



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 405/04 (2006.01)
 C07D 417/06 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0006773
 (43) 공개일자 2007년01월11일

(21) 출원번호 10-2006-7018936

(22) 출원일자 2006년09월15일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년09월15일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/002756
 국제출원일자 2005년03월15일

(87) 국제공개번호 WO 2005/090335
 국제공개일자 2005년09월29일

(30) 우선권주장 0405898.8 2004년03월16일 영국(GB)

(71) 출원인 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 알트만, 칼-하인츠
 스위스 체하-4153 레나크 탄넨베크 5

(74) 대리인 주성민
 김영

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 에포틸론 유도체

(57) 요약

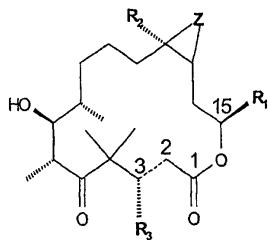
본 발명은 화학식 I의 에포틸론 유도체 및 이의 제약 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

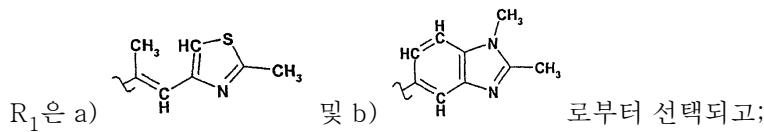
청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

<화학식 I>



상기 식에서,



R_2 는 저급 알킬 또는 수소이고;

R_3 은 OH 또는 수소이고;

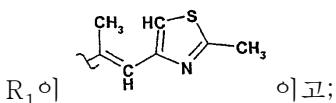
Z 는 O, C이거나, 또는 $-Z-$ 는 2개의 결합 탄소 원자 사이의 결합이고;

\cdots 는 C2와 C3 사이의 단일 또는 이중 결합이며;

단, R_1 이 a인 경우에 R_3 은 수소이고, R_1 이 b이고 Z 가 O 또는 결합이고 R_2 가 메틸인 경우에 R_3 은 OH가 아니다.

청구항 2.

제1항에 있어서,



R_2 가 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이고;

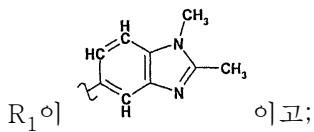
R_3 이 수소이고;

Z 가 O이거나, 또는 $-Z-$ 가 2개의 결합 탄소 원자 사이의 결합이고;

\cdots 가 단일 결합인 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 3.

제1항에 있어서,



R₂가 저급 알킬 또는 수소이고;

R₃이 OH 또는 수소이고;

Z가 O, C이거나, 또는 -Z-가 2개의 결합 탄소 원자 사이의 결합이고;

“ ” 가 단일 또는 이중 결합이며;

단, R₂가 메틸이고 Z가 O 또는 결합인 경우에 R₃은 OH가 아닌 화학식 I의 화합물 또는 이의 염.

청구항 4.

제1항에 있어서,

(Z)-(7R,8S,9S,16S)-8-히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[(E)-1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

(1S,3S,10R,11S,12S,16R)-11-히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[(E)-1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

(Z)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

(1S,3S,10R,11S,12S,16R)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

(E)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

(1S,3S,10R,11S,12S,16S)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

(E)-(4S,7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

(3E,13E)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데카-3,13-디엔-2,6-디온;

(E)-(1S,3S,10R,11S,12S,16S)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데크-6-엔-5,9-디온;

3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4-옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온; 및

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4-옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온

으로부터 선택되는 화학식 I의 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른, 단 염-형성 기가 존재하는 화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 인간의 진단적 또는 치료학적 처치 방법에 유용한 화학식 I의 화합물.

청구항 7.

종양성 질환 치료용 제약품 제조에 있어서의, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 용도.

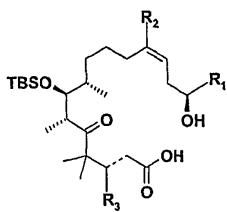
청구항 8.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제약으로서의 용도.

청구항 9.

화학식 I의 화합물을 화학식 III의 화합물의 폐환에 이어서 필요한 경우 탈보호 단계에 의해 제조할 수 있는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 III>



상기 식에서, R_1 , R_2 및 R_3 은 제1항에 정의된 의미를 갖는다.

명세서

기술분야

본 발명은 에포틸론 유도체 및 이의 제약 용도, 이를 함유하는 제약 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

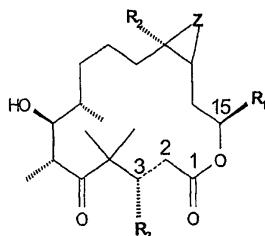
발명의 상세한 설명

많은 상이한 종양 유형의 치료에 탁솔[®] (Taxol[®]) 및 탁소테르[®] (Taxotere[®])의 광범위한 사용에도 불구하고, 환자 생존에 대한 탁산의 영향력은 크지 않고, 전이성 고형 종양의 암도적 다수가 치유되지 않은 채 남아있다. 탁산 치료는 다수의 상당한 부작용과 연관이 있고, 탁산의 효능은 약물 내성 메카니즘의 빠른 전개에 의해 심각하게 제한될 수 있다. 이 제한점 및 표준 병용요법의 경우에 통상적으로 관찰되는 부작용을 고려하여, 광범위한 항암 활성, 다제내성 종양에 대한 효능, 안전성 및 내약성을 비롯한 개선된 총 윤곽을 나타내는 신규 세포독성 항암제의 확인이 명백히 요구되고 있다.

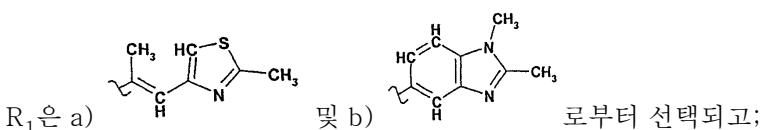
에포틸론의 미소관-안정화 효과는 문헌 [Bollag et al., Cancer Research 55, 1995, 2325-33]에 최초로 기술되었다. 상이한 유형의 종양, 특히 에포틸론, 특히 에포틸론 A 또는 B를 사용한 다른 화학요법, 특히 탁솔TM에 의한 치료에 대해 저항력이 있는 종양 치료에 대한 적합한 치료 스케줄은 WO 99/43320에 기술되어 있다. 디. 수, 에이. 발로그 (D. Su, A. Balog) 외 그의 동료들은 문헌 [Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, pages 2093-2096]에서 에포틸론 부류의 구조-활성 관계를 논하였다. 상기 문헌의 2094 페이지에서, 이들은 특히 C1 내지 C8로 표시된 탄소 원자에서의 천연 화합물의 구조의 변형이 세포독성의 주손실 및 튜불린/미소관계에서의 활성의 주손실을 야기한다고 결론지었다. 놀랍게도, 현재 화학식 I의 C3-데옥시-에포틸론은 유익한 약리학적 특성을 가지며 증식성 질환 치료에 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

따라서, 본 발명은 화학식 I의 에포틸론 또는 이의 염에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서,



R_2 는 저급 알킬 또는 수소이고;

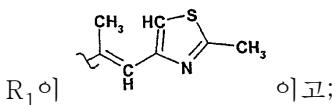
R_3 은 OH 또는 수소이고;

Z 는 O, C이거나, 또는 $-Z-$ 는 2개의 결합 탄소 원자 사이의 결합이고;

\sim 는 C2와 C3 사이의 단일 또는 이중 결합이며;

단, R_1 이 a인 경우에 R_3 은 수소이고, R_1 이 b이고 Z 가 O 또는 결합이고 R_2 가 메틸인 경우에 R_3 은 OH가 아니다.

본 발명의 한 실시양태는



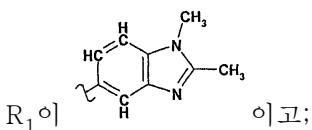
R₂가 저급 알킬, 바람직하게는 메틸이고;

R₃이 수소이고;

Z가 O이거나, 또는 -Z-가 2개의 결합 탄소 원자 사이의 결합이고;

“ ” 가 단일 결합인 화학식 I의 화합물 또는 이의 염이다.

본 발명의 추가의 실시양태는



R₂가 저급 알킬 또는 수소이고;

R₃이 OH 또는 수소이고;

Z가 O, C이거나, 또는 -Z-가 2개의 결합 탄소 원자 사이의 결합이고;

“ ” 가 단일 또는 이중 결합이며;

단, R₂가 메틸이고 Z가 O 또는 결합인 경우에 R₃은 OH가 아닌 화학식 I의 화합물 또는 이의 염이다.

추가의 실시양태에서, 본 발명은

(Z)-(7R,8S,9S,16S)-8-히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[(E)-1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

(1S,3S,10R,11S,12S,16R)-11-히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[(E)-1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

(Z)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

(1S,3S,10R,11S,12S,16R)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

(E)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

(1S,3S,10R,11S,12S,16S)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

(E)-(4S,7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온;

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온;

(3E,13E)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데카-3,13-디엔-2,6-디온;

(E)-(1S,3S,10R,11S,12S,16S)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데크-6-엔-5,9-디온;

3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4-옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온; 및

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4-옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온

으로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

접두어 "저급"은 비분지형이거나, 또는 단일 또는 다중 측쇄를 갖는 분지형인, 7개 이하, 특히 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 나타낸다.

복수형이 화합물, 염 등에 사용되는 경우, 이는 또한 하나의 화합물, 염 등을 의미하게 된다 (부정 관사로서의 또는 숫자 의미 "1개"로서의 "하나").

치환체에 임의로 존재하는 비대칭 탄소 원자는 (R), (S) 또는 (R,S) 배위, 바람직하게는 (R) 또는 (S) 배위로 존재할 수 있다. 이중 결합 또는 고리 상, 예를 들어 화학식 I의 Z가 결합되어 있는 탄소 원자 상의 치환체는 시스-(=Z-) 또는 트랜스-(=E-) 형태로 나타낼 수 있다. 따라서 본 발명의 화합물은 이성질체들의 혼합물로서 또는 순수 이성질체로서, 바람직하게는 순수 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다.

바람직하게는, 알킬은 1 내지 10개 탄소 원자를 갖는 알킬 라디칼, 바람직하게는 저급 알킬, 특히 메틸이다.

저급 알킬은 비분지형이거나, 또는 모노- 또는 다중-측쇄를 가지고, 특히 메틸 또는 에틸이다.

염은 근본적으로 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염이다.

예를 들어, 상기 염은 염기성 질소 원자를 갖는 화학식 I의 화합물로부터의, 바람직하게는 유기 또는 무기 산과의 산 부가 염, 특히 제약상 허용되는 염으로서 형성된다. 적합한 무기 산은 예를 들어, 염산과 같은 할로겐화수소산, 황산 또는 인산이다. 적합한 유기 산은 예를 들어, 카르복실산, 포스폰산, 술폰산 또는 술팜산, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 옥탄산, 테칸산, 도데칸산, 글리콜산, 락트산, 2-히드록시부티르산, 글루콘산, 글루코스모노카르복실산, 푸마르산, 숙신산, 아디프

산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 글루카르산, 갈락타르산, 아미노산, 예컨대 글루탐산, 아스파르트산, N-메틸글리신, 아세틸아미노아세트산, N-아세틸아스파라긴 또는 N-아세틸시스테인, 피루브산, 아세토아세트산, 포스포세린, 2- 또는 3-글리세로인산, 말레산, 히드록시말레산, 메틸말레산, 시클로헥산카르복실산, 벤조산, 살리실산, 1- 또는 3-히드록시-나프틸-2-카르복실산, 3,4,5-트리메톡시벤조산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산, 4-아미노살리실산, 프탈산, 페닐아세트산, 글루쿠론산, 갈락투론산, 메탄- 또는 에탄-술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 에탄-1,2-디술폰산, 벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 1,5-나프탈렌-디술폰산, N-시클로헥실술팜산, N-메틸-, N-에틸- 또는 N-프로필-술팜산, 또는 기타 유기 양성자산, 예컨대 아스코르브산이다.

단리 또는 정제 목적을 위해 제약상 허용되지 않는 염, 예를 들어 피크레이트 또는 퍼클로레이트를 사용하는 것이 또한 가능하다. 단지 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물(필요한 경우, 제약 제제의 형태)이 치료학적 용도를 달성하므로, 이들이 바람직하다.

