



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년03월13일
C07H 17/075 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0693258
	(24) 등록일자	2007년03월05일

(21) 출원번호	10-2001-7013340	(65) 공개번호	10-2002-0008155
(22) 출원일자	2001년10월19일	(43) 공개일자	2002년01월29일
심사청구일자	2005년04월12일		
번역문 제출일자	2001년10월19일		
(86) 국제출원번호	PCT/FR2000/000999	(87) 국제공개번호	WO 2000/63222
국제출원일자	2000년04월18일	국제공개일자	2000년10월26일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 북한, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 루마니아, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카, 모로코, 남아프리카, 그라나다, 크로아티아, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 안티구와바부다, 알제리,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨, 시에라리온, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 99/04866 1999년04월19일 프랑스(FR)

(73) 특허권자 아벤티스 파마 소시에떼아노님
프랑스 92160 앙포니 아브뉴 레이몽 아롱 20

(72) 발명자 데마세이,자크
프랑스에프-77144몽트브랭알레생자크살리페르

클리쉬,미셸
프랑스에프-93250빌몽블뤼로베르지멜9

무시키,브라니슬라브
프랑스에프-75002파리뤼데루브와4

(74) 대리인 주성민
김영

심사관 : 김기연

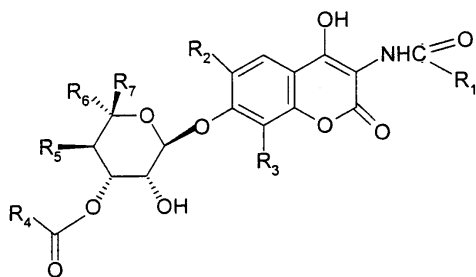
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 리보스로 치환된 신규 방향족 아마이드, 그 제조 방법 및 의약 용도

(57) 요약

R_1 = 알킬, 알케닐 또는 알킬닐, O-알킬, O-알케닐 또는 임의로 치환된, 임의로 차단된 O-알킬닐; R_2 = 수소 또는 할로젠; R_3 = 수소, 알킬 또는 할로젠; R_4 = NHR' 또는 $NHOR''$ (R' 또는 R'' 은 같거나 달리 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐, 아릴임); R_5 = 수소 또는 O-알킬; R_6 = 알킬 또는 CH_2 -O-알킬; R_7 = 수소 또는 알킬 또는 R_6 과 R_7 은 자신이 결합되어 있는 탄소와 함께 고리를 형성하는 화학식 (I)의 화합물 및 염기 부가 염. 화학식 (I)의 화합물은 항생제의 성질을 가진다.

<화학식 (I)>

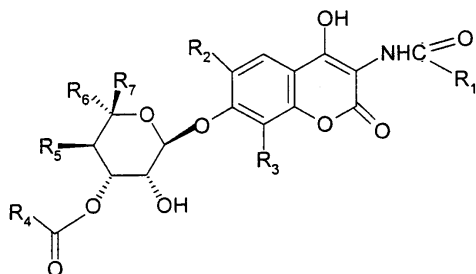


특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 (I)의 화합물 및 그의 염기 부가염.

<화학식 (I)>



상기 식 중에서, R_1 은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, 알케닐 또는 알킬닐, O-알킬, O-알케닐 또는 O-알킬닐 라디칼 (탄소수 8 이하이며 임의로 하나 이상의 할로젠 원자로 치환되어 있고, 임의로 산소, 황 또는 질소 원자가 끼어들어감); 임의로 치환된 탄소수 18 이하의 아릴 또는 아릴알킬 라디칼; 임의로 치환된 모노 또는 폴리시클릭 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릭 라디칼; NH_2 , $NHalk_1$ 또는 $NHOalk_2$ 라디칼 (alk_1 및 alk_2 는 탄소수 8 이하의 알킬 라디칼임)이고,

R_2 는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고,

R_3 은 수소 원자, 탄소수 8 이하의 알킬 라디칼 또는 할로젠 원자이고,

R_4 는 NHR' 또는 $NHOR''$ 라디칼 (R' 또는 R'' 이 서로 같거나 상이한 탄소수 8 이하의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐 라디칼; 임의로 치환된 탄소수 14 이하의 아릴 라디칼임)이고,

R_5 는 수소 원자 또는 탄소수 8 이하의 O-알킬 라디칼이고,

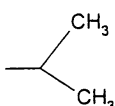
R_6 은 알킬 또는 CH_2 -O-알킬 라디칼 (알킬은 탄소수 8 이하의 알킬 라디칼임)이고,

R_7 은 수소 원자 또는 탄소수 8 이하의 알킬 라디칼이거나, 또는 R_6 및 R_7 은 자신이 결합되어 있는 탄소와 함께 고리를 형성한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_1 은 탄소수 4 이하의 알킬 라디칼인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, R_1 은  라디칼인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, R_1 은 페닐 라디칼인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 수소 원자인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 은 메틸 라디칼인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 는 OCH_3 라디칼인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 및 R_7 은 메틸 라디칼인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 9.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 및 R_7 은 에틸 라디칼인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 10.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_6 및 R_7 은 자신이 결합되어 있는 탄소와 함께 시클로펜틸 라디칼을 형성하는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 11.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 는 $NH-O-CH_2-C\equiv CH$ 라디칼인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 화합물명이 8-히드록시-7-[4-히드록시-8-메틸-2-옥소-3-(벤조일아미노)-2H-1-벤조피란-7-일]-10-메톡시-6-옥사스피로[4,5]데칸-9-일의 [7R-(7. α .,8 β .,9 β .,10. α)]-(2-프로피닐옥시)-카바메이트인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 13.

제1항에 있어서, 화합물명이 7-[4-히드록시-8-메틸-3-[(2-메틸-1-옥소-프로필)아미노]-2-옥소-2H-1-벤조피란-7-일]-10-메톡시-6-옥사스피로[4,5]데칸-9-일의 [7R-(7. α .,8 β .,9 β .,10. α)]-(2-프로피닐옥시)-카바메이트인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

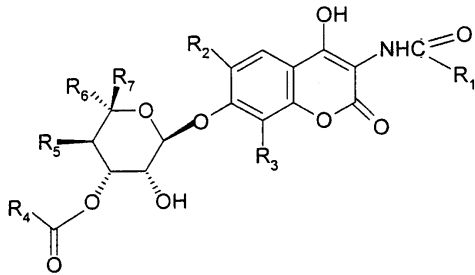
청구항 16.

제1항, 제12항 및 제13항 중 어느 한 항에서 정의한 화합물을 활성 성분으로 함유하는, 포도상구균성 패혈증, 악성 안면 또는 피부 포도상구균증, 농피증, 패혈성 또는 화농성 창상, 종기, 탄저병, 봉소염, 단독(丹毒) 및 여드름과 같은 포도상구균증, 원시 또는 인플루엔자 감염 후의 급성 구협염, 기관지 폐렴, 폐 화농과 같은 포도상구균증; 급성 구협염, 이염, 부비동염, 성홍열과 같은 연쇄상구균증, 폐렴, 기관지염과 같은 폐렴구균증, 디프테리아 및 헤모필루스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*)를 포함한 세균성 감염 치료용 제약 조성물.

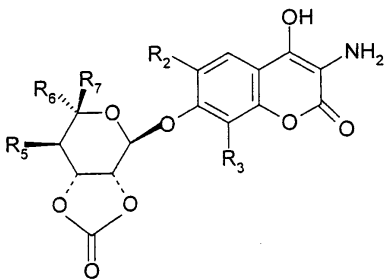
청구항 17.

화학식 (II)의 화합물을 화학식 $R_1-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Hal$ 의 화합물 (여기서, R_1 은 상기 정의한 의미로 사용되며 Hal은 할로겐 원자임)과 반응시켜 화학식 (III)의 화합물을 얻고, 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 제1항에 정의한 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법.

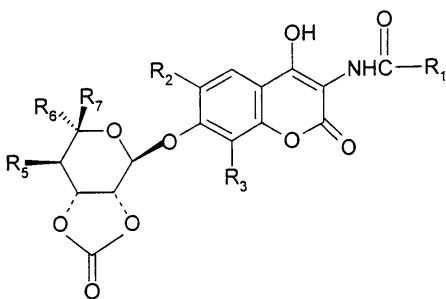
<화학식 (I)>



<화학식 (II)>



<화학식 (III)>



<화학식 (IV)>

R_4H

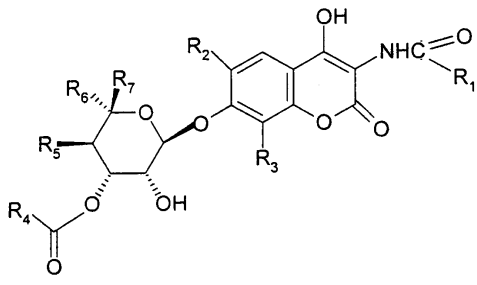
청구항 18.

신규 화학 물질로서, 제17항에서 정의한, 노보바이오신-2",3"-카보네이트는 아닌 화학식 (II) 또는 (III)의 화합물.

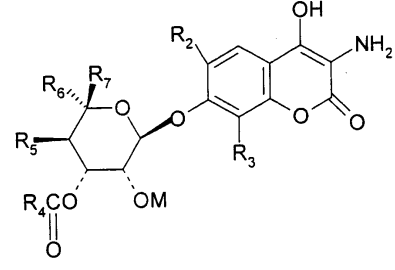
청구항 19.

화학식 (V)의 화합물을 화학식 R_1COHal (여기서, R_1 은 상기 정의한 의미로 사용되며 Hal은 할로젠 원자임)의 화합물과 반응시키고, 이어서 OH 관능기를 드러나게 하는 물질과 반응시켜 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는, 제17항의 방법의 변형 방법.

<화학식 (I)>



<화학식 (V)>



(식 중, 치환기들은 상기 정의한 의미로 사용되며 OM은 보호된 히드록실 라디칼임)

청구항 20.

신규 화학 물질로서, 제19항에서 정의한 화학식 (V)의 화합물.

명세서

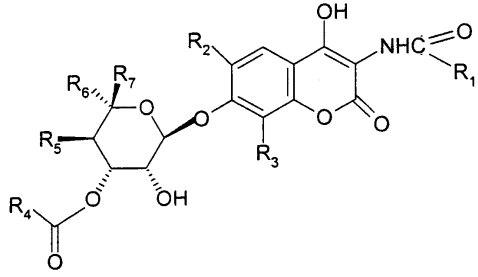
기술분야

본 발명은 리보스로 치환된 신규 방향족 아마이드, 그 제조 방법 및 의약 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염기 부가염에 관한 것이다.

