

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵

C07H 15/26

C07H 17/00

(45) 공고일자 1990년08월25일

(11) 공고번호 특 1990-0006215

(21) 출원번호

특 1984-0004453

(65) 공개번호

특 1985-0001229

(22) 출원일자

1984년07월26일

(43) 공개일자

1985년03월16일

(30) 우선권주장

83-137687 1983년07월29일 일본(JP)

(71) 출원인

자이단호오진 비세이부쓰 가가꾸 켙黝우가이 이찌가와 도꾸지
일본국 도오교오도 시나가와구 가미오오사끼 3쵸오메 14방 23고

(72) 발명자

우메자와 하마오

일본국 도오교오도 네리마구 도요다마기다 4쵸오메 23반지
다께우찌 도미오일본국 도오교오도 시나가와구 히가시 고단다 5쵸오메 1방 11고
곤도오 싱이찌일본국 가나가와Ken 요꼬하마시 미도리구 이찌가오쵸오 1157반지노 10아넥스
801고

다나까 와다루

일본국 도오교오도 호오야시 히바리가오까 1-9-20
다끼다 도모히사일본국 사이다마Ken 아사가시 네기시다이 7-10-15
니시무라 요시오일본국 가나가와Ken 요꼬하마시 쓰루미구 바바 7-30-1-333
요시가와 히로시일본국 궁마Ken 후지오까시 시모구리스 326-2
최재철, 김승호

(74) 대리인

심사관 : 박병석 (책자공보 제2000호)**(54) 4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신 유도체의 제조방법****요약**

내용 없음.

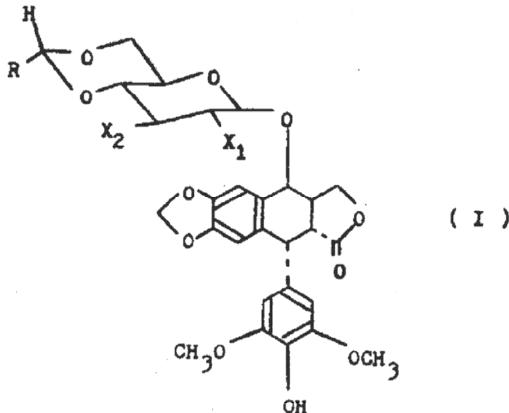
명세서

[발명의 명칭]

4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 다음 일반식(I)으로 표시되는 신규의 4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신 유도체 및 그 염의 제조 방법에 관한 것이다.



상기 일반식(I)에서, R은 저급알킬기이고, 또 X1 및 X2는 독립적으로 하이드록시기 또는 아미노기로

서, 하나가 아미노기일 때 다른 하나는 하이드록시기이다.

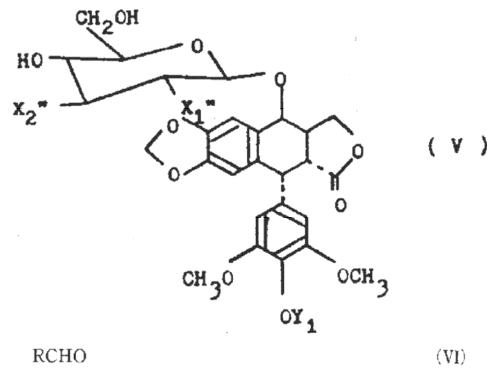
4'-탈메틸-에피포도필로톡신-알킬리덴- β -D-글루코시드(이후 '에토포시드(etoposide)'로 칭한다)는 지금 까지 미합중국 특허 제3,524,844호 및 그 유사문헌에 의하여 항종양 효과를 갖는 화합물로 알려져 왔다.

보다 탁월한 항종양제를 개발하기 위해서, 본 발명자 등은 집중적인 연구를 행한 결과로서 전술한 일반식(I)의 화합물이 에토포시드와 비교할 때 탁월한 항종양 활성과 아주 높은 수용해도를 갖는다는 사실을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

본 발명의 목적은 탁월한 항종양 활성과 높은 수용해도를 갖는 새로운 4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신 유도체, 그 염 및 이들의 제법을 제공하는데 있다.

