(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 491/18

(45) 공고일자 2001년09월17일
(11) 등록번호 10-0292311
(24) 등록일자 2001년03월22일

(21) 출원번호 10-1993-0007766
(22) 출원일자 1993년05월06일

(65) 공개번호 특0000-0000000
(43) 공개일자 0000년00월00일

(30) 우선권주장 9209815.1 1992년05월07일 영국(GB)
9304927.8 1993년03월10일 영국(GB)

(73) 특허권자 노바티스 아게
더블류. 하링, 지. 보이롤
스위스 4058 바젤 슈바르츠발달레 215

(72) 발명자 카알바우만
오스트리아빈1110짐메링거하우프트스트라세36/2/29

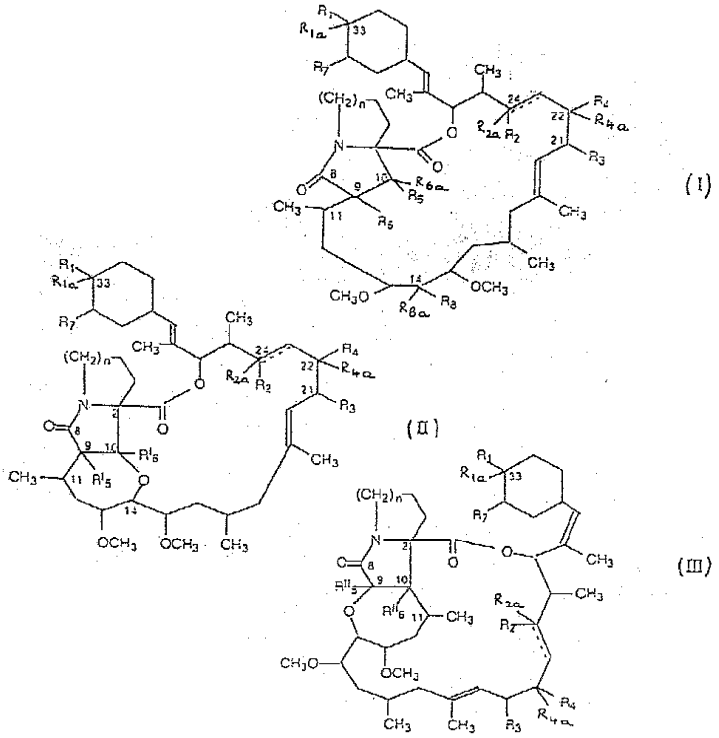
(74) 대리인 김영
김창세
장성구

심사관 : 백경업

(54) 헤테로원자-함유트리사이클릭화합물

요약

본 발명은 하기 일반식(I) 내지 (III)의 화합물에 관한 것이다:



상기식들에서,

치환체들은 특허청구범위 제 1 항에서 정의한 바와 같다.

상기 화합물들은 각종 방법, 예를 들어 아실화, 환원, 알킬화등에 의해 제조할 수 있다. 상기 화합물들은 약제, 특히 면역 억제제, 증식 방지제 및 소염제로 사용하기에 적합하다.

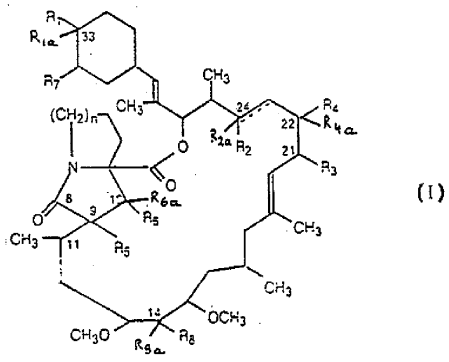
명세서

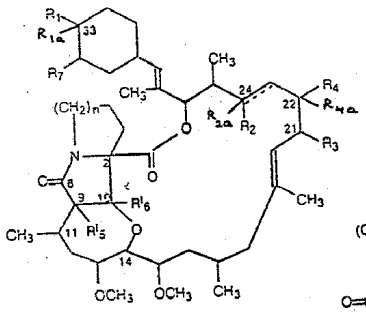
[발명의 명칭]

헤테로원자-함유 트리사이클릭 화합물

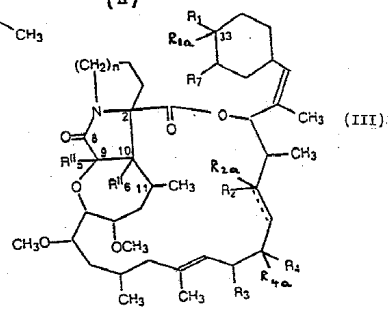
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 마크로라이드 분야에 관한 것이다. 본 발명은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 일반식(I) 내지 (III)의 화합물들(이후부터는 간단하게 본 발명의 화합물로 칭한다)에 관한 것이다:





(II)



(III)

상기식들에서,

기호----는 단일 결합을 나타내거나 또는 R_{2a} 가 존재하지 않을 때는 이중 결합을 나타내고;

R_1 은 임의로 보호된 하이드록시 그룹이고 R_{1a} 는 수소를 나타내거나 ; 또는 R_1 및 R_{1a} 는 함께 옥소를 나타내고;

R_2 는 임의로 보호된 하이드록시 그룹을 나타내거나 또는 R_4 와 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고, R_{2a} 는 수소를 나타내거나 또는 존재하지 않고, 기호----가 단일결합일때, R_2 는 또한 R_{2a} 와 함께 옥소를 나타내고;

R_3 는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 알릴을 나타내고;

R_4 는 임의로 보호된 하이드록시를 나타내거나 또는 R_2 와 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고, R_{4a} 는 수소를 나타내거나, 또는 R_4 는 R_{4a} 와 함께 옥소를 나타내고;

R_5 는 알콕시카보닐옥시, 할로겐, 임의로 보호된 하이드록시, 저급알콕시, 아실옥시 또는 -OC(=X)N(R_{10})R_{11} 그룹을 나타내거나, 또는 R_5 는 R_{6a} 와 함께 R_{6a} 를 갖는 탄소원자에 질소원자와 함께 결합하여 -OC(=X)N(R'_{10})- 그룹을 형성하고, 이때 X 는 산소 또는 황을 나타내고, R_{10} 과 R_{11} 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬을 나타내거나 또는 질소원자와 함께 질소 또는 산소와 같은 제 2헤테로 원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, R'_{10} 은 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_5 는 R_{8a} 와 함께 옥시를 나타내고, 이때 R_8 은 하이드록시를 나타내고;

R_6 은 하이드록시를 나타내고, R_{6a} 는 수소를 나타내거나 또는 R_5 와 함께 상기 정의한 바와 같은 -OC(=X)N(R'_{10})- 그룹을 형성하거나, 또는 R_6 및 R_{6a} 는 함께 옥소를 나타내고;

R'_5 는 임의로 보호된 하이드록시, 저급 알콕시 또는 아실옥시를 나타내고, R'_6 은 하이드록시를 나타내거나, 또는 R'_5 및 R'_6 은 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고;

R''_5 는 하이드록시 또는 저급 알콕시를 나타내고, R''_6 은 하이드록시를 나타내거나, 또는 R''_5 및 R''_6 은 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고;

R_7 은 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고;

R_8 은 임의로 보호된 하이드록시 그룹, 아실옥시, 이미다졸릴 카보닐옥시 또는 알콕시카보닐옥시를 나타내고, R_{8a} 는 수소를 나타내거나, 또는 R_8 은 하이드록시를 나타내고, R_{8a} 는 R_5 와 함께 옥시를 나타내거나, 또는 R_8 은 R_{8a} 와 함께 옥소를 나타내고;

n 은 1 또는 2를 나타낸다.

R_1 및 R_2 는 바람직하게 임의로 보호된 하이드록시이다. R_3 는 바람직하게 에틸 또는 알릴, 특히 에틸이다. R_4 는 바람직하게 R_{4a} 와 함께 옥소이다. R_5 는 바람직하게 하이드록시 또는 R_{8a} 와 함께 옥시를 나타낸다. R'_5 및 R''_5 는 바람직하게 하이드록시이다. R_8 은 바람직하게 하이드록시 또는 옥소이다. R_6 은 바람직하게 R_{6a} 와 함께 옥소이다. R_7 은 바람직하게 메톡시이다. 기호 ---는 바람직하게 단일 결합을 나타낸다. n은 바람직하게 2이다. X는 바람직하게 산소이다. R_{10} 및 R_{11} 은 바람직하게 수소 또는 메틸 또는 질소원자와 함께 1-이미다졸릴이고, 특히 메틸이다. R'_{10} 은 바람직하게 수소 또는 메틸이다.

아실 및 아실옥시는 바람직하게 각각, 탄소수 2 내지 5 의 알킬카보닐 또는 알킬카보닐옥시, 바람직하게 아세틸(옥시) 또는 포르밀(옥시) 또는 벤조일(옥시)이다. 바람직하게 할로겐은 염소 또는 브롬이고, 특히 염소이다. 저급 알킬 및 저급 알콕시는 바람직하게 탄소수 1 내지 4를 가지며, 특히 각각 메틸 및 메톡시이다. 보호된 하이드록시는 바람직하게 통상적인 하이드록시-보호그룹에 의해 보호된 하이드록시이고, 바람직하게 3 급-부톡시카보닐 또는 트리알킬실릴, 특히 3급-부틸디메틸실릴에 의해 보호된 하이드록시이다. 알콕시카보닐옥시는 바람직하게 탄소수 2 내지 5를 가지며, 특히 메톡시카보닐옥시이다.

유리 형태의 본 발명의 화합물을 통상적인 방식으로 염 형태(존재한다면), 예를 들어 산 부가염 형태로 전환시킬 수 있으며 이를 반대로 행할 수도 있다.

본 발명의 화합물의 종속그룹(화합물 I_{p1})은 상기 정의한 바와 같은 일반식 (I) 내지 (III)의 화합물이나,

단 R_2 및 R_4 는 함께 -OC(=O)O- 그룹이외의 것이고;

R_4 는 보호된 하이드록시 이외의 것이고;

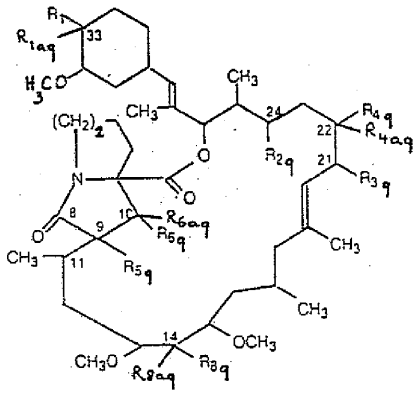
R_5 는 알콕시카보닐옥시, 할로겐, 보호된 하이드록시, 상기 정의된 바와 같은 $-OC(=X)N(R_{10})R_{11}$ 그룹 또는 R_{6a} 와 함께 상기 정의된 바와 같은 $-OC(=X)N(R'_{10})-$ 그룹이외의 것이고;

R'_5 는 보호된 하이드록시 이외의 것이고;

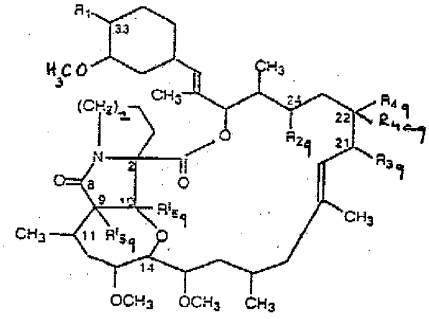
R_8 은 보호된 하이드록시 또는 전체 탄소수가 2보다 큰 알콕시카보닐옥시 이외의 것이다.

본 발명의 화합물의 추가의 종속그룹(화합물 I_{p2})은 상기 정의한 바와 같은 일반식(I) 내지 (III)의 화합물이나, 단 R_4, R_5 및 R'_5 는 보호된 하이드록시이외의 것이고, R_8 은 전체 탄소수가 2보다 큰 알콕시카보닐옥시 이외의 것이다.

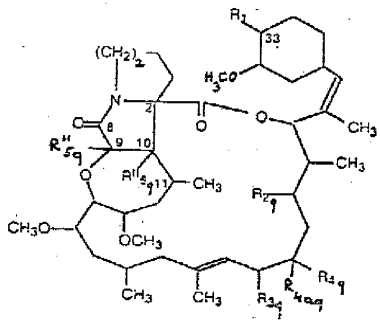
본 발명의 화합물의 추가 그룹은 유리 형태 또는 염 형태의 하기 일반식(Iq) 내지 (IIIq)의 화합물들이다:



(Iq)



(IIq)



(IIIq)

상기식들에서,

R_{1q} 는 3 급-부틸디메틸실릴 또는 메틸설포닐에 의해 임의로 보호된 하이드록시를 나타내고 R_{1aq} 는 수소를 나타내거나, 또는 R_{1q} 및 R_{1aq} 는 함께 옥소를 나타내고;

R_{2q} 는 3 급-부틸디메틸실릴에 의해 임의로 보호된 하이드록시를 나타내거나 또는 R_{4q} 와 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고;

R_{3q} 는 에틸 또는 알릴을 나타내고;

R_{4q} 는 3 급-부틸디메틸실릴에 의해 임의로 보호된 하이드록시를 나타내거나 또는 R_{2q} 와 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고, R_{4aq} 는 수소를 나타내거나; 또는 R4q 는 R_{4aq} 와 함께 옥소를 나타내고;

R_{5q} 는 메톡시카보닐옥시; 염소; 3 급-부틸디메틸실릴, 3 급-부톡시카보닐 또는 메틸설포닐에 의해 임의로 보호된 하이드록시; 메톡시; 포르밀옥시, 아세톡시 또는 벤조일옥시; 또는 -OC(=O)N(R_{10q})R_{11q} (여기에서 R_{10q} 및 R_{11q} 는 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내거나 또는 질소원자와 함께 4-모르폴리닐을 형성한다) 그룹을 나타내거나; 또는 R_{5q} 는 R_{6aq} 와 함께 -OC(=X)N(R'_{10q})-(여기에서 X는 상기 정의한 바와 같고 R'_{10q} 는 수소 또는 메틸이다)그룹을 형성하거나, 또는 R_{5q} 는 R_{8aq} 와 함께 옥시를 나타내고, 이때 R_{8q} 는 하이드록시를 나타내고;

R_{6q} 는 하이드록시를 나타내고, R_{6aq} 는 수소를 나타내거나 또는 R_{5q} 와 함께 상기 정의한 바와 같은 -OC(=X)N(R'_{10q})-그룹을 형성하거나, 또는 R_{6q} 및 R_{6aq} 는 함께 옥소를 나타내고;

R'_{5q} 는 벤조일 또는 아세틸에 의해 임의로 보호된 하이드록시를 나타내고, R'_{6q} 는 하이드록시를 나타내거나, 또는 R'_{5q} 및 R'_{6q} 는 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고;

R''_{5q} 는 하이드록시 또는 메톡시를 나타내고, R''_{6q} 는 하이드록시를 나타내거나, 또는 R''_{5q} 및 R''_{6q} 는 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고;

R_{8q} 는 3 급-부틸디메틸실릴 또는 메틸설포닐에 의해 임의로 보호된 하이드록시; 아세톡시 또는 벤조일옥시; 또는 1-이미다졸릴카보닐옥시를 나타내고, R_{8aq} 는 수소를 나타내거나; 또는 R_{8q} 는 하이드록시를 나타내고, R_{8aq} 는 R_{8q} 와 함께 옥시를 나타내거나; 또는 R_{8q} 는 R_{8aq} 와 함께 옥소를 나타낸다. 일반식(Iq) 내지 (IIIq) 화합물의 바람직한 입체화학적 배위는 하기 일반식 (Is) 내지 (Vs)에 나타낸 바와 같다.

