(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 305/14

(45) 공고일자 2003년04월03일
(11) 등록번호 10-0378612
(24) 등록일자 2003년03월20일

(21) 출원번호	10-2002-7002728	(65) 공개번호	특0000-0000000
(22) 출원일자	2002년02월28일	(43) 공개일자	0000년00월00일
(62) 원출원	특허특2001-7008427		
	원출원일자 : 2001년06월30일	심사청구일자	2001년06월30일
번역문 제출일자	2002년02월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1993/12173	(87) 국제공개번호	WO 1994/14787
(86) 국제출원출원일자	1993년12월15일	(87) 국제공개일자	1994년07월07일

(30) 우선권주장 07/995,443 1992년12월23일 미국(US)

(73) 특허권자
브리스톨-마이어스스퀴브컴파니
미합중국 뉴저지주 프린스톤 로렌스빌-프린스톤 로드 사서함 4000

(72) 발명자
포스,마이클,에이.
미국08648뉴저지주로오렌스빌발레리레인15
모니오트,제로미,엘.
미국07930뉴저지주체스터사우스로드139
트리푸노비치,이반,디.
미국08852뉴저지주몬마우스정크션버튼우드코트5105
쿠세라,데이비드,제이.
미국07059뉴저지주와런도그우드힐8
토타틸,죤,케이.
미국08691뉴저지주로빈스빌엘스워스드라이브31
첸,슈-휴이
미국06514코넥티커트주함덴그린스리쥐로드55
웨이,지안메이
미국06108코넥티커트주이스트하트포드레이스브룩드라이브480

(74) 대리인
주성민

심사관 : 휴-윤경애

(54) 신규 측쇄-함유 탁산 및 그의 중간체 화합물

요약

옥사졸린 화합물을 제조하는 단계, 상기 옥사졸린 화합물을 C-13에 히드록실기가 직접 결합된 탁산과 커플링하여 옥사졸린 측쇄-함유 탁산을 형성하는 단계, 및 그렇게 형성된 상기 옥사졸린 측쇄 함유 탁산의 옥사졸린 고리를 개환시키는 단계를 포함하는 측쇄-함유 탁산의 신규한 제조 방법. 본 발명의 방법에 의하여 제조되는 신규한 화합물도 제공된다.

색인어
탁산, 측쇄, 옥사졸린

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

관련 출원과의 상호 참고

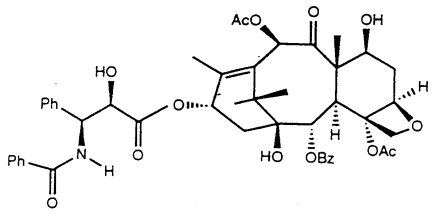
본 출원은 함께 계류중인 1992년 12월 23일에 출원된 출원 제07/995,443호의 부분 연속 출원이고, 본 명세서에서는 상기 출원 전체를 참고 문헌으로 인용한다.

발명의 분야

본 발명은 측쇄-함유 탁산 및 그의 중간체 화합물의 제조 방법, 및 이들 방법으로 제조한 신규 화합물에 관한 것이다.

발명의 배경

탁산은 제약 분야에서 유용성이 밝혀지는 디테르펜 화합물이다. 예를 들어, 하기 구조식을 갖는 탁산인, 탁솔은 효과적인 항암제인 것이 밝혀졌다.



상기 식에서, Ph는 페닐이고, Ac는 아세틸이며, Bz는 벤조일이다. 탁솔과 같은 천연 탁산은 식물에서 발견할 수 있으며, 식물로부터 단리시켜 왔다. 그러나, 이러한 탁산은 식물 중에 비교적 소량으로 존재하기 때문에, 예를 들어 탁솔의 경우에 이 화합물의 원료를 형성시키는 느린 성장성의 묘목이 다수 필요할 수 있다. 따라서, 당업계에서는 탁솔과 같은 탁산 및 그의 동족체의 제조를 위한 반 합성(semi-synthetic) 경로뿐만 아니라, 이들 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조 경로를 포함한 합성법을 계속해서 연구해왔다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 하기 단계 (a)부터 (e), 즉,

(a) 하기 일반식 (I)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염을 제조하는 단계;

(b) 하기 일반식 (I)의 옥사졸린 또는 그의 염을 하기 일반식 (II)의 옥사졸린 또는 그의 염으로 전환시키는 단계;

(c) 하기 일반식(II)의 옥사졸린 또는 그의 염을 그의 C-13에 직접 결합되는 히드록실기를 가지는 탁산 또는 그의 염과 커플링시켜 하기 일반식 (III)의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 생성하는 단계;

(d) 하기 일반식(III)의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 하기 일반식(III)의 화합물 또는 그의 염의 옥사졸린 고리를 개환할 수 있는 산 수용액과 접촉시켜 하기 일반식(X)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 생성하는 단계; 및

(e) 하기 일반식 (X)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 염기와 접촉시켜 하기 일반식 (IV)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 생성하는 단계를 포함하는, 신규의 측쇄-함유 탁산의 제조를 위한 신규의 종합적인 방법을 제공한다.

(I)

(II)

(III)

(X)

(IV)

상기 식에서

R^1은 R^5, R^7-O-, R^7-S-, 또는 $(R^5)(R^6)N$-이고;

R^2는 R^7-O-, R^7-S-, 또는 $(R^5)(R^6)N$-이며;

R^3 및 R^4는 각각 R^5, R^5-O-C(O)-, 또는 $(R^5)(R^6)N$-C(O)-이고;

R^5 및 R^6은 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 또는 헤테로시클로이며;

R^7은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로시클로이고;

T는 탁산 잔기인데 바람직하게는 이후에 기재하는 일반식(IX)의 화합물이 상기 잔기의 C-13을 통해 직접 결합된 것이며;

상기 일반식(X)의 아민기에서의 산염은 상기 개환 산과 접촉시켜 생성한다.

또한, 본 발명은 하기에 기재되는 바와 같이 신규의 방법들인 단계 (a)부터 (e)의 각각의 개개의 방법들을 제공하고, 신규의 일반식(I), (II), (III), (IV), (IX) 및 (X)의 화합물 및 그의 염 및 그의 수화물을 제공한다. 또한 본 발명은 이들 화합물들의 신규의 전구약(prodrug)을 제공한다.

발명의 구성 및 작용

본 발명을 이하에서 더 상세히 설명한다.

본 명세서에서 단독 또는 다른기의 일부로서 사용된 "알킬", 또는 "알크"라는 용어는 임의로 치환된, 바람직하게는 정상 사슬 형태의 탄소 원자수가 1 내지 10인 직쇄 및 분지쇄 포화 탄화수소기, 가장 바람직하게는 저급 알킬기를 나타낸다. 치환되지 않은 이러한 기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 등을 들 수 있다. 치환체의 예로는 하기의 기들 즉, 할로, 알콕시, 알킬티오, 알케닐, 알키닐, 아릴(예를 들어, 벤질기 형성), 시클로알킬, 시클로알케닐, 히드록시 또는 보호된 히드록시, 카르복실(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐, 카르바모일(NH_2-CO-), 치환된 카르바모일((R^5)(R^6)N-CO-)(여기서, R^5 또는 R^6 중의 하나 이상은 수소가 아니라는 것을 제외하고는 R^5 또는 R^6 은 상기 정의한 바와 같음), 아미노(-NH_2), 헤테로시클로, 모노- 또는 디알킬아미노, 또는 티올(-SH) 중에서 1종 이상을 들 수 있다.

본 명세서에서 사용된 "저급 알크" 또는 "저급 알킬"이라는 용어는 알킬에 대하여 상기한 바와 같이 정상 사슬 형태의 탄소 원자수 1 내지 4의 임의로 치환된 기를 나타낸다.

"알콕시" 또는 "알킬티오"라는 용어는 각각 산소 결합(-O-) 또는 황 결합(-S-)을 통해 결합된 상기한 바와 같은 알킬기를 나타낸다. 본 명세서에서 사용된, "알킬옥시카르보닐"이라는 용어는 카르보닐기를 통해 결합된 알콕시기를 나타낸다. 본 명세서에서 사용된, "알킬카르보닐"이라는 용어는 카르보닐기를 통해 결합된 알킬기를 나타낸다. 본 명세서에서 사용된, "알킬카르보닐옥시"라는 용어는 카르보닐기를 통해 결합되고 다시, 산소 결합을 통해 결합된 알킬기를 나타낸다. "모노알킬아미노" 또는 "디알킬아미노"라는 용어는 각각, 상기한 바와 같은 1 또는 2개의 알킬기에 의해 치환된 아미노기를 나타낸다.

본 명세서에서 단독 또는 다른기의 일부로서 사용된, "알케닐"이라는 용어는 사슬 중에 1개 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합을 함유하는, 바람직하게는 정상 사슬 형태로 탄소 원자수가 2 내지 10인 임의로 치환된, 직쇄 및 분지쇄 탄화수소기를 나타낸다. 치환되지 않은 이러한 기의 예로는 에테닐, 프로페닐, 이소부테닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐 등을 들 수 있다. 치환체의 예로는 하기의 기 즉, 할로, 알콕시, 알킬티오, 알킬, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 히드록시 또는 보호된 히드록시, 카르복실(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐, 카르바모일(NH_2-CO-), 치환된 카르바모일((R^5)(R^6)N-CO-, 여기서, R^5 또는 R^6 중의 하나 이상은 수소가 아니라는 것을 제외하고는, R^5 또는 R^6 은 상기 정의한 바와 같음), 아미노(-NH_2), 헤테로시클로, 모노- 또는 디알킬아미노, 또는 티올(-SH) 중에서 1종 이상을 들 수 있다.

본 명세서에서 단독 또는 다른기의 일부로서 사용된, "알키닐"이라는 용어는 사슬 중에 1개 이상의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 함유하는, 바람직하게는 정상 사슬 형태로 탄소 원자수가 2 내지 10인 임의로 치환된, 직쇄 및 분지쇄 탄화수소기를 나타낸다. 치환되지 않은 이러한 기의 예로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐 등을 들 수 있다. 치환체의 예로는 하기의 기 즉, 할로, 알콕시, 알킬티오, 알킬, 알케닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 히드록시 또는 보호된 히드록시, 카르복실(-COOH), 알킬옥시카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 알킬카르보닐, 카르바모일(NH_2-CO-), 치환된 카르바모일((R^5)(R^6)N-CO-, 여기서, R^5 또는 R^6 중의 어느 하나 이상은 수소가 아니라는 것을 제외하고는, R^5 또는 R^6 은 상기 정의한 바와 같음), 아미노(-NH_2), 헤테로시클로, 모노- 또는 디알킬아미노, 또는 티올(-SH) 중에서 1종 이상을 들 수 있다.

본 명세서에서 단독 또는 다른기의 일부로서 사용된, "시클로알킬"이라는 용어는 임의로 치환되고, 포화된 시클릭 탄화

수소 고리계, 바람직하게는 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 고리계를 나타낸다. 치환되지 않은 이러한 기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실, 시클로도데실, 및 아다만틸을 들 수 있다. 치환체의 예로는 상기한 바의 1종 이상의 알킬기, 또는 알킬 치환체로서 상기한 바와 같은 1종 이상의 기를 들 수 있다.

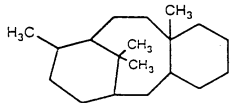
본 명세서에서 단독 또는 다른기의 일부로서 사용된, "시클로알케닐"이라는 용어는 부분적으로 불포화된 고리를 형성하는 1개 이상의 탄소 대 탄소 이중 결합을 더 포함하는, 시클로알킬에 대해서 상기한 바와 같은 임의로 치환된 기를 나타낸다.

본 명세서에서 단독 또는 다른기의 일부로서 사용된, "아르", 또는 "아릴"이라는 용어는 임의로 치환된, 바람직하게는 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소 원자수가 6 내지 12인 호모시클릭 방향족기를 나타낸다. 치환되지 않은 이러한 기의 예로는 페닐, 비페닐, 및 나프틸을 들 수 있다. 치환체의 예로는 니트로기, 상기한 바와 같은 알킬기 또는 알킬 치환체로서 상기한 바의 기 중에서 1종 이상, 바람직하게는 3종 이하를 들 수 있다.

본 명세서에서 단독 또는 다른기의 일부로서 사용된, "헤테로시클로" 또는 "헤테로시클릭"이라는 용어는 1개 이상의 고리당 1개 이상의 헤테로원자를 가지는 임의로 치환된 완전 포화 또는 불포화된, 방향족 또는 비-방향족 시클릭기를 나타내고, 바람직하게는 각각의 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭기를 나타낸다. 헤테로시클로기는 예를 들어, 고리 내에 1개 또는 2개의 산소 원자, 1 또는 2개의 황 원자 및(또는) 1개 내지 4개의 질소 원자를 가질 수 있다. 각각의 헤테로시클로기는 고리계 중의 임의의 탄소 또는 헤테로원자를 통하여 결합될 수 있다. 헤테로시클로기의 예로는 : 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 피리딜, 이미다졸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐, 아제피닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤지미다졸릴, 벤족사디아졸릴, 및 벤조푸라자닐을 들 수 있다. 치환체의 예로는 상기한 바와 같은 1개 이상의 알킬기 또는 알킬 치환체로서 상기한 바와 같은 1개 이상의 기를 들 수 있다. 또한 에폭사이드 및 아지리딘과 같은 보다 소형의 헤테로시클로기를 들 수 있다.

본 명세서에서 단독 또는 다른기의 일부로서 사용된, "할로겐", "할로", 또는 "할"이라는 용어는 염소, 브롬, 플루오르, 및 요오드를 나타낸다.

본 명세서에서 사용된 "탁산 잔기"라는 용어는, 치환될 수 있고 그의 고리계에 에틸렌계 불포화물을 함유할 수 있는 하기 핵심(core) 구조를 포함하는 잔기를 나타낸다.



본 명세서에서 사용된, "탁산"이라는 용어는, 상기한 탁산 잔기를 함유하는 화합물을 나타낸다.

본 명세서에서 사용된, "히드록시(또는 히드록실) 보호기"라는 용어는, 유리 히드록실기를 보호할 수 있는 임의의 기를 나타내는데, 이 기는 반응에 사용된 후에 분자의 나머지 부분을 파괴하지 않고 제거할 수 있다. 이러한 기, 및 그의 합성법은 문헌(T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1991, 또는 Fieser Fieser)에 밝혀져 있다. 히드록실 보호기의 예로는 메톡시메틸, 1-에톡시에틸, 1-메톡시-1-메틸에틸, 벤질옥시메틸, (β-트리메틸실릴에톡시)메틸, 테트라히드로피라닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, t-부틸(디페닐)실릴, 트리알킬실릴, 트리클로로메톡시카르보닐, 및 2,2,2-트리클로로에톡시메틸을 들 수 있다.

"염"이라는 용어는 무기 및(또는) 유기 산 및 염기로 생성된 산성 및(또는) 염기성 염을 들 수 있다. 산성 염의 예로는 HCl, H_2SO_4, 또는 HNO_3와 같은 무기산, 또는 트리플루오로아세트산 또는 아세트산과 같은 카르복실산으로 생성된 염을 들 수 있다. 염기성 염의 예로는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 또는 피리딘과 같은 아민, 또는 아르기닌 또는 구아니딘과 같은 아미노산으로 생성된 염을 들 수 있다. 금속(예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속) 알콕사이드와 같은 히드록실기의 염도 본 발명에서는 "염"으로 포함시킨다. 금속 알콕사이드 염은 예를 들어, 히드록실기를 금속화제와 접촉시켜 생성할 수 있다.

본 발명의 방법에서 사용되거나 또는 본 발명의 방법에 따라 제조된 화합물에 대한 언급은 다르게 지시하지 않으면 그의 염 및 수화물을 포함한다.

일반식 (I)의 옥사졸린 화합물 및 그의 염의 제조

본 발명은 일반식(I)의 옥사졸린 화합물 및 그의 염의 신규 제조 방법, 특히 하기에 기재되는 탈수법, 치환법, 교환법을 제공한다.

본 발명은 R^1이 페닐이고, R^3 또는 R^4 중의 어느 하나가 수소이고, (i) R^3 또는 R^4 중의 다른 하나가 펜타데실, 벤질, 또는 메톡시카르보닐일 경우에, R^2는 메톡시가 아니거나, 또는 (ii) R^3 또는 R^4 중의 다른 하나가 에톡시카르보닐일 경우에, R^2는 에톡시가 아니며; R^1이 메틸이고, R^3 또는 R^4 중의 하나가 수소이고, R^3 또는 R^4 중의 다른 하나가 2-메틸프로필일 경우에, R^2는 8-페닐멘틸옥시가 아니고; R^1이 아세틸메틸이고 R^3 및 R^4가 수소일 경우에, R^2는 에톡시 또는 NH_2가 아닌 조건하에서, 그의 모든 입체 이성질체(입체 이성질체는 거의 단독으로 존재하거나, 또는 선택된 다른 입체 이성질체 또는 모든 다른 입체 이성질체와 혼합하여 존재함)를 포함하는 일반식(I)의 신규의 옥사졸인 화합물 및 그의 염을 또한 제공한다.

하기에 기재되는 일반식(Ia)의 옥사졸린 및 그의 염이 바람직한데, 이들은 특히 하기 표제 "바람직한 화합물" 부분에 기재되는 치환체를 가지는 일반식(Ia)의 화합물들이다.

탈수 방법

일반식(I)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염은 하기 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염을 하기 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염에 탈수 반응을 일으킬 수 있는 산과 접촉시켜 하기 일반식(I)의 화합물 또는 그의 염을 생성하는 단계를 포함하는, 탈수 방법으로 제조할 수 있다:

(V)

(여기서, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 상기 정의한 바와 같음)

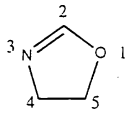
일반식(V)의 출발 화합물 및 그의 염은 파텔(Patel) 등에 의해 1992년 11월 12일에 출원한 미합중국 특허 출원 제07/975,453호; 오지마(Ojima) 등의, J. Org. Chem., 56, 1681-1683(1991); 조지(Georg) 등의, Tetrahedron Lett., 32, 3151-3154(1991); 데니스(Denis) 등의, J. Org. Chem., 51, 46-50(1986); 코리(Corey) 등의, Tetrahedron Lett., 32, 2857-2860(1991); 덴(Deng) 등의, J. Org. Chem., 57, 4320-4323(1992); 오지마(Ojima) 등의, Tetrahedron, 48, 6985-7012(1992); 콤머슨(Commercon) 등의, Tett. Lett., 33, 5185-5188(1992); 데니스 등의, J. Org. Chem., 56(24), 6939-6942(1991)(예를 들어, 후에 에스테르화 및 산으로 처리); 및 데니스 등의, J. Org. Chem., 55, 1957-1959(1990)에 기재된 것과 같은 방법으로 생성할 수 있으며, 이들 모두를 본 명세서에서 참고 문헌으로 채택한다.

탈수 반응을 일으킬 수 있는 산이면 본 발명의 탈수 방법에서 사용할 수 있다. 산의 예로는 피리디늄 p-톨루엔 술폰산, p-톨루엔 술폰산, 캄포르술폰산, 및 메탄 술폰산과 같은 술폰산, 트리플루오로아세트산 또는 아세트산과 같은 카르복실산, 또는 HCl, H_2SO_4 또는 HNO_3와 같은 무기산을 들 수 있다. 산:일반식(V)의 화합물의 몰비는 바람직하게는 약 1:100 내지 약 1:1이다.

본 반응은 약 0 ℃ 내지 약 200 ℃의 온도에서, 및 약 1 기압 내지 약 5 기압의 압력에서 바람직하게 수행된다. 본 반응은 바람직하게는 아르곤과 같은 비활성 기체의 분위기하에서 수행된다.

용매로는 바람직하게는 톨루엔, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 벤젠 또는 크실렌과 같은 비활성, 유기 용매가 사용된다. 사용하는 용매의 양은 바람직하게는 일반식(V)의 출발 화합물이 약 2.5 중량%(용매와 일반식(V)의 화합물을 합한 중량을 기준으로 함)가 되도록 하는 양으로 한다.

일반식(I)의 화합물의 옥사졸린 고리는 본 명세서에서 다음과 같이 번호 붙혀진다.



4- 및 5-위치 탄소 원자 4에 대하여, 일반식(I)의 옥사졸린 화합물은 다음과 같은 네개의 입체 이설질체 (Ia), (Ib), (Ic) 및 (Id)로서 존재할 수 있다:

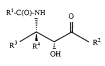
 (Ia)

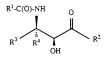
 (Ib)

 (Ic)

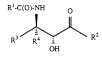
 (Id)

일반식 (V)의 화합물은 대응하는 위치의 탄소 원자에 대하여, 또한 네개의 입체 이성질체로 존재할 수 있다. 이들 입체 이성질체는 다음 화합물 (Va), (Vb), (Vc) 및 (Vd)이다:

 (Va)

 (Vb)

(Vc)



(Vd)

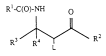
일반 식(I)의 화합물의 바람직한 입체이성질체는 예를 들어, 일반식(V)의 출발 화합물의 적절한 입체이성질체를 사용하여 본 발명의 탈수 방법으로 제조할 수 있다. 따라서, 화합물 (Va)를 사용하여 화합물 (Ia)를 제공할 수 있고, 화합물 (Vb)를 사용하여 화합물 (Id)를 제공할 수 있으며, 화합물 (Vc)를 사용하여 화합물 (Ic)를 제공할 수 있고, 그리고 화합물 (Vd)를 사용하여 화합물 (Ib)를 제공할 수 있다. 본 발명의 탈수 방법에서 또한 입체이성질체의 혼합물을 사용할 수 있지만, 출발 화합물 (V)의 단일 입체이성질체를 사용하는 것이 바람직하다. 화합물(Ia)를 제조하기 위하여, 특히 하기의 표제 "바람직한 화합물" 부분에 기재되는 치환체를 가지는 화합물(Ia)를 제조하기 위하여 화합물 (Va)를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

치환 방법

일반식(I)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염은 또한 R^1이 페닐이고, R^3 또는 R^4 중의 하나가 수소이며, (i) R^3 또는 R^4 중의 다른 하나가 에톡시카르보닐일 경우에는 R^2는 에톡시가 아니거나, 또는 (ii) R^3 또는 R^4 중의 다른 하나가 벤질일 경우에는 R^2는 메톡시가 아닌 조건하에서, 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염을, 염기의 존재하에서, 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염의 히드록실기를 활성화시킬 수 있는 활성화제와 접촉시켜 분자내 치환으로 일반식(I)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계를 포함하는, 치환 방법으로 제조할 수 있다.

일반식(V)의 화합물의 히드록실기를 활성화시키고 분자내 치환을 일으킬 수 있는 임의의 화합물을 본 발명의 치환 방법에서 활성화제로서 사용할 수 있다. 활성화제의 예로는 알킬 술포닐 할라이드(예를 들어, 메틸 술포닐 클로라이드) 또는 아릴 술포닐 할라이드(예를 들어, 벤젠 술포닐 클로라이드 또는 p-톨루엔 술포닐 클로라이드)와 같은 술포닐 할라이드, 옥시염화인($POCl_3$), 오염화인(PCl_5), 또는 티오닐 클로라이드($SOCl_2$)를 들 수 있다. 활성화제:일반식(V)의 화합물의 몰비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 2:1이다.

일반식(V)의 화합물 또는 그의 염의 히드록실기를 활성화시키면 신규의 일반식(VI)의 중간체 화합물 또는 그의 염을 제조할 수 있다.



(VI)

(식 중에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 상기 정의한 바와 같고, L은 알킬 술포닐옥시(예를 들어, 메틸 술포닐옥시), 아릴 술포닐옥시(예를 들어, 벤젠 술포닐옥시 또는 p-톨루엔술포닐옥시), 클로로, 또는 산화인기(PO_2^- 또는 PO^-)와 같은 이탈기임) 본 발명은 R^1이 페닐이고, R^2가 메톡시이며, R^3 또는 R^4 중의 어느 하나가 수소이고 다른 하나가 벤질인 경우에, L은 클로로가 아닌 조건에서, 그의 모든 입체 이성질체(입체 이성질체는 거의 단독으로 존재하거나, 또는 선택된 다른 입체 이성질체 또는 모든 다른 입체 이성질체와 혼합하여 존재함)를 함유하는 상기한 신규의 일반식(VI)의 화합물 및 그의 염을 제공한다.

사용할 수 있는 염기로는 아민(예를 들어, 피리딘, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 루티딘, 또는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔), 또는 리튬 헥사메틸 디실라지드와 같은 유기 염기, 또는 알칼리 금속의 탄산염(예를 들어, 탄산 칼륨)과 같은 무기 염기를 들 수 있다. 염기:일반식(V)의 화합물의 몰비는 바람직하게는 약 2:1 보다 크다.

본 반응은 바람직하게는 약 -20 ℃ 내지 약 100 ℃, 특히 0 ℃의 온도 및 약 1기압의 압력에서 수행된다. 본 반응은 아르곤과 같은 비활성 기체의 분위기하에서 바람직하게 수행된다.

용매로는 클로로포름, 염화 메틸렌, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴과 같은 비활성 유기 용매, 또는 가장 바람직하게는 피리딘, 트리에틸아민, 또는 루티딘과 같이 본 발명의 방법에 있어서 용매 및 염기로서의 두 기능을 할 수 있는 염기성 유기 용매를 들 수 있다. 사용하는 용매의 양은 바람직하게는 일반식(V)의 출발 화합물이 약 10 중량%(용매 및 일반식(V)의 화합물을 합한 중량을 기준으로 함)가 되도록 하는 양으로 한다.

