

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07D 313/00

(11) 공개번호 특2001-0021562  
(43) 공개일자 2001년03월 15일

(21) 출원번호 10-2000-7000120  
(22) 출원일자 2000년01월07일  
    번역문제출일자 2000년01월07일  
(86) 국제출원번호 PCT/US 98/12550 (87) 국제공개번호 W0 99/02514  
(86) 국제출원출원일자 1998년06월 16일 (87) 국제공개일자 1999년01월21일  
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나  
    감비아 짐바브웨  
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자  
    흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄  
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑  
    스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포  
    르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스  
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르  
    카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고  
국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바  
    이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스  
    캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀  
    란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기  
    즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레  
    소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니  
    아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아  
    타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간  
    다 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스  
    웨덴 싱가포르 인도네시아 가나 감비아 짐바브웨

(30) 우선권주장 60/051,951 1997년07월08일 미국(US)  
60/067,524 1997년12월04일 미국(US)  
(71) 출원인 브리스톨-마이어스스콧컴퍼니 스티븐 비. 데이비스  
(72) 발명자 미합중국 뉴욕주 뉴욕시 파아크 에베뉴 345  
    바이트,그레고리,디.  
    미국08560뉴저지주티투스빌콘티넨탈레인28  
    보르질레리,로버트,엠.  
    미국08648뉴저지주로렌스빌마리코트15232  
    김송훈  
    미국08648뉴저지주로렌스빌이스트런드라이브13126  
    존슨,제임스,에이.  
    미국08536뉴저지주플레인스보로헌터스글렌드라이브816  
(74) 대리인 주성민, 김영

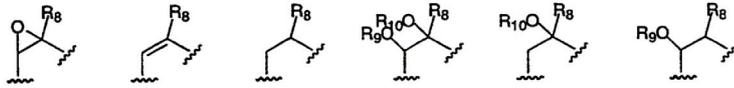
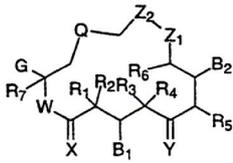
심사청구 : 없음

(54) 에포틸론 유도체

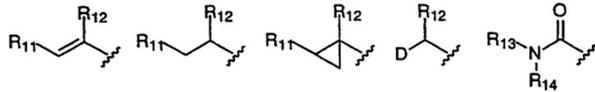
요약

본 발명은 하기 화학식 (V)의 화합물, 이의 제약적으로 허용되는 염 및 이의 임의의 수화물, 용매화물 또는 기하학적, 광학적 및 입체 이성질체에 관한 것이다.

<화학식 V>



상기 식 중, Q는 로 이루어진 군으로부터 선택되고, G는 알킬, 치환된 알킬, 치환되거나 또는 비치환된 아릴, 헤테로시클로,



로 이루어진 군으로부터 선택되고, W는 O 또는 NR<sub>15</sub>이고, X는 O 또는 H, HO이고, Y는 O; H, OR<sub>16</sub>; OR<sub>17</sub>; OR<sub>17</sub>; NOR<sub>18</sub>; H, NOR<sub>19</sub>; H, NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>; H, H; 또는 CHR<sub>22</sub>; 고리형 케탈일 수 있는 OR<sub>17</sub> OR<sub>17</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 CH<sub>2</sub>, O, NR<sub>23</sub>, S 또는 SO<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되며, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub> 중 하나만 헤테로원자일 수 있고, B<sub>1</sub> 및 B<sub>2</sub>는 OR<sub>24</sub>, OCOR<sub>25</sub>, 또는 O<sub>2</sub>CNR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되며, B<sub>1</sub>이 HO이고 Y가 OH, H인 경우 이들은 6원 고리 케탈 또는 아세탈을 형성할 수 있고, D는 NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, NR<sub>30</sub>COR<sub>31</sub> 또는 포화 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 알킬인 경우 결합하여 시클로알킬을 형성할 수 있고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 알킬인 경우 결합하여 시클로알킬을 형성할 수 있고, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> 및 R<sub>31</sub>은 H, 알킬 또는 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub> 및 R<sub>30</sub>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로로 이루어진 군으로부터 선택되고, R<sub>15</sub>, R<sub>23</sub> 및 R<sub>29</sub>는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로, R<sub>32</sub>C=O, R<sub>33</sub>SO<sub>2</sub>, 히드록시, O-알킬 또는 O-치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 단, W 및 X가 모두 O이고, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>이 HO이고, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>이 메틸이고, R<sub>8</sub>이 H 또는 메틸이고, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>가 CH<sub>2</sub>이고, G가 1-메틸-2-(치환된-4-티아졸릴)에틸이고, Q가 상기 정의한 바와 같은 화합물은 제외된다.

**색인어**

에포틸론, 용매화물, 이성질체.

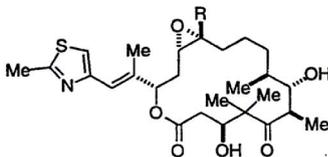
**명세서**

**기술분야**

본 발명은 에포틸론 유도체 및 이의 유도체 및 중간체의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

에포틸론은 제약 분야에 유용한 매크로라이드 (macrolide) 화합물에 관한 것이다. 예를 들면 화학식



의 에포틸론 A (R = H) 및 B (R = Me)는 탁솔 (TAXOL)에 유사한 미세소관 안정화 효과 및 이에 따라 빠르게 증식하는 세포, 예를 들면 종양 세포 또는 기타 과증식성 세포 질병에 대한 세포독 활성을 부여하는 것으로 알려져 있다. 문헌 [Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1996, 35, No. 13/14] 참고.

<발명의 요약>

본 발명은 하기 화학식 (V) 및 이의 임의의 염, 용매화물 또는 수화물에 관한 것이다.



된다.

'알킬'이란 용어는 탄소 원자수 1 내지 20, 바람직하게는 탄소 원자수 1 내지 7의 직쇄 또는 분지쇄 비 치환된 탄화수소기를 의미한다. '저급 알킬'이란 표현은 탄소 원자수 1 내지 4의 비치환된 알킬기를 의미한다.

'치환된 알킬'이란 용어는 예를 들면 1 내지 4개의 치환체, 예를 들면 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 히드록시, 알콕시, 시클로알콕시, 헥테로시클로옥시, 옥소, 알카노일, 아릴옥시, 알카노일옥시, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 아랄킬아미노, 시클로알킬아미노, 헥테로시클로아미노, 이치환된 아민 (2개의 아미노 치환체는 알킬, 아릴 또는 아랄킬로부터 선택됨), 알카노일아미노, 아로일아미노, 아랄카노일아미노, 치환된 알카노일아미노, 치환된 아릴아미노, 치환된 아랄카노일아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 아랄킬티오, 시클로알킬티오, 헥테로시클로티오, 알킬티오노, 아릴티오노, 아랄킬티오노, 알킬술포닐, 아릴술포닐, 아랄킬술포닐, 술폰아미도 (예, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 치환된 술폰아미도, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르바밀 (예, CONH<sub>2</sub>), 치환된 카르바밀 (예, CONH 알킬, CONH 아릴, CONH 아랄킬, 또는 질소 상에 알킬, 아릴 또는 아랄킬로부터 선택된 2개의 치환체가 존재하는 경우), 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 구아니디노 및 헥테로시클로류, 예를 들면 인돌릴, 이미다졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤리딜, 피리딜, 피리미딜 등에 의해 치환된 알킬기를 의미한다. 상기 기재된 경우 치환체는 할로겐, 알킬, 알콕시, 아릴 또는 아랄킬에 의해 추가로 치환된다.

'할로겐' 또는 '할로'라는 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.

'아릴'이란 용어는 고리 부분에 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 일고리형 또는 이고리형 방향족 탄화수소기, 예를 들면 각각 치환될 수 있는 페닐, 나프틸, 비페닐 및 디페닐기를 의미한다.

'아랄킬'이란 용어는 벤질과 같이 알킬기를 통해 직접적으로 결합된 아릴기를 의미한다.

'치환된 아릴'이란 용어는 예를 들면 1 내지 4개의 치환체, 예를 들면 알킬, 치환된 알킬, 할로, 트리플루오로메톡시, 트리플루오로메틸, 히드록시, 알콕시, 시클로알킬옥시, 헥테로시클로옥시, 알카노일, 알카노일옥시, 아미노, 알킬아미노, 아랄킬아미노, 시클로알킬아미노, 헥테로시클로아미노, 디알킬아미노, 알카노일아미노, 티올, 알킬티오, 시클로알킬티오, 헥테로시클로티오, 우레이도, 니트로, 시아노, 카르복시, 카르복시알킬, 카르바밀, 알콕시카르보닐, 알킬티오노, 아릴티오노, 알킬술포닐, 술폰아미도, 아릴옥시 등에 의해 치환된 아릴기를 의미한다. 치환체는 할로, 히드록시, 알킬, 알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 치환된 알킬 또는 아랄킬에 의해 추가로 치환될 수 있다.

'시클로알킬'이란 용어는 바람직하게는 1 내지 3개의 고리, 및 불포화 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 탄화수소 고리와 추가로 용할될 수 있는 고리 1개 당 3 내지 7개의 탄소를 함유하는 임의로 치환된 포화 고리형 탄화수소 고리계를 의미한다. 대표적인 기로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸, 시클로옥틸, 시클로데실, 시클로도데실 및 아다만틸이 있다. 대표적인 치환체로는 상기 기재한 바와 같은 하나 이상의 알킬기, 또는 알킬 치환체와 같이 상기 기재한 하나 이상의 기가 있다.

'헥테로사이클', '헥테로고리형' 및 '헥테로시클로'란 용어는 예를 들면 하나 이상의 탄소 원자 함유 고리에 하나 이상의 헥테로 원자를 갖는 4 내지 7원 일고리형, 7 내지 11원 이고리형, 또는 10 내지 15원 삼고리형 고리계인 임의로 치환된 완전 포화 또는 불포화 방향족 또는 비방향족 고리형기를 의미한다. 헥테로 원자를 함유하는 헥테로 고리형기의 각각의 고리는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헥테로 원자를 가질 수 있으며, 질소 및 황 헥테로 원자는 또한 임의로 산화될 수 있고 질소 헥테로 원자는 또한 임의로 4차화될 수 있다. 헥테로 고리형기는 임의의 헥테로 원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다.

대표적인 일고리형 헥테로 고리형기로는 피롤리디닐, 피롤릴, 인돌릴, 피라졸릴, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 푸릴, 테트라히드로푸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥사제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피리딜, N-옥소-피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로티오피라닐 술폰, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 디옥사닐, 이소티아졸리디닐, 티에타닐, 티이라닐, 트리아지닐 및 트리아졸릴 등이 있다.

대표적인 이고리형 헥테로 고리형기로는 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리디닐, 퀴놀리닐, 퀴놀리닐-N-옥시드, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸릴, 크로모닐, 코우마리닐, 신놀리닐, 퀴놀살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리디닐, 푸로피리디닐 (예, 푸로[2,3-c]피리디닐, 푸로[3,1-b]피리디닐, 또는 푸로[2,3-b]피리디닐), 디히드로이소인돌릴, 디히드로퀴나졸리닐 (예, 3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐), 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조디아지닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오피라닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈피라졸릴, 디히드로벤조푸릴, 디히드로벤조티에닐, 디히드로벤조티오피라닐, 디히드로벤조티오피라닐 술폰, 디히드로벤조피라닐, 인돌리닐, 이소크로마닐, 이소인돌리닐, 나프티리디닐, 프탈라지닐, 피페로닐, 푸리닐, 피리도피리디닐, 퀴나졸리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티에노푸릴, 티에노피리디닐, 티에노티에닐 등이 있다.

대표적인 치환체로는 상기 기재한 바와 같은 하나 이상의 알킬기 또는 알킬 치환체와 같은 상기 기재한 하나 이상의 기가 있다. 보다 작은 헥테로시클로, 예를 들면 에폭시드 및 아지리딘이 또한 포함된다.

'헥테로 원자'라는 용어는 산소, 황 및 질소를 의미한다.

화학적 (V)의 화합물은 나트륨, 칼륨 및 리튬과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토 금속, 디시클로헥실아민, 트리부틸아민, 피리딘과 같은 유기 염기, 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산과 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 예를 들면 화학식 (V)의 화합물에 카르복실산을 함유하는 경우

카르복실산 양성자를 염이 침전하는 매질 또는 수성 매질 중에서 목적하는 이온과 교환한 후 증발시켜 얻을 수 있다. 기타 염은 당업자들에게 공지된 바와 같이 형성될 수 있다.

화학식 (V)의 화합물은 다양한 유기 및 무기산과 염을 형성할 수 있다. 이러한 염으로는 염산, 브롬화 수소산, 메탄술폰산, 히드록시메탄술폰산, 황산, 아세트산, 삼불화아세트산, 말레산, 벤젠술폰산, 툴루엔술폰산 및 다양한 기타 산으로 형성된 것 (예, 니트레이트, 포스페이트, 보레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, 살리실레이트 등)이다. 이러한 염은 염이 침전하는 매질 또는 수성 매질 중에서 당량의 산 중에서 화학식 (V)의 화합물을 반응시킨 후 증발시킴으로써 형성된다.

또한, 쯔비터 이온 ('내부염')이 형성된다.

화학식 (V)의 화합물은 또한 프로드러그 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생체활성제 [즉, 화학식 (V)의 화합물]를 제공하는 임의의 화합물은 본 발명의 범위 및 정신내에 있는 프로드러그이다.

예를 들면 화학식 (V)의 화합물은 카르복실레이트 에스테르 잔기를 형성할 수 있다. 카르복실레이트 에스테르는 개시된 고리 구조(들) 상에서 발견되는 임의의 카르복실산 관능기를 에스테르화함으로써 편리하게 형성된다.

다양한 형태의 프로드러그가 당업계에 잘 알려져 있다. 상기 프로드러그 유도체는 예를 들면 하기를 참고로 한다.

a) 문헌 [H. Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier, 1985)] 및 [K. Widder 등, Methods in Enzymology, Vol. 42, 309-396면 (Academic Press, 1985)],

b) 문헌 [Krosgaard Larsen & H. Bundgaard, A Textbook of Drug Design and Development, 5장, H. Bundgaard, 'Design and Application of Prodrugs,' 113-191 (1991)],

c) 문헌 [H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)],

d) 문헌 [H. Bundgaard 등, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)], 및

e) 문헌 [N. Kakeya 등, Chem Phar Bull, 32, 692 (1984)].

화학식 (V)의 화합물의 용매화물 (예, 수화물)은 또한 본 발명의 범위에 존재함을 또한 이해하여야 한다. 용매화 방법은 일반적으로 당업계에 알려져 있다.

<용도 및 유용성>

화학식 (V)의 화합물은 미세소관 안정화제이다. 따라서 이는 하기 질병을 포함하여 (이에 제한되지는 않음) 다양한 암 또는 기타 비정상 증식 질병 치료에 유용하다.