화학식 (I)



상기 식 중에서,

R_1 은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, O-알킬, O-알케닐 또는 O-알키닐 라디칼 (탄소수 8 이하이며 임의로 하나 이상의 할로젠 원자로 치환되어 있고, 임의로 산소, 황 또는 질소 원자가 끼어들어감); 임의로 치환된 탄소수 18 이하의 아릴 또는 아랄킬 라디칼; 임의로 치환된 모노 또는 폴리시클릭 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릭 라디칼; NH_2 , $NHalk_1$ 또는 $NHOalk_2$ 라디칼 (alk_1 및 alk_2 는 탄소수 8 이하의 알킬 라디칼임)이고,

R_2 는 수소 원자 또는 할로젠 원자이고,

R_3 은 수소 원자, 탄소수 8 이하의 알킬 라디칼 또는 할로젠 원자이고,

R_4 는 NHR' 또는 $NHOR''$ 라디칼 (R' 또는 R'' 이 서로 같거나 달리 탄소수 8 이하의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐 라디칼; 임의로 치환된 탄소수 14 이하의 아릴 라디칼)이고,

R_5 는 수소 원자 또는 탄소수 8 이하의 O-알킬 라디칼이고,

R_6 은 알킬 또는 CH_2 -O-알킬 라디칼 (알킬은 탄소수 8 이하의 알킬 라디칼임)이고,

R_7 은 수소 원자 또는 탄소수 8 이하의 알킬 라디칼이거나, 또는 R_6 및 R_7 은 자신이 결합되어 있는 탄소와 함께 고리를 형성한다.

상기 염기의 예로는 아르기닌, 라이신과 같은 아민류, Na^+ , K^+ , NH_3^+ , $N(alk)_3^+$ 이온 (alk_3 은 탄소수 8 이하의 알킬 라디칼임)과 함께 형성된 염을 들 수 있다.

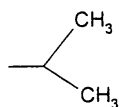
치환기 정의에서,

- 알킬, 알케닐 또는 알키닐 라디칼은 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 데실 또는 도데실, 비닐, 알릴, 에티닐, 프로피닐, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 라디칼이며,

- 할로젠은 바람직하게는 불소 또는 염소 또는 브롬이며,

- 아릴 라디칼은 바람직하게는 페닐 라디칼이다.

본 발명의 보다 구체적인 목적은 R_1 이 탄소수 4 이하의 알킬 라디칼, 예를 들어



라디칼인 화학식 (I)의 화합물, R_1 이 페닐 라디칼인 화학식 (I)의 화합물, R_2 가 수소 원자인 화학식 (I)의 화합물, R_3 이 메틸 라디칼인 화학식 (I)의 화합물, R_5 가 OCH_3 라디칼인 화학식 (I)의 화합물, R_6 및 R_7 이 메틸 라디칼 또는 에틸 라디칼인 화학식 (I)의 화합물, 또한 R_6 과 R_7 이 자신이 결합되어 있는 탄소와 함께 시클로펜틸 라디칼을 형성한 화학식 (I)의 화합물이다.

본 발명의 바람직한 화합물 중에서는 R_4 가 $NH-O-CH_2-C\equiv CH$ 라디칼인 화학식 (I)의 화합물을 들 수 있다.

본 발명은 특히 이후 실험란에 그 제조 방법이 기재되어 있는 화합물들, 특히 실시예 10 및 11의 생성물에 관한 것이다. 화학식 (I)의 생성물은 혐기성 그람 음성 박테리아, 예를 들어 포도상구균, 연쇄상구균, 폐렴구균, 장구균, 리스테리아균에 대해 매우 훌륭한 항생제 활성을 가지고 있다.

따라서 본 발명의 화합물은 세균성 감염 치료용, 특히 포도상구균성 패혈증, 악성 안면 또는 피부 포도상구균증, 농피증, 패혈성 또는 화농성 창상, 종기, 탄저병, 봉소염, 단독(丹毒) 및 여드름과 같은 포도상구균증, 원시 또는 인플루엔자 감염 후의 급성 구협염, 기관지 폐렴, 폐 화농과 같은 포도상구균증; 급성 구협염, 이염, 부비동염, 성홍열과 같은 연쇄상구균증, 폐렴, 기관지염과 같은 폐렴구균증 및 디프테리아용 치료 의약으로서 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 생성물은 헤모필루스 인플루엔자 (*Haemophilus influenzae*)와 같은 세균에 의한 감염에 대해 활성이 있다.

따라서 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 뿐만 아니라 의약으로서 그 제약학상 허용 가능한 염에 관한 것이다.

본 발명은, 특히 의약으로서 상기 바람직한 화합물로 제시된 화합물들에 관한 것이다.

또한 본 발명은 상기 정의한 하나 이상의 의약을 활성 성분으로 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

이러한 조성물은 협측, 직장, 비경구적 경로를 통해 또는 피부 및 점막에 대한 국소 도포와 같은 국소 경로를 통해 투여 가능하며, 바람직한 투여 경로는 협측 또는 주사 경로이다.

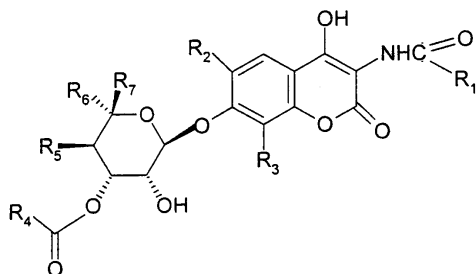
상기 조성물은 고형 또는 액제일 수 있고 인체용 약물에서 일반적으로 사용되는 제형, 예를 들어 단순 정제 또는 당의정, 젤라틴 캡슐제, 과립제, 좌약제, 주사용 제제, 연고제, 크림제, 젤제로 제공할 수 있으며 통상의 방법에 따라 제조한다. 상기 활성 성분(들)은 활석, 아라비아 검, 유당, 전분, 스테아르산 마그네슘, 코코아 버터, 수용성 또는 비수용성 비히클, 동물성 또는 식물성 지질, 파라핀 유도체, 글리콜류, 다양한 습윤제, 분산제 또는 유화제, 보존제와 같이 제약학적 조성물에서 일반적으로 사용되는 부형제에 혼입될 수 있다.

또한 이러한 조성물은 사용 시에 적절한 비히클, 예를 들어 발열 물질-무함유의 무균수에 녹여 사용하는 분말 형태도 가능하다.

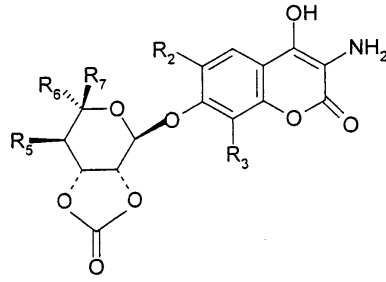
투여량은 치료 증상, 환자 당사자, 투여 경로 및 해당 생성물에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 바람직한 생성물의 경우 성인에게 경구 또는 주사 경로를 통해 하루 50 mg 내지 3000 mg를 투여할 수 있다.

본 발명은 화학식 (II)의 화합물을 화학식
$$R_1-\overset{\overset{O}{||}}{C}-Hal$$
의 화합물 (여기서, R_1 은 상기 정의한 의미로 사용되며 Hal은 할로겐 원자임)과 반응시켜 화학식 (III)의 화합물을 얻고, 화학식 (III)의 화합물을 (IV)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

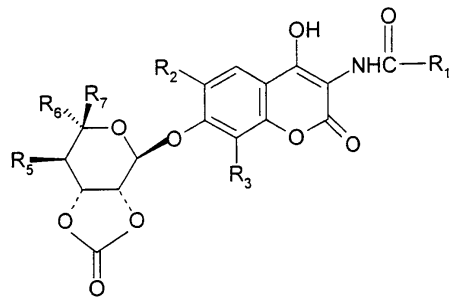
<화학식 (I)>



화학식 (II)



화학식 (III)

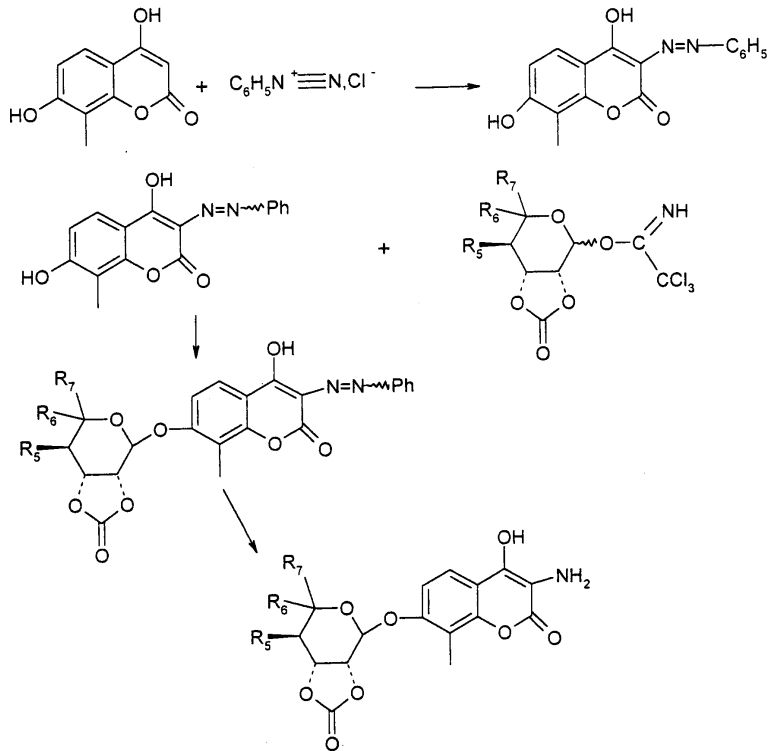


화학식 (IV)



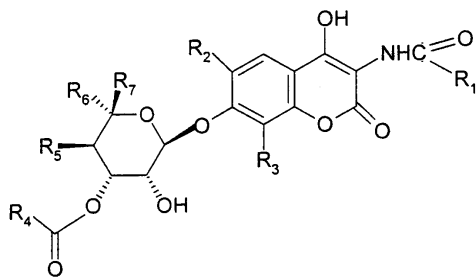
또한 본 발명은 신규 화학 물질인 화학식 (II) 및 (III)의 화합물에 관한 것이다. 바람직한 실시양태에서, Hal은 염소 원자이다.

