(C-4) 25.4(C-7) 24.6(C-3) 19.1(C-6') 17.7(C-10)

<162> 실시예 11



<163>

<164> (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-브로모옥탄(화합물 번호 23)의 합성

<165> 11-1. 중간체 합성

<166> (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-옥탄올 1.1g(2.27mmol)을 넣고 디클로로메탄 50ml를 첨가하여 녹인다. 0℃로 낮춘 후 트리에틸아민(Et_3N) 0.35ml(2.49mmol)을 넣고 10분 교반하여 용매의 상태를 염기성으로 만든다. 메실클로라이드(Mesyl Chloride, Ms) 0.26ml(3.4mmol)를 넣고 1시간 교반시키고 반응 종료 후, 증류수 5ml를 첨가하고 디클로로메탄 400ml로 3회 추출한다. 유기층을 건조(MgSO_4), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(4:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-(메탄설포닐옥시)옥탄 1.2g(94%)을 얻었다.

<167> 이 중간체 480mg(0.85mmol)과 리튬브로마이드(LiBr) 223mg(2.56mmol)을 넣고 진공상태에서 질소 기체로 내부를 치환한 후, 아세톤 30ml를 넣고 60℃로 가열하면서 교반한다. 2시간 후 반응종료 후 증류수 5ml를 넣고, 에틸아세테이트 250ml로 3회 추출하고 브라인으로 씻어준다. 유기층을 건조(MgSO_4), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(4:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-브로모옥탄 409mg(87.6%)을 얻었다.

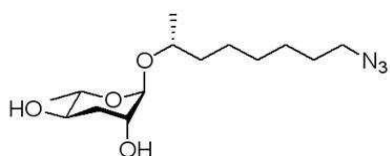
<168> 11-2. 보호기 제거

<169> 상기 실시예 1-2의 보호기 제거에서 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔 대신에 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-브로모옥탄을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여 (2R)-2-(3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-브로모옥탄(72.4mg, 82.2%)을 얻었다.

<170> ^1H -NMR(250MHz, CDCl_3) δ 4.68(s, 1H, H-1') 3.733.80(m, 2H) 3.543.70(m, 2H) 3.38(t, J=7.4, 2H, H-2) 2.92(s, 1H, alcohol) 2.64(s, 1H, alcohol) 2.012.08(m, 1H, H-3' eq) 1.771.91(m, 3H) 1.511.57(m, 1H) 1.341.44(m, 7H) 1.25(d, J=5.8, 3H, H-6') 1.10(d, J=6.0, 3H, H-8)

<171> ^{13}C -NMR(63MHz, CDCl_3) δ 96.0(C-1', α) 71.6(C-5') 69.9(C-2') 69.2(C-4') 67.9(C-7) 37.1(C-6) 35.1(C-2) 34.1(C-1) 32.8(C-3') 28.8(C-4) 28.1(C-3) 25.6(C-5) 19.0(C-6') 17.8(C-8) IR V_{MAX} cm^{-1} 3386 2931 2858 1450 1377 1259 1123 1029 983 853 534

<172> 실시예 12



<173>

<174> (2R)-2-(3,6-디테옥시-α-L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-아지도옥탄(화합물 번호 24)의 합성

<175> 12-1. 중간체 합성

<176> (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-브로모옥탄 260mg(0.47mmol)을 넣고 디메틸포름아마이드(DMF) 20mℓ에 녹이고, 소듐아자이드(NaN_3) 62mg(0.94mmol)을 넣고 실온에서 교반한다. 2시간 후 반응은 증류수 100mℓ를 넣고 에틸아세테이트 300mℓ로 3회 추출 및 포화 암모니움클로라이드로 씻어준다. 유기층을 건조(MgSO_4), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 hexan:에틸아세테이트(4:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-아지도옥탄 251.7mg (99%)을 얻었다.