- 방광암, 유방암, 결장암, 신장암, 간암, 폐암, 난소암, 췌장암, 위암, 경관암, 갑상선암 및 피부암, 전상세포암을 포함하는 암,

- 백혈병, 급성 임파성 백혈병, 급성 임파아구성 백혈병, B-세포 임파종, T-세포 임파종, 호지킨 임파종, 비호지킨 임파종, 모세포 임파종 및 부르케트 임파종을 포함하는 임파계 조혈성 종양,

- 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수세포성 백혈병을 포함하는 골수계 조혈성 종양,

- 섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는 간엽기점 종양,

- 흑색종, 정상피종, 기형암, 신경아세포종 및 신경교종을 포함하는 기타 종양,

- 신경교성상세포종, 신경아세포종, 신경교종 및 신경초종을 포함하는 중추 및 말초 신경계 종양,

- 섬유육종, 횡문근육종 및 골육종을 포함하는 간엽 기점 종양, 및

- 흑색종, 색소성이형피종, 각화극세포종, 정상피종, 갑상선 포상암 및 기형암을 포함하는 기타 종양.

화학식 (V)의 화합물은 또한 종양 맥관형성을 억제하여 비정상 세포 증식에 영향을 줄 수 있다. 화학식 (V)의 화합물의 상기 항맥관형성 특성은 또한 각막 혈관신생, 관절염, 특히 염증성관절염, 다발성경화증, 망막염 및 건선과 관련된 특정 형태의 실명 치료에 유용할 수 있다.

화학식 (V)의 화합물은 정상 발육 및 항상성에 위험한 생리학적 세포괴사 프로세스인 세포자멸을 유도하거나 또는 억제할 수 있다. 세포자멸 경로의 변화는 다양한 인간 질병의 발병학에 기여한다. 세포자멸의 조절제로서의 화학식 (V)의 화합물은 암 (특히, 포상 임파종, p53 돌연변이가 있는 종양, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존 종양, 및 가족성선종성용종증과 같은 전암성 병변이 있으나 이에 제한되지는 않음), 비루스 감염 (포진비루스, 두진비루스, 엡스타인-바르 비루스, 신드비스 비루스 및 아데노비루스가 있으나 이에 제한되지는 않음), 자기면역 질병 (전신계 홍반성낭창, 면역 매개 사구체신염, 류마티스성 관절염, 건선, 염증성 장 질병 및 자기면역 진성당뇨병이 있으나 이에 제한되지는 않음), 신경변성 질환 (알츠하이머 질병, AIDS 관련 치매, 파킨슨병, 근위축성측색경화증, 색소성망막염, 척수성근위축 및 소뇌성변성이 있으나 이에 제한되지는 않음), AIDS, 척수이형성 증후군, 무형성성빈혈, 허혈성 손상 관련 심근경색증, 발작 및 재관류 손상, 부정맥, 아테롬성동맥경화증, 독소 유도 또는 알콜 유도 간 질병, 혈액학적 질병 (만성 빈혈 및 무형성성빈혈이 있으나 이에 제한되지는 않음), 근골격계의 변성 질병 (골다공증 및 관절염이 있으나 이에 제한되지는 않음), 아스피린 감작 비동병 (rhinosinusitis), 낭포성 섬유증, 다발성경화증, 신장 질병 및 암 통증을 포함하는 세포자멸에서의 이상에 관련된 다양한 인간 질병 치료에 유용할 것이다.

또한 본 발명의 화합물은 공지된 항암제 및 세포독성제와 배합되어 방사선을 포함하는 치료에 유용하다.

고정 투여량으로서 제제화되는 경우 상기 배합 생성물은 후술하는 투여량 범위내의 본 발명의 화합물 및 승인된 투여량 범위내의 기타 제약 활성제를 사용한다. 이에 따라 화학식 (V)의 화합물은 배합 제제가 적절하지 않은 경우 공지된 항암제 및 세포독성제와 함께 방사선을 포함하는 치료에 사용될 수 있다. G<sub>2</sub>M기에 영향을 미치는 본 발명의 화학식 (V)의 화합물보다는 상이한 세포주기, 예를 들면 S기에서 선택된 제2의 약물이 작용하는 세포독성제 배합물이 특히 유용하다.

예, 티미딜레이트 신타제 억제제,  
 DNA 가교결합제,  
 토포이소머라제 I 및 II 억제제,  
 DNA 알킬화제,  
 리보뉴클레오시드 리덕타제 억제제,  
 세포독성 인자, 예를 들면 TNF-알파, 또는  
 성장 인자 억제제, 예를 들면 HER 2 수용체 MAB.

본 발명의 화합물은 다중 광학, 기하학 및 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 이의 모든 이성질체 및 혼합물이 본 발명의 범위에 포함된다.

본 발명의 화합물은 경구용, 정맥내용 또는 피하용 제약 담체 또는 희석제로 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 목적하는 투여 모드에 적합한 고상 또는 액상 담체, 희석제 및 첨가제를 사용하는 종래 방법으로 제제화될 수 있다. 경구용으로 상기 화합물은 정제, 캡슐제, 과립제, 분말제 등의 형태로 투여될 수 있다. 상기 화합물은 단일 투여량 또는 2 내지 4 분취량으로 약 0.05 내지 200 mg/kg/일, 바람직하게는 100 mg/kg/일 미만의 투여량으로 투여된다.

<바람직한 화합물>



X는 O이고,

Y는 O이고,

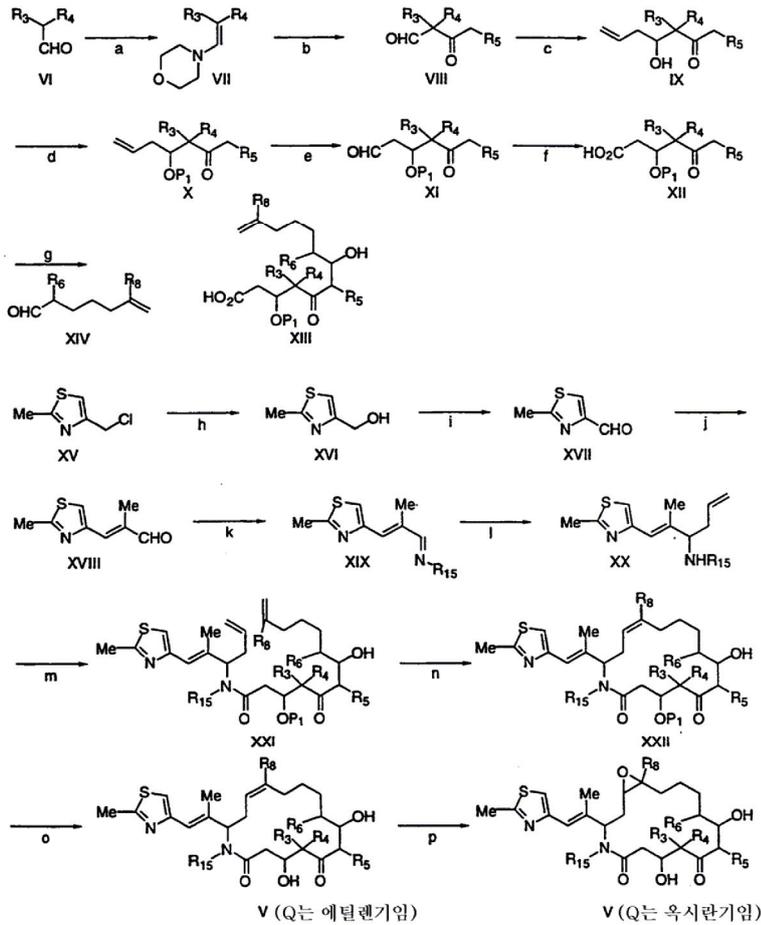
Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 CH<sub>2</sub>이고,

W는 NR<sub>15</sub>인 화학식 (V)의 화합물이 특히 바람직하다.

<제조 방법>

화학식 (V)의 화합물은 하기 반응식에 의해 제조된다.

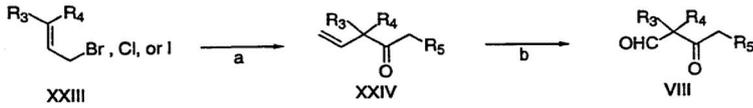
반응식 1



상기 식 중, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> 및 R<sub>15</sub>는 상기 정의한 바와 같고 P<sub>1</sub>은 산소 보호기이다.

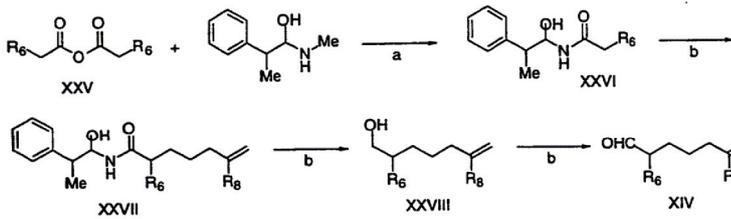
W가 NR<sub>15</sub>이고 X가 0인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. P<sub>1</sub>이 t-부틸디메틸실릴과 같은 산소 보호기인 경우 화학식 (XII)의 화합물은 공지된 방법 [즉, Nicolaou, K.C. 등, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1997) 36, 166-168]에 의해 화학식 (VI)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XII)의 화합물 및 화학식 (XIV)의 화합물의 알돌 반응은 화학식 (XIII)의 화합물을 제공한다. 화학식 (XIV)의 화합물은 공지된 방법 [즉, Schinzer, D. 등, Eur. Chem. Chron., (1996) 1, 7-10]에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (XVIII)의 알데히드는 반응식 1에 기재된 바에 의하거나 또는 공지된 방법 [즉, Taylor, R.E. 등, Tetrahedron Lett., (1997), 38, 2061-2064]에 의해 화학식 (XV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XIX)의 화합물은 촉매적 p-톨루엔술폰산과 같은 탈수 조건을 사용하여 아민으로 처리하고 물을 공비 제거하여 화학식 (XVIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XX)의 화합물은 브롬화알릴마그네슘과 같은 알릴화제로 처리함으로써 화학식 (XIX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXI)의 화합물은 표준 아마이드 결합 커플링제 (즉, DCC, BOP, EDC/HOBT, PyBrOP)에 의해 화학식 (XIII) 및 (XX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXII)의 화합물은 Grubbs [RuCl<sub>2</sub>(=CHPh)(PCY<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Grubbs, R. H. 등, Angew. Chem. Int. Ed. Engl.; (1995) 34, 2039 참고] 또는 슈로크 (Schrock) 촉매 [Schrock, R. R. 등, J. Am. Chem. Soc., (1990) 112, 3875]를 사용하는 폐환법에 의해 화학식 (XXI)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 예를 들면 P<sub>1</sub>이 t-부틸디메틸실릴기인 경우 아세트 니트릴 중 불화수소 또는 THF 중 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드를 사용하여 화학식 (XXI)의 화합물을 탈보호하는 것은 Q가 에틸렌기이고, W가 NR<sub>15</sub>이고, X가 0이고, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>이 상기 정의한 바와 같은 화학식 (V)의 화합물을 제공한다. Q가 에틸렌기인 화학식 (V)의 화합물을 디메틸디옥시란을 사용하여 입체선택적 에폭시화하는 것은 Q가 옥시란기이고, W가 NR<sub>15</sub>이고, X가 0이고, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>15</sub>가 상기 정의한 바와 같은 화학식 (V)의 화합물을 제공한다.

반응식 2



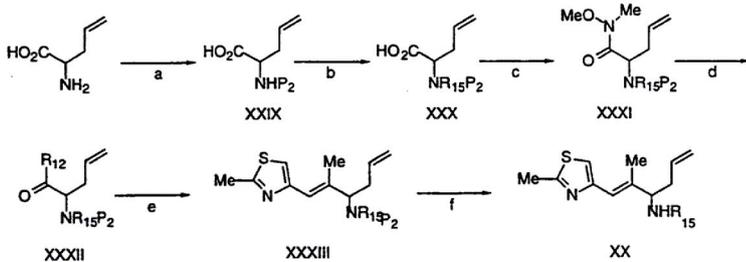
별법으로는 화학식 (VIII)의 화합물은 마그네슘 및 산 염화물 (R<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>COCl)과 화학식 (XXIII)의 화합물의 반응에 의해 화학식 (XXIV)의 화합물을 제공한 후 (예, Heathcock, C. 등, J. Org. Chem., 1990, 55, 1114-1117 참고) 가오존분해에 의해 반응식 2에 도시된 바와 같이 화학식 (VIII)의 화합물을 제공함으로써 제조될 수 있다.

반응식 3



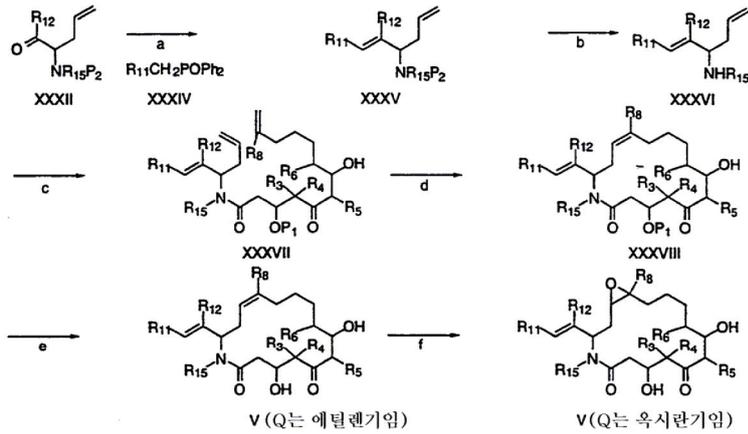
별법으로는 화학식 (XIV)의 화합물은 반응식 3에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (XXV)의 화합물 및 수도에페드린의 반응은 화학식 (XXVI)의 화합물을 제공한다. 화학식 (XXVII)의 화합물은 메이어 (Meyers)의 방법 (즉, Meyers, A. 등, J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 9361-9362)에 따라 5-브로모펜텐과 같은 펜테닐 할로겐화물과 알킬화에 의해 화학식 (XXVI)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXVIII)의 화합물은 리튬 피롤리딘yl 보로하이드라이드와 같은 환원제에 의해 화학식 (XXVII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 예를 들면 피리디늄 클로로크로메이트를 사용하여 화학식 (XXVIII)의 화합물을 산화시키는 것은 화학식 (XIV)의 화합물을 제공한다. 화학식 (XXVII)의 화합물의 화학식 (XIV)의 화합물로의 직접 전환은 리튬 트리에톡시-알루미늄 히드라이드와 같은 환원제에 의해 달성될 수 있다.

