

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

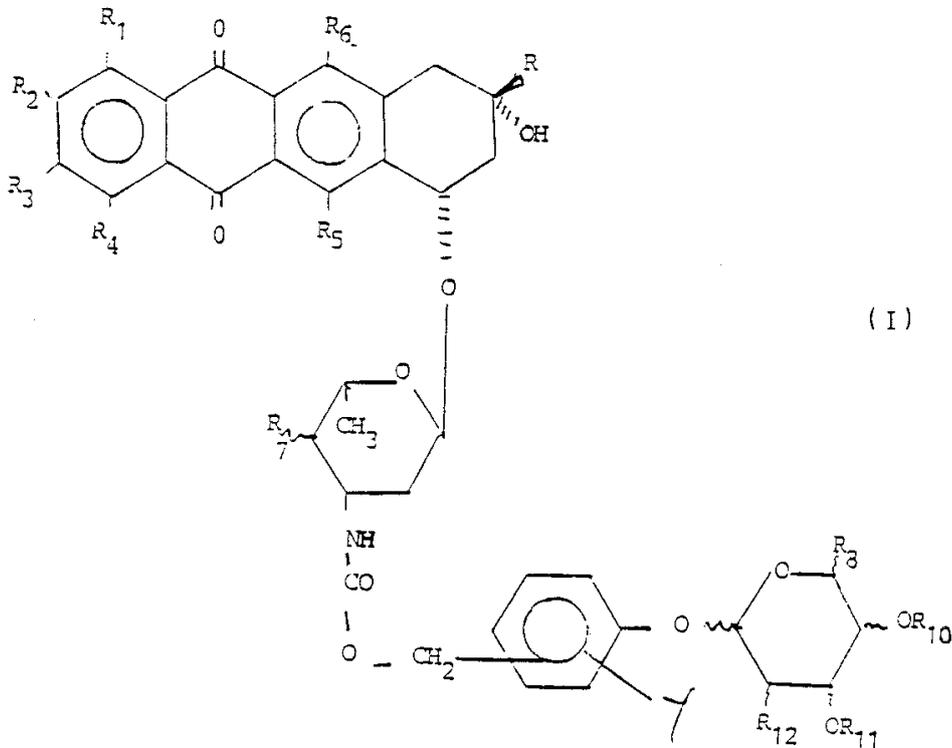
(51) Int. Cl. ⁶ C07H 15/244		(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2000년04월 15일 10-0254113 2000년01월29일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국 (30) 우선권주장	10-1993-0703288 1993년 10월 30일 1993년 10월 30일 PCT/FR 92/00385 1992년 04월 29일 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 대한민국 미국 91 05326 1991년 04월 30일 프랑스(FR)	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자	특 1994-0700388 1994년 02월 22일 WO 92/19639 1992년 11월 12일
(73) 특허권자	라보라뜨와르 획스트 베르나르 위니키 프랑스공화국 92800 뷔도 페라세 벨리니 1베링베르케 악티엔 게젤샤프트 필립 슈타인, 헤리베르트 부그 독일연방공화국 데-3550 마브르크 1 포스토파치 1140		
(72) 발명자	자께시장-끌로드 프랑스공화국 86180 북세를레 뒤 뒤 블랑띠 46 게송-장-삐에르 프랑스공화국 86360 샹쌍누일 뒤 뷔아뚜 몽따미세 라 게르모니에르 몽네레끌로드 프랑스공화국 75012 파리 뒤 라모리시에르 9 몽동마르뎀 프랑스공화국 86000 뷔아띠에르 압뜨 529 뒤 뒤 뵁로 9 르노브리지뜨 프랑스공화국 86800 생 줄리앙 라르 리니에르 플로랑장-끌로드 프랑스공화국 91940 레 울리 뒤 데 꼬세 23 꼬시미쉴 프랑스공화국 78170 라 셀르 생 끌루 엘리제 2 116 필레쾨프랑소아 프랑스공화국 75014 파리 뒤 드 라미랄 무쉴 70 제트라책한스하랄트 독일 3550 마브르크 존넨항 3 게르켄만프레드 독일 3550 마브르크 반코프 스트라쉴 12 콜라르체빅 독일 3550 마브르크 도이취 한스 스트라쉴 20 고델길베르 프랑스공화국 75013 리 불리바르 빈센트 오리올 155 보스레트클라우스 독일 3550 마브르크 안데르 호스톨트 64 체히외르크 독일 3550 마브르크 회엔백 3 호프만디터 독일 3550 마브르크-엘른하우젠 포이어드른백 12 제에만게르하르트 독일 3550 마브르크-엘른하우젠 바이스도른백 32 쇼르레머한스-울리히 독일 3550 마브르크-닥오베르트 쇠우젠 암 키르센발트 2 딕크나이터게르하르트 독일 3550 마브르크-카펠 춤 노이엔 힐 31		
(74) 대리인	이영규		