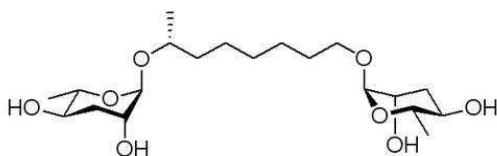
<177> 12-2. 보호기 제거

<178> 상기 실시예 1-2의 보호기 제거에서, (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔 대신에 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-아지도옥탄을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여 (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-아지도옥탄(118mg, 99%)을 얻었다.

<179> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 4.67(s, 1H, H-1') 3.733.80(m, 2H) 3.573.69(m, 2H) 3.373.43(m, 1H, H-7) 3.24(t, J=6.7Hz 3H, H-1) 1.992.04(m, 1H, H-3' eq) 1.781.86(m, 1H, H-3' ax) 1.54(quar, J=5.9, 3H) 1.341.51(m, 7H) 1.24(d, J=5.6, 3H, H-6') 1.10(d, J=6.0, 3H, H-8)

<180> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 96.0(C-1', α) 71.4(C-5') 69.8(C-2') 69.1(C-4') 67.6(C-6) 51.4(C-1) 37.0(C-2') 35.1(C-6) 29.1(C-3') 28.8(C-4) 26.6(C-2) 25.5(C-3) 25.3(C-5) 18.9(C-6') 17.7(C-8)

<181> 실시예 13



<182>

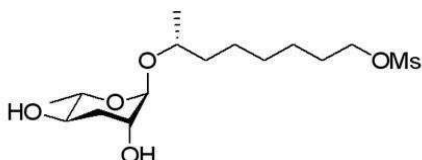
<183> (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)옥탄 (화합물 번호 25)의 합성

<184> 상기 실시예 1의 (2R)-5-헥센-2-올 대신에 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-옥탄올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)옥탄(7mg, 61%)을 얻었다.

<185> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 4.54(s, 1H), 4.39(s, 1H), 3.80-3.22(m, 7H), 1.87-1.83(m, 4H), 1.66-1.50(m, 2H), 1.32-1.19(m, 10H), 1.17-1.10(m, 6H), 1.03-1.01(d, 3H)

<186> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 100.3, 97.5, 70.8, 69.9, 69.3, 68.3, 38.3, 36.5, 35.9, 30.6, 30.4, 27.3, 26.7, 19.3, 18.1

<187> 실시예 14



<188>

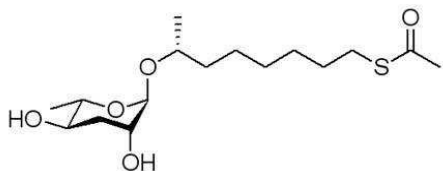
<189> (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-(메탄설폰닐옥시)옥탄 (화합물 번호 26)의 합성

<190> 상기 실시예 1-2의 보호기 제거에서 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔 대신에 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-(메탄설폰닐옥시)옥탄을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여 (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-(메탄설폰닐옥시)옥탄(180mg, 94%)을 얻었다.

<191> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 4.61(s, 1H, H-1') 4.14(t, J=6.4, 2H, H-1) 3.74(s, 2H) 3.483.65(m, 2H) 3.24(s, 2H, alcohol) 2.96(s, 3H, methyl ester) 1.941.99(m, 1H, H-3' eq) 1.641.79(m, 3H) 1.311.48(m, 8H) 1.19(d, J=5.4, 3H, H-6') 1.04(d, J=5.9, 3H, H-8)

<192> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 95.9(C-1', α) 71.3(C-5') 70.3(C-2') 69.8(C-4') 69.0(C-7) 67.5(C-1) 37.3(C-6) 36.9(C-9) 35.0(C-3') 29.0(C-4) 28.9(C-2) 25.4(C-3) 25.3(C-5) 18.9(C-6') 17.7(C-8)

<193> 실시예 15



<194>

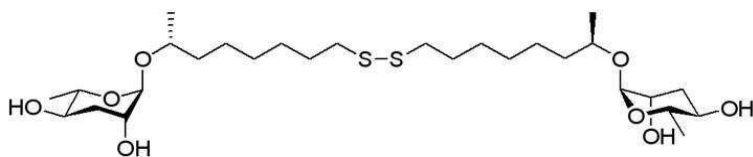
<195> S-[(2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-옥타닐]티오아세테이트(화합물 번호 27)의 합성