일반식(I)의 화합물의 바람직한 입체이성질체는 예를 들어, 일반식(V)의 출발 화합물의 적절한 입체이성질체를 사용하여 본 발명의 치환 방법으로 제조할 수 있다. 따라서, 화합물 (Va)를 사용하여 화합물 (Ic)를 제공할 수 있고, 화합물 (Vb)를 사용하여 화합물 (Ib)를 제공할 수 있으며, 화합물 (Vc)를 사용하여 화합물 (Ia)를 제공할 수 있고, 그리고 화합물 (Vd)를 사용하여 화합물 (Id)를 제공할 수 있다. 본 발명의 치환 방법에서 입체이성질체의 혼합물을 사용할 수 있지만, 출발 화합물 (V)의 단일 입체이성질체를 사용하는 것이 바람직하다. 화합물(Ia)를 제조하기 위하여, 특히 하기의 표제 "바람직한 화합물" 부분에 기재된 치환체를 가지는 화합물(Ia)를 제조하기 위해서는 화합물 (Vc)를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

교환 방법

일반식(I)(R^1은 하기 정의 한바와 같은 $R^{1'}$ 임)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염은 하기 일반식(VII)의 화합물 또는 그의 염을 하기 일반식(VIII)의 화합물 또는 그의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 교환 방법으로도 또한 제조할 수 있다.

(VII)

(VIII)

상기 식에서, R^2, R^3 및 R^4는 상기 정의한 바와 같고, $R^{1'}$ 및 E는 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로시클로인데, 단, E가 에틸이고, R^3 또는 R^4 중의 어느 하나가 수소이고, (i) $R^{1'}$는 페닐이고, R^3 또는 R^4 중의 다른 하나가 메톡시카르보닐인 경우에 R^2는 메톡시가 아니고, R^3 또는 R^4 중의 다른 하나가 에톡시카르보닐일 경우에 R^2는 에톡시가 아니며; (ii) $R^{1'}$이 메틸이고, R^3 또는 R^4 중의 다른 하나가 2-메틸프로필일 경우에 R^2는 8-페닐멘틸옥시가 아니다.

두 출발 화합물 (VII) 및 (VIII)이 각각 NH_2 및 HN기에 산성 염으로서 동시에 사용되는 경우에, 암모니아 또는 유기 아민 염기와 같은 아민 염기가 각각 유리 NH_2 및(또는) HN기를 생성하는데 사용되어서 반응이 효과적으로 수행되도록 할 수 있다. 유리 NH_2 및(또는) HN기를 생성할 수 있는 어떤 아민 염기도 본 반응에서 사용할 수 있다. 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 루티딘, 피리딘 또는 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔과 같은 3차 아민의 염기가 바람직하다. 아민 염기:일반식(VII)의 화합물의 몰비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 10:1이다.

일반식(VII)의 출발 화합물 및 그의 염은 파텔 등에 의해 1992년 11월 12일에 출원한 미합중국 특허 출원 제07/975,453호; 콤머슨 등의, Tetrahedron Lett., 33(36), 5185-5188(1992); 코리 등의, Tetrahedron Lett., 32, 2857-2860(1991); 오지마 등의, Tetrahedron, 48, 6985-7012(1992); 및 오지마 등의 Tetrahedron Lett., 33, 5737-5740(1992)에 기재된 것과 같은 방법으로 제조할 수 있으며, 이들 모두를 본 명세서의 참고 문헌으로 채택한다. 일반식(VIII)의 출발 화합물 및 그의 염은 킴볼(Kimball) 등의 문헌(Org. Synth. Coll. II권, p 284(1943))에 기재된

것과 같은 방법으로 제조할 수 있다. 일반식(VIII)의 화합물의 산성 염(예를 들어, 카르복실산, 술폰산 또는 무기산으로 생성된 염)의 용도는, 상기한 화합물이 비교적 안정하고 용이하게 취급될 수 있으므로, 출발 물질로서 사용하는 것이 바람직하다. 상기한 염은 상기한 바에 따라 사용되는 염기와 접촉시켜서 중화시킬 수있다. 일반식(VIII)의 화합물: 일반식(VII)의 화합물의 몰비는 약 1:1 내지 약 2:1인 것이 바람직하다.

본 반응은 바람직하게는 약 0 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도, 및 약 1 기압의 압력에서 수행된다. 본 반응은 바람직하게는 아르곤 또는 질소와 같은 비활성 기체의 분위기하에서 수행된다.

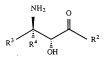
용매로는 바람직하게는 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 또는 클로로포름과 같은 비활성 유기 용매가 사용된다. 사용하는 용매의 양은 바람직하게는 일반식(VII)의 출발 화합물이 약 6 중량%(용매 및 일반식(VII)의 화합물을 합한 중량을 기준으로 함)가 되도록 하는 양으로 한다.

일반식(VII)의 화합물은 일반식(V)의 화합물과 같이, 대응하는 위치의 탄소 원자에 대하여 네개의 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 이들 입체 이성질체들은 다음 화합물 (VIIa), (VIIb), (VIIc) 및 (VIId)이다.

(VIIa)

(VIIb)

(VIIc)



(VIId)

일반식(I)의 화합물의 바람직한 입체이성질체는 예를 들어, 일반식(VII)의 출발 화합물의 적절한 입체이성질체를 사용하여 본 발명의 교환 방법으로 제조할 수 있다. 따라서, 화합물 (VIIa)를 사용하여 화합물 (Ia)를 제공할 수 있고, 화합물 (VIIb)를 사용하여 화합물 (Id)를 제공할 수 있으며, 화합물 (VIIc)를 사용하여 화합물 (Ic)를 제공할 수 있고, 그리고 화합물 (VIId)를 사용하여 화합물 (Ib)를 제공할 수 있다. 본 발명의 교환 방법에서 입체이성질체의 혼합물을 또한 사용할 수 있다 해도, 출발 화합물 (VII)의 단일 입체이성질체를 사용하는 것이 바람직하다. 화합물(Ia)를 제조하기 위하여, 특히 하기의 표제 "바람직한 화합물"부분에 기재된 치환체를 가지는 화합물(Ia)를 제조하기 위해서는 화합물(VIIa)를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

일반식(II)의 옥사졸린 화합물 및 그의 염의 제조

일반식(II)의 옥사졸린 화합물 및 그의 염은 일반식(I)의 옥사졸린 화합물 및 그의 염의 $-C(O)-R^2$ 기를 $-C(O)-OH$ 기로 전환시켜 생성할 수 있다.

상기한 전환을 일으킬 수 있는 임의의 제제를 사용할 수 있다. 예를 들어, R^2가 메톡시 또는 에톡시와 같은 알콕시일 경우에, 일반식(I)의 화합물 또는 그의 염을 메탄티올의 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속의 염과 같은 적절한 친핵성 제제를 사용하여 탈알킬화하여 일반식(II)의 화합물을 생성할 수 있다. 별법으로, 예를 들어, 벤질옥시카르보닐과 같은 기를 카르복실기로 전환시키는 데에 수소 및 팔라듐과 같은 수소화 촉매와 같은 수소화제를 사용하여 수소화시킬 수 있다.

바람직하게는, $-C(O)-R^2$기의 카르복실기로의 전환은 가수분해로 수행된다. 가수분해를 일으킬 수 있는 어떤 화합물도 본 명세서에서 가수분해제로서 사용할 수 있다. 가수분해제의 예로는 수산화물(예를 들어, 수산화 바륨과 같은 금속 수산화물, 또는 바람직하게는 수산화 리튬, 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속 수산화물)과 같은 수용성 염기를 들 수 있다. 염기:일반식(I)의 화합물의 몰비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 3:1이다. 물:일반식(I)의 화합물의 몰비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 100:1이다.

본 반응은 바람직하게는 약 -20 ℃ 내지 약 100 ℃의 온도, 및 약 1 기압의 압력에서 수행된다. R^2가 $-N(R^5)(R^6)$일 경우에 일반식(I)의 화합물 및 그의 염의 수산화물의 비누화는 바람직하게는 상기한 온도 범위보다 높은 온도에서, 또는 사용되는 액체 매질의 환류 온도 부근 또는 그 온도에서 수행된다. 반응은 질소, 아르곤 또는 공기의 분위기하에서 바람직하게 수행된다.

용매는 물, 알코올, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴, 또는 디메틸포름아미드, 또는 그의 혼합물과 같은 무기 및 유기 액체 중에서 선택할 수 있다. 물과 테트라히드로푸란과 같은 유기 액체의 혼합물이 용매로서는 바람직하게 사용된다. 사용하는 용매의 양은 바람직하게는 일반식(I)의 출발 화합물이 약 7 중량%(용매 및 일반식 (I)의 화합물을 합한 중량을 기준으로 함)가 되도록 하는 양으로 한다.

본 발명은 또한 R^1이 페닐이고, R^3 또는 R^4 중의 어느 하나가 수소이고 R^3 또는 R^4 중의 다른 하나는 COOH가 아닌 조건하에서, 그의 모든 입체 이성질체(입체 이성질체는 거의 단독으로 존재하거나, 또는 선택된 다른 입체 이성질체 또는 모든 다른 입체 이성질체와 혼합하여 존재함)를 함유하는 신규의 일반식(II)의 화합물 및 그의 염을 제공한다. 일반식(I)의 옥사졸린과 마찬가지로, 일반식(II)의 옥사졸린은 탄소 원자수 4- 및 5-위치에 대하여 네개의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 이들 입체이성질체는 다음 화합물 (IIa), (IIb), (IIc) 및 (IId)이다.

(IIa)

(IIb)

(IIc)

(IId)

일반식(IIa)의 옥사졸린 및 그의 염은 특히, 하기 표제 "바람직한 화합물" 부분에 기재되는 치환체를 가지는 일반식(IIa)의 화합물인 것이 바람직하다.

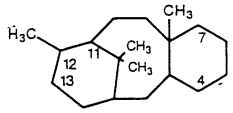
일반식(I)의 출발 화합물 또는 그의 염의 입체배위는 본 발명의 방법에서 유지되고(되거나) 전환 될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 4- 및 5-위치에서 서로에 대하여 시스(cis)위치에 있는 치환기를 가지는 일반식(I)의 화합물은 가수분해되어 대응하는 시스 배위를 가지는 일반식(II)의 화합물, 5-위치의 카르복실 치환체가 출발 화합물에 대하여 전환된 대응하는 트랜스(trans) 배위를 가지는 일반식(II)의 화합물, 또는 상기한 시스 및 트랜스 화합물의 혼합물을 제공한다. 가수분해용으로 사용될 경우 염기는 -C(O)-R^2 기를 통해 결합된 탄소 원자로부터 양성자를 제거하고 이어서 상기한 탄소를 고리계의 반대편에서 재양성자화하여 입체 배위의 전환을 일으킨다. 이러한 염기의 예로는 상기한 것들 또는 탄산 칼륨과 같은 알칼리 금속의 탄산염, 아민 염기, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속과 같은 금속, 알콕사이드를 들 수 있으며, 금속 알콜시이드는 그의 첨가 전에 또는 그 자리에서 (예를 들어, n-부틸리튬과 같은 메틸화제와 에탄올과 같은 알칸올을 함께 첨가함으로써) 형성시킬 수 있다.

입체 배위가 상기한 바와 같은 본 발명의 방법 중에 전환되는 경우에, 일반식(I)의 출발 화합물에 대하여 전환된 입체배위를 가지는 일반식(I)의 화합물은 중간체 화합물로서 생성될 수 있다(즉, 에피머화). 따라서, 예를 들어, 일반식(I)의 출발 화합물이 서로에 대하여 시스 위치인 4- 및 5-위치에 치환체를 가지는 경우에, 5-위치의 치환체 -C(O)-R^2 가 출발 화합물에 대하여 전환된 대응하는 일반식(I)의 트랜스 화합물은 가수분해 반응 중에 중간체 화합물로서 생성될 수 있다. 상기한 전환 방법은 또한 본 발명의 범위내인 것으로 생각된다.

일반식(III)의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 및 그의 염의 제조를 위한 커플링

일반식(III)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염은 일반식(II)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염을 커플링제의 존재하에서 그의 C-13 위치에 히드록실기가 직접 결합된 탁산, 또는 그의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법으로 제조할 수 있다. 본 발명의 방법에서 일반식(IIa)의 옥사졸린 또는 그의 염을 사용하는 것이 바람직한데, 이들은 특히 하기 표제 "바람직한 화합물" 부분에 기재된 치환기를 가지는 일반식(IIa)의 화합물들이다.

탁산은 상기한 바와 같이, 치환될 수 있고 그의 고리계에 에틸렌계 불포화물을 함유할 수 있는 하기 핵심 구조를 함유하는 화합물이다.



그의 C-13 위치에 직접 결합되는 히드록실기를 함유하는 어떤 탁산 또는 그의 염(C-13 히드록실기에서 금속 알콕사이드 염으로서)도 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 본 발명의 방법에서 사용되는 탁산 출발 물질은 본 명세서에서 참고 문헌으로 채택한 유럽 특허 출원 제400,971호에 기재된 것과 같은 화합물일 수 있거나, 또는 상기에 기재된 탁산 잔기를 함유하는 화합물일 수 있고, 본 명세서에서 참고 문헌으로 채택한 것인, 첸(Chen) 등에 의해 1992년 7월 1일에 출원된 미합중국 특허 출원 제07/907,261호 또는 웨다(Ueda) 등에 의해 1992년 11월 24일에 출원된 미합중국 특허 출원 제07/981,151호에 기재된 방법으로 또는 그와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 이러한 탁산의 예로는 하기 일반식(IX)의 화합물 또는 그의 염을 들 수 있다.

(IX)

(식 중,

R^8 이 수소, 히드록실, R^{14} -O-, R^{15} -C(O)-O-, 또는 R^{15} -O-C(O)-O- 이고;

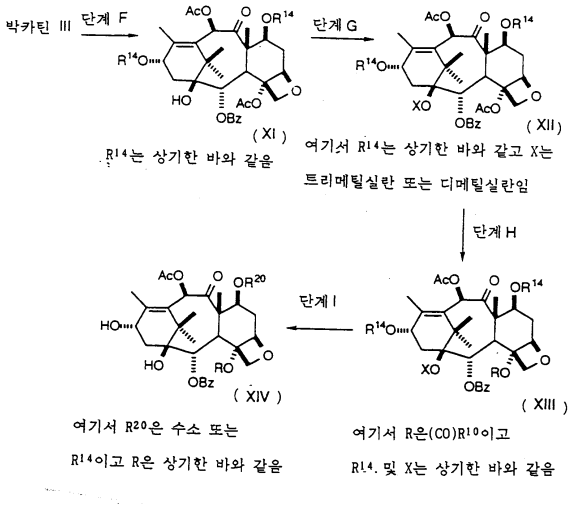
R^9는 수소, 히드록실, 플루오로, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-(여기서, R^{14}는 히드록실 보호기이며; R^{15}는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 또는 헤테로시클로임)이며;

R^{10} 및 R^{11}이 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, R^{16}-O-, 아릴, 또는 헤테로시클로(여기서, R^{16}은 알킬임)임)

일반식(IX)의 화합물의 명시하지 않은 키랄 중심의 모든 입체배위가 본 발명의 커플링 방법에서 사용되는 것으로 고려된다. 그의 혼합물을 사용할 수 있다 해도 단일 입체이성질체를 사용하는 것이 바람직하다. 7-트리알킬실릴박카틴 III 화합물은 일반식 (IX)의 출발 물질로서 바람직하게 사용되는 화합물 중의 하나이고, 가장 바람직하게는 7-트리메틸실릴 박카틴 III 또는 7-트리에틸실릴 박카틴 III이 사용된다.

일반식(IX)의 바람직한 출발 물질인 다른 화합물의 종류로는 R^8이 $OC(O)CH_3$이고; R^9는 히드록실 또는 히드록실 보호기, 예를 들어 O-트리메틸실릴 또는 O-트리에틸실릴이며; R^{10}이 메틸기를 제외한 상기한 바의 기와 같고; R^{11}은 벤질과 같은 아릴기인 화합물이다. 후자의 화합물은 하기에 기재되는 그들의 제조 방법과 함께 신규한 것으로 생각된다. 상기 화합물 중에서 특히 바람직한 것은 R^{10}이 시클로알킬 또는 $-OR^{16}$인 화합물이다.

상기 화합물은 다음 일반적인 반응 단계에 따라 제조된다.



단계 F

박카틴 III은 예를 들어, 트리메틸 또는 트리에틸, 2,2,2-트리클로로에틸 클로로포르메이트 또는 카르보벤질옥시와 같은 할로트리알킬실란과 같은 적절한 제제와 반응하여 C-7 및 C-13 위치에서 보호된다. THF, DMF, $MeCl_2$ 및 디옥산과 같이, 박카틴 III이 용해성인 임의의 비활성 유기 용매를 사용할 수 있다. 반응은 피리딘 또는 이미다졸과 같은 3차 아민 염기의 존재하에서 수행된다. 반응 온도로는 C-7 치환의 경우는 바람직하게는 -30 ℃ 내지 0 ℃에서 일어나고 C-13 치환의 경우는 0 ℃ 내지 실온에서 일어나므로 -30 ℃ 내지 실온사이로 가변적일 수 있다. 보호기의 반응 농도로는 C-7 및 C-13 치환을 모두 일으키기 위해서 몰량을 초과(1-10)하도록 하는 것이 바람직하다.

단계 G

이어서 중간체 화합물 (XI)는 예를 들어, DMF, THF, 디옥산 또는 여러 에테르 중에서 클로로트리메틸실란 또는 바람직하게는 클로로디메틸실란과 같은 트리메틸실란 또는 바람직하게는 디메틸실란과 반응하여 C-1 히드록시에서 보호된다. F 단계에서와 같이 반응은 이미다졸 또는 피리딘과 같은 3차 아민 염기의 존재하에서 바람직하게 수행된다. 온도는 -30 ℃ 내지 실온의 범위이고 약 0 ℃가 바람직하다.

단계 H

(A) 중간체 화합물(XII)은 이어서 레드-Al 또는 수소화 리튬 알루미늄과 같은 적절한 환원제와 반응하여 C-4에서 히드록시로 환원된다. 환원제는 통상적으로 몰 초과량(1-5 당량)으로 존재한다. 반응 용매는 THF, 디옥산 또는 다수의 적절한 에테르일 수 있고 반응 온도는 -30 ℃ 내지 0 ℃의 범위일 수 있고 바람직하게는 약 0 ℃이다.

(B) C-4가 히드록시인 (A)의 중간체 화합물(XIII)은 2차 아민 염기의 알칼리 금속(Li, Na 또는 K) 음이온의 존재하에서, 아크릴오일 클로라이드, 벤조일 클로라이드, 시클로알킬카르보닐 클로라이드, 알킬 클로로포르메이트와 같은 적절한 아실 클로라이드 산 무수물 또는 혼합된 무수물과 반응하여 적절한 C-4 치환체로 전환된다. 반응 용매로는 THF, 디옥산 등을 들 수 있다. 온도 범위는 약 -30 ℃ 내지 실온이고 약 0 ℃가 바람직하다.

단계 I

(A) 단계 H(B)의 중간체 화합물(XIII)은 아세토니트릴 중의 피리디늄 플루오라이드(피리딘 중의 수성 불화 수소)과 이어서 THF 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 또는 THF 중의 세슘 플루오라이드와 반응하여 탈보호된다. 이어서 혼합물을 알코올 중에 희석시키고, 약한 유기 또는 무기 산으로 세척하고 단리시킨다.

(B) 그 후 C-7 히드록시 보호기는 상기 C-7 치환체를 선호하는 반응 매개 변수에 따라 단계 F에서와 같이 (XIV) 내로 도입할 수 있다.

따라서, 적절한 측쇄는 본 명세서에서 개시된 신규의 방법에 따라서 C-13에 도입하거나 또는 별법으로는 본 명세서에서 참고 문헌으로 채택한 미합중국 특허 출원 제5,227,400호, 제5,175,315호 및 제5,229,526호에 개시된 바와 같은 홀톤법(Holton methodology)으로 도입할 수 있다.

따라서, 본 발명의 신규의 최종 생성물은 하기 일반식(IV)의 화합물 또는 그의 염 또는 수화물이다.

(IV)

(상기 식에서

R^1은 R^5, R^7-O-, R^7-S-, 또는 (R^5)(R^6)N-이고;

R^3 및 R^4는 각각 R^5, R^5-O-C(O)-, 또는 (R^5)(R^6)N-C(O)-(여기서, R^5 및 R^6은 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로시클로이고; R^7은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로시클로임)이며;

T는 하기 일반식 (IX)'인데,

(IX)'

식 중, R^8은 수소, 히드록실, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O-, 또는 R^{15}-O-C(O)-O-이고;

R^9는 수소, 히드록실, 플루오로, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-(여기서 R^{14}가 히드록실 보호기이며; R^{15}는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로시클로임)이며;

R^{10} 및 R^{11}은 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, R^{16}-O-아릴, 또는 헤테로시클로(여기서, R^{16}은 알킬임)인데, 단, R^{10}은 메틸이 아님)

바람직한 화합물

일반식(IV)의 신규의 화합물 중에서 특히 바람직한 화합물은 R^{10}이 시클로알킬 또는 -OR^{16}인 화합물이다. 일반식(IV)의 신규의 화합물 중에서 가장 바람직한 화합물은 R^{10}이 시클로알킬이고, R^1이 아릴(바람직하게는 페닐), 또는 알콕시(바람직하게는 t-부틸옥시)이며; R^3는 아릴(바람직하게는 페닐), 헤테로시클로(바람직하게는 2- 또는 3-푸라닐 또는 티에닐), 이소부테닐, 2-프로페닐, 이소프로필 또는 $(CH_3)_2CH$-이고; R^4는 수소이며; R^8은 바람직하게는 히드록실 또는 아세틸옥시와 같은 알킬카르보닐옥시이고; R^9는 히드록시이며 R^{11}은 아릴(바람직하게는 페닐)인 화합물이다.

일반식(II)의 옥사졸린 또는 그의 염의 카르복실기를 통하여 출발 탁산의 C-13 히드록실기를 에스테르화시킬 수 있는 임의의 화합물 또는 그의 염을 본 발명의 방법의 커플링제로서 사용할 수 있다. 커플링제의 예로는 일반식(II)의 옥사졸린과 접촉시켰을 때 활성화된 옥사졸린 에스테르(예를 들어, 1-히드록시벤조트리아졸 또는 N-히드록시숙신이미드) 또는 무수물(예를 들어, 피발로일 클로라이드 또는 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)-포스핀산 클로라이드)을 생성하는 화합물, 특히 카르보디이미드(예를 들어, 디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 1,3-디이소프로필카르보디이미드(DIC), 또는 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카르보디이미드 히드로클로라이드), 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드, 카르보닐 디이미다졸(CDI), 피발로일 클로라이드, 또는 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드와 같은 화합물을 함유하는 커플링제를 들 수 있는데; 여기서 상기한 화합물은 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt) 또는 N-히드록시숙신이미드(HO-Su)와 같은 화합물, 또는 트리에틸아민, 피리딘 또는 4-위치에서 -$N(R^{16})(R^{17})$로 치환된 피리딘(여기서, R^{16} 및 R^{17}은 각각 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 헤테로시클로로부터 독립적으로 선택되거나(4-디메틸아미노피리딘(DMAP)과 같은 화합물을 생성), 또는 R^{16} 및 R^{17}는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 헤테로시클로기를 생성함(4-모르폴리노피리딘 또는 4-피롤리디노피리딘과 같은 화합물을 생성)) 과 같은 화합물과 함께 사용하는 것이 바람직하다. 커플링제: 출발 탁산의 몰비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 2:1 이다. 일반식(II)의 옥사졸린:출발 탁산의 몰비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 2:1이다.

반응은 약 0 ℃ 내지 약 140 ℃의 온도에서, 및 약 1 기압의 압력에서 바람직하게 수행된다. 반응은 아르곤과 같은 비활성 기체의 분위기하에서 바람직하게 수행된다.

용매로는 톨루엔, 아세토니트릴, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 피리딘, 메틸렌 클라이드 또는 디메틸포름아미드와 같은 비활성 유기 액체를 사용하는 것이 바람직하다. 사용하는 용매의 양은 바람직하게는 출발 탁산이 약 20 중량%(용매 및 탁산 화합물을 합한 중량을 기준으로 함)가 되도록 하는 양으로 한다.

4- 및 5-위치의 출발 옥사졸린의 치환체의 입체 배위는 커플링된 일반식(III)의 생성물내에서 유지될 수 있고 (있거나) 전환될 수 있다 (예를 들어, 5-위치 치환체가 출발 물질에 대해서 전환되는 시스에서 트랜스로의 에피머화가 고려됨).

본 발명은 또한 그의 모든 입체 이성질체(입체 이성질체는 거의 단독으로 존재하거나, 또는 선택된 다른 입체 이성질체 또는 모든 다른 입체 이성질체와 혼합하여 존재함)를 포함하는 일반식(III)의 신규의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 및 그의 염을 제공한다.

일반식(X)의 탁산 및 그의 염의 제조를 위한 개환

일반식(X)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염은 일반식(III)의 탁산 또는 그의 염을 상기 탁산 화합물의 탁산 잔기의 C-13을 통하여 결합된 옥사졸린기를 개환할 수 있는 수성산과 접촉시켜 상기 일반식(X)의 화합물 또는 그의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법에 의하여 일반식(III)의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염으로부터 제조할 수 있다.

상기한 개환을 일으킬 수 있는 어떤 수성산도 본 발명의 방법에서 사용할 수 있다. 개환 산의 예로는 물 중의, 아세트산 또는 트리플루오로 아세트산과 같은 카르복실산, 또는 바람직하게는 염산, 불화수소산 또는 황산과 같은 무기산을 들 수 있다. 개환 산:일반식(III)의 화합물의 몰비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 10:1이다. 물:일반식(III)의 화합물의 몰비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 100:1이다.

개환 반응은 바람직하게는 약 -20 ℃ 내지 40 ℃의 온도에서, 그리고 약 1 기압의 압력에서 수행된다. 반응은 바람직하게는 질소, 아르곤 또는 공기의 분위기하에서 수행된다.