반응식 4



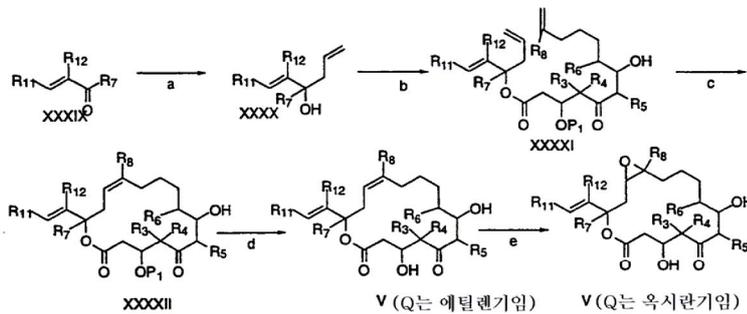
별법으로는 화학식 (XX)의 화합물은 반응식 4에 도시된 바와 같이 알릴글리신으로부터 제조될 수 있다. 알릴글리신은 당업계에서 공지된 방법을 사용하여 N-보호되어 P<sub>2</sub>가 t-부틸옥시카르보닐과 같은 적합한 N-보호기인 화학식 (XXIX)의 화합물을 제공할 수 있다. 임의로 R<sub>29</sub>가 수소가 아닌 경우 화학식 (XXX)의 화합물은 수소화나트륨과 같은 염기의 존재하에 알킬 할로겐화물과 알킬화에 의해 화학식 (XXIX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXXI)의 화합물은 N,O-디메틸히드록실아민, 및 EDCI 및 HOBt와 같은 표준 커플링제를 사용하여 화학식 (XXX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXXII)의 화합물은 알킬 또는 아릴마그네슘 할로겐화물과 같은 유기금속 시약에 의한 처리에 의해 히드록사메이트 (XXXI)로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXXII)의 화합물의 위티그 (Wittig) 올레핀화에 의해 화학식 (XXXIII)의 화합물을 제공한다 위티그 시약은 문헌 [Danishefsky, S. E. 등, J. Org. Chem., 1996, 61, 7998-7999]에 기재된 바와 같이 제조된다. 당업계에서 공지된 방법을 사용하는 화학식 (XXXIII)의 화합물의 N-탈보호는 화학식 (XX)의 화합물을 제공한다.

반응식 5



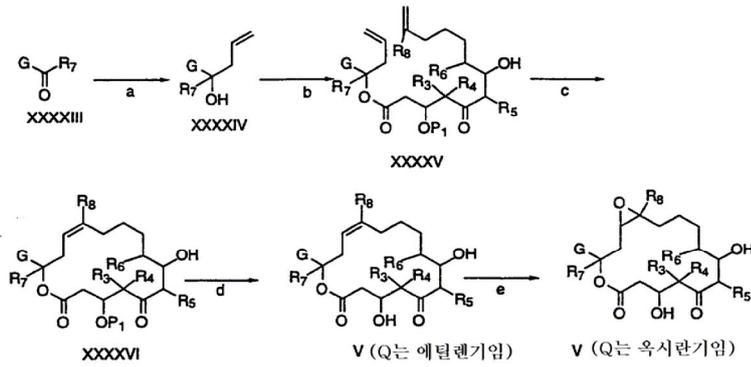
W가  $NR_{15}$ 이고 X가 산소이고, G가 1,2-이치환된 올레핀인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 5에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (XXXV)의 화합물은 화학식 (XXXII)의 화합물의 위티그 올레핀화에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (XXXIV)의 화합물은 당업계에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (XXXVI)의 화합물은 당업계에서 공지된 방법을 사용하여 화학식 (XXXV)의 화합물의 N-탈보호에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (XXXVII)의 화합물은 EDCI 및 HOBT와 같은 표준 커플링제를 사용하여 화학식 (XXXVI)의 화합물 및 화학식 (XIII)의 화합물을 커플링 반응시켜 제조할 수 있다. 화학식 (XXXVIII)의 화합물은 화학식 (XXII)의 화합물의 제조를 위한 반응식 1에 기재된 방법에 의해 화학식 (XXXVII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 1 (단계 o 및 p)에 기재된 방법을 사용하여 화학식 (XXXVIII)의 화합물은 W가  $NR_{15}$ 이고, X가 산소이고, G가 1,2-이치환 올레핀인 화학식 (V)의 화합물로 전환될 수 있다.

반응식 6



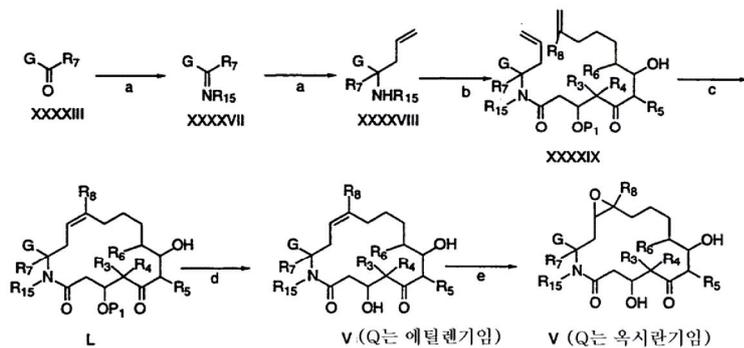
W 및 X가 산소이고, G가 1,2-이치환 올레핀인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 6에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (XXXX)의 화합물은 브롬화 알릴마그네슘과 같은 알릴화제로 처리하여 화학식 (XXXIX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물 (XXXX)은 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있다 (예, Taylor, R. E. 등, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2061-2064; Nicolaou, K. C. 등, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997, 36, 166-168, Keck, G. 등, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 8467 참고). 화학식 (XXXI)의 화합물은 DCC 및 DMAP와 같은 표준 에스테르화 방법을 사용함으로써 화학식 (XXXX) 및 (XIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXXII)의 화합물은 화학식 (XXII)의 화합물의 제조를 위해 반응식 1에 기재된 방법과 같은 폐환 올레핀 방법에 의해 화학식 (XXXI)의 화합물로부터 제조될 수 있다. W 및 X는 산소이고, G는 1,2-이치환된 올레핀인 화학식 (V)의 화합물은 탈보호 (Q가 에틸렌인 경우) 및 필요한 경우 상기 기재된 바와 같은 에폭시화 (Q가 옥시란기인 경우)에 의해 화학식 (XXXII)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

반응식 7



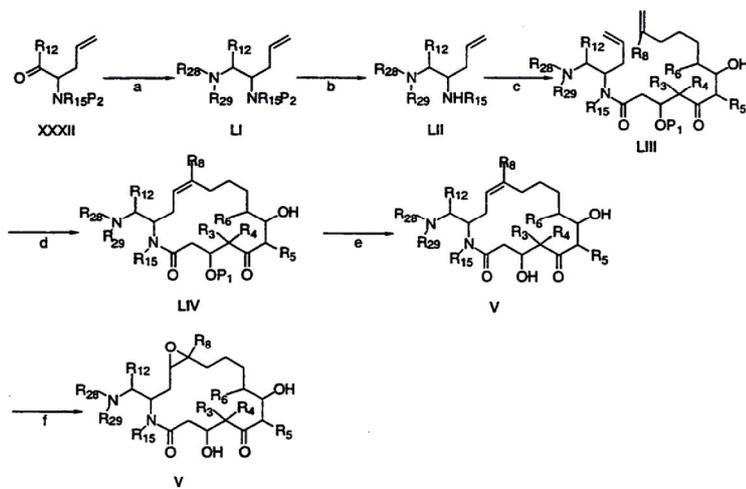
W 및 X가 산소이고, G가 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 비시클로아릴 또는 비시클로헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 7에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (XXXXIV)의 화합물은 G가 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 비시클로아릴 또는 비시클로헤테로아릴인 화학식 (XXXXIII)의 화합물을 브롬화알릴마그네슘과 같은 알릴화제와의 반응에 의해 알릴화시켜 제조할 수 있다. 화학식 (XXXXV)의 화합물은 예를 들면 DCC 및 DMAP를 사용하여 화학식 (XIII)의 화합물과의 에스테르화에 의해 화학식 (XXXXIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXXXVI)의 화합물은 상기 기재된 바와 같이 폐환법에 의해 화학식 (XXXXV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 1에 대해 상기 기재된 방법을 따라 화학식 (XXXXVI)의 화합물은 탈보호 및 후속적인 에폭시화에 의해 화학식 (V)의 화합물로 전환될 수 있다.

반응식 8



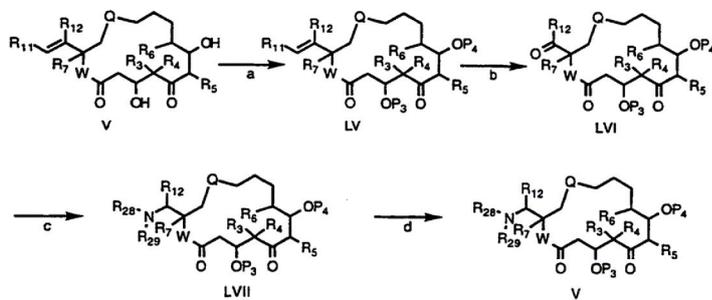
W가 NR<sub>15</sub>이고, X가 산소이고, G가 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 비시클로아릴 또는 비시클로헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 8에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (XXXXVII)의 화합물은 탈수 조건하에 G가 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 비시클로아릴 또는 비시클로헤테로아릴인 화학식 (XXXXIII)의 화합물과 아민을 반응시켜 제조할 수 있다. 화학식 (XXXXVII)의 화합물은 브롬화알릴마그네슘과 같은 알릴화제로 처리함으로써 화학식 (XXXXVII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (XXXXIX)의 화합물은 예를 들면 EDCI 및 HOBT를 사용하여 표준 아미드 결합 커플링 기술에 의해 화학식 (XIII)의 화합물 및 화학식 (XXXXVIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 L의 화합물은 상기 기재된 바와 같은 폐환법에 의해 화학식 (XXXXIX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 반응식 1에 기재된 방법에 따라 화학식 (L)의 화합물은 탈보호 및 후속적인 에폭시화에 의해 화학식 (V)의 화합물로 전환될 수 있다.

반응식 9



X가 산소이고, W가 NR<sub>15</sub>이고, G가  이고, D가 NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, NR<sub>30</sub>COR<sub>31</sub> 및 포화 헤테로사이클 (즉, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 등)로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (V)의 화합물은 반응식 9에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 (LI)의 화합물은 1급 또는 2급 아민 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드와 같은 환원제를 사용하여 환원적 아미노화에 의해 화학식 (XXXII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 이어서 화학식 (LIII), (LIV) 및 (V)의 화합물은 반응식 1에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

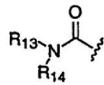
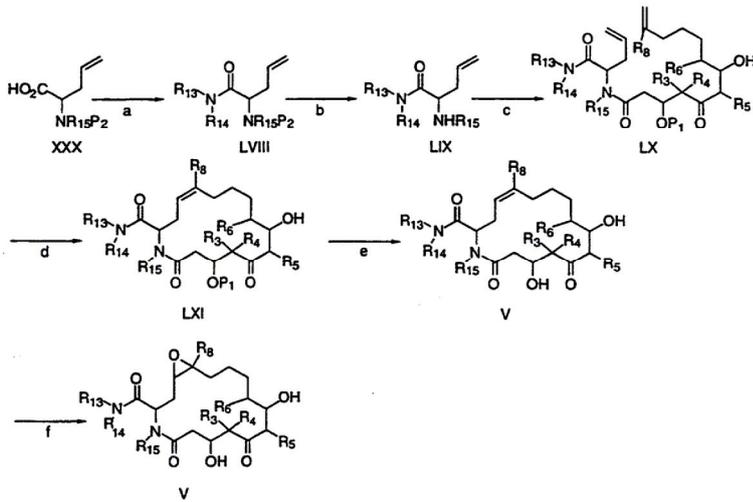
반응식 10



별법으로 X가 산소이고 W가 산소 또는 NR<sub>15</sub>이고, G가  이고, D가 NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, NR<sub>30</sub>COR<sub>31</sub> 및 포화 헤테로사이클 (즉, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐 등)로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (V)의 화합물은 반응식 10에 도시된 바와 같이 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (V)의 화합물은 t-부틸디메틸실릴과 같은 적합한 보호기에 의해 히드록실기를 보호하여 화학식 (LV)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (LVI)의 화합물은 가오존분해에 의해 화학식 (LV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 아민 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드와 같은 환원제에 의한 화학식 (LVI)의 화합물의 처리는 화학식 (LVII)의 화합물을 제공한다. 화학식 (LVII)의 화합물로부터 예를 들면 불소화수소에 의해 보호기를

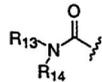
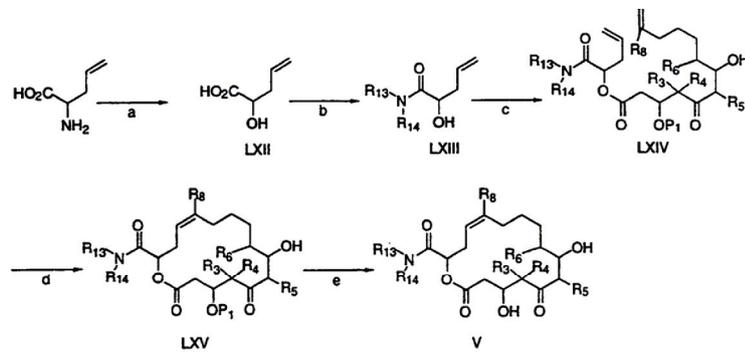
제거하여 X가 산소이고, W가 NR<sub>15</sub> 또는 산소이고 G가  인 화학식 (V)의 화합물을 제공한다.