본 발명에 따른 방법에서 출발 물질로 사용된 화학식 (II)의 화합물은 이후 실험관에 개시된 대로 제조할 수 있다. 실험관에 기술한 상기 화학식 (II)의 화합물의 제조는 하기와 같이 표시할 수 있다.

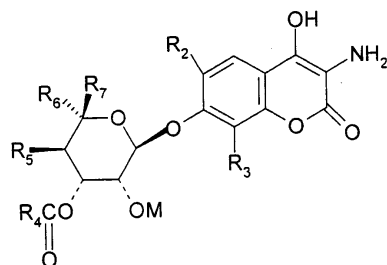


또한 본 발명은 화학식 (V)의 화합물을 화학식 R_1COHal (여기서, R_1 은 상기 정의한 의미로 사용되며 Hal은 할로젠 원자 임)의 화합물과 반응시키고, 이어서 OH 관능기를 드러나게 하는 물질과 반응시켜 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 방법에 관한 것이다.

<화학식 (I)>



화학식 (V)



식 중, 치환기들은 상기 정의한 의미로 사용되며 OM은 보호된 히드록실 라디칼이다.

출발 물질로 사용된 화학식 (V)의 생성물은 신규 물질이며 본 발명의 대상이다.

화학식 (V)의 화합물은 실험실에서 개시된 방법에 따라 제조할 수 있다. 실험란은 하기와 같이 설명할 수 있다.

실시에

제조 1 : 4,7-디히드록시-8-메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-2-온

A 단계: $C_6H_5 N^+ \equiv N, Cl^-$

아닐린 30.86 ml을 10℃에서 36% 염산 용액 138 ml에 넣었다. 온도를 0 내지 5℃ 사이로 유지하면서 아질산 나트륨 23.32 g 및 물 123 ml을 함유하는 용액을 첨가하였다. 용액이 얻어지면 5℃에서 45분간 유지하였다. 생성물이 얻어지면 하기와 같이 사용하였다.

B 단계: 4,7-디히드록시-8-메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-2-온

4,7-디히드로-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온 33.75 g을 에탄올 1.1ℓ에 넣었다. 아세트산 나트륨 138.3 g을 첨가하고 이어서 A 단계에서 제조된 생성물 150 ml을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30분동안 교반 상태로 유지하고 물 460 ml을 첨가하였다. 1시간동안 교반 상태를 유지하였다. 얻어진 생성물을 물 또는 시안화 메틸 그리고 에테르로 행구었다. 건조 후 목적 생성물 87.34 g을 얻었다.

제조 2 . 6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-L-릭소-헥소피라노스의 시클릭 2,3-카보네이트 및 1-(2,2,2-트리클로로에탄 이미데이트)

A 단계: 6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-L-릭소-헥소피라노스 시클릭 2,3-카보네이트

6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-L-릭소-헥소피라노스 50 g을 디클로로 1,2-에탄 2ℓ에 넣었다. 카보닐 디이미다졸 44.3 g을 첨가하였다. 상기 반응 매질을 3시간 30분 동안 환류시키고, 그후 상온으로 되돌아오도록 방치하고 이어서 농축하였다. 생성물 120 g을 얻고 실리카 크로마토그래피를 수행하여 염화 메틸렌/아세톤 혼합물 (9-1)로 용출하였다. 이러한 방식으로 목적 생성물 23.19 g을 얻었다.

B 단계: 6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-L-릭소-헥소피라노스의 시클릭 2,3-카보네이트 및 1-(2,2,2-트리클로로에탄 이미데이트)

탄산 세슘 276 mg, A 단계에서 제조된 생성물 18.17 g 및 시안화 트리클로로메탄 16 ml을 염화 메틸렌 250 ml에 넣었다. 상기 반응 혼합물을 3시간동안 교반 상태로 유지하였다. 시안화 트리클로로메탄 7 ml을 첨가하였다. 1시간동안 교반 상태를 유지하고 얻어진 생성물을 건조시켜 시클로헥산/아세트산 에틸 혼합물 (5-5)로 용출하였다. 이러한 방식으로 목적 생성물 27.01 g을 얻었다.

실시예 1: N-[7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-시클로프로판아미드의 시클로프로필-카복산 3'-에스테르

A 단계: 7-[(2,3-O-카보닐-6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-2-온

제조 1의 생성물 36.7 g 및 제조 2의 생성물 25 g을 염화 메틸렌 500 ml에 넣었다. BF_3 , Et_2O 1.2 ml을 첨가하였다. 20시간동안 20℃에서 교반하였다. 물 100 ml을 첨가하고 이어서 교반하고, 여과하고 가만히 따라내었다. 침전물을 염화 메틸렌으로 세척하여 가만히 따라내고, 유기상을 물로 세척하고, 이를 함유하여 건조 및 농축시켰다. 에틸 에테르 500 ml을 첨가하였다. 1시간동안 20℃에서, 그리고 15분동안 0℃에서 교반하였다. 상기 반응 매질을 분리하고, 행구고, 에틸 에테르로 세척하였다. 이러한 방식으로 목적 생성물 30 g을 얻었다 (71%).

B 단계: 3-아미노-7-[(2,3-O-카보닐-6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

이전 단계의 생성물 1.5 g 및 에탄올 15 ml을 함유하는 현탁액에 물 30 ml, 아세트산 나트륨 1.8 g 및 아디티온산염 1.7 g을 첨가하였다. 상기 반응 매질을 30분간 환류시키고 그후 10분동안 환류 상태를 유지하였다. 상기 반응 매질을 여과하고 그후 20℃로 맞추고, 그후 0℃로 냉각시키고 이어서 분리하고 에틸 에테르중에 페이스트상으로 만들고, 분리 및 건조하였다. 이러한 방식으로 목적 생성물을 얻었다 (858 mg).

C 단계: N-[7-[(2,3-O-카보닐-6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-시클로프로판카복사미드

아세트산 에틸 20 ml을 이전 단계의 생성물 1 g에 첨가하였다. 상기 반응 매질을 압설기로 분쇄하였다. 피리딘 250 mg을 첨가하였다. 염화 시클로프로판카복실산 256 mg을 첨가하였다. 1시간 30분동안 20℃에서 교반하였다. 아세트산 에틸 100 ml 및 물 50 ml로 희석하였다. 상기 반응 매질을 가만히 따라내고, 탄산 수소 나트륨, 물 및 염산으로 세척하고 이어서 건조, 여과 및 농축시켰다. 얻어진 생성물을 실리카 크로마토그래피를 수행하여 헥산/아세트산 에틸 혼합물 (1-1)로 용출하였다. 이러한 방식으로 목적 생성물을 얻었다.

D 단계: N-[7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-시클로프로판아미드의 시클로프로필-카밤산 3'-에스테르

이전 단계의 생성물 453 mg 및 DMF 10 ml을 함유하는 용액에 시클로프로필아민 82 μ l 및 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데크-7-엔 283 μ l를 첨가하였다. 20시간동안 20℃에서 교반하였다. 인산 일 나트륨의 희석 용액을 부어 넣었다. 아세트산 에틸로 추출하고 이어서 물로 세척하고, 건조, 여과 및 농축하였다. 생성물 563 mg을 얻고 크로마토그래피를 수행하여 헤파탄/아세트산 에틸 혼합물 (30-70)으로 용출하였다. 메탄올로 용출시켜 생성물 312 mg을 얻고 아세트산 에틸/메탄올 혼합물 (8-2)중에 페이스트상으로 만들었다. 분리시키고, 이어서 농축하여 목적 생성물 113 mg을 얻었다. Rf = 0.18 헤파탄/아세트산 에틸 (30-70).

실시예 2 : N-[7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-시클로프로판-카복사미드의 (1-메틸에톡시)-카밤산 3'-에스테르

이소필옥시아민 염산염 237 mg 및 DMF 7.5 ml을 함유하는 현탁액에 수소화 나트륨 102 mg을 첨가하였다. 1시간동안 20℃에서 교반을 수행하였다. 트리에틸아민 0.25 ml 및 실시예 1의 C 단계에서 제조된 생성물을 첨가하였다. 상기 반응 매질을 50℃에서 3시간동안 가열하였고, DMAP 150 mg을 첨가하고 온도는 50℃로 밤새 유지시켰다. DMAP 150 mg 및 이소필옥시아민 염산염 132 mg을 첨가하였다.

20시간동안 50℃에서 교반을 수행하였다. 상기 반응 매질의 온도를 20℃로 낮추고 그후 얼음-냉각된 1 노르말 염산 용액에 부어 넣고 이어서 아세트산 에틸로 추출하고, 물로 세척하고, 건조, 여과 및 농축하였다. 생성물 253 mg을 얻고 실리카 크로마토그래피를 수행하여 헤파탄/아세트산 에틸 혼합물 (3-7)로 용출하였다. 목적 생성물 48 mg을 얻었다. rf = 0.15.

실시예 3 : N-[7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-시클로프로판-카복사미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

실시예 1의 C 단계에서 제조한 생성물 302 mg 및 에틸 에테르 5 ml을 함유하는 현탁액에 Et₂O 중 3몰 LiClO₄ 용액 1.0 ml을 첨가하였다. 상기 혼합물을 분쇄하고 그후 15분동안 초음파를 처리하였다. 5시간동안 교반 상태를 유지하였고, LiClO₄/Et₂O 용액 15 ml을 첨가하였다. 상기 반응 매질을 16시간동안 20℃에서 교반하였고, 아세트산 에틸로 희석시키고, 물로 세척하고, 이어서 건조, 여과 및 농축하였다. 생성물 365 mg을 얻고, 실리카 크로마토그래피를 수행하여 헥산/아세트산 에틸 (4-6)로 용출하고 그후 메탄올/아세트산 에틸 혼합물 (40-60)로 용출하였다. 목적 생성물 36 mg을 얻었다.

이전에서와 같이 수행하여, 하기 생성물을 얻었다.