용매는 바람직하게는 비활성 유기 액체 단독으로 또는 테트라히드로푸란, 알코올(바람직하게는 메탄올과 같은 저급 알코올), 디옥산, 톨루엔, 아세토니트릴, 또는 그의 혼합물과 같이 물과 혼합하여 사용된다. 바람직하게 사용되는 용매의 양은 일반식(III)의 출발 화합물이 약 5 중량%(용매 및 일반식(III)의 화합물의 합한 중량을 기준으로 함)가 되도록 하는 양으로 한다.

본 발명의 바람직한 실시태양은 일반식(X)의 탁산을 제조하기 위하여 탁산 잔기상에서 1개 이상의 기, 특히 유리 히드록실기를 탈보호하는 단계를 더 포함한다. 예를 들어, 탈보호는 탈보호제를 사용하여 상기 개환 반응의 전 또는 후, 또는 동시에 수행할 수 있다. 탈보호를 일으킬 수 있는 어떤 화합물도 탈보호제로서 사용할 수 있다. 예를 들어, 불화수소산 또는 수성 프로톤산과 같은 산, 또는 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드와 같은 테트라-알킬암모늄 플루오라이드를 실릴 보호기의 제거용으로 사용할 수 있으며; 벤질 보호기는 수소화로 제거할 수 있고; 트리클로로에톡시카르보닐 보호기는 아연과 접촉시켜 제거할 수 있고; 아세탈 또는 케탈 보호기는 프로톤산 또는 루이스산을 사용하여 제거할 수 있다.

본 발명의 바람직한 실시태양은 개환 반응 및 탁산 고리 구조에서, 특히, C-7에서 1개 이상의 히드록실기의 탈보호 반응을 동시에 일으키는 것을 포함한다. 특히 바람직한 실시태양은 개환 반응 및 탈보호 반응을 모두 일으킬 수 있는 산(예를 들어, 염산과 같은 무기산)을 사용하여 두 반응을 동시에 일으키는 단계를 포함한다. 따라서, 예를 들어, 개환 반응을 위하여 상기한 반응 조건하에서 산을 사용하면 개환과 동시에 트리알킬실릴(예를 들어, 트리메틸실릴 또는 트리에틸실릴)과 같은 C-7에서 산 절단성 히드록실 보호기의 탈보호가 일어난다.

본 발명은 개환 및 임의로는, 탈보호 중에 생성된 그의 모든 입체 이성질체(입체 이성질체는 거의 단독으로 존재하거나, 또는 선택된 다른 입체 이성질체 또는 모든 다른 입체 이성질체와 혼합하여 존재함)를 포함하는 신규의 일반식(X)의 중간체 화합물 및 그의 염을 또한 제공한다.

일반식(IV)의 탁산 및 그의 염의 제조를 위한 염기와의 접촉법

일반식(X)의 화합물 또는 그의 염을 염기로 처리하여 일반식(IV)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다. 아실기 -C(O)-R^1 기를 아민기 -NH_2로 이전시켜 일반식(IV)의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 어떤 염기도 본 반응의 방법에서 사용할 수 있다. 염기의 예로는 중탄산 나트륨 또는 중탄산 칼륨과 같은 중탄산 알칼리 금속을 들 수 있다. 염기:일반식(X)의 화합물의 몰비는 바람직하게는 약 1:1 내지 약 5:1이다.

반응은 약 -20 ℃ 내지 약 80 ℃의 온도에서, 그리고 1 기압의 압력에서 바람직하게 수행된다. 반응은 아르곤, 질소 또는 공기의 분위기하에서 바람직하게 수행된다.

용매는 바람직하게는 비활성 유기 액체 단독으로 또는 테트라히드로푸란, 알코올(바람직하게는 메탄올과 같은 저급 알코올), 톨루엔, 아세토니트릴, 디옥산 또는 그의 혼합물과 같은 물과 혼합하여 사용된다. 사용되는 용매의 양은 바람직하게는 일반식(X)의 화합물을 약 1 내지 약 5중량 %(용매 및 일반식(X)의 화합물을 합한 중량을 기준으로 함)가 되도록 하는 양으로 한다

상기한 바와 같이, 탈보호 반응을 염기와 접촉하기 전에, 특히 개환과 동시에 수행하는 것이 바람직하지만, 보호기의 탈보호는 염기의 사용과 동시에, 또는 염기의 사용에 이어서 수행할 수도 있다.

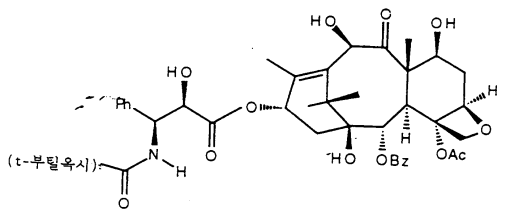
분리법

본 발명의 방법의 생성물은 예를 들어, 추출법, 증류법, 결정화법, 및 칼럼 크로마토그래피법과 같은 방법으로 단리할 수 있고 정제할 수 있다.

측쇄-함유 탁산 생성물

본 발명의 방법으로 생성한 일반식(IV)의 측쇄-함유 탁산 및 그의 염은 그 자체가 약리학적으로 활성이거나, 또는 약리학적으로 활성인 생성물로 전환될 수 있는 화합물이다. 탁솔과 같은 약리학적으로 활성인 탁산은 유방암, 난소암, 결장암 또는 허파암과 같은 암, 흑종 또는 백혈병으로 고생하는 환자를 치료하기 위한 항암제로서 사용할 수 있다. 이러한 측쇄-함유 탁산의 용도는 예를 들어, 본 명세서에서 모두 참고 문헌으로 채택한 유럽 특허 공개 제400,971호, 미합중국 특허 제4,876,399호, 미합중국 특허 제4,857,653호, 미합중국 특허 제4,814,470호, 미합중국 특허 제4,924,012호, 미합중국 특허 제4,924,011호, 첸 등에 의해 1992년 7월 1일에 출원된 미합중국 특허 출원 제07/907,261호, 웨다 등에 의해 1992년 11월 24일에 출원된 미합중국 특허 출원 제07/981,151호에 개시되어 있다.

하기에 나타낸 구조식을 가지는 탁소테레, 또는 특히 상기한 바의 구조식을 가지는 탁솔은 바람직하게는 궁극적으로 일반식(IV)의 측쇄-함유 탁산으로서 제조한다:



수화물과 같은 반응물 또는 생성물의 용매 화합물을 사용하거나 또는 본 발명의 방법 중의 임의의 방법으로 적절하게 제조할 수 있다.

또한 본 반응의 범위내에서 고려해야 할 것은 일반식(IV)의 화합물의 수용성 전구약 형태이다. 이러한 일반식(IV)의 화합물의 전구약 형태는 측쇄의 C-7 또는 C-10 및(또는) 2'-위치에 하기 일반식의 포스폰옥시기를 도입하여 제조한다.

$-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$

(여기서 m은 0 또는 정수 1 내지 6임)

신규의 전구약은 하기 일반식(IV)'의 화합물 및 그의 포스폰옥시기 염기염이다.

(IV)'

(상기 식에서

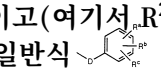
R^1은 R^5, R^7-O-, R^7-S-, 또는 (R^5)(R^6)N-이고;

R^3 및 R^4는 각각 R^5, R^5-O-C(O)-, 또는 (R^5)(R^6)N-C(O)-(여기서 R^5 및 R^6은 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로시클로이고; R^7은 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로시클로임)이며;

T는 하기 일반식 (IX)''이고,

(IX)''

(여기서, R^8은 수소, 히드록실, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- R^{15}-O-C(O)-O-, 또는 $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$이고(여기서, R^{14}는 히드록실 보호기이고 R^{15}는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 또는 헤테로시클로임); R^{10} 및 R^{11}은 각각 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, R^{16}-O-(여기서 R^{16}은 알킬임), 아릴 또는 헤테로시클로이며;

R^{20}은 수소, $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^{21}$ 또는 $-OC(O)OR^{21}$ 이고(여기서 R^{21}은 1 내지 6개의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 일반식  의 기(여기서 D는 결합 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^a, R^b 및 R^c는 각각 수소, 아미노, C_1-C_6 모노- 또는 디-알킬아미노, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시임)이고, m은 0 또는 정수 1 내지 6인데, 단 R^8, R^{20} 및 R^{30} 중 하나 이상은 $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$이고 R^{10}은 메틸이 아니며; R^{30}은 수소, 히드록시, 플루오로, $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)R^{21}$ (R^{21}은 상기한 바와 같음)임)

일반식(IV)'의 바람직한 화합물로는 R^{10}이 시클로알킬 또는 -OMe 또는 -OEt이고; R^1은 아릴, 바람직하게는 페닐 또는 알콕시(바람직하게는, t-부틸옥시)이며; R^3는 아릴(바람직하게는, 페닐) 또는 헤테로시클로, 바람직하게는 푸릴 또는 티에닐 또는 알케닐(바람직하게는, 프로페닐 또는 이소부테닐)이고; R^4는 수소이며; R^8은 히드록시 또는 알킬카르보닐옥시(바람직하게는 아세틸옥시)이고; R^{11}은 아릴(바람직하게는 페닐)이며; R^{20}은 $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)OR^{21}$ (R^{21}은 에틸 또는 N-프로필임) 이고; R^{30}은 $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$이고 m은 0 또는 1인 것을 들 수 있다.

포스폰옥시기는 정상적으로는 본 명세서에서 참고 문헌으로 채택한 1993년 8월 17일에 출원한 미합중국 특허원 제08/108,015호에 기재된 방법으로 일반식(IV)의 최종 생성물의 합성 방법에 따라 도입된다.

상기 신규 전구약을 제조하면서, 다수의 신규의 중간체 화합물이 미합중국 특허원 제08/108,015호에 일반적으로 기재된 반응 조건에 따라서 생성된다. 일반식(IV)의 화합물이 출발 물질로서 사용된다(여기서 목적하지 않는 히드록시기는 차단되어 있음). 적절히 보호된 일반식(IV)의 화합물(여기서 반응성 히드록시기는 2' 또는 7 또는 10 위치에 또는 여러 위치에 존재함)은 먼저 대응하는 메틸티오메틸 에테르[$-OCH_2(OCH_2)_mSCH_3$]에 결합된다. 그 후 m의 값에 따라서, 에테르는 상기 미합중국 특허원에 기재된 것과 같은 여러 단계로 보호된 포스포노옥시메틸 에테르에 결합될 수 있다. 이어서 포스포노 보호기(들) 및 히드록시 보호기는 통상의 기술로서 제거할 수 있다.

이어서 유리산은 금속 염기 또는 아민과 접촉시키는 것을 포함하는 통상의 기술을 사용하여 바람직한 염기 염으로 전환할 수 있다. 적절한 금속 염기로는 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 바륨, 마그네슘, 아연, 및 알루미늄의 수산화물, 탄산염 및 중탄산염을 들 수 있고; 적절한 아민으로는 트리에틸아민, 암모니아, 리신, 아르기닌, N-메틸글루카민, 에탄올아민, 프로카인, 벤자틴, 디벤질아민, 트로메타민(TRIS), 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 들 수 있

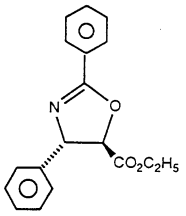
다. 염기 염은 크로마토그래피에 이어서 동결 건조 또는 결정화법으로 더 정제할 수 있다.

전구약은 상기 특허 출원(제08/108,015호)의 교시에 따라서 경구적으로 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 일반식(IV) 및 (IV)'의 화합물은 인간의 결장암 세포 주인 HCT-116 및 HCT-116/VM46 및 M109 허파암에 대하여 시험관내 세포독성 활성을 나타내는 신규의 항암제이다.

본 발명은 하기 실시예로 더 상세히 설명하며, 본 발명의 실시예는 단지 예시적인 것이며, 본 발명의 특허 청구 범위를 한정하려는 의도는 아니다.

실시예 1

(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 에틸 에스테르의 제조

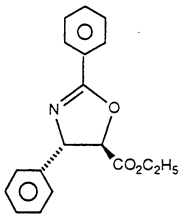


(2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린 에틸 에스테르(0.104 g, 0.332 밀리몰)를 오븐-건조되고 아르곤으로 세정된 10 ml 플라스크에 가하고, 톨루엔(5.0 ml) 중에 현탁시켰다. 피리디늄 p-톨루엔 술폰산(PPTS)(42 mg, 0.167 밀리몰)을 가하였다. 실온에서 약 1시간 동안 교반한 후에, 혼합물을 가열 환류시켰다. 투명한 균질액이 가열 중에 생성되었다. 약 1시간 동안 가열한 후에, 반응 혼합물이 혼탁하게 되었다. 16.5시간 동안 가열한 후에 TLC 분석하였는데, 반응이 완료되었음을 나타내었다.(1:1 에틸 아세테이트(EtOAc):헥산, PMA(인몰리브덴산)/에탄올, 자외선(U.V.)).

반응 혼합물을 클로로포름 10 ml로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액 5 ml로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색을 띤 유상물 97.8 mg을 얻었다(수득률 100%). ^1H NMR 분석 결과 수득된 트랜스-옥사졸린 표제 생성물은 단지 소량(< < 5 %)의 불순물을 포함하고 그 중에는 대응하는 시스-옥사졸린이 없는 것으로 나타났다.

실시예 2

(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 에틸 에스테르의 제조



(2S,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린 에틸 에스테르(0.100 g, 0.319 밀리몰)를 불꽃-건조되고, 아르곤-세정된, 5 ml 플라스크에 가하고, 피리딘(1.0 ml) 중에 용해시키고, 0 ℃로 냉각시켰다. 메틸 술포닐 클로라이드(38 mg, 0.335 밀리몰)를 적가하고, 황색 용액을 0 ℃에서 1시간 45분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온하였다. 실온에서 1 시간 30분 정치한 후에 박막 크로마토그래피(TLC)하였는데, 반응이 완료되었음을 나타내었다(1:1 에틸 아세테이트:헥산, PMA/에탄올, U.V.).

불균질 혼합물을 에틸 아세테이트 5 ml로 희석시키고 1/3 포화 $CuSO_4$ (10 ml) 수용액으로 세척하였다. 수부를 에틸 아세테이트 2 x 5 ml로 추출하였다. 수집한 유분을 포화 NaCl 수용액 5 ml로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 황색을 띤 유상물 0.12 g을 얻었다.

표제 화합물을 1:1의 에틸 아세테이트;헥산을 용출제로 실리카겔 크로마토그래피(칼럼: 20 mm d x 50 mm l)시켜 정제하여 황색을 띤 유상물 92.6 mg을 얻었다(수득률 = 98.3 %). ^{1}H NMR 과 질량 분석 결과 트랜스-옥사졸린 표제 생성물이 생성되었음이 나타났다. 고유 광회전도 : (c = 0.1, $CHCl_3$), $[\alpha]_D$ = +15.6°, $[\alpha]_{578}$ = +16.3°, $[\alpha]_{546}$ = +18.7°, $[\alpha]_{436}$ = +33.1°.

출발 화합물 (2S,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린 에틸 에스테르는 다음과 같은 별도의 실험으로 제조하였다:

0 ℃에서 메탄올(MeOH)(57 ml) 중의 (4S-시스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 에틸 에스테르(0.79 g, 2.67 밀리몰)의 용액을 함유하는 500 ml 플라스크에 1 N HCl(57 ml)을 10분 동안 교반하면서 가하였다. 테트라히드로푸란(THF)을 가하는 동안 용해되는 침전물이 HCl을 가하는 동안에 형성되었다. 이어서 용액을 투명하게 하기 위하여 THF(57 ml)를 가하고, 생성된 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 15분 동안 교반하였다. 용액의 pH를 포화 $NaHCO_3$ (120 ml)로 9.0으로 조절하고 이어서 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. (반응물을 용출제로서 4:6의 EtOAc:헥산을 사용하여 TLC(실리카겔)로 분석하여 출발 물질의 Rf = 0.71, 생성물의 Rf = 0.42(UV 관측)를 얻었다.)

반응물을 EtOAc(200 ml)로 희석시키고 수층을 분리하고 EtOAc(100 ml x 1)로 추출하였다. 이어서 합한 EtOAc 용액을 염수(150 ml x 1)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 고상(0.810 g)의 조 (2S,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린 에틸 에스테르를 얻었다. 이를 뜨거운 MeOH(15 ml)에 용해시키고 실온에서 30분 동안 및 이어서 4 ℃에서 1 시간 동안 정치하였다. 고체를 여과하고, 냉 MeOH(2 ml)로 세척하고 진공 건조시켜 첫 수확물로서 (2S,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린 에틸 에스테르 0.43 g을 얻었다. 두번째 수확물(0.24 g)을 또한 상기한 바와 같이 하여 (2S,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린 에틸 에스테르 총 0.67 g(80 %)을 얻었다.

(백색 고체 : 융점 = 160-161 ℃, $[\alpha]_D$ = -40.3° (c 1, $CHCl_3$).

원소 분석

$C_{18}H_{19}NO_4 \cdot 0.03H_2O$

이론치 실측치

C 68.86 68.99

H 6.12 6.07

N 4.46 4.60

H_2O 0.20 0.20

실시예 3

(4S-트랜스)- 및 (4S-시스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 에틸 에스테르의 제조

 및 

(2S,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린 에틸 에스테르(66.8 mg, 0.213 밀리몰)를 오븐-건조되고 아르곤으로 세정된 10 ml 플라스크에 가하고, 톨루엔(4.0 ml) 중에 현탁시켰다. 피리디늄 p-톨루엔 술폰산(49 mg, 0.195 밀리몰)을 가하였다. 플라스크에 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 장치하였다(4 앙스트롬 분자체로 채움). 반응물을 가열 환류시켰다(고체의 대부분은 가열하는 즉시 용해됨). 5시간 후에, TLC 분석하였는데, 반응이 거의 완료되었음을 나타내었다(1:1 EtOAc:헥산, PMA/EtOH, U.V.).

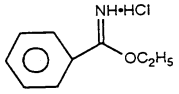
환류를 하룻밤 동안 계속하였다. 22 시간 동안 가열한 후에, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 일부의 유상 물질이 용액에서 떨어져 나왔다. 이 유상 물질은 실온으로 더 냉각됨에 따라 응고되었다. 고체는 EtOAc 약 5 ml를 가하여도 즉시 용해되지는 않았다. $CHCl_3$ 약 3 ml를 가하여 고체 물질을 모두 용해시켰다 . TLC 분석 결과 출발 물질은 나타나지 않았다.

이어서 용액을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 5 ml로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 부분적으로 결정화된 황색 유상물 64.3 mg을 수득하였다. ^1H 및 ^{13}C NMR 분석 결과 시스-옥사졸린 표제 생성물:트랜스-옥사졸린 표제 생성물:불순물이 약 5:미량:1로 존재하는 것으로 나타났다. 트랜스-옥사졸린 표제 생성물은 출발 물질에 존재하는 미량의 (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린 에틸 에스테르에 기인한 것이었다. 생성물을 1:1 EtOAc/헥산, 2:1 EtOAc/헥산을 용출제로 실리카겔상에서 크로마토그래피시켜(Rf = 0.57(1:1 EtOAc:헥산)) 수득률 78.4 %의 황색을 띤 오일성 고체 49.3 mg을 얻었다; ^1H NMR 분석 결과 시스 및 트랜스 옥사졸린 표제 화합물이 약 10:1의 비(시스:트랜스)로 존재하는 것으로 나타났다.

실시예 4

(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 메틸 에스테르의 제조

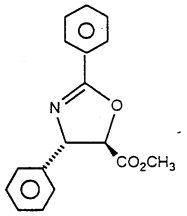
(a) 벤젠카르복스이미드산, 에틸 에스테르, 히드로클로라이드



벤조니트릴(30.3 g, 294 밀리몰) 및 에탄올(14.2 g, 308 밀리몰)을 불꽃-건조되고, 아르곤으로 세정된 100 ml 플라스크에 가하고 0 ℃로 냉각시켰다. HCl을 교반 용액 중으로 20분 동안 버블링시켰는데, 이 때에 용기의 중량은 HCl 17.5 g이 가해졌음을 나타내었다. HCl의 첨가를 멈추고 투명한 용액을 0 ℃에서 교반하였다. 약 1 시간 후에 침전물이 형성되기 시작했다.

0 ℃에서 약 2시간 30분 동안 교반한 후에, 불균질 혼합물을 4 ℃의 냉실로 옮겼다. 4 ℃에서 3일 반 동안 정치한 후에, 고체 덩어리를 분쇄하고 4 ℃의 냉 디에틸 에테르 150 ml를 사용하여 가루로 만들었다. 혼합물을 4 ℃에서 6 시간 동안 정치하였다. 혼합물을 진공-여과하고 냉 디에틸 에테르 2 x 100 ml로 재빨리 세척하고 고 진공하(0.5 mmHg에서 17 시간 동안)에서 건조시켜 백색 자유 유동 분말상의 표제 생성물 51.6 g(94.5 %)을 얻었다.

(b) (4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 메틸 에스테르

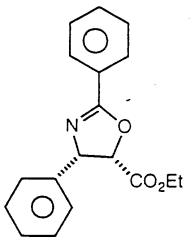


(2R,3S)-3-페닐이소세린 메틸 에스테르 히드로클로라이드 염(5.76 g, 24.9 밀리몰)을 1,2-디클로로에탄(75 ml) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민(2.77 g, 27.3 밀리몰)을 가하고 생성된 혼합물을 15분 동안 교반시킨 후 상기 (a)단계에서 제조한 벤지미데이트(4.62 g, 24.9 밀리몰)를 일부씩 가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 가열 환류시켰다. 4시간 30분 동안 가열 환류한 후에 TLC 분석하였는데 반응이 완료되었음을 나타내었다. (1:1 에틸 아세테이트/헥산, PMA/에탄올, U.V.)

반응 혼합물을 디클로로메탄 150 ml 및 10 % K_2CO_3 150 ml로 희석시키고 진탕하였다. 층을 분리하고, 수부를 CH_2Cl_2 3 x 50 ml로 추출하였다. 합한 유분을 포화 NaCl 수용액 50 ml로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 황색 유상물을 얻고 이를 1:2 에틸 아세테이트/헥산을 용출제로 실리카겔 칼럼(건조 부피 약 750 ml; 채워진 칼럼:100 mm d x 110 mm l)상에서 정제하여 매우 엷은 색을 띤 유상물상의 표제 생성물 6.05 g을 얻었는데 이는 실온에서 정치하는 즉시 응고되었다. 수득률 = 86.4 %

실시예 5

(4S-시스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 에틸 에스테르의 제조

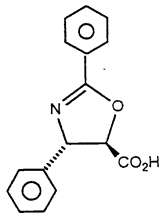


0 ℃에서 피리딘(20 ml) 중에 (2R,3S)-N-벤조일-3-페닐이소세린 에틸 에스테르(2.00 g, 6.38 밀리몰)의 용액을 함유하는 100 ml 플라스크에 메탄술포닐 클로라이드 (0.52 ml, 6.70 밀리몰)를 2분에 걸쳐서 적가하였다. 용액을 0 내지 4 ℃에서 90분 동안 교반하고 이어서 65 내지 70 ℃에서 18 시간 동안 교반하였다. (반응물을 용출제로서 1:2의 EtOAc:톨루엔을 사용하여 TLC 분석하였는데, 출발 물질의 Rf= 0.42, 메실레이트의 Rf=0.48 및 시스-옥사졸린 표제 생성물의 Rf = 0.78(UV 관측)을 기록하였다.)

반응물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(80 ml) 및 1/3 포화 $CuSO_4$ 용액(80 ml)으로 희석시켰다(1/3 포화 $CuSO_4$ 용액은 포화 $CuSO_4$ 용액을 그의 원래의 농도의 1/3로 희석시켜 제조함). 수층을 분리하고 EtOAc(40 ml x 1)로 추출하였다. 이어서 합한 EtOAc 용액을 염수(80 ml x 1)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축하고 헵탄(20 ml x 2)으로 함께 끓여 고상의 조 시스 옥사졸린 표제 생성물(1.88 g)을 얻었다. 이를 뜨거운 EtOAc(8 ml) 중에 용해시키고 이어서 헥산(4 ml)을 가하였다. 결정화된 혼합물을 실온에서 20분 동안 이어서 4 ℃에서 30 분 동안 정치하였다. 고체를 여과하고, 헥산 중의 10 % 냉 EtOAc로 세척하고 공기 건조시켜 융점 135 ℃의 시스-옥사졸린 표제 생성물 1.34 g(71.3 %)을 얻었다. $[a]_D = -9.25$ (c=1.0, $CHCl_3$).

실시예 6

(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산의 제조

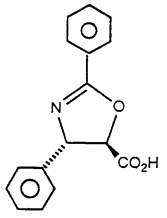


(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 에틸 에스테르(92 mg, 0.311 밀리몰)를 1 드램 바이알로 옮기고 테트라히드로푸란(THF)(0.8 ml) 중에 용해시켰다. LiOH(수용액, 1 N, 0.343 밀리몰)를 적가하고 생성되는 2 상 혼합물을 실온에서 격렬하게 교반하였다. 5분 이내에 균질액을 얻었다. 45분 후에 TLC 분석하였는데 출발 물질은 나타나지 않았다(1:1 에틸 아세테이트 (EtOAc)/헥산, PMA/에탄올(EtOH), U.V.).

용액을 0 ℃로 냉각시키고 THF 2.0 ml로 더 희석시켰다. 반응을 1N HCl(1.1 당량) 0.34 ml로 급냉시켰다. 용액을 실온까지 가온한 후에, EtOAc 5 ml 및 H_20 5 ml로 희석시키고 진탕하였다. 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc 3 x 5 ml로 추출하였다. (추출 후에, 수층은 pH가 약 6임). 합한 유분을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축하여 백색 고체 72.1 mg을 얻었다. 수득률 87 %. ^1H 및 ^{13}C NMRs, 및 질량 분석 결과는 융점 201 내지 203 ℃의 표제 생성물을 나타내었다. $[\alpha]_D = +25.6^\circ$, $[\alpha]_{578} = +26.9^\circ$, $[\alpha]_{546} = +30.7^\circ$, $[\alpha]_{436} = +53.8^\circ$ (c = 1.0 $CHCl_3$: CH_3OH(1:1)).