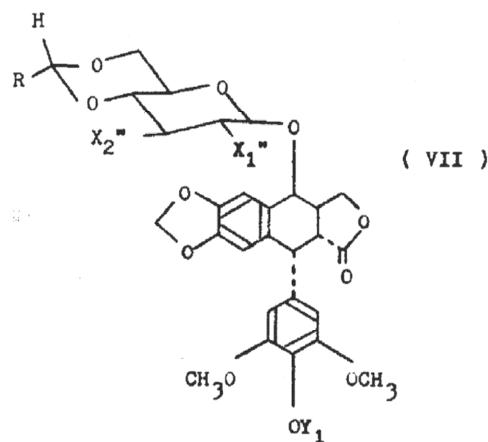
본 발명의 기타 목적 및 장점들은 다음 설명으로부터 명백하게 될 것이다.

전술한 일반식(I)의 본 발명 화합물은 다음 일반식(V)으로 표시되는 화합물을 다음 일반식(VI)으로 표시되는 알데하이드 또는 이의 아세탈 화합물과 반응시켜 다음 일반식(VII)으로 표시되는 화합물을 수득하고 또 이어 일반식(VIII)화합물이 보호기를 함유하는 경우에는 선행방법에 의거 보호기를 제거하여 일반식(I)화합물을 수득함으로서 제조된다. 그러나 일반식(VII)화합물 중의 X'_1, X'_2 및 Y_1 이 보호기를 함유하지 않는 경우에는 일반식(VII)화합물이 바로 일반식(I)화합물과 동일 화합물로 된다.



RCHO

(VI)



상기 일반식(V),(VI) 및 (VII)에서, X'_1, X'_2 중의 하나는 하이드록시기 또는 보호된 하이드록시기이며 또 다른 하나는 아미노기 또는 보호된 아미노기이고, Y_1 은 수소 또는 보호기이며, 또 R은 저급알킬기이다.

일반식(V)의 화합물과 일반식(VI)의 알데하이드 또는 이의 아세탈 화합물의 반응은 통상적으로 산촉매 존재하, 바람직하게는 설폰산, 양이온 교환수지 및 루이스산 존재하의 용매중에서 진행시킨다. 화합물(VI)/화합물(V)의 몰비율은 통상 0.5내지 100, 바람직하게는 1 내지 100이다. 설폰산으로는 p-톨루엔설폰산 및 그 유사체와 같은 아릴설폰산이 바람직하며 또 이의 사용량은 화합물(V) 및 (VI) 합량을 기준으로 통상 0.01 내지 10중량%, 바람직하게는 0.1 내지 5중량%이다.

용매에는 불활성용매라는 것 이외에 별다른 제한 사항이 없으나 통상 아세토니트릴, 니트로메탄, 디옥산 및 그 유사체와 같은 극성 유기용매가 사용된다.

반응 온도는 통상 -10°C , 바람직하게는 -5°C 내지 50°C , 보다 바람직하게는 0°C 내지 30°C 가 사용된다. 반응 시간은 5분 내지 10시간 바람직하게는 10분 내지 3시간이다.

일반식(VII)의 화합물로부터 보호기를 제거하는데 공지방법을 사용할 수 있는데, 이 공지방법의 예로는 Pd 촉매 또는 Pt 촉매를 사용하는 촉매환원 등의 환원; HCl 및 HBr과 같은 할로겐화산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리플루오로메탄설폰산 또는 그 유사체를 사용하는 산분해 등의 분해; 아민을 이 화합물과 반응시켜 보호기를 제거하는 방법; 알콜(메탄올, 에탄올 또는 그 유사체와 같은 저급알콜)을 촉매(예: 아연분말, 납분말 또는 아연아세트와 같은 유기산 금속염 또는 그 유사체)존재하에서 이 화합물과 반응시켜 보호기를 제거하는 방법 등을 들 수 있다.

일반식(VI)화합물에서 R로 표시되는 저급알킬기의 예로는 메틸기, 에틸기, 프로필기 등을 들수있으며, 또 메틸기가 특히 바람직하다.

일반식(VI)의 알데하이드 또는 이의 아세탈의 예로는 아세트알데하이드; 프로파온알데하이드; 와 아세트알데하이드 디메틸아세탈, 아세트알데하이드 디에틸아세탈 및 아세트알데하이드 디프로필아세탈과 같은 아세트알데하이드 디저금알킬아세탈을 들 수 있다.