- N-[7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-벤젠아세트아미드의 (1-메틸에톡시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-벤젠아세트아미드의 에톡시-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2,2-디메틸-3-에테닐-시클로프로판아미드의 (1R-트랜스) 에톡시-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-벤젠아세트아미드의 시클로프로필-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-벤젠프로판아미드의 시클로프로필-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-벤젠프로판아미드의 (1-메틸에톡시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-메틸-프로판아미드의 부톡시-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-메틸-프로판아미드의 프로폭시-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-시클로부탄아미드의 시클로프로필-카밤산 3'-에스테르

제조 3 : 3-아미노-7-[[6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[(2-프로피닐옥시)아미노]카보닐]-2-O-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

A 단계: 7-[[6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-2-O-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-3-O[(트리에틸실릴)옥시]-.알파.-L-릭소-헥소피라노-실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

본 명세서 후반에서 제조되는 P 생성물 28.0 g을 감압 하에서 탄소 상의 팔라듐 존재 하에서 수소화반응시켰다. 상기 팔라듐을 여과 제거하고 THF로 행구고 그후 감압 하에서 농축하였다. 생성물 32.48 g을 얻고 실리카 상에서 정제하여 헥산/아세트산 에틸 혼합물 (6-4)로 용출하였다.

B 단계: 7-[[6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-2-O-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-3-O[(트리에틸실릴)옥시]-.알파.-L-릭소-헥소피라노-실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-3-(페닐아조)2H-1-벤조피란-2-온

아닐린 3.54 g을 0℃에서 1 노르말 염산 용액 143 ml에 첨가하였다. 15분동안 0℃에서 교반 상태를 유지하였고 물 30 cm³ 중 아질산 나트륨 2.9 g 용액을 첨가하였다. 물 150 ml 중 아세트산 나트륨 14.39 g 용액을 첨가하였다. 15분동안 교반 상태를 유지하였고, 그후 에탄올 150 ml 중 이전 단계의 생성물을 함유하는 용액을 첨가하였다. 15분동안 0℃에서 교반 상태를 유지하였고 AcOEt 300 ml을 첨가하였다. 상기 반응 매질을 가만히 따라내고, 인산 수소 나트륨으로 세척, 건조 및 농축하였다. 생성물 34 g을 얻고 이를 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 헥산으로 용출하고, 그후 헥산/아세트산 에틸 혼합물 (60-40)로 용출하였다. 생성물 17.55 g을 얻었다.

C 단계: 7-[[6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-2-O-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-.알파.-L-릭소-헥소피라노-실]옥시]-4-히드록시-8 메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-2-온

THF 400 ml 중 이전 단계에서 제조된 생성물을 함유하는 용액에 THF 중 1몰 Bu₄NF 용액 57.5 ml을 첨가하였다. 5시간 동안 0℃에서 교반 상태를 유지하였다. 상기 반응 매질을 NaH₂PO₄ 포화 용액으로 세척하여 가만히 따라내고, 농축 및 건조시켰다. 생성물 34 g을 얻고 실리카 크로마토그래피로 정제하여 헥산 60 AcOEt 40으로 용출하였다. 목적 생성물 17.55 g을 얻었다.

D 단계: 7-[[6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[(2-프로피닐옥시)-아미노]카보닐]-2-O-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8 메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-2-온

a) 이전 단계의 생성물 17.55 g을 0℃에서 염화 메틸렌 250 ml 중에 용해시켰다. DMAP 9.62 g 및 클로로포름산 파라니트로페놀 9 g을 첨가하였다. 1시간동안 교반시키고 클로로포름산 파라니트로페놀 1.40 g을 첨가하였다. 상기 반응 매질을 감압 하에서 농축하였다.

b) 질소 환경 하의 0℃에서, 두번째 플라스크에서 프로파길옥실-아민 염산염을 DMF 250 ml 중에 현탁시켰다. 수소화 나트륨 6.7 g을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간동안 교반 상태로 유지시키고, 그후 이에 a) 단계에서 제조된 생성물을 첨가하고 0℃의 DMF 250 ml 중에 넣었다. 상기 반응 매질은 1시간동안 교반 상태를 유지하고, 그후 인산 수소 나트륨 및 에틸 에테르 수용액 혼합물에 부어 넣고, 이어서 여과시키고, 에테르로 세척하고 건조하였다. 목적 생성물 16.06 g을 얻었다.

E 단계: 3-아미노-7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[(2-프로피닐-옥시)-아미노]카보닐]-2-O-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8 메틸-2H-1-벤조피란-2-온

이전 단계의 생성물 16 g, 아디티온산 나트륨 22.7 g, 아세트산 나트륨 10.7 g, 물 400 ml 및 에틸 알코올 90 ml을 함유하는 현탁액을 85℃ 기름조에 액침시켰다. 상기 반응 매질을 교반 상태로 60분 동안 유지하였고, 그후 여과하였다. 여액을 얼음조에 2시간동안 정치하였고, 이어서 분리하고 얻어진 결정을 물로 세척하였다. 건조 후, 목적 생성물 10.26 g을 얻었다.

P 생성물 : 7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-2-O-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-3-O-(트리에틸실릴)-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-(디페닐메톡시)-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

A 단계: 4-(디페닐메톡시)-8-메틸-7-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-2H-1-벤조피란-2-온

4-히드록시-8-메틸-7-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-2H-1-벤조피란-2-온 55 g을 40℃로 가열한 무수 디메틸포름아미드 250 ml에 넣고, DMF 250 ml 중 디페닐디아조메탄 58.3 g 용액을 적가하였다. 상기 적가는 3시간에 걸쳐 이루어졌으며 그동안 온도는 40℃로 유지하였다. 디페닐디아조메탄 3 g을 여러 번에 걸쳐 다시 첨가하고 1시간동안 40℃에서 교반시켰다. 상기 반응 매질을 황화 에테르 2ℓ에 부어 넣었다. 유기 용액을 중탄산 나트륨 수용액으로 세척하고, 나트륨염 용액 (0.1 M), 물 및 염수로 세척하고 이어서 증발 건조시켰다. 잔여물을 이소프로필 에테르-헥산 혼합물 (1-2) 중에서 교반하고 이어서 불용성 성분을 분리하고 건조시켰다. 목적 생성물 20.5 g을 얻었다.

TLC CH₂Cl₂-AcOEt (95-5). R_f = 0.44

B 단계: 4-(디페닐메톡시)-7-히드록시-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

A 단계 생성물 20 g, 디클로로메탄 100 ml 및 메탄올 100 ml의 혼합물을 함유하는 용액에 메탄올 중 0.9 M 염산 용액 35 ml을 첨가하였다. 2시간동안 상온에서 교반시키고 용매를 증발시켰다. 잔여물을 0℃로 냉각시킨 순수한 에탄올에 분산시켰다. 불용성 성분을 분리하고 이어서 얼음-냉각된 알코올로 세척하고 그후 황화 에테르로 세척하고 건조시켰다. 생성물 15.53 g을 수득하면 에테르 중에 분산시키고, 분리하여 건조시켰다. 목적 생성물 14.54 g을 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃, ppm)

δ 2.31 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J= Hz), 7.75 (d, 1H, J= Hz), 6.99 내지 7.10 (m, H), 7.30 내지 7.42 (m, H).

C 단계: 7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-(디페닐메톡시)-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

디클로로메탄 900 ml 중 B 단계의 생성물 91.13 g, 6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-L-릭소-헥소피라노스 58.6 g 및 트리페닐포스핀 80 g의 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 디이소프로필아조디카복실레이트 60 ml을 적가하였다. 1시간동안 상온에서 교반시켰다. 트리페닐포스핀 34 g 및 디이소프로필아조디카복실레이트 25 ml을 첨가하였다. 1시간동안 상온에서 교반시켰다. 트리페닐포스핀 34 g 및 디이소프로필아조디카복실레이트 25 ml을 첨가하고 12시간동안 상온에서 교반시켰다.

다. 상기 반응 매질을 진공 하에서 농축시키고 그후 크로마토그래피를 수행하여 톨루엔/이소프로필 알코올 혼합물 (95-5)로 용출하였다. 상기 분획을 합한 후, 용매를 증발시키고, 이소프로필 에테르로부터 재결정화하여 목적 생성물 86.33 g을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm)

δ 1.13(s, 3H), 1.37(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.69(s, 1H), 2.79(s, 1H), 3.38(d, 1H, J= 10 Hz), 3.60(s, 3H), 4.24(m, 1H), 4.28(m, 1H), 5.56(s, 1H), 5.64(d, 1H, J= 1.5 Hz), 6. (s, 1H),

7.18(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.39(m, 10H).

D 단계: 7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-(트리에틸실릴)-알파-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-(디페닐메톡시)-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

이전 단계의 생성물 80 g 및 디클로로메탄 600 ml을 함유하며 영하로 냉각된 용액에 이미다졸 26.6 g 및 디이소프로필-에틸아민 70.15 ml을 첨가하였다. 염화 트리에틸실릴 33.5 ml을 적가하였다. 1시간동안 상온에서 교반시켰다. 상기 반응 매질을 1M 인산 이수소 나트륨 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 생성물 98.58 g을 수득하고 실리카 크로마토그래피로 정제하여 디클로로메탄 아세톤 혼합물 (0.8 내지 1 %)로 용출하였다. 생성물 46.5 g을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d₆, ppm)

δ 0.60 (q, _H, J= _{Hz}), 0.74(q, _H, J= _{Hz}), 0.97(t, _H, J= _{Hz}), 1.00(t, _H, J= _{Hz}), 1.10(s, 3H), 1.32(s, 3H), 2.24(s, 2H), 2.74(s, 1H), 3.31(d, 1H, J= _{Hz}), 3.54(s, 3H), 4.07(m, 1H), 4.29(dd, 1H, J= Hz), 5.50(s, 1H), 5.65(d, 1H, J= Hz), 6.35(s, 1H), 7.28(d, 1H, J=Hz), 7.81(d, 1H, J=Hz), 7.40(m).