본 발명은 또한

a) 하기 일반식 (Ia) 내지 (IIIa)의 화합물(여기서, 치환기는 상기한 바와 같다)을 제조하기 위해서, 하기 일반식(IV)의 화합물(치환기는 상기한 바와 같다)을 임의로 상전이 촉매의 존재하에서 적합한 염기, 또는 유기 또는 무기염과 반응시키거나, 또는

b) 하기 일반식 (Ia) 또는 (IIa)의 화합물을 제조하기 위해서, 하기 일반식 (V)의 화합물 (여기서, R_9 는 알킬이고, 다른 치환기는 상기한 바와 같다)을 임의로 상 전이 촉매의 존재하에서 적합한 염기, 또는 유기 또는 무기염과 반응시키거나,또는

c) R_2 및 R_4 및/또는 R'_5 및 R'_6 가 각각 R''_5 및 R''_6 와 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하는 일반식 (I) 내지 (III)의 화합물을 제조하기 위해서, R_2 및 R_4 및/또는 R'_5 및 R'_6 가 각각 R''_5 및 R''_6 와 함께 하이드록시를 나타내는 일반식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물을 산 결합제의 존재하에서 포스겐, 디포스겐 또는 트리포스겐과 반응시키거나, 또는

d) 치환체 R_1, R_2, R_4, R_6 및 R_8 중의 적어도 하나가 하이드록시를 나타내는 일반식 (I) 내지 (III)의 화합물을 제조하기 위해서, 치환체 R_1, R_2, R_4, R_6 또는 R_8 중의 적어도 하나가 각각 R_{1a}, R_{2a}, R_{6a} 또는 R_{8a} 와 함께 옥소를 나타내는 일반식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물을 적합하게 환원시키거나, 또는

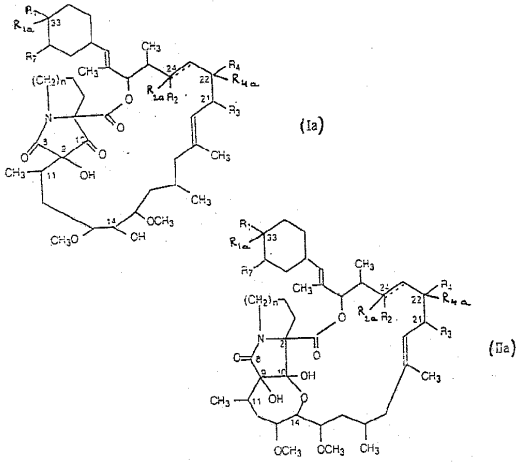
e) R_5, R'_5 및 R''_5 가 저급 알콕시를 나타내는 일반식 (I) 내지 (III)의 화합물을 제조하기 위해서, R_5, R'_5 및 R''_5 가 하이드록시를 나타내는 일반식 (I), (II) 또는 (III)의 화합물을 적합하게 알킬화시키거나, 또는

f) 치환체 R_5, R'_5 및 R_8 중의 적어도 하나가 아실옥시, 알콕시카보닐옥시 또는 -OC(=X)N(R_{10})R_{11} 을 나타내는 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물을 제조하기 위해서, 치환체 R_5, R'_5 및 R_8 중의 적어도 하나가 하이드록시를 나타내는 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물을 적합하게 아실화시키고, 지시된 경우, NH_3 또는 적합한 아민을 가하거나, 또는

g) R_8 이 R_{8a} 와 함께 옥소를 나타내는 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위해서, R_8 이하이드록시를 나타내고 R_{8a} 가 수소를 나타내는 일반식 (I)의 화합물을 적합하게 산화시키거나, 또는

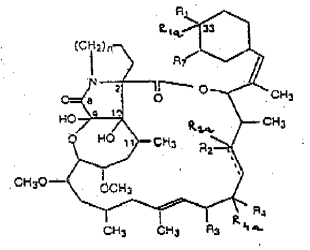
h) R_5가 할로겐을 나타내는 일반식 (I)의 화합물을 제조하기 위해서, R_5가 하이드록시를 나타내는 일반식 (I)의 화합물을 적합하게 할로겐화시키고/시키거나, 보호된 하이드록시 그룹(들)이 존재하는 일반식 (I) 내지 (III)의 생성 화합물을 임의로 탈보호시키고/시키거나, 유리 하이드록시 그룹(들)이 존재하는 일반식 (I) 내지 (III)의 생성 화합물을 임의로 보호시키고,

생성된 화합물들을 유리 형태 또는 염 형태로 회수함을 포함하는, 일반식 (I) 내지 (III) 화합물의 제조 방법을 제공한다:

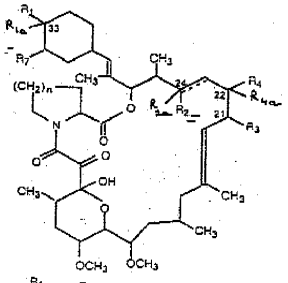


(Ia)

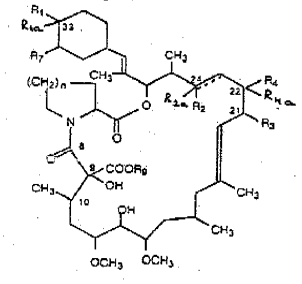
(IIa)



(IIIa)



(IV)



(V)

상기식들에서,

치환체들은 상기 정의한 바와 같다.

본 발명의 방법은 통상적인 방식으로 수행할 수 있다.

별항 a) 및 b)의 공정에서, 반응을 바람직하게 에테르, 예를 들어 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 디에틸에테르, 방향족 탄화수소, 예를 들어 벤젠 또는 톨루엔, 알콜, 예를 들어 메탄올 또는 에탄올, 디메틸설폭사이드 또는 아세토니트릴 과 같은 불활성 용매중에서 수행한다. 염기 또는 금속염은 바람직하게 CsF, Cs_2CO_3, K_2CO_3, LiOH, NaOH, KOH, $Mg(OR)_2$ (여기에서 R 은 저급 알킬 그룹을 나타낸다), KH, NaH, 3 급 아민, 예를 들어 트리에틸아민, 또는 아미딘, 예를 들어 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]-운데크-7-엔(DBU)이다. 상 전이 촉매로서 4 급 암모늄 염 또는 바람직하게 크라운에테르, 예를 들어 크라운[18.6]을 사용할 수도 있다. 반응을 약 -30 °내지 약 50℃, 특히 약 실온에서 수행하는 것이 바람직하다. 사용된 반응 조건(반응물, 온도, 반응시간등)에 따라, 특정 위치-및/또는 부분입체이성체 형태의 일반식 (Ia), (IIa) 또는 (IIIa)의 화합물 또는 이들의 혼합물을 수득한다.

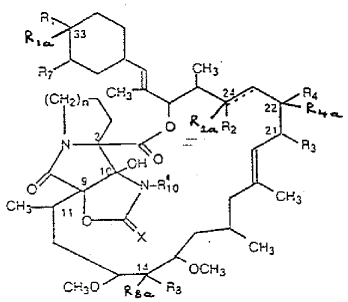
별항 b)의 공정에서, 9 번 위치의 배위는 일반식 (V)의 출발 물질의 9 번 위치의 배위에 의해 결정된다. 반응 혼합물을 통상적인 방식, 예를 들어 크로마토그래피로 후처리할 수도 있다.

카보네이트의 제조를 위한 별항 c)의 공정은 약 -20℃ 내지 반응 혼합물의 비등 온도, 바람직하게 약 실온에서, 에테르 (예를 들어 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르 또는 디옥산), 염소화된 탄화수소, (예를 들어 1,2-디클로로에탄 또는 염화 메틸렌) 또는 아세토니트릴과 같은 불활성 용매중에서 수행하는 것이 바람직하다. 산 결합제로서, 3 급 아민 (예를 들어 트리에틸아민, 4-디메틸아미노피리딘 또는 피리딘)을 사용할 수 있다.

별항 d)의 환원 공정은 통상적인 방식으로 수행할 수 있다. 환원제는 하이드라이드-시약, 예를 들어 $NaBH_4$, 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드 또는 테트라메틸암모늄 트리아세톡시 보로하이드라이드가 편리하다. 상기 공정을 바람직하게 약 -70 °내지 약 50℃, 특히 약 실온에서 에테르 또는 환상 에테르 (예를 들어 테트라하이드로푸란, 디옥산 또는 디에틸에테르), 방향족 탄화수소 (예를 들어 톨루엔)와 같은 불활성 용매중에서, 또는 환원제로서 테트라메틸암모늄 트리아세톡시 보로하이드라이드를 사용하는 경우에, 또한 아세토니트릴 및/또는 아세트산중에서 수행할 수도 있다.

별항 e)의 공정은 알킬화공정이다. 상기 공정은 바람직하게 비-친핵성 질소 염기 (예를 들어 DBU) 또는 알칼리 하이드라이드 (예를 들어 수소화 나트륨 또는 수소화 칼륨) 또는 금속염(예를 들어 칼륨, 나트륨 또는 세슘의 탄산염 또는 불화물)의 존재 하에, 임의로 크라운에테르의 존재하에서, 비-양성자성 용매 (예를 들어 에테르, 환상에테르, 방향족 탄화수소, 디메틸 포름아미드 또는 디메틸 설폭사이드) 중에서 수행한다. 알킬화제는 바람직하게 할로겐화물, 토실레이트 또는 메실레이트 (예를 들어 요오드화 알킬, 특히 요오드화 메틸)이다. 반응을 실온 또는 승온, 바람직하게 실온에서 수행한다.

별항 f)의 공정에 따른 아실화를 통상적인 방식으로, 예를 들어 아세토니트릴 또는 디클로로메탄과 같은 불활성 용매중에서, 예를 들어 4-디메틸아미노피리딘과 같은 산 결합제의 존재하에서 산 염화물 또는 산 무수물을 사용하거나 또는 4-디메틸아미노피리딘과 같은 산 결합제의 존재하에서 산을 사용하거나 또는 디사이클로헥실카보디이미드와 같은 카보디이미드의 존재하에서 산을 사용하여 수행할 수 있다. 상기 아실화를 디포스겐 또는 티오포스겐을 사용하여 수행한 다음 NH_3 또는 적합한 아민을 가하여 R_5 가 상기 정의한 바와 같은 일반식 $-OC(=X)N(R_{10})R_{11}$ 의 그룹을 나타내는 상응하는 카바메이트를 수득할 수도 있다. 반응을 NH_3 또는 1 급 아민의 존재하에서 수행할 때, R_6 및 R_{6a} 가 함께 옥소를 나타내는 최종생성물은 환화되어 하기 일반식 (Ib)의 화합물을 형성할 수도 있으며, 이는 본 발명의 일부를 이룬다:

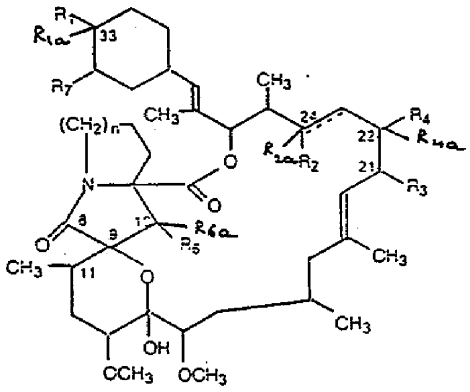


(Ib)

상기식에서,

치환체들은 상기 정의한 바와 같다.

별항 g) 의 공정은 산화공정이다. 상기를 통상적인 방식으로, 예를 들어 방향족 탄화수소 (예를 들어 톨루엔) 또는 할로겐화된 탄화수소 (예를 들어 디클로로메탄 또는 디클로로에탄)와 같은 불활성 용매 중에서 약 0℃ 내지 실온, 바람직하게 약 실온에서 수행할 수 있다. 반응은 촉매량의 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트의 존재하에서 N-메틸-모르폴린-N-옥사이드를 사용하거나, 또는 1,1,1-트리스(아세톡시)-1,1-디하이드로벤지오독솔-3(1H)온을 사용하여 수행한다(Dess-Martin 법). R_8 이 R_{8a} 와 함께 옥소를 나타내고 R_5 가 하이드록시를 나타내는 일반식 (I)의 산화된 최종 화합물은 R_8 이하이드록시를 나타내고 R_5 가 R_{8a} 와 함께 옥시를 나타내는 일반식 (I)의 상응하는 화합물, 즉, 하기 일반식 (Ic)의 화합물과 평형으로 존재 할 수도 있으며 이는 또한 본 발명의 일부를 이룬다:



(Ic)

상기식에서,

치환체들은 상기 정의한 바와 같다.

별항 g)의 공정은 통상적인 방식으로, 예를 들어 크로마토그래피로 분리시 킬 수도 있는 상기 화합물들의 혼합물을 제공한다. 사용된 출발 물질 및 반응 조건 들에 따라, 특히 산화제에 따라, 10, 14, 22, 24 및/또는 33 번 위치에서 산화가 일어날 수도 있다. 하이드록시 그룹들의 상이한 반응 능력 및/또는 선택적인 보호에 의해 선택된 위치만 산화된 최종 생성물을 수득할 수도 있다.

별항 h)의 공정은 할로겐화를 위해 통상적인 방식, 예를 들어 0℃ 내지 실온, 바람직하게 약 실온에서 적합한 용매 (예를 들어 피리딘 또는 테트라하이드로 푸란) 중에서 염화 티오닐과 같은 할로겐화제와 반응시킴으로써 수행할 수도 있다.

본 발명의 각 별항의 공정들을 동시에 수행할 수도 있다. 특히 별항 e)의 공정을 별항 a) 또는 b)의 공정과 "단일용기 반응"으로 수행할 수도 있다. 최종 생성물의 혼합물을 통상적인 방식으로, 예를 들어 크로마토그래피로 분리시킬 수도 있다.

일반식 (Ia)의 화합물들은 일반식 (IIa)의 화합물들과 평형으로 존재할 수도 있다. 많은 경우에, 이러한 토오토머 형태를 단리시킬 수도 있다.

별항 a) 및 b)의 공정은 일반적으로

a) 일반식(IV)의 화합물을 반응시켜 일반식(Ia) 및 (IIa)의 화합물들을 수득할 때: 재배열 및 환화;

b) 일반식(IV)의 화합물을 반응시켜 일반식(IIIa)의 화합물들을 수득할 때: 환화;

c) 일반식(V)의 화합물을 반응시켜 일반식(I a) 및 (IIa)의 화합물을 수득할 때: 환화 공정을 나타낸다.

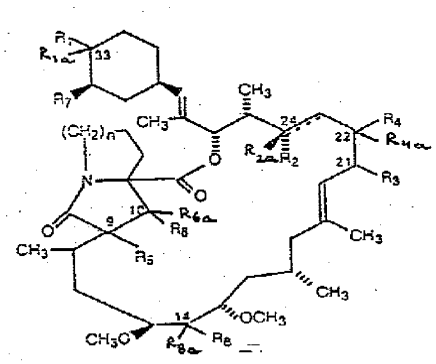
별항 a) 내지 h)의 공정에 따라 수득된 화합물이 하나 이상의 보호된 하이드록시 그룹(들)을 가질 때, 상기 보호 그룹(들)을 통상적인 방식으로 제거하여 상응하는 보호되지 않은 화합물을 수득할 수도 있다. 예를 들어 3 급-부틸디메틸실릴 또는 3 급-부톡시카보닐의 제거는 아세토니트릴과 같은 용매 중에서 플루오르화 수소산으로 처리함으로써 수행할 수 있다. 선택된 반응 조건들(예 : 지속시간 또는 온도)에 따라서 모든 보호그룹 또는 단지 몇몇의 보호그룹들을 제거하는 방식으로 제거를 조절할 수 있다.

별항 a) 내지 h)의 공정에 따라 수득된 화합물이 하나 이상의 유리 하이드록시 그룹(들)을 가질 때, 상기 하이드록시 그룹(들)을 통상적인 방식으로 보호시켜 상응하는 보호된 화합물들을 수득할 수 있다. 선택된 반응 조건들에 따라서 모든 하이드록시 그룹 또는 단지 몇몇의 하이드록시 그룹들을 보호하는 방식으로 반응을 조절할 수 있다. 적합한 보호 그룹은 3 급-부톡시카보닐 또는 트리알킬실릴, 바람직하게는 3 급-부틸디메틸실릴과 같은 통상적인 하이드록시 보호 그룹들이다.

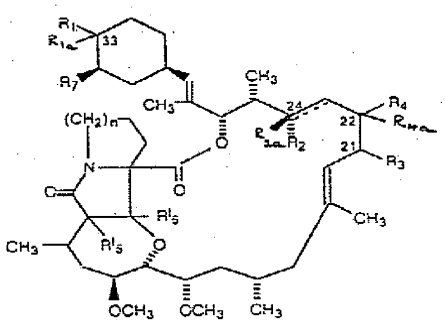
부분 탈보호 또는 부분 보호는 특히 일정한 하이드록시 그룹이 후속 반응 단계에서 반응하는 위치를 가리킨다.

일반식 (I) 내지 (V)의 화합물은 다수의 키랄 중심을 가지며 각종 입체이성체로 존재할 수도 있다. 본 발명의 별항의 공정들에 의해 통상적으로 상기와 같은 이성체의 혼합물이 생성된다. 반응조건 및 유형에 따라 특정 이성체가 바람직하게 생성되는 방식으로 상기 공정들을 조절할 수 있다. 본 발명은 광학 및 기하 이성체들 뿐아니라 라세믹 혼합물도 제공한다.

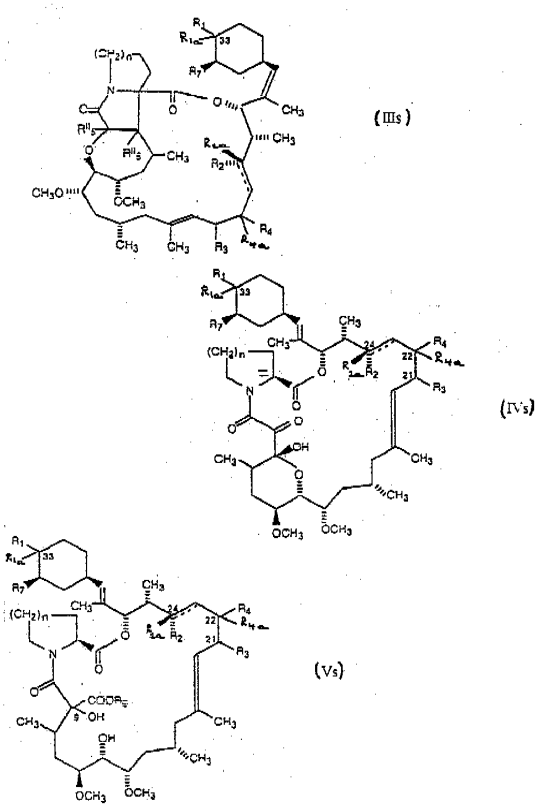
이성체들을 통상적인 기법으로 분해 또는 분리시킬 수 있다. 그러나, 다양한 키랄 탄소원자에서의 바람직한 입체화학은 하기 일반식 (Is) 내지 (Vs)로 나타낸다:



(Is)



(IIs)



상기식들에서,

R_1 은 R_{1a} 와 함께 옥소이외의 것일 때, 바람직하게 33 번 위치의 탄소원자에 대해 α-배위로 결합하고;

R_3 은 바람직하게 21 번 위치의 탄소원자에 대해 α-배위로 결합하고;

R_4 는 R_{4a} 와 함께 옥소이외의 것일 때, 바람직하게 22 번 위치의 탄소원자에 대해 α-배위로 결합한다.

본 발명의 화합물을 통상적인 방식으로 반응 혼합물로부터 단리시키고 정제시킬 수 있다.