<196> (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-(메탄설폰닐옥시)옥탄(41mg, 0.115mmol)를 넣고 소량의 디메틸포름아마이드(DMF) 2ml에 녹인다. 10분 교반 후 포타슘 티오아세테이트(26mg, 0.230mmol)를 넣은 후 40℃ 정도에서 4시간 동안 교반한다. 반응이 종결되면 증류수를 넣고 에틸아세테이트 20ml로 2회 추출한 후 브라인으로 씻어준다. 유기층을 건조(MgSO_4), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트(1:5)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 S-[(2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-옥타닐]티오아세테이트(30mg, 76%)를 얻었다.

<197> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 4.69(s, 1H), 3.80-3.75(s, 2H), 3.72-3.66(m, 1H), 3.63-3.48(m, 1H), 2.88-2.83(t, 2H), 2.32(s, 1H), 2.06-2.04(m, 2H) 1.89-1.79(m, 2H), 1.34(s, 8H), 1.29-1.26(d, 3H), 1.13-1.10(d, 3H)

<198> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 196.6, 96.1, 71.6, 69.9, 69.4, 68.2, 37.2, 35.3, 29.8, 29.4, 29.2, 29.0, 28.7, 25.5, 19.0, 17.8

<199> 실시예 16



<200>

<201> (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-설퍼옥탄 디머(화합물 번호 28)의 합성

<202> 16-1. 중간체 합성

<203> 상기 실시예 28의 (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-(메탄설폰닐옥시)옥탄 대신에 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-(메탄설폰닐옥시)옥탄을 사용한 것을 제외하고는 실시예 28과 동일한 방법으로 수행하여 S-[(2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-옥타닐]티오아세테이트(56%)을 얻었다.

<204> 16-2. 보호기 제거

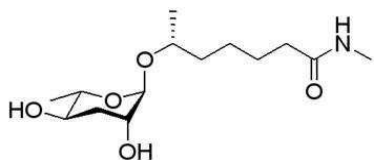
<205> 상기 실시예 1-2의 보호기 제거에서 (2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔 대신에 S-[(2R)-2-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-옥타닐]티오아세테이트를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여 (2R)-2-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-8-설퍼옥탄 디머(110mg, 80%)를 얻었다.

<206> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 4.68(s, 2H), 3.80(s, 4H), 3.69-3.66(m, 2H), 3.61-3.59(m, 2H), 2.17-2.04(m,

4H), 1.85–1.81(m, 4H), 1.69–1.55(m 4H), 1.42–1.33(m, 16H), 1.28–1.26(d, 6H), 1.12–1.11(d, 6H)

<207> ^{13}C -NMR (63MHz, CDCl_3) δ 97.4, 72.4, 71.1, 69.9, 68.2, 39.6, 38.3, 35.9, 30.2, 30.1, 29.4, 26.7, 24.1, 19.4, 18.1

<208> 실시예 17



<209>

<210> 1-(메틸아미닐)-(6R)-6-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-1-헵타논(화합물 번호 29)의 합성

<211> 17-1. 중간체 합성

<212> (6R)-6-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헵타노익산 246mg(0.47mmol)을 넣고 디클로로메탄 10ml에 녹인다. 메틸아민 0.03ml(0.95mmol), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 293mg(1.42mmol)와 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(1-hydroxybenzotriazole hydrate, HOBt) (30mg, 0.21mmol)를 넣고 실온에서 1시간 교반한다. 반응이 종결되면 증류수를 넣어주고 디클로로메탄 150ml로 3회 추출하고 브라인으로 씻어준다. 유기층을 건조(MgSO₄), 여과한 후 감압 하에 용매를 제거하고 헥산:에틸아세테이트 (3:1)의 혼합용매를 용출제로 하는 실리카겔컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 1-(메틸아미닐)-(6R)-6-(2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-1-헵타논 240mg(96%)을 얻었다.