심사관 : 이충재

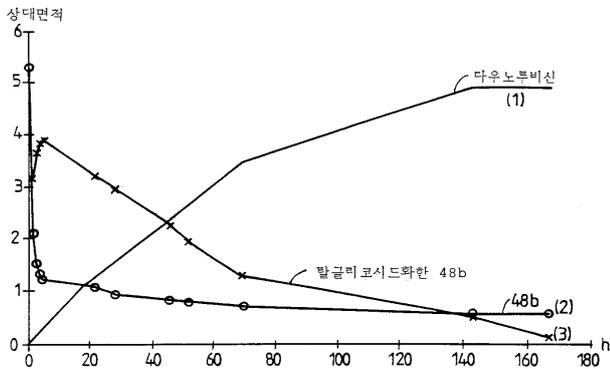
(54) 글리코실화된 프로드러그로서의 화합물 및 그 제조방법과의 약품으로의 이용

요약

본 발명은 암치료용 글리코실화된 프로드러그, 이의 제조방법 및 종양 특이 면역효소 배합체로 이 프로드러그를 이용하는 것에 관한 것으로 본 발명의 안트라사이클린 프로드러그는 다음식(1)의 구조를 갖는다



대표도



명세서

[발명의 명칭]

글리코실화된 프로드러그 및 그 제조방법과 의약품으로의 이용

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 글리코실화된 프로드러그 및 그 제조방법과 특히 암의 치료에 종양 특이 면역효소 배합체와 함께 또는 단독으로 이용하는 것에 관한 것이다.

더욱 상세히 말해서 본 발명은 특히 상기 종양 특이 면역효소 배합체의 작용으로 분열되어 종양세포에 대하여 활성인 세포독성 물질을 주기 위한 변형된 안트라사이클린을 포함한 프로드러그에 관한 것이다.

치료제로 프로드러그와 효소/모노클로날 항체 배합체의 결합은 문헌에 기술되어 있다. 일반적으로 특이조직에 대항하고 프로드러그를 분열시킬 수 있는 효소에 공유 결합되는 항체는 적당한 동물, 특히 사람에게 먼저 주사된 후 프로드러그가 투여되어 효소에 의해 활성화된다. 프로드러그는 특이조직에 정착하는 효소/항체 배합체의 작용에 의해 세포독성으로 변하며, 세포독성은 상기 조직에서 세포독성효과를 발휘한다.

유니버시티 오브 일리노이 파운데이션(UNIVERSITY OF ILLINOIS FOUNDATION) 명의로 출원된 국제특허출원

제 WO 81/01145호에는 가수분해효소에 의해 활성화되는 프로드러그를 기술하고 있으며, 프로드러그의 최대 효능을 위해 다음의 다섯가지 기준을 정의하고 있다: (1) 종양부위에 투여될 항종양제의 세포독성 수준을 위해 종양부위에 충분한 활성화효소가 있어야 한다. (2) 프로드러그는 종양부위 외에서는 활성화되지 않아야 한다. (3) 프로드러그는 생리학적인 상태하에서는 종양과 결합된 효소를 위한 적당한 기질이여야 한다. (4) 프로드러그는 비독성이거나 활성화된 항종양제보다 독성이 훨씬 덜해야 된다. (5) 활성화된 물질은 짧은 생물학적인 반감기를 가져서 독성 효과가 종양에 한정되어야 한다.