바람직하게 부분입체이성체 형태의 일반식 (V)의 출발물질(이후부터 부분입체이성체 C 로 나타냄)은 일반식(IV)의 화합물을 별항 a)의 공정과 유사하게 반응시킨 다음, 생성된 생성물을 디아조알칸과 반응시킴으로써 수득할 수 있다. 상기 공정의 첫번째 단계를 상기 개시한 바와 같이, 예를 들어 테트라하이드로푸란중의 KOH/크라운에테르를 사용하여 수행할 수도 있다. 반응 생성물을 통상적인 방식으로 후처리하고, 잔사를 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄에 재용해시키고, 불활성 용매, 예를 들어 에테르중의 디아조알칸, 바람직하게 디아조메탄 또는 디아조에탄 용액으로 연마시킨다. 생성된 반응 혼합물을 통상적인 방식으로 후처리할 수 있다.

바람직하게 부분입체이성체 형태의 일반식 (V)의 출발 물질(이후부터 부분입체이성체 A 로 나타냄)은 일반식(IV)의 화합물을 염기와 반응시킨 다음, 생성된 생성물을 디아조알칸과 반응시킴으로써 수득할 수 있다. 상기 공정 단계를 통상적인 방식으로 수행할 수 있다. 바람직하게 염기로서 LiOH 또는 $Ca(OH)_2$ 를 사용하여 용매들의 혼합물, 예를 들어 테트라하이드로푸란과 물과의 혼합물중에서 수행한다. 반응 생성물을 통상적인 방식으로 후처리하고, 잔류물을 불활성 용매, 예를 들어 디클로로메탄에 재용해시키고, 불활성 용매(예를 들어 에테르중)의 디아조알칸, 바람직하게 디아조메탄 또는 디아조에탄 용액으로 연마시킨다. 생성된 반응 혼합물을 통상적인 방식으로 후처리할 수도 있다.

출발 물질로서 사용된 화합물은 그의 제조 방법이 본원, 예를 들어 실시예에 구체적으로 개시되어 있지 않는 한, 공지되어 있거나 또는 공지된 화합물로부터, 예를 들어 후지사와(Fujisawa)의 EP 184162에 개시된 스트렙토마이세스 쯔쿠바엔시스(Streptomyces tsukubaensis) No. 9993과 같은 적합한 스트렙토마이세스(Streptomyces) 균주로부터 출발하여 통상적인 방식으로 수득할 수 있다.

샘플은 부다페스트 조약의 규정하에 기탁번호 FERM BP-927 번으로 일본의 발효 연구소(Fermentation Research Institute, Tsukuba, Ibaraki 305)로부터 입수할 수 있다. 이 균주는 부다페스트 조약의 규정하에 기탁번호 NRRL 18488 로 에그리컬쳐랄 리써치 컬쳐 콜렉션 인터내쇼날 디파지토리(Agricultural Research Culture Collection International Depository, Peoria, Illinois 61604, USA)에 1989 년 4월 27 일자로 재기탁되었다.

하기 실시예들은 본 발명을 예시한다. 이들은 제한적이지 않다. 모든 온도는 섭씨이다. NMR 스펙트럼에서, 모든 화학적 전이값은 ppm 이고; 샘플들은 달리 나타내지 않는한 $CDCl_3$에서 측정한다. 하기 약어를 사용한다:

0-tBDMS = 3 급-부틸디메틸실릴옥시

db = 이중결합

sb = 단일 결합

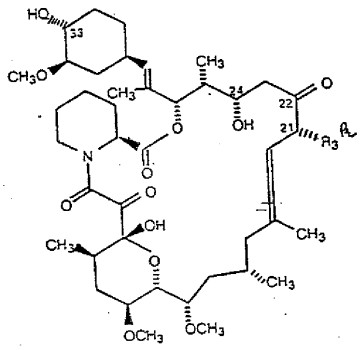
Im = 1-이미다졸릴카보닐

Bz = 벤조일

DBU = 1,8-디아자비사이클로 [5.4.0]운데크-7-엔

Ac = 아세틸

BOC = 3 급-부톡시카보닐



(Ik)

일반식 Ik(R_3^k= 알릴) = FK 506;

일반식 Ik(R_3^k= 에틸) = FR 520.

실시예 1: R_1 = R_2 = 0-tBDMS, R_3 = C_2H_5; R_4 = 0; R_7 = OCH_3; ---sb; n=2; R_{1a} = R_{2a} = R_{4a} = H(공정 a)

1a: 일반식(IIIa)의 화합물

1b: 일반식(IIa)의 화합물(부분입체이성체 A)

1c: 일반식(Ia)의 화합물(부분입체이성체 A)

1d: 일반식(Ia)의 화합물(부분입체이성체 B)

1e: 일반식(Ia)의 화합물(부분입체이성체 C)

크라운 [18.6] 에테르 4g 및 탄산 세슘 12.7g(또는 불화 세슘 5g)을 무수 테트라하이드로푸란 250㎖ 중의 24, 33-비스-0-tBDMS FR 520 20g 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트와 1N 염산 사이에 분배시키고, 상들을 분리시키고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트=3/1－ 1/2)시켜 무색 포움으로서 표제 물질을 수득한다.

실시예 2: $R_1=R_2=0$-tBOMS; $R_3=C_2H_5$; $R_4=0$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\cdots}}$sb, n=2; $R_{1a}=R_{2a}=R_{4a}=H$; 부분입체이성체 A (공정 b)

2a: 일반식(IIa)의 화합물

2b: 일반식(Ia)의 화합물

디아자비사이클로운데센 1㎖ 을 아세토니트릴 250㎖ 중의 일반식 (V)의 화합물($R_1=R_2=0$-tBDMS; $R_{1a}=R_{2a}=H$; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=0$; $R_7=OCH_3$; $R_9=CH_3$; n=2; $\overline{\overline{\cdots}}$sb; 부분입체이성체 A) 5.2g 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 70 분간 교반하고 이어서 실시예 1 에 개시한 바와 같이 후처리(n-헥산/에틸 아세테이트=3/2)하여 무색 포움으로서 표제 물질을 수득한다.

실시예 1 및 2 와 유사하게, 하기 일반식(Ia), (IIa) 및 (IIIa)의 화합물들을 무색 포움의 형태로 수득한다($R_7=OCH_3$; n=2; $\overline{\overline{\cdots}}$sb; $R_{1a}=R_{2a}=H$):

실시예	일반식	이성체	R_1	R_2	R_4	R_{4a}	R_3	출발물질 :
3a	IIIa	-	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	24,33-디-O-tBDMS-FK 506
3b	IIa	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	
3c	Ia	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	
3d	Ia	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	
4	IIIa	-	$-O-SO_2-CH_3$	-O-tBDMS	O		$-C_2H_5$	화합물 A)
5	IIIa	-	$-O-SO_2-CH_3$	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	화합물 B)
6a	IIIa	-	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	FR 520
6b	IIa	A	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6c	Ia	A	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6d	Ia	B	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6e	Ia	C	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
6f	Ia	D	-OH	-OH	O		$-C_2H_5$	
7a	IIIa	-	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	FK 506
7b	IIa	A	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
7c	Ia	A	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
7d	Ia	B	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
7e	Ia	C	-OH	-OH	O		$-CH_2CH=CH_2$	
8	Ia	A	-O-tBDMS	-OH	O		$-C_2H_5$	33-O-tBDMS-FR520 a)
9a	IIIa	-	-O-tBDMS	-O-CO-O-		H	$-C_2H_5$	화합물 G)
9b	Ia	A	-O-tBDMS	-O-CO-O-		H	$-C_2H_5$	
9c	Ia	C	-O-tBDMS	-O-CO-O-		H	$-C_2H_5$	
10	Ia	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-C_2H_5$	화합물 C)
11	Ia	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	화합물 D)
12a	Ia	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	화합물 F)
12b	IIa	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		$-CH_2CH=CH_2$	

a) 이의 화합물을 각각 탈보호 또는 환원시켜 각각 실시예 6C(= 실시예 73) 또는 실시예 28 의 화합물을 수득한다.

실시예 13: 일반식 (III)의 화합물($R_1+R_2=0$-t-BDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=0$; $R''_5+R''_6=OC0-0$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\ }}$sb; n=2; $R_{1a}=R_{2a}=H$(공정 c)

아세토니트릴 40㎖ 중의 일반식 (III)의 화합물($R_1=R_2=0$-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=0$; $R''_5=R''_6=OH$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\ }}$sb; n=2; $R_{1a}=R_{2a}=H$) 0.8g 용액을 차례로 디포스겐 0.2㎖ 및 디메틸아미노피리딘 1.75g 을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반하고 이어서 실시예 1 에 개시한 바와 같이 후처리(n-헥산/에틸아세테이트=9/1)시켜 무색 포움 형태로 표제 물질을 수득한다.

실시예 13 에 개시된 바와 유사하게 하기 일반식 (I) 내지 (III)의 화합물을 무색 포움의 형태로 수득한다($R_3=C_2H_5$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\ }}$sb; n=2, $R_{1a}=R_{2a}=R_{4a}=R_{8a}=H$);

실시예	일반식	이성체	R_1	R_2	R_4	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_8	출발물질
14	II	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	-O-tBDMS	-O-CO-O-		-	실시예 1b
15	I	A	-O-tBDMS	-O-CO-O-		OH	O*	OH	실시예 28
16	I	C	-OH	-O-CO-O-		-O-BOC	O*	OH	실시예 27
17	III	-	-OH	-O-CO-O-		-O-CO-O-		-	실시예 25
18	I	B	-OH	-O-CO-O-		OH	O*	OH	실시예 26a

* R_{6a} 와 함께

실시예 19: 일반식 (I)의 화합물($R_1+R_2=0$-t-BDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=0$; $R_5+R_6=R_8=OH$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\ }}$sb; n=2; $R_{1a}=R_{2a}=R_{6a}=R_{8a}=H$; 부분입체이성체 C)(공정 d)

테트라메틸암모늄 트리아세톡시 수소화붕소 0.5g 을 아세토니트릴 30㎖ 및 아세트산 5㎖ 중의 일반식 (I)의 화합물($R_1=R_2=0$-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H$; $R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0$; $R_5=R_8=OH$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\ }}$sb; n=2; 부분입체이성체 C) 1g 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5 시간동안 교반하고 이어서 포화 수성 $NaHCO_3$, 용액과 에틸 아세테이트 사이에 분배시킨다. 유기상을 분리시키고, 차례로 염수, 1N 염산 및 다시 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피(에틸 아세테이트)시켜 무색 포움 형태로 표제물질을 수득한다.

실시예 19에 개시된 바와 유사하게 하기 일반식 (I),(II) 및 (III)의 화합물들을 무색 포움 형태로 수득한다($R_3=C_2H_5$; $R_7=OCH_3$; $R_8=OH$; $R_{1a}=R_{2a}=H$; $\overline{\overline{\ }}$sb; n=2:

실시예	일반식	이성체	R_1	R_2	R_4	R_{4a}	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_{6a}	출발물질
20	I	B	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		OH	OH	H	실시예 1d
21	I	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	O		OH	OH	H	실시예 1c
22	II	A	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	OH	OH	-	실시예 1b
23a	I	A/시스	OH	-O-CO-O-		H	OH	OH	H	실시예112
23b	I	A/트랜스	OH	-O-CO-O-		H	OH	OH	H	
24a	I	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	OH	O		실시예1e a)
24b	I	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	OH	OH	H	
25	III	-	-O-tBDMS	-O-tBDMS	OH	H	-O-CO-O-		-	실시예 100
26a	I	B	OH	OH	OH	H	OH	O		실시예6d
26b	I	B	OH	OH	OH	H	OH	OH	H	
27	I	C	OH	OH	OH	H	O-BOC	O		실시예 115
28	I	A	-O-tBDMS	OH	OH	H	OH	O		실시예 8

a) 탈보호시켜 실시예 118 의 화합물을 수득한다.

실시예 29: 일반식 (I)의 화합물(R_1+R_2 =O-t-BDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0$; $R_5=R_7=OCH_3$; R_8 =OH; $\overline{\quad}$sb; n=2; $R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}$ =H)(공정 d)

크라운[18.6] 에테르 200mg, 탄산 세슘 200㎖ 및 요오드화 메틸 1.5㎖ 을 일반식(I)의 화합물($R_1=R_2$ =O-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}$ =H; $R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0$; $R_5=R_8$ =OH; $R_7=OCH_3$, $\overline{\quad}$sb; n=2; 부분입체 이성체 A) 100mg 용액에 가하고 실온에서 1.5 시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 실시예 1 에 개시한 바와 같이 후처리(n-헥산/에틸 아세테이트=2/1)하여 무색 포움 형태로 표제 물질을 수득한다.

실시예 29 에 개시된 바와 유사하게 하기 일반식 (I) 및 (III)의 화합물을 무색 포움 형태로 수득한다($R_3=C_2H_5$; $R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}$ =H; $R_4+R_{4a}=0$; $R_7=OCH_3$; R_8 =OH; $\overline{\quad}$sb; n=2):

실시예	일반식	이성체	R_1	R_2	R_5	R''_6 R_6	R_{6a}	출발물질
30	III	-	-O-tBDMS	-O-tBDMS	$-OCH_3$	OH	-	실시예1a
31	I	C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	$-OCH_3$	O		실시예1e

실시예 32: $R_1=R_2$ =O-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=0$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\quad}$sb; n=2; $R_{1a}=R_{2a}$ =H; 부분입체이성체 A(공정 f)

32a: 일반식 (I)의 화합물(R_5 =OH; $R_6+R_{6a}=0$; R_8 =O-Bz; R_{8a} =H)

32b: 일반식 (I)의 화합물(R_5 =O-Bz; $R_6+R_{6a}=0$; R_8 =O-Bz; R_{8a} -H)

32c: 일반식 (I)의 화합물(R_5 =O-Bz;;$R_6+R_{6a}=0$; R_8 =OH; R_{8a} =H)

32d: 일반식 (II)의 화합물(R'_5 =O-Bz; R'_6 =OH)

4-디메틸아미노피리딘 5 몰 당량 및 염화 벤조일 1.3 몰당량을 일반식 (I)의 화합물($R_1=R_2=0$-tBDMS; $R_3=C_2H_5$, $R_{1a}+R_{2a}=R_{8a}=H$; $R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0$; $R_5=R_8=OH$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\overline{\text{sb}}}}$; n=2; 부분입체이성체 A) 또는 일반식 (II)의 화합물($R_1=R_2=0$-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_{1a}=R_{2a}=H$; $R_4+R_{4a}=0$; $R'_5=OH$: $R'_6=OH$; $R_7=OCH_3$: $\overline{\overline{\overline{\text{sb}}}}$; n=2) 0.6g용액에 가한다. 반응 혼합물을 45분간 교반하고 이어서 실시예 1에 개시한 바와 같이 후처리(n-헥산/에틸 아세테이트=4/1- 2/1)시켜 무색 포움 형태로 표제 물질을 수득한다.

실시예 32 에 개시된 바와 유사하게 하기 일반식 (I) 및 (II)의 화합물을 무색 포움 형태로 수득한다($R_1=R_2=0$-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_{1a}=R_{2a}=H$;$R_4+R_{4a}=0$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\overline{\text{sb}}}}$; n=2):

실시예	일반식	이성체	R_5	R_6 R'_6	R_{6a}	R_8	R_{8a}	출발물질
33	I	A	OH	O		O-Im	H	실시예1b 또는 1c
34	I	C	O-Ac	O		O-Ac	H	실시예1e
35a	I	C	O-Bz	O		O-Bz	H	실시예1e
35b	I	C	O-Bz	O		OH	H	
36a	I	C	$-O-SO_2CH_3$	O		$-O-SO_2CH_3$	H	실시예 1e
36b	I	C	OH	O		$-O-SO_2CH_3$	H	
37a	I	A	O-Ac	O		O-Ac	H	실시예1b 또는 1c
37b	I	A	OH	O		O-Ac	H	
37c	I	A	O-Ac	O		OH	H	
37d	II	A	O-Ac	OH	-	-	-	
38	I	A	-O-CHO	O		O		실시예50
39	I	A	$-O-COOCH_3$	O		-OtBDMS	H	실시예58b
40	I	A	-O-CHO	O		-OtBDMS	H	실시예58b a)
41	I	B	-O-CHO	O		-OtBDMS	H	실시예60a
42	I	C	-O-CHO	O		-OtBDMS	H	실시예59
43	I	C	-O-BOC	O		-OtBDMS	H	실시예59

a) 탈보호시켜 실시예 6C(=실시예 73)의 화합물을 수득한다.

실시예 44: 일반식(I)의 화합물($R_1=R_2=R_8=0$-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0$; $R_5=0$-CO-(4-모르폴리닐); $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\overline{\text{sb}}}}$; n=2; $R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H$; 부분입체이성체 A)(공정 f)

4-디메틸아미노피리딘 10 당량 및 디포스겐 1 몰 당량을 아세토니트릴 50㎖ 중의 일반식 (I)의 화합물($R_1=R_2=R_8=0$-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H$; $R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0$, $R_5=OH$; $R_7=OCH_3$, $\overline{\overline{\overline{\text{sb}}}}$; n=2; 부분입체이성체 A) 2g 용액에 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20 분간 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트 500㎖ 및 모르폴린 20㎖ 에 붓고, 10 분간 격렬하게 교반하고, 이어서 실시예 1 에 개시된 바와 같이후처리(n-헥산/에틸아세테이트=7/1)하여 무색 포움으로서 표제 물질을 수득한다.