반응식 11



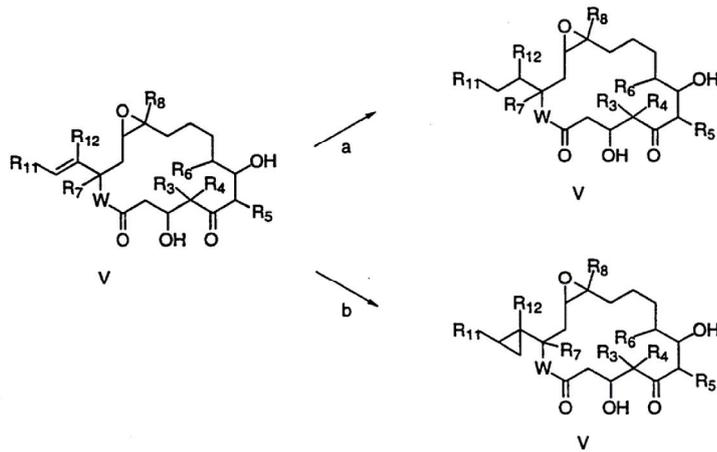
W가 NR<sub>15</sub>이고, X가 산소이고, G가 인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 11에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (LVIII)의 화합물은 아민 및 EDCI 및 HOBT와 같은 표준 아미드 결합 커플링제로 처리하여 화학식 (XXX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LX)의 화합물은 예를 들면 P<sub>2</sub>가 t-부틸 옥시카르보닐기인 경우 트리플루오로아세트산을 사용하여 N-탈보호한 후 EDCI 및 HOBT와 같은 표준 아미드 결합 커플링제를 사용하여 화학식 (LIX) 및 (XIII)의 화합물을 커플링하여 화학식 (LVIII)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 화학식 (LXI)의 화합물은 폐환법에 의해 화학식 (LX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (V)의 화합물은 반응식 1에 기재된 방법에 따라 화학식 (LXI)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

반응식 12



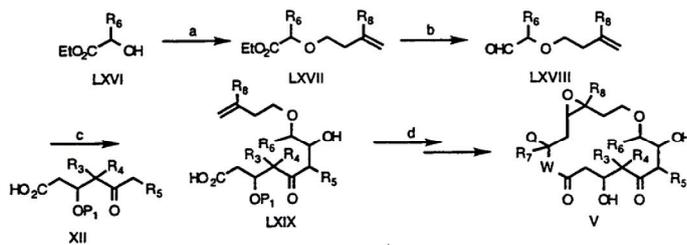
W가 산소이고, X가 산소이고, G가 인 화학식 (V)의 화합물을 반응식 12에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 (LXIII)의 화합물은 질산으로 처리하여 알릴글리신으로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LXIII)의 화합물은 아민 및 EDCI 및 HOBT와 같은 표준 아미드 결합 커플링제로 처리하여 화학식 (LXII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LXIV)의 화합물은 EDCI 및 HOBT와 같은 표준 아미드 결합 커플링제를 사용하여 화학식 (LXIII) 및 (XIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LXV)의 화합물은 폐환법에 의해 화학식 (LXIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (V)의 화합물은 반응식 1에 기재된 방법에 따라 화학식 (LXV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

반응식 13



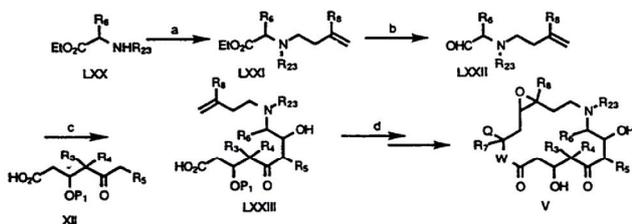
G가 1,2-이치환된 에틸기인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 13에 도시된 바와 같은 탄소 상에 팔라듐과 같은 촉매로 수소화하여 G가 1,2-이치환된 에틸렌기인 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 또한, G가 1,2-이치환된 시클로프로필기인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 4에 도시된 바와 같이 디요오도메탄에 의한 시클로프로판화 및 아연-구리 커플링에 의해 G가 1,2-이치환된 에틸렌기인 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

반응식 14



Z<sub>1</sub>이 산소인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 14에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (LXVII)의 화합물은 알파-히드록시 에스테르 LXVI 및 3-부텐-1-일-트리플루오로메탄술포네이트 (또는 3-부텐일 브로마이드 및 실버 트리플레이트)로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LXVII)의 화합물은 디소부틸알루미늄 히드라이드와 같은 환원제로 환원되어 화학식 (LXVIII)의 화합물을 제공할 수 있다. 별법으로 화학식 (LXVIII)의 화합물은 붕수소화리튬에 의한 환원 및 피리디늄 클로로크로메이트에 의한 산화를 포함하는 2 단계 방법에 의해 화학식 (LXVII)의 화합물로부터 얻을 수 있다. 상기 화학식 (LXVIII)의 화합물로 반응식 1에서 화학식 (XIV)의 화합물을 치환하여 화학식 (LXIX)의 화합물을 제공할 수 있다. 상기 기재한 바와 같이 화합물 (LXIX)을 추가로 개선하여 Z<sub>1</sub>이 산소인 화학식 (V)의 화합물을 제공한다.

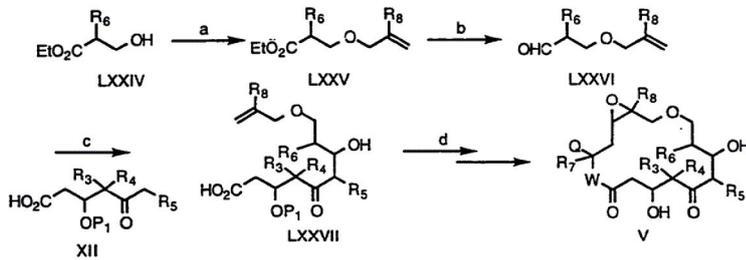
반응식 15



유사하게 Z<sub>1</sub>이 NR<sub>23</sub>인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 15에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (LXXI)의 화합물은 알파-아미노 에스테르 (LXX) 및 3-부텐-1-일-브로마이드로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LXXI)의 화합물은 디소부틸알루미늄 히드라이드와 같은 환원제로 환원되어 화학식 (LXXII)의 화합물을 제공할 수 있다. 별법으로 화학식 (LXXII)의 화합물은 붕수소화리튬에 의한 환원 및 피리디늄

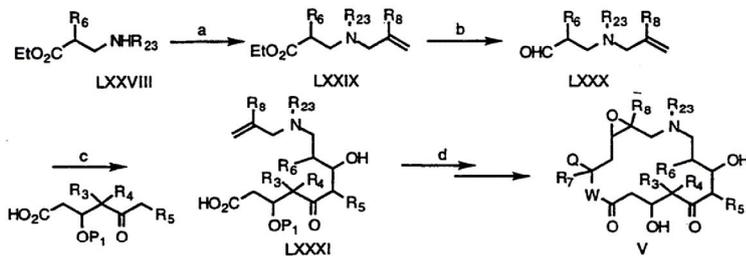
클로로크로메이트에 의한 산화를 포함하는 2 단계 방법에 의해 화학식 (LXXI)의 화합물로부터 얻을 수 있다. 상기 화학식 (LXXII)의 화합물로 반응식 1에서 화학식 (XIV)의 화합물을 치환하여 화학식 (LXXIII)의 화합물을 제공할 수 있다. 상기 기재한 바와 같이 화합물 (LXXIII)을 추가로 개선하여 Z<sub>1</sub>인 NR<sub>23</sub>인 화학식 (V)의 화합물을 제공한다.

**반응식 16**



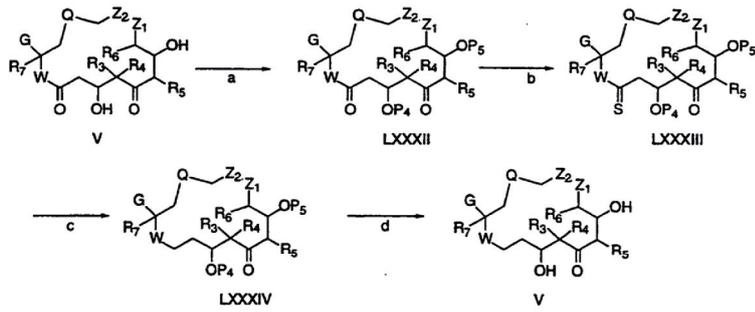
Z<sub>2</sub>가 산소인 화학식 V의 화합물은 반응식 16에 도시한 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 (LXXV)의 화합물은 베타-히드록시 에스테르 (LXXIV) 및 알릴브로마이드 (또는 알릴 브로마이드 및 실버 트리플레이트)와 같은 알릴화제로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LXXV)의 화합물은 디소부틸알루미늄 히드라이드와 같은 환원제에 의해 환원되어 화학식 (LXXVI)의 화합물을 제공할 수 있다. 별법으로 화학식 (LXXVI)의 화합물은 붕수소화리튬에 의한 환원 및 피리디늄 클로로크로메이트에 의한 산화를 포함하는 2 단계 방법에 의해 화학식 (LXXV)의 화합물로부터 얻을 수 있다. 상기 화학식 (LXXVI)의 화합물로 반응식 1에서 화학식 (XIV)의 화합물을 치환하여 화학식 (LXXVII)의 화합물을 제공할 수 있다. 상기 기재한 바와 같이 화학식 (LXXVII)의 화합물을 추가로 개선하여 Z<sub>2</sub>가 산소인 화학식 (V)의 화합물을 제공한다.

**반응식 17**



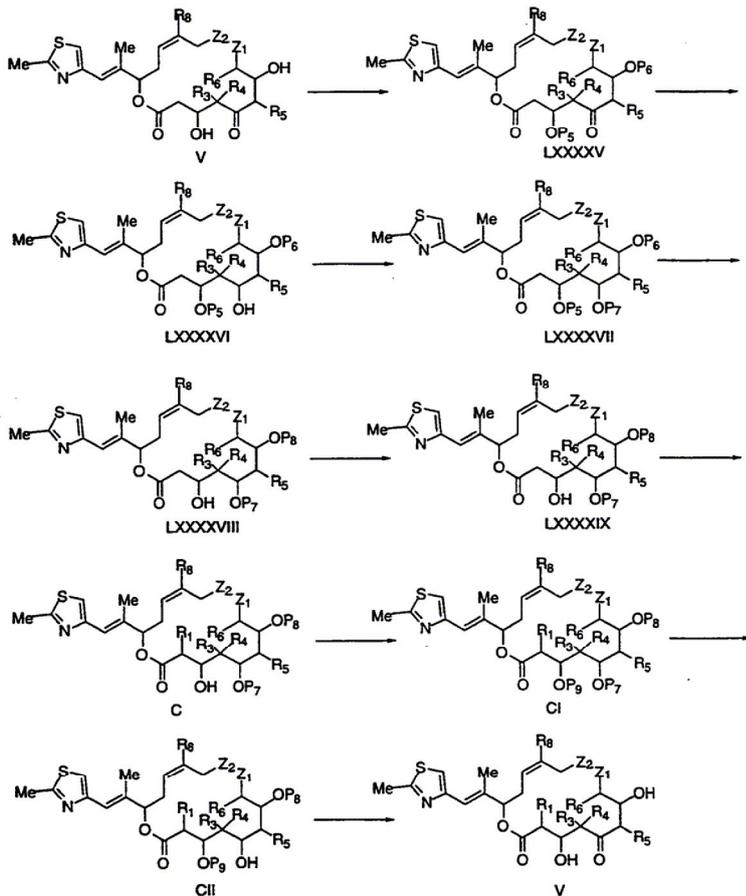
유사하게 Z<sub>2</sub>가 NR<sub>23</sub>인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 17에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 (LXXIX)의 화합물은 베타-아미노 에스테르 (LXXVIII) 및 알릴브로마이드와 같은 알릴화제로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LXXIX)의 화합물은 디소부틸알루미늄 히드라이드와 같은 환원제에 의해 환원되어 화학식 (LXXX)의 화합물을 제공할 수 있다. 별법으로 화학식 (LXXX)의 화합물은 붕수소화리튬에 의한 환원 및 피리디늄 클로로크로메이트에 의한 산화를 포함하는 2 단계 방법에 의해 화학식 (LXXIX)의 화합물로부터 얻을 수 있다. 상기 화학식 (LXXX)의 화합물로 반응식 1에서 화학식 (XIV)의 화합물을 치환하여 화학식 (LXXXI)의 화합물을 제공할 수 있다. 상기 기재한 바와 같이 화학식 (LXXXI)의 화합물을 추가로 개선하여 Z<sub>2</sub>가 NR<sub>23</sub>인 화학식 (V)의 화합물을 제공한다.

반응식 18



W가 산소 또는 NR<sub>15</sub>이고 Y가 H,H인 화학식 (V)의 화합물을 반응식 18에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 (V)의 화합물은 t-부틸디메틸실릴트리플레이트와 같은 시약으로 처리하여 P<sub>4</sub> 및 P<sub>5</sub>가 히드록실 보호기인 화학식 (LXXXII)의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 (LXXXIII)의 화합물은 로손 시약으로 처리하여 화학식 (LXXXII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LXXXIV)의 화합물은 W가 산소인 경우 트리-n-부틸틴 히드라이드와 같은 환원제를 사용하거나 또는 W가 NR<sub>15</sub>인 경우 붕수소화나트륨 및 요오드화메틸로 처리하여 화학식 (LXXXIII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (LXXXIV)의 화합물로부터 예를 들면 P<sub>4</sub> 및 P<sub>5</sub>가 실릴기인 경우 불소화수소를 사용하여 보호기를 제거하여 W가 산소 또는 NR<sub>15</sub>이고 Y가 H,H인 화학식 (V)의 화합물을 제공한다.

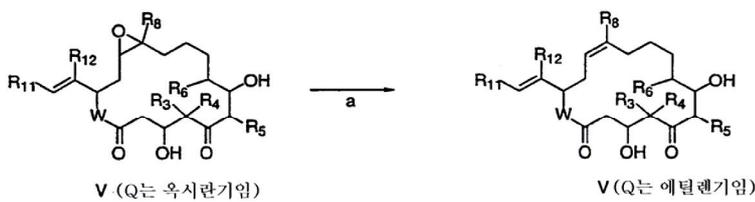
반응식 19



W 및 Y가 산소이고 R<sub>1</sub>이 알킬 또는 치환된 알킬인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 19에 도시된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 (V)의 화합물은 t-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트와 같은 시약으로 처리하여 보호되어 P<sub>5</sub> 및 P<sub>6</sub>이 히드록실 보호기인 화학식 (LXXXV)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (LXXXVI)의 화합물은 붕수소화나트륨과 같은 환원제로 처리하여 화학식 (LXXXV)의 화합물로부터 제조

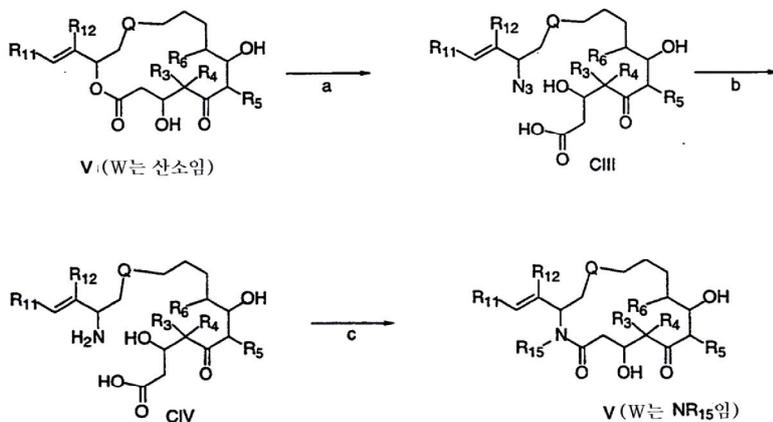
할 수 있다. 화학식 (LXXXVII)의 화합물은 P<sub>7</sub>이 예를 들면 p-메톡시벤질인 경우 p-메톡시벤질 트리클로로아스티미데이트를 사용하여 히드록실기의 보호에 의해 화학식 (LXXXVI)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 예를 들면 P<sub>5</sub> 및 P<sub>6</sub>이 t-부틸디메틸실릴기인 경우 피리딘 중 불소화수소를 사용하여 화학식 (LXXXVII)의 화합물의 보호기 P<sub>5</sub> 및 P<sub>6</sub>을 제거하여 화학식 (LXXXVII)의 화합물을 제공한 후 예를 들면 t-부틸디메틸실릴글로라이드를 사용하여 선택적으로 보호되어 P<sub>8</sub>이 t-부틸디메틸실릴기인 화학식 (LXXXIX)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 C의 화합물은 리튬 디이소프로필아미드와 같은 염기에 의한 처리후에 요오드화메틸과 같은 알킬화제에 의한 처리에 의해 화학식 (LXXXIX)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (C)의 화합물은 t-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트와 같은 시약으로 처리하여 보호되어 P<sub>9</sub>가 히드록실 보호기인 화학식 (C1)의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (C1)의 화합물은 예를 들면 P<sub>7</sub>이 p-메톡시벤질기인 경우 DDQ를 사용하여 P<sub>7</sub>기를 제거하여 화학식 (C1)의 화합물로부터 제조될 수 있다. W 및 Y가 산소이고 R<sub>1</sub>이 알킬 또는 치환된 알킬인 화학식 (V)의 화합물은 예를 들면 TPAP/NMO를 사용하여 산화시킨 후 P<sub>8</sub> 및 P<sub>9</sub>가 실릴기인 경우 예를 들면 불소화수소를 사용하여 보호기를 제거하여 화학식 (C1)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 상기 화학식 (V)의 화합물은 반응식 1에서 도시된 바와 같이 디메틸디옥시란에 의해 추가로 산화되어 화학식 (V)의 상응하는 에폭시드 화합물을 제공할 수 있다.