E 단계: 7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-2-O-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-3-O-(트리에틸실릴)-알파-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-(디페닐메톡시)-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

이전 단계의 생성물 67 g 및 디클로로메탄 1l를 함유하는 용액에 디히드로피란 19 ml 및 PTSA 400 mg을 첨가하였다. 40 분동안 상온에서 교반시키고, PTSA 300 mg을 첨가하였다. 30분 후, PTSA 100 mg을 첨가하고, 그후 별도의 PTSA 100 mg을 첨가하였다. 추가로 20분동안 교반시키고, 그후 곁게 간 탄산수소나트륨을 넣었다. 10분동안 교반시키고, 상기 반응 매질을 헥산/아세트산 에틸 혼합물 (1-2)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고 그후 건조시키고 이어서 여과시키고 용매를 증발시켰다. 얻어진 생성물로 크로마토그래피를 수행하여 헥탄/아세트산 에틸 혼합물 (4-1)로 용출하였다. 목적 생성물 77.9 g을 수득하였다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm)

δ 0.64(q, _H, J= _{Hz}), 0.73(q, _H, J= _{Hz}), 0.95 내지 1.32(_H), 2.25(s, _H), 2.27(s, _H), 3.30(d, _H, J= Hz), 3.4(d, _H, J= Hz), 3.50(m, 2H), 3.93(m, 2H), 3.53(s, _H), 3.54(s, _H), 4.04 to 4.15, 4.36(dd, _H, J= _{Hz}), 4.94(l), 4.96(b), 5.50(bs, H), 5.65(bs), 6.37(s, 1H), 7.15(d, _H, J= _{Hz}), 7.19(d, _{HH}, J= Hz), 7.81(m, 1H), 7.30 내지 7.44, 1.47 내지 2.00.

실시예 4 : N-[7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-알파-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-벤즈아미드의 (2-프로피닐옥시)-카바산 3'-에스테르

제조 3의 생성물 200 mg 및 염화 메틸렌 4 ml을 함유하는 용액에 트리에틸아민 60 μ l 및 염화 벤질 50 μ l를 첨가하였다. 1시간 30분동안 0℃에서 교반시켰다. 온도를 20℃로 상승시켰다. 상기 반응 매질을 얼음 및 인산 일 나트륨의 혼합물에 부어 넣고 이어서 염화 메틸렌으로 추출하고, 건조, 여과 및 농축하였다. 메탄올 400 ml을 20℃에서 첨가하고, TsOH, H₂O 40 mg을 첨가하였다. 2시간동안 20℃에서 교반시키고, 이어서 염화 메틸렌으로 희석시키고, 물로 세척하고, 건조, 여과 및 농축하였다. 생성물 90 mg을 얻었다. 수성상을 아세트산 에틸로 추출하고, 이어서 건조, 여과 및 농축하였다. 생성물 75 mg을 얻었다. 상기 생성물 95 mg 및 75 mg을 합하였다. 실리카 크로마토그래피를 수행하여 염화 메틸렌, 아세트산 에틸, 아세트산 (80-20-1)으로 용출하였다. 목적 생성물 105 mg을 얻었다.

실시예 5 : 7-[(6-데옥시-6-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-만노피라노실)옥시]-4-히드록시-3-[1-(메톡시이미노)에틸]8-메틸-2H-1-벤조피란-3-일]-2-온의 (2-프로피닐옥시)-카복산 3'-에스테르

2-메톡시이미노프로판산 139 mg 및 펜타플루오로페놀 250 mg을 20℃에서 염화 메틸렌 10 ml 중에 용해시켰다. 염화 메틸렌 용액 10 ml 중 DCC 270 mg을 첨가하였다. 2시간 30분동안 20℃에서 교반시키고 이어서 여과시켰다. 상기 여액을 농축하고, 그후 DMF 10 ml 중에 재용해시켰다. 이렇게 해서 얻은 용액 5 ml을 20℃의 질소 환경 하에서 교반시키고 제조 3의 생성물 250 mg을 첨가하였다. 16시간동안 20℃에서 교반시키고, 이어서 염화 메틸렌으로 희석시키고, 물로 세척하고, 건조, 여과 및 농축하였다. 얻어진 잔여물을 20℃에서 메탄올 5 ml 중에 용해시켰다. TsOH, 1H₂O 80 mg을 첨가하였다. 5시간동안 20℃에서 교반시켰다. 상기 반응 매질을 실리카 크로마토그래피로 정제하여 염화 메틸렌, 아세트산 에틸, 아세트산 혼합물 (80-20-1)로 용출하고, 그후 헥산 아세트산 에틸 (50-50)로 용출하였다. 목적 생성물 100 mg을 얻었다. rf = 0.1.

실시예 6 : N-[7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[(2-프로피닐옥시) 아미노]카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8 메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-(2-피리디닐메톡시)-아세트아미드**A 단계: 에틸 2-[(2-피리디닐)메톡시]-아세테이트**

수소화 나트륨 0.530 g을 20분에 걸쳐 0℃에서 2-히드록시메틸피리딘 1 g 및 DMF 용액에 첨가하였다. 클로로아세트산 에틸 1.6 ml을 0℃에서 첨가하였다. 인산 수소 나트륨 2 ml을 부어 넣고, 그후 상기 반응 매질을 감압 하에서 농축하였다. 그 생성물로 실리카 크로마토그래피를 수행하여 염화 메틸렌 메탄올 혼합물 (90-10)으로 용출하였다. 생성물 4.5 g을 얻으면 실리카 크로마토그래피를 수행하여 염화 메틸렌, 메탄올 혼합물 (90-10)로 용출하였다. 그 생성물을 정제하여 목적 생성물 1.30 g을 얻었다.

B 단계: 2-[(피리디닐)메톡시]아세트산

이전 단계에서 제조된 생성물 1.3 g 및 에탄올 10 ml을 함유하는 용액에 2N 나트륨염 용액 3.7 ml을 첨가하였다. 1시간동안 교반 상태를 유지하고, 1 노르말 염산 용액을 첨가하여 상기 반응 매질을 pH 7 미만으로 조정하고, 이어서 감압 하에서 농축하고, 아세톤 중에 넣고 여과시켰다. 모액을 농축하여 목적 생성물 1.01 g을 얻었다.

C 단계: N-[7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[(2-프로피닐옥시) 아미노]카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8 메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-(2-피리디닐메톡시)-아세트아미드

제조 3의 생성물 0.2 g, B 단계의 생성물 0.065 g, HOBT 0.053 g 및 EDCS 0.075 g과 염화 메틸렌 6 ml을 30분동안 교반 상태로 유지하였다. 농축 건조 후, 생성물이 얻어지면 실리카 크로마토그래피를 수행하여 염화 메틸렌 메탄올 (90-10)로 용출하였다. 생성물 148 mg을 얻으면 이를 메탄올에 넣고, PTSA 40 mg을 첨가하였다. 그 생성물로 크로마토그래피를 수행하여 염화 메틸렌-메탄올 혼합물 (90-10)으로 용출하였다. 목적 생성물 0.110 g을 얻었다.

실시예 7 : N-[7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-[(1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시]-아세트아미드의 (2-프로피닐옥시)-카복산 3'-에스테르**A 단계: 2-[1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시]-아세트산**

2-[1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시]-아세트산의 에틸 에스테르 1 g 및 에탄올 5 ml을 함유한 용액에 2N 나트륨염 용액 5.93 ml을 첨가하였다. 2시간동안 교반 상태를 유지하였다. 1 노르말 염산 용액을 첨가하여 상기 반응 매질을 pH 5 내지 6으로 조정하고, 그후 농축하여 생성물 1.054 g을 얻었다. 실리카 크로마토그래피를 수행하여 염화 메틸렌 메탄올 혼합물 (90-10)로 용출하였다.

B 단계: N-[7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-[(1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시]-아세트아미드의 (2-프로피닐옥시)-카복산 3'-에스테르

이전 단계의 생성물 0.105 g을 0℃에서 염화 메틸렌 10 ml에 부어 넣었다. DMF 2방울을 첨가하고 염화 옥살릴 0.126 ml을 첨가하였다. 상기 반응 매질을 30분동안 교반 상태로 유지하고, 감압 하에서 농축하고 염화 메틸렌에 넣었다. 염화 메틸

렌 10 ml 중 피리딘 0.164 ml 및 제조 3의 생성물 0.200 g을 첨가하였다. 20분동안 교반 상태를 유지하였다. 상기 반응 매질을 얼음-냉각된 염화 나트륨 용액에 부어 넣고, 이어서 염화 메틸렌로 추출하고 건조하였다. 그 생성물로 실리카 크로마토그래피를 수행하여 염화 메틸렌 메탄올 혼합물 (90-10)로 용출하였다. 생성물 76 mg을 얻고 이를 메탄올 4 ml에 넣었다. PTSA 22 mg을 첨가하여 30분동안 교반 상태를 유지시키고 이어서 감압 하에서 농축하였다. 그 생성물을 실리카 크로마토그래피로 정제하여 염화 메틸렌, 메탄올 혼합물 (95-5)로 용출하였다. 목적 생성물 30 mg을 얻었다.

상기에서와 같이 수행하여, 하기 생성물들을 얻었다.

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-[(5-메틸-이소티아졸-3-일)옥시]-아세트아미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-[[2'-에틸-[2,5'-비티아졸]-4-일)메톡시]-아세트아미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-옥시)-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-[(1-옥시도-2-피리디닐)메톡시]-아세트아미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2,2-디메틸-3-(2-메틸프로필)-시클로프로판카복사미드의 (트랜스)-(2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2,2-디메틸-3-에틸-시클로프로판카복사미드의 (1R-트랜스) (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-페녹시-아세트아미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-벤즈아미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-프로필-시클로프로판카복사미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-(메톡시메틸)-시클로프로판카복사미드의 트랜스-(2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- 2-(부톡시메틸)-N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-시클로프로판카복사미드의 트랜스-(2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-벤젠-아세트아미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-(1-히드록시-프로필)-시클로프로판카복사미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-[(페닐-메톡시)메틸]-시클로프로판카복사미드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-4-피리딘카복사미드 1-옥시드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- N-[7-[(6-테옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-3-피리딘카복사미드 1-옥시드의 (2-프로피닐옥시)-카밤산 3'-에스테르

- 2-프로페닐 7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O [[2-프로피닐옥시) 아미노]카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-카바메이트
- N [7-[(6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파. L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-5-티아졸카복사미드의 (2-프로피닐옥시)-카바산 3'-에스테르
- N-[7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[[2-프로피닐옥시)아미노]카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-알파-(히드록시메틸)-벤젠아세트아미드 (A 이성질체)
- N-[7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[[2-프로피닐옥시)아미노]카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-알파-(히드록시메틸)-벤젠아세트아미드 (B 이성질체)
- N-[7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-4-메틸-1-피페라진카복사미드
- N-[7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[[2-프로피닐옥시)아미노]카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-3-히드록시-2-페녹시-프로판아미드 (A 이성질체)
- 7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[[2-프로피닐옥시)아미노]카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-3-히드록시-2-페녹시-프로판아미드 (B 이성질체)
- N-[7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[[2-프로피닐옥시)아미노]카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-5-메틸-4-헥센아미드
- N-[7-[[6-데옥시-5-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[[2-프로피닐옥시)아미노]카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2,2,2-트리플루오로-아세트아미드

제조 4 : 6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-2,3-O-(1-메틸 에틸리덴)-L-릭소헥소피라노스

A 단계: [4S-[4-.알파.,5-.알파.(S*)]]-β,β-디에틸-2,2-디메틸-5-(히드록시메틸)-α-메톡시-1,3-디옥솔란-4-에탄올

THF 중 1 M 에틸 마그네슘 브로마이드 용액 400 ml을 테트라히드로푸란 (THF) 250 ml에 넣어 15분동안 교반시키고, 그 후 2-O-메틸-3,4-O-(1-메틸에틸리덴)-L-아라비논산의 .Delta.-락톤 25.2 g 및 THF 126 ml을 넣었다. 상기 반응 매질이 상온으로 돌아오는 동안 1시간 30분간 교반시켰다. 상기 반응 매질을 얼음-물 혼합물 (1:1) 480 g에 부어 넣고 15분동안 교반하였다. 수성상을 가만히 따라 내고 여기에 염화 나트륨 80 g을 첨가하였다. 수성상을 염화 메틸렌으로 재추출하였다. 유기상 (THF+ 염화 메틸렌)들을 합하여 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 그 후 진공 하의 50℃ 중탕기 내에서 증발 건조시켰다. 건조 후, 목적 생성물 32.9 g을 얻었다.