실시예 44 에 개시된 바와 유사하게, 하기 일반식 (I) 및 (Ib) 화합물들을 무색 포움 형태로 수득한다($R_1=R_2=0$-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=0$; $R_7=OCH_3$; $\overline{\overline{\overline{\text{sb}}}}$; n=2; $R_6=OH$; $R_{1a}=R_{2a}=R_{6a}=H$):

실시예	일반식	이성체	R_5	R_8	R_{8a}	출발물질
45	I	A	$-O-CO-NH_2$	-O-tBDMS	H	실시예58b
46	I	A	$-O-CO-N(CH_3)_2$	-O-tBDMS	H	실시예58b
47a	Ib	C	-	O		(R'_{10} = H, X = O)실시예51
47b	I	C	$-O-CO-NH_2$	O		
48	Ib	A	-	-O-tBDMS	H	(R'_{10} =CH_3, X= O)실시예58b
49	Ib	A	-	-O-tBDMS	H	(R'_{10} =CH_3, X= S)

실시예 50: 일반식(I)의 화합물(R_1=R_2=0-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=R_8+R_{8a}=0, R_5=OH; R_7=OCH_3, ~~~sb; n=2; R_{1a}=R_{2a}=H; 부분입체이성체 A)(공정 g)

1, 1, 1-트리스(아세톡시)-1, 1-디하이드로-벤즈이오독솔-3(1H)온 0.5g 을 염화 메틸렌 50㎖ 중의 일반식(I)의 화합물(R_1=R_2=0-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0; R_5=R_8=OH; R_7=OCH_3; ~~~sb; n=2; R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H; 부분입체이성체 A) 0.5g 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간동안 교반하고, 이어서 실리카겔에 여과하고, n-헥산/에틸 아세테이트(1/1)로 세척하고, 여액을 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피(n-헥산/에틸아세테이트=3/1)시켜 무색 포움 형태로 표제 물질을 수득한다.

실시예 50 에 개시된 바와 유사하게, 하기 일반식(I)의 화합물들을 무색 포움 형태로 수득한다(R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=R_8+R_{8a}=0; R_7=OCH_3; ~~~sb; n=2; R_{2a}=H):

실시예	이성체	R_1	R_{1a}	R_2	R_5	출발물질
51	C	-O-tBDMS	H	-O-tBDMS	OH	실시예 1e
52	A	O		-O-tBDMS	OH	실시예 70
53	A	-O-tBDMS	H	-O-tBDMS	OCH_3	실시예 29
54	C	-O-tBDMS	H	-O-tBDMS	OCH_3	실시예 31

실시예 55: 일반식(I)의 화합물(R_1=R_2=R_8=0-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0; R_5=Cl; R_7=OCH_3; ~~~sb; n=2; R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H; 부분입체이성체 에피-A)(공정 h)

피리딘 5㎖ 중의 염화 티오닐 0.3㎖ 을 테트라하이드로푸란 100㎖ 중의 일반식(I)의 화합물(R_1=R_2=0-tBDMS; R_3=C_2H_5;, R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0; R_5=OH; R_7=OCH_3; R_8=0-tBDMS; R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H; ~~~sb; n=2; 부분입체이성체 A) 1g 용액에 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 15 시간동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트와 중탄산 나트륨의 포화 수용액 사이에 분배시킨다. 유기상을 분리시키고, 1N HCl 및 물로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에서 제거한다. 컬럼 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트=9/1)시켜 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득한다.

실시예 55 에 개시된 바와 유사하게, 하기 일반식(I)의 화합물을 무색 포움 형태로 수득한다(R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0; R_7=OCH_3; R_8=0-tBDMS; R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H; ~~~sb; n=2):

실시예	이성체	R_1	R_2	R_5	출발물질
56	epi-C	-O-tBDMS	-O-tBDMS	Cl	실시예 59
57	epi-B	-O-tBDMS	-O-tBDMS	Cl	실시예 60a

실시예 58: 일반식(I)의 화합물(R_1=R_2=R_8=0-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0; R_7=OCH_3; ~~~sb; n=2; R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H; 부분입체 이성체 A)(보호)

a) R_5=0-tBDMS

b) R_5=OH

2,6-루티딘 5 당량 및 t.부틸디메틸실릴 트리플레이트 2 당량을 아세토니트릴 50㎖ 중의 일반식 (I)의 화합물(R_1=R_2=0-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0; R_5=R_8=OH; R_7=OCH_3; R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H; ~~~sb; n=2; 부분입체이성체 A)의 용액에 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간동안 교반한 다음, 실시예 1 에 개시한 바와 같이 후처리한다. 크로마토그래피(용출제=톨루엔)시켜 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득한다.

실시예 58 에 개시한 바와 같이 유사하게, 하기 일반식 (I)의 화합물을 무색 포움 형태로 수득한다(R_1=R_2=R_8=0-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0; R_7=OCH_3; ~~~sb; n=2; R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H):

실시예	이성체	R_5	출발물질
59	C	OH	실시예 1e
60a	B	OH	실시예 1d
60b	B	-O-tBDMS	실시예 1d

실시예 61: 일반식 (III)의 화합물(R_1=OH, R_2=0-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=0; R"$_5$=R"$_6$=OH; R_7=OCH_3; ~~~sb; n=2; R_{1a}=R_{2a}=H)(부분 탈보호)

40% 수성 불화수소산 3㎖ 을 아세토니트릴 30㎖ 중의 일반식 (III)의 화합물(R_1=R_2=0-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=0; R"$_5$=R"$_6$=OH; R_7=OCH_3, ~~~sb; n=2; R_{1a}=R_{2a}=H) 0.5g 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반하고, 이어서 포화된 수성 $NaHCO_3$-용액과 에틸 아세테이트사이에 분배시키고, 유기상을 분리시키고, 포화된 수성 $NaHCO_3$-용액으로 세척하고 물로 수회 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트=1/2)시켜 무색 포움으로서 표제 물질을 수득한다.

실시예 61 에 개시한 바와 유사하게, 하기 화합물들을 무색 포움 형태로 수득한다(R_1=OH; R_4+R_{4a}=0; R_7=OCH_3, ~~~sb; n=2; R_{1a}=R_{2a}=H):

실시예 일반식 이성체			R_2	R_3	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_{6a}	R_8	R_{8a}	출발물질
62	III	-	-O-tBDMS	$-CH_2CH=CH_2$	OH	OH	-	-	-	실시예3a
63	II	A	-O-tBDMS	$-CH_2CH=CH_2$	OH	OH	-	-	-	실시예3b
64	I	A	-O-tBDMS	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O		OH	H	실시예3c
65	III	-	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OCH_3	OH	-	-	-	실시예30
66	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OCH_3	O		OH	H	실시예29
67	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OH	O		O-Im	H	실시예33
68	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OH	O		O		실시예50
69a	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	O-tBDMS	O		-O-tBDMS	H	실시예58a
69b	I	A	OH	$-C_2H_5$	O-tBDMS	O		-O-tBDMS	H	실시예58a
69c	I	A	OH	$-C_2H_5$	O-tBDMS	O		OH	H	실시예58a
69d	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	O-tBDMS	O		OH	H	실시예58a
70	I	A	-O-tBDMS	$-C_2H_5$	OH	O		OH	H	실시예1c a)

a) 탈보호시켜 실시예 6c(=실시예 73)의 화합물을 수득한다.

실시예 71: 일반식 (I)의 화합물($R_1=R_2=R_5=R_8=OH$; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0$, $R_7=OCH_3$; $R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H$; $\overline{\overline{\quad}}$sb; n=2; 부분입체이성체 B)(탈보호)

40% 수성 불화수소산 3㎖ 을 아세토니트릴 30㎖ 중의 일반식 (I)의 화합물($R_1=R_2=0$-tBDMS; $R_3=C_2H_5$; $R_4+R_{4a}=R_6+R_{6a}=0$; $R_5=R_8=OH$; $R_7=OCH_3$; $R_{1a}=R_{2a}=R_{8a}=H$; $\overline{\overline{\quad}}$sb; n=2; 부분입체이성체 B) 0.5g 용액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간동안 교반하고, 이어서 포화된 수성 $NaHCO_3$-용액과 에틸 아세테이트사이에 분배시키고, 유기상을 분리시키고, 포화된 수성 $NaHCO_3$-용액으로 세척하고 물로 수회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트=1/2)시켜 무색 포움으로서 표제 물질을 수득한다.

실시예 71 에 개시된 바와 유사하게, 하기 화합물들을 무색 포움 형태로 수득한다($R_7=OCH_3$; $R_{2a}=H$; $\overline{\overline{\quad}}$sb; n=2):

실시예: 일반식	이성체	R_1	R_{1a}	R_3	R_2	R_4	R_{4a}	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_{6a}	R_8	R_{8a}	출발물질
72	II	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	OH	-	-	-	실시예1b
73	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	O		OH	H	실시예1c, 8, 48 또는 70
74	III	-	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	OH	-	-	-	실시예1a
75	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	O		OH	H	실시예1e 또는 115
76	III	-	OH	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O	OH	OH	-	-	-	실시예3a 또는 62
77	II	A	OH	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O	OH	OH	-	-	-	실시예3b 또는 63
78	I	A	OH	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O	OH	O		OH	H	실시예3c 또는 64
79	I	C	OH	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O	OH	O		OH	H	실시예3d
80	III	-	$-O-SO_2-CH_3$	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	OH	-	-	-	실시예4
81	III	-	$-O-SO_2-CH_3$	H	$-CH_2CH=CH_2$	OH	O	OH	OH	-	-	-	실시예5
82	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	OH	H	OH	H	실시예19
83	I	B	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	OH	H	OH	H	실시예20
84	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	OH	H	OH	H	실시예21
85	II	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	OH H	OH	OH	-	-	-	실시예28
86	III	-	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OCH_3	OH	-	-	-	실시예30
87	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OCH_3	O		OH	H	실시예29
88	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OCH_3	O		OH	H	실시예31
89	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	O-Bz	O		OH	H	실시예32c
90	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	O-Bz	O		O-Bz	H	실시예32b
91	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	O		O-Im	H	실시예33 또는 67
92	I	A	O		$-C_2H_5$	OH	O	OH	O		O		실시예52
93	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	O		O		실시예50 a)
94	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O	OH	O		O		실시예51

a) 헤미케탈 형태를 갖는 용액의 평형상태에서($R_5+R_{5'}=-O-$; $R_1=OH$)

실시예	일반식	이성체	R_1	R_{1a}	R_3	R_2	R_4	R_{4a}	R_5 R'_5 R''_5	R_6 R'_6 R''_6	R_{6a}	R_9	R_{9a}	출발물질
95	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH		O	O-Ac		O	O-Ac	H	실시예37a
96	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH		O	OH		O	O-Ac	H	실시예37b
97	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH		O	O-Ac		O	OH	H	실시예37c
98	II	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH		O	O-Ac	OH	-	-	-	실시예37d
99	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH		O	O-Ac	O		O-Ac	H	실시예34
100	III	-	OH	H	$-C_2H_5$	OH		O	-O-CO-O-		-	-	-	실시예13
101	II	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH		O	-O-CO-O-		-	-	-	실시예14
102	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	OH	H	OH		O	OH	H	실시예28
103	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-O-COOCH_3$		O	OH	H	실시예39
104	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		b)		O	OH	H	실시예44
105	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-O-CO-NH_2$		O	OH	H	실시예45
106	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-O-CO-N(CH_3)_2$		O	OH	H	실시예46
107	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-O-CO-NH_2$		O	O		실시예47b
108	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		Cl		O	OH	H	실시예55
109	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		Cl		O	OH	H	실시예56
110	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-OCH_3$		O	O		실시예53
111	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		$-OCH_3$		O	O		실시예54
112	I	A	OH	H	$-C_2H_5$	-O-CO-O-		H	OH		O	OH	H	실시예15
113	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	-O-CO-O-		H	OH		O	OH	H	실시예16
114	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	OH	H	OH	OH	H	OH	H	실시예24b
115	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		-O-BOC		O	OH	H	실시예43 a)
116	Ib	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	O		-	-	-	O (R'10= H; X=O)		실시예47a
117	III	-	OH	H	$-C_2H_5$	-O-CO-O-		H	OH	OH	-	-	-	실시예9a
118	I	C	OH	H	$-C_2H_5$	OH	OH	H	OH		O	OH	H	실시예24a

a) 탈보조시켜 실시예 6e(=실시예 75)의 화합물을 수득한다.
b) R_3=-O-CO-N[-$(CH_2)_2$O$(CH_2)_2$-](4-모르폴리닐카보닐옥시)

출발 물질들은 하기와 같이 수득할 수 있다.

A) 33-0-메탄설포닐-24-0-tBDMS-FR 520

디메틸아미노피리딘 3g 및 메탄설폰산 클로라이드 0.3㎖ 을 아세토니트릴 40㎖ 중의 24-0-tBDMS-FR 520 1g 용액에 가하고 실온에서 2 시간동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 포화된 수성 $NaHCO_3$-용액과 에틸 아세테이트사이에 분배시키고, 상들을 분리시키고, 유기상을 1N 염산과 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트=1/1)시켜 무색 포움으로서 표제화합물을 수득한다.

B) 33-0-메탄설포닐-24-0-tBDMS-FK 506

출발 물질로서 24-0-tBDMS-FK 506 을 사용하고 A)에 개시된 바와 유사하게 가공하여 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득한다.

C) 일반식(V)의 화합물(R_1=R_2=0-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=0; R_7=OCH_3; R_9=CH_3; R_{1a}=R_{2a}=H; $\overline{\overline{sb}}$; n=2; 부분입체이성체 C)

크라운 [18.6] 에테르 0.5g 및 24,33-비스-0-tBDMS-FR 520 0.7g 을 테트라하이드로푸란 40㎖ 중의 분말 KOH 47mg 의 현탁액에 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 20 분간 교반하고, 이어서 1N 염산과 에틸 아세테이트사이에 분배시키고, 상들을 분리시키고, 유기상을 염수로 세척하고, 황산 나트륨상에서 건조시키고, 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄 30㎖ 에 재용해시키고 용액이 담황색이 될때까지 에테르중의 디아조메탄 1M 용액으로 연마한다. 용매를 증발시킨 후에, 잔사를 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트=2/1)시켜 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득한다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 5.14(d, J=7.5Hz, H-26); 4.99(d, J=10Hz, H-20); 3.97(db, J=14Hz, H-6e); 3.81(s, $COOCH_3$); 2.70(m, H-11).

D) 일반식(V)의 화합물(R_1=R_2=0-tBDMS; R_3=CH_2-CH=CH_2; R_4+R_{4a}=0; R_7=OCH_3; R_9=CH_3; R_{1a}=R_{2a}=H; $\overline{\overline{sb}}$; n=2; 부분입체이성체 C)

출발 물질로서 24,33-비스-O-tBDMS-FK 506 을 사용하고 C)에 개시한 바와 유사하게 가공하여 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득한다.

E) 일반식(V)의 화합물(R_1=R_2=O-tBDMS; R_3=C_2H_5; R_4+R_{4a}=O; R_7=OCH_3; R_9=CH_3; R_{1a}=R_{2a}=H; $\overline{\quad}$sb; n=2; 부분입체이성체 A)

수산화 칼슘 2g 을 테트라하이드로푸란 60㎖ 및 물 15㎖ 중의 24,33-비스-O-tBDMS-FR 520 3g 용액에 가하고, 실온에서 60 분간 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 0.5N 염산과 에틸 아세테이트 사이에 분배시키고, 상들을 분리시키고, 유기상을 건조시키고 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄 30㎖ 에 재용해시키고 용액이 담황색으로 될때까지 에테르중의 디아조메탄 1M 용액으로 연마한다. 용매를 증발시킨 후에, 잔사를 크로마토그래피(n-헥산/에틸 아세테이트=2/1)시켜 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득한다.

^{2}H-NMR($CDCl_3$): (회전이성체의 혼합물=58/42):

주요 회전이성체: 5.20(d, J=7.5Hz, H-26); 4.93(d, J=10Hz, H-20); 4.04(db, J=13Hz, H-6e); 3.83(s, COOCH_3).

2 차 회전이성체: 5.13(d, J=10Hz, H-26); 4.70(d, J=10Hz, H-20); 4.57(db, J=13Hz, H-6e); 3.63(s, COOCH_3).

F) 일반식(V)의 화합물(R_1=R_2=O-tBDMS; R_3=CH_2-CH=CH_2; R_4+R_{4a}=O; R_7=OCH_3; R_9=CH_3; R_{1a}=R_{2a}=H; $\overline{\quad}$sb; n=2; 부분입체이성체 A)

출발 물질로서 24,33-비스-O-tBDMS-FK 506 을 사용하고 E)에 개시된 바와 유사하게 가공하여 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득한다.

G) 일반식(IV)의 화합물(R_1=O-tBDMS; R_{1a}=R_{2a}=R_{4a}=H; R_2+R_4=O-CO-O; R_3=C_2H_5; $\overline{\quad}$sb; n=2)

출발물질로서 일반식(IV)의 화합물(R_1=O-tBDMS; R_2=R_4=OH; R_3=C_2H_5; n=2; $\overline{\quad}$sb; R_{1a}=R_{2a}=R_{4a}=H)을 사용하고 실시예 13 에 개시된 바와 유사하게 가공하여 무색 포움으로서 표제 화합물을 수득한다.

^{1}H-NMR-스펙트럼

(500 MHz)

^{1}H-NMR- 스펙트럼
(500 MHz)

실시예: 스펙트럼:

1a 5.32 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.88 (sb, H-26); 4.80 (db, J=7.6Hz, H-20); 4.09 (db, J=13Hz, H-6e); 4.03 (dxd, J=2.9/9.4Hz, H-14); 4.49 (sb, H-24); 3.38/3.33/3.32 (3xOCH$_3$).

1b, 2a 5.37 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.155 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.82 (d, J=10.6Hz, H-20); 4.11 (dxd, J=3.2/10.4Hz, H-24); 4.015 (dxd, J=4.7/13.3Hz, H-6e); 3.76 (d, J=8.5 Hz, H-14); 3.42/3.375/3.370 (3xOCH$_3$); 3.18 (dxt, J=3.6/13.3Hz, H-6a).