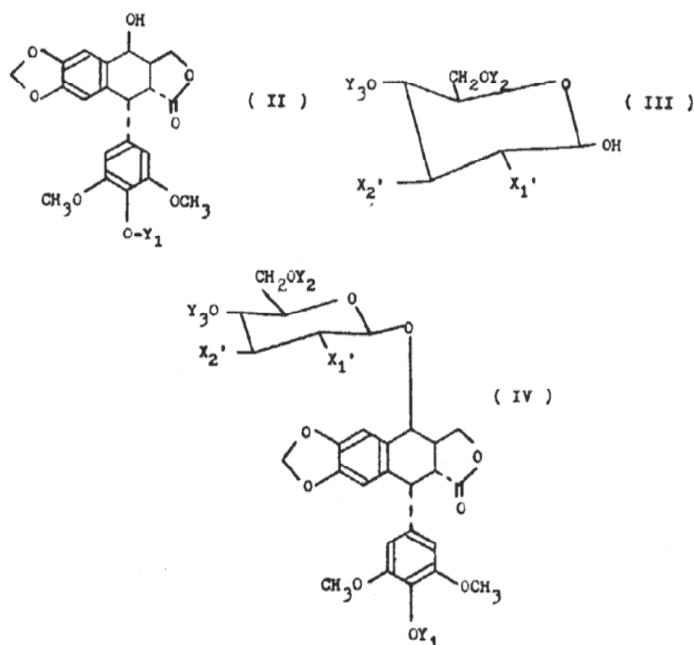
일반식(V) 또는 (VII)화합물에서 아미노기에 대한 보호기와 하이드록시기에 대한 보호기의 종류는 규정되어 있지 않다.

예를 들어, 아미노기에 대한 보호기의 예로는 부록시카보닐기와 같은 저급알콕시카보닐기; 벤질옥시카보닐기; 와 페닐기상에 1개 내지 그 이상의 치호나체(예: 저급알킬기, 저급알콕시기, Cl 또는 Br과 같은 할로겐 원자 또는 유사체)를 갖는 치환된 벤질옥시카보닐기; 벤질기; 할로겐 치환 저급이실기(예: 트리플루오로아세틸기, 모노클로아세틸기 등); 및 그 유사체가 있다.

하이드록시기용 보호기의 예로는 아세틸기, 할로겐 치환 아세틸기 및 그 유사체와 같은 저급아실기; 피라닐기; 앞에서 아미노기용 보호기로 예시된 아릴치환 저급알콕시카보닐기; 등을 들 수 있다.

일반식(V)의 화합물은 다음 방법으로 제조된다.

다음 일반식(II)으로 표시되는 4'-0-보호-4'-탈메틸-4-아피포도필로톡신을 보론트리플루오라이드-디에틸에테르 또는 그 유사체와 같은 축합용 촉매 존재하의 불활성 용매중에서 다음 일반식(III)으로 표시되는 화합물과 반응시켜 다음 일반식(IV)으로 표시되는 화합물을 수득하게 된다.



상기 일반식(II)(III) 및 (IV)에서, Y_1 은 앞에서 정의한 것과 동일하고, Y_2 및 Y_3 는 독립적으로 보호기이며, 또 X'_1 및 X'_2 중 하나는 보호 아미노기이고 또 다른 하나는 보호하이드록시기이다.

이어 Y_2 및 Y_3 에서의 보호기가 제거된다.

Y_2 및 Y_3 의 보호기를 제거하는 시점에서 X'_1 및 X'_2 및 Y_1 에서의 하이드록시기 보호기가 제거될 수도 있으며, 또 필요한 경우 Y_1 이 보호기인 경우 X'_1 와 또는 X'_2 에서의 잔존 보호기와 Y_1 보호기를 계속해서 제거할 수도 있다.

이같이 해서, 일반식(V)의 화합물을 수득할 수 있다.

일반식(I)의 본 발명 화합물은 선행방법에 따라 산을 사용해서 염으로 전환시킬 수 있으며 또 염으로는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산 또는 그 유사체와 같은 무기산 또는 유기산을 사용한 염들을 예시할 수 있다.

다음에 전형적인 본 발명 화합물과 이들의 물리적 특성을 기재하였다.

(1) 1)(이후 '2-아미노 화합물'로 칭한다.)