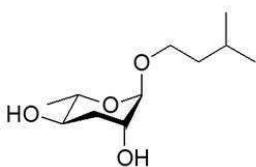
<213> 17-2. 보호기 제거

<214> 상기 실시예 1-2의 보호기 제거에서 (2R)-2-(2,4-디-0-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)헥스-5-엔 대신에 1-(메틸아미닐)-(6R)-6-(2,4-디-0-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-1-헵타논을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1-2와 동일한 방법으로 수행하여 1-(메틸아미닐)-(6R)-6-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)-1-헵타논(36.0mg, 34%)을 얻었다.

<215> ¹H-NMR(250MHz, CDCl₃) δ 4.71(s, 1H, H-1') 3.84(s, 1H) 3.78(s, 1H) 3.533.71(m, 2H) 2.78(s, 3H, H-10) 2.33(t, J=7.4, 2H, H-2) 1.992.06(m, 1H, H-3' eq) 1.771.88(m, 1H, H-3' ax) 1.661.71(m, 2H, H-5) 1.441.54(m, 2H, H-4) 1.36(s, 1H) 1.27(d, J=5.7, 3H, H-6') 1.18(d, J=5.9, 3H, H-7)

<216> ¹³C-NMR(63MHz, CDCl₃) δ 176.7(C-1) 97.4(C-1') α) 72.3(C-5') 71.1(C-2') 69.9(C-4') 68.3(C-6) 38.0(C-5) 36.9(C-2) 35.9(C-3') 26.9(C-3) 26.5(C-10) 26.2(C-4) 19.2(C-6') 18.0(C-7)

<217> 실시예 18



<218>

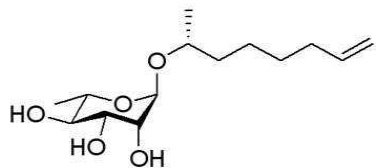
<219> 2-메틸-(3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)부탄(화합물 번호 53)의 합성

<220> 상기 실시예 1의 (2R)-5-헥센-2-올 대신에 3-메틸-부탄-1-올을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 2-메틸-(3,6-디테옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)부탄(20.7mg, 86%)을 얻었다.

¹H-NMR(250MHz, MeOD) δ 4.48(s, 1H, H-1') 3.683.75(m, 2H) 3.413.57(m, 3H) 3.30(s, 1H, H-4') 1.91(d, J=5.4, 1H, H-3' eq) 1.71-1.80(m, 1H, H-3' ax) 1.21(d, J=5.4, 3H, H-6') 0.89(d, J=6.5, 6H, H-4 5)

<222> ¹³C-NMR(63MHz, MeOD) δ 100.5(C-1'), α 70.8(C-5') 69.4(C-2') 68.2(C-4') 66.6(C-1) 39.6(C-2) 36.2(C-3') 27.2(C-3) 18.1(C-6') 16.9(C-4) 11.6(C-5)

<223> 실시예 19



<224>

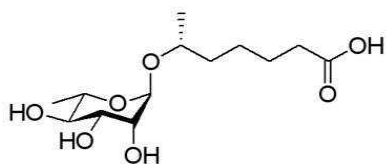
<225> (2R)-2-(6-데옥시-L-만노피라노실옥시)옥트-7-엔(화합물 번호 57)의 합성

<226> 상기 실시예 1에서 화학식 (IV)의 2,4-디-O-벤조일-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실 트리클로로아세트 이미데이트 대신에 2,3,4-트리-O-벤조일-6-데옥시- α -L-만노피라노실옥실 트리클로로아세트이미데이트를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 수행하여 (2R)-2-(6-데옥시-L-만노피라노실옥시)옥트-7-엔 58.0mg(88.1%)을 얻었다.