1c, 2b 5.24 (d, J=9Hz, H-29); 5.165 (d, J=7.2Hz, H-26); 4.86 (d, J=10Hz, H-20); 4.27 (dxd, J=5/13Hz, H-6e); 4.155 (m, H24); 3.68 (txd, J=8/2Hz, H-14); 3.504/3.406/3.404 (3xOCH$_3$); 3.24 (txd, J=13/3Hz, H-6a); 3.185 (m, H-21); 2.955 (m, H-32); 2.76 (dxdxd, J=2,5/11/16Hz, H-12); 2.67 (dxd, J=7/17Hz, H-23).

1d 5.39 (d, J=8.3Hz, H-29); 5.09 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.84 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.37 (dxd, J=4.2/12.7Hz, H-6e); 4.13 (m, H-24); 3.40/3.36/3.35 (3xOCH$_3$).

1e, 10 5.37 (dxq, J=9/1.3Hz, H-29); 5.18 (d, J=10.7Hz, H-26); 4.73 (d, J=10.8Hz, H-20);4.37 (dxd, J=4.9/13.3Hz, H-6e); 4.12 (dxd, J=4.4/11.1Hz; H-24); 3.60/3.41/3.39 (3xOCH$_3$).

3a 5.73 (dxdxt, J=10.2/17.1/7Hz, H-37); 5.31 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.02 (dxq, J=17.1/1.8Hz, H-38tr.); 4.94 (dxq, J=10.2/1.8Hz, H-38cis); 4.66 (s, H-26); 4.60 (d, J=9Hz, H-20); 4.54 (sb, H-24); 4.09 (db, J=13Hz, H-6e); 4.02 (dxd, J=2.7/9.4Hz, H-14); 3.38/3.34/3.21 (3xOCH$_3$).

3b, 12b 5.71 (dxdxt, J=10.2/17.1/6.9Hz, H-37); 5.37 (d, J=8.2Hz, H-29); 5.175 (d, J=10.8Hz, H-26); 5.025 (dxq, J=17.1/1.8Hz, H-38tr.); 4.98 (dxq, J=10.2/1.8Hz, H-38cis); 4.655 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.11 (dxd, J=3/10.6Hz, H-24); 4.015 (dxd, J=4.4/13.2Hz, H-6e); 3.755 (d, J=8.5Hz, H-14); 3.18 (dxt, J=3.7/13.2Hz, H-6a).

3c[2] 12a[2] 5.74 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.25 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (d, J=7Hz, H-26) 5.09 (dxd, J=2/17Hz, H-38tr.); 4.99 (dxd, J=2/10Hz, H-38cis); 4.59 (d, J=10Hz, H20); 4.28 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 4.15 (m, H-24); 3.70 (t, H-14); 3.52/2x3.42 (3xOCH$_3$); 3.28 (txd, J=13/3Hz, H-6a); 2.97 (m, H-32).

3d, 11 5.71 (dxdxt, J=10.1/17.1/7.0Hz, H-37); 5.37 (d, J=9Hz, H-29); 5.18 (d, J=10.6Hz, H-26); 5.04 (dxq, J=17.1/1.9Hz, H-38tr.); 4.99 (dxq, J=10.1/1.8Hz, H-38cis); 4.75 (d, J=10.9Hz, H-20); 4.36 (dxd, J=4.8/13.3, H-6e); 4.12 (dxd, J=4.2/11Hz, H-24); 3.59/3.40/3.38 (3xOCH$_3$).

4[2] 5.31 (d, J=9Hz, H-29); 4.31 (dxdxd, J=5/8/11Hz, H-33); 4.03 (dxd, J=3/10Hz, H-14); 3.40/3.36/3.23 (3xOCH$_3$); 3.06 (s, O-메실).

5[2] 5.73 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.30 (d, J=9Hz, H-29); 5.03 (dxq, J=17/2Hz, H-38tr.); 4.96 (dxq, J=10/2Hz, H-38cis); 4.51 (m, H-24); 4.31 (m, H-32); 4.02 (dxd, J=3/9.5Hz, H-14); 3.40/3.38/3.22 (3xOCH$_3$); 3.06 (s, O-메실).

6a, 74 5.27 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.09 (s, H-26); 5.12 (d, J=10Hz, H-20); 4.08 (db, J=13Hz, H-6e); 4.02 (dxd, J=5.5/8.5Hz, H-14); 3.99 (m, H-24); 3.43/3.38/3.33 (3xs, 3xOCH$_3$).

6b, 72 5.33 (d, J=7Hz, H-26); 5.31 (d, J=9Hz, H-29); 4.79(d, J=10Hz, H-20); 2.91 (dxd, J=7/16Hz, H-23a).

6c, 73 5.12 (d, J=9Hz, H-29); 5.115 (d, J=3Hz, H-26); 5.00 (d, J=10Hz, H-20); 4.30 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 3.87 (m, H-24); 3.52 (t, H-14); 3.175 (m, H-21); 3.03 (m, H-32); 3.46/3.42/3.39 (3xs, 3xOCH$_3$).

6d[2] 71[2] 5.36 (d, J=9Hz, H-29); 5.18 (d, J=9Hz, H-26); 4.80 (d, J=10Hz, H-20); 4.38 (d, J=13Hz, H-6e); 4.01 (m, H-24); 3.50/3.42/3.38 (3xOCH$_3$).

6e[7], 75[7] 5.36(d;J=9Hz;H-29); 5.18(d;J=9Hz;H-26); 4.80(d;J=10Hz;H-20); 4.38(d;J=13Hz;H-6equ.); 3.38/3.42/3.50(3xs;3x-OCH$_3$).

7c[2], 78[2] 5.70 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 4.30 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 3.87 (m, H-24); 3.54 (t, H-14); 3.03 (m, H-32); 3.47/3.42/3.39 (3xs, 3xOCH$_3$);

9b, 15 4.48 (dxdxd, J=12.5/2.6/0.8Hz, H-22); 4.27 (dxdb, J=4.5/13Hz, H-6equ.); 3.94 (dxdxd, J=10.1/3.4/0.6Hz, H-24); 3.42/3.408/3.39 (3xs, 3xOCH$_3$); 3.32 (m, H-14); 3.12 (txd, J=8.8/2.4Hz, H-13); 2.97 (m, H-32); 2.90 (d, J=9.2Hz, H-14).

13 5.38 (H-29); 4.91 (H-20 and H-26); 4.33 (H-24); 4.11 (db, J=13Hz, H-6a); 4.04 (dxd, J=2.8/8.5Hz, H-14); 3.39/3.34/3.30 (3xs, 3xOCH$_3$).

14 5.33 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.26 (d, J=10.8Hz, H-26); 4.77 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.13 (dxd, J=3.9/13.5Hz, H-6a); 4.08 (dxd, J=2.9/10.8Hz, H-24); 1.44 (d, J=6.9Hz, 11-CH$_3$).

19 5.28 (db, J=8.4Hz, H-29); 5.15 (db, J=7Hz, H-26); 4.76 (sb; H-20); 2.95 (m, H-32).

20 5.32 (d, J=8.9Hz, H-29); 5.27 (d, J=5.7Hz, H-26); 4.91 (d, J=10Hz, H-20); 3.98 (d, J=4.2Hz, H-10); 1.38 (d, J=6.8Hz, 11-CH$_3$).

21 5.37 (d, J=9Hz, H-29); 5.12 (d, H=10.5Hz, H-26); 4.88 (d, J=10.5Hz, H-20); 4.19 (d, J=7.3Hz, H-10); 4.10 (dxd, J=4.5/10.6Hz, H-24); 3.97 (dxd, J=3.5/13Hz, H-6e); 3.51/3.43/3.39 (3xs, 3xOCH$_3$); 2.96 (dxdxd, J=4.5/8.5/11.3Hz, H-32); 1.83 (d, J=1Hz, 19-CH$_3$); 1.59 (d, J=1.2Hz, 28-CH$_3$); 1.33 (d, J=7Hz, 11-CH$_3$); 0.83 (t, J=7Hz, H-37); 0.77 (d, J=6.8Hz, 25-CH$_3$).

22 5.36 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.17 (d, J=9.9Hz, H-20); 4.85 (s, H-26); 4.00 (dxd, J=3.7/13Hz, H-6e); 3.95 (m, H-22); 3.88 (dxdxd, J=2.1/4.8/10.4; H-15 or H-24); 3.66 (dxd, J=2.1/11Hz, H-24 or H-15); 3.40/3.37/3.30 (3xs, 3xOCH$_3$); 3.26 (dxt, J=5.1/9.9Hz, H-13); 2.93 (dxdxd, J=5/8/11Hz, H-32).

27[4] 5.24 (d, J=9Hz, H-29); 5.14 (d, J=4.2Hz, H-26); 5.0 (d, J=10Hz, H-20); 4.42 (db, J=5.8Hz, H-6aqu.).

29 5.34 (d, J=9Hz, H-29); 5.10 (d, J=9.8Hz, H-26); 4.64 (d, J=10.5Hz, H-20); 4.31 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 4.09 (dxd, J=4.8/10Hz, H-24); 3.58 (15-OCH$_3$); 3.39 (32-OCH$_3$); 3.30 (13-OCH$_3$); 3.16 (9-OCH$_3$); 1.82 (19-CH$_3$); 1.51 (28-CH$_3$); 1.18 (d, J=7Hz, 11-CH$_3$).

30 5.42 (H-29); 4.99 (H-20); 4.84 (H-26); 4.03 (db, J=12Hz, H-6e); 2.97 (m, H-32).

31 5.38 (d, J=9Hz, H-29); 5.12 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.74 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.45 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.12 (dxd, J=4.4/10.2Hz, H-24); 3.58/3.40/3.37/3.17 (4xs, 4xOCH$_3$).

32a 5.37 (d, J=9Hz, H-29); 4.93 (d, J=11Hz, H-26); 4.65 (d, J=10Hz, H-20); 4.34 (dxd, J=3/13Hz, H-6a); 4.13 (dxd, J=3/11Hz, H-24); 5.44 (dxd, J=2/8Hz, H-14); 2x3.45/3.42 (2xs, 3xOCH$_3$); 2.97 (m, H-32).

32b 5.33 (d, J=8Hz, H-29); 5.11 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.60 (d, J=10.6Hz, H-20); 4.25 (dxd, J=3.5/13.3Hz, H-6a); 4.11 (dxd, J=3.4/10.6Hz, H-24); 5.48 (d, J=8.8Hz, H-14); 3.42/3.40/3.37 (3xs, 3xOCH$_3$); 2.97 (m, H-32).

32c 5.47 (d, J=9Hz, H-29); 5.11 (d, J=11Hz, H-26); 4.58 (d, J=10Hz, H-20); 4.25 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.08 (dxd, J=3/11Hz, H-24); 3.60 (d, J=8Hz, H-14); 3.55/3.41/3.35 (3xs, 3xOCH$_3$); 2.98 (m, H-32).

32d 5.42 (d, J=9Hz, H-29); 5.25 (b, H-26); 4.59 (d, J=10Hz, H-20); 4.18 (H-6e); 4.11 (dxd, J=3/10Hz, H-24); 3.43/3.39/3.37 (3xs, 3xOCH$_3$).

33 8.20/7.48/7.09(에미다졸릴-H);5.37(d, J=8.9Hz, H-29); 5.27 (dxd, J=2/8.8Hz, H-14); 4.88 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.62 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.34 (dxd, J=4.2/13.4Hz, H-6); 4.12 (dxd, J=3.5/10.2Hz, H-24); 2x3.42/3.48 (2xs, 3xOCH$_3$).

34 5.37 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (dxd, J=3/8Hz, H-14); 5.10 (d, J=10.3Hz, H-26); 4.74 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.37 (dxd, J=4.6/13.1Hz, H-6e); 4.11 (dxd, J=4.2/11Hz, H-24); 2x2.13 (1xs, 2xCOCH$_3$); 3.45/3.41/3.38 (3xs, 3xOCH$_3$).

35a 5.38 (d, J=8.1Hz, H-29); 4.76 (d, J=10.6Hz, H-20); 4.43 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.13 (dxd, J=4/10Hz, H-24); 3.55/3.41/3.40 (3xs, 3xOCH$_3$);

35b 5.39 (d, J=8.9Hz, H-29); 5.13 (d, J=10.4Hz, H-26); 4.79 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.14 (m, H-24); 3.48/3.42/3.39 (3xs, 3xOCH$_3$).

36a[2] 5.39 (d, J=9.5Hz, H-29); 5.06 (d, J=10.4Hz, H-26); 4.96 (dxd, J=2/8Hz, H-14); 4.73 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.38 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.12 (m, H-24); 3.56/3.45/3.39/3xs, 3xOCH$_3$); 3.25/3.13 (2xs, 2xCH$_3$SO$_2$-).

36b[2] 5.38 (d, J=8.5Hz, H-29); 5.17 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.96 (dxd, J=2/8Hz, H-14); 4.73 (d, J=11.5Hz, H-20); 4.35 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.12 (m, H-24); 3.59 /3.41/3.40 (3xs, 3xOCH$_3$); 3.11 (s, CH$_3$SO$_2$-).

37a 5.43 (d, J=8.7Hz, H-29); 5.03 (m, 2H, H-14 and H-26); 4.57 (d, J=10,1Hz, H-20); 4.20 (dxd, J=13.6/4.7Hz, H-6e); 4.05 (dxd, J=11.8/3.3Hz, H-24); 3.52/3.39/3.30 (3xs, 3xOCH$_3$); 2.16/2.13 (2xs, 2xOAc).

37b 5.34 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (dxd, J=7.2/3.6Hz, H-14); 4.94 (d, J=9.8Hz, H-26); 4.65 (d, J=9.8Hz,H-20); 4.30 (dxd, J=13.8/4.5Hz, H-6e); 4.11 (dxd, J=10/3.6Hz, H-24).

37c 5.43 (d, J=9Hz, H-29); 5.03 (d, J=10.7Hz, H-26); 4.61 (d, J=10.5Hz, H-20); 4.21 (dxd, J=13.5/4.6Hz, H-6e); 4.07 (dxd, J=10.7/3.3Hz, H-24); 3.61/3.40/3.33 (3xOCH$_3$); 2.11 (s, OAc).

37d 5.4(d;J=9.2Hz;H-29); 5.02(sb;H-26); 4.58(db;J=10Hz;H-20).

39 5.44/5.04/4.57 (3xd, J=8.2/10.8/10.1Hz, H-29/26/20); 3.74 (s, -COOCH$_3$); 3.54/3.41/3.22 (3xs, 3xOCH$_3$).

41 7.93 (d, J=1Hz, CHO); 5.53/5.25/4.86 (3xd, J=7.9/10.4/10.6Hz, H-29/26/20); 4.37 (dxd, J=13.3/4.7Hz, H-6equ.); 4.08 (m, H-24).

43 5.38 (d, J=9.9Hz, H-29); 5.1 (d, J=10.4Hz, H-26); 4.73 (d, J=10.8Hz, H-20); 4.4 (dxd, J=13.2/4.7Hz, H-6equ.); 4.12 (dxd, J=7.1/4.1Hz, H-24); 1.41 (s, BOC).

44 5.43 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.98 (d, J=10.8Hz, H-26); 4.58 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.22 (m, H-6equ.); 4.07 (dxd, J=3.3/10.9Hz, H-24); 3.54/3.41/3.23 (3xs, 3xOCH$_3$).

45[5] 5.48 (dxd, J=1/8.9Hz, H-29); 4.68 (d, J=10.2Hz, H-20); 4.21/4.14 (db/dxd; H-6equ./H-24).

50 혼합물: 케톤/헤미케탈 = 40/60

케톤: 5.37 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.98 (d, J=10.7Hz, H-26); 4.62 (d, J=10.5Hz, H-20); 4.46 (d, J=10.4Hz, H-15); 4.12 (dxd, J=10.5/3.3Hz, H-24).

헤미케탈: 5.05 (d, J=8.9Hz, H-29); 5.11 (d, J=3.5Hz, H-26); 4.81 (d, J=10.2Hz, H-20); 3.51 (dxd, J=9.1/2.8Hz, H-15); 3.77 (dxd, J=11.7/4.6Hz, H-13); 3.56 (m, H-24).

51 5.38 (d, J=9.0Hz, H-29); 5.22 (d, J=10.2Hz, H-26); 4.79 (d, J=10.7Hz, H-20); 4.41 (dxd, J=11.9/3.2Hz, H-13); 4.38 (dxd, J=13/4Hz, H-6e); 4.15 (dxd, J=10.7/4.3Hz, H-24); 4.08 (dxd, J=9.2/3.5Hz, H-15); 3.42/3.40/3.37 (3xs, 3xOCH$_3$); 3.23 (dxdxd, J=10.9/8.5/5.6Hz, H-21); 3.17 (txd, J=13.2/3.6Hz, H-6a).

52 혼합물: 케톤/헤미케탈 = 40/60

케톤: 5.38 (d, J=9Hz, H-29); 4.92 (d, J=10.7Hz, H-26); 4.60 (d, J=10Hz, H-20); 4.47 (d, J=9.5Hz, H-15).

헤미케탈: 5.08 (d, J=9Hz, H-29); 5.11 (d, J=4.2Hz, H-26); 4.83 (d, J=10Hz, H-20); 3.76 (dxd, J=11.6/4.6Hz, H-13).

58a 5.4 (dxd, J=8.9/1.1Hz, H-29); 5.12 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.57 (db, J=10.5Hz, H-20); 4.24 (dxd, J=13.6/4.8Hz, H-6equ.); 4.07 (dxd, J=11/3.5Hz, H-24); 3.63 (d, J=8.5Hz, H-14); 3.52/3.40/3.21 (3xOCH$_3$).

58b 5.34 (dxd, J=8.9/1.1Hz, H-29); 4.89 (d, J=10.2Hz, H-26); 4.62 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.3 (dxd, J=4.3/13.8Hz, H-6equ.); 2.94 (m, H-32); 2.84 (dxd, H-23a).