융점 : 201-215°C

비선광 : $[\alpha]_D^{25} - 89.8^\circ$ (CH₃OH)

MS(SIMS) : 588(M+H)⁺

NMR(피리딘-d₅) : δ 1.36(3H, d, CH₃), δ 3.74(6H, s, OCH₃), δ 5.05(1H, d, H-4), δ 5.24(1H, d, H-1), δ 5.92(2H, s, -O-CH₂-O-), δ 6.72(1H, s, H-8), δ 6.75(2H, s, H-2', 6'), δ 7.45(1H, s, H-5).

IR : 1764(C=O)cm⁻¹

(2) 2)(이후 '3-아미노 화합물'로 칭한다.)

융점 : 201-215°C

비선광 : $[\alpha]_D^{25} - 94.7^\circ$ (CH_3Cl_3)

MS(SIMS) : 588($\text{M}+\text{H}$)⁺

NMR(CDCl_3) : δ 1.35(3H, d, CH_3), δ 3.77(6H, s, 0CH_3), δ 4.90(1H, d, H-4), δ 5.97(2H, 넓은 s, $-0\text{CH}_2\text{O}-$), 6.27(2H, s, $-\text{H}-2', 6'$), δ 6.55(1H, s, H-8), δ 6.85(1H, H-5).

IR : $1765(\text{C}=\text{O})\text{cm}^{-1}$

이들 화합물은 매우 강력한 항종양 활성을 다음과 같이 측정하였다.

[실험 예 1: 항종양 활성시험]

10⁵개의 쥐 백혈병 L1210세포를 쥐에 복강내 접종하고 또 생리식염용액에 본 발명 화합물을 첨가한 혼탁액을 접종 24시간 후부터 시작해서 9일간 계속해서 1일 1회씩 복강내 투여하였다. 실험동물을 41일간 관찰하고 또 이들 동물의 생존율(T/C)을 다음 공식에 따라 계산하였다.

$$\text{T/C}(\%) = \frac{\text{평균생존기간(일수)}}{\text{대조군에서의 평균생존기간(일수)}} \times 100$$

대조군에서 생리식염용액만을 투여하였다. 대조군을 평균생존기간은 7.9내지 8.3일 이었다. 화합물번호 1일 100 $\mu\text{g}/\text{쥐}/\text{일}$ 의 투여량으로 투여한 경우 T/C는 494 또는 그 이상이었으며, 또 화합물번호 2를 25 $\mu\text{g}/\text{쥐}/\text{일}$ 의 투여량으로 투여한 경우 T/C는 430 또는 그 이상이었다.

[실험 예 2 : 항종양 활성시험]

10⁵개의 쥐 백혈병 L1210세포를 6주령의 암놈 CDF₁쥐에 접종하고, 또 화합물번호 1의 염화수소염(2-아미노 화합물)을 접종 24시간 후부터 시작해서 5일간 연속해서 1일 1회씩 복강내투여 하였다. 대조군은 전술한 바와 동일하게 생리식염수 용액만을 투여하였다. 투여개시후 60일간 실험동물의 생사여부를 관찰하고, 또 실험에 1에서와 동일 방식으로 생존율을 계산하여 화합물번호 1을 10mg/kg투여량으로 투여한 경우에 생존율(T/C%)은 597이며 또 평균생존기간이 43.6±23.5일이었음을 알수 있었다. 60일째에 생존한 쥐는 6마리군에서 3마리 있었다.

이들 시험결과에서 분명히 알수 있는 것과 같이, 본 발명 화합물은 매우 탁월한 항종양 효과를 갖는다.

[실험 예 3 : 용해도 시험]

시험관에 화합물번호 1(2-아미노 화합물)의 염화수소염 11.75mg를 넣고 또 0.5ml증류수를 첨가한다. 이 시험관을 이따금 흔들어주면서 25°C로 보관하고 또 6시간 후의 29시간 후에 각각 50 μl 량의 시료를 채취한다. 각 시료를 여과한 후, 30 μl 여과액을 4ml물로 희석하고 또 이어 285 nm에서 흡광도를 측정하였다.

$E_{1\text{cm}}^{1\%} (285\text{nm}, \text{H}_2\text{O}) = 59.6$ 으로 가정하고 농도를 계산하였다. 수득 결과를 다음에 수록하였다.

	OD ₂₈₅	농도
6시간	62.03	10.4mg/ml
29시간	64.08	10.7mg/ml

전술한 것과 동일한 시험법으로 에토포시드의 수용해도를 측정한 결과 그 농도가 0.1mg/ml임을 알 수 있었다.