유리 형태의 신규 화합물과 이의 염 형태(중간체로서, 예를 들어 신규 화합물의 정제 또는 확인 중에 사용될 수 있는 염을 포함함) 사이의 밀접한 관계에 비추어, 유리 화합물에 대한 본원 상기 및 본원 하기의 임의의 참고문헌은 또한 적절하고 편의적으로 상응하는 염을 의미하는 것으로서 이해되고 있다.

화학식 I의 화합물은 본원 상기 및 본원 하기에 기술된 바와 같은 유익한 약리학적 특성을 갖는다.

화학식 I의 화합물의 항증식 활성을 다음과 같이 입증될 수 있다:

DMSO 중의 10 mM 화학식 I의 시험 화합물 원액을 제조하여 -20°C에서 저장하였다. 인간 KB-31 및 (다제내성 P-gp 170 과다발현) KB-8511 유표피암세포는 닉터. 엠. 베이커, 로스웰 파크 메모리얼 인스티튜트 (Dr. M. Baker, Roswell Park Memorial Institute) (미국 뉴욕주 버팔로에 소재)로부터 구입하였다(설명을 위해 또한 문헌 [Akiyama et al., Somat. Cell. Mol. Genetics 11, 117-126 (1985)] 및 [Fojo A., et al., Cancer Res. 45, 3002-3007 (1985)] 참조 - KB-31 및 KB-8511 둘 다 KB-세포주(어메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (American Type Culture Collection))의 유도체이고, 인간 유표피암세포이다). KB-31 세포를 소 혈청 (엠.에이. 바이오프로덕츠 (M.A. Bioproducts)), L-글루타민 (플로우 (Flow)), 페니실린 (50 유닛/ml) 및 스트렙토마이신 (50 µg/ml (플로우))을 사용한 단일층 중에 배양하고나서 이들을 약 22시간의 배가율로 성장시켰으며, 이들을 플레이팅하는 상대 효율은 약 60%이다. KB-8511은 콜키신으로의 처치 주기에 의해 획득된 KB-31 세포주로부터 유래되는 변이형이며, 이는 KB-31 세포와 비교하여 콜키신에 대해 약 40배의 상대적 내성을 나타낸다. 세포를 5% v/v CO₂를 함유한 37°C 및 80% 상대 대기 습도의 인큐베이터 안에서, 10 IU 페니실린, 10 µg/ml 스트렙토마이신 및 5% 소태아 혈청으로 보충된 리보뉴클레오시드 및 데속시리보뉴클레오시드 (깁코 (Gibco) BRL)를 함유하는 MEM 알파-배지 중에 인큐베이션시켰다. 세포를 96-웰-마이크로타이터 플레이트에 1.5×10^3 세포/웰의 양으로 도말하고 밤새 인큐베이션시켰다. 배양된 배지 중의 시험 화합물의 계열 희석액을 1일째에 첨가하였다. 이어서 플레이트를 추가의 4일 동안 인큐베이션시킨 후, 세포를 3.3% v/v 글루타르알데히드를 사용하여 고정시키고 물로 헹구고 최종적으로 0.05% w/v 메틸렌 블루로 착색시켰다. 다시 한 번 헹군 후, 착색제를 3% HCl을 사용하여 용리하였고, 665 nm에서 광학 밀도는 스펙트라맥스 (SpectraMax) 340 (캐나다 서니베일에 소재하는 몰레큘라 디바이스즈 (Molecular Devices))으로 측정하였다. IC50 값은 데이터를 소프트프로 (SoftPro) 2.0 프로그램 (캐나다 서니베일에 소재하는 몰레큘라 디바이스즈) 및 식 $[(\text{치료된 OD}) - (\text{출발 OD})] / [(\text{대조군 OD}) - (\text{출발 OD})] \times 100$ 을 이용하여 곡선으로 수학적으로 적합화시켜 측정하였다. IC50은 시험 화합물 무함유 대조군과 비교하여 인큐베이션 기간의 종료시 세포 개수의 50%가 되는 시험 화합물의 농도 (세포 성장의 1/2 최대 저해 농도)로 정의된다. 화학식 I의 화합물은 이 경우 바람직하게는 0.1×10^{-9} M 내지 500×10^{-9} M 범위, 바람직하게는 0.1 nM과 80 nM 사이의 IC50을 나타낸다.

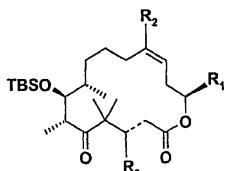
이러한 특성 때문에, 화합물은 전이를 비롯한 증식성 질환, 특히 종양성 질환(예를 들어 폐 종양, 유선 종양, 직장결장 종양, 전립선 종양, 흑색소세포종, 뇌 종양, 췌장 종양, 경부 종양, 방광 종양, 신경모세포종, 인후 종양과 같은 고형 종양)뿐만 아니라 백혈병과 같은 혈구의 증식성 질환의 치료; 및 미소관 해중합화 저해제로의 치료에 반응하는 다른 질환, 예컨대 건선 치료에 적합하다.

하기의 중간체 제조 방법에서, 보호된 형태인 관능기는 필요할 경우 적합한 단계에서 보호될 수 있으며, 이로써 선택적 보호 또는 탈보호가 또한 가능하다. 보호기 및 이를 도입하고(하거나) 제거하는 방법은 방법 a) 하에서 상기 명명된 것, 특히 상기-언급된 기준용 참고 작업 또는 특히 실시예에서 명명된 것과 상응한다. 일반적으로, 보호기는 하기에서 언급되지 않는다; 하기 실시예는 보호기의 사용이 적절하거나 필요한 지점을 보여주고, 따라서 보호기가 사용되어야 하는 시점 및 화

합물이 다른 라디칼로 생성되어야 하는 경우에 관한 바람직한 지시로서 간주될 수 있다. 하기에서, 보호기는 이들이 적절하게 사용되는 모든 지점에서 언급되지 않는다. 당업계의 숙련자는 이를 사용할 것이 틀림없거나 사용해야만 하는 지점에 관해 명백하다.

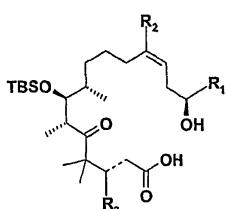
화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물을 탈보호시켜, 예를 들어 아세토니트릴과 같은 불활성 용매 중에서 HF로 처리하여 제조할 수 있다.

화학식 II



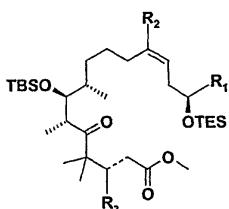
화학식 II의 화합물은 화학식 III의 화합물을 폐환시켜, 예를 들어 먼저 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에서 트리클로로벤조일클로라이드로 처리한 다음 바람직하게는 희석된 상태 하에서 DMAP로 처리하여 제조할 수 있다.

화학식 III



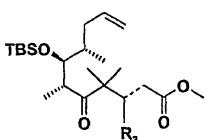
화학식 III의 화합물은 화학식 IV의 화합물을 전환시켜, 예를 들어 i-PrOH/H2O와 같은 용매 중에서 LiOH로 처리하여 제조할 수 있다.

화학식 IV

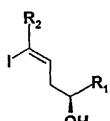


화학식 IV의 화합물은 화학식 V의 화합물을 화학식 VI의 비닐 요오다이드와 커플링시켜, 예를 들어 먼저 화학식 V의 화합물을 9-BBN과 같은 시약으로 수소봉소화를 수행한 다음 화학식 VI의 비닐 요오다이드를 Pd(dppf)2Cl2와 같은 촉매 및 AsPh3과 같은 시약의 존재 하에서 생성된 생성물로 처리하여 제조할 수 있다.

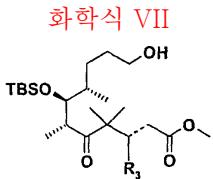
화학식 V



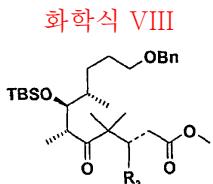
화학식 VI



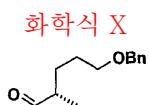
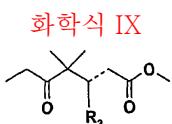
화학식 V의 화합물은 화학식 VII의 화합물을 $\text{NO}_2\text{-PhSeCN}$, BU_3P 로 처리하고 이어서 과산화수소 및 바람직하게는 염기로 처리하여 제조할 수 있다.



화학식 VII의 화합물은 화학식 VIII의 화합물을 수소화시켜, 예를 들어 수소의 존재 하에서 팔라듐 촉매를 사용하여 제조할 수 있다.



화학식 VIII의 화합물은 먼저 화학식 IX의 화합물을 예를 들어 바람직하게는 저온 (예컨대, -78°C)에서 염기의 존재 하에서 LDA로 탈양성자화시키고 이어서 화학식 X의 알데히드로 처리하여 제조할 수 있다.



Z가 O인 화학식 I의 화합물은 먼저 "13-엔" 유도체를 제조하고, 예를 들어 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{파리딘}$ 의 혼합 용매 중에서 메틸트리옥소레늄으로 처리하여 에폭시드화시켜 제조할 수 있다.

[출발 물질]

출발 물질은 공지되어 있거나, 공지된 방법으로 제조할 수 있거나 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 이들은 하기에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다:

화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있으며, 가능한 병용요법은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제의 고정된 조합 또는 시차를 두거나 서로 독립적으로 행해지는 투여 형태, 또는 고정된 조합물과 하나 이상의 다른 치료제의 조합된 투여 형태를 취한다. 또한, 화학식 I의 화합물은 별도로 종양 치료를 위해 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 외과수술, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여될 수 있다. 장기요법은 상기 기술된 바와 같은 다른 치료 전략의 맥락에서 보조요법과 동등하게 가능하다. 기타 가능한 치료는 종양 감퇴 후 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어 예를 들어 위험 상태의 환자에서의 화학예방요법이다.

가능한 조합용 치료제는 특히 하나 이상의 항증식성, 세포성장억제성 또는 세포독성 화합물, 예를 들어 고전적 화학요법 제, 폴리아민 생합성 저해제, 단백질 키나제, 특히 단백질 키나제 C와 같은 세린/트레오닌 단백질 키나제, 또는 티로신 단백질 키나제, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 단백질 티로신 키나제, 시토킨, TGF- β 또는 IFN- β 와 같은 음성 성장 조절제의 저해제, 아로마타제 저해제, 및 고전적 세포성장억제제를 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 화학요법제(들)이다.

본 발명에 따른 화합물은 인간의 (예방적 및 바람직하게는 치료학적) 처치 및 다른 온혈 동물, 예를 들어 상업적으로 유용한 동물, 설치류, 예를 들어 마우스, 래빗 또는 래트, 또는 기니아-피그의 처치를 위한 것이다. 이는 또한 상기 기술되어 있는 시험계에서 다른 화합물과 비교할 수 있는 기준용 참고물질로서 사용될 수 있다.

또한 화학식 I의 화합물은, 예를 들어 상기 화합물에 대한 마우스의 민감성을 조사하여 원래 숙주의 종양성 질환에 대한 가능한 치료 방법의 발견 및 결정을 개선시키기 위해, 온혈 동물 "숙주", 특히 인간으로부터 획득되어진 종양을 마우스 내에 이식하여 상기 화합물로 처치한 후 이의 성장 감소를 시험함으로써 진단 목적에 사용될 수 있다.

본원 하기에 언급되는 바람직한 화학식 I의 화합물의 군 내에서, 본원 상기에 언급되는 일반적 정의로부터의 치환체의 정의가, 예를 들어, 보다 일반적 정의를 보다 구체적 정의로 또는 특히 바람직하게 특성화된 정의로 대체시키기 위해 적절히 사용될 수 있다; 바람직하게 또는 예시적으로 ("예컨대", "같은", "예를 들어") 특성화된 정의가 바람직하다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것이지, 어떠한 방식으로든 이의 범위를 제한하는 것은 아니다.

온도는 섭씨도로 측정되었다. 달리 제시하지 않는다면, 반응은 실온에서 일어난다.