**반응식 20**



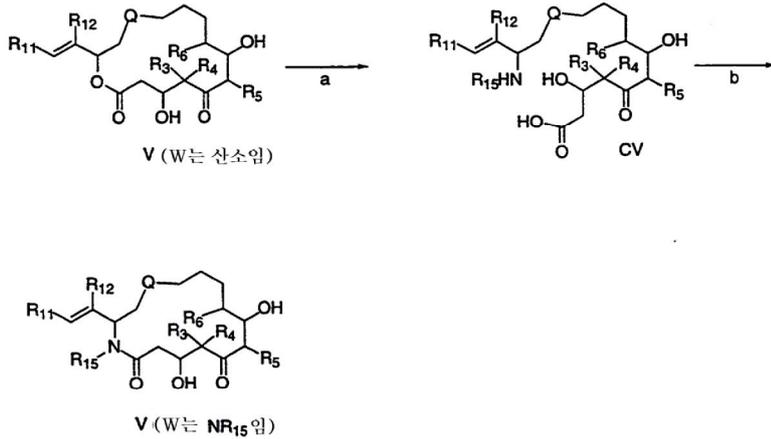
X가 산소이고 Q가 올레핀인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 20에 도시된 바와 같이 티타노센, 지르코노센 또는 니오보센과 같은 반응성 메탈로센으로 처리하여 X가 산소이고 Q가 옥시란 고리인 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다 (문헌 [R. Schobert 및 U. Hohlein, Synlett (1990), 465-466] 참고).

**반응식 21**



X가 산소이고, W가 NR<sub>15</sub> (R<sub>15</sub>는 수소임)인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 21에 도시한 바와 같이 X 및 W가 모두 산소인 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (CIII)의 화합물은 예를 들면 팔라듐 테트라키스트리페닐포스핀을 사용하여 파이-알릴파라듐 착물의 형성에 이어 소듐 아지드에 의한 처리에 의해 X 및 W가 모두 산소인 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다 (예, Murahashi, S. I. 등, J. Org. Chem. 1989, 54, 3292 참고). 트리페닐포스핀과 같은 환원제에 의한 화학식 (CIII)의 화합물의 후속적인 환원은 화학식 (CIV)의 화합물을 제공한다. X가 산소이고 W가 NR<sub>15</sub> (R<sub>15</sub>는 수소임)인 화학식 (V)의 화합물은 예를 들면 디페닐포스포릴 아지드 또는 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBroP)를 사용하여 거대락탐화에 의해 화학식 (CIV)의 화합물로부터 제조될 수 있다.

반응식 22



X가 산소이고 W가 NR<sub>15</sub> (R<sub>15</sub>는 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로, 0-알킬, 0-피환된 알킬임)인 화학식 (V)의 화합물은 반응식 22에 도시한 바와 같이 X 및 W가 모두 산소인 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 화학식 (CV)의 화합물은 예를 들면 팔라뎀 테트라키스트리페닐포스핀을 사용하여 파이-알릴팔라뎀 착물을 형성한 후 1급 아민으로 처리하여 X 및 W가 모두 산소인 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다. X가 산소이고 W가 NR<sub>15</sub> (R<sub>15</sub>는 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로, 아, 0-알킬, 0-피환된 알킬임)인 화학식 (V)의 화합물은 예를 들면 디페닐포스포릴 아지드 또는 브로모트리피롤리노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBroP)를 사용하여 거대락탐화에 의해 화학식 (V)의 화합물로부터 제조될 수 있다. R<sub>15</sub>가 아인 경우 R<sub>15</sub>가 0-t-부틸디메틸실릴린 중간체로부터 t-부틸디메틸실릴과 같은 보호기를 제거하는 것이 필요할 수 있다.

화학식 (V)의 화합물의 생물학적 활성의 생체외 평가를 다음과 같이 수행하였다.

<생체의 튜블린 중합>

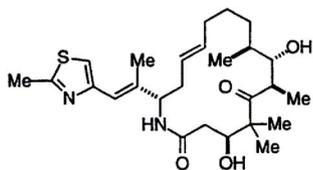
2회 사이클링된 송아지 뇌 튜블린을 윌리엄스 및 리 (Williams, R. C., Jr. 및 Lee, J. C., Preparation of tublin from brain. Methods in Enzymology 85, Pt. D: 376-385, 1982 참고)의 방법에 따라 제조하고 사용하기 전에 액체 질소에 보관하였다. 튜블린 중합 효능의 정량화를 스윈델 등 (Swindell, C. S., Krauss, N. E., Horwitz, S. E. 및 Ringel, I. Biologically active taxol analogues with deleted A-ring side chain substituents and variable C-2' configurations. J. Med. Chem. 34: 1176-1184, 1991 참고)의 변형된 방법에 따라 달성하였다. 상기 변형법은 부분적으로 임의의 화합물에 대한 유효 농도로서 튜블린 중합 효능을 발현시켰다. 상기 방법에 있어서, 중합 완충액 (0.1M MES, 1mM EGTA, 0.5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 6.6) 중 상이한 농도의 화합물을 베크만 (Beckman Instruments) 모델 DU 7400 UV 분광계의 마이크로큐벳 웰내에 37 °C에서 중합 완충액 중 튜블린에 첨가하였다. 미세소관 단백질 최종 농도 1.0 mg/ml 및 일반적으로 화합물 농도 2.5, 5.0 및 10 μM을 사용하였다. 10초마다 측정된 OD 변화의 초기 기울기를 3개 이상의 시간점들을 포함하는 선형 지역의 초기 및 최종 시간을 수동으로 정한 후 장치가 장착된 프로그램에 의해 계산하였다. 상기 조건하에 선형 분산도는 일반적으로 10<sup>-6</sup> 미만이고, 기울기는 0.03 내지 0.002 흡광 유닛/분이고, 최대 흡광도는 0.15 흡광 유닛이다. 유효 농도 (EC<sub>0.01</sub>)를 초기 기울기 0.01 OD/분 속도를 유도할 수 있는 삼입 농도로서 정의하고 수학적 EC<sub>0.01</sub> = 농도/기울기를 사용하여 계산하였다. EC<sub>0.01</sub> 값들은 3개의 상이한 농도로부터 얻은 표준 편차를 갖는 평균으로서 나타내었다. 본 발명의 화합물에 대한 EC<sub>0.01</sub> 값들은 0.01-1000 μM에 해당된다.

<세포독성 (생체외)>

세포독성을 문헌 [T. L. Riss 등, 'Comparison of MTT, XTT, and a novel tetrazolium compound MTS for in vitro proliferation and chemosensitivity assays,' Mol. Biol. Cell 3 (Supp): 184a, 1992]에 기재된 바와 같이 MTS (3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-5-(3-카복시메톡시페닐)-2-(4-술페닐)-2H-테트라졸륨, 내부염) 분석에 의해 HCT-116 인간 결장 종양 세포에서 분석하였다. 세포를 96 웰 미세적정 플레이트 내에 4000 세포/웰에서 플레이트링하고 24시간 후에 약물을 첨가하고 연속 희석하였다. 세포를 37 °C에서 72시간 동안 인큐베이션하고 333 μg/ml (최종 농도)의 테트라졸륨 염료인 MTS를 25 μM (최종 농도)의 전자 커플링제 페나진 메도술페이트와 함께 첨가하였다. 생세포 중 탈수소화 효소는 MTS를 492 nM에서 광을 흡수하여 분광학적으로 정량화될 수 있는 형태로 환원시킨다. 흡광도가 클수록 생세포의 수가 증가한다. 결과를 세포 증식 (즉, 450 nM에서의 흡광도)을 미처리된 비교 세포 농도의 50 %로 억제하는데 필요한 약물 농도인 IC<sub>50</sub>으로서 나타내었다. 본 발명의 화합물에 대한 IC<sub>50</sub> 값은 0.01 내지 1000 nM에 해당된다.

하기 실시예들은 본 발명을 예시한다.

<실시예 1>



[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R(E)]-4,8-디하이드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13(E)-시클로헥사데센-2,6-디온

A. N-[(2-메틸)-1-프로페닐]모르폴린

교반 모르폴린 165.5 g (1.9몰)에 이소부티르알데히드 173 ml (1.9몰)를 반응 온도가 30 °C를 초과하지 않게 하는 속도로 첨가하였다. 첨가를 완결한 후 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 플라스크에 딥-스타크 트랩을 장착하고 160 °C에서 20시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 플라스크에 비그로 (vigreux) 칼럼 증류 장치를 장착하였다. 고진공하에 증류하여 화합물 A 135 g (50 %)을 투명 무색 오일로서 얻었다. MS (M+H, 142).

B. 2,2-디메틸-3-옥소펜탄알

에테르 135 ml 중 염화프로피오닐 44 ml (0.50 몰)의 교반 용액에 0 °C에서 질소하에 에테르 135 ml 중 화합물 A 69 g (0.50 몰)의 용액을 45분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완결한 후 반응 혼합물을 환류하에 2시간 동안 교반한 후 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 에테르 50 ml로 세척하였다. 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 H<sub>2</sub>O 80 ml에 용해시키고 용액을 pH 4로 조절하였다. 에테르 80 ml를 첨가하고 2상 혼합물을 16시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 분별 깔대기에 붓고 층들을 분리하고 수성층을 에테르 100 ml씩으로 5회 추출하였다. 한데 합한 유기물을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 여과하고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 고진공하에 증류하여 화합물 B 10.4 g (16 %)을 투명 무색 오일로서 얻었다. MS (M-H, 127).

C. 4-t-부틸디메틸실릴옥시-5,5-디메틸-6-옥소-1-옥텐

에테르 80 ml 중 (-)-B-메톡시디이소피노캄페닐보란 25.7 g (81 밀리몰)의 용액에 0 °C에서 질소하에 에테르 77 ml (77 밀리몰) 중 1.0 M 브롬화알릴마그네슘을 1.5시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후 진공하에 농축하였다. 잔류물을 펜탄 150 ml씩으로 2회 추출하고 추출물을 셀라이트를 통해 질소하에 여과시켰다. 이어서 한데 합한 추출물을 진공하에 증발시켜 B-알릴디이소피노캄페닐보란을 얻었다. 상기 물질을 에테르 200 ml 중에 용해시키고 -100 °C로 질소하에 냉각하였다. 이어서 에테르 90 ml 중 화합물 B 11.42 g (89 밀리몰)의 용액을 -78 °C에서 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다른 0.5시간 동안 교반하고 메탄올 1.5 ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게하고 3N NaOH 32 ml 및 30 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 64 ml로 처리한 후 환류하에 2시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 층들을 분리하고 유기상을 H<sub>2</sub>O 500 ml로 세척하였다. 한데 합한 수성 세척물을 에테르 100 ml씩으로 2회 재추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaCl 100 ml로 세척하고 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 여과하고 진공하에 농축하였다. 상기 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 250 ml 중에 용해시키고 0 °C로 냉각하고 디이소프로필에틸아민 93 ml (535 밀리몰)를 첨가하였다. 이어서 교반 용액에 t-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 69 g (260 밀리몰)을 온도를 10 °C 이상 증가하지 않도록 천천히 첨가하였다. 첨가를 완결한 후 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O 650 ml에 붓고 층들을 분리하고 수성층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 650 ml씩으로 2회 추출하였다. 한데 합한 유기물을 건조시키고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 헥산에 이어 10 % EtOAc/헥산으로 용출하며 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 C 17.2 g (78 %)을 투명 무색 오일로서 얻었다. 과량의 거울상 이성질체가 알콜의 모셔 (Mosher) 에스테르의 <sup>1</sup>H NMR 분석에 의해 측정된 94 %로 존재함을 알게 되었다.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 80 MHz) d 215.8, 136.1, 116.5, 52.8, 39.0, 31.9, 26.0, 22.4, 20.1, 18.1, 7.6, -3.6, -4.4.

D. 3-t-부틸디메틸실록시-4,4-디메틸-5-옥소헵탄알

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 화합물 C 10.8 g (38.0 밀리몰)의 용액을 통해 용액이 청색으로 될때까지 (1시간) O<sub>3</sub>를 버블링시켰다. 이어서 O<sub>2</sub>를 15분 동안 버블링한 후 N<sub>2</sub>를 30분 동안 버블링하자 용액이 투명해졌다. 이어서 트리페닐포스핀 10 g (38 밀리몰)을 첨가하고 반응 혼합물을 -35 °C로 가온하고 16시간 동안 저장하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔류물을 8 % EtOAc/헥산으로 용출하며 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 D 8.9 g (74 %)을 투명 무색 오일로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) d 9.75 (m, 1H), 4.53 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.40-3.60 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

E. 3-t-부틸디메틸실록시-4,4-디메틸-5-옥소헵탄산

t-부탄올 75 ml 중 화합물 D 3.90 g (13.6 밀리몰)의 용액에 2-메틸-2-부텐 5.85 ml (55.2 밀리몰)를 첨가한 후 H<sub>2</sub>O 15 ml 중 염화나트륨 4.61 g (40.8 밀리몰) 및 일염기성 인산나트륨 2.81 g (20.4 밀리몰)의

용액을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반시킨 후 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물에 H<sub>2</sub>O 150 ml를 첨가한 후 EtOAc 150 ml씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 여과하고 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 20 % EtOAc/헥산/1 % AcOH로 용출하며 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 E 3.79 g (92 %)을 투명 무색 점성 오일로서 얻었다. MS (M<sup>+</sup>H, 303).

F. (R,R)-N-(2-히드록시-1-메틸-2-펜에틸)-N-2-(S)-디메틸-6-헵텐아미드

또다른 THF 70 ml 중 LiCl 6.9 g (0.16 몰) 및 예비형성된 리튬 디이소프로필아미드 27.6 ml (55 밀리몰, Aldrich, 헥산/에틸벤젠/THF 중 2.0 M 용액)의 현탁액을 -78 °C에서 THF 30 ml 중 (R,R)-N-(2-히드록시-1-메틸-2-펜에틸)-N-메틸 프로피온아미드 6.0 g (27 밀리몰, Meyers, A. G. 등, J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 9361)의 용액으로 10분에 걸쳐 적가처리하였다. 담황색 반응 혼합물을 -78 °C (1시간), 0 °C (15분) 및 25 °C (5분)에서 교반한 후 THF 5 ml 중 5-브로모-1-펜텐 4.8 ml (40 밀리몰)의 용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0 °C (24시간)에서 교반하고 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 100 ml 및 EtOAc 100 ml에 부었다. 2개의 상들을 분리하고 수성상을 추가로 EtOAc 100 ml씩으로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 한데 합하고 포화 수성 NaCl 200 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 4.0 x 25 cm, 2 % MeOH-CHCl<sub>3</sub>)하여 화합물 F 6.9 g (88 %)을 연황색 오일로서 얻었다. MS (ESI<sup>+</sup>): 290 (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 288.2 (M-H)<sup>-</sup>.