실시예 7

(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산의 제조



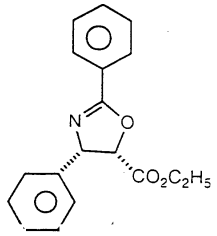
(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 메틸 에스테르(0.509 g, 1.81 밀리몰)를 10 ml 플라스크에 가하고 테트라히드로푸란(THF)(4.7 ml) 중에 용해시켰다. 수산화 리튬(물 중의 1 N, 2.0 ml, 1.99 밀리몰)을 적가하였다. 2 상 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 수산화 리튬을 완전히 가한 후 2분 이내에 투명한 용액이 생성되었다. 15분 후에 TLC 분석하였는데 반응이 완료되었음을 나타내었다(1:1 에틸 아세테이트 : 헥산, PMA/에탄올).

반응 혼합물을 THF 10 ml로 더 희석시키고 생성된 혼탁한 용액을 0 ℃로 냉각시켰다. 반응을 1N HCl 수용액 2.0 ml를 적가하여 급냉시켰다. 용액을 에틸 아세테이트 20 ml 및 물 15 ml로 더 희석시키고 진탕하였다. 층을 분리하고 수부를 에틸 아세테이트 3 x 10 ml로 추출하였다(추출 후에, 수층의 pH는 거의 6임). 합한 유분을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 생성된 농축물은 벤젠 및 메탄올의 혼합물 중에는 용해되지만, 메탄올, $CHCl_3$, 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합물 중에는 덜 용해된다. 농축물을 고진공하에서 하룻밤 동안 건조시켜 백색 고상의 표제 생성물 0.448 g을 수득하였다. (수득률 93 %). 융점 = 201-203 °. $[\alpha]_D$ = +25.6 °, $[\alpha]_{578}$ = +26.9 °, $[\alpha]_{546}$ = +30.7 °, $[\alpha]_{436}$ = +53.8 ° (c = 1.0 $CHCl_3$: CH_3OH (1:1)).

실시예 8

(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산의 제조

에탄올(0.1 ml)을 테트라히드로푸란(1.0 ml)과 혼합하고, 그 혼합물을 -78 ℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬(n-BuLi)(2.12 M, 0.050 ml)을 적가하고, 혼합물을 0 ℃로 가온하였다. 하기 구조식을 가지는 고체 (4S-시스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 에틸 에스테르(20 mg, 0.0678 밀리몰)를 가하고 반응물을 1 시간 동안 교반하였다(소량의 물이 존재함).



시스 옥사졸린 에틸 에스테르 출발 물질 및 대응하는 트랜스 옥사졸린 에틸 에스테르(5-위치 전환)의 혼합물이 TLC 분석 결과 관찰되었다(여기서 매우 소량의 가수분해가 관찰됨). 반응 혼합물을 1 시간 더 교반하고 이어서 빙조에 하룻밤 동안 정치하였다(0 ℃ 내지 실온). 18 시간 후에 TLC 분석하였는데 대부분이 트랜스 산 표제 생성물이었고 시스 에스테르 출발 물질은 미량이 존재하는 것으로 나타났다(용매계 헥산: EtOAc 2:1(미량의 시스 에스테르) 및 EtOAc:아세톤:H_2O:MeOH 7:1:1:1 (표제 생성물)).

반응을 인산(pH = 4.3) 완충액으로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(5 x 10 ml)로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 용매를 제거하여 표제 생성물 약 17 mg(93 %)을 얻었다. (NMR 분석 결과는 트랜스 산 표제 생성물이 존재함을 나타냄). 융점 = 135 ℃, $[\alpha]_D$ = -92.5 °, (c=1.0, $CHCl_3$).

실시예 9

(4S-트랜스)- 및 (4S-시스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산의 제조

 및 

(4S-시스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산, 에틸 에스테르(202 mg, 0.6890 밀리몰)를 테트라히드로푸란(1.5 ml) 중에 용해시키고 수산화 리튬(1 N 수용액, 0.718 ml)을 적가하였다. 불균질 용액이 관찰되었다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였는데 이 때에 용액이 투명하게 되었다. (TLC(에틸 아세테이트:헥산, 1:1) 분석하였는데 소량의 출발 물질의 존재가 나타났다. TLC(에틸 아세테이트:메탄올:물:아세톤, 7:1:1:1)분석하였는데 시스 및 트랜스 옥사졸린 표제 생성물이 나타났다).

1 N HCl(0.718 ml)을 가하고, 이어서 포화 NaCl(약 10 ml) 및 에틸 아세테이트(약 10 ml)를 가하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 5회(약 10 ml) 세척하고 pH가 약 5.5인 수층을 pH 3.4가 되도록 더 산성화시키고 EtOAc 약 10 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하였다. 에틸 아세테이트를 감압하에서 증발시켜 시스 및 트랜스 표제 생성물의 혼합물(^{1}H NMR 분석 결과 시스:트랜스 3:1) 183 mg(100%)을 얻었다.

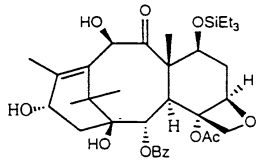
실시예 10

7-트리에틸실릴 13-[[(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸릴]-카르

보닐]박카틴 III의 제조

(a) 7-트리에틸실릴 박카틴 III

(i) [2aR-(2aα,4β,4aβ,6β,9α,11β,12α,12aα,12bα)]-벤조산, 12b-아세틸옥시-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-도데카히드로-6,9,11-트리히드록시-4a,8,13,13-테트라메틸-5-옥소-4-[(트리에틸실릴)옥시]-7,11-메타노-1H-시클로-데카[3,4]벤즈[1,2-b]옥스에트-12-일 에스테르



10-데스아세틸박카틴 III(27.4 g, 50.3 밀리몰, H_2O : 1.57 %, CH_3OH:1.6 %, 에틸 아세테이트:0.09 %, 및 헥산: 0.03 % 함유), 및 4-디메틸아미노피리딘(2.62 g, 21.4 밀리몰, H_2O 중량%(Karl Fisher("K.F")=0.09)을 불꽃-건조되고, 아르곤-세정된 1 l 3-목 플라스크(기계 교반기 및 디지탈 온도계가 장치됨)에 가하고 건조 디메틸포름아미드(122 ml, H_2O 중량%(K.F)=< 0.01) 중에 용해시켰다. 메틸렌 클로라이드(256 ml, H_2O 중량%(K.F)=< 0.01)를 가하고(메틸렌 클로라이드를 가하는 동안에 반응 용액의 온도가 23 ℃에서 25 ℃로 상승함) 생성된 균질액을 -50 ℃로 냉각시켰다. 트리에틸아민(16 ml, 120 밀리몰, H_2O 중량%(K.F)=0.08)을 3분에 걸쳐서 적가하고 생성된 용액을 -50 ℃에서 5분 동안 교반한 후 순수 트리에틸실릴 클로라이드(18.6 ml, 111 밀리몰)를 적가하였다. 트리에틸실릴 클로라이드의 첨가는 반응물의 온도가 -50 ℃ 이상으로 상승하지 않도록 하여 10분에 걸쳐서 수행하였다. 반응물은 트리에틸실릴 클로라이드를 가하는 동안에 매우 혼탁하게 되었다.

생성된 혼합물을 약 -50 에서 1 시간 동안 교반하고 이어서 -48 ℃의 냉동 장치내에서 22 시간 동안 정치(비교반)하였다. (별도의 실험으로 반응물을 -48 ℃에서 8 시간 동안 교반하면 약 60 %의 전환을 일으킨다는 것이 나타났다). 이어서 혼합물을 냉동장치에서 옮겨 약 -10 ℃로 가온하였다. 혼합물을 TLC 분석(용매: 에틸 아세테이트, 얼룩:인몰리브덴산/에탄올)한 결과 출발 물질은 나타나지 않았고 생성물은 단일점(Rf = 0.60)으로 나타났다. 냉 혼합물을 EtOAc(1 l)로 합하고 H_2O(890 ml)로 세척하였다.

생성된 수층을 분리하고 EtOAc(250 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 5.7 % NaH_2PO_4 수용액(2 x 250 ml, 5.7 % NaH_2PO_4 수용액의 pH = 4.30 ±0.05, 합한 NaH_2PO_4 세척물의 pH = 5.75 ±0.05로 측정됨), 반-포화된 NaCl 수용액(250 ml), 포화 NaCl 수용액(250 ml)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 회전 증발기(rotovap)에서 농축시켰다. (본 실시예에서 회전 증발기내의 모든 농축 과정은 35 ℃ 온도의 수조에서 수행하였다.)

생성된 반-고체를 고 진공하(약 1 mmHg에서 20분 동안)에 노출하여 더 건조시켜 백색 고체 41.5 g을 얻었다. 이어서 조 생성물을 CH_2Cl_2 (400 ml)(고체를 용해시키기 위하여 35 ℃ 수조에서 가열함) 중에 용해시키고, 생성된 용액을 회전 증발기에서 약 150 ml 부피까지 감소시켰다. 결정화가 즉시 시작되었고 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 정치시켰다. 헥산(100 ml)을 가하고 혼합물을 서서히 저어주었다. 혼합물을 4℃의 냉실 내에서 16.5 시간 동안 정치하였다. 고체를 여과하고, 흡인 여과기 상에서 1:9의 CH_2Cl_2/헥산 (3 x 250 ml)으로 세척하고, 고 진공하(약 0.2 mmHg에서 42 시간 동안)에서 건조시켜 백색 분말상의 표제 생성물 26.1 g(79 %)을 얻었다. 모액을 회전 증발기에서 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2를 사용하여 결정화하여 백색 결정의 표제 생성물 4.5 g(14 %)을 얻었다. 재결정화를 생성물의 첫번째 수확물과 같은 방법으로 수행하였다:고체를 가열하지 않고 CH_2Cl_2 (100 ml) 중에 용해시키고, 생성된 용액의 부피를 회전 증발기에서 약 7 ml 까지 감소시켰다. 결정화는 5분 이내에 시작되었다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 정치시킨 후에, 이어서 4 ℃의 냉실에서 42 시간 동안 정치시켰다. 결정을 여과하고, 흡인 여과기상에서 1:9의 CH_2Cl_2/헥산 (3 x 50 ml)으로 세척하고, 고 진공하(약 0.2 mmHg에서 18 시간 동안)에서 건조시켰다. 이 수확물의 ^{1}H NMR 분석결과는 생성물의 첫 수확물의 ^{1}H NMR 분석 결과와 동일하게 나타났다. 두 수확물의 총 수득률은 93 %이었다(부정확).

원소 분석 (%)

$C_{35}H_{50}O_{10}Si$

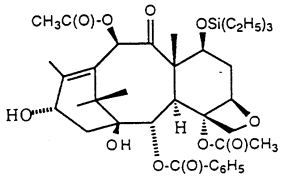
	이론치	실측치
C	63.80	63.43
H	7.65	7.66
KF(H_2O)	0.00	0.00

융점 : 239-242 ℃(분해)

$[\alpha]^{22}_D$: -53.6 ° (c 1.0, $CHCl_3$)

TLC : R_f = 0.60 (실리카겔, EtOAc) 인몰리브덴산/에탄올로 관찰.

(ii) [2aR-(2aα,4β,4aβ,6β,9α,11β,12α,12aα,12bα)]-6,12b-비스(아세틸옥시)-12-(벤조일옥시)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-도데카히드로-9,11-디히드록시-4a,8,13,13-테트라메틸-4-[(트리에틸실릴)옥시]-7,11-메탄오-1H-시클로-데카[3,4]벤즈[1,2-b]옥스에트-5-원(7-트리에틸실릴 박카틴 III)



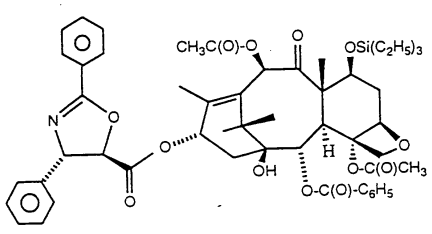
상기 단계 (i)의 표제 생성물(21.4 g, 32.4 밀리몰)을 불꽃-건조되고, 아르곤으로 세정된 1 l 3-목 플라스크(기계 교반기 및 디지탈 온도계가 장치됨)에 가하고 THF(350 ml, 나트륨/벤조페논으로부터 신선 증류된 것) 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 -70 ℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬(n-BuLi)의 용액(헥산 중의 2.56 M 용액 14.6 ml, 37.3 밀리몰, 0 ℃에서 THF 중의 디페닐아세트산으로 3회 적정)을 23분에 걸쳐서 적가하였다. 반응물의 온도는 가하는 도중에 -68 ℃ 이상으로는 상승하지 않았다. n-BuLi을 가하여 고체를 생성하였는데 이 고체는 -70 ℃에서는 용해되지 않았다. 생성된 혼합물을 -70 ℃에서 20분 동안 교반하고 이어서 -48 ℃로 가온하였다. -48 ℃로 가온하는 즉시 투명한 균질액을 얻었다.

-48 ℃에서 30분 동안 교반한 후, 무수 아세트산(4.6 ml, 49 밀리몰, 사용하기 전에 아르곤의 분위기하에서 증류(137 내지 138 ℃)된 것)을 7분 동안에 걸쳐서 적가하였다. 반응물의 온도는 가하는 도중에 -45 ℃ 이상으로 상승하지 않았다. 생성된 용액을 -48 ℃에서 20분 동안 교반하고 이어서 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트(350 ml)로 희석시키고, 포화 NH_4Cl 수용액(250 ml)로 세척하고, 층을 분리하였다. 수층을 에틸 아세테이트(200 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 회전 증발기에서 농축시켰다. (본 실시예에서 회전 증발기 내의 모든 농축 과정은 35 ℃의 수조에서 수행하였다.) 고 진공하(약 1.5 mmHg에서 30분 동안)에 반-고체를 노출시켜 백색 고체 24.7 g을 얻었다.

조 생성물을 CH_2Cl_2 (300 ml) 중에 용해시키고, 생성 용액의 부피를 회전 농축기에서 약 70 ml까지 감소시켰다. 결정화는 1분 이내에 시작되었다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 이어서 4 ℃의 냉실 내에서 18 시간 동안 정치시켰다. 결정을 여과하고, 흡인 여과기 상에서 1:9의 CH_2Cl_2/헥산 (3 x 100 ml)으로 세척하고, 고 진공하(약 0.2 mmHg에서 19 시간 동안)에서 건조시켜 미세한 백색 침상형 표제 생성물 20.9 g(92.0 %)을 얻었다. 모액을 회전 증발기에서 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2/헥산으로 결정화하여 미소 백색 결정의 표제 생성물 0.82 g(3.6 %)을 얻었다.

모액의 결정화를 다음과 같이 수행하였다:잔류물을 CH_2Cl_2 (10 ml) 중에 용해시키고 생성된 용액의 부피를 회전 증발기에서 약 5 ml 까지 감소시켰다. 실온에서 30분 동안 정치시킨 후에도, 결정이 생성되지 않았다. 헥산(5 ml)을 1 ml씩 나누어 가하고 용액을 저어주었다. 이 때에 소량의 결정이 생겼다. 혼합물을 실온에서 30분 동안(많은 결정이 생성됨) 이어서 4 ℃의 냉실 내에서 18 시간 동안 정치하였다. 결정을 여과하고, 흡인 여과기 상에서 1:9의 CH_2Cl_2/헥산으로 세척하고, 고 진공하(약 0.15 mmHg에서 21 시간 동안)에서 건조시켰다. 두 수확물의 총 수득률은 95.6 %이었다. 융점 = 218-219 ℃(분해); $[\alpha]_D^{22}$ = -78.4 ° (c 1.0, $CHCl_3$); TLC:R_f = 0.37 (실리카 겔, 1:9의 아세톤: CH_2Cl_2, 인몰리브덴산/에탄올로 관찰).

(b) 7-트리에틸실릴 13-[[(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸릴]-카르보닐]박카틴 III

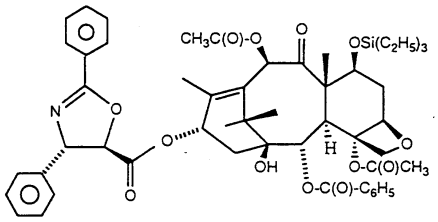


상기 단계 (a)에서 제조된 7-트리에틸실릴 박카틴 III(0.209 g, 0.298 밀리몰), 실시예 6의 표제 생성물로서 제조된 옥사졸린(80.2 mg, 0.300 밀리몰), 디시클로헥실카르보디이미드(DCC)(84 mg, 0.407 밀리몰), 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAF)(25 mg, 0.205 밀리몰)을 1 드램 바이알(오븐-건조됨)에 가하고, 아르곤으로 세정하고, 톨루엔(1.0 ml) 중에 현탁시켰다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 일부의 고체는 용해되고 혼합물은 황색을 띄게 된다. 이 불균질 혼합물을 85 ℃로 가열하였다. 2 시간 30분 후에 TLC 분석하면 출발 물질의 존재를 나타내었다(1:1 에틸 아세테이트:헥산, PMA/에탄올, U.V.). 85 ℃에서 계속 가열하였다. 5 시간 후에 TLC 분석하여도 거의 같게 나타났다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 실온에서 14 시간 후에도, TLC 분석 결과는 여전히 같았다. 불균질 혼합물을 에틸 아세테이트 1.0 ml로 희석시키고(소량의 침전물이 관찰됨) 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 셀라이트를 에틸 아세테이트 3 x 1 ml로 헹구고, 여액을 농축시켜 황색을 띤 고체 0.349 g을 얻었다. ^{1}H NMR 분석 결과는 표제 생성물과 7-트리에틸실릴 박카틴 III이 각각 약 8:1 의 비로 존재하고; 소량의 1,3-디시클로헥실우레아(DCU), 및 출발 옥사졸린 또는 불순물 중 어느 하나가 또한 미량으로 존재함을 나타내었다.

혼합물을 1:2 에틸 아세테이트/헥산 내지 1:1 에틸 아세테이트/헥산을 용출제로 실리카겔(칼럼: 지름 20 mm x 길이 90 mm) 상에서 부분적으로 분리하였다. 크로마토그래피하는 동안에, TLC 분석 하였는데 커플링된 표제 생성물보다 다소 낮은 Rf 값을 가지는 작은 점이 나타났다. 이 불순물과 커플링된 생성물이 혼합된 부분을 합하였다. 제 1 점: 커플링된 표제 생성물(회색이 도는 백색의 고체 0.267 g, 수득률 = 94 %) (^{1}H NMR 분석 결과는 목적 커플링 생성물과 상기 불순물의 비가 약 18:1임을 나타내었다); 제 1 점 및 상기 혼합 부분:유상물 11.5 mg(^{1}H NMR 분석 결과는 목적 커플링 생성물과 다른 불순물의 비가 약 2:1임을 나타내었다). 융점 = 139-142 ℃ $[\alpha]_D$ = -49.5 °, $[\alpha]_{578}$ = -52.6 °, $[\alpha]_{546}$ = -63.5 °, $[\alpha]_{436}$ = -157.0 °, (c = 1.0, $CHCl_3$).

실시예 11

7-트리에틸실릴 13-[[(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸릴]-카르보닐]박카틴 III의 제조



(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산(96.0 mg, 0.359 밀리몰), 7-트리에틸실릴 박카틴 III(0.252 g, 0.359 밀리몰), 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)(30 mg, 0.246 밀리몰)을 불꽃-건조된 1 드램 바이알에 가하고, 아르곤으로 세정하고, 톨루엔(1.2 ml) 중에 현탁시켰다. 디이소프로필카르보디이미드(DIC)(63 mg, 0.503 밀리몰)를 즉시 가하고, 엷은 황색을 띄는 불균질 혼합물을 실온에서 교반하였다. 시간이 지남에따라 매우 혼탁한 황색액이 생성되었다. 이 때에 바이알을 밀봉하고 80 ℃의 오일조에 침지시켰다. 약 80 ℃에서 3 시간 후에, 암 오렌지색액이 되었다. 반응 혼합물을 직접 농축시켰다.^{1}H NMR 분석 결과 목적 커플링 생성물과 7-트리에틸실릴 박카틴 III의 비가 약 6:1임이 나타났다. 생성물을 1:3 EtOAc/헥산을 용출제로 실리카겔 크로마토그래피시켜 부분적으로 정제하여 회색이 도는 백색 고체 0.300 g을 얻었다. TLC 분석에는 단리된 생성물 및 부생성물인 디이소프로필 우레아가 나타났다.

^{1}H NMR 분석 결과에는 단지 약 25:1의 비의 목적 커플링 생성물과 불순물, 및 부생성물인 디이소프로필 우레아가 나타났다. 목적 커플링 생성물 대 부생성물인 디이소프로필 우레아의 비는 약 12:1이었다.

상기 결과로부터, 목적 커플링 생성물의 수득률은 약 85 %이였다. 융점 = 139-142 ℃. $[\alpha]_D$ = -49.5 °, $[\alpha]_{578}$ = -52.6 °, $[\alpha]_{546}$ = -63.5 °, $[\alpha]_{436}$ = -157.0 °, (c = 1.0, $CHCl_3$).

실시예 12

7-트리에틸실릴 13-[[(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,5-디페닐-5-옥사졸릴]-카르보닐]박카틴 III의 제조

7-트리에틸실릴 박카틴 III(본 실시예에서 "A"로 생략) 및 (4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산(본 실시예에서 "B"로 생략)을 하기 표 1에 기재된 조건하에서 접촉시켜 표제 화합물을 제조하였다. 융점 = 139-142 ℃. $[\alpha]_D$ = -49.5°, $[\alpha]_{578}$ = -52.6°, $[\alpha]_{546}$ = -63.5°, $[\alpha]_{436}$ = -157.0°, (c = 1.0, $CHCl_3$).

표 1

실시예 번호	B (당량)[a]	시약 (당량)[a]	용매	농도 B (M)	시간 (hrs)	온도 (℃)
12a	1.2	DCC (1.4) DMAP (0.7)	$PhCH_3$	0.29	1 2.5	23 85
12b	1.0	DCC (1.4) DMAP (0.7)	$PhCH_3$	0.30	5.5	85
12c	1.0	R_2POCl (1.04) DMAP (1.01) NEt_3 (1.04)	1,2-DCE	0.28	6 15	23 55
12d	1.0	R_2POCl (1.01) NEt_3 (2.0)	1,2-DCE	0.23	5 16 44	23 65 75
12e	1.0	CDI (1.2) DMAP (1.0)	THF	0.39	21	70
12f	1.0	ArCOCl (1.5) DMAP (2.0) NEt_3 (1.5)	CH_2Cl_2	0.23	23	23
12g	1.0	ArCOCl (1.5) DMAP (2.0) NEt_3 (1.5)	$PhCH_3$	0.29	5.5	23
12h	1.0	ArCOCl (1.05) DMAP (2.0) NEt_3 (1.0)	CH_2Cl_2	0.30	3.5 19 1 20	-78 -60 0 23

표 1 (계속)

12i	1.0	t-BuCOCl (1.1) DMAP (2.0) NEt_3 (1.2)	1,2-DCE	0.28	4.5 15	23 60
12j	2.1	t-BuCOCl (2.1) DMAP (4.2) NEt_3 (2.3)	1,2-DCE	0.23	21	23
12k	1.0	t-BuCOCl (1.0) DMAP (0.07) NEt_3 (2.0)	CH_2Cl_2	0.24	19	23
12l	1.0	t-BuCOCl (1.0) DMAP (0.05)	피리딘	0.23	4.5 16 23	23 55 23

*eq. = 당량. 7-트리에틸-실릴박카틴 III을 기준으로 함(7-트리에틸실릴 박카틴 III의 양은 상기 실시예에 대하여 하기의 값을 가진다.

12a = 0.061 g; 12b = 0.533 g; 12c = 0.200 g; 12d = 0.161 g;

12e = 0.057 g; 12f = 0.200 g; 12g = 0.203 g; 12h = 0.208 g;

12i = 0.196 g; 12j = 0.165 g; 12k = 0.165 g; 12l = 0.164 g)

표 1에 대한 열쇠

R_2POCl = 

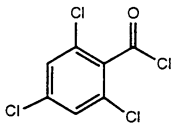
= 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)-포스핀산 클로라이드

DCC = 디시클로헥실카르보디이미드

DMAP = 4-디메틸아미노피리딘

DIC = 디이소프로필카르보디이미드

ArCOCl = 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드 =



CDI = 카르보닐 디이미다졸

t-BuCOCl = 피발로일 클로라이드

1,2-DCE = 1,2-디클로로에탄

NEt_3 = 트리에틸아민

THF = 테트라히드로푸란

$PhCH_3$ = 톨루엔

실시예 12 a

모든 시약을 함께 혼합한 후 용매를 가하였다. 표제 생성물 108 %(90 mg)를 크로마토그래피법으로 단리하였다(불순물 약 10 % 함유). 출발 화합물 A는 NMR 분석에는 나타나지 않았다. (본 실시예에서 B의 농도는 0.29 M이었다. DCC(2.0 당량), DMAP(3.0 당량), $CHCl_3$중의 DMAP·HCl(2.0 당량) 및 B 1.0 당량이 사용된 개별적인 실험에서는 0.07 M B의 몰 농도로는 27 시간 이내에 NMR 분석하여 표제 생성물이 생성되는 것을 관찰할 수 있을 만큼 반응이 충분히 빨리 진행되지 않는다는 것이 증명되었다.)

실시예 12 b

모든 시약을 함께 혼합한 후 용매를 가하였다. 표제 생성물을 출발 화합물 A에 대하여 약 9:1의 비로 얻었다(NMR 분석 결과). 표제 생성물 87 %(0.63 g)를 크로마토그래피법으로 단리하였다.

실시예 12 c

모든 시약을 함께 혼합한 후 용매를 가하였다. 표제 생성물을 출발 화합물 A에 대하여 약 1:1의 비로 얻었다(NMR 분석 결과). 1 시간 후에, 더 반응이 진행되지 않음이 관찰되었다.