[약어 표]

HF 플루오르화수소산

9-BBN 9-보라비시클로-노난

AcOEt 에틸 아세테이트

AcOH 아세트산

AsPh₃ 트리페닐아르신

Bu₃P 트리부틸 포스핀

Bu₄N(HSO₄) 테트라부틸암모늄 히드로겐 슬레이트

BuLi 부틸 리튬

CH₂Cl₂ 디클로로메탄

CH₂I₂ 메틸렌 요오다이드

CH₃CN 아세토니트릴

CHI₃ 요오도포름

CrCl₂ 크로뮴 클로라이드

CrCl₂ 염화크롬

CSA (+)-캄포르-10-슬픈산

CsCO₃ 탄산세슘

DIAD 디이소프로필-아조디카르복실레이트

DMAP 디메틸아미노페리딘

DMF 디메틸포름아미드

DMM 디메톡시메탄

Et₂O 디에틸 에테르Et₂Zn 디에틸 아연H₂O 물H₂O₂ 과산화수소

Hex 헥산

i-Pr₂NH 디이소프로필 아민

i-PrOH 이소프로판올

K₂CO₃ 탄산칼륨KHSO₄ 황산수소칼륨

LiOH 수산화리튬

MeOH 메탄올

MgSO₄ 황산마그네슘

MTO 메틸트리옥소레늄

Na₂B₄O₇.10H₂O 나트륨 테트라보라트-데카히드레이트Na₂EDTA 에틸렌디아민테트라아세트산 이나트륨 염Na₂SO₄ 황산나트륨NaHCO₃ 중탄산나트륨NH₄Cl 염화암모늄Pd(dppf)₂Cl₂ 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 클로라이드

Pd/C 목탄 상의 팔라듐

Ph₃P 트리페닐포스핀

Rf 전면까지의 체류

TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드

TBSOTf t-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄솔포네이트

TESCl 트리에틸실릴 클로라이드

TESOTf 트리에틸실릴 트리플루오로메탄솔포네이트

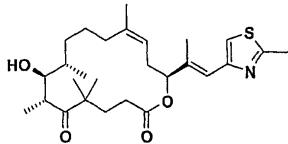
TFA 트리플루오로아세트산

THF 테트라히드로푸란

TLC 박층 크로마토그래피

[실험 부분]

실시예 1 – (Z)-(7R,8S,9S,16S)-8-히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[(E)-1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온 (**14**).



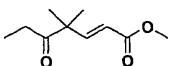
테프론 튜브 안의 CH₃CN 3 mL 중 **13** (50 mg, 0.085 mmol)의 용액에 HF.파리딘 (70/30) 0.6 mL를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% NaHCO₃ 용액으로 세척하고, AcOEt 10 mL로 3회 추출한 다음 유기 층을 건조 (MgSO₄)시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/Et₂O – 90/10 → 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 **14**를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₂₇H₄₁NO₄S) = 475.7, (M+H)⁺ = 476.1.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.61.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.00 (s, 1H, NC=CH₂), 6.60 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.20 (d, 3H), 1.00 (d, 3H).

(1a) – 화합물 **2**:



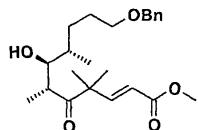
THF 50 mL 중 포스포노아세테이트 (10.2 g, 0.048 mmol)의 용액에 1.6 M n-BuLi (30.5 mL, 0.048 mmol) 용액을 0°C에서 아르곤 하에 적가하고, 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 0°C에서 교반하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고, THF 10 mL 중 알데히드 **1** (5 g, 0.039 mmol)을 10분 동안에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, Et₂O 20 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/Et₂O – 90/10)로 정제하여 오일로서 **2**를 수득하였다.

ESI-MS: $M(C_{10}H_{16}O_3) \approx 184.2$, $(M+H_2O)^+ = 202.0$.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.68.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.00$ (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.45 (q, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.00 (t, 3H).

(1b) - 화합물 4:



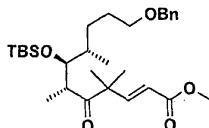
THF 2.5 mL 중 i-Pr₂NH (0.135 mL, 0.969 mmol)의 용액에 1.6 M n-BuLi (0.6 mL, 0.969 mmol) 용액을 0°C에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 0°C에서 교반한 다음, -78°C로 냉각시키고나서 THF 2 mL 중 2 (0.18 g, 0.969 mmol)를 20분에 걸쳐 적가하였다. 1시간 후, THF 2 mL 중 알데히드 3 (0.1 g, 0.484 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 -78°C에서 추가의 1시간 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉시키고, CH_2Cl_2 10 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10)로 정제하여 2.5/1 비로 4를 수득하였다.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.70.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.30$ (m, 5H), 7.00 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.05 (d, 3H), 0.80 (d, 3H).

ESI-MS: $M(C_{23}H_{34}O_5) \approx 390.5$, $(M+H)^+ = 391.2$.

(1c) - 화합물 5:



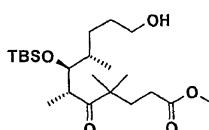
CH_2Cl_2 5 mL 중 4 (0.4 g, 1.024 mmol)의 용액에 2,6-루티딘 (0.24 mL, 2.048 mmol)을 0°C에서 적가하고, 이어서 TBSOTf (0.35 mL, 1.536 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉시키고, CH_2Cl_2 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/Et₂O - 90/10)로 정제하여 오일로서 5를 수득하였다.

ESI-MS: $M(C_{29}H_{48}O_5Si) \approx 504.8$, $(M+H_2O)^+ = 522.1$.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.80.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.30$ (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.30 (2s, 6H), 1.05 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(1d) - 화합물 6:



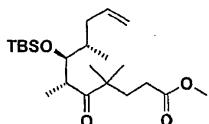
MeOH 10 mL 중 5 (0.45 g, 0.89 mmol)의 용액에 Pd/C (0.1 g, 10%)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 5 바 압력의 H_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 히플로 (hyflo) 상에서 여과하고, 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/Et₂O - 80/20 → 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 6을 수득하였다.

ESI-MS: $M(C_{22}H_{44}O_5Si) = 416.7$, $(M+H)^+ = 417.2$.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.70.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.80$ (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 - 1.70 (m, 4H), 1.15 (2s, 6H), 1.05 (d, 3H), 0.92 (d, 3H) 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(1e) - 화합물 7:



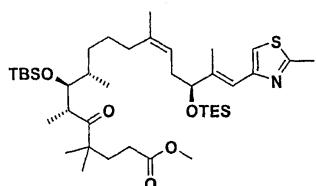
THF 10 mL 중 6 (0.35 g, 0.84 mmol)의 용액에 NO_2 -PhSeCN (1.16 g, 4.2 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 Bu_3P (1 mL, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고나서, $NaHCO_3$ (2.11 g, 25.2 mmol) 및 30% H_2O_2 (2.6 mL, 25.2 mmol) 용액을 첨가하였다. 용액을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉시키고, CH_2Cl_2 10 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고 진공 하에 놓축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 - 100에 이어서 헥산/ Et_2O - 90/10 \rightarrow 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 7을 수득하였다.

ESI-MS: $M(C_{22}H_{42}O_5Si) = 398.7$, $(M+H)^+ = 399.2$.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 70/30 : 0.61.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.70$ (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(1f) - 화합물 11:



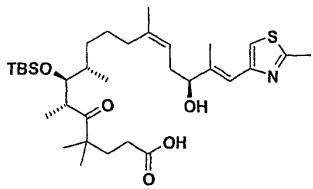
THF 2 mL 중의 0.5 M 9-BBN (2.3 mL, 1.154 mmol) 용액에 THF 2 mL 중 7 (0.23 g, 0.577 mmol)을 실온에서 적가하였다. 2시간 후, TLC 분석은 출발 올레핀의 완전한 소모를 나타냈다. DMF 2 mL 중 비닐 요오다이드 10 (0.27 g, 0.577 mmol)을 함유하는 별도의 플라스크 안에 $CsCO_3$ (0.37 g, 1.15 mmol), $AsPh_3$ (35 mg, 0.115 mmol), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (85 mg, 0.115 mmol) 및 H_2O (0.31 mL, 17.3 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 제1 용액에 H_2O (0.11 mL, 5.8 mmol)를 첨가하여 과량의 9-BBN을 급냉시키고, 알킬 보란 용액을 비닐 요오다이드 함유 용액에 시린지로 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, H_2O 로 급냉시키고, Et_2O 20 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고 진공 하에 놓축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/ Et_2O - 90/10 \rightarrow 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 11을 수득하였다.

ESI-MS: $M(C_{40}H_{73}NO_5Si_2S) = 736.3$, $(M+H)^+ = 737.1$.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 70/30 : 0.58.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.90$ (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.07 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 2H, $CH_2CH_2CO_2Me$), 1.99 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.92 (t, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.57 (q, 6H), 0.05 (s, 6H).

(1g) - 화합물 12:



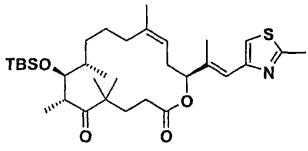
i-PrOH/H₂O - 4/1 9 mL 중 11 (0.22 g, 0.3 mmol)의 용액에 LiOH (43 mg, 1.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 60°C에서 가열하며 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, CH₂Cl₂ 10 mL로 2회 및 AcOEt 10 mL로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 반응 혼합물을 다음 단계에 바로 사용하였다.

ESI-MS: M(C₃₃H₅₇NO₅SiS) = 607.9, (M+H)⁺ = 608.1.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 70/30 : 0.25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.90 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.07 (q, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

(1h) - 화합물 13: (Z)-(7R,8S,9S,16S)-8-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[(E)-1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온.



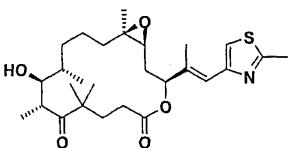
THF 8 mL 중 12 (190 mg, 0.312 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.26 mL, 1.87 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 이어서 트리클로로벤조일클로라이드 (0.24 mL, 1.56 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 용액을 무수 톨루엔 15 mL로 희석하고, 생성된 용액을 미리 제조한 톨루엔 200 mL 중 DMAP (0.38 mg, 3.12 mmol)의 용액에 2시간 동안에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/Et₂O - 70/30)로 정제하여 오일로서 13을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₃₃H₅₅NO₄SiS) = 589.9, (M+H)⁺ = 590.1.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.74.

주요 화합물에 대한 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.90 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.80 (m, 2H, CH₂CH₂CO₂), 1.60 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

실시예 2 - (1S,3S,10R,11S,12S,16R)-11-히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[(E)-1-메틸-2-(2-메틸-티아졸-4-일)-비닐]-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (15).



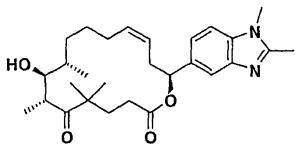
CH₂Cl₂ 0.8 mL 중 14 (8 mg, 0.017 mmol)의 용액에 H₂O₂/H₂O/파리딘 - 16/140/1 용액 300 μL 및 MTO (2 mg, 0.0084 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 30분 동안 실온에서 교반한 다음, 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, CH₂Cl₂ 10 mL로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 → 70/30)로 정제하여 목적하는 에폭시드에 유리한 9/1 비로 15를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₂₇H₄₁NO₄S) = 491.7, (M+H)⁺ = 492.2.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.52.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ = 7.20 (s, 1H, NC=CHS), 6.80 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 1H, CH-O), 2.70 (s, 3H, CH₃CN), 2.40 (m, 2H, CH₂CH-O), 2.20 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.20 (d, 3H), 1.00 (d, 3H).

실시예 3 – 16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-하드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온 (화합물 22).



자석 교반 막대가 장착된 50 ml 플라스틱 투브에 **21** (339 mg), 아세토니트릴 20 ml 및 테트라하이드로푸란 20 ml를 연속적으로 첨가하였다. 상기 용액에 HF-파리딘 착물 (7 ml)을 빠르게 첨가하였다. 반응을 TLC (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5)로 모니터링하고 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ (100 ml), 중류수 (100 ml) 및 중탄산나트륨 (30 g)을 함유하는 삼각 플라스크에 조심스럽게 적가하였다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH₂Cl₂ (100 ml)로 3회 추출하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH : 98/2 → 97/3)로 정제하여 최종적으로 백색 고체로서 **22**를 수득하였다.