G. (S)-2-메틸-2-헵텐올

0 °C에서 250 ml 둥근 바닥 플라스크를 피롤리딘 2.6 ml (30 밀리몰) 및 BH<sub>3</sub>-THF 착물 31 ml (THF 중 1M, 30 밀리몰)로 순차적으로 충전하였다. 보란-피롤리딘 착물을 25 °C (1시간)로 가온하고 0 °C로 재냉각하고 n-부틸리튬 19 ml (30 밀리몰, 헥산 중 1.6 M)로 30분에 걸쳐 적가처리하며 내부 온도를 5.5 °C 미만으로 조심스럽게 유지하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 또다른 30분 동안 교반한 후 THF 23 ml 중 화합물 F 3.0 g (10 밀리몰)의 용액을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 25 °C (6시간)에서 교반한 후 수성 3N HCl 25 ml의 적가에 의해 킨칭하였다. 이어서 반응 혼합물을 수성 1N HCl 200 ml로 붓고 Et<sub>2</sub>O 80 ml씩으로 4회 추출하였다. 한데 합한 유기물을 포화 수성 NaCl-수성 1N HCl의 1:1 용액 150 ml씩으로 2회 세척하고 진공하에 농축하였다. NaOH 200 ml (1N)의 수용액을 잔류물에 첨가하고 현탁액을 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 Et<sub>2</sub>O 100 ml씩으로 3회 추출하고 한데 합한 에테르층을 포화 수성 NaCl-수성 1N NaOH의 1:1 용액 200 ml씩으로 2회 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 4.0 x 25 cm, 15-25 % Et<sub>2</sub>O-펜탄 기울기 용출)에 의해 화합물 G 1.26 g (95 %)을 무색 오일로서 얻었다. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -11 (c 12, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

H. (S)-2-메틸-6-헵텐알

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6 ml 중 화합물 G 0.24 g (1.9 밀리몰)의 용액을 피리디늄 클로로크로메이트 0.61 g (2.8 밀리몰)으로 처리하고 반응 혼합물을 25 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 암갈색 점성 슬러리를 실리카 겔-셀라이트 플러그 (SiO<sub>2</sub> 상부에 셀라이트 1.0 x 1 cm, 1.0 x 5 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50 ml로 용출)에 통과시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 조 화합물 H 0.15 g (63 %)을 무색 오일로서 얻었고, 이는 후속 반응에 사용하기에 충분히 순수하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 9.62 (s, 1H), 5.88-5.68 (m, 1H), 5.13-4.92 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 1H), 1.51-1.32 (m, 3H), 1.07 (d, 3H, J = 7.0 Hz).

I. (3S,6R,7S,8S)-3-t-부틸디메틸실록시-4,4,6,8-테트라메틸-7-히드록시-5-옥소 -12-트리데센산

또다른 THF 25 ml 중 예비형성된 LDA 용액 (Aldrich, 헥산/에틸벤젠/THF 중 2.0 M 용액) 3.8 ml (7.6 밀리몰)에 -78 °C에서 THF 5 ml 중 화합물 E 1.0 g (3.4 밀리몰)의 용액을 3분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C (10분)에서 교반하고 -40 °C (20분)로 가온하고 -78 °C로 재냉각한 후 THF 5 ml 중 화합물 H 0.56 g (4.4 밀리몰)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -40 °C로 가온하고 1시간 동안 교반하고 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 50 ml로 희석하였다. 2개의 층을 분리하고 수성상을 EtOAc 50 ml씩으로 4회 추출하였다. 한데 합한 유기층들을 포화 수성 NaCl 100 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 2.5 x 20 cm, 2-5 % MeOH-CHCl<sub>3</sub> 기울기 용출)에 이어 HPLC (YMC S-10, ODS, 30 x 500 mm 칼럼, MeOH로 용출, 20 ml/분 속도) 분리에 의해 목적하는 syn-알돌 생성물 화합물 I 0.60 g (43 %) 및 목적하지 않는 부분입체 이성질체 0.32 g (22 %)을 출발 화합물 E (약 10 %)와 함께 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 879.3 (2M+Na)<sup>+</sup>, 451.2 (M+Na)<sup>+</sup>, 429.2 (M<sup>+</sup>H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 427.3 (M-H)<sup>-</sup>.

입체 화학을 문헌 [K. C. Nicolaou 등, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 166]에 의해 기재된 동일한 중간체에 후속적인 에스테르 유도체 (에포틸론 C의 합성에 사용됨)의 <sup>13</sup>C 및 <sup>1</sup>H NMR의 직접 비교에 의해 확인하였다.

J. (S)-2-[N-[(t-부틸옥시)카르보닐]아미노]-4-펜텐산

THF-H<sub>2</sub>O (1:1) 200 ml 중 용액 L-2-아미노-4-펜텐산 3.0 g (26 밀리몰, NovaBioChem)을 0 °C에서 NaHCO<sub>3</sub> 6.6 g (78 밀리몰) 및 디-t-부틸 디카르보네이트 10.4 g (1.8 밀리몰)으로 순차적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 가온하고 16시간 동안 교반시켰다. 혼합물의 pH를 포화 수성 시트르산을 조심스럽게 첨가하여 0 °C에서 4로 조절하고 혼합물을 EtOAc 50 ml씩으로 4회 추출하였다. 한데 합한 유기층을

포화 수성 NaCl 75 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 4.0 x 6 cm, 5-10 % MeOH-CHCl<sub>3</sub> 기울기 용출)하여 화합물 J 5.5 g (99 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (ESI<sup>-</sup>): 429.3 (2M-H)<sup>-</sup>, 214.1 (M-H)<sup>-</sup>.

K. (S)-2-[N<sup>2</sup>-(t-부틸옥시)카르보닐]아미노]-N-메톡시-N-메틸-4-펜텐아미드

0 °C에서 CHCl<sub>3</sub> 55 ml 중 화합물 J 2.9 g (13 밀리몰)의 용액을 N,O-디메틸히드록시아민 히드로클로라이드 1.4 g (15 밀리몰), 1-히드록시벤조트리아졸 2.0 g (15 밀리몰), 4-메틸모르폴린 4.4 ml (40 밀리몰) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 3.4 g (18 밀리몰)으로 순차적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 점차적으로 가온하고 16시간 동안 교반하고 H<sub>2</sub>O 100 ml로 희석하였다. 2개의 층을 분리하고 수성상을 EtOAc 75 ml씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기상을 수성 5 % HCl 100 ml, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 100 ml, 포화 수성 NaCl 100 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 3.0 x 20 cm, 25-50 % EtOAc-헥산 기울기 용출)하여 화합물 K 2.5 g (71 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 258.9 (M+H)<sup>+</sup>, 202.9 (M-이소부틸렌), 158.9 (M-BOC); MS (ESI<sup>-</sup>): 257.2 (M-H)<sup>-</sup>.

L. (S)-3-[N-(t-부틸옥시)카르보닐]아미노]-5-헥센-2-온

0 °C에서 THF 65 ml 중 화합물 K 2.5 g (1.0 밀리몰)의 용액을 브롬화메틸마그네슘 8.1 ml (Et<sub>2</sub>O 중 3.0 M, 2.4 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 0 °C (2.5 시간)에서 교반하고 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 100 ml에 조심스럽게 부었다. 2개의 층들을 분리하고 수성상을 EtOAc 75 ml씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 75 ml, H<sub>2</sub>O 75 ml, 포화 수성 NaCl 75 ml로 세척하고 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 3.0 x 20 cm, 10-25 % EtOAc-헥산 기울기 용출)하여 (S)-2-[N-(t-부틸옥시)카르보닐]아미노]-5-헥센-2-온 2.2 g (67 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 213.9 (M+H)<sup>+</sup>, 157.9 (M-이소부틸렌), 113.9 (M-BOC); MS (ESI<sup>-</sup>): 212.2 (M-H)<sup>-</sup>.

M. (S)-4-[3-[N-[(t-부틸옥시)카르보닐]아미노]-2-메틸-1(E),5-헥사디엔일]-2-메틸티아졸

-78 °C에서 THF 38 ml 중 2-메틸-4-티아졸릴메틸 디페닐포스핀 옥사이드 2.5 g (8.0 밀리몰, Danishefsky 등, J. Org. Chem. 1996, 61, 7998)의 용액을 n-부틸리튬 (헥산 중 1.6 M) 5.2 ml (8.4 밀리몰)를 5분에 걸쳐 적가처리하였다. 얻어진 밝은색 오렌지색 혼합물을 -78 °C에서 15분 동안 교반시키고 THF 5 ml 중 화합물 L 0.81 g (3.8 밀리몰)의 용액으로 처리하였다. -78 °C에서 10분 후에 냉각조를 제거하고 반응 혼합물을 25 °C (2시간)로 가온하였다. 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 50 ml에 붓고 2개의 층들을 분리시켰다. 수성상을 Et<sub>2</sub>O 50 ml씩으로 3회 추출하고 한데 합한 유기 추출물을 H<sub>2</sub>O 75 ml, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 75 ml, 포화 수성 NaCl 75 ml로 순차적으로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 4.0 x 30 cm, 10-20 % EtOAc-헥산 기울기 용출)하여 화합물 M 0.23 g (18 %)을 무색 오일로서 얻었고 출발 케톤을 20 내지 30 %를 회수하였다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 309.1 (M+H)<sup>+</sup>, 253.0 (M-이소부틸렌); MS (ESI<sup>-</sup>): 307.3 (M-H)<sup>-</sup>.

N. (S)-4-(3-아미노-2-메틸-1(E),5-헥사디엔일)-2-메틸티아졸

화합물 M 0.15 g (0.49 밀리몰)을 0 °C (30분)에서 Ar 하에 1,4-디옥산 5 ml 중 4.0 N HCl로 처리하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 얻어진 백색 발포체를 저온 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 3 ml 중에 용해시켰다. 용액을 EtOAc 10 ml씩으로 4회 추출하고 한데 합한 EtOAc 층들을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 1.0 x 5 cm, 5-10 % MeOH-CHCl<sub>3</sub> 기울기 용출)하여 화합물 N 88 mg (88 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 209.0 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 207.2 (M-H)<sup>-</sup>.

O. (3S,6R,7S,8S)-N-(S)-[1-(2-메틸-4-티아졸릴)-2-메틸-1(E),5-헥사디엔-3-일]-3-t-부틸디메틸실록시-4,4,6,8-테트라메틸-7-히드록시-5-옥소-12-트리데센아미드

0 °C에서 DMF 1.3 ml 중 화합물 M 88 mg (0.42 밀리몰)의 용액을 화합물 I 0.15 g (0.35 밀리몰), 1-히드록시벤조트리아졸 49 mg (0.36 밀리몰) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 0.10 g (0.52 밀리몰)으로 순차적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 점차적으로 가온하고 15시간 동안 교반하고 H<sub>2</sub>O 3 ml로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc 10 ml씩으로 3회 추출하고 한데 합한 유기상을 수성 5 % HCl 10 ml, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 10 ml, 포화 수성 NaCl 10 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 1.5 x 20 cm, 2.5 % MeOH-CHCl<sub>3</sub>)하여 화합물 O 0.17 g(77 %)을 백색 발포체로서 얻었다. MS (ESI<sup>+</sup>): 619.3 (M+H)<sup>+</sup>.

P. [4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4-t-부틸디메틸실록시-8-히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13(E)-시클로헥사데센-2,6-디온

탈기된 벤젠 8.0 ml 중 화합물 O 17 mg (27 밀리몰)의 용액을 Ar 하에 Grubb's 촉매 [비스(트리시클로헥

실포스핀)벤질리딘 루테늄 디클로라이드 (Strem Chemicals) 11 mg (14 밀리몰)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 또다른 촉매 5.0 mg (4.5 밀리몰)으로 재처리하였다. 7시간 후에 벤젠을 진공하에 제거하고 흑색 점성 잔류물을 Et<sub>2</sub>O 25 ml로 용출하며 실리카 겔 (1.0 x 3 cm)의 패드에 통과시켰다. 용출액을 진공하에 농축하여 기하학적 이성질체의 분리가 가능한 5:1 (E/Z) 혼합물을 얻었다. PTLC (SiO<sub>2</sub>, 1 mm 플레이트, hexan-toluene-ethyl acetate의 1:1:1 용액으로 2회 용출)에 의해 E-이성질체 화합물 P 5.1 mg (34 %) 및 상응하는 Z-이성질체 1.0 mg (6.7 %)을 얻었다.

화합물 P: MS (ESI<sup>+</sup>): 1181.7 (2M+H)<sup>+</sup>, 591.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Z-이성질체: MS (ESI<sup>+</sup>): 1181.5 (2M+H)<sup>+</sup>, 613.2 (M+Na)<sup>+</sup>, 591.2 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 589.3 (M-H)<sup>-</sup>.

Q. [4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13(E)-시클로헥사데센-2,6-디온

0 °C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.4 ml 중 화합물 P 2.3 mg (3.9 밀리몰)으로 충전된 1 드램 바이알에 트리플루오로아세트산 0.1 ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar 블랭킷하에 밀봉하고 0 °C에서 교반시켰다. 4시간 후에 휘발물을 0 °C에서 Ar의 일정 스트림하에 제거하였다. 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 1 ml 및 EtOAc 1 ml를 잔류물에 첨가하고 2개의 층들을 분리하였다. 수성상을 EtOAc 1 ml씩으로 4회 추출하고 한데 합한 EtOAc 층들을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. PTLC (SiO<sub>2</sub>, 20 x 10 x 0.025 cm, 5 % MeOH-CHCl<sub>3</sub>으로 용출)하여 [4S-[4R\*,7S\*,8S\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13(E)-시클로헥사데센-2,6-디온 1.3 mg (68 %)을 백색막으로서 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 953.5 (2M+H)<sup>+</sup>, 477.3 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 475.5 (M-H)<sup>-</sup>.

<실시예 2>

하기 화합물을 상기 기재된 반응식을 따라 제조할 수 있다.

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,13,17-트리옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,13,17-트리옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1,10-디옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1,10-디옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,14,17-트리옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,14,17-트리옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1,11-디옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1,11-디옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-9-온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-9-온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-3,8,8,10,12,16-헥사메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-3,8,8,10,12-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13,16-헥사메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,16-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-6,8,8,10,12,16-헥사메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-6,8,8,10,12-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-4,8,8,10,12,16-헥사메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-4,8,8,10,12-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-1,5,5,7,9,13-헥사메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-1,5,5,7,9-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-13-아자-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-13-아자-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-10-아자-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-10-아자-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-14-아자-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-14-아자-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-11-아자-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-11-아자-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*,7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-N-페닐-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-5,9-디옥소-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-3-카르복사미드,

[1S-[1R\*,3R\*,7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-N-페닐-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-5,9-디옥소-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-3-카르복사미드,

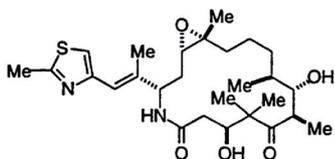
[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*]]-N-페닐-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-2,6-디옥소-1-옥사-13-시클로헥사데센-16-카르복사미드,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*]]-N-페닐-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-2,6-디옥소-1-옥사-13-시클로헥사데센-16-카르복사미드,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)시클로프로필]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)시클로프로필]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온.