보다 상세히 설명하자면 상기 특허출원은 항종양제가 펩티드의 첨가로 약리학적으로 비활성인 프로드러그로 바뀌어 이 항종양제는 종양에 특이적으로 될 수 있으나, 종양부위에 대량으로 존재하는 효소(특히 플라시민과 플라시미노겐 활성화제)에 의해 종양부위에서만 선택적으로 활성화된다. 프로드러그의 펩티드부분의 아미노산 배열은 종양부위에서 항종양제를 활성형태로 방출할 수 있도록 플라시민 또는 플라시미노겐 활성화제와 같은 단백질 분해효소에 의해 항종양제 부분으로부터 효소적으로 분열될 수 있는 것이다.

가수분해효소에 의해 활성화되는 프로드러그는 자기 희생 콘벡터로부터 펩티드의 효소분열이 항종양부분과의 결합을 자발적으로 분열시키는 분자구조를 취하고 있는 자기 희생 콘벡터를 거쳐 펩티드 및 항종양부분이 공유결합되어 있는 구조를 하고 있다.

그러나 상기 특허출원에 기술된 프로드러그는 종양부위에서 효소, 더욱 상세히 말해서 단백질 분해효소의 생성을 증가시키는 암에만 사용될 수 있으며, 상기 특허출원에 기술된 프로드러그를 분열시킬 수 있는 활성화효소는 사람의 암에서 충분한 양이 발견되지 않아 이와 같은 프로드러그는 원하는 선택적인 독성을 주지 못한다(K. D. BAGSHAW, Br. J. Cancer, 1987, 56, 531).

캔서 리서치 캠페인 테크놀로지 리미티드(CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY LTD) 명의로 된 국제특허출원 제 WO 88/07378호에는 한편으로는 효소/항체 배합체와, 다른 한편으로는 효소에 의해 활성화되는 프로드러그를 포함하는 치료시스템을 기술하고 있다. 효소/항체 배합체의 항체는 종양 특이 항원을 인식하여 효소는 프로드러그를 세포독성제로 바꿀 수 있다.

상기 특허출원은 내인성 효소에 의해 세포독성제의 때이른 방출을 막을 수 있도록 포유동물효소를 제외한 효소를 사용하는 것이 바람직하다고 기술하고 있다.

또한 상기 특허출원은 카복시펩티다제의 존재하에서 질소겨자로 바뀌는 P-비스-N-(2-클로로에틸)-아미노벤질글루타민산과 그 유도체와 같은 변형된 질소겨자와 아미노산의 존재하에 말단 아미노 그룹이 아미드로 바뀌는 안트라사이클린을 기술하고 있다.

그러나 이러한 프로드러그는 내인성 세포독성을 상당량 보유하고 있는 중요한 결점을 지니고 있다.

유럽특허출원 제 302 473호 역시 두 성분을 포함한 치료시스템을 기술하고 있으며, 여기서 종양조직에 위치한 효소/항체 배합체는 프로드러그를 분열시켜 세포독성 활성화합물을 생성한다. 더욱 상세히 말해서 효소/항체 배합체는 알칼리성 인산효소(AP), 페니실린 V 아미다제(PVA) 또는 시토신탈아미노효소(CD)를 포함하며, 프로드러그로 4'-포스페이트 에토포시드 및 그 유도체(또는 7-(2-아미노에틸 포스페이트)미토마이신), N-(P-히드록시페녹시아세틸)아드리아마이신) 또는 5-플루오로시토신과 각각 결합하여 사용된다.

그러나 상기 특허출원에 기술된 시스템은 순화초기에 프로드러그를 활성화할 수 있는 순환효소, 다시 말해 알칼리성 인산효소나 불내성현상 또는 감작현상을 일으킬 수 있는 외인성효소(PVA 또는 CD)를 이용하는 결점을 가지고 있다.