B 단계: 5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-2,3-O-(1-메틸에틸리덴)-L-릭손산의 .델타.-락톤

디메틸설폭사이드 (DMSO) 450 ml, 트리에틸아민 (TEA) 246 ml 및 A 단계에 따라 얻은 생성물 45.6 g을 염화 메틸렌 450 ml에 넣었다. 온도를 30℃ 이하로 유지하면서 피리딘 트리옥시드 황화물 착물 90 g을 나누어서 첨가하였다. 2시간 30분동안 교반 상태를 지속하였다. 그 후 에테르 500 ml을 넣고, 그 후 상기 반응 매질을 얼음+ 물 (1:1) 500 g에 부어 넣었다. 수성층을 가만히 따라낸 후 에테르 500 ml로 재추출하였다. 유기상들을 합하여 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 그 후 진공 하에서 증발 건조시켰다. 생성물 66 g이 얻어졌다. 에테르 250 ml로 재추출을 3회 수행하였고 물 150 ml로 세척하였다. 상기 유기상들을 다시 합하여, 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 그 후 진공에서 증발 건조시켰다. 목적 생성물 39 g을 얻었다.

C 단계: 6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-2,3-O-(1-메틸 에틸리덴)-L-릭소헥소피라노스

이전 단계의 생성물 39 g을 테트라히드로푸란 (THF) 390 ml에 넣었다. 상기 반응 매질을 0℃로 냉각시키고, 그 후 온도를 0℃로 유지하면서 톨루엔 중 1.5 M DIBAH 용액 120 ml을 첨가하였다. 온도가 상승하는 동안 1시간 30분간 교반하였다.

온도를 20℃ 이하로 유지하면서 1M 주석산 나트륨 및 칼륨 복염 수용액 500 ml을 상기 반응 매질에 부어 넣었다. 1시간동안 상온에서 교반시켰다. 수성층을 가만히 따라내고 염화 메틸렌으로 재추출하였다. 유기상들을 합하여 (THF+ 염화 메틸렌), 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 그후 증발 건조시켰다. 목적 생성물 38.46 g을 얻었다.

D 단계: 6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-L-릭소헥소피라노스

이전 단계의 생성물 67.7 g, 0.1 N 황산 183 ml을 물 183 ml에 넣었다. 상기 반응 매질을 2시간 30분동안 70℃로 가열하고, 그후 상온으로 되돌아오도록 하였다. 그후 탄산 바륨을 첨가하여 pH를 약 7 내지 8로 조정하였다. 상기 매질을 여과하고 그후 물 60 ml로 행구었다. 여과물을 45℃의 진공 하에서 농축하였다. 상기 잔여물을 아세트산 에틸 50 ml에 넣고 진공 하에서 증발 건조시켰다. 각 회마다 AcOEt 50 ml씩 사용하여 이를 3회 수행하였다. 얻은 오일은 염화 메틸렌 50 ml에 용해시켰다. 상기 반응 매질을 재여과하였다. 염화 메틸렌을 증발시킨 후, 생성물 55.87 g을 얻었다. 상기 생성물을 에테르 80 ml에 넣고 3시간동안 상온에서 교반시키고, 분리하고, 에테르 최소량으로 행구하고, 그후 45℃의 진공 오븐에서 건조시켰다. 목적 생성물 28.32 g을 얻었다. 녹는점 = 100℃.

실시예 8 : N-[7-[[6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[(5-메틸-1H-피롤-5-일)카보닐]-.알파.-L-릭소-헥소피라노실]옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-메틸-프로판아미드

A 단계: 6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-L-릭소헥소피라노스 시클릭 2,3-카보네이트

6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-L-릭소헥소피라노스 3.083 g 및 염화 메틸렌 50 ml의 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 1,1 카보닐디이미다졸 3.4 g 및 1,8-디아조-비스클로[5-4-O]-운데크-7-엔 0.168 ml을 첨가하고, 이어서 1M 인산 수소 나트륨 용액 30 ml을 부어 넣고 염화 메틸렌으로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 건조, 여과 및 농축하였다. 조질 목적 생성물 4.09 g을 얻어서 이를 하기 단계에서 사용하였다.

B 단계: 6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-L-릭소-헥소피라노시드 시클릭 2,3-카보네이트 및 1-(2,2,2-트리클로로에탄이미데이트)

탄산 세슘 78 mg, 염화 메틸렌 20 ml 및 A 단계의 생성물 3.97 g의 혼합물에 트리클로로아세트니트릴 3.05 g을 적가하였다. 16시간동안 상온에서 교반시키고 이어서 여과 및 농축하였다. 목적 생성물 5.29 g을 얻었다.

C 단계: 7-[(2,3-O-카보닐-6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-2-온

염화 메틸렌 90 ml, 4,7-디히드록시-8-메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-2-온 3.10 g 및 이전 단계의 생성물 4.7 g을 함유하는 혼합물에 보론 트리플루오라이드 에테레이트 [BF₃(OEt)₂] 0.13 ml을 넣고, 이어서 여과 및 농축하였다. 생성물 7.05 g을 얻어 이를 실리카 플래쉬 (FLASH) 크로마토그래피로 정제하여 염화 메틸렌 이소프로판올 혼합물 (95-5)로 용출하였다. 그 생성물을 에테르로부터 결정화하고, 이어서 분리시키고 감압 하에서 건조하였다. 이러한 방식으로 목적 생성물 2.32 g을 얻었다.

D 단계: 3-아미노-7-[(2,3-O-카보닐-6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

C 단계의 생성물 2.32 g, 에탄올 200 ml 및 탄소 상의 10% 팔라듐 232 mg의 혼합물을 수소 압력 하 (약 1400 mbar)에 2 시간동안 정치하였다. 상기 반응 매질을 여과하고, 에탄올 염화 메틸렌 혼합물로 세척하고 감압하에서 회전 증발기로 농축하였다. 생성물 1.54 g을 얻었다.

E 단계: N-[7-[(2,3-O-카보닐-6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-메틸-프로판아미드

피리딘 0.55 ml 및 염화 이소부틸 0.4 ml을 이전 단계의 생성물 1.5 g 및 염화 메틸렌 30 ml의 혼합물에 적가하였다. 상기 반응 매질을 1시간동안 교반 상태로 유지하고 그후 1 M 인산 수소 나트륨 20 ml에 부어 넣고, 이어서 염화 메틸렌으로 추출하였다. 유기상을 세척, 건조, 여과 및 농축하였다. 목적 생성물 1.8 g을 얻었다.

F 단계: N-[7-[(6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-메틸-프로판아미드

이전 단계의 생성물 303 mg, 메탄올 5 ml 및 0.5 N 수산화 나트륨 수용액 1.4 ml을 함유하는 용액을 2시간동안 교반하였다. 1 M 인산 수소 나트륨 수용액 50 ml을 부어 넣고, 이어서 염화 메틸렌으로 추출하고, 물로 세척하고, 건조, 여과 및 농축하였다. 목적 생성물 270 mg을 얻었다.

G 단계: N-[7-[[6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-3-O-[(5-메틸-1H-피롤-5-일)카보닐)-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-메틸-프로판아미드

이전 단계의 생성물 260 mg, 디메틸포름아미드 4 ml, (1,8-디아자-비시클로[5.4.0]-운데크-7-엔) 0.168 ml 및 2-2-2-트리클로로에틸 5-메틸 2-피롤카복실레이트 152 mg을 4시간동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 매질을 1 M 인산 수소 나트륨 수용액 20 ml에 부어 넣고, 이어서 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기상을 합하여, 건조, 여과 및 농축하였다. 조질 목적 생성물 260 mg을 얻으면 실리카 크로마토그래피로 정제하여 염화 메틸렌 메탄올 혼합물 (95-5)로 용출하였다. 이 생성물 110 mg을 얻으면 1,8-디아자-비시클로[5.4.0]-운데크-7-엔 27 μ l 및 염화 메틸렌 3 ml을 첨가하였다. 1시간 동안 상온에서 교반시키고, 이어서 1 M 인산 수소 나트륨 수용액 3 ml을 부어 넣었다. 염화 메틸렌으로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고, 합하여 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축하였다. 목적 생성물 100 mg을 얻었다.

녹는점 = 140 내지 142°C

실시예 9 : N-[7-[(6-데옥시-5-C-에틸-6-C-메틸-4-O-메틸-.알파.-L-릭소-헥소피라노실)-옥시]-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-메틸-프로판아미드의 (2-프로피닐옥시)-카복산 3'-에스테르

이전 실시예의 마지막 단계에서 제조한 생성물 303 mg, 피리딘 3 ml, 과염소산 리튬 60 mg 및 O-프로파길 히드록실아민 염산염 610 mg을 50시간동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 매질을 3일동안 냉동실에 보관하고, 다시 4시간동안 교반하고, 그후 물 10 ml에 부어 넣고 이어서 염화 메틸렌으로 추출하였다. 유기상을 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 생성물 420 mg을 얻으면 실리카 크로마토그래피로 정제하였다 (용출액은 염화 메틸렌-메탄올 (95-5)). 3/2 위치이성질체 생성물을 75-25 혼합물로 얻었다.