실시예 12 d

활성화된 옥사졸린 B를 1 시간 동안 생성한 후(출발 화합물 B에 R_2POCl을 가함으로써) 출발 화합물 A를 가하였다. 표제 생성물을 출발 화합물 A에 대하여 약 1:6의 비로 얻었다(NMR 분석 결과). 5 시간 후에는 반응이 거의 진행되지 않음이 관찰되었다.

실시예 12 e

CDI 및 출발 화합물 B를 1 시간 동안 접촉시킨 후 출발 화합물 A를 가하였다. DMAP를 t=4(시간)일 때에 가하였다. 표제 화합물 대 출발 물질 A 및 불순물의 비가 약 1:1:1 임을 알 수 있었다(NMR 분석 결과). DMAP를 가하기 전에는 반응이 일어나지 않았고, 과도한 가열은 일부 분해 반응을 일으킨다는 것을 알 수 있었다.

실시예 12 f

ArCOCl을 마지막에 가하였다. 표제 생성물 대 출발 화합물 A의 비가 약 1:1 임을 알 수 있었다(NMR 분석 결과). 1.5 시간 후에는 반응이 더 이상 진행되지 않음이 관찰되었다.

실시예 12 g

ArCOCl을 마지막에 가하였다. 표제 생성물 대 출발 화합물 A의 비가 약 1:1 임을 알 수 있었다(NMR 분석 결과). 1 시간 후에는 반응이 더 이상 진행되지 않음이 관찰되었다.

실시예 12 h

ArCOCl을 마지막에 가하였다. 표제 생성물 대 출발 화합물 A의 비가 약 1:1 임을 알 수 있었다(NMR 분석 결과). 3.5 시간 후에는 반응이 더 이상 진행되지 않았다.

실시예 12 i

혼합 무수물을 1 시간 동안 사전에 생성시키고(출발 화합물 B에 t-BuCOCl을 가함으로써) 이어서 출발 화합물 A를 가하였다. 표제 생성물 대 출발 화합물 A의 비가 약 1:2 임을 알 수 있었다(NMR 분석 결과). 2 시간 후에는 반응이 더 이상 진행되지 않았다.

실시예 12 j

혼합 무수물을 1 시간 동안 사전에 생성시키고(출발 화합물 B에 t-BuCOCl을 가함으로써) 이어서 출발 화합물 A를 가하였다. 표제 생성물 대 출발 화합물 A의 비가 약 3:1 임을 알 수 있었다(NMR 분석 결과). 1 시간 후에는 반응이 더 이상 진행되지 않았다.

실시예 12 k

혼합 무수물을 1 시간 동안 사전에 생성시키고(출발 화합물 B에 t-BuCOCl을 가함으로써) 이어서 출발 화합물 A를 가하였다. 출발 화합물 A를 가한 1 시간 후에 DMAP를 가하였다. 표제 생성물 대 출발 화합물 A의 비가 약 1:4 임을 알 수 있었다(NMR 분석 결과). DMAP가 없으면 반응이 관찰되지 않았다. DMAP를 가한 2 시간 후에는 반응이 더 이상 진행되지 않았다.

실시예 12 l

혼합 무수물을 1 시간 동안 사전에 생성시키고(출발 화합물 B에 t-BuCOCl을 가함으로써) 이어서 출발 화합물 A를 가하였다. 55 ℃에서 16 시간 후에 DMAP를 가하였다. 표제 생성물 대 출발 화합물 A의 비가 약 1:6 임을 알 수 있었다(NMR 분석 결과). DMAP를 가하기 전에는 반응이 관찰되지 않거나 또는 매우 조금 관찰되었다.

실시예 13

7-트리에틸실릴 13-[[(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸릴]-카르보닐]박카틴 III의 제조

(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산(65.0 mg, 0.243 밀리몰), 7-트리에틸실릴 박카틴 III(0.142 g, 0.203 밀리몰), DCC(75 mg, 256 밀리몰), 및 피롤리디노피리딘(38 mg, 256 밀리몰)을 불꽃-건조된 1 드램 바이알에 가하고, 아르곤으로 세정하고, 톨루엔(1.0 ml) 중에 부분적으로 용해시켰다. 생성된 황색 불균질 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3 시간 후에 TLC 분석하였는데 표제 생성물의 존재가 나타났다(1:1 EtOAc:헥산, PMA/EtOH, U.V.)(7 내지 23 시간 동안 실온에서 교반한 후에 TLC 분석하여도 더 이상의 변화는 나타나지 않았다.)

반응 혼합물을 에틸 아세테이트(1 ml)로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 농축시켜 황색의 오일성 고체 0.275 g을 얻었다. ^{1}H NMR 분석 결과 목적 커플링 표제 생성물과 7-트리에틸실릴 박카틴 III이 약 8:1의 비로 존재함이 나타났다. 커플링제의 부생성물인 N-아실 우레아도 7-트리에틸실릴 박카틴 III과 거의 같은 양으로 존재하였다.

고체를 1:2 EtOAc:헥산을 용출제로 실리카겔상에서 크로마토그래피시켜 회색이 도는 백색 고체 0.176 g을 얻었다. 수득률:약 91 %. ^{1}H NMR 분석 결과 목적 커플링 생성물과 N-아실 우레아는 단지 약 11:1의 비로 존재하는 것으로 나타났다.

실시예 14

7-트리에틸실릴 13-[[(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸릴]-카르보닐]박카틴 III의 제조

(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸카르복실산(66.7 mg, 0.250 밀리몰), 7-트리에틸실릴 박카틴 III(0.146 g, 0.208 밀리몰), DCC(79 mg, 0.383 밀리몰), 및 4-모르폴리노 피리딘(41 mg, 0.250 밀리몰)을 불꽃-건조된 1 드램 바이알에 가하고, 아르곤으로 세정하고, 톨루엔(1 ml) 중에 부분적으로 용해시켰다. 생성된 황색 불균질 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3 시간 후에 TLC 분석하였는데 표제 생성물의 존재를 나타내었다(1:1 EtOAc:헥산, PMA/EtOH, U.V.)(7 내지 23 시간 실온에서 교반한 후에 TLC 분석하여도 더 이상의 변화가 나타나지 않았다.)

반응 혼합물을 에틸 아세테이트(1 ml)로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, 농축시켜 황색을 띄는 고체 0.280 g을 얻었다. ^{1}H NMR 분석 결과 목적 커플링 표제 생성물은 나타났지만 7-트리에틸실릴 박카틴 III은 나타나지 않았다(TLC 분석 결과 미량으로는 관찰할 수 있음). 커플링제의 부생성물인 N-아실 우레아는 표제 생성물에 대하여 약 1:9의 비로 존재하였다.

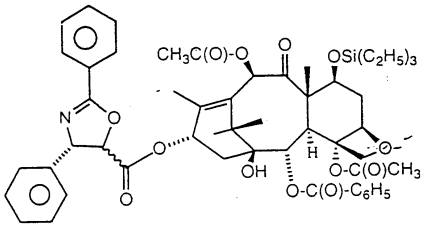
고체를 1:2 EtOAc:헥산을 용출제로 실리카겔상에서 크로마토그래피시켜 백색 고체 0.196 g을 얻었다. ^{1}H NMR 분석 결과 커플링 생성물과 N-아실 우레아가 단지 약 15:1의 비임이 나타났다. 수득률은 90 % 보다 더 많았다. 융점 = 139-142 ℃. $[\alpha]_D$ = -49.5°, $[\alpha]_{578}$ = -52.6°, $[\alpha]_{546}$ = -63.5°, $[\alpha]_{436}$ = -157.0° (c = 1.0, $CHCl_3$).

실시예 15

7-트리에틸실릴 13-[[(4S-트랜스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸릴]-카르보닐]박카틴 III

및

7-트리에틸실릴 13-[[(4S-시스)-4,5-디히드로-2,4-디페닐-5-옥사졸릴]-카르보닐]박카틴 III의 제조



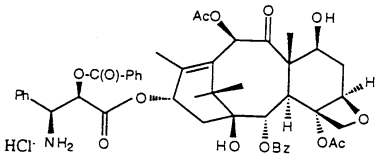
톨루엔(0.9 ml) 중의 시스:트랜스의 비가 3:1인 실시예 9의 시스 및 트랜스 옥사졸린 표제 생성물의 혼합물(100 mg), 7-트리에틸실릴 박카틴 III(219 mg, 0.3121 밀리몰), DCC(97 mg) 및 DMAP(23 mg)를 제조하였다. 80 ℃에서 1 시간 가열한 후에도 상당량의 7-트리에틸실릴 박카틴 III이 반응하지 않았다. DMAP(97 mg) 및 DCC(23 mg)의 다른 충전물을 가하고, 그 혼합물을 80 ℃에서 하룻밤 동안 가열하였다. TLC 분석(헥산: EtOAc 2:1) 결과 출발 물질의 소량이 관찰되었다.

수득한 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드(20 ml)로 희석시키고, 포화 중탄산 나트륨(10 ml, 수용액)을 가하고 수층을 메틸렌 클로라이드(2 x 10 ml)로 추출하고, 합한 유기층을 무수 $MgSO_4$로 건조시켰다. 생성물을 진공 농축시키고, HPLC(헥산:에틸 아세테이트 4:1)상에서 정제하여 디시클로헥실우레아(DCU)를 함유하는 표제 생성물의 혼합물을 얻었다. 이를 에틸 아세테이트 중에 재현탁시키고 여과하여 DCU 일부를 제거한 후에 생성물 260 mg(중량)을 얻었다. 다시 HPLC상에서 정제하여 순수한 트랜스 표제 생성물 117 mg(40 %) 및 혼합물(트랜스 표제 생성물:시스 표제 생성물, 약 2:1) 45 mg(15 %)을 얻었다. 혼합물을 예비 TLC(헥산: EtOAc, 1:1)로 정제하여 시스 표제 생성물 11 mg을 얻었다.

실시예 16

탁솔의 제조

상기 실시예 10에서 얻은 커플링 표제 생성물(0.102 g, 0.107 밀리몰)을 10 ml 플라스크에 무게를 달아 넣고 테트라히드로푸란(1.2 ml) 중에 용해시켰다. 이어서 메탄올(1.2 ml)을 가하고 균질액을 0 ℃로 냉각시켰다. HCl(수용액, 1 N, 0.59 ml, 0.59 밀리몰)을 적가하고 투명한 균질액을 0 ℃에서 교반하였다. 0 ℃에서 3 시간 후에, TLC 분석(1:1 에틸 아세테이트:헥산, PMA/EtOH, U.V.)하였을 때, 출발 물질이 남아 있음을 나타내었고, 그 투명한 균질액을 4 ℃의 냉실로 옮겼다. 4 ℃에서 18 시간 후에, TLC 분석하였을 때 반응이 본질적으로 완료되었음을 나타내었다(1:1 에틸 아세테이트:헥산, PMA/EtOH, U.V.). 하기 화합물이 생성되었다:

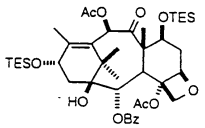


투명한 균질액을 실온으로 가온하였다. 포화 $NaHCO_3$ 수용액 3.5 ml를 가하여(버블링이 관찰됨) 불균질 혼합물을 얻었다. 테트라히드로푸란 5 ml 및 물 2 ml를 가하는 것은 용해도를 눈에 띄게 상승시키지 않았다. 불균질 혼합물을 실온에서 격렬하게 교반하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후에도, 불균질 혼합물은 여전히 존재하였다. 혼합물을 물 7 ml 및 테트라히드로푸란 4 ml로 더 희석시켰다. 생성된 투명한 균질액을 실온에서 교반하였다.

$NaHCO_3$를 가한 2 시간 30분 후에 TLC 분석하면 단지 탁솔의 존재만이 나타났다(2:1 에틸 아세테이트:헥산, PMA/EtOH, U.V.). 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 25 ml 및 물 25 ml로 희석시키고 진탕하였다. 층을 분리하고, 수부를 에틸 아세테이트 3 x 25 ml로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 엷은 회색이 도는 백색 유리질 고체 104 mg을 얻었다. ^1H NMR 분석 결과 탁솔이 나타났다. 생성된 고체를 2:1 에틸 아세테이트/헥산 내지 4:1 에틸 아세테이트/헥산을 용출제로 실리카겔상(칼럼: 지름 20 mm x 길이 70 mm)에서 크로마토그래피시켜 정제하여 백색 고체의 표제 생성물 79.0 mg을 얻었다. 수득률=86.4 %

실시예 17

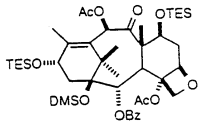
7,13-비스 TES 박카틴의 제조



박카틴 III(3.102 g, 5.290 밀리몰)을 건조 DMF(21 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 이미다졸(1.80 g, 26.5 밀리몰)을 가하고, 이어서 TESCl(4.45 ml, 26.5 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고 EtOAc(350 ml)로 희석시키고, 물(4 x 20 ml) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 4.00 g(89.1%)을 얻었다.

실시예 18

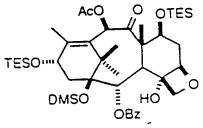
1-DMS-7,13-TES 박카틴의 제조



7,13-TES 박카틴(2.877 g, 3.534 밀리몰)을 건조 DMF(17.7 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 이미다졸(720.9 mg, 10.60 밀리몰)을 가하고, 이어서 디메틸클로로실란(91.18 ml, 10.60 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 상기 온도에서 45분 동안 교반하고, 이어서 EtOAc(300 ml)로 희석시키고 물(4 x 20 ml)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 10 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 2.632 g(85.4 %)을 얻었다.

실시예 19

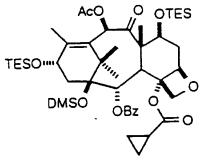
4-히드록시-7,13-비스 TES-1-DMS 박카틴의 제조



실시예 18의 실릴화 박카틴 유도체(815 mg, 0.935 밀리몰)를 THF(15.6 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 레드-Al(0.910 ml, 60 중량%, 4.675 밀리몰)을 가하였다. 40분 후에, 포화 타르타르산 나트륨 용액(7 ml)으로 반응을 급냉시켰다. 5분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(250 ml)로 희석시켰다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고 건조시켰다. 이어서 유기층을 진공 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 10 내지 20 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 C4-히드록실 박카틴 유사물 590 mg(76.0 %)을 얻었다.

실시예 20

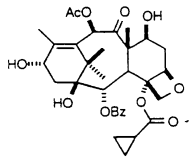
C4-시클로프로필 에스테르-7,13-비스 TES-1-DMS 박카틴의 제조



실시예 19의 C4-히드록실 박카틴 유도체(196 mg, 0.236 밀리몰)를 건조 THF(4.7 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액을 LHMDS(0.283 ml, 1 M, 0.283 밀리몰)로 처리하고, 상기 온도에서 30분 후에, 시클로프로판카르보닐 클로라이드(0.032 ml, 0.354 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 이어서 포화 NH_4Cl(3 ml)로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 10 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 137 mg(65 %)을 얻었다.

실시예 21

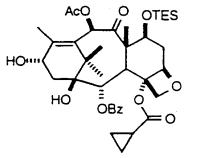
C4-시클로프로판 에스테르 박카틴의 제조



실시예 20의 7,13-TES-1-DMS-4-시클로프로판 박카틴(673 mg, 0.749 밀리몰)을 건조 아세토니트릴(6 ml) 및 THF(2 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 피리딘(2.25 ml)을 가하고, 이어서 48% HF 용액(6.74 ml)을 가하였다. 0 ℃에서 30분 후에, TBAF(2.25 ml, 1 M, 2.25 밀리몰)를 가하였다. 출발 물질이 TLC 분석에 의한 판단시 소비될 때까지 추가로 TBAF를 더 가하였다. 반응 혼합물을 시럽으로 농축시키고, 이어서 EtOAc(350 ml)로 희석시키고 1 N HCl, $NaHCO_3$ 포화 용액, 염수로 세척하고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 366 mg(80 %)을 얻었다.

실시예 22

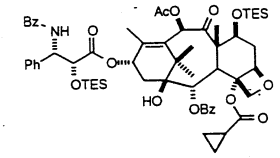
7-TES-4-시클로프로판 박카틴의 제조



실시예 21의 4-시클로프로판 박카틴(46.6 mg, 0.076 밀리몰)을 건조 DMF(1 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 이미다졸(20.7 mg, 0.305 밀리몰)을 가하고, 이어서 TESCl(0.0512 ml, 0.305 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반하고 EtOAc(50 ml)로 희석시켰다. 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고 건조하고 이어서 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 30 내지 50 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 36 mg(65.1 %)을 얻었다.

실시예 23

2',7-비스 TES-4-시클로프로판 패클리탁셀의 제조

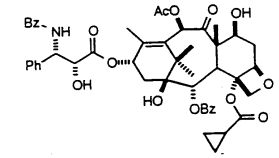


실시예 22의 화합물(30.0 mg, 0.0413 밀리몰)의 THF(1 ml) 용액을 -40 ℃로 냉각시키고 LHMDS(0.062 ml, 0.062 밀리몰)로 처리하였다. 5분 후에, β-락탐*(23.6 mg, 0.062 밀리몰)의 THF 용액(0.5 ml)을 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NH_4Cl 용액(1 ml)으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(40 ml)로 추출하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 내지 30 내지 60 % 에틸 아세테이트)시켜 출발 물질 5.1 mg(17 %)과 함께 목적 생성물 24.5 mg(53.6 %)을 얻었다.

*상기 베타-락탐을 제조하는 방법은 미합중국 특허 제5,175,315호에 개시되어있다.

실시예 24

패클리탁셀의 4-시클로프로판 에스테르의 제조



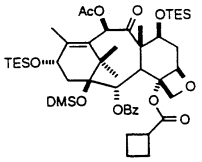
실시예 23의 생성물(22.0 mg, 0.020 밀리몰)의 아세토니트릴 용액(0.5 ml)을 0 ℃에서 피리딘(0.060 ml)으로 처리하고, 이어서 48 % HF 용액(0.180 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지하고 이어서 EtOAc(30 ml)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 10.0 mg(57.2 %)을 얻었다.

^1H NMR(300 Mhz, $CDCl_3$) : δ 8.10-8.06(m, 2H), 7.76-7.26(m, 13H), 7.04(d, J=9.1Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 6.14(m, 1H), 5.82(d, J=9.1Hz, 1H), 5.65(d, J=6.9Hz, 1H), 4.85(m, 2H), 4.39(m, 1H), 4.19(AB q, J=8.4 Hz, 2H), 3.80(d, J=6.9Hz, 1H), 3.59(d, J=4.8Hz, 1H), 2.60-1.13(m, 24H, 2.23, 1.77, 1.66, 1.23, 1.14에서 단일선 포함, 각각 3H).

$C_{49}H_{54}NO_{14}$ (MH^+)에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 880.3544, 실측치 : 880.3523.

실시예 25

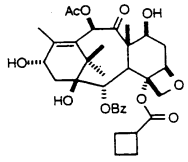
7,13-TES-1-DMS-4-시클로부틸 에스테르 박카틴의 제조



실시예 19의 생성물(113.6 mg, 0.137 밀리몰)의 THF 용액(2.6 ml)을 0 ℃에서 LHMDS(0.178 ml, 1 M, 0.178 밀리몰)로 처리하였다. 0 ℃에서 30분 후에, 시클로부틸카르보닐 클로라이드(24.4 mg, 0.206 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 포화 NH_4Cl 용액(2 ml)으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(75 ml)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 10 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 80 mg(64.1 %)을 얻었다.

실시예 26

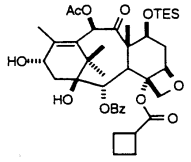
4-시클로부틸 박카틴의 제조



0 ℃에서 실시예 25의 화합물의 아세토니트릴 용액(3 ml)에 건조 피리딘(0.61 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF(1.83 ml)를 가하였다. 0 ℃에서 1 시간 후에, TBAF(0.61 ml, 1 M, 0.61 밀리몰)를 가하였다. 추가로 TBAF를 더 가하여 출발 물질이 모두 소비되도록 하였다. 이어서 용매를 부분적으로 제거하고, 잔류물을 EtOAc(150 ml)로 희석시키고, 1 N HCl 및 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 95.6 mg(75 %)을 얻었다.

실시예 27

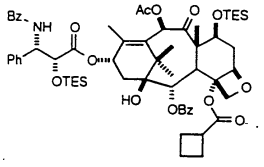
7-TES-4-시클로부틸 에스테르 박카틴의 제조



실시예 26의 4-시클로부틸 박카틴(85 mg, 0.136 밀리몰)을 건조 DMF(1.4 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 이미다졸(36.9 mg, 0.543 밀리몰) 및 TESCl(91.2 uL, 0.543 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(75 ml)로 희석시키고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 40 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 74 mg(73.6 %)을 얻었다.

실시예 28

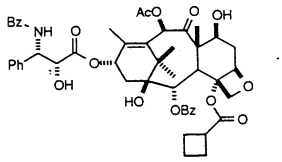
2',7-TES-4-시클로부틸 패클리탁셀의 제조



실시예 27의 7-TES-4-시클로부틸 박카틴(41 mg, 0.055 밀리몰)을 THF(1 ml) 중에 용해시켰다. 이 용액을 -40 ℃로 냉각시키고 LHMDS(0.083 ml, 1 M, 0.083 밀리몰)로 처리하고, 이어서 실시예 23의 β-락탐(31.7 mg, 0.083 밀리몰)의 THF 용액(0.5 ml)로 처리하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 유지하고 NH_4Cl(2 ml)로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 ml)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 건조시키고 진공 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 내지 30 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 56 mg(90.2 %)을 얻었다.

실시예 29

4-시클로부틸 패클리탁셀의 제조



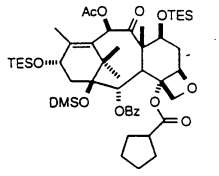
실시예 28의 2',7-TES-4-시클로부틸 탁솔(47 mg, 0.042 밀리몰)을 아세토니트릴(1 ml)에 용해시키고, 0 ℃에서 이 용액에 피리딘(0.125 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF(0.375 ml)를 가하였다. 반응물을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지시켰다. 이어서 반응물을 EtOAc(50 ml)로 희석시키고, 1 N HCl, $NaHCO_3$ 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 31.8 mg(84.9 %)을 얻었다.

^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.15-8.12(m, 2H), 7.73-7.26(m, 13H), 6.96(d, J=9.0Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 6.17(m, 1H), 5.80(d, J=9.0Hz, 1H), 5.66(d, J=7.1Hz, 1H), 4.83(m, 2H), 4.41(m, 1H), 4.26(AB q, J=8.4 Hz, 2H), 3.78(d, J=7.0Hz, 1H), 3.57(d, J=5.2Hz, 1H), 3.42(m, 1H), 2.61-1.14(m, 25H, 2.23, 1.76, 1.68, 1.23, 1.14에서 단일선 포함, 각각 3H).

$C_{50}H_{56}NO_{14}$ (MH^+)에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 894.3701, 실측치 : 894.3669.

실시예 30

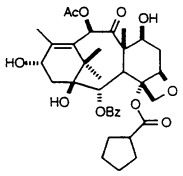
박카틴의 7,13-TES-1-DMS-4-시클로펜틸 에스테르의 제조



실시예 19의 화합물(147 mg, 0.177 밀리몰)의 THF 용액(3.5 ml)을 0 ℃에서 LHMDS(0.230 ml, 1 M, 0.230 밀리몰)로 처리하였다. 30분 후에, 시클로펜틸카르보닐 클로라이드(32.3 uL, 0.266 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 상기 온도에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl 포화 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 추출하고 세척하고 건조시키고, 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 10 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 90 mg(55 %)을 얻었다.

실시예 31

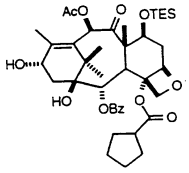
4-시클로펜틸 박카틴의 제조



실시예 30의 생성물(75 mg, 0.081 밀리몰)의 아세토니트릴 용액(1.6 ml)을 0 ℃에서 피리딘(0.24 ml)으로 처리하고, 이어서 48 % HF(0.72 ml)로 처리하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 TBAF(0.405 ml, 1 M, 0.405 밀리몰)를 가하였다. 이 시약 5 당량을 1 시간 후에 추가로 가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 희석시키고, 1 N HCl 및 $NaHCO_3$ 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 50 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 44 mg(85 %)을 얻었다.

실시예 32

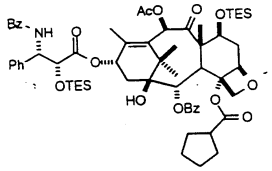
7-TES-4-시클로펜틸 에스테르 박카틴의 제조



4-시클로펜틸 박카틴(35 mg, 0.055 밀리몰)을 건조 DMF(1 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 이미다졸(14.9 mg, 0.219 밀리몰)을 가하고, 이어서 TESCl(36.8 uL, 0.219 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반하고, EtOAc(50 ml)로 희석시켰다. 유기층을 세척하고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 40 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 31 mg(75 %)을 얻었다.

실시예 33

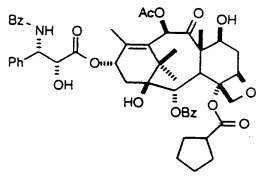
2',7-TES-4-시클로펜틸 에스테르 박카틴의 제조



실시예 32의 생성물(24.5 mg, 0.0324 밀리몰)의 THF 용액(0.6 ml)을 -40 ℃에서 LHMDS(0.049 ml, 1 M, 0.049 밀리몰)로 처리하고, 이어서 실시예 23의 β-락탐(18.6 mg, 0.049 밀리몰)의 THF 용액(0.3 ml)으로 처리하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl 포화 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(35 ml)로 추출하고, 세척하고, 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 내지 30 내지 50 % 에틸 아세테이트)시켜 반응하지 않은 출발 물질 7.8 mg(31.8 %)와 함께 목적 생성물 15.5 mg(42 %)을 얻었다.