아크조 엔비이(AKZO NV) 명의로 출원된 국제특허출원 제 WO 90/07929호는 활성화제의 배합체와 표적-특이물질 이용함으로써 동물에게 생체내 프로드러그를 활성화하는 부위-특이방법을 기술하고 있으며, 프로드러그의 활성화부분은 프로드러그를 약리학적으로 활성인 물질로 전환시킨다. 활성화제는 특히 순환 중에는 없거나 있더라도 아주 소량 존재하는 리소짐과 같은 인체의 효소이며, 활성화제의 자연적인 기질 역시 순환 중이나 비표적세포의 표면에는 존재하지 않는다. 표적 특이물질은 종양 특이 항원에 대항한 항체다. 특히 프로드러그는 안트라사이클린이나 글리코실화 부분의 카르보닐 C₁₃에서 아미노기에 의해 안트라사이클린과 결합된 키틴올리고머에 의해 변형된 안트라사이클린(예를 들어 독소루비신)을 포함할 수 있다.

그러나 상기 특허출원에 제안된 시스템은 독소루비신 자체가 아니라 그 유도체, 다시 말해 Dox-(GlcNAc)₁ 또는 Dox-(GlcNAc)₅를 방출하는 결점을 가지고 있으며, 이것은 한편으로는 엄격한 의미에서 프로드러그가 아니며, 다른 한편으로는 그 유도체들이 관련되어 있는 한 약리학적이고 독물학적인 관점에서 보아 축적된 지식이 부족한 것이다.

상기와 같은 점을 살펴볼 때 공지기술에 따른 시스템의 결점은 다음과 같다:

1) 효소의 선택에 관하여:

- 프로드러그(순환효소)의 원치않는 분열;
- 종양부위에서 다량의 효소생성과 관련된 프로드러그의 분열; 그리고
- 불내성현상 또는 감작현상을 일으킬 수 있는 외인성효소의 사용

2) 프로드러그의 선택에 관하여:

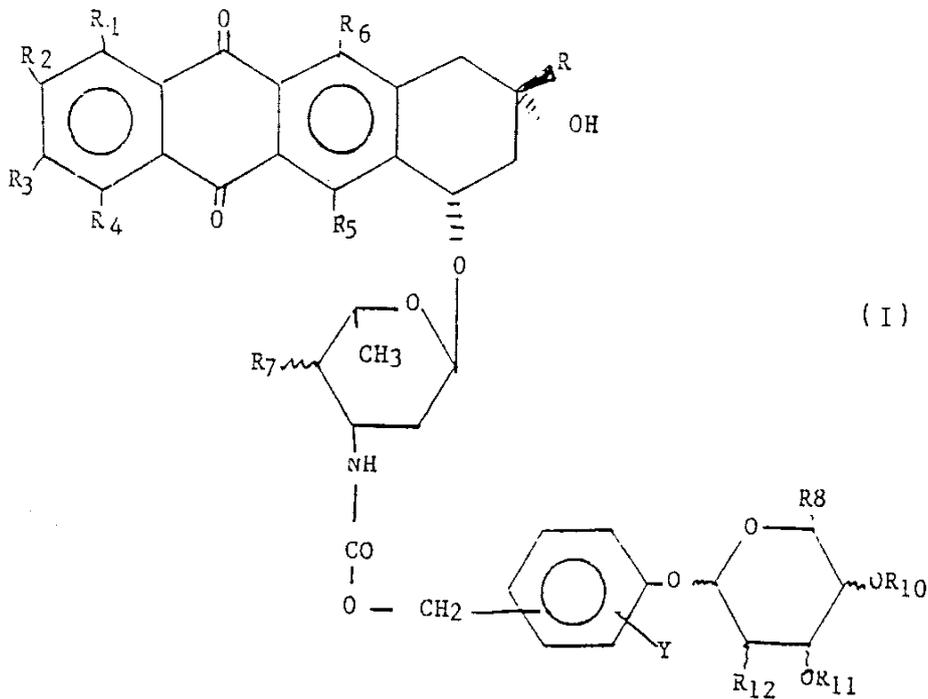
- 프로드러그의 본래의 세포독성;
- 약리학적 및 독성효능이 충분히 알려져 있지 않은 안트라사이클린 유도체의 생성;

그리고

- 두 개의 구획(효소용 기질 + 세포독성제)이 있는 프로드러그의 사용, 이것은 효소분열반응과 함께 입체 또는 전자방해를 일으키는 결점을 가지고 있다.