<227> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ 5.715.87(m, 1H, H-2) 5.02(s, 0.5H) 4.91(d, J=9.7, 1.5H, H-1) 4.85(s, 1H, H-1') 3.85(s, 1H, H-5') 3.643.72(m, 3H) 3.463.50(m, 1H) 2.03(s, 2H) 1.531.59(m, 1H, H-6) 1.36(s, 4H) 1.271.29(m, 4H, H-6') 1.09(d, J=5.9, 3H, H-8)

<228> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, CDCl_3) δ 138.9(C-2) 114.5(C-1) 97.3(C-1', α) 72.6(C-2') 72.1(C-4') 71.7(C-3') 68.5(C-6) 37.0(C-5') 33.7(C-6) 29.8(C-4) 28.8(C-3) 25.2(C-5) 18.9(C-8) 17.6(C-6')

<229> 실시예 20



<230>

<231> (6R)-6-(6-데옥시- α -L-만노피라노실옥시)헵타노익산(화합물 번호 60)의 합성

<232> 상기 실시예 4에서 (2R)-2-(2,4-디-O-메틸-3,6-디데옥시- α -L-아라비노-헥소피라노실옥시)옥트-7-엔 대신에 (2R)-2-(2,3,4-트리-O-벤조일-6-데옥시-L-만노피라노실옥시)옥트-7-엔을 사용한 것을 제외하고는 실시예 4와 동일한 방법으로 수행하여 (6R)-6-(6-데옥시- α -L-만노피라노실옥시)헵타노익산 14.8mg(31.6%)을 얻었다.

<233> $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, MeOD) δ 4.79(s, 1H, H-1') 3.713.77(m, 2H) 3.573.66(m, 2H) 3.36(d, J=9.4, 1H, H-3') 3.293.32(m, 1H, H-6) 2.26(t, J=7.2Hz, 2H, H-2) 1.541.61(m, 3H) 1.331.50(m, 4H) 1.28(s, 1H) 1.23(d, J=6.2, 3H, H-6') 1.11(d, J=6.0, 3H, H-7)

<234> $^{13}\text{C-NMR}$ (63MHz, MeOD) δ 177.5(C-1) 98.8(C-1', α) 73.9(C-2') 72.9(C-4') 72.5(C-3') 72.4(C-6) 70.0(C-5') 37.9(C-5) 34.8(C-2) 26.3(C-3) 26.0(C-4) 19.1(C-6') 17.9(C-7)

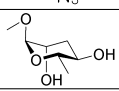
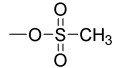




<235> 시험예

<236> 장기휴면효과 활성의 측정.

<237> 본 발명의 페로몬 유도체의 장기휴면효과 확인을 위한 활성 측정 방법은 펩톤이 없는 엔취엠(NGM) 배지와 페로몬 유도체를 혼합하여 준비된 배지위에 먹이인 이. 콜라이(E. Coli)를 올려준 후 예쁜꼬마선충을 이용하여 실험에 필요한 온도조건에 따라 활성을 측정하게 된다(Nature 433(7025):541-5). 본 발명의 화합물의 장기 휴면 활성 결과는 표 1~3 및 도 1에 나타내었다.

표 1

화학식 (I)