실시예 34

4-시클로펜틸 에스테르 패클리탁셀의 제조



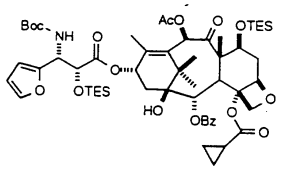
실시예 33의 생성물(13 mg, 0.0115 밀리몰)의 아세토니트릴 용액(0.3 ml)을 0 ℃에서 피리딘(0.035 ml)으로 처리하고, 이어서 48% HF(0.103 ml)로 처리하였다. 반응물을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc(30 ml)로 희석시키고, 1 N HCl, $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 50 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 7.3 mg(70.3 %)을 얻었다.

^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.17-8.14(m, 2H), 7.74-7.26(m, 13H), 6.90(d, J=8.9Hz, 1H), 6.27(s, 1H), 6.20(m, 1H), 5.75(d, J=8.9Hz, 1H), 5.69(d, J=7.0Hz, 1H), 4.79(m, 2H), 4.44(m, 1H), 4.24(AB q, J=8.4 Hz, 2H), 3.81(d, J=7.0Hz, 1H), 3.46(d, J=4.7Hz, 1H), 3.06(m, 1H), 2.56-1.15(m, 27H, 2.24, 1.82, 1.68, 1.33, 1.15에서 단일선 포함, 각각 3H).

$C_{51}H_{57}NO_{14}Na(MNa^+)$에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 930.3677, 실측치 : 930.3714.

실시예 35

푸릴 측쇄를 가지는 2',7-실릴화-4-시클로프로판 탁산의 제조



실시예 22의 생성물(75.8 mg, 0.104 밀리몰)의 THF 용액(2 ml)을 -40 ℃에서 LHMDS(0.136 ml, 1 M, 0.136 밀리몰) 및 β-락탐*(57.3 mg, 0.156 밀리몰)으로 처리하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl 포화 용액(1 ml)으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 세척하고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 113 mg(100 %)을 얻었다.

* 

A = 벤조일옥시카르보닐

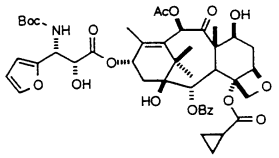
B = 2-푸릴

D = 실릴 보호기

상기 베타-락탐을 제조하는 방법은 미합중국 특허 제5,227,400호에 개시되어있다.

실시예 36

푸릴 측쇄를 가지는 4-시클로프로필 에스테르 탁산의 제조



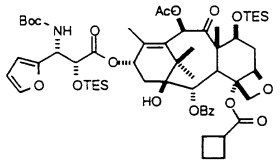
실시예 35의 생성물의 아세토니트릴 용액(2 ml)을 0 ℃에서 피리딘(0.27 ml)으로 처리하고, 이어서 48 % HF(0.81 ml)로 처리하였다. 반응물을 5 ℃에서 3 시간 동안 유지하고, EtOAc(75 ml)로 희석시키고, 1 N HCl, $NaHCO_3$ 포화 용액, 염수로 세척하고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 50 내지 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 68 mg(88.2 %)을 얻었다.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.09-8.06(m, 2H), 7.62-7.37(m, 3H), 7.26(s, 1H), 6.37-6.30(m, 3H), 6.19(m, 1H), 5.65(d, J=7.0Hz, 1H), 5.37(d, J=9.9Hz, 1H), 5.23(d, J=9.9Hz, 1H), 4.82(d, J=8.3Hz, 1H), 4.76(d, J=4.1Hz, 1H), 4.42(m, 1H), 4.18(AB q, J=8.4Hz, 2H), 3.85(d, J=6.9Hz, 1H), 3.37(d, J=5.4Hz, 1H), 2.55-1.01(m, 33H, 2.23, 1.90, 1.66, 1.26, 1.14에서 단일선 포함, 각각 3H, 1.33, 9H).

$C_{45}H_{56}NO_{16}$ (MH^+)에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 866.3599, 실측치 : 866.3569.

실시예 37

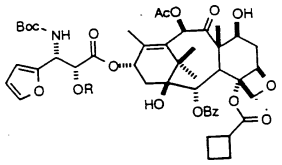
푸릴 측쇄를 가지는 2',7-실릴화-4-시클로부틸 에스테르 탁산의 제조



실시예 22의 생성물의 THF 용액(0.8 ml)을 -40 ℃에서 LHMDS(0.050 ml, 1 M, 0.050 밀리몰)로 처리하였다. 2분 후에, 실시예 35의 β-락탐(18.2 mg, 0.050 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, NH_4Cl 포화 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 추출하고, 세척하고 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 33.0 mg(89.4 %)을 얻었다.

실시예 38

푸릴 측쇄를 가지는 4-시클로부틸 에스테르 탁산의 제조

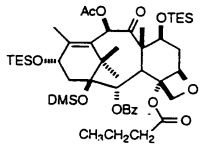


실시예 37의 생성물(30.0 mg, 0.027 밀리몰)의 아세토니트릴 용액(1 ml)을 0 ℃에서 피리딘(0.081 ml)으로 처리하고, 이어서 48 % HF(0.243 ml)로 처리하였다. 반응을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지하고, EtOAc(50 ml)로 희석시키고, 1 N HCl, $NaHCO_3$ 포화 용액, 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 22 mg(92.4 %)을 얻었다.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.13-8.10(m, 2H), 7.62-7.45(m, 3H), 6.42-6.38(m, 2H), 6.30(s, 1H), 6.19(m, 1H), 5.65(d, J=7.1Hz, 1H), 5.34(d, J=9.6Hz, 1H), 5.18(d, J=9.8Hz, 1H), 4.90(d, J=7.7Hz, 1H), 4.73(dd, J=2.0Hz, J'=5.7Hz, 1H), 4.45(m, 1H), 4.25(AB q, J=8.4Hz, 2H), 3.80(d, J=7.0Hz, 1H), 3.50(m, 1H), 3.27(d, J=5.8Hz, 1H), 2.61-1.15(m, 34H, 2.24, 1.86, 1.68, 1.26, 1.15에서 단일선 포함, 각각 3H, 1.33, 9H).

실시예 39

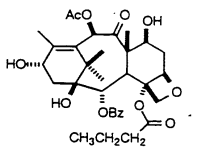
7,13-TES-1-DMS-4-부티레이트 박카틴의 제조



실시예 19의 C4-히드록실 박카틴 유도체(181 mg, 0.218 밀리몰)를 건조 THF(4.4 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액을 LHMDS(0.262 ml, 1 M, 0.262 밀리몰)로 처리하고, 30분 후에 상기 온도에서, 부티릴 클로라이드(0.034 ml, 0.33 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 이어서 포화 NH_4Cl(3 ml)로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 생성된 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 10 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 138 mg(70.3 %)을 얻었다.

실시예 40

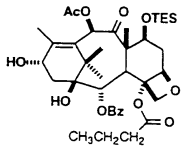
C4-부티릴 에스테르 박카틴의 제조



실시예 39의 7,13-TES-1-DMS-4-부티레이트 박카틴(527 mg, 0.586 밀리몰)을 건조 아세토니트릴(19.5 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 피리딘(1.95 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF 용액(5.86 ml)을 가하였다. 0 ℃에서 30분 이 지난 후에, 반응 혼합물을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지하였다. 이어서 EtOAc(400 ml)로 희석시키고 1 N HCl, $NaHCO_3$ 포화 용액, 염수로 세척하고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 286 mg(80 %)을 얻었다.

실시예 41

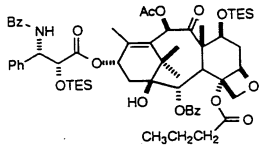
7-TES-4-부티레이트 박카틴의 제조



실시예 40의 4-부티레이트 박카틴(286 mg, 0.466 밀리몰)을 건조 DMF(2.3 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 이미다졸(127 mg, 1.86 밀리몰)을 가하고, 이어서 TESCl(0.313 ml, 1.86 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 30분 동안 교반하고 이어서 EtOAc(100 ml)로 희석시켰다. 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고 건조시키고 이어서 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 30 내지 50 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 283.3 mg(83.5 %)을 얻었다.

실시예 42

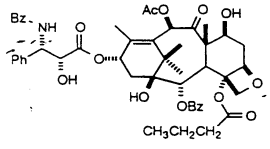
2',7-비스 TES-C4-부티레이트 패클리탁셀의 제조



실시예 41의 생성물(300.6 mg, 0.413 밀리몰)의 THF (8.3 ml) 용액을 -40 ℃로 냉각시키고 LHMDS(0.619 ml, 0.619 밀리몰)로 처리하였다. 5분 후에, 실시예 23의 β-락탐(236 mg, 0.619 밀리몰)의 THF(4.1 ml)를 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, 이어서 포화 NH_4Cl 용액(3 ml)으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(150 ml)로 추출하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 내지 30 내지 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 377 mg(82.3 %)을 얻었다.

실시예 43

C-4-부티레이트 패클리탁셀의 제조

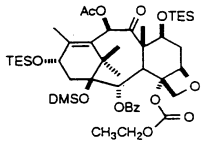


실시예 42의 생성물(366 mg, 0.334 밀리몰)의 아세토니트릴 용액(15.3 ml)을 0 ℃에서 피리딘(0.926 ml)으로 처리하고, 이어서 48 % HF 용액(2.78 ml)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지하고 이어서 EtOAc(200 ml)로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 274 mg(94.5 %)을 얻었다.

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.12-8.09(m, 2H), 7.71-7.32(m, 13H), 7.00(d, J=8.9Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 6.16(m, 1H), 5.73(d, J=8.8Hz, 1H), 5.64(d, J=7.0Hz, 1H), 4.85(d, KJ = 9.4Hz, 1H), 4.76(m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.20(AB q, J=8.4Hz, 2H), 3.77(d, J=6.9Hz, 1H), 3.70(d, J=4.3Hz, 1H), 2.66-0.85(m, 26H, 2.20, 1.76, 1.65, 1.21, 1.11에서 단일선 포함, 각각 3H, 0.88에서 삼중선, 3H).

실시예 44

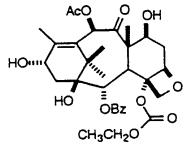
7,13-TFS-1-DMS-4-에틸 카르보네이트 박카틴의 제조



실시예 19의 생성물(205 mg, 0.247 밀리몰)의 THF 용액(5 ml)을 0 ℃에서 LHMDS(0.296 ml, 1 M, 0.296 밀리몰)로 처리하였다. 0 ℃에서 30분 후에, 에틸 클로로포르메이트(0.0354 ml, 0.370 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고 NH_4Cl 포화 용액(3 ml)으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 10 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 155 mg(69.6 %)을 얻었다.

실시예 45

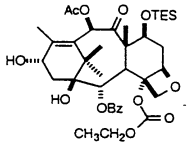
C-4-에틸 카르보네이트 박카틴의 제조



0 ℃에서 실시예 44의 생성물(152 mg, 0.169 밀리몰)의 아세토니트릴 용액(5.6 ml)에 건조 피리딘(0.56 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF(1.69 ml)를 가하였다. 0 ℃에서 30분 후에, 반응 혼합물을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지하였다. 이어서 잔류물을 EtOAc(150 ml)로 희석시키고, 1 N HCl 및 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 세척하였다. 이어서 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 99 mg(95.4 %)을 얻었다.

실시예 46

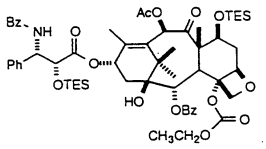
7-TES-C-4 에틸 카르보네이트 박카틴의 제조



실시예 45의 4-에틸 카르보네이트 박카틴(95 mg, 0.154 밀리몰)을 건조 DMF(0.771 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 이미다졸(42 mg, 0.617 밀리몰) 및 TESCl(104 ul, 0.617 밀리몰)을 가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 희석시키고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 40 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 95 mg(84.4 %)을 얻었다.

실시예 47

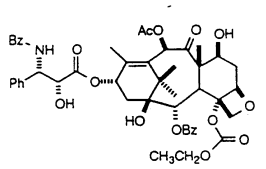
2',7-TES-C-4-에틸 카르보네이트 패클리탁셀의 제조



실시예 46의 7-TES-C-4-에틸 카르보네이트 박카틴(93.4 mg, 0.128 밀리몰)을 THF (2.6 ml) 중에 용해시켰다. 상기 용액을 -40 ℃로 냉각시키고 LHMDS(0.192 ml, 1 M, 0.192 밀리몰)로 처리하고, 이어서 실시예 23의 β-락탐(73.1 mg, 0.192 밀리몰)의 THF 용액(1.3 ml)으로 처리하였다. 반응물을 0 ℃에서 1 시간 동안 유지하고 NH_4Cl(3 ml)로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 건조시키고 진공 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 내지 30 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 118 mg(83.0 %)을 얻었다.

실시예 48

C-4 에틸 카르보네이트 패클리탁셀의 제조

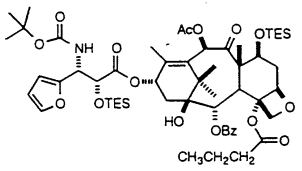


실시예 47의 2',7-TES-4-에틸 카르보네이트 탁솔(114 mg, 0.103 밀리몰)을 아세토니트릴(5.1 ml) 중에 용해시키고, 0 ℃에서 이 용액에 피리딘(0.285 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF (0.855 ml)를 가하였다. 반응물을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지하였다. 이어서 반응물을 EtOAc(100 ml)로 희석시키고, 1 N HCl, $NaHCO_3$ 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 75 mg(82.8 %)을 얻었다.

^{1}H NMR(300 MHz, $CDCl_3$) : δ 8.09-8.06(m, 2H), 7.75-7.24(m, 13H), 7.14(d, J=9.0Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 6.10(m, 1H), 5.79(d, J=7.1Hz, 1H), 5.66(d, J=6.9Hz, 1H), 4.95(d, J=8.2Hz, 1H), 4.75(m, 1H), 4.41-4.16(m, 5H), 3.89(d, J=4.3Hz, 1H), 3.81(d, J=6.9Hz, 1H), 2.56-1.11(m, 23H, 2.21, 1.75, 1.65, 1.18, 1.11에서 단일선 포함, 각각 3H, 1.22에서 삼중선, 3H).

실시예 49

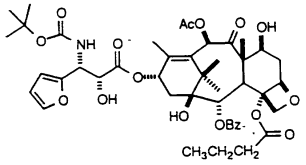
푸릴 측쇄를 가지는 2',7-실릴화-C-4-부티레이트 탁산의 제조



실시예 41의 7-실릴 4-부티레이트 박카틴(266 mg, 0.365 밀리몰)의 THF 용액(7.3 ml)을 -40 ℃에서 LHMDS(0.548 ml, 1 M, 0.548 밀리몰)로 처리하였다. 2분 후에, 실시예 35의 β-락탐(201 mg, 0.548 밀리몰)의 THF 용액(3.6 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, NH_4Cl 포화 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 추출하고, 세척하고, 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 399.0 mg(99 %)을 얻었다.

실시예 50

푸릴 측쇄를 가지는 C-4 부티레이트 탁산의 제조

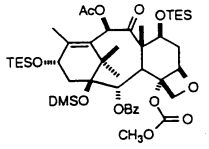


실시예 49의 생성물(399.0 mg, 0.364 밀리몰)의 아세토니트릴 용액(18.2 ml)을 0 ℃에서 피리딘(1.01 ml)으로 처리하고, 이어서 48 % HF(3.03 ml)로 처리하였다. 반응물을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지하고, EtOAc(200 ml)로 희석시키고, 1 N HCl, $NaHCO_3$ 포화 용액, 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 305 mg(96.5 %)을 얻었다.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.05-8.02(m, 2H), 7.56-7.35(m, 4H), 6.33-6.26(m, 3H), 6.15(m, 1H), 5.59(d, J=7.0Hz, 1H), 5.40(d, J=9.7Hz, 1H), 5.26(d, J=9.7Hz, 1H), 4.85(d, J=9.5Hz, 1H), 4.66(m, 1H), 4.39(m, 1H), 4.17(AB q, J=8.4Hz, 2H), 3.76(d, J=6.9Hz, 1H), 3.64(J=6.0Hz 1H), 2.65-0.91(m, 35H, 2.18, 1.82, 1.62, 1.21, 1.09에서 단일선 포함, 각각 3H, 1.28, 9H, 0.94에서 삼중선, 3H).

실시예 51

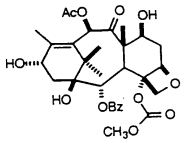
7,13-비스 TES-1-DMS-C-4 메틸 카르보네이트 박카틴의 제조



실시예 19의 화합물(118 mg, 0.150 밀리몰)을 THF(3 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 LHMDS(0.180 ml, 1 M, 0.180 밀리몰)를 가하였다. 30분 후에, 메틸 클로로포르메이트(0.174 ml, 0.225 밀리몰)를 가하였다. 다시 30분 후에, 반응을 NH_4Cl로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 추출하였다. 유기층을 물(10 ml x 2) 및 염수(10 ml)로 세척하였다. 이어서 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(5 내지 10% EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 104 mg(82.1 %)을 얻었다.

실시예 52

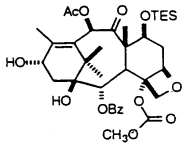
C-4 메틸 카르보네이트 박카틴의 제조



실시예 51의 화합물(89.0 mg, 0.105 밀리몰)을 CH_3CN(3.5 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 피리딘(0.30 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF (1.05 ml)를 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 6 시간 동안 교반한 후에, EtOAc(100 ml)로 희석시켰다. 반응 혼합물을 1 N HCl(10 ml), $NaHCO_3$ 포화 용액(10 ml x 3)으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(50 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 70 mg(100 %)을 얻었다.

실시예 53

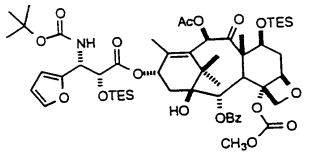
7-TES-C-4 메틸 카르보네이트 박카틴의 제조



실시예 52의 화합물(115.5 mg, 0.192 밀리몰)을 DMF(0.960 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 용액에 이미다졸(52.2 mg, 0.767 밀리몰)을 가하고, 이어서 TESCl(0.128 ml, 0.767 밀리몰)을 가하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 희석시켰다. 유기층을 물(10 ml x 2) 및 염수(10 ml)로 세척하였다. 이어서 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(40 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 133 mg(96.8 %)을 얻었다.

실시예 54

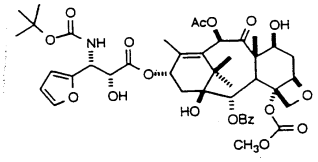
푸릴 측쇄를 가지는 2',7-실릴화-C-4-메틸 카르보네이트 탁산의 제조



실시예 53의 7-실릴 4-메틸 카르보네이트 박카틴(227.8 mg, 0.318 밀리몰)의 THF 용액(6.4 ml)을 -40 ℃에서 LHMDS(0.350 ml, 1 M, 0.350 밀리몰)로 처리하였다. 2분 후에, 실시예 35의 β-락탐(140 mg, 0.382 밀리몰)의 THF 용액(3.6 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반하고, NH_4Cl 포화 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 추출하고 세척하고, 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 20 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 332.0 mg(96.3 %)을 얻었다.

실시예 55

푸릴 측쇄를 가지는 C-4-메틸 카르보네이트 탁산의 제조

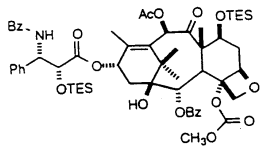


실시예 54의 생성물(332.0 mg, 0.307 밀리몰)의 아세토니트릴 용액(15.3 ml)을 0 ℃에서 피리딘(1.7 ml)으로 처리하고, 이어서 48 % HF(5.1 ml)로 처리하였다. 반응물을 5 ℃에서 하룻밤 동안 유지하고, EtOAc(200 ml)로 희석시키고, 1 N HCl, $NaHCO_3$ 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 260 mg(99.0 %)을 얻었다.

^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 8.05-8.02(m, 2H), 7.53-7.37(m, 4H), 6.29-6.15(m, 4H), 5.62(d, J=6.9Hz, 1H), 5.40(d, J=9.6Hz, 1H), 5.30(d, J=9.6Hz, 1H), 4.91(d, J=9.3Hz, 1H), 4.68(m, 1H), 4.34(m, 1H), 4.16(AB q, J=8.5Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 3.80(d, J=8.9Hz, 1H), 3.69(d, J=5.5Hz, 1H), 2.63-1.08(m, 28H, 2.18, 1.85, 1.60, 1.20, 1.08에서 단일선 포함, 각각 3H, 1.26, 9H).

실시예 56

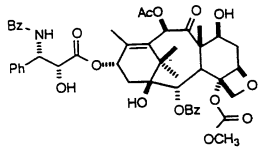
2',7-실릴화-C-4 메틸 카르보네이트 패클리탁셀의 제조



실시예 53의 화합물(113.3 mg, 0.158 밀리몰)을 THF (3.16 ml) 중에 용해시켰다. -40 ℃에서 이 용액에 LHMDS (0.237 ml, 1 M, 0.237 밀리몰)를 가하고, 이어서 실시예 23의 β-락탐(90.43 mg, 0.237 밀리몰)을 가하였다. 상기한 바와 같은 방법으로, 목적 생성물 159 mg(91.6 %)을 얻었다.

실시예 57

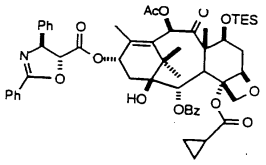
C-4 메틸 카르보네이트 패클리탁셀의 제조



실시예 56의 화합물(149 mg, 0.136 밀리몰)을 CH_3CN(6.8 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 피리딘(0.377 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF(1.132 ml)를 가하였다. 상기한 바와 같은 방법으로, 목적 생성물 103.4 mg(87.6 %)을 얻었다.

실시예 58

C-4 시클로프로필 에스테르-7-TES-13-옥사이올-박카틴의 제조



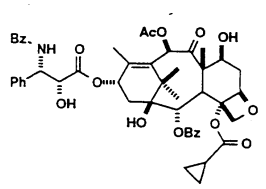
실온에서 톨루엔(2 ml) 중의 실시예 22의 생성물(72 mg, 0.099 밀리몰) 및 실시예 6의 생성물(29.4 mg, 0.110 밀리몰)의 현탁액에 DMAP(13.4 mg, 0.110 밀리몰)를 가하였다. 10분 후에 DCC(22.6 mg, 0.110)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 셀리트를 통하여 여과하고, EtOAc로 헹구었다. 유기층을 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(30 % EtOAc/헥산)시켜 수득률 100 %의 목적 생성물(99 mg)을 얻었다.

^1H NMR($CDCl_3$) : δ 8.27-8.24(m, 2H), 8.03-7.26(m, 13H), 6.42(s, 1H), 6.08(m, 1H), 5.67(d, J=7.0Hz, 1H), 5.60(d, J=6.0Hz, 1H), 4.92(d, J=6.1Hz, 1H), 4.87(d, J=8.3Hz, 1H), 4.50(dd, J=6.6Hz, J'=10.3Hz, 1H), 4.16(AB q, J=8.3Hz, 2H), 3.85(d, J=6.9Hz, 1H), 2.56-0.52(m, 39H, 2.15, 2.02, 1.68, 1.20, 1.18에서 단일선 포함, 각각 3H, 0.92에서 삼중선, 9H).

$C_{55}H_{66}NO_{13}Si(MH^+)$에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 976.4303, 실측치 : 976.4271.

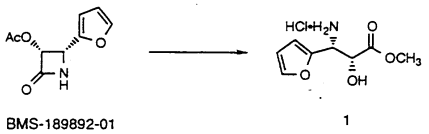
실시예 59

패클리탁셀의 C-4 시클로프로필 에스테르의 제조



0 ℃에서 THF(0.8 ml) 및 메탄올(0.8 ml) 중의 실시예 58의 생성물(83.4 mg, 0.084 밀리몰)의 용액에 1 N HCl(0.42 ml)을 가하였다. 반응물을 4 ℃에서 14 시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 $NaHCO_3$ 포화 용액(2.1 ml)을 가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 이어서 H_2O 중으로 따라 붓고, 반응 혼합물을 EtOAc(4 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(60 % EtOAc/헥산)시켜 수득률 60 %의 목적 생성물(45 mg)을 얻었다.

실시예 60



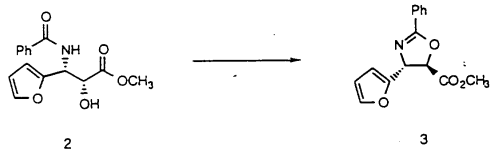
오븐-건조되고, 아르곤 세정된 25 ml 플라스크에, BMS-189892-01(485 mg, 3.0 밀리몰)(1)을 건조 메탄올(5.0 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 이 플라스크에 트리메틸실릴 클로라이드(326 mg, 3.0 밀리몰)를 주사기를 통하여 적가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 5분 동안 교반하고 이어서 빙수조를 제거하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시키고 고 진공하에서 건조시켜 백색 발포형의 수득물 1(691 mg, 100%)을 정량 분석으로 얻었다.

1. Chem Abs.:34408-064-33

실시예 61

25 ml 플라스크에 상기로부터 얻은 1(691 mg, 3.0 밀리몰)을 포화 $NaHCO_3$ (10 ml) 중에 용해시켰다. 이 용액에 실온에서 벤조일 클로로포르메이트(512 mg, 3.0 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하는 동안 백색 침전물이 생성되었다. 백색 침전물을 여과 제거하고 물(2 x 5 ml) 및 헥산 (2 x 5 ml)로 세척하였다. 고체를 고진공하에서 건조시켜 회색이 도는 백색 고체의 생성물 2(745 mg, 86 %)를 얻었다.