<실시예 3>



[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온.

A.

(3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-아지도-12,13-에폭시-4,4,6,8,12,16-헥사메틸-7-히드록시-17-(2-메틸-4-티아졸릴)-5-옥소-16-헵타데센산

탈기된 THF 4.5 ml 중 에포탈론 B 0.35 g (0.69 밀리몰)의 용액을 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0)의 촉매적 양 80 mg (69 밀리몰)으로 처리하고 현탁액을 25 °C에서 Ar 하에 30분 동안 교반하였다. 얻어진 담황색 균질 용액을 탈기된 H<sub>2</sub>O 2.2 ml 중 소듐 아지드 54 mg (0.83 밀리몰)의 용액으로 한번에 처리하였다. 반응 혼합물을 45 °C로 1시간 동안 가온하고 H<sub>2</sub>O 5 ml로 희석하고 EtOAc 7 ml씩으로 4회 추출하였다. 유기 추출물을 포화 수성 NaCl 15 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 3.0 x 15 cm, 95:5.0:0.5 CHCl<sub>3</sub>-MeOH-AcOH)에 의해 정제하여 화합물 A 0.23 g (61 %)을 무색 오일로서 얻었다. MS (ESI<sup>+</sup>): 551 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI): 549 (M-H).

B.

(3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-아미노-12,13-에폭시-4,4,6,8,12,16-헥사메틸-7-히드록시-17-(2-메틸-4-티아졸릴)-5-옥소-16-헵타데센산

THF 4.0 ml 중 화합물 A 0.23 g (0.42 밀리몰)의 용액을 H<sub>2</sub>O 23 ml (1.25 밀리몰) 및 중합체 지지된 트리페닐포스핀 (Aldrich, 2 % DVB로 가교결합된 폴리스티렌) 0.28 g (0.84 밀리몰)을 25 °C에서 처리하였다. 얻어진 현탁액을 25 °C에서 Ar 하에 32시간 동안 교반하고 셀라이트 패드를 통해 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 1.5 x 10 cm, 95:5.0:0.5 내지 90:10:1.0 CHCl<sub>3</sub>-MeOH-AcOH 기울기 용출)에 의해 정제하여 화합물 B 96 mg (44 %)을 무색 오일로서 얻었다. MS (ESI<sup>+</sup>): 525.2 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI): 523.4 (M-H).

별법으로 화합물 A 0.26 g (0.47 밀리몰) 및 PtO<sub>2</sub> 0.13 g (50 중량%)으로 충전된 25 ml 둥근 바닥 플라스크에 무수 EtOH를 Ar 하에 첨가하였다. 얻어진 흑색 혼합물을 H<sub>2</sub>의 분위기하에 10시간 동안 교반한 후 계를 N<sub>2</sub>로 퍼징하고 PtO<sub>2</sub> 65 mg (25 중량%)의 또다른 부분을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>의 블랭킷하에 10시간 동안 교반시켰다. 이어서 계를 N<sub>2</sub>로 퍼징하고 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 25 ml씩으로 3회 용출하며 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔류물을 상기 기재된 바와 같이 정제하여 화합물 B 0.19 g (75 %)을 얻었다.

별법으로 THF 0.4 ml 중 화합물 A 20 mg (36 밀리몰)의 용액을 트리페닐포스핀 19 mg (73 밀리몰)으로 Ar 하에 처리하였다. 반응 혼합물을 45 °C로 가온하고 14시간 동안 교반하고 25 °C로 냉각시켰다. 얻어진 이미노포스포람을 수산화암모늄 (28 %) 0.1 ml로 처리하고 반응 혼합물을 다시 한번 45 °C로 가온하였다. 4시간 후에 휘발물을 진공하에 제거하고 잔류물을 상기 기재된 바와 같이 제거하여 화합물 B 13 mg (70 %)을 얻었다.

C. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온

탈기된 DMF 250 ml 중 화합물 B 0.33 g (0.63 밀리몰)의 용액을 고상 NaHCO<sub>3</sub> 0.42 g (5.0 밀리몰) 및 디페닐포스포릴 아지드 0.54 ml (2.5 밀리몰)로 0 °C에서 Ar 하에 처리하였다. 얻어진 현탁액을 4 °C에서 24시간 동안 교반하고 인산염 완충액 250 ml (pH = 7)로 0 °C에서 희석하고 EtOAc 100 ml씩으로 5회 추출하였다. 유기 추출물을 10 % 수성 LiCl 125 ml씩으로 2회 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 잔류물을 먼저 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 2.0 x 10 cm, 2-5 % MeOH-CHCl<sub>3</sub> 기울기 용출)에 의해 정제한 후 크로마토트론 (2 mm SiO<sub>2</sub>, GF 로토, 2-5 % MeOH-CHCl<sub>3</sub> 기울기 용출)을 사용하여 재정제하여 표제 화합물 0.13 g (40 %)을 무색 오일로서 얻었다.

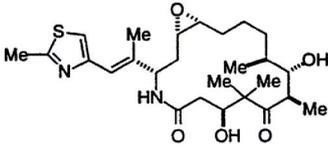
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 6.98 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, NH, J = 8.1 Hz), 6.56 (s, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.82 (dd, 1H, J = 5.6, 6.0 Hz), 2.71 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.43 (dd, 1H, J = 9.0, 14.5 Hz), 3.34 (dd, 1H, J = 3.0, 14.5 Hz), 2.14 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.82-1.41 (일련의 다중선, 7H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.14 (s, 3H), 1.00 (d, 3H, J = 6.8 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 507.2 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI): 505.4 (M-H).

<실시예 4>

에포틸론 및 에포틸론 유사체의 옥시란 고리의 환원 방법

2목 플라스크에 잘게 부서진 마그네슘 조각 24 mg (1.0 밀리몰)을 첨가하였다. 플라스크를 진공하에 불꽃 건조시키고 아르곤하에 냉각시켰다. 비스(시클로펜타디에틸)티타늄 디클로라이드 250 mg (1.0 밀리몰)에 이어 무수 THF 5 ml를 첨가하였다. 교반 현탁액을 저진공하에 배기시키고 반응 플라스크를 아르곤으로 재충전시켰다. 적색 현탁액이 보다 진한색이 되며 균질한 진녹색이 되고 1.5시간 후에 거의 모든 마그네슘 금속이 소모되었다. 분취량 3.5 ml (0.70 밀리몰, 3.5 eq)를 제거하고 -78 °C로 아르곤하에 냉각시켰다. 상기 용액에 에포틸론 A 99 mg (0.20 밀리몰, 1.0 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 15분 동안 교반시켰다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔류물을 실리카 25 g 상에서 35 % EtOAc/헥산으로 용출하며 크로마토그래피하여 에포틸론 C 76 mg (80 %)을 연황색 점성 오일로서 얻었다.

<실시에 5>



[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온

A. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-아지도-3,7-디히드록시-12,13-에폭시-4,4,6,8,16-펜타메틸-17-(2-메틸-4-티아졸릴)-5-옥소-16(E)-헵타데센산

테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 1.17 g (1.01 밀리몰, 0.10 eq)을 탈기된 THF 100 ml 중 에포틸론 A 4.97 g (10.1 밀리몰, 1.0 eq)의 용액에 실온에서 첨가하고 30분 동안 아르곤하에 교반시켰다. 소듐 아지드 0.980 g (15.1 밀리몰, 1.5 eq)을 상기 반응 혼합물에 첨가한 후 탈기된 물 10 ml를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 °C로 1시간 동안 가열하고 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 300 ml로 희석하고 물 150 ml로 추가로 희석하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 100 ml씩으로 3회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 염수 150 ml로 세척하고 건조하고 (황산나트륨) 여과하고 진공하에 농축하였다. 오일상 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피 (0.1 % 아세트산과 함께 0-5 % 메탄올/클로로포름으로 용출량)에 의해 정제하여 화합물 A 1.84 g (수율 34.0 %)을 유리질 고상물로서 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 537 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 535 (M-H)<sup>-</sup>.

B. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-아미노-3,7-디히드록시-12,13-에폭시-4,4,6,8,16-펜타메틸-17-(2-메틸-14-티아졸릴)-5-옥소-16(E)-헵타데센산

산화백금 0.980 g (4.30 밀리몰, 1.25 eq)을 무수 메탄올 137 ml 중 화합물 A 1.85 g (3.44 밀리몰, 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 수소 기구하에 격렬하게 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축하였다. 오일상 잔류물을 정제 HPLC (YMC S-15 ODS 50 x 500 mm 칼럼, 45 분/기울기, 0-100 % B, 50 ml/분, 체류 시간 = 17분, A = 0.1 % 아세트산/5 % 아세토니트릴/95 % 물, B = 0.1 % 아세트산/5 % 물/95 % 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 적절한 분획물을 진공하에 농축하고 잔류물을 수성 아세토니트릴로부터 동결건조하여 화합물 B 1.33 g (수율 76.0 %)을 무색 고상물로서 얻었다.

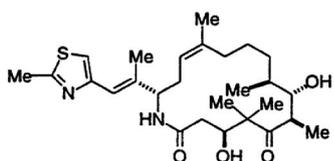
MS (ESI<sup>+</sup>): 511 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 509 (M-H)<sup>-</sup>.

C. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온

화합물 B 0.860 g (1.68 밀리몰, 1.0 eq)을 무수 DMF (0.00250 M) 672 ml 중에 용해시키고 1시간 동안 실온에서 탈기시켰다. 용액을 0 °C로 냉각하고 무수 중탄산나트륨 1.13 g (13.4 밀리몰, 4.0 eq) 및 디페닐포스포닐 아지드 1.85 g (6.72 밀리몰, 8.0 eq)을 아르곤하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 °C에서 아르곤하에 유지시키고 16시간 동안 교반시켰다. 이어서 반응 혼합물을 -60 °C로 냉각하고 pH 7 인산염 완충액 400 ml를 천천히 첨가하여 반응물을 케칭하였다. 온도를 -30 °C 미만으로 유지시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 에틸 아세테이트 1리터로 추출하였다. 수성층을 에틸 아세테이트 300 ml씩으로 4회 세척하였다. 유기 추출물을 한데 합하고 10 % LiCl 500 ml로 세척하고 건조하고 (황산나트륨) 여과하고 진공하에 농축하였다. 오일상 잔류물을 정제 HPLC (YMC S-15 ODS 50 x 500 mm 칼럼, 45 분/기울기, 0-100 % B, 50 ml/분, 체류 시간 = 35분, A = 5 % 아세트산/95 % 물, B = 5 % 물/95 % 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 적절한 분획물을 진공하에 농축하고 잔류물을 수성 아세토니트릴로부터 동결건조하여 표제 화합물 0.220 g (수율 26.0 %)을 무색 고상물로서 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 493 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 491 (M-H)<sup>-</sup>.

<실시예 6>

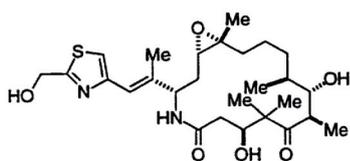


[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13(Z)-시클로헥사데센-2,6-디온

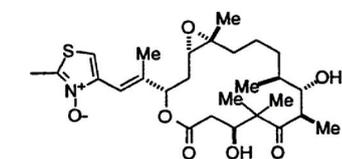
텅스텐 헥사클로라이드 0.19 g (0.49 밀리몰, 0.5 eq)을 THF 5.0 ml 중에 용해시키고 용액을 -78 °C로 냉각하였다. 핵산 0.63 ml (1.6 M, 1.0 밀리몰, 1.0 eq) 중 n-부틸리튬을 한번에 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 20분에 걸쳐 가온하였다 (용액은 실온으로 가온되었을때 암녹색이 됨). 제조된 텅스텐 시약 0.79 ml (0.079 밀리몰, 2.0 밀리몰)의 0.1 M 용액을 화합물 4C 0.020 g (0.039 밀리몰, 1.0 eq)에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후 포화 NaHCO<sub>3</sub> 2.0 ml로 킨칭하였다. 킨칭된 용액을 물 10 ml로 희석하고 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20 ml씩으로 4회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 여과하고 진공하에 농축하였다. 무기물을 실리카 겔 플러그 (19/1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH로 용출함)를 통해 잔류물을 통과시킴으로써 제거하였다. 생성물을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 HPLC (YMC-S5 ODS, 30-100 % B, A = 5 % aq CH<sub>3</sub>CN, B = 95 % 수성 CH<sub>3</sub>CN, 3 ml/분, 220 nm, 30분, 기울기 용출)에 의해 정제하고 적절한 분획물을 진공하에 농축하였다. 점성 고상물을 수성 아세토니트릴로부터 동결건조하여 표제 화합물 4.3 mg (29 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

TLC: R<sub>f</sub> = 0.57 (9/1 CHCl<sub>3</sub>/MeOH, UV에 의해 가시화); HRMS: (M+H)<sup>+</sup> 계산치 = 491.29436, 실측치 = 491.2934.

<실시예 7>



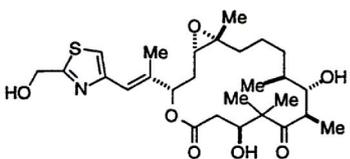
[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-히드록시메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온



A. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온, N-옥시드

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 30 ml 중 에포틸론 B 2.0 g (3.9 밀리몰)의 용액을 3-클로로퍼옥시벤조산 1.0 g (5.9 밀리몰)으로 25 °C에서 Ar하에 2시간 동안 처리하였다. 3-클로로퍼옥시벤조산 0.5 g (3.0 밀리몰)을 추가로 첨가한 후 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc 100 ml 중에 용해시키고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 75 ml, 5 % 수성 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 75 ml, H<sub>2</sub>O 75 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 4.5 x 30 cm, 2-10 % MeOH-CHCl<sub>3</sub> 기울기 용출)에 의해 정제하여 화합물 A 1.04 g (50 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 524.3 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI): 522.5 (M-H)<sup>-</sup>.