제조 5 : [7R-(7.알파.,8.베타.,9.베타.,10.알파.)]-4-히드록시)-7-[[10-메톡시-8-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-9-[(트리에틸실릴)-옥시]-6-옥사스피로[4,5]데칸-7-일)옥시]-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

A 단계: [4S-[4.알파.,5.알파.(S*)]]-2,2-디메틸-5-[(1-히드록시클로펜틸)메톡시메틸]-1,3-디옥솔란-4-메탄올

마그네슘 43 g, THF 100 ml 및 요오드 결정을 함유하는 혼합물에 디브로모부탄 용액 20 ml (THF 200 ml 중 디브로모부탄 106 ml)을 넣었다. 상기 반응 혼합물을 초음파 처리하였다. THF 1.7l를 첨가하였다. 디브로화 용액의 잔여물을 첨가하였다. 2시간 30분동안 교반 상태를 유지하였다. 2-O-메틸-3,4-O-(1-메틸에틸리덴)-L-아라빈산의 델타-락톤 80.37 g 및 THF 1l를 함유하는 용액을 17°C에서 첨가하였다. 4.5 시간동안 상온에서 교반시켰다. 상기 반응 매질을 0°C로 냉각시키고 염화 암모늄 포화 용액을 첨가하였다. 유기상을 가만히 따라 내어 수거하고 20% 헵탄을 함유하는 아세트산 에틸 용액으로 추출하고, 이어서 세척, 건조 및 증발 건조시켰다. 목적 생성물 111.85 g을 얻었다.

B 단계: [3'aS-(3'a.알파.,7'.알파,7'a.베타.)]-7'-메톡시-디히드로-스피로[시클로펜탄-1,6'-[6H]-1,3-디옥솔로[4,5-c]피란]-4'(3aH)-온

A 단계의 생성물 111 g 및 염화 메틸렌 1l, DMSO 1l, 트리에틸아민 0.607l의 혼합물을 함유하는 용액에 PySO₃ 221 g을 첨가하였다. 2시간동안 상온에서 교반시켰다.

상기 반응 매질을 인산 수소 나트륨 수용액에 부어 넣고, 아세트산 에틸, 헵탄 혼합물 (1-1)로 추출하고, 건조, 여과 및 증발 건조하였다. 목적 생성물 57.7 g을 얻었다.

C 단계: [8R-(8.알파.,9.알파,10.베타.)]-10-메톡시-6-옥사스피로[4,5]데칸-7,8,9-트리올

-5℃에서 이전 단계의 생성물 56 g 및 THF 300 ml을 함유하는 용액에 톨루엔 중 1.5 M 수소화 디부틸알루미늄 용액 157 ml을 첨가하였다. -3℃에서 1시간동안 교반시켰다. 1 M 주석산 나트륨 및 칼륨 복염 용액 1ℓ를 첨가하였다. 15분동안 상온에서 교반시켰다. 상기 반응 매질을 아세트산 에틸-헵탄 혼합물 1-1로 추출하고, 물로 세척한 후 염수로 세척하고 건조 및 증발 건조하였다. 얻어진 잔여물을 70℃에서 0.1 N 황산 용액 150 ml 및 물 150 ml의 존재 하에서 2.5 시간동안 교반하였다. 상기 반응 매질을 상온으로 냉각시키고 이어서 여과 및 증발 건조하였다. 목적 생성물 49 g을 얻었다.

D 단계: [7R-(7.알파.,8.베타.,9.베타.,10.알파.)]-7-[(8,9-디히드록시-10-메톡시-6-옥사스피로[4,5]-데칸-7-일)옥시]-4-(디페닐메톡시)-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

제조 3의 생성물 49 g, 제조 6에서 지시한대로 제조한 4-(디페닐메톡시)-7-히드록시-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온 73 g 및 트리페닐포스핀 59 g의 혼합물에 DIAD 45.30 g을 0℃에서 적가하였다. 1.5 시간동안 상온에서 교반시켰다. 트리페닐포스핀 및 DIAD 1당량을 0℃에서 첨가하였다. 상기 용매를 증발시키고 이어서 에테르에 넣고 목적 생성물을 얻었다.

E 단계: [7R-(7.알파.,8.베타.,9.베타.,10.알파.)]-4-(디페닐-메톡시)-7-[[8-히드록시-10-메톡시-9-[(트리에틸실릴)옥시]-6-옥사스피로[4,5]-데칸-7-일)옥시]-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

이전 단계의 생성물 48 g 및 염화 메틸렌 400 ml을 함유하는 용액에 염화 트리에틸실란 15.21 g을 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응 매질을 1 시간동안 0℃에서 교반하였고, 1 M 인산 수소 나트륨 용액으로 세척하고, 물로 행구고 건조하였다. 얻어진 생성물로 실리카 크로마토그래피를 수행하여 염화 메틸렌 아세톤 혼합물 (99-1)로 용출하고 그후 톨루엔 터부틸메틸에테르 혼합물로 용출하였다. 목적 생성물 28.37 g을 얻었다.

F 단계: [7R-(7.알파.,8.베타.,9.베타.,10.알파.)]-4-(디페닐-메톡시)-7-[[10-메톡시-8-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-9-[(트리에틸실릴)옥시]-6-옥사스피로[4,5]-데칸-7-일)옥시]-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

이전 단계의 생성물 28.1 g 및 디클로로메탄 250 ml을 함유하는 용액에 2,3-디히드로피란 7.57 ml 및 파라톨루엔 설펜산 400 mg을 첨가하였다. 1 시간동안 상온에서 교반시켰다. 중탄산 나트륨을 첨가하여 상기 반응 매질을 20분간 상온에서 교반하고 물로 세척하였다. 유기상을 황산 나트륨으로 건조시켰다. 얻어진 생성물로 실리카 크로마토그래피를 수행하여 헵탄-아세트산 에틸 혼합물 (4-1)로 용출하였다. 목적 생성물 16.81 g을 얻었다.

G 단계: [7R-(7.알파.,8.베타.,9.베타.,10.알파.)]-4-히드록시-7-[[10-메톡시-8-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-9-[(트리에틸실릴)옥시]-6-옥사스피로[4,5]-데칸-7-일)옥시]-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

이전 단계의 생성물 16.19 g, THF 150 ml 용액을 수소 환경에서 탄소 상의 팔라듐 810 mg의 존재 하에 교반하였다. 여과 후, 목적 생성물 15.1 g을 얻었다.

제조 6 : 4-(디페닐메톡시)-7-히드록시-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

A 단계: 4-(디페닐메톡시)-8-메틸-7-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-2H-1-벤조피란-2-온

4-히드록시-8-메틸-7-(테트라히드로-2H-피란-2-일)-2H-1-벤조피란-2-온 55 g을 40℃로 가열된 무수 디메틸포름아미드 250 ml에 넣고 DMF 250 ml 중 디페닐디아조메탄 58.3 g 용액을 적가하였다. 3시간에 걸쳐 첨가하는 동안 온도는 40℃로 유지하였다. 디페닐디아조메탄 3 g의 일부를 다시 첨가하고 1시간동안 40℃에서 교반하였다. 반응 매질을 황산 에테르 2ℓ에 부어 넣었다. 유기 용액을 중탄산 나트륨 수용액, 탄산염 (0.1 M) 용액, 물 및 염수로 세척하고 이어서 증발 건조시켰다. 잔여물을 이소프로필 에테르-헵산 혼합물 (1-2) 중에서 교반하고 이어서 분리하였다. 불용성 성분을 건조하였다. 목적 생성물 20.5 g을 얻었다.

TLC CH₂Cl₂-AcOET 59565°. R_f = 0.44.

B 단계: 4-(디페닐메톡시)-7-히드록시-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온

A 단계의 생성물 20 g, 디클로로메탄 100 ml 및 메탄올 100 ml의 혼합물을 함유하는 용액에 메탄올 중 0.9 M 염산 용액 35 ml을 첨가하였다. 2시간동안 상온에서 교반시키고 용매를 증발시켰다. 0℃로 냉각시킨 순수한 에탄올에 잔여물을 분산시켰다. 불용성 성분을 분리하고 얼음-냉각된 알코올로 행구고 그후 황산 에테르로 행켰다. 건조 후, 생성물을 15.53 g을 수득하여 에테르 중에 분산시키고, 분리 및 건조시켰다. 목적 생성물 14.54 g을 얻었다.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm)

δ 2.31 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, $J = \text{ } \text{Hz}$), 7.75 (d, 1H, $J = \text{ } \text{Hz}$), 6.99 내지 7.10 (m, $\text{ } \text{H}$), 7.30 내지 7.42 (m, $\text{ } \text{H}$).

실시예 10 : 8-히드록시-7-[4-히드록시-8-메틸-2-옥소-3-(벤조일아미노)-2H-1-벤조피란-7-일]-10-메톡시-6-옥사스피로[4,5]데칸-9-일의 [7R-(7.α.,8.β,9.β,10.α)]-(2-프로피닐옥시)-카바메이트

A 단계: [7R-(7.α.,8.β,9.β,10.α)]-4-히드록시-7-[[10-메톡시-9-[(트리에틸실릴)옥시]-6-옥사스피로[4,5]데칸-7-일]옥시]-8-메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-2-온

0℃로 냉각시킨 염산 수용액 (27 ml)에 아닐린 (1.44 ml)을 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 5분동안 교반시켰다. 그후 아질산 나트륨 수용액 (물 10 ml 중 1.18 g 용액)을 적가하였다. 20분동안 0℃에서 교반시킨 후, 아세트산 나트륨 (8.41 g)을 첨가하고 추가로 10분동안 교반시켰다. 그후 에탄올 (30 ml)을 첨가하였다. 0℃ 상태에서 THF 30 ml 중 제조 5의 [7R-(7.α.,8.β,9.β,10.α)]-4-히드록시-7-[[10-메톡시-8-[(테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시]-9-[(트리에틸실릴)옥시]-6-옥사스피로[4,5]데칸-7-일]옥시]-8-메틸-2H-1-벤조피란-2-온의 용액 13.15 mmole을 적가하였다. 이 혼합물을 40분동안 0℃에서 교반하였다. 상기 반응 용액을 인산 이수소 나트륨 수용액 (1M: 100 ml)에 부어 넣었다. AcOEt-헵탄 혼합물 (1:1)로 추출하였다. 유기 용액을 물로 세척하고 그후 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과 및 농축 건조하였다. 이러한 방식으로 목적 생성물을 수득하였다.