화합물번호 2(3-아미노 화합물의 염화수소염)에 대해 전술한 동일 방법에 따라 수용해도를 측정한 결과 화합물번호 1(2-아미노 화합물의 염화수소염)의 수용해도와 완전 동일함을 알수 있다.

전술한 결과들은 본 발명 화합물이 수용해도에 있어서 에토포시드보다 매우 우수하다는 사실을 나타내고 있다.

본 발명 화합물의 합성은 다음 실시예로서 보다 상세하게 기술될 수 있다.

[실시예 1]

- 탈메틸-에피포도필로톡신의 합성

(a) 500mg의 4'-벤질옥시카보닐- 4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신과 620mg의 3,4,6-트리-0-아세틸-2-벤질옥시카보닐아미노-2-탈옥시-β-D-글루코파라노즈를 1ml 디클로로메탄에 용해하였다. -18°C로 냉각시킨 이용액에 0.5ml의 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 를 3분에 걸쳐 적가하고 도 이온합물을 알곤 기류중에서 30분간 반응시켰다. 0.5ml피리딘을 첨가해서 반응을 종결시키고, 또 반응 혼합물을 20mldm₁ 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기층을 10ml 물로 2회 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후 농축한다. 농축액을 실리카겔 크로마토그래피에 걸어주어 분리 정제한다. 700ml의 수득한다.

비선광 : $[\alpha]_D^{25} - 39.6^\circ$ (CHCl_3)

(b) 전단계에서 수득한 화합물 600mg과 115mg의 아연아세테이트를 5ml 메탄올에 용해하고 또 이 용액을 6시간 동안 환류하에서 비등시켜 반응을 진행시킨다. 이 반응 혼합물을 증발 건조하고 또 20ml의 디클로로메탄과 10ml 물을 잔사에 첨가한다.

이 혼합물을 격렬하게 진탕하고 또 유기층을 분리한다. 분리층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 농축한다. 농축액을 실리카겔 크로마토그래피에 걸어주어 분리 정제한다. 295mg의 수득한다.

비선팔 : $[\alpha]_D^{25} - 57.2^\circ (\text{CHCl}_3)$

(2) 4-0-(2-아미노-2-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신의 합성

(a) 전술한 단계에서 수득한 60mg의 4-0-(2-벤질옥시카보닐아미노-2-탈옥시- β -D-글루코파리노실)-4'-벤질옥시카보닐-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신을 1ml 물과 2ml 아세톤 용매 혼합물에 용해한다. 이 용액의 10mg 파라듐블랙을 첨가하고 또 이 혼합물을 수소를 취입하면서 3시간 동안 교반하여 환원을 행한다.

반응 혼합물을 여과하고 또 여과액을 농축 건조한다.

농축액을 실리카겔 크로마토그래피에 걸어주어 분리 정제한다.

70mg의 4-0-(2-아미노-2-탈옥시- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신을 수득한다.

비선팔 : $[\alpha]_D^{25} - 74.7^\circ (\text{CH}_3\text{OH})$

(b) 전단계에서 수득한 화합물 50mg과 0.5ml의 아세트알데히드 디에틸아세탈을 2ml 아세토니트링에 용해한다. 2mg의 p-톨루엔설폰산을 이 용액에 첨가하고 또 이 혼합물을 실온에서 30분간 교반한다. 이 혼합물에 중탄산나트륨을 첨가하고, 또 불용성 물질을 여과 분리한다.

여과 케이크를 디클로로메탄으로 세척하고 또 세척액을 여과액과 혼합하고 또 이어 이 혼합액을 농축한다. 농축액은 실리카겔상에서 크로마토그래피를 행하여 분리 정제한다. 45mg의 4-0-(2-아미노-2-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신을 수득한다.

이 제법에서 축합용 촉매로서 p-톨루엔설폰산 대신에 Amberite[®] 200과 같은 양이온 교환수지 또는 ZnCl_2 와 같은 루이스산이 사용될 수 있다.