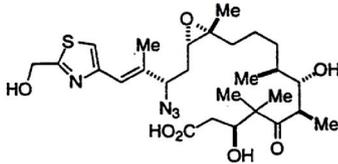


B. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-히드록시메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온 [에포틸론 F]

봉합식 튜브내에 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 ml 중 화합물 A 0.46 g (0.88 밀리몰)의 용액에 2,6-루티딘 0.82 ml (7.0 밀리몰) 및 트리플루오로아세트산 무수물 0.87 ml (6.2 밀리몰)를 Ar하에 첨가하였다. 반응 용기를 Ar하

에 밀봉하고 75 °C로 가열하고 (12분) 25 °C로 냉각하고 휘발물을 N<sub>2</sub> 정상 스트림하에 제거하였다. 이어서 반응 튜브를 고진공 펌프하에 15분 동안 방치하였다. 얻어진 잔류물을 MeOH 10 ml 중에 용해시키고 수산화암모늄 (H<sub>2</sub>O 중 28-30 % NH<sub>4</sub>) 1.0 ml로 처리하였다. 혼합물을 45 °C로 가열하고(10분) 휘발물을 진공하에 제거하였다. 조 반응 혼합물을 HPLC (YMC S-15 ODS 30 x 500 mm 칼럼, 50 % 아세토니트릴-H<sub>2</sub>O 등방성 조건, 유속 = 20 ml/분, 체류 시간 = 28분)에 의해 정제하였다. 적절한 분획물을 진공하에 농축하고 잔류물을 수성 아세토니트릴로부터 동결건조하여 화합물 B 0.22 g (48 %)을 백색 고상물로서 얻었다.

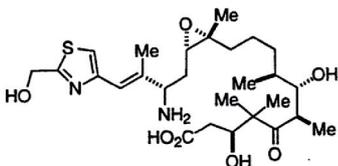
MS (ESI<sup>+</sup>): 524.3 (M+H)<sup>+</sup>, 1047.6 (2M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 522.5 (M-H)<sup>-</sup>.



C. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-아지도-3,7-디히드록시-12,13-에폭시-4,4,6,8,12,16-헥사메틸-17-(2-히드록시에틸-4-티아졸릴)-5-옥소-16(E)-헵타데센산

탈기된 THF 3.0 ml 중 화합물 B 0.18 g (0.34 밀리몰)의 용액을 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0)의 촉매량 40 mg (3.4 x 10<sup>-2</sup> 밀리몰)으로 처리하고 현탁액을 25 °C에서 Ar 하에 30분 동안 교반시켰다. 얻어진 담황색 균질 용액을 탈기된 H<sub>2</sub>O 1.5 ml 중 소듐 아지드 27 mg (0.41 밀리몰)의 용액으로 한번에 처리하였다. 반응 혼합물을 45 °C로 1시간 동안 가온하고 H<sub>2</sub>O 5 ml로 희석하고 EtOAc 10 ml씩으로 4회 추출하였다. 유기 추출물을 포화 수성 NaCl 15 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 2.5 x 15 cm, 95:5 CHCl<sub>3</sub>-MeOH 내지 95:5.0:0.5 CHCl<sub>3</sub>-MeOH-AcOH 기울기 용출)에 의해 정제하여 화합물 C 39 mg (20 %)을 무색 오일로서 얻었다.

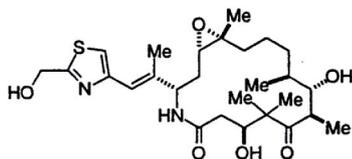
MS (ESI<sup>+</sup>): 567.4 (M+H)<sup>+</sup>, 1133.6 (2M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 565.5 (M-H)<sup>-</sup>, 1131.8 (2M-H)<sup>-</sup>.



D. (3S,6R,7S,8S,12R,13S,15S)-15-아미노-3,7-디히드록시-12,13-에폭시-4,4,6,8,12,16-헥사메틸-17-(2-히드록시에틸-4-티아졸릴)-5-옥소-16(E)-헵타데센산

화합물 C 40 mg (71 밀리몰) 및 PtO<sub>2</sub> 12 mg (30 중량%)으로 충전된 10 ml 둥근 바닥 플라스크에 무수 EtOH 3 ml를 Ar 하에 첨가하였다. 얻어진 흑색 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기하에 10시간 동안 교반시켰다. 이어서 계를 N<sub>2</sub>로 퍼징하고 반응 혼합물을 나일론막을 통해 여과시켰다 (MeOH 25 ml로 세척함). 용매를 진공하에 제거하여 화합물 D 29 mg (76 %)을 발포체로서 얻었고, 이는 다음 단계에 사용하기에 충분히 순수하였다.

LCMS: 541.3 (M+H)<sup>+</sup>.

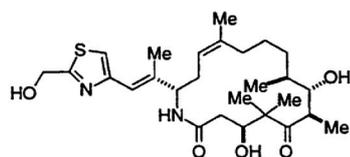


E. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-히드록시에틸-4-티아졸릴)에틸]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온

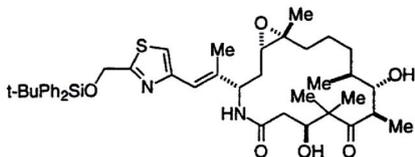
탈기된 DMF 21 ml 중 화합물 D 29 mg (54 밀리몰)의 용액을 고상 NaHCO<sub>3</sub> 36 mg (0.43 밀리몰) 및 디페닐 포스포릴 아지드 46 ml (0.21 밀리몰)로 0 °C에서 Ar 하에 처리하였다. 얻어진 현탁액을 4 °C에서 19시간 동안 교반하고 -40 °C로 냉각하고 pH 7의 인산염 완충액 25 ml로 희석하고 (내부 온도가 -30 °C 미만으로 유지되도록 조심스럽게 첨가함) EtOAc 10 ml씩으로 4회 추출하였다. 유기 추출물을 저온 10 % 수성 LiCl 25 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 잔류물을 크로마토트론 (1 mm SiO<sub>2</sub> GF 로토, 2-5 % MeOH-CHCl<sub>3</sub> 기울기 용출)을 사용하여 정제하여 표제 화합물 E 9.1 mg (34 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 523.2 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 521.5 (M-H)<sup>-</sup>.

<실시예 8>



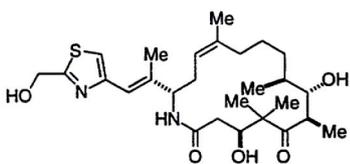
[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-히드록시메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13(Z)-시클로헥사데센-2,6-디온



A. [1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-t-부틸디페닐실릴옥시메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.5 ml 중 화합물 7E 6.8 mg (13 밀리몰)의 용액을 0 °C에서 Ar하에 트리에틸아민 2.7 ml (20 밀리몰), 4-N,N-디메틸아미노피리딘 0.2 mg (1.3 밀리몰) 및 t-부틸디페닐실릴 클로라이드 3.7 ml (14 밀리몰)로 처리하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 점차적으로 가온하고 (1시간) 0 °C로 냉각하고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 1 ml를 첨가하여 켄칭하고 EtOAc 2 ml씩으로 4회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 염수 5 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>, 1.0 x 5 cm, 2-5 % MeOH-CHCl<sub>3</sub> 기울기 용출)에 의해 정제하여 화합물 A 7.0 mg (71 %)을 무색 오일로서 얻었다.

MS (ESI<sup>+</sup>): 761.5 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 759.7 (M-H)<sup>-</sup>.



B. [4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-히드록시메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13(Z)-시클로헥사데센-2,6-디온

무수 THF 중 염화팅스텐 (IV) 0.10 g (0.25 밀리몰)의 용액을 Ar하에 n-BuLi (헥산 중 1.6 M, 0.50 밀리몰) 0.32 ml로 처리하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 40분에 걸쳐 가온한 후 0 °C로 재냉각하였다. 얻어진 암녹색 균질 용액의 분취량 0.2 ml (20 밀리몰)를 0 °C에서 Ar하에 화합물 A 7.0 mg (9.2 밀리몰)으로 충전된 1 드램 바이알에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 °C로 가온하고 30분 동안 교반하고 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 0.5 ml의 첨가에 의해 켄칭하고 EtOAc 1 ml씩으로 4회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하였다. 잔류물을 정제 TLC (SiO<sub>2</sub>, 20 x 20 x 0.025 cm, 5 % MeOH-CHCl<sub>3</sub>로 용출함)에 의해 정제하여 화합물 B의 실릴 보호된 (13Z) 이성질체 및 소량 (10 % 미만)의 부 (13E) 이성질체의 분리할 수 없는 혼합물을 얻었고, 이는 다음 단계에서 즉시 탈보호되었다.

화합물 B 2.3 mg (3.1 밀리몰)의 실릴 보호된 이성질체 혼합물을 25 °C에서 THF (2:1:0.5 THF/피리딘/HF-피리딘 용액, Aldrich Chemical Co. 제품) 중 HF-피리딘의 완충 용액 0.3 ml로 처리하였다. 1시간 후에 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 0.5 ml로 중화하고 EtOAc 1 ml씩으로 4회 추출하였다. 한데 합한 유기 추출물을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 1 ml로 세척하고 건조하고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔류물을 정제 TLC (SiO<sub>2</sub>, 20 x 10 x 0.025 cm, 5 % MeOH-CHCl<sub>3</sub>로 용출함)에 의해 정제하여 표제 화합물 (13Z-이성질체) 및 분리할 수 없는 양 (10 % 미만)의 부 (13E)이성질체 0.96 mg (2개의 단계에 대해 20 %)을 박막으로서 얻었다.

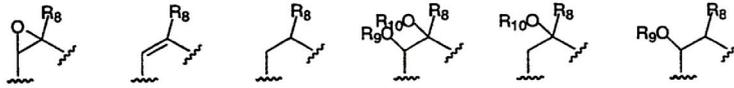
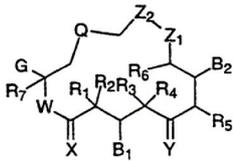
MS (ESI<sup>+</sup>): 507.3 (M+H)<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>): 505.6 (M-H)<sup>-</sup>.

(57) 청구의 범위

청구항 1

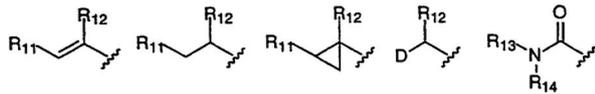
하기 화학식 (V)의 화합물, 이의 제약적으로 허용되는 염 및 이의 임의의 수화물, 용매화물 또는 기하학적, 광학적 및 입체 이성질체.

<화학식 V>



상기 식 중, Q는 로 이루어진 군으로 부터 선택되고,

G는 알킬, 치환된 알킬, 치환되거나 또는 비치환된 아릴, 헤테로시클로,



로 이루어진 군으로부터 선택되고,

W는 0 또는 NR<sub>15</sub>이고,

X는 0 또는 H, HO이고,

Y는 0; H, OR<sub>16</sub>; OR<sub>17</sub>, OR<sub>17</sub>; NOR<sub>18</sub>; H, NOR<sub>19</sub>; H, NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>; H, H; 또는 CHR<sub>22</sub>; 고리형 케탈일 수 있는 OR<sub>17</sub>, OR<sub>17</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고,

Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 CH<sub>2</sub>, 0, NR<sub>23</sub>, S 또는 SO<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되며, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub> 중 하나만 헤테로원자일 수 있고,

B<sub>1</sub> 및 B<sub>2</sub>는 OR<sub>24</sub>, OCOR<sub>25</sub>, 또는 O<sub>2</sub>CNR<sub>26</sub>R<sub>27</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되며, B<sub>1</sub>이 HO이고 Y가 OH, H인 경우 이들은 6원 고리 케탈 또는 아세탈을 형성할 수 있고,

D는 NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub>, NR<sub>30</sub>COR<sub>31</sub> 또는 포화 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>26</sub> 및 R<sub>27</sub>은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 알킬인 경우 결합하여 시클로알킬을 형성할 수 있고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 알킬인 경우 결합하여 시클로알킬을 형성할 수 있고,

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> 및 R<sub>31</sub>은 H, 알킬 또는 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>8</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub> 및 R<sub>30</sub>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로로 이루어진 군으로부터 선택되고,

R<sub>15</sub>, R<sub>23</sub> 및 R<sub>29</sub>는 H, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로, R<sub>32</sub>C=O, R<sub>33</sub>SO<sub>2</sub>, 히드록시, 0-알킬 또는 0-치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되,

단, W 및 X가 모두 0이고,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>7</sub>이 HO이고,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>이 메틸이고,

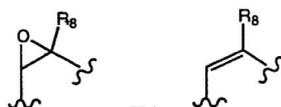
R<sub>8</sub>이 H 또는 메틸이고,

Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>가 CH<sub>2</sub>이고,

G가 1-메틸-2-(치환된-4-티아졸릴)에테닐이고,

Q가 상기 정의한 바와 같은 화합물은 제외된다.

**청구항 2**



제1항에 있어서, Q는 또는 이고, X는 0이고, Y는 0이고, Z<sub>1</sub> 및 Z<sub>2</sub>는 CH<sub>2</sub>이고, W는 NR<sub>15</sub>인 화합물.

**청구항 3**

[1S-[1R\*, 3R\*(E), 7R\*, 10S\*, 11R\*, 12R\*, 16S\*]]-7, 11-디히드록시-8, 8, 10, 12, 16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-

4-티아졸릴)에테닐]-4, 13, 17-트리옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,13,17-트리옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1,10-디옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1,10-디옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,14,17-트리옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,14,17-트리옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1,11-디옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1,11-디옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-9-온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-9-온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-3,8,8,10,12,16-헥사메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-3,8,8,10,12-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13,16-헥사메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,16-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-헥사메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-6,8,8,10,12-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-4,8,8,10,12,16-헥사메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-4,8,8,10,12-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-4-아자-17-옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-1,5,5,7,9,13-헥사메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-1,5,5,7,9-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-13-아자-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-13-아자-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-10-아자-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-10-아자-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-14-아자-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-14-아자-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-11-아자-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-16-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)에테닐]-11-아자-1-옥사-13-시클로헥사데센-2,6-디온,

[1S-[1R\*,3R\*,7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-N-페닐-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-5,9-디옥소-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-3-카르복사아미드,

[1S-[1R\*,3R\*,7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-N-페닐-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-5,9-디옥소-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-3-카르복사아미드,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*]]-N-페닐-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-2,6-디옥소-1-옥사-13-시클로헥사데센-16-카르복사아미드,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*]]-N-페닐-4,8-디히드록시-5,5,7,9-테트라메틸-2,6-디옥소-1-옥사-13-시클로헥사데센-16-카르복사아미드,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12,16-펜타메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)시클로프로필]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-디히드록시-8,8,10,12-테트라메틸-3-[1-메틸-2-(2-메틸-4-티아졸릴)시클로프로필]-4,17-디옥사비시클로[14.1.0]헵타데칸-5,9-디온,

[4S-[4R\*,7S\*,8R\*,9R\*,15R\*(E)]]-4,8-디히드록시-5,5,7,9,13-펜타메틸-16-[1-메틸-2-(2-히드록시메틸-4-티아졸릴)에테닐]-1-아자-13(Z)-시클로헥사데센-2,6-디온으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 및 이의 제약적으로 허용되는 염, 용매화물 및 수화물.

**청구항 4**

유효량의 제1항 기재의 화합물을 암환자에게 공급하는 것을 포함하는, 상기 환자에게 있어서 암치료 방법.

**청구항 5**

유효량의 제1항 기재의 화합물을 과증식성 세포질병 환자에게 공급하는 것을 포함하는, 상기 환자에 있어서 과증식성 세포질병 치료 방법.

**청구항 6**

유효량의 제1항 기재의 화합물을 항맥관형성 효과 치료를 필요로 하는 환자에게 공급하는 것을 포함하는, 상기 환자에 있어서 항맥관형성 효과 제공 방법.