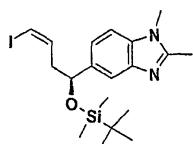
ESI-MS: 468.9 (M+H)⁺.

HPLC : Rt=7.58 분.

Rf=0.54 (헥산 / 아세톤: 30/70).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/ppm): 7.71 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.00 (dd, 3,7 Hz, 1H), 5.48 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.19 (qd, 3,7 Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.45-2.01 (m, 6H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.49-1.16 (m, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.21 (d, 7 Hz, 3H), 1.06 (d, 7 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H).

(3a) – 화합물 17:



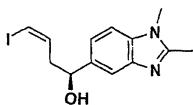
나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (1 M THF 용액 18.0 ml)를 THF 50 ml 중 미분된 요오도메틸-트리페닐포스포늄 요오다이드 (9.9 g)의 혼탁액에 실온에서 천천히 첨가하였다. 용액은 즉시 오렌지색이 되었다. 첨가 종료 (대략 15분) 후, 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, THF (20 ml) 중 알데히드 **16** (4.98 g)을 적가하였다. -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 격렬하게 교반하면서 포화 염화암모늄 (50 ml) 용액을 첨가하여 급냉시켰다. 이어서 혼합물을 실온으로 가온하고 CH₂Cl₂ (100 ml)를 첨가하였다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH₂Cl₂ (50 ml)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 진공 하에 증발시킨 후, 트리페닐포스핀 옥시드가 침전되도록 잔류물을 헥산 (50 ml) 중에 주입하였다. 침전물을 여과제거하고, 헥산 (5 ml)으로 세척하고, 여과액의 용매를 진공 하에 제거하였다. 상기 절차를 포스핀 옥시드가 헥산 용액 중에 더 이상 존재하지 않을 때까지 (TLC에 의해 대조됨) 2회 반복하였다. 이어서 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/아세톤 : 90/10 → 60/40)로 정제하여 투명한 오일로서, 4°C에서 2주 내에 고형화되는 **17**을 수득하였다.

ESI-MS : 456.9 (M+H)⁺.

Rf=0.54 (CH₂Cl₂/MeOH : 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/ppm): 7.63 (bs, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.22 (m, 2H), 4.90 (부정 확한 삼중향, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

(3b) - 화합물 18:

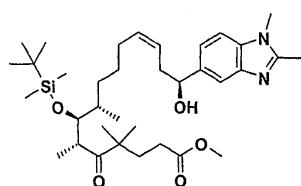


캄포르술폰산 (6.5 g, 28 mmol)을 메틸렌 클로라이드 (150 ml) 및 메탄올 (150 ml) 중 17 (3.19 g, 7 mmol)의 용액 중에 0°C에서 조심스럽게 첨가하였다 (대략 10분납). 이어서 혼합물을 실온으로 가온하고 17시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 격렬하게 교반하면서 중류수 (500 ml) 및 중탄산나트륨 (4.7 g)을 함유하는 삼각 플라스크 안에 조심스럽게 주입하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (150 ml)로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 황색 조 고체 (2.4 g)를 3번 연속적으로 재결정화 (헥산/ CH_2Cl_2 /MeOH : 50/50/1)시켜 정제하여, 연황색 고체 18을 수득하였다.

ESI-MS : 343.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. R_f =0.35 (CH_2Cl_2 /MeOH : 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 /ppm): 7.66 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.29 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

(3c) - 화합물 19:



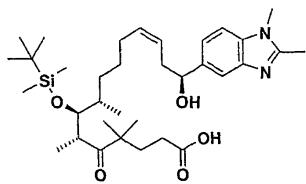
플라스크 A: THF 15 ml 중 7 (1.0 g)의 용액에 9-BBN (THF 중의 0.5 M 용액 10 ml)을 0°C에서 적가하였다. 첨가 종료 후, 빙욕조를 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고 100분 후 완료하였다. 과량의 9-BBN을 중류수 200 μl 를 첨가하여 급냉시켰다.

플라스크 B: 비닐 요오다이드 TI-35 (684 mg) 및 DMF 25 ml를 100 ml 3-목 환저 플라스크 안에 연속적으로 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 탄산세슘 (1.36 g), 트리페닐아르신 (122 mg), 팔라듐 촉매 (340 mg) 및 중류수 (1 ml)를 연속적으로 첨가하였다. 이어서 플라스크 A의 내용물을 격렬하게 교반하면서 빠르게 첨가하였다 (30초). 0°C에서 10분 후, 빙욕조를 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응을 MS로 모니터링하고 1시간 15분 후 완료하였다. 이어서 혼합물을 디에틸 에테르 300 ml 및 중류수 300 ml를 함유하는 1 L 삼각 플라스크 안에 주입하였다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 디에틸 에테르 200 ml로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 진공 하에 용매를 증발시켜 갈색 오일 (4.0 g)을 수득하였고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/아세톤 : 70/30 \rightarrow 30/70)로 정제하여 최종적으로 진황색 오일로서 19를 수득하였다.

ESI-MS : 615.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. R_f =0.24 (헥산 / 아세톤: 50/50).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 /ppm): 7.58 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 5.50-5.27 (m, 2H), 4.76 (dd, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.63-2.31 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.34-0.94 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.81 (d, 3H), 0.01 (s, 6H).

(3d) - 화합물 20:



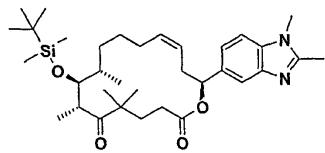
수산화리튬 (163 mg)을 이소프로판올 (16 ml)과 물 (4 ml)의 혼합물 중 **19** (700 mg)의 용액에 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 60°C로 가온하고 45분 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 CH_2Cl_2 40 ml 및 물 40 ml를 함유하는 삼각 플라스크 안에 주입하였다. 이어서 혼합물을 격렬하게 교반하면서 pH가 5가 되도록 1 M 염산 (대략 6.5 ml)을 천천히 첨가하여 산 성화시켰다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 20 ml로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /메탄올 : 95/5 → 90/10)로 정제하여 백색 품으로서 **20**을 수득하였다.

ESI-MS : 601.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

R_f =0.43 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3/ppm): 7.88 (s, 1H), 7.31 (AB 체계, 2H), 5.62 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.84 (dd, 9.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, 6.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.72-1.88 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.54-1.06 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (d, 7 Hz, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

(3e) – 화합물 **21**:



플라스크 A: 테트라하이드로푸란 (20 ml) 중 **20** (473 mg) 및 트리에틸아민 (770 μl)의 용액에 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드 (740 μl)를 0°C에서 빠르게 첨가하였다. 0°C에서 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 가온하고 추가의 15분 동안 교반하였다.

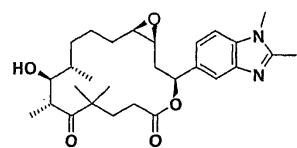
플라스크 B: 플라스크 A의 내용물을 격렬하게 교반하면서 톨루엔 600 ml 중 DMAP (1.15 g)의 용액에 천천히 첨가하였다 (2시간). 첨가 종료 후, 혼합물을 추가의 30분 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/아세톤 : 60/40 → 40/60)로 정제하여 백색 품으로서 **21**을 수득하였다.

ESI-MS : 583.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

R_f =0.31 (헥산 / 아세톤: 50/50).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3/ppm): 7.59 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.89 (dd, 1H), 5.37 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.26-1.63 (m, 6H), 1.42-0.74 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.02 (d, 7 Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (d, 7 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.0 (s, 3H).

실시예 4 – 3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (화합물 **23**).



증류수 (7 ml), 피리딘 (50 μl) 및 30% 과산화수소 (700 μl)를 10 ml 환저 플라스크 안에 연속적으로 도입하였다. 상기 용액의 일부 (5 ml)를 CH_2Cl_2 5 ml 중 **22** (94 mg)의 용액 중에 빠르게 첨가하고, 격렬하게 교반하면서 MTO (20 mg)를 한

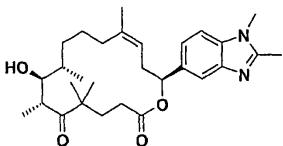
번에 첨가하였다. 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 수용액 5 ml를 첨가하여 급냉시켰다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (20 ml)로 2회 추출하였다. 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 진공 하에 제거한 후, 조 혼합물 (2:1의 부분입체이성질체 혼합물)을 분취용 TLC로 정제하여 최종적으로 백색 분말로서 순수 부분입체이성질체 **23**을 수득하였다.

ESI-MS: 485.3 ($\text{M}+\text{H})^+$.

R_f =0.40 (헥산 / 아세톤 : 30/70).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 /ppm): 7.68 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.05 (dd, 10 Hz, 3 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.37-1.35 (m, 13H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (d, 7 Hz, 3H), 1.10 (d, 7 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H).

실시예 5 – (Z)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온 (**29**).



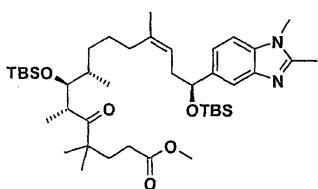
테프론 튜브 안의 CH_3CN 5 mL 중 **28** (100 mg, 0.167 mmol)의 용액에 HF-페리딘 (70/30) 1 mL를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% NaHCO_3 용액으로 세척하고, AcOEt 10 mL로 3회 추출한 다음 유기 층을 건조 (MgSO_4)시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 \rightarrow 50/50)로 정제하여 **29**를 수득하였다.

ESI-MS: $M(\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4) = 482.6$, $(\text{M}+\text{H})^+ = 483.3$.

R_f : 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.36.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.62 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (s, 3H).

(5a) – 화합물 **25**:



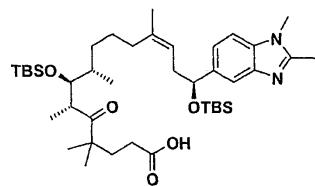
THF 3 mL 중의 0.5 M 9-BBN (3.85 mL, 1.913 mmol) 용액에 THF 3 mL 중 **7** (0.38 g, 0.96 mmol)을 실온에서 적가하였다. 30분 후, TLC 분석은 출발 올레핀의 완전한 소모를 나타냈다. DMF 4 mL 중 비닐 요오다이드 **24** (0.45 g, 0.96 mmol)를 함유하는 별도의 플라스크 안에 CsCO_3 (0.62 g, 1.91 mmol), AsPh_3 (59 mg, 0.19 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (140 mg, 0.19 mmol) 및 H_2O (0.51 mL, 28.7 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 제1 용액에 H_2O (0.17 mL, 9.5 mmol)를 첨가하여 과량의 9-BBN을 급냉시키고, 알킬 보란 용액을 비닐 요오다이드 함유 용액에 시린지로 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, H_2O 로 급냉시키고, Et_2O 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 \rightarrow 70/30)로 정제하여 오일로서 **25**를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₄₂H₇₄N₂O₅Si₂) = 743.2, (M+H)⁺ = 743.4.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.54.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.92 (d, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.03 (s, 3H), -0.14 (s, 3H).

(5b) - 화합물 26:



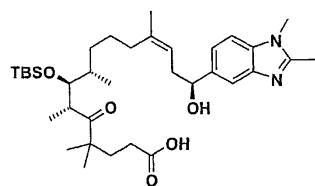
i-PrOH/H₂O - 4/1 20 mL 중 25 (0.5 g, 0.67 mmol)의 용액에 LiOH (97 mg, 4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 60°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, CH₂Cl₂ 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 다음 단계에 바로 사용하였다.

ESI-MS: M(C₄₁H₇₂N₂O₅Si₂) = 729.2, (M+H)⁺ = 729.3.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.57.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.92 (d, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), -0.17 (s, 3H).

(5c) - 화합물 27:



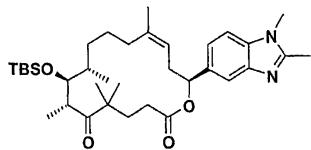
THF 5 mL 중 26 (0.44 g, 0.6 mmol)의 용액에 1 M TBAF (1.8 mL, 1.8 mmol) 용액을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 세척하고, CH₂Cl₂ 10 mL로 3회 추출한 다음 유기 층을 건조 (MgSO₄)시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/Et₂O - 90/10 → 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 27을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₃₅H₅₈N₂O₅Si) = 614.9, (M+H)⁺ = 615.3.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.24.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.69 (t, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (d, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

(5d) - 화합물 28: (Z)-(7R,8S,9S,16S)-8-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-5,5,7,9,13-펜타메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온.