B 단계: [7R-(7.α.,8.β,9.β,10.α)]-7-[(8,9-디히드로-10-메톡시-6-옥사스피로[4,5]데칸-7-일)옥시]-4-히드록시-8-메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-2-온

테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (THF 중 1M; 20 ml)을 0℃로 냉각시킨 무수 테트라히드로푸란 중 이전 단계의 생성물 용액 (170 ml)에 적가하였다. 온도가 상승하도록 하고 1시간동안 상온에서 교반하였다. 다시 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (THF 중 1M; 20 ml)을 첨가하고 추가로 한시간동안 교반하였다. 반응 용액을 인산 이수소 나트륨 수용액 (100 ml)에 부어 넣었다. AcOEt-헵탄 혼합물 (80-20)로 추출하였다. 유기 용액을 물로 세척하고 그후 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축 건조하였다. 조질 생성물 9 g을 수득하면 크로마토그래피로 정제하여 디클로로메탄-아세톤 혼합물 (94:6)로 용출하였다.

C 단계: [3'aR-(3'a.α.,4'a.,7'a.,7'a.α.)]-4'-[[4-디히드로-8-메틸-3-(페닐아조)-2H-1-벤조피란-7-일]옥시]-7'-메톡시-테트라히드로-스피로[시클로펜탄-1,6'[6H-1,3]디옥솔로[4,5-c]피란]-2'-온

무수 테트라히드로푸란 (30 ml) 중 B 단계의 생성물 (2.42 g) 및 카보닐디이미다졸 (1.6 g)의 혼합물을 가열하고 환류시켰다. 45분 후, 상기 냉각된 반응 혼합물을 황산 수소 나트륨 수용액 (10% 용액: 20 ml)에 부어 넣고, 그후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조시키고 이어서 여과 및 증발 건조하였다. 실리카 크로마토그래피를 통해 디클로로메탄-아세톤 혼합물 (95-5)로 용출시켜 잔여물을 정제하였다. 목적 생성물 2.35 g을 수득하였다.

D 단계: [3'aR-(3'a.α.,4'a.,7'a.,7'a.α.)]-4'-[[3-아미노-4-히드록시-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-7-일]옥시]-7'-메톡시-테트라히드로-스피로[시클로펜탄-1,6'[6H-1,3]디옥솔로[4,5-c]피란]-2'-온

테트라히드로푸란 중 이전 단계의 생성물 용액 (30 ml)을 상온의 수소 환경에서 Pd/C (0.250 G: 10%) 존재 하에 격렬하게 교반시켰다. 40분 후, 상기 반응은 완결되었다. 상기 촉매를 여과시켜 제거하고 이어서 증발 건조하였다. 잔여물을 에테르-펜탄 혼합물 중에서 초음파 처리하여 응결시키고 그후 여과로 분리하였다. 건조 후, 목적 생성물 1.85 g을 회수하였다.

E 단계: [3'aR-(3'a.α.,4'a.,7'a.,7'a.α.)]-N-[4-히드록시-7-[(7'-메톡시-2'-옥소-테트라히드로-스피로[시클로펜탄-1,6'[6H-1,3]디옥솔로[4,5-c]피란]-4'-일)옥시]-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-벤즈아미드

0℃로 냉각시킨 디클로로메탄 중 이전 단계의 생성물 현탁액 (5 ml)에 트리에틸아민 (177 μ l)를 적가하였다. 염화 벤조일 134 μ l를 주사기로 첨가하였다. 상기 반응 용액을 1시간동안 0℃에서 교반하였다. 트리에틸아민 (18 μ l) 및 염화 벤조일 (13 μ l)를 다시 첨가하고 상기 반응 혼합물을 추가로 한시간동안 0℃에서 교반하였다. 상기 반응 용액을 인산 이수소 나트륨 수용액 (1 M: 100 ml)에 부어 넣었다. AcOEt-헵탄 혼합물 (80:20)으로 추출하였다. 유기 용액을 물로 세척하고 그후 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축 건조시켰다. 크로마토그래피를 통해 헵탄-아세트산 에틸 혼합물 (2:1)로 용출하여 잔여물을 정제하였다. 목적 생성물 420 mg을 얻었다.

F 단계: 8-히드록시-7-[4-히드록시-8-메틸-2-옥소-3-(벤조일아미노)-2H-1-벤조피란-7-일]-10-메톡시-6-옥사스피로[4,5]데칸-9-일의 [7R-(7.α,8.β,9β,10.α)]-(2-프로피닐옥시)-카바메이트

O-프로파길히드록시아민 (822 mg) 및 과염소산 리튬 (82 mg)을 피리딘 중 이전 단계의 생성물 용액 (가성 칼륨으로 건조; 4ml)에 연속적으로 첨가하였다. 상기 반응 매질을 2.5일 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 용액을 황산 수소 나트륨 수용액 (10%: 100 ml)에 부어 넣었다. AcOEt-헵탄 혼합물 (80-20)으로 추출하였다. 유기 용액을 물로 세척하고 그후 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과 및 농축 건조하였다. 조질 목적 생성물 497 mg을 얻으면 실리카 크로마토그래피를 수행하여 디클로로메탄-메탄올 혼합물 (94:6)로 용출하였다. 목적 생성물 263 mg을 얻었다.

실시예 11 : 7-[4-히드록시-8-메틸-3-[(2-메틸-1-옥소-프로필)아미노]-2-옥소-2H-1-벤조피란-7-일]-10-메톡시-6-옥사스피로[4,5]데칸-9-일의 [7R-(7.α,8β,9β,10.α)]-(2-프로피닐옥시)-카바메이트

A 단계: [3'aR-(3'a.α,4'a.,7'a.,7'a.α)]-N-[4-히드록시-7-[(7'-메톡시-2'-옥소-테트라히드로-스피로[시클로펜탄-1,6'[6H-1,3]디옥솔로[4,5-c]피란]-4'-일)옥시]-8-메틸-2-옥소-2H-1-벤조피란-3-일]-2-메틸-프로판아미드

[3'aR-(3'a.α,4'a.,7'a.,7'a.α)]-4'-[[4-히드록시-8-메틸-3-페닐아조)-2-옥소-2H-1-벤조피란-7-일]옥시]-7'-메톡시-테트라히드로-스피로[시클로펜탄-1,6'[6H-1,3]디옥솔로-[4,5-c]피란]-2'-온으로 지칭되는, 이전 실시예의 C 단계의 생성물 810 mg 용액을 H₂ 환경 하의 탄소 상 팔라듐 존재 하에서 2시간동안 수소화 반응시켜 해당 3-아미노 생성물을 얻었다. 상기 반응 매질을 여과하고, THF로 세척하고 용매를 증발시켰다. 0℃에서 염화 메틸렌 10 ml, 트리에틸아민 240 μ l를 첨가한 후 염화 이소프로필산 165 μ l를 첨가하였다. 1시간동안 염화 메틸렌으로 희석시키면서 0℃에서 교반하고, 이어서 인산 수소 나트륨으로 세척하고 실리카 크로마토그래피에서 헥산/아세트산 에틸 혼합물 (2-1)로 용출하여 목적 생성물 680 mg을 얻었다.

B 단계: 7-[4-히드록시-8-메틸-3-[(2-메틸-1-옥소-프로필)아미노]-2-옥소-2H-1-벤조피란-7-일]-10-메톡시-6-옥사스피로[4,5]데칸-9-일의 [7R-(7.α,8β,9β,10.α)]-(2-프로피닐옥시)-카바메이트

이전 단계의 생성물 680 mg, o-프로파길 히드록실아민 1.4 g 및 과염소산 리튬 139 mg과 피리딘 6 ml을 함유하는 용액을 상온에서 2.5일 동안 교반하였다. 상기 반응 용액을 10% 황산 수소 나트륨 수용액에 부어 넣고 헥산 아세트산 에틸 혼합물 1-1로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 용매를 증발시켰다. 그 생성물로 실리카 크로마토그래피를 수행하고 염화 메틸렌/아세트산 에틸/아세트산 혼합물 (80-20-1)로 용출하여 목적 생성물 310 mg을 얻었다.

제약학적 조성물에 대한 실시예

실시예 10의 생성물 150 mg

부형제 적당량 / 총 1 g

상기 부형제의 세목: 전분, 활석, 스테아르산 마그네슘

실시예 11의 생성물 150 mg

부형제 적당량 / 총 1g

상기 부형제의 세목: 전분, 활석, 스테아르산 마그네슘

을 포함하는 정제를 제조하였다.

또한 염형성 생성물로부터 주사용 용액을 제조하였다.

본 발명의 생성물에 대한 약리학적 연구

A- 액체 매질 중에 희석하는 방법

일련의 시험관을 준비하여 무균 영양 매질을 동등한 양으로 배분하였다. 각 시험관에 연구 대상 물질의 양을 늘려가면서 배분하고, 그후 각 시험관에 세균 균주를 접종하였다. 24시간동안 37℃의 오븐에서 인큐베이션한 후, 투광도로 증식 저해도를 측정하여 미생물/cm³으로 표현되는 최소 저해 농도 (M.I.C)를 결정하였다.

시험관내 활성

단위 $\mu\text{g/ml}$ 의 MIC를 하기 균주에 대해 나타내었다.

		실시예 10	실시예 11
황색 포도상구균 (Staph. aureus)	011HT18	≤ 0.04	≤ 0.04
표피 포도상구균 (Staph. epidermidis)	0126042	≤ 0.04	≤ 0.04
코아굴라제 음성 포도상구균 (Staph. Coag. Negative)	012HT5	0.08	0.15
화농성 연쇄상구균 (Strepto. pyogene)	02A1UC1	0.16	0.08
폐렴 연쇄상구균 (Strepto pneumoniae)	030B12	≤ 0.04	≤ 0.04
분변 장구균 (Entero faecium)	02D31P2	0.63	0.32
대변 장구균 (Entero faecalis)	02D2UC5	1.2	0.63

상기 실시예에서의 생성물, 특히 실시예 10 및 11의 생성물이 탁월한 활성을 보유하였다.

B - 자이라제 B의 저해

상기 생성물들은 자이라제 B의 저해제이다. DNA 수퍼코일링을 50% 저해하는 투여량이 $5 \mu\text{g/ml}$ 보다 낮았다.