60a 5.32 (d; J=9Hz, H-29); 5.16 (d, J=9.1Hz, H-26); 4.85 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.37 (db, J=10.4Hz, H-6equ.); 4.16 (m, H-24); 3.44/3.41/3.36 (3xs, 3xOCH$_3$).

60b 5.34 (d, J=9Hz, H-26); 5.22 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.92 (d, J=10,4Hz, H-20); 4.36 (db, J=11Hz, H-6equ.); 4.11 (m, H-24); 3.40/3.38/3.36 (3xs, 3xOCH$_3$).

61 5.35 (d, J=9Hz, H-29); 4.86 (sb, H-26); 4.81 (d, J=8.2Hz, H-20); 4.53 (H-24); 4.11 (db, J=13Hz, H-6e); 4.03 (dxd, J=2.8/9.5Hz, H-14); 3.40/3.34/3.23 (3xs, 3xOCH$_3$).

62[2] 5.74 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.34 (d, J=9Hz, H-29); 4.80 (d, J=9Hz, H-20); 4.64 (H-24); 4.02 (dxd, J=2.5/10Hz, H-14); 3.41/3.34/3.22 (3xs, 3xOCH$_3$).

63[2] 5.72 (dxdxt; J=10/17/7Hz, H-37); 5.41 (d, J=9Hz, H-29); 5.18 (d, J=10.5Hz, H-26); 5.04 (dxq, J=17/2Hz, H-38tr.); 4.98 (dxq, J=10/2Hz, H-38cis); 4.65 (d, J=10Hz, H-20); 4.12 (dxd, J=3/11Hz, H-24); 4.04 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 3.19 (dxt, J=3/13Hz, H-6a); 3.02 (m, H-32).

64[2] 5.75 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.28 (d, J=9Hz, H-29); 5.17 (d, J=7Hz, H-26); 5.09 (dxd, J=2/17Hz, H-38tr.); 4.98 (dxd, J=2/10Hz, H-38cis); 4.88 (d, J=10Hz, H-20); 4.28 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 4.15 (m, H-24); 3.70 (t, H-14); 2x3.42/3.52 (2xs, 3xOCH$_3$); 3.25 (txd, J=13/3Hz, H-6a); 3.03 (m, H-32).

65 5.43 (d, J=8.8Hz, H-29); 4.97 (d, J=9.5Hz, H-20); 4.82 (H-26); 4.30 (H-24); 4.04 (db, J=13Hz, H-6e); 3.79/3.41/3.35/3.33 (4xs, 4xOCH$_3$).

67 8.20/7.48/7.08(이미다졸릴-H);5.37(d, J=9Hz, H-29); 5.25 (dxd, J=1.9/8.9Hz, H-14); 4.86 (d, J=10.6Hz, H-26); 4.60 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.34 (dxd, J=4.5/13.6Hz, H-6e); 4.12 (dxd, J=3.3/10.2Hz, H-24); 3.48/3.42/3.41 (3xs, 3xOCH$_3$).

68 혼합물: 케톤/헤미케탈 = 60/40

케톤: 5.38 (d, J=9Hz, H-29); 4.98 (d, J=10.5Hz, H-26); 4.66 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.46 (d, J=8.9Hz, H-15).

헤미케탈: 5.11 (d, J=9Hz, H-29); 5.13 (d, J=4.4Hz, H-26); 4.87 (d, J=10Hz, H-20); 3.76 (dxd, J=11.4/4.4Hz, H-13).

69a 5.36 (d, J=8.2Hz, H-26); 4.88 (db, J=10Hz, H-29); 4.31 (dxd, J=13.3/4.3Hz, H-6equ.); 4.1 (dxd, J=10,2/3.6Hz, H-24); 3.54/3.41/3.32 (3xs, 3xOCH$_3$).

86c	5.38/5.16/4.71 (3xd, J=8.5/9.1/10.4Hz, H-26/29/20); 3.58/3.42/3.31 (3xs, 3xOCH_3).
86d	5.42/5.13/4.59 (3xd, J=9.8/10.8/10.6Hz, H-29/26/20); 4.08 (dxd, J=11/3.5Hz, H-24); 3.6/3.39/3.32 (3xs, 3xOCH_3).
80[2]	4.35 (dxdxd, J=5/8/11Hz, H-33); 3.41/3.37/3.34 (3xs, 3xOCH_3); 3.07 (s, CH_3SO_2-).
81[2]	5.73 (dxdxt, J=10/17/7Hz, H-37); 5.22 (d, J=9Hz, H-29); 4.34 (m, H-33); 3.41/3.36/3.33 (3xs, 3xOCH_3); 3.08 (s, CH_3SO_2-).
82	5.20 (s, H-26); 5.17 (d, J=9Hz, H-29); 4.98 (d, J=9.7Hz, H-20); 4.12 (H-6e); 4.10 (d, J=4.6Hz, H-10); 4.04 (m, H-24); 3.40/3.36/3.30 (3xs, 3xOCH_3); 1.685 (d, J=1Hz, 28-CH_3); 1.56 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.28 (d, J=6.7Hz, 11-CH_3); 0.99 (d, J=6.5Hz, 17-CH_3); 0.955 (d, J=7Hz, 25-CH_3); 0.86 (t, J=7.4Hz, H-37).
83	5.10 (d, J=9Hz, H-29); 5.12 (s, H-26); 4.94 (d, J=9.5Hz, H-20); 4.09 (db, J=13Hz, H-6e); 3.94 (d, J=3Hz, H-10); 3.73 (m, H-24); 3.41/3.35/3.33 (3xs, 3xOCH_3); 1.64 (d, J=1Hz, 28-CH_3); 1.58 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.40 (d, J=6.8Hz, 11-CH_3); 0.99 and 0.98 (d and d, J=7 and 7Hz, 17-CH_3 and 25-CH_3); 0.87 (t, J=7.4Hz, H-37).
84[3]	5.22 (d, J=9Hz, H-29); 5.04 (d, J=6.6Hz, H-26); 4.80 (d, J=10Hz, H-20); 4.15 (s, H-10); 4.00 (m, H-24); 3.94 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 3.47/3.43/3.41 (3xs, 3xOCH_3); 3.05 (dxdxd, J=4.3/8.8/11.3Hz, H-32); 2.85 (dxd, J=7.9/16.7Hz, H-23a); 2.51 (dxd, J=5.1/16.7Hz, H-23b); 2.32 (m, H30); 1.74 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.63 (d, J=1Hz, 28-CH_3); 1.29 (d, J=7Hz, 11-CH_3); 0.85 (t, J=7.4Hz, H-37).
85	5.27 (s, H-26); 5.16 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.13 (d, J=9.5Hz, H-20); 4.07 (dxd, J=4.9/13.5Hz, H-6e); 3.95 (m, H-24); 3.90 (m, H-22); 3.62 (dxdxd, J=2.4/4.4/8.2Hz, H-15); 3.54 (dxd, J=2.3/9.5Hz, H-14); 3.23 (dxt, J=5/10Hz, H-13); 3.41/3.40/3.38 (3xs, 3xOCH_3); 1.70 (d, J=1Hz, 28-CH_3); 1.58 (s, 19-CH_3); 1.10 (d, J=7Hz, 11-CH_3); 0.98 (d, J=7Hz, 25-CH_3); 0.95 (d, J=7Hz, 17-CH_3); 0.89 (t, J=7.5Hz, H-37).
86	5.28 (d, H-29); 5.27 (s, H-26); 5.17 (d, J=10.1Hz, H-20); 3.94 (db, J=13Hz, H-6e); 3.8 (m, H-24); 3.58 (dxd, J=5.7/9.5Hz, H-14); 3.81 (s, 9-OCH_3); 3.60 (s, 15-OCH_3); 3.41 (s, 32-OCH_3); 3.34 (s, 13-OCH_3); 3.10 (dxdxd, J=2.5/9/10Hz, H-15); 3.02 (dxdxd, J=4.3/8.8/11.2Hz, H-32); 2.30 (dxt, J=3.6/13Hz, H-6a); 1.75 (d, J=1Hz, 19-CH_3); 1.69 (d, J=1,1Hz, 28-CH_3). 1.16 (d, J=6.9Hz, 11-CH_3). 1.10 (d, J=7Hz, 25-CH_3). 0.99 (d, J=6.4Hz, 17-CH_3); 0.89 (t, J=7.4Hz, H-37).
87	5.23 (d, J=9Hz, H-29); 5.19 (d, J=5.2Hz, H-26); 4.95 (d, J=10Hz, H-20); 4.38 (dxd, J=4/13Hz, H-6e); 3.55/3.40/3.31/3.12 (4xs, 4xOCH_3).
88[2]	5.30 (d, J=9Hz, H-29); 5.02 (d, J=6.2Hz, H-26); 4.83 (d, J=9.7Hz, H-20); 4.48 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 3.97 (m, H-24); 2x3.40/3.22/3.19 (3xs, 4xOCH_3).
89	5.28 (d, J=9Hz, H-29); 5.25 (d, J=6Hz, H-26); 4.84 (d, J=10Hz, H-20); 4.30 (dxd, J=3/13Hz, H-6e); 4.02 (m, H-24); 3.71 (d, J=8Hz, H-14); 3.04 (m, H-32); 3.59/3.44/3.38 (3xs, 3xOCH_3).
90[2]	5.32 (d, J=8.7Hz, H-29); 5.22 (d, J=6.8Hz, H-26); 4.77 (d, J=10.3Hz, H-20); 4.29 (db, J=13Hz, H-6e); 4.03 (m, H-24); 5.45 (d, J=6.6Hz, H-14); 3.44/3.43/3.38 (3xs, 3xOCH_3).
91	6.20/7.48/7.08 (이미다졸릴-H); 5.22 (d, J=9.1Hz, H-29); 5.31 (dxd, J=2.8/8.2Hz, H-14); 5.08 (d, J=6.0Hz, H-26); 4.88 (d, J=9.7Hz, H-20); 4.31 (dxd, J=3/12Hz, H-6e); 4.06 (m, H-24); 2x3.43/3.41 (2xs, 3xOCH_3).
92	혼합물 : 케톤/헤미케탈 = 34/66 케톤 : 5.25 (d, J=9Hz, H-29); 5.07 (d, H-26); 4.84 (d,J=9.7Hz, H-20). 헤미케탈 : 5.04 (d, J=9Hz, H-29); 5.15 (s, H-26); 4.76 (d, H-20); 3.57 (dxd, J=9.9/2.6Hz, H-15); 3.75 (dxd, J=11.7/4.6Hz, H-13).
93	혼합물 : 케톤/헤미케탈 = 1/1.8 케톤 : 5.25 (d, J=9.2Hz, H-29); 5.08 (d, J=6.6Hz, H-26); 4.85(d,J=9.6Hz, H-20). 헤미케탈 : 5.04 (d, J=9.3Hz, H-29); 5.15 (s, H-26); 4.76 (d, J=10.2Hz, H-20); 3.57 (dxd, J=10.1/2.4Hz, H-15); 3.76 (dxd, J=11.7/4.5Hz, H-13).
94	5.26 (d, J=9.1Hz, H29); 5.19 (d, J=5.9Hz, H26); 4.97 (d, J=9.7Hz, H20); 4.40 (m, H6e); 4.29 (dxd, J=8.9/4.5Hz, H13); 3.92 (t, J=7Hz, H15); 3.87 (m, H24); 3.41/3.39/3.38 (3xs, 3xOCH_3); 3.24 (m, H21).
95	5.28 (d, J=9.0Hz, H-29); 5.12 (d, J=7.9Hz, H-14); 5.10 (d, J=7.5Hz, H-26); 4.82 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.23 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 4.02 (t, H24); 3.50/3.41/3.30 (3xs, 3xOCH_3); 2.15/2.06 (2xOAc).
96	5.20 (m, 2H, H-29 and H-14); 5.10 (d, J=6Hz, H-26); 4.90 (d, J=9.7Hz, H-20); 4.30 (dxd, J=13.3/4.5Hz, H-6e); 4.08 (m, H-24); 3.45/3.44/3.41 (3xs, 3xOCH_3); 3.20 (m, H-21); 2.12 (OAc).

97	5.26 (d, J=8.7Hz, H-29); 5.09 (d, J=7.2Hz, H-26); 4.85 (d, J=10.4Hz, H-20); 4.23 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 4.05 (m, H-24); 3.59/3.41/3.33 (3xs, 3xOCH$_3$); 3.27 (m, H-21); 2.05 (s, OAc);
98	5.37 (d, J=5.4Hz, H-26); 5.32 (d, J=8.7Hz, H-29); 4.78 (d, J=10.2Hz, H-20); 4.16 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 4.00 (m, H-24); 3.42/3.38/3.36 (3xs, 3xOCH$_3$), 2.21 (s, OAc).
99	5.31 (d, J=9Hz, H-29); 5.19 (d, J=8Hz, H-26); 5.08 (dxd, J=5/7Hz, H-14); 4.80 (d, J=10Hz, H-20); 4.38 (dxd, J=13/3Hz, H-6e); 3.81 (m, H-24).
100	5.28 (d, J=9.1Hz, H-29); 4.86 (d, J=10.1Hz, H-20); 4.76 (d, J=4.8Hz, H-26); 4.21 (m, H-24); 3.99 (dxd, J=2.3/9.7Hz, H=14); 3.40/3.35/3.34 (3xs, 3xOCH$_3$); 3.02 (dxdxd, J=4.3/8.8/11.3Hz, H-32); 1.80 (d, J=1Hz, 19-CH$_3$); 1.74 (d, J=1.1Hz, 28-CH$_3$); 1.16 (d, J=7Hz, 11-CH$_3$); 0.94 (d, J=7Hz, 25-CH$_3$ and 17-CH$_3$); 0.87 (t, J=7.4Hz, H-37).
101	5.32 (d, J=9Hz, H-29); 5.23 (d, J=7.8Hz, H-26); 4.85 (d, J=10.2Hz, H-20); 4.17 (dxd, J=4/13.5Hz, H-6e); 4.02 (m, H-24); 3.60 (m, H-15); 3.51 (dxd, J=1.4/9.5Hz, H-14); 1.78 (d, J=1Hz, 19-CH$_3$); 1.44 (d, J=6.8Hz, 11-CH$_3$),
102[2]	5.09 (sb, H-26); 4.99 및 4.91 (d 및 d; J=10 및 10Hz, H-20 및 H-29); 4.33 (db, J=13Hz, H-6e); 3.66 (m, H-22); 3.57 (m, H-24); 3.43/3.38/3.36 (3xs, 3xOCH$_3$),
103	5.215/5.14/4.85 (3xd, J=9/5.4/10.2Hz, H-29/26/20); 4.28 (dxd, J=4.5/13.7Hz; H-6equ.); 3.64/3.58/3.41/3.32 (4xOCH$_3$).
104	5.28/5.08/4.87 (3xd, J=8.9/7.2/10.4Hz, H-29/26/20); 4.22 (db, J=13.5Hz, H-6equ.); 3.33/3.42/3.56 (3xs, 3xOCH$_3$).
105	6.44/7.82 (2xsb, 2xNH); 5.22 (sb, H-26); 5.15 (d, J=8.9Hz, H-29); 4.95 (d, J=9.2Hz, H-20); 4.53 (sb, H-6equ.); 4.18 (dxd, J=4.6/13.5Hz, H-24); 3.25(q, H-21); 3.15 (dxt, H-6a); 3.39/3.42/3.435 (3xs, 3xOCH$_3$),
106	5.26/5.08/4.88 (3xd, J=9.5/6.9/10.4Hz, H-29/26/20); 4.24 (dxd, J=4.4/13.5Hz, H-6equ.); 4.03 (tb, H-24); 3.56/3.41/3.33 (3xs, 3xOCH$_3$); 2.97/2.76 (2xs, 2xNCH$_3$).
107[5]	5.32/5.13/4.97 /3xd, H-26/29/20); 3.95 (m, H-24); 3.36/3.39/3.42 (3xs, 3xOCH$_3$.
117	5.25/5.05 (2xd, H-26/29); 3.31/3.38/3.42 (3xs, 3xOCH$_3$); 3.03 (m, H-32).
118[6]	5.2/5.02 (m/d, H-29/26/20); 4.38 (dxd, H-6equ.); 3.42/3.38/3.35 (3xs, 3xOCH$_3$).