(3) 4-0-(2-아미노-2-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신의 합성

(a) 4-0-(2-벤질옥시카보닐아미드-2-탈옥시- β -D-글루코파리노실)-4'-벤질옥시카보닐-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신과 0.5ml의 아세트알데히드 디에틸아세탈을 5ml 아세토니트릴에 용해한다. 180mg의

이 용액에 10mg의 p-톨루엔설폰산을 첨가하고 또 이 혼합물을 실온에서 30분간 교반한다. 이 혼합물에 중탄산나트륨을 첨가하고 또 불용성 물질을 여과 분리하였다. 필터케이크를 디클로로메탄으로 세척하고 또 세척액을 여과액과 혼합하고 이어 이 혼합액을 농축한다. 농축액을 실리카겔상에서 크로마토그래피를 행하여 정제한다. 171mg의 4-0-(2-벤질옥시카보닐아미노-2-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-벤질옥시카보닐-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신을 수득한다.

비선팔 : $[\alpha]_D^{25} + 54.1^\circ (\text{CHCl}_3)$

이 제법에서 아세트알데히드 디에틸아세탈 대신으로 아세트알데히드를 사용하고, 또 동일한 방법으로, 처리해서 목적화합물을 수득하였다.

(b) 전술한 단계에서 수득한 171mg의 화합물을 3ml 에틸아세테이트와 2ml 아세톤의 용매 혼합물에 용해한다. 이 용액에 10mg의 파라듐블랙을 첨가하고 또 이 혼합물을 수소를 취입하면서 3시간 동안 교반하여 환원을 행한다. 반응 혼합물을 여과하고 또 여과액을 농축 건고시킨다. 에틸아세테이트 중에서 재결정시켜 73mg의 목적하는 4-0-(2-아미노-2-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신을 수득한다. 모액은 실리카겔상에서 크로마토그래피를 행하여 분리 정제한다. 목적화합물을 15mg 회수한다.

[실시예 2]

4-0-(3-아미노-3-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신의 합성

(1) 4-0-(2-0-아세틸-3-벤질옥시카보닐아미노-2-탈옥시- β -D-글루코파리노실)-4'-벤질옥시카보닐-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신의 합성

(a) 486mg의 4'-벤질옥시카보닐-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신과 360mg의 2,4,6-트리-0-아세틸-3-벤질옥시카보닐아미노-3-탈옥시- β -D-글루코파리노즈를 1ml 디클로로메탄에 용해한다. -20°C 로 냉각한 이 용액에 0.5ml의 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 를 3분에 걸쳐 적가하고, 또 이 혼합물을 알곤 기류 중에서 교반하면서 30분간 반응시킨다. 0.5ML의 파리딘을 첨가해서 반응을 종결시키고 또 이어 반응 혼합물을 20ml의 디클로로메탄으로 희석하낟. 희석액을 10ml 물로서 2회 세척하고 또 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조 후 농축한다.

농축액을 실리카겔 크로마토그래피로 분리 정제하여 500mg의 4-0-(2,4,6,-트리-0-아세틸-3-벤질옥시카보닐아미노-3-탈옥시- β -D-글루코파리노실)-4'-벤질옥시카보닐-4'-에피포도필로톡신을 수득한다.

비선팔 : $[\alpha]_D^{25} - 40.1^\circ (\text{CHCl}_3)$

(b) 전단계에서 수득한 500mg 화합물과 100mg의 아연 아세테이트를 2ml 메탄올 및 2ml 디옥산 용매 혼합물

중에서 가열하면서 용해한다. 이용액을 환류하에서 6시간 동안 비등시키고, 또 이 반응 혼합물을 농축해 시킨다. 이 잔유물에 20ml의 디클로로메탄과 10ml의 물을 첨가하고 또 이 혼합물을 격렬하게 진탕시킨다.

유기총을 반응계로부터 분리하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조한 후 농축한다. 농축액을 실리카겔 크로마토그라피로서 분리 정제하여 155mg의 4-0-(2-아세틸-3-벤질옥시카보닐아미노-3-탈옥시- β -D-글루코파리노실)-4'-벤질옥시카보닐-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신을 수득한다.

비선팽 : $[\alpha]_D^{25} - 31.8^\circ (\text{CHCl}_3)$

(2) 4-0-(3-아미노-3-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신의 합성

(a) 앞단계(b)에서 수득한 화합물 140mg과 0.5ml 아세트알데히드 디에틸아세탈을 3ml 아세토니트릴에 용해한다.