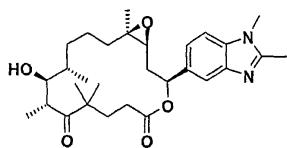
THF 5 mL 중 **27** (120 mg, 0.195 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.163 mL, 1.17 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 이어서 트리클로로벤조일클로라이드 (0.152 mL, 0.975 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 용액을 무수 툴루엔 20 mL로 희석하고, 생성된 용액을 미리 제조한 툴루엔 150 mL 중 DMAP (0.24 g, 1.95 mmol)의 용액에 1시간 동안에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 → 70/30)로 정제하여 오일로서 **28**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₃₅H₅₆N₂O₄Si) = 596.9, (M+H)⁺ = 597.3.

R_f: 헥산 / 아세톤 - 70/30 : 0.18.

주요 화합물에 대한 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.90 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

실시예 6 - (1S,3S,10R,11S,12S,16R)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (**30**).



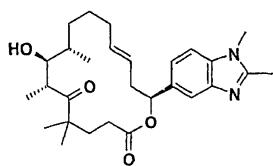
CH₂Cl₂ 2 mL 중 **29** (30 mg, 0.062 mmol)의 용액에 H₂O₂/H₂O/피리딘 - 16/140/1 용액 1 mL 및 MTO (7.8 mg, 0.031 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 다음, 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, CH₂Cl₂ 10 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 → 70/30)로 정제하여 목적하는 에폭시드에 유리한 10/1 초과의 비로 **30**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₂₉H₄₂N₂O₅) = 498.6, (M+H)⁺ = 498.9.

R_f: 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 0.99 (s, 3H).

실시예 7 - (E)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온 (**37**).



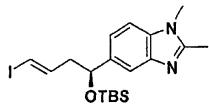
테프론 튜브 안의 CH₃CN 5 mL 중 **36** (110 mg, 0.188 mmol)의 용액에 HF-피리딘 (70/30) 1 mL를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% NaHCO₃ 용액으로 세척하고, AcOEt 10 mL로 3회 추출한 다음 유기 층을 건조 (MgSO₄)시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 → 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 **37**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₂₈H₄₀N₂O₄) = 468.6, (M+H)⁺ = 469.3.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.35.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.15 (s, 6H), 1.10 (d, 3H), 0.95 (d, 3H).

(7a) - 화합물 31:



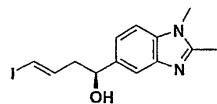
THF 10 mL 중 CrCl₂ (3.0 g, 24.06 mmol)의 용액에 디옥산 60 mL 중 **16** (1.0 g, 3.0 mmol) 및 CHI₃ (2.4 g, 6.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, H₂O 20 mL로 급냉시키고, Et₂O 20 mL로 3회 및 AcOEt 20 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/아세톤 - 100/0 → 0/100)로 정제하여 5/1 비로 **31**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₁₉H₂₉N₂OSiI) = 456.4, (M+H)⁺ = 457.0.

Rf: 아세톤 - 100 : 0.50.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.00 (dt, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.18 (s, 3H).

(7b) - 화합물 32:



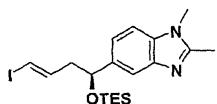
CH₂Cl₂/MeOH - 1/1 용액 100 mL 중 **31** (1.0 g, 2.191 mmol)의 용액에 CSA (2.24 g, 9.64 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ (5%) 용액으로 pH가 7이 될 때까지 급냉시키고, AcOEt 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH - 100/0 → 95/5)로 정제하여 **32**를 수득하였다. MeOH 3 방울을 함유한 CH₂Cl₂/헥산 - 1/1 중에서 결정화시켜, 백색 결정으로서 15/1 비로 **32**를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₁₃H₁₅N₂O) = 342.2, (M+H)⁺ = 343.0.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.55 (m, 2H).

(7c) - 화합물 33:



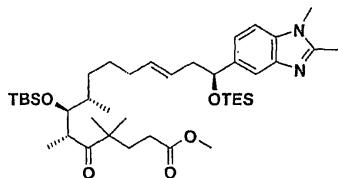
DMF 8 mL 중 **32** (0.6 g, 1.753 mmol)의 용액에 0°C에서 아미다졸 (0.36 g, 5.26 mmol)을 첨가하고, 이어서 TESCl (0.44 mL, 2.63 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 30분 동안 교반한 다음 H₂O로 급냉시키고, Et₂O 20 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10)로 정제하여 무색 오일로서 **33**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₁₉H₂₉N₂OSiI) = 456.4, (M+H)⁺ = 457.1.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.67.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.00 (dt, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 0.95 (t, 9H), 0.50 (q, 6H).

(7d) - 화합물 34:



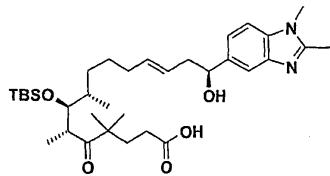
THF 2 mL 중의 0.5 M 9-BBN (6.57 mL, 3.286 mmol) 용액에 THF 5 mL 중 7 (0.63 g, 1.577 mmol)을 실온에서 적가하였다. 2시간 후, TLC 분석은 출발 올레핀의 완전한 소모를 나타냈다. DMF 5 mL 중 비닐 요오다이드 (0.6 g, 1.314 mmol)를 함유하는 별도의 플라스크 안에 CsCO₃ (0.85 g, 2.63 mmol), AsPh₃ (80 mg, 0.263 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (192 mg, 0.263 mmol) 및 H₂O (0.71 mL, 39.43 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 제1 용액에 H₂O (0.24 mL, 13.14 mmol)를 첨가하여 과량의 9-BBN을 급냉시키고, 알킬 보란 용액을 비닐 요오다이드 33 함유 용액에 시린지로 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, H₂O로 급냉시키고, CH₂Cl₂ 20 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 → 50/50)로 정제하여 오일로서 34를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₄₁H₇₂N₂O₆Si₂) = 729.2, (M+H)⁺ = 730.2.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 70/30 : 0.27.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.40 (m, 2H), 4.70 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 1.30 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.85 (t, 9H), 0.50 (q, 6H), 0.05 (s, 6H).

(7e) - 화합물 35:



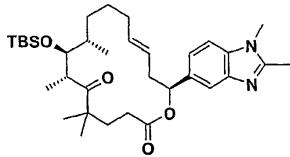
i-PrOH/H₂O - 4/1 10 mL 중 34 (0.27 g, 0.37 mmol)의 용액에 LiOH (54 mg, 2.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 60°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, CH₂Cl₂ 10 mL로 2회 및 AcOEt 10 mL로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH - 95/5 → 70/30)로 정제하여 무색 오일로서 35를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₃₄H₅₆N₂O₅Si) = 600.9, (M+H)⁺ = 601.2.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.27.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.80 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(7f) - 화합물 36: (E)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-5,5,7,8,9-펜타메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온.



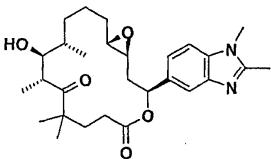
THF 7 mL 중 **35** (160 mg, 0.266 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.22 mL, 1.6 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 이어서 트리클로로벤조일클로라이드 (0.21 mL, 1.33 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 용액을 무수 톨루엔 20 mL로 희석하고, 생성된 용액을 미리 제조한 톨루엔 170 mL 중 DMAP (0.32 mg, 2.66 mmol)의 용액에 1시간 동안에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 → 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 **36**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₃₄H₅₄N₂O₄Si) = 582.9, (M+H)⁺ = 583.2.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.38.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.65 (s, 1H), 7.20 (2s, 2H), 6.05 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 6H), 1.40 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

실시예 8 - (1S,3S,10R,11S,12S,16S)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (**38**).



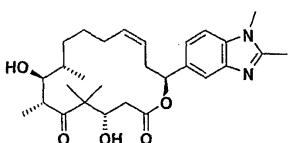
CH₃CN/DMM - 1/1 1 mL 중 **37** (30 mg, 0.064 mmol)의 용액에 완충액 (Na₂EDTA [4.10⁻⁴ M] 중 Na₂B₄O₇·10H₂O [0.05 M]) 0.6 mL, Bu₄N(HSO₄) (0.9 mg, 0.0025 mmol) 및 과당-유래 케톤 (13.2 mg, 0.051 mmol)을 실온에서 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, Na₂EDTA 0.8 mL 중 옥손[®] (Oxone[®]) (55.1 mg, 0.089 mmol) 및 H₂O 0.8 mL 중 K₂CO₃ (51.3 mg, 0.371 mmol)을 1시간 30분에 걸쳐 동시에 개별적으로 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 0°C에서 교반한 다음 H₂O로 급냉시키고, AcOEt 10 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤/MeOH - 70/30/0 → 45/50/5)로 정제하여 76% 전환된 **38**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₂₈H₄₀N₂O₄) = 484.6, (M+H)⁺ ≈ 485.3.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.22.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.10 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 6H), 1.60 (m, 4H), 1.15 (s, 6H), 1.20 (d, 3H), 1.00 (d, 3H).

실시예 9 - 16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온 (화합물 **43**).



자석 교반 막대가 장착된 50 ml 플라스틱 튜브에 **42** (170 mg) 및 아세토니트릴 10 ml를 연속적으로 첨가하였다. 상기 용액에 HF-파리딘 착물 (2 ml)을 빠르게 첨가하였다. 반응을 TLC (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5)로 모니터링하고 혼합물을 20시

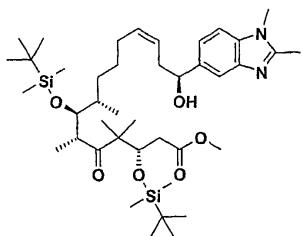
간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (30 ml) 및 포화 수성 중탄산나트륨 (30 ml)을 함유하는 삼각 플라스크에 조심스럽게 적가하였다. 수성 상의 pH가 되도록 순수 중탄산나트륨을 첨가하여 조정하였다. 이어서 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (30 ml)로 3회 추출하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /메탄올 : 95/5 \rightarrow 90/10)로 정제하여 최종적으로 백색 고체로서 43을 수득하였다.

ESI-MS : 485.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

R_f =0.24 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD /ppm): 7.62 (s, 1H), 7.37 (AB, 10 Hz, 2H), 5.88 (m, 1H), 5.50 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.27 (q, 8Hz, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.50-2.28 (m, 4H), 2.01 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.37-1.10 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.21 (d, 8 Hz, 3H), 1.05 (d, 7 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.9 (m, 1H).

(9a) - 화합물 40:



플라스크 A: THF 3.5 ml 중 39 (265 mg)의 용액에 9-BBN (THF 중의 0.5 M 용액 2 ml)을 0°C에서 적가하였다. 첨가 종료 후, 빙욕조를 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고 100분 후 완료하였다. 과량의 9-BBN을 중류수 50 μl 를 첨가하여 급냉시켰다.

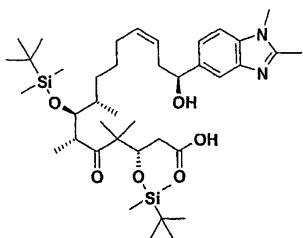
플라스크 B: 비닐 요오다이드 18 (142 mg) 및 DMF 5 ml를 25 ml 3-목 환저 플라스크 안에 연속적으로 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 탄산세슘 (234 mg), 트리페닐아르신 (25 mg), 팔라듐 촉매 (68 mg) 및 중류수 (200 μl)를 연속적으로 첨가하였다. 이어서 플라스크 A의 내용물을 격렬하게 교반하면서 빠르게 첨가하였다 (30초). 0°C에서 10분 후, 빙욕조를 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응을 MS로 모니터링하고 1시간 15분 후 완료하였다. 이어서 혼합물을 디에틸 에테르 50 ml 및 포화 수성 염화암모늄 50 ml를 함유하는 100 ml 삼각 플라스크 안에 주입하였다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 디에틸 에테르 50 ml로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/아세톤 : 80/20 \rightarrow 60/40)로 정제하여 최종적으로 진황색 오일로서 40을 수득하였다.