^{13}C-NMR-스펙트럼

($CDCl_3$)

^{13}C-NMR-스펙트럼
($CDCl_3$)

실시예:	스펙트럼:
8f	212.32 (C-22), 202.22 (C-10), 170.27 (C-8), 165.04 (C-1), 139.28 (C-18), 133.22 (C-29), 130.83 (C-28); 123.57 (C-20); 84.466/84.145 (C-26/32), 78.475 (C-13), 77.588 (C-15), 76.573 (C-10), 73.478/73.451 (C-33/14), 72.14 (C-2), 68.9 (C-24), 58.818/57.042/56.483 (3xOCH$_3$), 54.493 (C-21), 46.995 (C-18), 45.819 (C-23).
7d	210.5/202.5/170.9/165.4/75.2(C-22/10/8/1/9).
7e, 79	210.1/205.8/172.8/165.9/78.2(C-22/10/8/1/9).
9a	170.12/169.72 (C-1/8), 150.4 (O.CO.O), 138.67 (C-18), 132.47 (C-28), 129.62 (C-29), 123.35 (C-20), 98.79 (C-9), 83.987 (C-32).
9c	201.70 (C-9), 170.14/166.06 (C-1/8), 149 (O.CO.O), 138.01 (C-19), 131.11 (C-29), 129.50 (C-28), 124.25 (C-20), 83.916 (C-32).
16	199.10 (C-10), 166.99/165.87 (C-1/8), 152.3/149.22 (O.CO.O), 136.28/131.02/129.66/124.16 (C-19/29/28/20), 84.126 (OCme$_3$), 83.992 (C-32), 80.535 (C-9), 79.17 (C-13), 78.237 (C-24), 77.692 (C-22), 77.524 (C-15), 77.01 (C-26), 73.671 (C-14), 73.384 (C-33), 72.137 (C-2), 57.495/56.934/56.551 (3xOCH$_3$), 49.047 (C-18), 44.062 (C-21), 38.118/37.531 (C-25/C-6), 35.071/34.836/34.39 (C-30/31/11), 32.647 (C-16), 31.094/30.797/30.584 (C-34/3/35); 27.97 (C-12), 27.58 (C-17), 26.673 (C-23), 24.65 (C-36), 23.304 (C-5), 21.875 (17-메틸), 20.818 (C-4), 17.362 (19-메틸), 14.783 (28-메틸), 13.223 (11-메틸), 11.929 (C-37); 9.26 (25-메틸).
17	167.66/166.00 (C-1/8), 152.41/149.72 (2xO.CO.O), 137.22/133.09/128.98/124.98 (C-19/29/28/20), 104.10 (C-9), 88.88 (C-10), 57.326/56.963/56.226 (3xOCH$_3$), 50.655 (C-18), 46.017 (C-25), 42.98 (C-21), 39.997 (C-6), 35.237 (C-30), 35.026 (C-16), 34.39 (C-12), 33.991 (C-31), 31.962 (C-11), 31.287/31.250 (C-23/34), 30.312 (C-35), 29.284 (C-3), 25.640 (C-36), 25.383 (C-17).
18	201.51 (C-10), 170.89 (C-1), 164.82 (C-8), 150.03 (O.CO.O), 137.85/131.44/129.65/124.84 (C-19/29/28/20).
23a	170.86/170.56 (C-1/8), 149.86 (O.CO.O), 138.30 (C-19), 130.39 (C-28), 129.80 (C-29), 123.91 (C-20), 84.226 (C-32), 80.051 (C-13), 79.23 (C-9), 78.866/78.804 (C-22/24).

23b 171.65/170.91 (C-1/8), 149.44 (O.CO.O), 138.44 (C-19), 130.20 (C-28), 129.36 (C-29), 123.80 (C-20), 84.138 (C-32), 81.238 (C-9), 80.48 (C-13), 79.403 (C-22), 79.111 (C-10), 78.927 (C-24), 77.25 (C-14), 76.994 (C-15), 75.947 (C-26).

24b 172.97 (C-1), 168.48 (C-8), 134.4 (C-19), 131.59 (C-28), 128.97 (C-29), 126.53 (C-20), 84.166 (C-32), 75.195 (C-33), 58.033/56.829/56.127 (3xOCH_3), 48.644 (C-18), 46.212 (C-21).

25 167.73/164.85 (C-1/8), 149.69 (O.CO.O), 136.79 (C-19), 132.39 (C-28), 132.39/130.73 (C-28/29), 128.53 (C-20), 84.111 (C-32), 57.693/56.820/56.472 (3xOCH_3).

26a 202:42 (C-9), 171.13 (C-1), 165.28 (C-8), 136.11 (C-19), 132.62 (C-29), 131.12 (C-28), 126.82 (C-20), 84.113 (C-32), 58.456 (OCH_3), 56.631 (2xOCH_3), 49.714 (C-18), 46.373 (C-23).

26b 173.74 (C-1), 168.91 (C-8), 137.50 (C-19), 131.73 (C-29), 128.58 (C-28), 128.33 (C-20), 84.208 (C-32), 57.2/57.081/56.676 (3xOCH_3).

28 201.2(C-10); 168.6 (C-1); 165.6 (C-8); 137.4 (C-19); 130.9 (C-28); 128.9 (C-20); 128.5 (C-29).

38 209.9/208.9/199.45/165.4/163.1 (C-22/14/10/1/8) 159.04 (-OCHO).

42 208.54 (C-22), 199.53 (C-10), 166.42 (C-1), 164.38 (C-8), 158.58 (OCHO), 140.28 (C-19), 137.73 (C-29), 130.79 (C-28), 123.57 (C-20), 86.243 (C-26), 84.057 (C-32), 76.9 (C-14), 75.069 (C-33), 73.417 (C-2).

46 209.27 (C-22), 199.20 (C-10), 167.64/163.74 (C-1/8), 154.47 (O.CO.N), 140.50/137.89/130.14/123.39 (C-19/29/28/20), 70.206 (C-2).

47a 210.32 (C-22), 167.78/167.16 (C-1/8), 155.54 (O.CO.N), 138.79 (C-19), 135 (b, C-29); 131.02 (C-28), 124.43 (C-20), 91.609 (C-10), 84.054 (C-32), 75.092 (C-33), 58.584 (C-24), 58.109/58.042/57.942 (3xOCH_3).

47b 208.65/200.42 (C-22/14), 167.39/164.83 (C-1/8), 154.24 (O.CO.N), 139.33 (C-19), 137.29 (C-29), 130.71 (C-28), 124.16 (C-20).

48 209.25 (C-22), 169.24 (C-1), 166.27 (C-8), 153.41 (O.CO.N), 140.69 (C-19), 140.29 (C-29), 129.40 (C-28), 122.82 (C-20), 87.968 (C-25), 80.905/86.991 (C-9/10), 84.281 (C-32), 61.503 (15-OCH_3), 58.071 (32-OCH_3), 56.677 (13-OCH_3).

49 209.14 (C-22), 184.66 (O.CS.N), 168.82 (C-1), 165.28 (C-8), 141.03 (C-19), 139.72 (C-29), 129.43 (C-28), 122.65 (C-20), 95.02 (C-10), 91.581 (C-9), 88.676 (C-26), 84.297 (C-32), 82.275 (C-13), 78.245 (C-15), 75.575/75.432 (C-33/14), 72.818 (C-2), 68.016 (C-24), 61.514 (15-OCH_3), 58.238 (32-OCH_3), 56.806 (13-OCH_3), 56.512 (C-21), 48.776 (C-23), 30.083 (N-메틸).

53 210.10/208.92/206.25 (C-22/10/14), 167.39/164.05 (C-1/8), 139.39/138.10/130.38/123.85 (C-19/29/28/20), 81.232 (C-9), 80.082 (C-15).

54 209.31/208.70/204.01 (C-22/10/14), 167.92/163.88 (C-1/8), 139.79/137.45/130.83/123.97 (C-19/29/28/20), 83.118 (C-10), 67.831 (C-24), 58.512/58.027/56.02/54.311 (4xOCH_3).

55 208.92 (C-22), 196.98 (C-10), 166.97/163.29 (C-1/8), 140.66/137.29/131.02/123.46 (C-19/29/28/20).

56 208.89 (C-22), 199.66 (C-10), 165.85/164.51 (C-1/8), 139.92/137.41/130.13/123.35 (C-20/29/28/20), 70.59 (C-2), 67.291 (C-24), 52.853 (C-9).

57 209.55 (C-22), 196.68 (C-10), 166.0/164.38 (C-1/8), 140.28/137.05/130.68/123.28 (C-19/29/28/20), 85.703 (C-26), 84.097 (C-32), 75.189 (C-33), 70.389 (C-2), 68.139 (C-24), 62.075 (C-9), 60.122/58.019/57.752 (3xOCH_3), 56.213 (C-21), 48.031 (C-23), 46.862 (C-18), 16.043 (19-메틸), 11.14 (28-메틸).

59 208.58 (C-22), 203.72 (C-10), 170.7 (C-1), 163.86 (C-8), 140.39/137.51/130.96/123.69 (C-19/29/28/20), 85.028 (C-26), 84.051 (C-32), 80.267 (C-15), 79.691 (C-13), 76.424 (C-9), 75.118 (C-33), 73.368 (C-14), 72.825 (C-2), 68.033 (C-24), 61.289/57.926/55.55 (3xOCH_3), 56.357 (C-21), 47.658 (C-18), 47.291 (C-23).

66 209.5/204.6/167.5/164.3/81.5 (C-22/10/1/8/9).

69b	209.62 (C-22), 204.50 (C-10), 169.09/164.71 (C-1/8), 140.61/135.79/130.8/123.44 (C-19/29/28/20), 77.56 (C-9), 71.403 (C-2),
108	211.33 (C-22), 199.36 (C-10), 166.71/164.47 (C-1/8), 139.03/133.59/130.73/124.90 (C-19/29/28/20), 85.405 (C-26), 84.14 (C-32), 78.99 (C-13), 77.963 (C-15), 75.699 (C-14), 73.466 (C-33), 72.245 (C-2), 67.223 (C-24), 64.425 (C-9), 57.521/56.865/56.522 (3xOCH_3), 55.062 (C-21), 9.094 (25-메틸),
109	211.81/197.45 (C-22/10), 165.0/164.76 (C-1/8), 138.26/131.68/130.93/123.37 (C-19/29/28/20), 62.723 (C-9), 9.371 (25-메틸),
110	210.07/209.53/205.85 (C-22/14/10), 167.32/164.52 (C-1/8), 139.69/135.58/130.53/123.81 (C-19/29/28/20), 81.337 (C-9), 72.293 (C-2), 8.58 (25-메틸),
111	211.37/206.86/203.55 (C-22/14/10), 167.76/164.71 (C-1/8), 138.96/134.31/130.30/124.64 (C-19/29/28/20).
112	200.24 (C-10), 167.81/166.31 (C-1/8), 149.01 (O.CO.O), 138.54 /129.73/129.13/123.57 (C-19/29/28/20), 74.637 (C-9), 11.737 (C-37), 10.257 (25-메틸).
113	201.74 (C-10), 170.16/165.04 (C-1/8), 149.25 (O.CO.O), 76.213 (C-9),
114[6]	173.26/168.76 (C-8/11), 136.44/131.93/129.13/126.4 (C-19/29/28/20), 84.242 (C-32), 79.984/79.887/79.744 (C-10/26/9), 72.737 (C-2).
115	213.24 (C-22), 168.09/166.97 (C-1/8), 155.52 (O.CO.N), 137.69/131.32/130.45/123.89 (C-19/29/28/20), 8.891 (25-메틸).

1) 250 MHz/CD_3OD

2) 250 MHz/$CDCl_3$

3) 500 MHz/$CDCl_3$ + CD_3OD

4) 330 ° K

5) 323 ° K

6) 320 ° K

7) 250 MHz

유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 본 발명의 화합물(이후부터 간단하게 "본 발명의 약제"라 명명한다)은 약리학적 활성을 갖는다. 따라서 상기는 약제로 사용하기에 바람직하다. 특히, 상기 화합물은 소염, 면역 억제 및 증식방지 활성을 갖는다.

소염 활성은 예를 들어 하기 시험 방법으로 측정할 수 있으며, 이 때 약어들은 하기의 의미를 갖는다:

DNP = 2,4-디니트로페놀

DNFB = 2,4-디니트로플루오로벤젠

TPA = 12-0-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트

1. 생체외에서 비만세포 탈과립화의 억제

쥐의 비만세포(CFTL-12)를 DNP-특이성 IgE 로 밤새 처리한다. 항원(DNP)을 가하여 탈과립화를 유발시키고 60분후에 비색정량 분석으로 세포 상등액중의 헥소스아미니다제 활성으로서 탈과립화를 측정한다. DNP를 가하기 30분전에 억제 물질을 가한다.

본 발명의 약제는 본 시험에서 약 1ng/㎖ 내지 약 50ng/㎖ 의 용량(IC_{50})으로 비만 세포를 탈과립화시킨다.

2. 옥사졸론-유발된 알러지성 접촉 피부염(마우스)

(시험 방법은 문헌[F.M. Dietrich and R. Hess, Int. Arch. Allergy 38(1970) 246-259]에 개시된 바와 같다):

본 발명의 약제는 본 시험에서 0.01% 용액으로서 단일 국소 적용시 58% 이하의 활성(염증성 팽창의 억제)을 유도해 낸다. 하이드로 코티손(1.2%)은 상기 모델의 상기 조건하에서 불활성이고, 인도메타진(3.6%)은 염증을 단지 22% 까지만 억제한다.

3. DNFB-유발된 알러지성 접촉 피부염(돼지)

(시험 방법은 예를 들어 EP 315 978 에 개시된 바와 같다);

본 발명 약제의 0 13% 제제를 2 회 국소 적용시켜 염증 반응을 44%이하까지 억제시킨다.

4. 포르볼 에스테르(TPA)-유발된 자극성 접촉 피부염(마우스)의 억제

(시험 방법은 예를 들어 EP 315 978 에 개시된 바와 같다):

본 발명의 약제는 본 시험에서 0.4 내지 3.6% 제제로 1 회 적용시 염증 반응을 40% 이하까지 억제시킨다.

5. 아라키돈산-유발된 자극성 접촉 피부염(마우스)의 억제

암컷 NMRI 마우스를 시험 화합물(대개 1.2 및 3.6%)을 함유하는 DAE 244(DMSO/아세톤/에탄올=2/4/4) 10㎕ 로 오른쪽 귀의 내측 및 외측면 모두에 국소 처리한다. 30 분후에 오른쪽 귀를 아라키돈산 1mg 을 함유하는 아세톤 10㎕ 로 내측 및 외측 귀 모두에 국소 처리한다. 추가로 90분후에, 마우스를 죽이고 귀를 연골선에서 절단하여 중량을 측정한다. 왼쪽귀와 오른쪽귀 간의 중량차이를 계산하고 아라키돈산만으로 처리한 그룹과 억제 %를 비교한다.

본 발명의 약제는 본 시험에서 0.4 내지 3.6% 제제로 단일 적용시 염증 반응을 30% 이하까지 억제시킨다.

6. 이오노포어(Ionophore)(A-23187)-유발된 자극성 접촉 피부염(마우스)의 억제

암컷 NMRI 마우스를 시험 화합물(대개 0.4% 및 1.2%)을 사용하거나 사용하지 않고 A 23187 15㎍ 을 함유하는 아세톤/10% DMSO 15㎕ 로 오른쪽 귀의 내측에 국소처리한다. 7.5 시간후에, 마우스를 죽이고 귀를 연골선에서 절단하여 중량을 측정한다. 왼쪽귀와 오른쪽귀간의 중량차이를 각 마우스에 대해서 계산하고 A 23187 로만 처리된 그룹과 억제 %를 비교한다.

본 발명의 약제는 본 시험에서 0.4 내지 1.2% 제제로 단일 적용시 염증 반응을 72%이하까지 억제시킨다. 대조용으로 사용된 인도메타진은 1.2% 농도에서 44% 까지 염증을 억제한다.

면역 억제 및 증식방지 활성은 예를 들어 하기 시험 방법으로 측정할 수 있다:

7. 생체외에서 혼합된 림프구 반응(MLR)에서 알로겐(allogen) 자극에 대한 림프구의 증식 반응

(시험 방법은 예를 들어 문헌 [T. Meo, "The MLR in the Mouse", Immunological Methods, L. Lefkovits and B. Pernis, Eds., Academic Press, N.Y.(1979) 227-239]에 개시된 바와 같다):

본 발명의 약제는 본 시험에서 약 10ng/㎖ 내지 약 100ng/㎖ 의 용량으로 혼합된 림프구(IC_{50})를 억제시킨다.

8. 생체외에서 양의 적혈구에 대한 1차적인 체액 면역 반응의 억제

(시험 방법은 문헌[R.I. Mishell and R.W. Dutton, Science 153 (1966) 1004-1006; R.I. Mishell and R.W. Dutton, J. Exp. Med. 126(1967) 423-442]에 개시된 바와 같다):

본 발명의 약제는 약 0.0024μg/㎖ 내지 약 0.32μg/㎖의 IC_{50} 으로 하는 본 시험에 활성이 있다.

9. 인간 각질세포의 증식억제

(시험 방법은 예를 들어 EP 539326 에 개시된 바와 같다):

본 발명의 약제는 본 시험에서 약 3μM/㎖ 내지 약 10μM/㎖ 의 농도에서 활성이 있으며, 그 결과 약 20% 내지 약 50%를 억제시킨다.

10. 포르볼 에스테르(TPA)-유발된 표피 과잉증식(마우스)의 억제

표피 과잉증식을 유발시키기 위해서 TPA(0.005%)를 1 일 및 3 일째에 귓바퀴 표면에 도포한다. 시험 화합물을 1,2, 3 및 4 일째에 하루 한번 동일 부위에 도포한다. 동일한 방식으로 비히클을 TPA-처리된 대조용 동물에 도포한다. 최종 도포후 4 일째, 6 시간째에, BrdU-염색 각질 세포의 발생률을 면역조직학적으로 시험(동물들을 죽이기 1 시간전에 주입된 BrdU 는 S-상에서 세포를 표지한다)하고 시험 및 대조용 동물의 절개 면적당 표피 면적을 측정함으로써 시험 화합물의 증식 억제 활성을 평가한다.

본 발명의 약제는 본 시험에서 0.4 내지 1.2% 제제로 4 회 도포시 BrdU-표지화를 60 내지 70% 까지 억제시키고 표피 과형성을 17 내지 42% 까지 억제시킨다.

실시예 71(및 6d)의 약제 및 실시예 93 의 약제, 특히 실시예 71(6d)의 약제가 상기 지시사항에 바람직한 약제이다. 예를 들면 상기 시험 6 에서 1.2% 제제 형태의 상기 약제는 상응하는 인도메타진 1.2% 제제보다 나은 활성을 갖는 것으로 측정되었다. 그러므로, 이는 상기 용도를 위해 실시예 71(6d) 및 93 의 화합물을 인도메타진과 함께 통상적으로 사용되는 용량과 유사하거나 그보다 적은 용량으로 유사한 방식으로 투여함으로써 보다 큰 동물, 예를 들어 인간에게 투여할 수도 있음을 나타낸다.