실시예 62



2 3

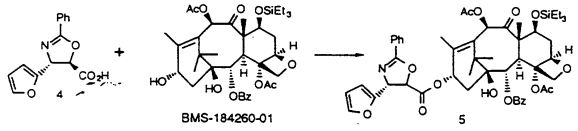
딘-스타크 트랩이 장치된 오븐-건조되고, 아르곤-세정된 25 ml 플라스크에, 2 (745 mg, 2.58 밀리몰)를 톨루엔(12 ml) 및 DMF(2.5 ml) 중에 용해시켰다. PPTS(502 mg, 2.0 밀리몰)를 상기 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 28 시간 동안 교반하면서 가열 환류하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml)로 희석시키고 $_2$O(20 ml)로 세척하였다. 수층을 에틸 아세테이트(50 ml)로 추출하였다. 합한 유분을 MgSO $_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 농축하여 암 유상물상의 조 생성물 3 (630 mg, 77 %)을 얻었다. 조 생성물 3을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 2 x 12 cm, 용출제로서 10 %에틸 아세테이트/헥산 사용)시켜 진한 무색 유상물상의 생성물 3(540 mg, 66 %)을 얻었다.

실시예 63

3 4

25 ml 플라스크에, 생성물 3(540 mg, 2.1 밀리몰)을 THF(6 ml) 및 H $_2$O(3 ml) 중에 용해시켰다. 실온에서 이 용액에 고체 LiOH(82 mg, 2.0 밀리몰)를 일부씩 가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 실온에서 HCl(1.0 N 용액, 2.4 ml)을 적가하여 반응을 급냉시켰다. 이어서 그 혼합물을 H $_2$O(10 ml) 중으로 따라 붓고, CH $_2$Cl$_2$ (4 x 15 ml)로 추출하고 MgSO $_4$로 건조시키고, 여과하고 진공 농축시켜 황색 유상물상의 조 생성물 4(420 mg, 82 %)를 얻었는데, 이 생성물은 더 정제하지 않고 다음 단계에 직접 사용하였다.

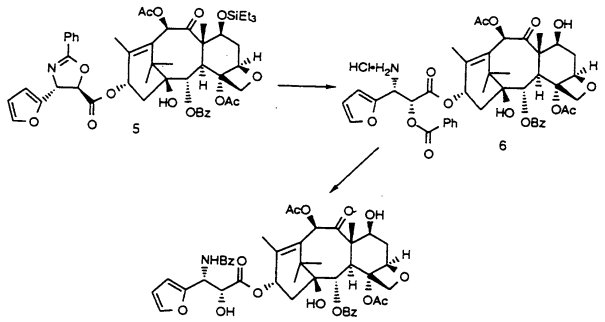
실시예 64



4 BMS-184260-01 5

오븐-건조되고, 아르곤 세정된 25 ml 플라스크에, 생성물 4(140 mg, 0.54 밀리몰), BMS-184260-01(346 mg, 0.495 밀리몰) 및 N,N-디메틸-아미노피리딘(66 mg, 0.54 밀리몰)을 실온에서 톨루엔(10 ml) 중에 현탁시켰다. 20분 동안 현탁액을 교반한 후에, 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC)(111 mg, 0.54 밀리몰)를 일부씩 가하고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, N,N-디메틸아미노피리딘(66 mg, 0.54 밀리몰) 및 1,3-디시클로헥실카르보디이미드(DCC)(111 mg, 0.54 밀리몰)를 반응 혼합물에 가하였다. 반응 혼합물을 14 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl(20 ml) 중으로 따라 붓고 에틸 아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 이어서 셀라이트 패드를 에틸 아세테이트(4 x 50 ml)로 헹구었다. 합한 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 진공 농축시켜 조 생성물 5(582 mg, 125 %)를 얻었다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 2 x 12 cm, 용출제로 5 % 에틸 아세테이트/헥산 사용)로 정제하여 무색 유상물상의 생성물 5(413 mg, 89 %)를 얻었다.

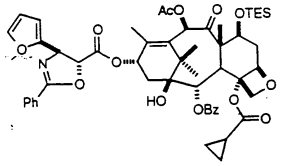
실시예 65



오븐-건조되고, 아르곤 세정된 25 ml 플라스크에, 생성물 5(92 mg, 0,094 밀리몰)를 THF(2.0 ml) 및 메탄올(2.0 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 플라스크에 HCl 수용액(2.0 N 용액, 0.5 ml)을 가하였다. 이어서 용액을 6 ℃의 냉조에서 14 시간 동안 정치하여 두었다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 상기 플라스크에 포화 $NaHCO_3$(5.0 ml)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O(10 ml) 중으로 따라 붓고, CH_2Cl_2(4 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공 농축시켜 백색 고상의 조 생성물(70 mg)을 얻었다. CH_3OH(3.0 ml) 중에 용해된 조 생성물의 뜨거운 용액에 H_2O(약 1.0 ml)를 가하여 용액을 혼탁하게 만들었다. 용액을 냉장고내에서 하룻밤 동안 냉각시켰다. 백색 고체를 중간형 프릿 유리 여과기를 사용하여 여과 제거하고 고진공하에서 건조시켜 백색 고상의 최종 생성물(51 mg, 64 %)을 얻었다.

실시예 66

C-13(옥사이올릴-푸릴)측쇄를 가지는 C-4 시클로프로필 에스테르-7-TES 박카틴의 제조



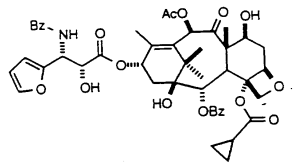
실온에서 실시예 22의 생성물(92.3 mg, 0.127 밀리몰) 및 실시예 63의 생성물(36.0 mg, 0.140 밀리몰)의 톨루엔(2.5 ml) 현탁액에 DMAP(17.1 mg, 0.140 밀리몰)를 가하였다. 10 분 후에, 또한 DCC(28.8 mg, 0.140 밀리몰)를 가하였다. 실온에서 2 시간 후에, 시약을 2차로 가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 이어서 상기 반응 혼합물을 여과하고 EtOAc로 헹구었다. 유기층을 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(30 % EtOAc/헥산)시켜 수득률 100 %의 목적 생성물(125 mg)을 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) : δ 8.20-7.80(m, 4H), 7.62-7.39(m, 7H), 6.38(m, 3H), 6.08(m, 1H), 5.67(m, 2H), 5.20(d, J=5.9Hz, 1H), 5.20(d, J=5.9Hz, 1H), 4.88(d, J=9.2Hz, 1H), 4.49(dd, J=6.6Hz, J'=10.2Hz, 1H), 4.16(AB q, J=8.4Hz, 2H), 3.86(d, J=6.8Hz, 1H), 2.54-0.52(m, 39H, 2.14, 2.03, 1.67, 1.21, 1.15에서 단일선 포함, 각각 3H, 0.91에서 삼중선, 9H).

$C_{53}H_{64}NO_{14}Si(MH^+)$에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 966.4096, 실측치 : 966.4134.

실시예 67

푸릴 측쇄를 가지는 C-4 시클로프로필 에스테르 탁산의 제조



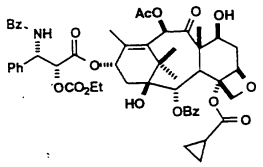
실시예 66의 화합물(69 mg, 0.0715 밀리몰)을 THF(1.4 ml) 및 MeOH(1.4 ml) 중에 용해시켰다. 이어서 이 용액을 0 ℃에서 1 N HCl(0.716 ml)로 처리하였다. 4 ℃에서 17 시간 후에, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 $MaHCO_3$ 포화 용액(6.5 ml)으로 처리하였다. 실온에서 6 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(4 x 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(60 % EtOAc/헥산)시켜 수득률 60 %의 목적 생성물(37.4 mg)을 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) : δ 8.12-8.09(m, 2H), 7.74-7.26(m, 7H), 6.85(d, J=9.3Hz, 1H), 6.39(s, 2H), 6.30(s, 1H), 6.20(m, 1H), 5.93(d, J=9.3Hz, 1H), 5.67(d, J=7.0Hz, 1H), 4.88(s, 1H), 4.82(d, J=7.7Hz, 1H), 4.42(m, 1H), 4.20(AB q, J=8.5Hz, 2H), 3.85(d, J=6.8Hz, 1H), 2.54-0.88(m, 24H, 2.23, 1.88, 1.67, 1.24, 1.14에서 단일선 포함, 각각 3H).

$C_{47}H_{52}NO_{15}$ (MH^+)에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 870.3337, 실측치 : 870.3307.

실시예 68

C-4 시클로프로필 에스테르-2' 에틸 카르보네이트의 제조



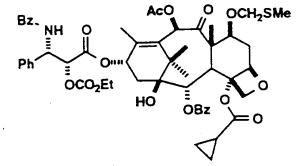
0 ℃에서 실시예 24의 생성물(1.333 g, 1.52 밀리몰)의 디클로로메탄 용액(22.8 ml)에 $EtPr_2N$(1.586 ml, 9.10 밀리몰)을 가하고, 이어서 EtOCOCl(0.87 ml, 9.10 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 6 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc(200 ml)로 희석시키고, 물(20 ml x 3) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(50 % EtOAc/헥산)시켜 출발 물질 86 mg(6.5 %)과 함께 수득률 88.8 %의 목적 생성물(1.281 g)을 얻었다.

^1H NMR($CDCl_3$) : δ 8.12-8.10(m, 2H), 7.76-7.26(m, 13H), 6.90(d, J=9.4Hz, 1H), 6.27(m, 2H), 6.01(dd, J=2.1Hz, J'=9.3Hz, 1H), 5.68(d, J=7.0Hz, m, 1H), 5.55(d, J=2.4Hz, 1H), 4.83(d, J=8.2Hz, 1H), 4.44(m, 1H), 4.23(m, 4H), 3.83(d, J=7.0Hz, 1H), 2.53-0.87(m, 27H, 2.22, 1.95, 1.87, 1.67, 1.26에서 단일선 포함, 각각 3H, 1.32에서 삼중선, 3H).

$C_{52}H_{58}NO_{16}$ (MH^+)에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 952.3756, 실측치 : 952.3726.

실시예 69

C-4 시클로프로판-2'-에틸 카르보네이트-7 치환된 전구체의 제조

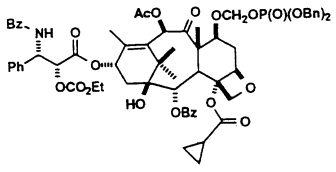


실시예 68의 2' 에틸 카르보네이트(53 mg, 0.056 밀리몰)를 DMSO(0.5 ml) 중에 용해시키고, 이어서 Ac_2O(0.5 ml)를 가하였다. 반응물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 ml)로 희석시키고, 물(5 ml x 3), $NaHCO_3$ 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 건조시키고 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(40 % EtOAc/헥산)시켜 수득률 100 %의 목적 생성물 56.3 mg을 얻었다.

^1H NMR($CDCl_3$) : δ 8.10-8.07(m, 2H), 7.76-7.26(m, 13H), 6.90(d, J=9.4Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 6.23(m, 1H), 6.03(d, J=9.5Hz, 1H), 5.70(d, J=6.9Hz, 1H), 5.58(d, J=2.1Hz, 1H), 4.84(d, J=8.9Hz, 1H), 4.66(s, 2H), 4.21(m, 5H), 3.91(d, J=6.8Hz, 1H), 2.80-0.87(m, 30H, 2.17, 2.12, 2.11, 1.75, 1.22, 1.20에서 단일선 포함, 각각 3H, 1.32에서 삼중선, 3H).

실시예 70

C-4 시클로프로판-2'-에틸 카르보네이트-7-포스페이트 전구체의 제조

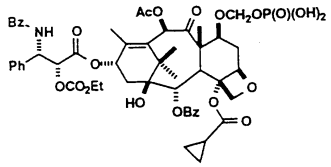


실시예 69의 생성물(1.30 g, 1.286 밀리몰)의 디클로로메탄 용액(25.7 ml)에 4A 시브(1.30 g)를 가하고, 이어서 NIS(434 mg, 1.929 밀리몰) 및 인산 디벤질(537 mg, 1.929 밀리몰)의 THF 용액(25.7 ml)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 EtOAc를 사용하여 헹구었다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc(200 ml) 중에 용해시키고, 1 % $NaHSO_3$, 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시켰다. 유기층을 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(50 % EtOAc/헥산)시켜 수득률 80.1 %의 생성물 1.278 g을 얻었다.

^1H NMR($CDCl_3$) : δ 8.10-8.07(m, 2H), 7.76-7.26(m, 23H), 6.90(d, J=9.4Hz, 1H), 6.35(s, 1H), 6.23(m, 1H), 6.02(d, J=9.5Hz, 1H), 5.68(d, J=6.8Hz, 1H), 5.56(s, 1H), 5.40(m, 1H), 5.04(m, 4H), 4.75(d, J=9.0Hz, 1H), 4.20(m, 5H), 3.89(d, J=6.8Hz, 1H), 2.78-0.86(m, 27H, 2.18, 1.99, 1.67, 1.18, 1.05에서 단일선 포함, 각각 3H, 1.31에서 삼중선, 3H).

실시예 71

C-4 시클로프로판-2'-에틸 카르보네이트-7-포스페이트의 제조

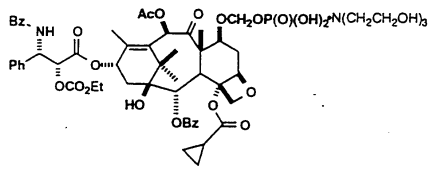


실시예 70의 화합물(1.278 g, 1.03 밀리몰)을 건조 EtOAc(41.2 ml) 중에 용해시켰다. 이 용액에 촉매 Pd/C(438 mg, 10 %, 0.412 밀리몰)를 가하였다. 반응 혼합물을 50 Psi하에서 12 시간 동안 수소화 반응시켰다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 진공 농축시켜 수득률 100 %의 조 생성물 1.08 g을 얻었다.

조 생성물은 더 특성화 하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

실시예 72

C-4 시클로프로판-2'-에틸 카르보네이트-7-포스페이트 트리에탄올아민 염의 제조



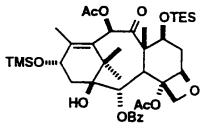
실시예 71의 생성물(1.08 g, 1.02 밀리몰)의 EtOAc 용액(6.8 ml)에 EtOAc 중의 0.100 M 트리에탄올아민 용액(6.8 ml, 0.15 M)을 가하였다. 생성된 혼합물을 -20 ℃에서 하룻밤 동안 정치하였다. 이어서 혼합물을 여과하고, 고체를 냉 10 % EtOAc/헥산으로 세척하고 진공하에서 12 시간 동안 진공 하에서 건조시켜 수득률 81.2 %의 목적 전구약(1.00 g)을 얻었다. 최종 생성물의 순도는 97 % 이상인 것으로 측정되었다(HPLC 분석 결과)

^{1}H NMR(CD_3OD) : δ 8.10-8.07(m, 2H), 7.80-7.26(m, 14H), 6.38(s, 1H), 6.07(m, 1H), 5.89(d, J=5.2Hz, 1H), 5.63(d, J=7.0Hz, 1H), 5.55(d, J=5.2Hz, 1H), 5.22(m, 1H), 4.87(m, 2H), 4.23(m, 5H), 3.88(d, J=7.0Hz, 1H), 3.80(m, 6H), 3.30(m, 1H), 3.18(m, 6H), 2.97-0.86(m, 26H, 2.15, 1.94, 1.69, 1.57, 1.13에서 단일선 포함, 각각 3H, 1.30에서 삼중선, 3H).

$C_{53}H_{61}NO_{20}P(MH^+$, M=산)에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 1062.3525, 실측치 : 1062.3550.

실시예 73

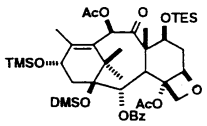
7-TES-13-TMS 박카틴의 제조



실시예 10의 7-TES 박카틴(1.895 g, 2.707 밀리몰)을 건조 DMF(10.8 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 이미다졸(736.4 mg, 10.83 밀리몰)을 가하고, 이어서 TESCl(1.37 ml, 10.83 밀리몰)을 가하였다. 반응물을 0 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc(400 ml)로 희석시키고, 물(20 ml x 3), 및 염수(15 ml)로 세척하였다. 이어서 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(20 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 1.881 g(90 %)을 얻었다.

실시예 74

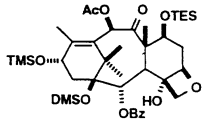
7-TES-13-TMS-1-DMS 박카틴의 제조



실시예 73의 7-TES-13-TMS 박카틴(305 mg, 0.430 밀리몰)을 건조 DMF(2 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 이미다졸(87.6 mg, 1.289 밀리몰)을 가하고, 이어서 클로로디메틸실란(122 mg, 1.289 밀리몰)을 가하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(150 ml)로 희석시키고, 물(10 ml x 3) 및 염수(10 ml)로 세척하였다. 생성된 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(10 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 305 mg(92.4 %)을 얻었다.

실시예 75

7-TES-13-TMS-1-DMS-C-4 히드록시 박카틴의 제조

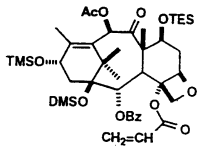


실시예 74의 1-DMS-7-TES-13-TMS 박카틴을 건조 THF(8 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 레드-Al(0.314 ml, 60 %, 1.61 밀리몰)을 가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 40 분 동안 교반하고, 이어서 2 분 동안 타르타르산 나트륨 포화 용액(1 ml)으로 반응을 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(150 ml)로 추출하고, 물(15 ml x 2) 및 염수(15 ml)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(10 내지 20 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 143.8 mg(45.3 %)을 얻었다.

NMR(300MHz, $CDCl_3$) : d 8.10-8.06(m, 2H), 7.55-7.39(m, 3H), 6.39(s, 1H), 5.59(d, J=5.5Hz, 1H), 4.68(dd, J1=3.9Hz, J2=9.6Hz, 1H), 4.61(m, 1H), 4.53(m, 1H), 4.21(AB q, J=7.8Hz, 2H), 4.03(dd, J1=6.1Hz, J2=11.6Hz, 1H), 3.74(s, 1H), 3.48(d, J=5.7Hz, 1H), 2.74-0.48(m, 34H, 2.15, 2.06, 1.54, 1.16, 0.92에서 단일선 포함, 각각 3H), 0.28(s, 9H), -0.015 -0.32(이중선, 각각 3H).

실시예 76

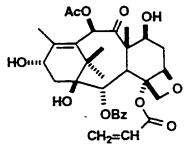
7-TES-13-TMS-1-DMS-C-4-[$OC(O)CH=CH_2$] 박카틴의 제조



실시예 75의 화합물(99 mg, 0.125 밀리몰)을 건조 THF(2.5 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 LHMDS(0.150 ml, 1M, 0.150 밀리몰)를 가하였다. 30분 후에, 아크릴오일 클로라이드(0.0153 ml, 0.188 밀리몰)를 가하였다. 다시 30분 후에, 반응을 NH_4Cl 포화 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 추출하고, 물(10 ml x 2) 및 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(5 내지 10 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 57.5 mg(54.6 %)을 얻었다.

실시예 77

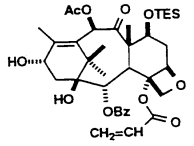
C-4[$OC(O)CH=CH_2$] 박카틴의 제조



실시예 76의 화합물(105 mg, 0.125 밀리몰)을 CH_3CN(2.5 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 피리딘(0.374 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF(1.12 ml)를 가하였다. 반응물을 4 ℃에서 하룻밤 동안 유지하였다. 이어서 반응물을 EtOAc(75 ml)로 희석시켰다. 유기층을 1 N HCl(5 ml), $NaHCO_3$ 포화 용액(5 ml x 3) 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 진공에서 건조 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(60 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 60.6 mg(81.3 %)을 얻었다.

실시예 78

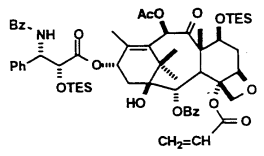
7-TES-C-4[OC(O)CH=CH$_2$] 박카틴의 제조



실시예 77의 트리올(60.0 mg, 0.100 밀리몰)을 건조 DMF(0.66 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 이미다졸(27.2 mg, 0.400 밀리몰)을 가하고, 이어서 TESCl(0.0672 ml, 0.400 밀리몰)을 가하였다. 30분 후에, 반응물을 EtOAc(75 ml)로 희석시키고, 물(5 ml x 3) 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 진공에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(40 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 56.0 mg(78.4 %)을 얻었다.

실시예 79

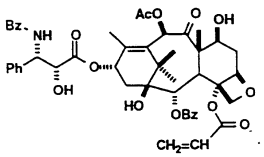
2',7-비스 TES-4-[OC(O)CH=CH$_2$] 패클리탁셀의 제조



실시예 78의 박카틴(50 mg, 0.0702 밀리몰)을 THF(1.4 ml) 중에 용해시켰다. -40 ℃에서 상기 용액에 LHMDS(0.0843 ml, 1M, 0.0843 밀리몰)를 가하고, 이어서 실시예 23의 β-락탐(40.1 mg, 0.105 밀리몰)의 THF(0.7 ml) 용액을 즉각 가하였다. -40 ℃에서 2분 지난 후, 0 ℃에서 1시간 동안 반응물을 교반하였다. 이어서 반응을 NH$_4$Cl 포화 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척하였다. 유기층을 진공에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(20 내지 30 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 66 mg(86 %)을 얻었다.

실시예 80

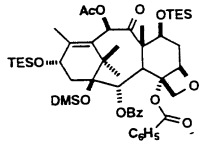
C-4[OC(O)CH=CH$_2$] 패클리탁셀의 제조



실시예 79의 화합물(46 mg, 0.0421 밀리몰)을 CH_3CN(0.85 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 피리딘(0.125 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF(0.375 ml)를 가하였다. 반응물을 4 ℃에서 하룻밤 동안 유지하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc(40 ml)로 희석시키고, 1 N HCl(3 ml), $NaHCO_3$ 포화 용액(3 ml x 3)으로 세척하였다. 유기층을 진공에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(70 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 28 mg(76.9 %)을 얻었다.

실시예 81

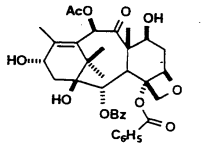
7,13-비스-TES-1-DMS-C-4-[$C(O)C_6H_5$]박카틴의 제조



실시예 19의 화합물(279 mg, 0.336 밀리몰)을 건조 THF(7 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 LHMDS(0.403 ml, 1 M, 0.403 밀리몰)를 가하였다. 30분 후에, 벤조일 클로라이드(0.0585 ml, 0.504 밀리몰)를 가하였다. 30분 후에, 반응을 NH_4Cl 포화 용액으로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(150 ml)로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고 진공에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(10 % EtOAc/헥산)시켜 목적 생성물 215.5 mg(68.6 %)을 얻었다.

실시예 82

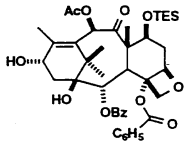
C-4-벤조일 박카틴의 제조



실시예 81의 화합물(161 mg, 0.172 밀리몰)을 CH_3CN 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 피리딘(0.57 ml)을 가하고, 이어서 48 % HF(1.80 ml)를 가하였다. 4 ℃에서 5 시간 후에, 시약을 추가로 가하였다. 반응물을 4 ℃에서 하룻밤 동안 유지하였다. 이어서 반응 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 희석시키고, 1 N HCl(5 ml), $NaHCO_3$ (5 ml x 3)으로 세척하였다. 유기층을 진공에서 건조시키고 농축시켰다. 상기 수득한 잔류물을 크로마토그래피(30 내지 50 % EtOAc/헥산)시켜 목적 최종 생성물 48 mg(43.0 %)을 얻었다.

실시예 83

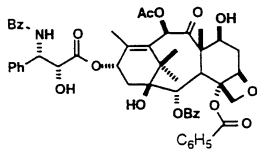
7-TES-C-4-벤조일 박카틴의 제조



실시예 82의 트리올(48.0 mg, 0.074 밀리몰)을 DMF(0.40 ml) 중에 용해시켰다. 0 ℃에서 상기 용액에 이미다졸(20.1 mg, 0.296 밀리몰)을 가하고, 이어서 TESCl(0.0496 ml, 0.296 밀리몰)을 가하였다. 30분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(45 ml)로 희석시키고, 물(1 ml x 3) 및 염수로 세척하였다. 이어서 유기층을 진공에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(40 % EtOAc/헥산)시켜 목적 최종 생성물 48 mg(85.0 %)을 얻었다.

실시예 84

C-4-벤조일 패클리탁셀의 제조



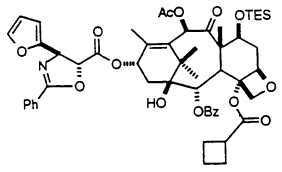
실시예 83의 화합물(364.6 mg, 0.478 밀리몰)을 THF(9.6 ml) 중에 용해시켰다. -40 ℃에서 상기 용액에 LHMDS(0.718 ml, 1M, 0.718 밀리몰)를 가하고, 이어서 실시예 23의 β-락탐(273.5 mg, 0.718 밀리몰)을 가하였다. 상기의 실시예에서와 같은 방법으로 화합물 415 mg(75.9 %)을 얻었다. 이어서 상기 화합물을 CH_3CN(16.5 ml) 중에 용해시키고 0 ℃에서 피리딘(0.36 ml)을 가하고 이어서 48 %

HF(3.0 ml)를 가하여 탈보호된 패클리탁셀 동족체를 얻을 수 있다. 실시예 80에 기재된 단계에 따라, 수득량 315 mg(94.8 %)의 팩클리탁셀 동족체를 얻었다.

실시예 85

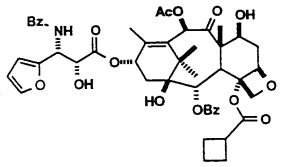
푸릴 측쇄를 가지는 4-시클로부탄 탁산의 제조

(A)



실시예 27의 7-TES-4-시클로부틸 박카틴(154 mg, 0.208 밀리몰)을 건조 톨루엔(4 ml) 중에 용해시켰다. 실온에서 상기 용액에 실시예 63의 유리산(64.2 mg, 0.250 밀리몰) 및 DMAP(30.5 mg, 0.250 밀리몰)를 가하였다. 10분 후에, DCC(51.4 mg, 0.250 밀리몰)를 가하였다. 반응물을 2 시간 동안 교반하고, 이 때에 DCC/DMAP를 추가로 가하였다. 반응물을 12 시간 동안 더 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, "덩어리(cake)"를 EtOAc로 헹구었다. 합한 유기층을 진공 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중 30 내지 40 %의 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 222 mg(100 %)을 얻었다.