ESI-MS : 745.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

R_f =0.15 (헥산 / 아세톤: 70/30).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 /ppm): 7.69 (s, 1H), 7.38 (AB, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.81 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.69-2.46 (m, 2H), 2.42 (ABX의 A, 1H), 2.27 (ABX의 B, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.43-1.0 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.04 (d, 7Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.89 (d, 7Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.03 (s, 3H).

(9b) - 화합물 41:



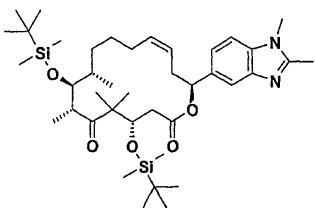
수산화리튬 (39 mg)을 이소프로판올 (4.8 ml)과 물 (1.2 ml)의 혼합물 중 40 (200 mg)의 용액에 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 60°C로 가온하고 2시간 30분 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 CH_2Cl_2 40 ml 및 물 30 ml를 함유하는 삼각 플라스크 안에 주입하였다. 이어서 혼합물을 격렬하게 교반하면서 pH가 5가 되도록 0.1 N 염산 (대략 16 ml)을 천천히 첨가하여 산성화시켰다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 20 ml로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/아세톤 : 50/50 → 0/100)로 정제하여 백색 폼으로서 41을 수득하였다.

ESI-MS : 731.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

$\text{Rf}=0.12$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD /ppm): 7.53 (s, 1H), 7.34 (AB, 2H), 5.39 (m, 2H), 4.72 (t, 1H), 4.33 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.43 (ABX의 A, 1H), 2.18 (ABX의 B, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.44-0.97 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (d, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

(9c) - 화합물 42:



플라스크 A: 테트라하이드로푸란 (10 ml) 중 41 (300 mg) 및 트리에틸아민 (345 μl)의 용액에 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드 (320 μl)를 0°C에서 빠르게 첨가하였다. 0°C에서 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 가온하고 추가의 15분 동안 교반하였다.

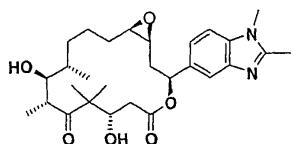
플라스크 B: 플라스크 A의 내용물을 격렬하게 교반하면서 톨루엔 300 ml 중 DMAP (600 mg)의 용액에 천천히 첨가하였다 (1시간 30분). 첨가 종료 후, 혼합물을 추가의 30분 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공 하에 제거하고, 중류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/아세톤 : 60/40 → 40/60)로 정제하여 백색 폼으로서 목적하는 생성물 42를 수득하였다.

ESI-MS : 713.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

$\text{Rf}=0.37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5).

¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD /ppm): 7.56 (s, 1H), 7.31 (AB, 2H), 5.62 (bd, 10 Hz, 1H), 5.60-5.40 (m, 2H), 3.99 (d, 9 Hz, 1H), 3.92 (d, 8 Hz, 1H), 3.20-2.67 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.3-0.8 (m, 5H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.01 (d, 7 Hz, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), -0.04 (s, 3H).

실시예 10 - 3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디하이드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (화합물 44).



중류수 (7 ml), 피리딘 (50 μl) 및 30% 과산화수소 (700 μl)를 10 ml 환저 플라스크 안에 연속적으로 도입하였다. 상기 용액의 일부 (500 μl)를 CH_2Cl_2 2 ml 중 43 (57 mg)의 용액 중에 빠르게 첨가하고, 격렬하게 교반하면서 MTO (2 mg)를 한 번에 첨가하였다. 5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (20 ml), 중류수 (20 ml) 및 중탄산나트륨 (1

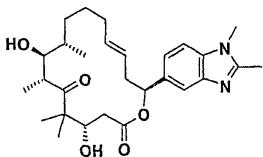
g)을 함유하는 삼각플라스크에 적가하였다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (20 ml)로 2회 추출하였다. 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 진공 하에 제거한 후, 조 혼합물 (2:1의 부분입체이성질체 혼합물)을 분취용 HPLC로 정제하여 최종적으로 백색 분말로서 순수 부분입체이성질체 **44**를 수득하였다.

ESI-MS : 501.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

R_f =0.40 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d6/ppm): 7.57 (s, 1H), 7.40 (AB 의 A, 8 Hz, 1H) 7.26 (AB 의 B, 8 Hz, 1H), 5.92 (bd, 9 Hz, 1H), 5.10 (bd, 6 Hz, 1H), 4.47 (bd, 6 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.58-2.34 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.77-1.10 (m, 5H) 1.15 (s, 3H), 1.05 (d, 6 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (d, 3H).

실시예 11 - (E)-(4S,7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디 메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온 (**48**).



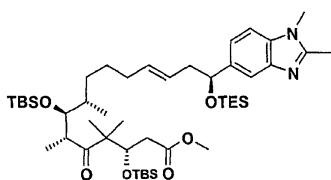
테프론 튜브 안의 CH_3CN 5 mL 중 **47** (80 mg, 0.112 mmol)의 용액에 HF-페리딘 (70/30) 1 mL를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% NaHCO_3 용액으로 세척하고 (pH가 5가 되도록), AcOEt 10 mL로 3회 추출한 다음 유기 층을 건조 (MgSO_4)시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 50/50 \rightarrow 0/100)로 정제하여 백색 결정으로서 **48**을 수득하였다.

ESI-MS: $M(\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5) = 484.6$, ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 485.2.

R_f : 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.18.

¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.01 (dd, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.60 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (dd, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.30 (d, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (d, 3H).

(11a) - 화합물 **45**:



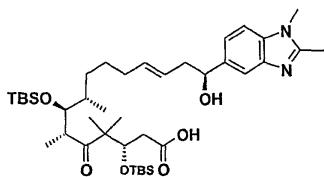
THF 10 mL 중의 0.5 M 9-BBN (6.3 mL, 3.149 mmol) 용액에 THF 5 mL 중 **39** (0.8 g, 1.512 mmol)를 실온에서 적가하였다. 2시간 후, TLC 분석은 출발 올레핀의 완전한 소모를 나타냈다. DMF 10 mL 중 **33** (0.575 g, 1.260 mmol)을 함유하는 별도의 플라스크 안에 Cs_2CO_3 (0.82 g, 2.519 mmol), AsPh_3 (77 mg, 0.251 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (184 mg, 0.251 mmol) 및 H_2O (0.68 mL, 37.6 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 제1 용액에 H_2O (226 μL , 12.6 mmol)를 첨가하여 과량의 9-BBN을 급냉시키고, 알킬 보란 용액을 **39** 함유 용액에 시린지로 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, H_2O 로 급냉시키고, Et_2O 30 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 \rightarrow 70/30)로 정제하여 무색 오일로서 **45**를 수득하였다.

ESI-MS: $M(\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_3) = 859.5$, (M^+) = 859.3.

R_f : 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.73.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.60 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.40 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.90 (s, 18H), 0.90 (t, 9H), 0.50 (q, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.03 (s, 3H).

(11b) - 화합물 46:



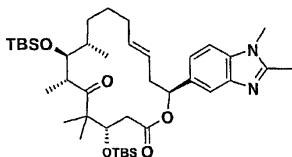
i-PrOH/H₂O - 4/1 2 mL 중 **45** (50 mg, 0.067 mmol)의 용액에 LiOH (5 mg, 0.201 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 50°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, CH₂Cl₂ 10 mL로 2회 및 Et₂O 10 mL로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 50/50 → 0/100)로 정제하여 무색 오일로서 **46**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₄₀H₇₀N₂O₆Si₂) = 731.2, (M+H)⁺ = 731.4.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.46.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.45 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.94 (s, 18H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

(11c) - 화합물 47: (E)-(4S,7R,8S,9S,16S)-4,8-비스-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데크-13-엔-2,6-디온.

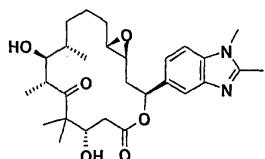


THF 12 mL 중 **46** (345 mg, 0.471 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.395 mL, 2.831 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 이어서 트리클로로벤조일클로라이드 (0.37 mL, 2.359 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 용액을 무수 톨루엔 20 mL로 희석하고, 생성된 용액을 미리 제조한 톨루엔 300 mL 중 DMAP (0.575 g, 4.718 mmol)의 용액에 2시간 동안에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 → 70/30)로 정제하여 무색 오일로서 **47**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₄₀H₆₈N₂O₆Si₂) = 713.2, (M)⁺ = 713.4.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.56.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 5.87 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

실시예 12 - (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디하드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[4.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (**49**).

CH₃CN/DMM - 1/1 0.75 mL 중 **48** (24 mg, 0.0495 mmol)의 용액에 완충액 (Na₂EDTA [4.10⁻⁴ M] 중 Na₂B₄O₇·10H₂O [0.05 M]) 0.46 mL, Bu₄N(HSO₄) (0.67 mg, 0.0019 mmol) 및 과당-유래 케톤 (10.2 mg, 0.0396

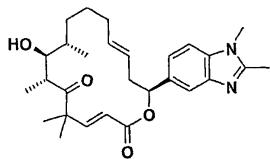
mmol)을 실온에서 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, Na₂EDTA 0.6 mL 중 옥손[®] (42.6 mg, 0.089 mmol) 및 H₂O 0.6 mL 중 K₂CO₃ (39.7 mg, 0.287 mmol)을 1시간 30분에 걸쳐 동시에 개별적으로 첨가하였다. 용액을 1시간 30분 동안 0°C에서 교반한 다음 H₂O로 급냉시키고, AcOEt 10 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤/MeOH - 50/45/5)로 정제하여 백색 결정으로서 8/1 비로 **49**를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₂₈H₄₀N₂O₆) = 500.6, (M+H)⁺ = 501.2.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.17.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.05 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (d, 3H).

실시예 13 - (3E,13E)-(7R,8S,9S,16S)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8-하드록시-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데카-3,13-디엔-2,6-디온 (**55**).



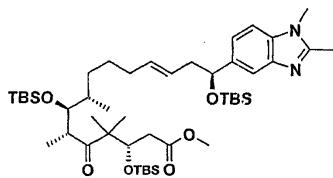
테프론 튜브 안의 CH₃CN 1 mL 중 **54** (12 mg, 0.0206 mmol)의 용액에 HF-페리딘 (70/30) 0.2 mL를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% NaHCO₃ 용액으로 세척하고, AcOEt 10 mL로 3회 추출한 다음 유기 층을 건조 (MgSO₄)시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH - 98/2)로 정제하여 백색 결정으로서 **55**를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₂₈H₃₈N₂O₄) = 466.6, (M+H)⁺ = 467.1.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.18.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 5.45 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.95 (d, 3H).

(13a) - 화합물 **50**:



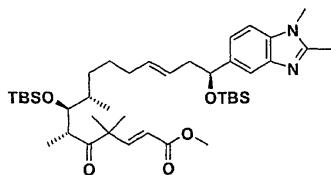
THF 3 mL 중의 0.5 M 9-BBN (2.2 mL, 1.095 mmol) 용액에 THF 2 mL 중 **39** (0.28 g, 0.526 mmol)를 실온에서 적가하였다. 2시간 후, TLC 분석은 출발 올레핀의 완전한 소모를 나타냈다. DMF 3 mL 중 **31** (0.2 g, 0.438 mmol)을 함유하는 별도의 플라스크 안에 Cs₂CO₃ (0.28 g, 0.876 mmol), AsPh₃ (27 mg, 0.087 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (64 mg, 0.087 mmol) 및 H₂O (0.24 mL, 13.143 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 제1 용액에 H₂O (80 μL, 4.381 mmol)를 첨가하여 과량의 9-BBN을 급냉시키고, 알킬 보란 용액을 **31** 함유 용액에 시린지로 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, H₂O로 급냉시키고, Et₂O 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ - 100에 이어서 헥산/아세톤 - 70/30)로 정제하여 **50**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₄₇H₈₈N₂O₆Si₃) = 859.4, (M+)⁺ = 899.1.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.70.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.63 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 5.40 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (d, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (d, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.03 (s, 6H), -0.18 (s, 3H).