화합물 번호	R ₁	R ₂	R ₄ / 절대배열	Z ₁	n	dauer
1	H	H	CH ₃ / R	-CH=CH ₂	2	29
2	H	H	CH ₃ / R	-CH=CH ₂	4	0
3	H	H	CH ₃ / R	-CH=CH ₂	10	0
4	H	H	CH ₃ / R	-CH ₃	3	22
5	H	H	CH ₃ / R	-CH ₃	5	72
6	H	H	CH ₃ / R	-CH ₃	11	23
7	CH ₃	CH ₃	CH ₃ / R	-CH=CH ₂	4	0
8	CH ₃	CH ₃	CH ₃ / R	-COOH	4	0
9	H	H	CH ₃ / R	-COOH	2	59
10	H	H	CH ₃ / R	-COOH	10	90
11	H	H	CH ₃ / R	-COOCH ₃	2	9
12	H	H	CH ₃ / R	-COOCH ₃	4	90
13	H	H	CH ₃ / R	-COOCH ₃	10	74
14	H	H	CH ₃ / R	-OH	4	21
15	H	H	CH ₃ / R	-OH	6	87
16	H	H	CH ₃ / R	-OH	12	69
17	H	H	CH ₃ / R	-OH	5	87
18	H	H	CH ₃ / R	-CHO	4	25
19	H	H	CH ₃ / R	-CHO	5	39
20	H	H	CH ₃ / R	-CH=CHCOOCH ₃	5	58
21	H	H	CH ₃ / R	-COOCH ₃	7	55
22	H	H	CH ₃ / R	-COOH	7	16
23	H	H	CH ₃ / R	-Br	6	51
24	H	H	CH ₃ / R	-N ₃	6	31
25	H	H	CH ₃ / R		6	32
26	H	H	CH ₃ / R		6	22
27	H	H	CH ₃ / R	-S-COCH ₃	6	74
28	H	H	CH ₃ / R	-S-J ₂	6	0
29	H	H	CH ₃ / R	-CONHCH ₃	4	45
30	H	H	CH ₃ / R	-CONH- 	4	43
31	H	H	CH ₃ / R	-CON- 	4	8
32	H	H	CH ₃ / R	-CON- 	4	20
33	H	H	CH ₃ / R	-CONH(CH ₂) ₁₁ CH ₃	4	0
34	H	H	CH ₃ / R	-CONH(CH ₂) ₁₃ CH ₃	4	0
35	H	H	CH ₃ / R	-CONH(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂ 	4	13

<238>












화합물 번호	R ₁	R ₂	R ₄ / 절대배열	Z ₁	n	dauer
36	H	H	CH ₃ / R	-CONH ₂	4	25
37	H	H	CH ₃ / R	-CONH(CH ₂) ₂ NHCOOC(CH ₃) ₃	4	38
38	H	H	CH ₃ / R	-CONH[(CH ₂) ₂ O] ₂ (CH ₂) ₂ NHC OOC(CH ₃) ₃	4	27
39	H	H	CH ₃ / R	-CONH- 	4	97
40	H	H	CH ₃ / R	-CON- 	4	60
41	H	H	CH ₃ / R	-CONH- 	4	86
42	H	H	CH ₃ / R	-CON- 	4	74
43	H	H	CH ₃ / R	-CONH- 	4	93
44	H	H	CH ₃ / R	-CONH- 	4	83
45	H	H	CH ₃ / R	-CONH- 	4	75
46	H	H	CH ₃ / R	-CONHCH ₂ CH=CH ₂	4	71
47	H	H	CH ₃ / R	-CONH- 	4	80
48	H	H	CH ₃ / R	-CONH- 	4	41
49	H	H	CH ₃ / R	-CONH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ O- 	4	41
50	H	H	CH ₃ / R	-COOCH ₂ - 	4	61
51	H	H	CH ₃ / R	-COO(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	4	96
52	H	H	CH ₃ / S	-COOH	4	0

표 2

화합식 (II)










화합물 번호	R ₁	R ₂	R ₄ / 절대배열	Z ₂	n	dauer
53	H	H	CH ₃ / R	(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂	-	0
54	H	H	CH ₃ / R	- 	-	4
55	H	H	CH ₃ / R	-(CH ₂) ₅ CH ₃	-	7
56	H	H	CH ₃ / R	-  -CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-CH ₃	-	19

표 3

화합식 (III)

화합물 번호	R ₁	R ₂	R ₄ / 절대배열	Z ₁	Z ₃	n	dauer
57	-	-	CH ₃ / R	-CH=CH ₂		4	3
58	-	-	CH ₃ / R	-CH=CH ₂		4	0
59	-	-	CH ₃ / R	-CH=CH ₂		4	10
60	-	-	CH ₃ / R	-COOH		4	0
61	-	-	CH ₃ / R	-COOH		4	0
62	-	-	CH ₃ / R	-COOH		4	0
63	-	-	CH ₃ / R	-COOH		4	0

<241>

도면의 간단한 설명

<242> 도 1은 본 발명의 화합물의 장기 휴면 활성 결과를 도시한 그래프.

도면

도면1