(B)



(A)(182 mg, 0.186 밀리몰)의 THF(2 ml) 및 MeOH(2 ml) 용액을 0 ℃에서 1 N HCl(1.86 ml)로 처리하였다. 0 ℃에서 1 시간 지난 후에, 반응물을 4 ℃에서 하룻밤 동안 유지하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ (9.6 ml)로 처리하였다. 실온에서 5 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(120 ml)로 희석시키고, 물(4 x 10 ml)로 세척하였다. 이어서 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 진공 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(헥산 중의 40 내지 60 % 에틸 아세테이트)시켜 목적 생성물 77 mg(47 %)을 얻었다.

^{1}H NMR($CDCl_3$) : 8.15-8.12(m, 2H), 7.73-7.35(m, 9H), 6.87(d, J=9.2Hz, 1H), 6.44(m, 2H), 6.28(s, 1H), 6.20(m, 1H), 5.89(d, J=9.2Hz, 1H), 5.66(d, J=7.1Hz, 1H), 4.90(d, J=8.1Hz, 1H), 4.85(s, 1H), 4.44(m, 1H), 4.27(AB q, J=8.4Hz, 2H), 3.80(d, J=7.0Hz, 1H), 3.56(m, 1H), 2.61-0.92(m, 25H, 2.22, 1.83, 1.69, 1.23, 1.13에서 단일선 포함, 각각 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) : 203.6, 174.4, 172.4, 171.2, 166.9, 166.8, 150.9, 142.5, 142.0, 133.5, 133.3, 132.9, 131.9, 130.1, 130.0, 129.7, 129.0, 128.5, 127.0, 110.8, 108.0, 84.6, 80.8, 78.9, 76.4, 75.4, 75.0, 72.5, 72.0, 71.3, 58.5, 50.1, 45.6, 43.1, 38.8, 35.6, 35.5, 26.7, 25.3, 25.1, 21.9, 20.7, 18.2, 14.6, 9.5.

$C_{48}H_{54}NO_{15}$ (MH^+)에 대한 HRMS 분석, 이론치 : 884.3493, 실측치 : 884.3472.

실시예 86

패클리탁셀의 제조

실시예 10 (b)의 화합물을 5 ml 플라스크에 가하고 THF 중에 용해시켰다. 메탄올을 가하고 엷은 황색을 띄는 균질액을 0 ℃로 냉각시켰다. HCl을 가하고 생성된 균질액을 0 ℃에서 30분 동안 교반하고 이어서 4 ℃의 냉실로 옮겼다. HCl을 가한 19 시간 30분 후에, TLC 분석하면 출발 물질은 나타나지 않았다. 반응 용액을 NaCl 1/2 포화 용액 20 ml를 함유하는 플라스크에 가하였다. 생성된 불균질 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 H_2O 15 ml로 세척하고 프릿 깔때기상에서 공기-건조시켰다. 이어서 백색 고체를 THF중에 용해시켜 프릿을 통하여 세척하여 다른 플라스크상으로 옮기고 농축하여 유리질 고체 0.169 g을 얻었다. 물질을 바이알으로 옮기고 THF 1.0 ml 중에 용해시켰다. NEt_3 (4 당량; 0.63 밀리몰; 88 ml)를 가하고, 침전물을 형성시켰다. 불균질 혼합물을 실온에서 교반하였다. NEt_3를 가한 후 4.25 시간 후에 TLC 분석하였는데 반응이 본질적으로 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 5 ml 및 H_2O 5 ml를 사용하여 희석시키고 진탕하였다. 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc 5 ml로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 HCl 5 ml(in), 포화 NaCl 수용액 5 ml로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 수득률 93.9 %의 백색 고체(패클리탁셀) 0.127 g을 얻었다.

발명의 효과

식물에서 소량으로 밖에 얻을 수 없는 탁산의 신규한 합성 방법 및 이에 따라 제조된 신규한 화합물을 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 일반식(III)의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 이 일반식(III)의 화합물 또는 그의 염의 옥사졸린 고리를 개환할 수 있는 수성 산과 접촉시켜 하기 일반식(X)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 생성하는 단계(여기서, 하기 일반식(X)의 아민기에서 산염이 개환용 산과의 접촉에 의해 생성됨)를 포함하는 하기 일반식(X)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염의 제조 방법:

(X)

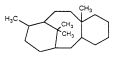
(III)

상기 식에서,

R^1은 R^5, R^7-O-, R^7-S- 또는 (R^5)(R^6)N-이고;

R^3 및 R^4는 각각 R^5, R^5-O-C(O)- 또는 (R^5)(R^6)N-C(O)-(여기서, R^5 및 R^6은 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이고; R^7은 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이며;

T는 치환될 수 있고 그의 고리계에 에틸렌계 불포화물을 함유할 수 있으며 C-13을 통하여 직접 결합된 하기 핵심(core) 구조를 포함하는 잔기이다:



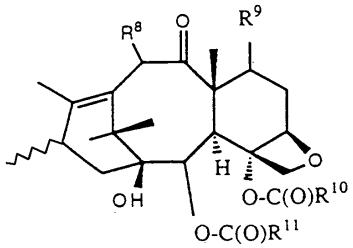
.

청구항 2.

제1항에 있어서, 산이 수성 카르복실산 또는 무기산인 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, T가 하기 잔기인 방법:



상기 식에서,

R^8은 수소, 히드록실, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-이고;

R^9는 수소, 히드록실, 플루오로, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-(여기서, R^{14}는 히드록실 보호기이며; R^{15}는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이며;

R^{10} 및 R^{11}이 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이다.

청구항 4.

제3항에 있어서, R^1이 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 또는 알콕시이고, R^3가 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴이며, R^4가 수소이고, R^8이 히드록실 또는 알킬카르보닐옥시이며, R^9가 히드록실 또는 보호된 히드록실기이고, R^{10}이 C_1-C_{10} 알킬이며, R^{11}이 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴인 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, R^1이 페닐 또는 t-부틸옥시이고, R^3가 페닐이며, R^8이 히드록실 또는 아세틸옥시이고, R^9가 히드록실 또는 트리알킬실릴옥시이며, R^{10}이 메틸이고, R^{11}이 페닐인 방법.

청구항 6.

제3항에 있어서, 또한 T가 탈보호된 1개 이상의 히드록실기를 함유하는 것인 방법.

청구항 7.

제6항에 있어서, 개환, 및 탁산의 C-7에서 보호된 히드록실기의 탈보호를 수성 산을 사용하여 동시에 수행하는 방법.

청구항 8.

하기 일반식(X)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 염기와 접촉시켜 하기 일반식(IV)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 생성하는 단계를 포함하는 하기 일반식(IV)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염의 제조 방법:

(IV)

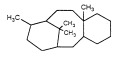
(X)

상기 식에서,

R^1은 R^5, R^7-O-, R^7-S- 또는 (R^5)(R^6)N-이고;

R^3 및 R^4는 각각 R^5, R^5-O-C(O)- 또는 (R^5)(R^6)N-C(O)-(여기서, R^5 및 R^6은 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이고; R^7은 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이며;

T는 치환될 수 있고 그의 고리계에 에틸렌계 불포화물을 함유할 수 있으며 C-13을 통하여 직접 결합된 하기 핵심(core) 구조를 포함하는 잔기이다:



.

청구항 9.

제8항에 있어서, 염기가 알칼리 금속 중탄산염인 방법.

청구항 10.

제8항에 있어서, 탁솔 또는 탁소테레가 일반식(IV)의 화합물로서 제조되는 방법.

청구항 11.

제8항에 있어서, 일반식(X)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염이 하기 일반식(III)의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 이 일반식 (III)의 탁산 또는 그의 염의 옥사졸린기를 개환할 수 있는 수성 산과 접촉시켜 일반식(X)의 화합물 또는 그의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된 것인 방법:

(III)

상기 식에서, R^1, R^3, R^4 및 T는 제8항에서 정의한 바와 같다.

청구항 12.

제11항에 있어서, 일반식(III)의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염이 하기 일반식(II)의 옥사졸린 또는 그의 염을 커플링제의 존재하에서 히드록실기가 C-13에 직접 결합된 탁산과 접촉시켜 일반식(III)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된 것인 방법:

(II)

상기 식에서, R^1, R^3 및 R^4는 제8항에서 정의한 바와 같다.

청구항 13.

제12항에 있어서, 일반식(II)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염이 하기 일반식(I)의 옥사졸린 또는 그의 염의 -C(O)-R^2 기를 카르복실기로 전환시키는 단계를 포함하는 방법으로 제조된 것인 방법:

(I)

상기 식에서, R^1, R^3 및 R^4는 제8항에서 정의한 바와 같고, R^2는 R^7-O-, R^7-S- 또는 $(R^5)(R^6)N$-이다.

청구항 14.

제13항에 있어서, 일반식(I)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염이 하기 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염을 염기의 존재하에서 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염의 히드록실기를 활성화시킬 수 있는 활성화제와 접촉시켜 분자내 치환을 일으켜 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된 것인 방법:

(V)

상기 식에서, R^1, R^3 및 R^4는 제8항에서 정의한 바와 같고, R^2는 제13항에서 정의한 바와 같다.

청구항 15.

제13항에 있어서, 일반식(I)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염이 하기 일반식 (V)의 화합물 또는 그의 염을 이 일반식(V)의 화합물 또는 그의 염의 탈수 반응을 일으킬 수 있는 산과 접촉시켜 일반식(I)의 화합물 또는 그의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된 것인 방법:

(V)

상기 식에서, R^1, R^3 및 R^4는 제8항에서 정의한 바와 같고, R^2는 제13항에서 정의한 바와 같다.

청구항 16.

제13항에 있어서, 일반식(I)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염(여기서, R^1은 $R^{1'}$이고, $R^{1'}$는 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이 하기 일반식 (VII)의 화합물 또는 그의 염을 하기 일반식(VIII)의 화합물 또는 그의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법으로 제조된 것인 방법:

(VII)

(VIII)

상기 식에서, $R^{1'}$은 상기 정의한 바와 같고, R^2는 제13항에서 정의한 바와 같으며, R^3 및 R^4는 제8항에서 정의한 바와 같고, E는 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이다.

청구항 17.

제8항에 있어서, 일반식(X)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염이 다음 단계들,

(a) 하기 일반식(I)의 옥사졸린 화합물 또는 그의 염을 제조하는 단계:

(b) 일반식(I)의 옥사졸린 또는 그의 염을 일반식(II)의 옥사졸린 또는 그의 염으로 전환하는 단계:

(c) 일반식(II)의 옥사졸린 또는 그의 염을 커플링제의 존재하에서 히드록실기가 C-13에 직접 결합된 탁산 또는 그의 염으로 커플링시켜 하기 일반식(III)의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 생성하는 단계: 및

(d) 일반식(III)의 옥사졸린 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 일반식 (III)의 화합물 또는 그의 염의 옥사졸린 고리를 개환할 수 있는 수성 산과 접촉시켜 일반식(X)의 측쇄-함유 탁산 또는 그의 염을 생성하는 단계를 포함하는 방법으로 제조된 것인 방법:

(I)

(II)

(III)

상기 식에서,

R^1, R^3, T 및 R^4는 제8항에서 정의한 바와 같고;

R^2는 R^7-O-, R^7-S- 또는 $(R^5)(R^6)N$-이다.

청구항 18.

하기 일반식(X)의 화합물 또는 그의 염:

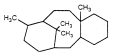
(X)

상기 식에서,

R^1은 R^5, R^7-O-, R^7-S- 또는 $(R^5)(R^6)N$-이고;

R^3 및 R^4는 각각 R^5, R^5-O-C(O)- 또는 $(R^5)(R^6)N$-C(O)-(여기서, R^5 및 R^6은 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이고; R^7은 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이며;

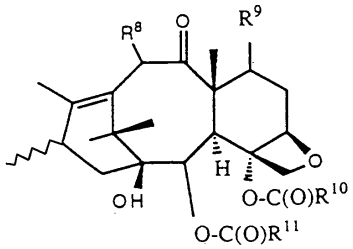
T는 치환될 수 있고 그의 고리계에 에틸렌계 불포화물을 함유할 수 있으며 C-13을 통하여 직접 결합된 하기 핵심(core) 구조를 포함하는 잔기이다:



.

청구항 19.

제18항에 있어서, R^1이 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 알콕시이고, R^3가 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이며, R^4가 수소이고, T가 하기 잔기인 화합물:



상기 식에서,

R^8은 수소, 히드록실, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-이고;

R^9는 수소, 히드록실, 플루오로, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-(여기서 R^{14}는 히드록실 보호기이며; R^{15}는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이며;

R^{10} 및 R^{11}은 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, R^{16}-O-(여기서, R^{16}은 저급 알킬임), C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이다.

청구항 20.

제19항에 있어서, R^1이 페닐 또는 t-부틸옥시이고, R^3가 페닐, 푸릴 또는 티에닐이며, R^8이 히드록실 또는 아세틸옥시이고, R^9가 히드록실 또는 트리알킬실릴옥시이며, R^{10}이 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬 또는 -OR^{16}이고, R^{11}이 페닐인데, 단, R^{10}은 메틸이 아닌 화합물.

청구항 21.

제20항에 있어서, R^{10}이 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬인 화합물.

청구항 22.

제21항에 있어서, R^{10} 이 시클로프로필 또는 시클로부틸인 화합물.

청구항 23.

하기 일반식(IV)의 화합물:

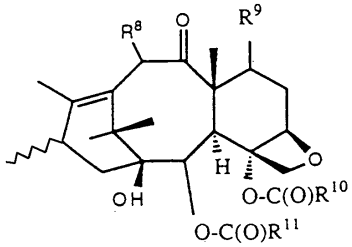
(IV)

상기 식에서,

R^1 은 R^5, R^7-O-, R^7-S- 또는 $(R^5)(R^6)N$-이고;

R^3 및 R^4 는 각각 R^5, R^5-O-C(O)- 또는 $(R^5)(R^6)N$-C(O)-(여기서, R^5 및 R^6 은 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이고; R^7 은 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이며;

T는



[식 중에서, R^8 은 수소, 히드록실, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-이고;

R^9 는 수소, 히드록실, 플루오로, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-(여기서, R^{14} 는 히드록실 보호기이며; R^{15} 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이며;

R^{10} 및 R^{11} 이 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, R^{16}-O-(여기서, R^{16} 은 저급 알킬임), C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로인데; 단, R^{10} 은 메틸이 아님]이다.

청구항 24.

제23항에 있어서, R^1이 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 알콕시이고, R^3가 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이며, R^4가 수소이고, R^8이 히드록실 또는 알킬카르보닐옥시이며, R^9가 히드록실 또는 보호된 히드록실기이고, R^{10}이 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬 또는 R^{16}-O-이며, R^{11}이 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴인 화합물.

청구항 25.

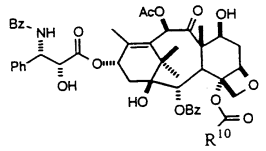
제24항에 있어서, R^1이 페닐 또는 t-부틸옥시이고, R^3가 페닐, 2- 또는 3- 티에닐, 2- 또는 3- 푸라닐, 이소부테닐, 2-프로페닐 또는 $(CH_3)_2CH$-이며, R^8이 히드록실 또는 아세틸옥시이고, R^9가 히드록실 또는 트리알킬실릴옥시이며, R^{10}이 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸 중에서 선택된 시클로알킬이고, R^{11}이 페닐인 화합물.

청구항 26.

제25항에 있어서, R^{10}이 시클로프로필 또는 시클로부틸인 화합물.

청구항 27.

하기 일반식의 화합물:



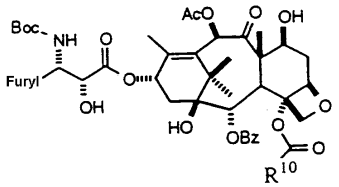
상기 식에서, R^{10}은 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된 기이고, Bz는 벤조일, Ph는 페닐, Ac는 아세틸을 나타낸다.

청구항 28.

제26항에 있어서, R^{10}이 시클로프로필인 화합물.

청구항 29.

하기 일반식의 화합물:



상기 식에서, R^{10}은 시클로프로필, 시클로부틸 또는 시클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된 기이고, Bz는 벤조일, Ac는 아세틸, Furyl은 푸릴, Boc는 벤조일옥시카르보닐을 나타낸다.

청구항 30.

제29항에 있어서, R^{10} 이 시클로프로필인 화합물.

청구항 31.

하기 일반식(IV)'의 화합물 및 그의 포스포노옥시기 염기 염:

(IV)'

상기 식에서,

R^1 은 R^5, R^7-O-, R^7-S- 또는 $(R^5)(R^6)N$-이고;

R^3 및 R^4 는 각각 R^5, R^5-O-C(O)-, 또는 $(R^5)(R^6)N$-C(O)-(여기서, R^5 및 R^6 은 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이고; R^7 은 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이며;

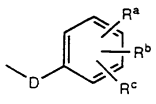
T는 하기 일반식(IX)''

(IX)''

[식 중, R^8 은 수소, 히드록실, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O-, R^{15}-O-C(O)-O-, 또는 $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$ 이고(여기서, R^{14} 는 히드록시 보호기이고, R^{15} 는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이며, m은 0 또는 1 내지 6의 정수임);

R^{10} 및 R^{11} 은 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, R^{16}-O-, (여기서, R^{16} 은 C_1-C_{10} 알킬임) 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이며;

R^{30} 은 수소, 히드록시, 플루오로, $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)OR^{21}$ (여기서, R^{21} 은 1 내지 6개의 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 하기 일반식



의 기(식 중, D는 결합 또는 C_1-C_6 알킬이고, R^a, R^b 및 R^c 는 각각 수소, 아미노, C_1-C_6 모노- 또는 디-알킬아미노, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시임))]이고;

R^{20} 은 수소, $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$, $-OC(O)R^{21}$ 또는 $-OC(O)OR^{21}$ (여기서, R^{21} 및 m은 상기 정의한 바와 같음)인데, 단, R^8, R^{20} 및 R^{30} 중 하나 이상은 $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)(OH)_2$이고 R^{10} 은 메틸이 아니다.

청구항 32.

제31항에 있어서, R^{10} 이 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬이고; R^2가 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 알콕시이며; R^3가 C_1-C_{10} 알킬, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, C_2-C_{10} 알케닐 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이고; R^4가 수소이며; R^8이 히드록시, 알킬카르보닐옥시 또는 $-OCH_2(OCH_2)_mOP(O)OCH_2$이고; R^{11} 이 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴이며; R^{20} 이 $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$ 또는 $-OC(O)OR^{21}$ (여기서, R^{21} 은 에틸임)이고; R^{30} 이 $-OCH_2(OCH_2)mOP(O)(OH)_2$이며; m이 0 또는 1인 화합물.

청구항 33.

제32항에 있어서, R^{10} 이 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된 시클로알킬이고; R^1이 페닐 또는 t-부틸옥시이며; R^3가 페닐, 티에닐, 2- 또는 3-푸라닐, 이소부테닐, 2-프로페닐 또는 $(CH_3)_2CH-$이고; R^4가 수소이며; R^{11} 이 페닐인 화합물.

청구항 34.

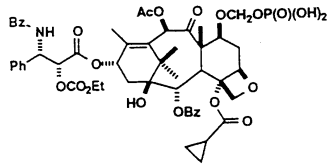
제33항에 있어서, 염기 염이 나트륨, 리신, 아르기닌, N-메틸글루카민, 트리에틸아민 및 트리에탄올아민염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 35.

제33항에 있어서, R^{20} 이 $-OC(O)OR^{21}$ (여기서 R^{21} 은 에틸임)인 화합물.

청구항 36.

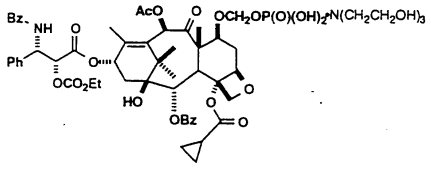
하기 구조식의 화합물:



상기 식에서, Bz는 벤조일, Ph는 페닐, Ac는 아세틸, Et는 에틸을 나타낸다.

청구항 37.

하기 구조식의 화합물:



상기 식에서, Bz는 벤조일, Ph는 페닐, Ac는 아세틸, Et는 에틸을 나타낸다.

청구항 38.

(A) 박카틴 III을 약 -30 ℃ 내지 실온의 불활성 유기 용매 중에서 C-7 및 C-13의 히드록시기를 보호하기 위한 과량의 적절한 제제와 반응시키는 단계;

(B) (A)의 생성물을 약 -30 ℃ 내지 실온에서 3차 아민 염기의 존재하에서 트리메틸실란 또는 디메틸실란과 반응시키는 단계;

(C) (B)의 생성물을 약 -30 ℃ 내지 0 ℃에서 적알루미늄(Red-Al) 또는 수소화 리튬 알루미늄과 반응시켜 환원시키는 단계;

(D) (C)의 생성물을 약 -30 ℃ 내지 실온에서 2차 아민 염기의 알칼리 금속 음이온의 존재하에서 아실 클로라이드, 산 무수물 또는 혼합 무수물과 반응시키는 단계;

(E) (D)의 생성물을 아세토니트릴 중의 피리디늄 플루오라이드와 이어서 THF 중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 또는 세슘 플루오라이드와 반응시켜 탈보호시키는 단계; 및 필요하다면(C-7이 히드록시 보호기인 경우);

(F) (E)의 생성물을 C-7의 히드록시기를 보호하기에 적절한 시제와 반응시키는 단계를 포함하는 하기 일반식(XIV)의 화합물의 제조 방법:

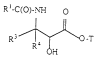
(XIV)

상기 식에서, R^{20} 은 히드록시 보호기 또는 수소이고, R은 $C(O)R^{10}$ (여기서, R^{10} 은 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, $-OR^{16}$, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이고, R^{16} 은 C_1 - C_{10} 알킬임)이고, Bz는 벤조일, Ac는 아세틸을 나타낸다.

청구항 39.

(A) 하기 일반식(XIV)의 화합물을 측쇄 치환을 일으키는 적절한 β-락탐과 반응시키는 단계; 및

(B) 이어서, 이 분자의 C-2' 및 C-7 위치에서 (A)의 생성물을 탈보호시키는 단계를 포함하는 하기 일반식(IV)의 화합물 또는 그의 염 또는 수화물의 제조 방법:



(IV)

(XIV)

상기 식에서,

R^1 은 R^5, R^7 -O-, R^7 -S- 또는 $(R^5)(R^6)N$-이고;

R^3 및 R^4는 각각 R^5, R^5-O-C(O)- 또는 (R^5)(R^6)N-C(O)-(여기서, R^5 및 R^6은 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이고; R^7은 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이고,

Bz는 벤조일, Ac는 아세틸을 나타내며;

T는 일반식(IX)'

(IX)'

[식 중, R^8은 수소, 히드록실, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-이고;

R^9는 수소, 히드록실, 플루오로, R^{14}-O-, R^{15}-C(O)-O- 또는 R^{15}-O-C(O)-O-(여기서, R^{14}는 히드록실 보호기이며; R^{15}는 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이며;

R^{10} 및 R^{11}은 각각 수소, C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, C_2-C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, R^{16}-O-(여기서, R^{16}은 C_1-C_{10} 알킬임), 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임]이고;

R^{20}은 히드록시 보호기이고;

R은 C(O)R^{10} (여기서 R^{10}은 상기 정의한 바와 같음)인데, 단 R^{10}은 메틸이 아니다.

청구항 40.

하기 일반식(XII)의 화합물:

(XII)

상기 식에서, X는 트리메틸실란 또는 디메틸실란 중에서 선택되고, R^{14}는 히드록시 보호기이고, Bz는 벤조일, Ac는 아세틸을 나타낸다.

청구항 41.

하기 일반식(XIII)의 화합물:

(XIII)

상기 식에서, X는 트리메틸실란 또는 디메틸실란 중에서 선택되고; R^{14} 는 히드록시 보호기이며; R은 수소 또는 C(O)R^{10} (여기서, R^{10} 은 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로 또는 -O- 알킬 중에서 선택됨)이고, Bz는 벤조일, Ac는 아세틸을 나타낸다.

청구항 42.

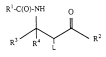
하기 일반식(XIV)의 화합물:

(XIV)

상기 식에서, R^{20} 은 수소 또는 히드록시 보호기이고, R은 수소 또는 C(O)R^{10} (여기서, R^{10} 은 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로 또는 -O- 저급 알킬 중에서 선택됨)이고, Bz는 벤조일, Ac는 아세틸을 나타낸다.

청구항 43.

하기 일반식(VI)의 화합물 또는 그의 염:



(VI)

상기 식에서,

R^1 은 R^5, R^7 -O-, R^7 -S- 또는 (R^5)(R^6)N- 이고;

R^2 는 R^7 -O-, R^7 -S- 또는 (R^5)(R^6)N- 이며;

R^3 및 R^4 는 각각 R^5, R^5 -O-C(O)- 또는 (R^5)(R^6)N-C(O)- (여기서, R^5 및 R^6 은 각각 수소, C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴, 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로이며; R^7 은 C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, C_2 - C_{10} 알키닐, 1 내지 3개의 고리를 함유하고 고리 1개당 탄소 원자수가 3 내지 7인 시클로알킬, 시클로알케닐, 1 또는 2개의 고리를 함유하고 고리 탄소수가 6 내지 12인 아릴 또는 고리당 고리 원자수가 5 내지 6인 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로시클로임)이고;

L은 이탈기인데, 단, R^1 이 페닐이고, R^2 가 메톡시이며, R^3 또는 R^4 중의 어느 하나가 수소이고, 다른 하나가 벤질일 경우에, L은 클로로가 아니다.