(13b) - 화합물 51:



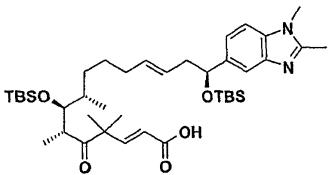
THF 6 mL 중 50 (250 mg, 0.291 mmol)의 용액에 1 M TBAF (0.87 mL, 0.873 mmol) 용액을 아르곤 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 용액을 5% NaHCO₃ 용액으로 세척하고, Et₂O 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 → 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 51을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₄₁H₇₀N₂O₅Si₂) = 727.2, (M+H)⁺ = 729.3.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.46.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.40 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (d, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.02 (s, 6H), -0.18 (s, 3H).

(13c) - 화합물 52:



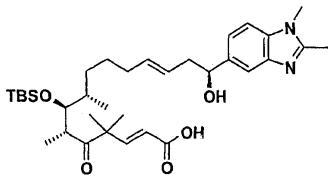
THF/H₂O - 7/1 2 mL 중 51 (50 mg, 0.0687 mmol)의 용액에 LiOH (10 mg, 0.412 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 2% KHSO₄ 용액으로 급냉시키고 (pH가 5가 될 때까지), AcOEt 10 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 → 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 52를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₄₀H₆₈N₂O₅Si₂) = 713.1, (M+H)⁺ = 713.3.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.37.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.40 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (d, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), -0.16 (s, 3H).

(13d) - 화합물 53:



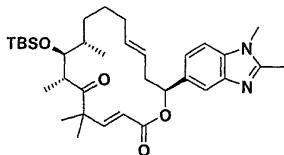
THF 2 mL 중 **52** (30 mg, 0.042 mmol)의 용액에 1 M TBAF (0.25 mL, 0.252 mmol) 용액을 아르곤 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 용액을 5% NaHCO₃ 용액으로 세척하고, AcOEt 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH - 95/5)로 정제하여 오일로서 **53**을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₃₄H₅₄N₂O₅Si) = 598.9, (M+H)⁺ = 599.2.

Rf: CH₂Cl₂/MeOH - 90/10 : 0.29.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 5.40 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.03 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (d, 3H), 0.05 (s, 6H).

(13e) - 화합물 **54**: (3E,13E)-(7R,8S,9S,16S)-8-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-16-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-5,5,7,9-테트라메틸-옥사시클로헥사데카-3,13-디엔-2,6-디온.



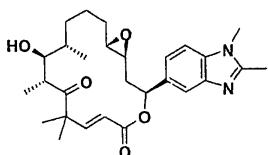
THF 2 mL 중 **53** (20 mg, 0.033 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (28 μL, 0.20 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 이어서 트리클로로벤조일클로라이드 (26 μL, 0.167 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, 용액을 무수 톨루엔 5 mL로 희석하고, 생성된 용액을 미리 제조한 톨루엔 20 mL 중 DMAP (41 mg, 0.334 mmol)의 용액에 1시간 동안에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH - 98/2)로 정제하여 백색 결정으로서 **54**를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₃₄H₅₂N₂O₄Si) = 580.9, (M+H)⁺ = 581.2.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.37.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.05 (d, 1H), 5.50 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

실시예 14 - (E)-(1S,3S,10R,11S,12S,16S)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-11-히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4,17-디옥사-비시클로[4.1.0]헵타데크-6-엔-5,9-디온 (**56**).



CH₃CN/DMM - 1/1 1.3 mL 중 **55** (40 mg, 0.0857 mmol)의 용액에 완충액 (Na₂EDTA [4.10⁻⁴ M] 중 Na₂B₄O₇·10H₂O [0.05 M]) 0.8 mL, Bu₄N(HSO₄) (1.2 mg, 0.003 mmol) 및 과당-유래 케톤 (17.7 mg, 0.0685 mmol)을 실온에서 연속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, Na₂EDTA 1 mL 중 옥손[®] (73.8 mg, 0.120 mmol) 및 H₂O 1 mL

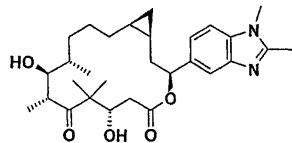
중 K_2CO_3 (68.7 mg, 0.497 mmol)을 1시간 30분에 걸쳐 동시에 개별적으로 첨가하였다. 용액을 3시간 동안 0°C에서 교반한 다음 H_2O 로 급냉시키고, $AcOEt$ 10 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 ($MgSO_4$)시키고 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 8/1 비로 50% 전환된 56을 수득하였다.

ESI-MS: $M(C_{28}H_{38}N_2O_5) = 482.6$, $(M+H)^+ = 483.2$.

Rf : 헥산 / 아세톤 - 30/70 : 0.23.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.72 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.01 (d, 3H).

실시예 15 – 3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4-옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (화합물 64).



작석 교반 막대가 장착된 50 ml 플라스틱 튜브에 63 (60 mg) 및 아세토니트릴 5 ml를 연속적으로 첨가하였다. 상기 용액에 HF-피리딘 착물 (1 ml)을 빠르게 첨가하였다. 반응을 TLC ($CH_2Cl_2/MeOH$: 95/5)로 모니터링하고 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (30 ml), 중류수 (30 ml) 및 중탄산나트륨 (5 g)을 함유하는 삼각 플라스크에 조심스럽게 적가하였다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 메틸렌 클로라이드 (20 ml)로 3회 추출하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 진공 하에 제거하고, 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 ($CH_2Cl_2/MeOH$: 95/5)로 정제하고 이어서 분취용 HPLC로 정제하여 최종적으로 백색 분말로서 순수 부분입체이성질체 64를 수득하였다.

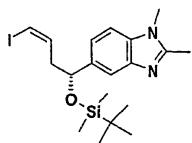
ESI-MS : 499.1 ($M+H$)⁺.

HPLC : $Rf=7.02$ 분 (방법 1).

$Rf=0.25$ ($CH_2Cl_2/MeOH$: 95/5)

1H -NMR (400 MHz, DMSO-d6/ppm): 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, 8 Hz, 1H), 7.29 (d, 8 Hz, 1H), 5.75 (dd, 3,9 Hz, 1H), 5.08 (d, 6 Hz, 1H), 4.42 (d, 6 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.55-2.30 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.03 (ABX의 A, 1H), 1.75 (ABX의 B, 1H), 1.52-1.13 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 1.05 (d, 6 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (d, 3H), 0.90 (m, 1H), 0.70 (m, 1H), 0.57 (m, 1H), -0.32 (m, 1H).

(15a) – 화합물 58:

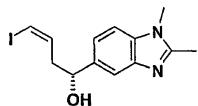


나트륨 비스(트리메틸실릴)-아미드 (1 M THF 용액 3.6 ml)를 THF 10 ml 중 미분된 요오도메틸-트리페닐포스포늄 요오다이드 염 (2.0 g)의 혼탁액에 실온에서 천천히 첨가하였다. 용액은 즉시 오렌지색이 되었다. 첨가 종료 (대략 10분) 후, 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, THF (5 ml) 중 알데히드 57 (1.0 g)을 적가하였다. -78°C에서 60분 동안 교반한 후, 반응물을 격렬하게 교반하면서 포화 염화암모늄 (20 ml) 용액을 첨가하여 급냉시켰다. 이어서 혼합물을 실온으로 가온하고 CH_2Cl_2 (50 ml)를 첨가하였다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (20 ml)로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 진공 하에 증발시킨 후, 트리페닐포스핀 옥시드가 침전되도록 잔류물을 헥산 (20 ml) 중에 주입하였다. 침전물을 여과제거하고, 헥산 (2 ml)으로 세척하고, 여과액을 4°C에서 밤새 두어 트리페닐포스핀 옥시드가 완전히 침전되게 하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여 투명한 오일로서 58을 수득하였다.

ESI-MS : 456.9 (M+H)⁺.Rf=0.54 (CH₂Cl₂/MeOH : 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/ppm): 7.75 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.22 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.10 (s, 3H).

(15b) - 화합물 59:

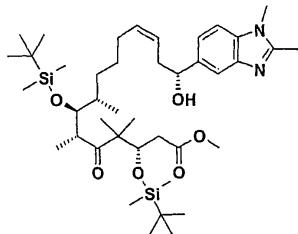


캄포르술폰산 (1.87 g)을 CH₂Cl₂ (50 ml)와 메탄올 (50 ml) 중 58 (914 mg)의 용액 중에 0°C에서 조심스럽게 첨가하였다 (대략 10분납). 이어서 혼합물을 실온으로 가온하고 17시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 격렬하게 교반하면서 중류수 (150 ml) 및 중탄산나트륨 (1.34 g)을 함유하는 삼각 플라스크 안에 조심스럽게 주입하였다. 층을 분리하고, 수성 상을 CH₂Cl₂ (50 ml)로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 조생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH : 95/5)로 정제하여 백색 고체로서 59를 수득하였다.

ESI-MS : 343.0 (M+H)⁺.Rf=0.35 (CH₂Cl₂/MeOH : 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/ppm): 7.66 (s, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.29 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

(15c) - 화합물 60:



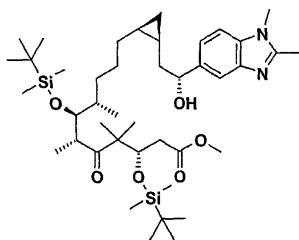
플라스크 A: THF 20 ml 중 39 (1.16 g)의 용액에 9-BBN (THF 중의 0.5 M 용액 8.8 ml)을 0°C에서 적가하였다. 첨가 종료 후, 빙욕조를 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고 120분 후 완료하였다. 과량의 9-BBN을 중류수 200 μl를 첨가하여 급냉시켰다.

플라스크 B: 비닐 요오다이드 59 (600 mg) 및 DMF 20 ml를 100 ml 3-목 환저 플라스크 안에 연속적으로 첨가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 탄산세슘 (1.19 g), 트리페닐아르신 (107 mg), 팔라듐 촉매 (297 mg) 및 중류수 (880 μl)를 연속적으로 첨가하였다. 이어서 플라스크 A의 내용물을 격렬하게 교반하면서 빠르게 첨가하였다 (30초). 0°C에서 10분 후, 빙욕조를 제거하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응을 MS로 모니터링하고 완료하였다. 이어서 혼합물을 디에틸에테르 300 ml 및 포화 수성 염화암모늄 300 ml를 함유하는 삼각 플라스크 안에 주입하였다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 디에틸 에테르 200 ml로 2회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였고, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/아세톤 : 80/20 → 60/40)로 정제하여 최종적으로 진황색 오일로서 60을 수득하였다.

ESI-MS : 745.2 (M+H)⁺.Rf=0.45 (CH₂Cl₂/MeOH : 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃/ppm): 7.64 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 5.53 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.40 (dd, 1H), 3.77 (dd, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.71-2.48 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.45 (ABX의 A, 1H), 2.29 (ABX의 B, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.46-1.0 (m, 5 H), 1.25 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (d, 7Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (d, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.02 (s, 3H).

(15d) - 화합물 61:

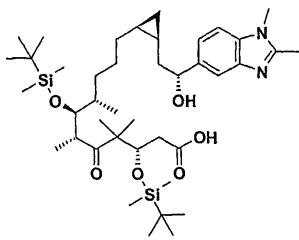


CH_2Cl_2 (6 ml) 중 Et_2Zn (헥산 중의 1.0 M 용액 3 ml)의 용액에 CH_2Cl_2 (3 ml) 중 TFA (228 μl)의 용액을 -10°C 에서 천천히 첨가하였다 (15분). 반응 혼합물을 추가의 15분 동안 교반하고, CH_2Cl_2 (3 ml) 중 디요오도메탄 (240 μl)의 용액을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 (3 ml) 중 60 (250 mg)을 적가하고, 혼합물을 추가의 30분 동안 -10°C 에서 교반하였다. 이어서 반응물을 포화 염화암모늄 수용액 (15 ml)을 첨가하여 급냉시켰다. 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 이어서 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5)로 정제하여 백색 품으로서 61을 수득하였다.

ESI-MS : 759.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. $\text{Rf}=0.45$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90/10).