이용액에 5mg의 p-톨루엔설폰산을 첨가하고 또 이 혼합물을 실온에서 교반하면서 2시간 동안 반응시킨다. 중탄산나트륨을 첨가하고 또 불용성물질을 여과 수거한다. 여과 케이크를 디클로로메탄으로 세척하고 또 세척액을 여과액과 혼합하고 이어 혼합액을 농축한다. 농축액을 크로마토그래피로 분리 정제하여 106mg의 4-0-(2-아세틸-3-벤질옥시카보닐아미노-3-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-벤질옥시카보닐-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신을 수득한다.

비선팽 : $[\alpha]_D^{25} - 35.8^\circ (\text{CHCl}_3)$

(b) 앞의 (a)단계서 수득한 화합물 100mg를 3ml 에틸아세테이트에 용해하고 또 이용액에 파라듐블랙을 첨가한다. 이 혼합물을 수소가스 기류중에서 3시간 동안 교반하여 환원시킨다. 반응 혼합물을 여과 농축한다. 농축액을 실리카겔 크로마토그라피로 분리 정제하여 339mg의 4-0-(2-0-아세틸-3-아미노-3-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신을 수득한다.

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta 1.35(3\text{H}, \text{d}, \text{CH}_3)$, $\delta 3.87(3\text{H}, \text{s}, \text{CH}_3\text{C}-)$, $\delta 3.88(6\text{H}, \text{s}, -\text{OCH}_3)$, $\delta 4.81(1\text{H}, \text{d}, \text{H}-4)$, $\delta 5.97(2\text{H}, \text{s}, -\text{OCH}_2\text{O}-)$, $\delta 6.24(2\text{H}, \text{s}, \text{H}-2', 6')$, $\delta 6.53(1\text{H}, \text{s}, \text{H}-8)$, $\delta 6.85(1\text{H}, \text{s}, \text{H}-5)$.

(c) 앞의 (b)단계에서 수득한 화합물 29mg과 5ml 아연아세테이트를 3ml 메탄올에 용해하고 또 이용액을 환류하에서 45분간 끓여주었다. 이 반응 혼합물을 10ml 물에 부어놓고 또 이어 10ml 디클로로메탄으로 2회 추출한다. 이 추출액을 농축하고 또 농축액을 실리카겔 크로마토그래피 분리 정제하여 7.4mg의 4-0-(3-아미노-3-탈옥시-4,6-0-에틸리덴- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신을 수득한다.

[참고예 : 사카라이드의 합성]

700mg의 3,4,6-트리-0-아세틸-2-벤질옥시카보닐아미노-2-탈옥시- α -D-글루코파리노실 브로마이드[Bull. Chem. Soc. Jpn., 34, 183(1963)]를 2ml 아세톤에 용해하고 또 0°C로 냉각한 이 용액에 290mg 탄산은과 20ml 물을 첨가한다.

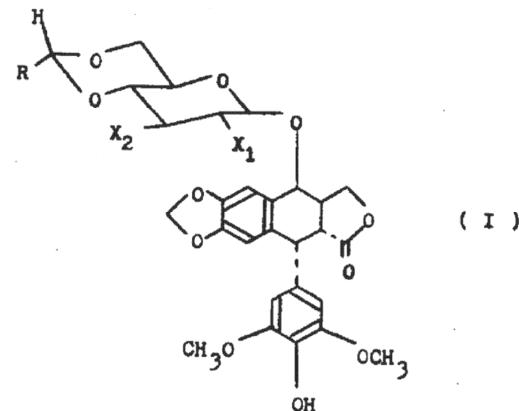
이 혼합물을 동일온도에서 1시간 동안 교반하고 또 여과한다. 여과액을 농축해서 580mg의 3,4,6-4-0-(2-아세틸-3-벤질옥시카보닐아미노-2-탈옥시- β -D-글루코파리노즈를 수득한다.