그러므로 본 발명의 약제는 하기 a) 내지 c)와 같이, 염증 및 과잉증식 질병 및 면역억제를 필요로하는 질병의 예방 및 치료에 있어서 국소 및 전신적 용도에 소염제, 면역억제제 및 증식억제제로서 적합하다:

a) 염증 및 과잉 증식 피부병, 예를 들어 아토피성 피우염, 접촉 피우염 및 또한 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평태선, 천포창, 수포성 천포창, 표피 수포증, 혈관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 홍반성 루푸스, 여드름, 건선 및 피부 종양의 치료;

b) 알러지성 질병, 예를 들어 외인성 천식, 비염, 결막염, 아토피성 습진, 두드러기/혈관부종, 음식/약물 알러지 및 과민증의 예방 및 치료;

c) - 기관 또는 조직 이식, 예를 들어 심장, 신장, 간, 골수 및 피부 이식의 환경에 대한 내성,

- 예를 들어 골수 이식에 수반되는 이식편 대 숙주 질병,

- 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 하시모도 갑상선염, 다발성 경화증, 중증근무력증, 제 I 형 당뇨병 및 포도막염과 같은 자가면역질병,

- 면역학적으로 매개된 질환의 피부 발현 및

- 원형 탈모증의 예방 및 치료

상기 약제를 전신 또는 국소적으로 투여할 수 있다. 상기 지시사항을 위해서 적합한 투여량은 물론 예를 들어 숙주, 투여 방식 및 치료하려는 질병의 성질 및 중증도에 따라 변화될 것이다. 그러나, 일반적으로, 동물 체중 kg 당 약 1.0mg 내지 약 10mg 의 1 일 투여량이 전신적으로 투여될 때 이로운 결과가 얻어지는 것으로 나타났다. 광범위한 포유동물에 지시된 1 일 투여량은 예를 들어 하루에 4 회 이하의 분할 용량 또는 지연 형태로 통상적으로 투여 되는 약 10mg 내지 약 1000mg 범위이다. 국소적인 용도에는 매일 수회, 예를 들어 매일 2 내지 5 회로 약 1% 내지 약 3% 농도의 활성 물질을 국소 투여시 이로운 결과가 수득된다.

본 발명의 약제를 임의의 통상적인 경로, 특히 장내, 예를 들어 경구로, 예를 들어 정제 또는 캡슐 형태로, 또는 국소적으로, 예를 들어 로션, 겔, 크림, 스프레이 및 안약 또는 비(鼻)액과 같은 액제 또는 피부 및 점막, 예를 들어 눈, 호흡기, 질, 구강 및 비강의 국소 치료를 위한 에어로졸 형태로 투여할 수도 있다.

적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 본 발명의 약제를 포함하는, 예를 들어 국소 적용을 위한 약학 조성물을 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 혼합함으로써 통상적인 방식으로 제조할 수 있다. 단일 투여 형태는 예를 들어 약 0.0025mg 내지 약 50mg 의 활성 물질을 함유한다.

국소 투여는 예를 들어 피부에 대한 투여이다. 추가 형태의 국소 투여로는 예를 들어 눈의 면역-매개된 질병, 예를 들면: 자가면역 질병, 예를 들어 포도막염, 각막이식 및 만성 각막염; 알러지성 질환, 예를 들어 춘계 결막염; 염증 질환 및 각막 이식을 치료하기 위해서 약학적으로 허용가능한 안과용 비히클중의 본 발명의 약제를 눈 표면에 국소 투여함에 의한, 눈에 대한 투여가 있다.

안과용 비히클은 상기 화합물이 눈의 각막 및 내부 영역, 예를 들어 전방 챔버, 후방 챔버, 유리체, 수성 체액, 유리 체액, 각막, 홍채 /모양체, 렌즈, 맥락막/망막 및 공막에 침투하기에 충분한 시간동안 눈표면과 접촉하도록 하기 위한 것이다. 약학적으로 허용가능한 안과용 비히클은 예를 들어 연고, 식물성 오일 또는 캡슐화 물질일 수도 있다.

소염, 면역억제 및 증식방지 활성이 본 발명의 약제의 주된 활성인 반면, 상기 약제는 또한 화학치료제 치료의 효능을 증가시키거나, 상기 효능에 대한 감도를 증가시키는데 어느 정도의 활성을 갖는다. 상기 활성을 예를 들어 EP 360 760 에 개시된 시험 방법에 따라 측정할 수도 있다.

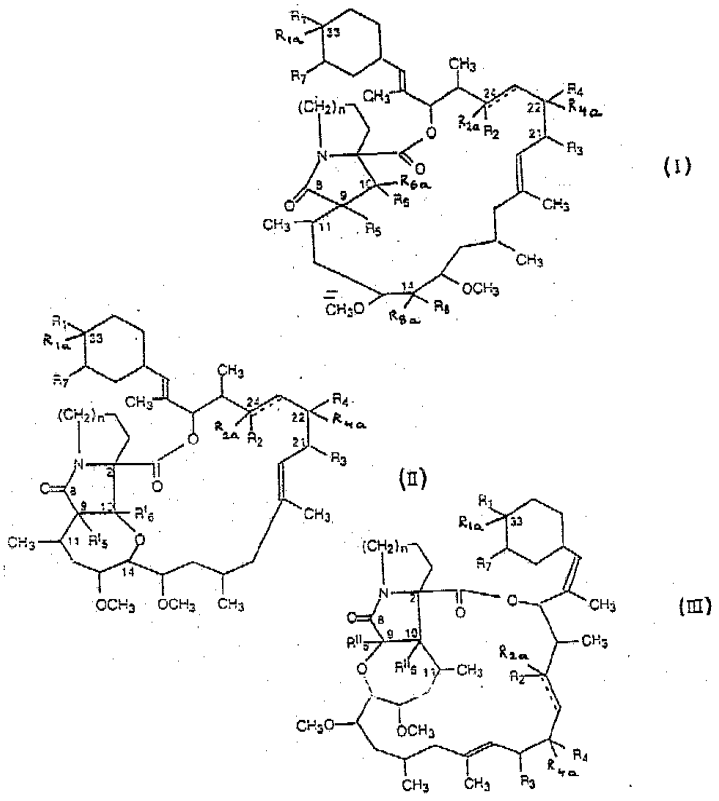
그러므로 본 발명의 화합물은 다양한 유형, 예를 들어 획득성이거나 본래의 화학치료제 내성을 역전시키거나, 투여된 약물 치료에 대한 감도를 증가시키는데, 예를 들어 종양치료 또는 세포증식 억제제 치료의 경우에 통상적인 화학 치료 용량 수준을 감소시키는 수단으로서, 전체적인 독물 독성을 감소시키는 수단으로서, 보다 특히 화학치료 요법에 대한 본래 및 획득 내성 모두를 포함한 내성을 역전시키거나 감소시키는 수단으로서 사용하기에 적합하다.

따라서 본 발명은 또한 약제, 특히 소염제, 면역억제제 및 증식방지제로서의 본 발명의 약제의 용도; 약제로 사용하기 위한 본 발명의 약제; 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 혼합함을 포함하는 약학 조성물을 제조하기 위한 본 발명의 약제로서의 용도; 및 본 발명의 약제를 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 혼합함을 포함하는 약학 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 적어도 하나의 약학 담체 또는 희석제와 함께 본 발명의 약제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 염증, 과잉 증식 질환 및 면역억제를 필요로하는 질병의 치료를 필요로하는 환자에게 치료학적 유효량의 본 발명의 약제를 투여함을 포함하는, 상기 질병의 치료 방법을 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유리 형태 또는 염 형태의 하기 일반식 (I) 내지 (III)의 화합물:



(I)

(II)

(III)

상기식들에서,

기호 ---- 는 단일 결합을 나타내거나 또는 R_{2a} 가 존재하지 않을 때는 이중 결합을 나타내고;

R_1 은 임의로 보호된 하이드록시 그룹이고 R_{1a} 는 수소를 나타내거나, 또는 R_1 및 R_{1a} 는 함께 옥소를 나타내고;

R_2 는 임의로 보호된 하이드록시 그룹을 나타내거나 또는 R_4 와 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고, R_{2a} 는 수소를 나타내거나 또는 존재하지 않고, 기호 ---- 가 단일 결합일 때, R_2 는 또한 R_{2a} 와 함께 옥소를 나타내고;

R_3 는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 알릴을 나타내고;

R_4 는 임의로 보호된 하이드록시를 나타내거나 또는 R_2 와 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고, R_{4a} 는 수소를 나타내거나, 또는 R_4 는 R_{4a} 와 함께 옥소를 나타내고;

R_5 는 알콕시카보닐옥시, 할로겐, 임의로 보호된 하이드록시, 저급알콕시, 아실옥시 또는 -OC(=X)N(R_{10})R_{11} 그룹을 나타내거나, 또는 R_5 는 R_{6a} 와 함께 R_{6a} 를 갖는 탄소원자에 질소원자와 함께 결합하여 -OC(=X)N(R'_{10})- 그룹을 형성하고, 이때 X 는 산소 또는 황을 나타내고, R_{10} 과 R_{11} 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬을 나타내거나 또는 질소원자와 함께 질소 또는 산소와 같은 제 2 헤테로원자를 임의로 함유하는 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, R'_{10} 은 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 R_5 는 R_{8a} 와 함께 옥시를 나타내고, 이때 R_8 은 하이드록시를 나타내고;

R_6 은 하이드록시를 나타내고, R_{6a} 는 수소를 나타내거나 또는 R_5 와 함께 상기 정의한 바와 같은 =OC(=X)N(R'_{10})- 그룹을 형성하거나, 또는 R_6 및 R_{6a} 는 함께 옥소를 나타내고;

R'_5 는 임의로 보호된 하이드록시, 저급 알콕시 또는 아실옥시를 나타내고, R'_6 은 하이드록시를 나타내거나, 또는 R'_5 및 R'_6 은 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고;

R''_5 는 하이드록시 또는 저급 알콕시를 나타내고, R''_6 은 하이드록시를 나타내거나, 또는 R''_5 및 R''_6 은 함께 -OC(=O)O- 그룹을 형성하고;

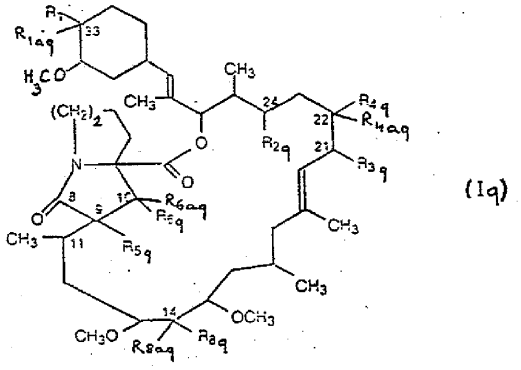
R_7 은 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고;

R_8 은 임의로 보호된 하이드록시 그룹, 아실옥시, 이미다졸릴 카보닐옥시 또는 알콕시카보닐옥시를 나타내고, R_{8a} 는 수소를 나타내거나, 또는 R_8 은 하이드록시를 나타내고, R_{8a} 는 R_5 와 함께 옥시를 나타내거나, 또는 R_8 은 R_{8a} 와 함께 옥소를 나타내고;

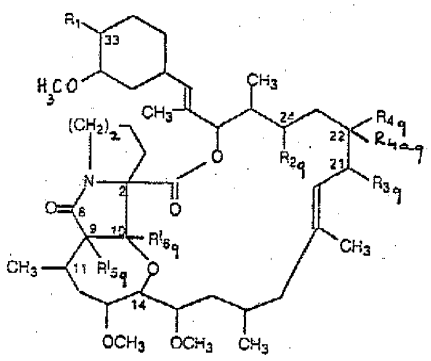
n 은 1 또는 2 를 나타낸다.

청구항 2.

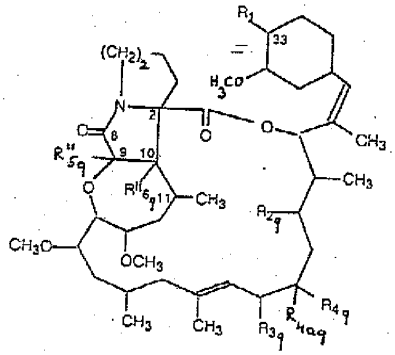
제1항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 일반식 (Iq) 내지 (IIIq)의 화합물:



(Iq)



(IIq)



(IIIq)

상기식들에서,

R_{1q} 는 3 급-부틸디메틸실릴 또는 메틸설포닐에 의해 임의로 보호된 하이드록시를 나타내고 R_{1aq} 는 수소를 나타내거나; 또는 R_{14} 및 R_{1aq} 는 함께 옥소를 나타내고;

R_{2q} 는 3 급-부틸디메틸실릴에 의해 임의로 보호된 하이드록시를 나타내거나 또는 R_{4q} 와 함께 -OC(=0)0- 그룹을 형성하고;

R_{3q} 는 에틸 또는 알릴을 나타내고;

R_{4q} 는 3 급-부틸디메틸실릴에 의해 임의로 보호된 하이드록시를 나타내거나 또는 R_{2q} 와 함께 -OC(=0)0- 그룹을 형성하고, R_{4aq} 는 수소를 나타내거나, 또는 R_{4q} 는 R_{4aq} 와 함께 옥소를 나타내고;

R_{5q} 는 메톡시카보닐옥시; 염소; 3 급-부틸디메틸실릴, 3 급-부톡시카보닐 또는 메틸설포닐에 의해 임의로 보호된 하이드록시; 메톡시; 포르밀옥시, 아세톡시 또는 벤조일옥시; 또는 $-OC(=0)N(R_{10q})R_{11q}$ (여기에서 R_{10q} 및 R_{11q} 는 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내거나 또는 질소원자와 함께 4-모르폴리닐을 형성한다) 그룹을 나타내거나, 또는 R_{5q} 는 R_{6aq} 와 함께 $-OC(=X)N(R'_{10q})$-(여기에서 X는 상기 정의한 바와 같고 R'_{10q} 는 수소 또는 메틸이다)그룹을 형성하거나, 또는 R_{5q} 는 R_{8aq} 와 함께 옥시를 나타내고, 이때 R_{8q} 는 하이드록시를 나타내고;

R_{8q} 는 하이드록시를 나타내고, R_{6aq} 는 수소를 나타내거나 또는 R_{5q} 와 함께 상기 정의한 바와 같은 $-OC(=X)N(R'_{10q})$- 그룹을 형성하거나, 또는 R_{6q} 및 R_{6aq} 는 함께 옥소를 나타내고;

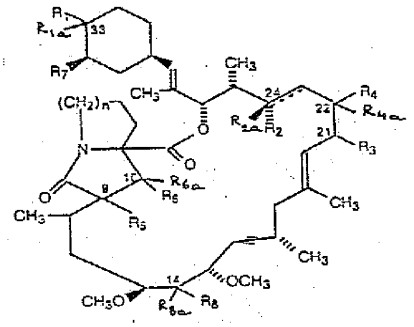
R'_{5q} 는 벤조일 또는 아세틸에 의해 임의로 보호된 하이드록시를 나타내고, R'_{6q} 는 하이드록시를 나타내거나, 또는 R'_{5q} 및 R'_{6q} 는 함께 -OC(=0)0- 그룹을 형성하고;

R''_{5q} 는 하이드록시 또는 메톡시를 나타내고, R''_{6q} 는 하이드록시를 나타내거나, 또는 R''_{5q} 및 R''_{6q} 는 함께 -OC(=0)0- 그룹을 형성하고;

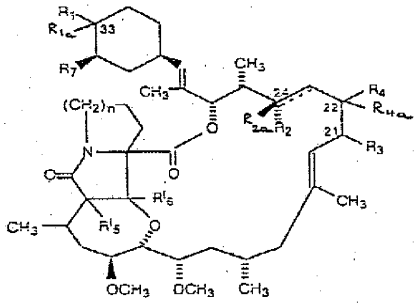
R_{8q} 는 3 급-부틸디메틸실릴 또는 메틸설포닐에 의해 임의로 보호된 하이드록시; 아세톡시 또는 벤조일옥시; 또는 1-이미다졸릴카보닐옥시를 나타내고, R_{8aq} 는 수소를 나타내거나; 또는 R_{8q} 는 하이드록시를 나타내고, R_{8aq} 는 R_{8q} 와 함께 옥시를 나타내거나; 또는 R_{8q} 는 R_{8aq} 와 함께 옥소를 나타낸다.

청구항 3.

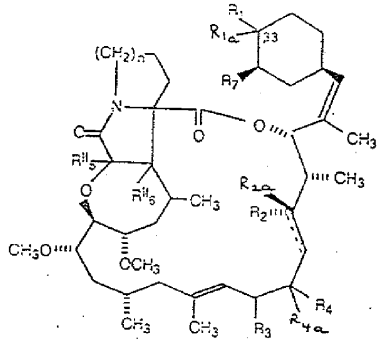
제1항에 있어서, 유리 형태 또는 염 형태의 하기 일반식 (Is) 내지 (IIIs)의 화합물:



(Is)



(IIs)



(IIIs)

상기식들에서, 상기 치환체들은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 4.

제1항에 있어서, R_{1a} , R_{2a} 및 R_{8a} 가 각각 수소를 나타내고; R_1 , R_2 , R_5 및 R_8 이 각각 하이드록시를 나타내고; R_3 가 에틸을 나타내고; R_4 와 R_{4a} 및 R_6 과 R_{6a} 가 각각 함께 옥소를 나타내고; 기호 ---가 단일 결합을 나타내고; R_7 이 메톡시를 나타내고; n 이 2를 나타내는 일반식 (I)의 화합물(부분입체이성체 B).

청구항 5.

적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 제1항에 정의된 일반식(I) 내지 (III)의 화합물을 포함하는, 염증, 과잉증식 질병 및 면역억제를 필요로 하는 질병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병의 예방 및 치료를 위한 약학 조성물.