¹H-NMR (400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6/\text{ppm}$): 8.04 (s, 1H), 7.43 (d, 5 Hz, 1H), 6.91 (d, 5 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.63 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58 (ABX의 A, 1H), 2.31 (ABX의 B, 1H), 2.10-2.0 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.62-1.0 (m, 9 H), 1.14 (d, 7Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.02 (d, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.81 (m, 1H), 0.62 (m, 2H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), -0.15 (m, 1H).

(15e) - 화합물 62:

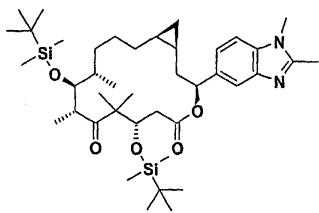


수산화리튬 (77 mg)을 이소프로판올 (12 ml)과 물 (3 ml)의 혼합물 중 61 (400 mg)의 용액에 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 60°C 로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 CH_2Cl_2 30 ml 및 물 30 ml를 함유하는 삼각 플라스크 안에 주입하였다. 이어서 혼합물을 격렬하게 교반하면서 pH가 5가 되도록 1 M 염산을 천천히 첨가하여 산성화시켰다 (pH 미터). 2개의 층을 경사법에 의해 분리하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 30 ml로 3회 추출하였다. 유기 상을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 진공 하에 제거한 후, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{메탄올}$: 90/10)로 정제하여 백색 품으로서 62를 수득하였다.

ESI-MS : 745.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. $\text{Rf}=0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 94/6).

¹H-NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{ppm}$): 7.57 (s, 1H), 7.42 (AB의 A, 1H), 7.32 (AB의 B, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.63 (bs, 3H), 2.45 (ABX의 A, 1H), 2.18 (ABX의 B, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.53-0.78 (m, 19H), 0.92 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.78-0.59 (m, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.02 (bs, 3H), -0.16 (m, 1H).

(15f) - 화합물 63:



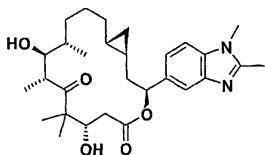
톨루엔 (30 ml) 중 **62** (160 mg) 및 트리페닐포스핀 (207 mg)의 용액에 DIAD (105 μ l) 용액을 1시간에 걸쳐 -13°C (에탄올/빙욕조)에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 MeOH (3 ml)를 첨가하여 급냉시키고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 이어서 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (1% Et_3N 을 함유한 헥산/아세톤 : 70/30 \rightarrow 50/50)로 정제하여 백색 품으로서 **63**을 수득하였다.

ESI-MS : 727.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

R_f =0.45 (헥산 / 아세톤: 50/50).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 /ppm): 7.63 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 5.72 (dd, 3,7 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.89 (d, 7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.80-2.51 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.78-0.74 (m, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (d, 7Hz, 3H), 1.0 (d, 7 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.71-0.58 (m, 3H), 0.13 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.32 (m, 1H).

실시예 16 – (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-4-옥사-비시클로[4.1.0]헵타데칸-5,9-디온 (**73**).



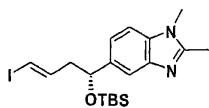
테프론 튜브 안의 CH_3CN 4 mL 중 **72** (70 mg, 0.096 mmol)의 용액에 HF.파리딘 (70/30) 1 mL를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% NaHCO_3 용액으로 세척하고 (pH가 5가 되도록), AcOEt 15 mL로 3회 추출한 다음 유기 층을 건조 (MgSO_4)시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 백색 결정으로서 순수 **73**을 수득하였다.

ESI-MS: $M(\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5) = 498.6$, ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 499.2.

R_f : 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.19.

¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 7.60 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 5.97 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (d, 3H), 0.80 (m, 1H), 0.60 (m, 1H), 0.22 (m, 2H).

(16a) – 화합물 **65**:



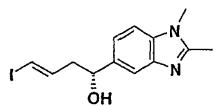
THF 10 mL 중 CrCl_2 (3.0 g, 24.06 mmol)의 용액에 디옥산 60 mL 중 **57** (1.0 g, 3.0 mmol) 및 CHI_3 (2.4 g, 6.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, H_2O 20 mL로 급냉시키고, Et_2O 20 mL로 3회 및 AcOEt 20 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 /아세톤 - 100/0 \rightarrow 50/50)로 정제하여 황색 오일로서 5/1 비로 **65**를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₁₉H₂₉N₂OSi) = 456.4, (M+H)⁺ = 456.9.

Rf: 아세톤 - 100 : 0.50.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.52 (m, 1H), 6.00 (dt, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.17 (s, 3H).

(16b) - 화합물 66:



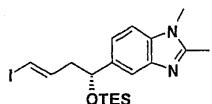
CH₂Cl₂/MeOH - 1/1 용액 75 mL 중 65 (0.74 g, 1.621 mmol)의 용액에 CSA (1.5 g, 6.485 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ (5%) 용액으로 pH가 7이 될 때까지 급냉시키고, AcOEt 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂/MeOH - 100/0 → 90/10)로 정제하여 66을 수득하였다. MeOH 3 방울을 함유한 CH₂Cl₂/헥산 - 1/1 중에서 결정화시켜, 백색 결정으로서 순수 부분입체이성질체를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₁₃H₁₉N₂O) = 342.1, (M+H)⁺ = 342.9.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.25.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (m, 2H).

(16c) - 화합물 67:



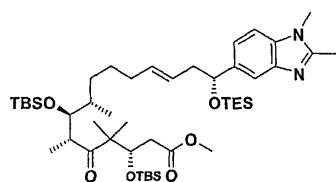
CH₂Cl₂ 12 mL 중 66 (0.28 g, 0.818 mmol)의 용액에 2,6-루티딘 (0.285 mL, 2.455 mmol)을 0°C에서 적가하고, 이어서 TESOTf (0.37 mL, 1.636 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, AcOEt 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 80/20 → 50/50)로 정제하여 백색 결정으로서 67을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₁₉H₂₉N₂OSi) = 456.4, (M+H)⁺ = 456.9.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.67.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 6.00 (dt, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 0.94 (t, 9H), 0.50 (q, 6H).

(16d) - 화합물 68:



THF 4 mL 중의 0.5 M 9-BBN (3.3 mL, 1.643 mmol) 용액에 THF 5 mL 중 39 (0.417 g, 0.657 mmol)를 실온에서 적가하였다. 2시간 후, TLC 분석은 출발 올레핀의 완전한 소모를 나타냈다. DMF 10 mL 중 67 (0.3 g, 0.657 mmol)을 함유하는 별도의 플라스크 안에 Cs₂CO₃ (0.428 g, 1.314 mmol), AsPh₃ (40 mg, 0.131 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (96 mg, 0.131 mmol) 및 H₂O (0.355 mL, 19.717 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 제1 용액에 H₂O (118 μL, 6.572 mmol)를 첨가하여 과량의 9-BBN을 급냉시키고, 알킬 보란 용액을 67 함유 용액에 시린지로 빠르게 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2

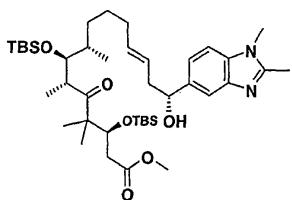
시간 동안 교반하고, H_2O 로 급냉시키고, AcOEt 25 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 90/10 \rightarrow 70/30)로 정제하여 무색 오일로서 68을 수득하였다.

ESI-MS: $M(\text{C}_{47}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_3) = 859.5$, $(\text{M}+\text{H})^+ = 859.2$.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.73.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 5.40 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.20 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.90 (s, 18H), 0.90 (t, 9H), 0.50 (q, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.03 (s, 3H).

(16e) - 화합물 69:



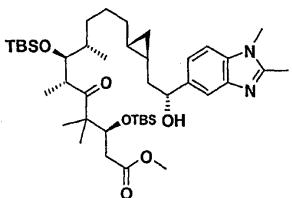
THF 10 mL 중 68 (0.325 g, 0.378 mmol)의 용액에 TBAF/AcOH - 1/1 (2.27 mL, 2.269 mmol) 혼합물을 실온에서 첨가하고, 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤/MeOH - 50/45/5)로 정제하여 69를 수득하였다.

ESI-MS: $M(\text{C}_{41}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2) = 745.2$, $(\text{M}+\text{H})^+ = 745.2$.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.52.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.91 (s, 18H), 0.11 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.02 (s, 3H).

(16f) - 화합물 70:



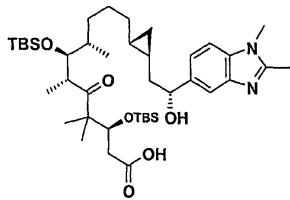
CH_2Cl_2 5 mL 중의 1 M Et_2Zn (3.38 mL, 3.38 mmol) 용액에 CH_2Cl_2 2 mL 중 TFA (0.259 mL, 3.38 mmol)를 -13°C 에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -13°C 에서 15분 동안 교반한 다음, CH_2Cl_2 2 mL 중 CH_2I_2 (0.273 mL, 3.38 mmol)를 적가하였다. -13°C 에서 30분 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 2 mL 중 69 (0.28 g, 0.375 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉시키고 CH_2Cl_2 20 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 50/50)로 정제하여 무색 오일로서 70을 수득하였다.

ESI-MS: $M(\text{C}_{42}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2) = 759.2$, $(\text{M}+\text{H})^+ = 759.2$.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.28.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.58$ (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.22 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.91 (s, 18H), 0.32 (m, 2H), 0.15 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

(16g) - 화합물 71:



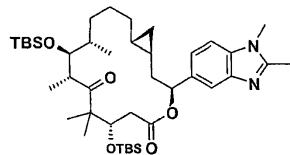
i-PrOH/H₂O - 4/1 9 mL 중 70 (0.22 g, 0.289 mmol)의 용액에 LiOH (42 mg, 1.738 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 60°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 2% KHSO₄ 용액으로 급냉시키고 (pH가 5가 되도록), CH₂Cl₂ 10 mL로 2회 및 AcOEt 10 mL로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤/MeOH - 90/10/0 → 45/45/10)로 정제하여 오일로서 71을 수득하였다.

ESI-MS: M(C₄₁H₇₂N₂O₆Si₂) = 745.2, (M+H)⁺ = 745.2.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.23.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.28 (m, 2H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

(16h) - 화합물 72: (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-비스-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시)-3-(1,2-디메틸-1H-벤조이미다졸-5-일)-8,8,10,12-테트라메틸-4-옥사-비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온.



톨루엔 25 mL 중 71 (0.1 g, 0.134 mmol)의 용액에 PPh₃ (0.106 g, 0.402 mmol)을 -10°C에서 첨가하고, 이어서 톨루엔 8 mL 중 DIAD (52 μL, 0.268 mmol)를 1시간 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 급냉시키고, AcOEt 20 mL로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 (헥산/아세톤 - 50/50 → 0/100)로 정제하여 70% 전환된 72를 수득하였다.

ESI-MS: M(C₄₁H₇₀N₂O₅Si₂) = 727.2, (M+H)⁺ = 727.2.

Rf: 헥산 / 아세톤 - 50/50 : 0.53.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (d, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.20 (m, 2H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

실험예 17 - KB-31 및 KB-8511 세포주에 대한 에포테린 유도체 (실험예 1-16)의 증식 저해율 (IC50). 상기 기술된 바와 같은 방법.

	KB-31 [nmol l ⁻¹]	KB-8511 [nmol l ⁻¹]
실시예 1	106.0	75.4
실시예 2	5.12	2.18
실시예 3		

	54.9 62.0	50.4 62.3
실시예 4	6.56 7.95 7.65	36.6 39.2 37.1
실시예 5	2.57 5.75	2.64 5.49
실시예 6	<2 0.536	<2 1.61
실시예 7	39.1 41.9	50.2 49.9
실시예 8	2.76	5.83
실시예 9	3.91 4.79 2.07 3.7	10.3 13.3 4.37 10.5
실시예 10	0.588 0.594 <2 0.596	6.89 6.15 3.25 6.83
실시예 11	2.57	25.1

	5.17 4.63	36.6 37
실시예 12	0.27 0.24 0.228	1.45 1.67 0.96
실시예 13	144.2 137.7 152.5	74.1 68.8 73.5
실시예 14	5.0 3.5	12.4 9.92
실시예 15	0.467	1.01
실시예 16	0.149	0.11