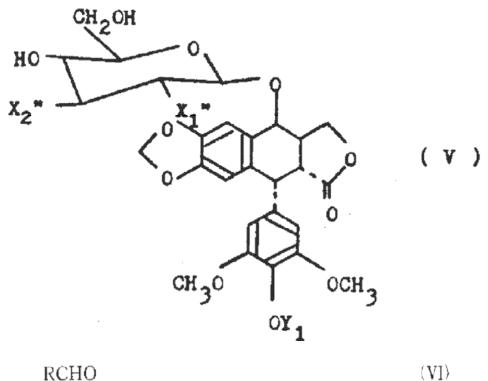
이 참고예에서, 출발화합물로 2,4,6-트리-0-아세틸-2-벤질옥시카보닐아미노-2-탈옥시- α -D-글루코파리노실 브로마이드가 사용되고 또 동일 방식으로 처리하는 경우에 2,4,6-트리-0-아세틸-2-벤질옥시카보닐아미노-3-탈옥시- α -D-글루코파리노즈를 수득할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(V)으로 표시되는 화합물을 다음 일반식(VI)로 표시되는 알데히드 또는 이의 아세탈 화합물과 반응시키고 또 이어 $X_1''_1, X_1''_2$ 중에 보호기가 함유된 경우에는 이를 제거하여 다음 일반식(I)으로 표시되는 신규의 4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신 또는 그 염을 제조하는 방법.





상기 일반식(I),(V) 및 (VI)에서, R은 저급알킬기이고, 또 X₁ 및 X₂는 독립하여 하이드록시기 또는 아미노기로서, 1개가 아미노기일 경우 다른 하나는 하이드록시기이며, X' 및 X'_2중 하나는 하이드록시기 또는 보호된 하이드록시기이고, 또 다른 하나는 아미노기 또는 보호된 아미노기이며, 또 Y₁은 수소 또는 보호기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 일반식(V)화합물과 일반식(VI)화합물의 반응이 설폰산, 양이온교환수지 또는 루이스산 존재하에서 행해지는 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, ROI 메틸기, 에틸기 또는 프로필기인 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 일반식(VI)화합물/일반식(V)화합물의 몰비율이 0.5내지 100인 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 반응이 불활성 용매중에서 행해지는 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 반응이 0내지 30°C로 행해지는 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 일반식(VI)의 화합물이 아세트알데히드, 프로피온알데히드, 아세트알데히드 디메틸아세탈, 아세트알데히드 디에틸아세탈 또는 아세트알데히드 디프로필아세탈인 제조방법.

청구항 8

제2항에 있어서, 설폰산이 아릴설폰산인 제조방법.

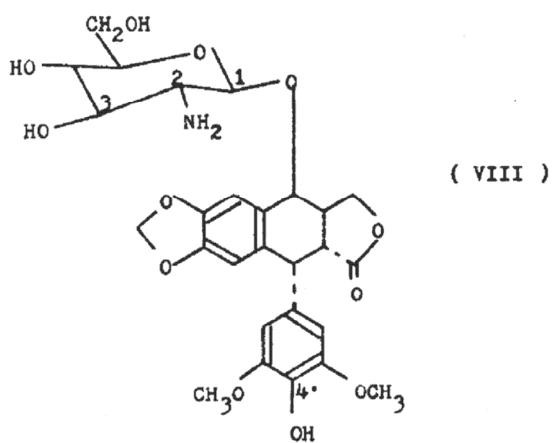
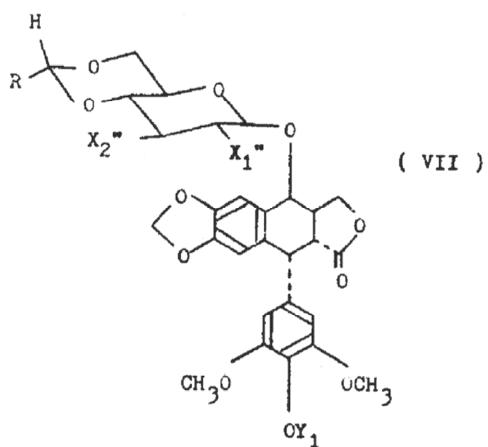
청구항 9

제8항에 있어서, 아릴설폰산이 p-톨루엔설폰산인 제조방법.

청구항 10

다음 일반식(VIII)으로 표시되는 4-0-(2-아미노-2-탈옥시- β -D-글루코파리노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로 톡신(2위치의 아미노기, 3위치의 하이드록시기 및 4'-위치의 하이드록시기는 보호될 수도 있다.)을 설폰산 존재하에서 아세트알데하이드 또는 이의 아세탈과 반응시키고 또 이어 반응 생성물을 보호기가 존재하는 경우 이를 제거하여 다음 일반식(VII)으로 표시되는 4-0-(2-아미노-2-탈옥시-4,6-0-에틸리ден- β -D-글

루코피라노실)-4'-탈메틸-4-에피포도필로톡신 또는 그 염을 제조하는 방법.



도면