결론적으로 본 발명의 출원인은 적당한 효소배합체의 존재하에 약리학적으로 활성인 물질로 전환될 수 있는 프로드러그를 제공할 수 있게 되었으며, 특히 이 프로드러그는 안정하고, 효소분열반응 동안에 입체 또는 전자방해를 일으키지 않고 세포독성 활성물질을 중앙부위에만 전달하는 점에서 공지기술의 프로드러그보다 실제적인 요구를 더 충족시키고 있다.

본 발명은 다음식 I의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 안트라사이클린 프로드러그에 관한 것이다:



여기서

R_1 , R_2 및 R_3 는 서로 같거나 다르며, 수소원자 또는 히드록실 그룹이고,

R_4 는 수소원자, 히드록실 그룹 또는 메톡시 그룹이고,

R 은 R'' 가 수소원자, C_1 - C_6 알킬 그룹, 히드록실 그룹, 알콕시 그룹, 0-아실 그룹 또는 아릴 그룹을 나타내는 그룹 $CO-CH_2-R''$ 이고,

R_5 및 R_6 는 같거나 다르며, 수소원자 또는 히드록실 그룹이고,

R_7 는 수소원자 또는 히드록실 그룹이고,

R_8 는 R_9 가 C_1 - C_3 알킬 또는 수소원자인 그룹 $-CH_2-OR_9$ 또는 그룹 $COOR_9$ 이고,

R_{10} 및 R_{11} 는 수소원자, 아실보호 그룹 또는 알킬 그룹이고,

R_{12} 는 히드록실 그룹, 아민 그룹, 아마이드 그룹 또는 0-아실보호 그룹이고,

벤질 $-CH_2$ 는 글리코실 산소에 대하여 파라 또는 오르토 위치에 있는 것이 바람직하며, Y는 수소원자, 특히 NO_2 그룹, 할로겐 원자 및 그룹 SO_2X (여기서 X는 $-CH_3$, $C_6H_4-CH_3$, NH_2 , $N-(C_1-C_4알킬)_2$ 또는 $NH-C_1-C_4알킬$ 이다), $-CN$, 아실 또는 COO -알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된 최소한 하나의 전자유인그룹 및/또는 0-알킬, $NHCO$ -알킬, $N(알킬)CO$ -알킬, S-알킬 또는 알킬로 구성된 그룹으로부터 최소한 하나의 전자공여그룹이다.

본 발명에서 사용되는 단어 중 아실과 알킬그룹은 탄소원자가 1에서 6인 그룹을 의미한다.

본 발명의 바람직한 한 실시형태에 따르면 Y가 하나 또는 그 이상의 전자유인 그룹일 때 이 그룹은 글리코실 산소에 대하여 오르토 및/또는 파라 위치에 있는 것이 바람직하며, Y가 하나 또는 그 이상의 전자공여그룹일 때 이 그룹은 메타 위치에 있는 것이 바람직하다.

본 발명에 따르면:

- 벤질 CH_2 가 상기 글리코실 산소에 대하여 오르토 위치에 있을 때 Y는 파라 위치에 있고 수소원자 또는 전자유인그룹이거나 메타 위치에 있고 수소원자 또는 전자공여그룹이며,

- 벤질 CH_2 가 파라 위치에 있을 때 Y는 오르토 위치에 있고 수소원자 또는 전자유인 그룹이거나 메타 위치에 있고 수소원자 또는 전자공여그룹이다.

이것은 페놀그룹이 차단되고 글리코시다제와 글리소시다제/중앙-특이 리간드 배합체에 의해 약리학적으로 활성인 세포독성 안트라사이클린과 당으로 분열될 수 있는 안트라사이클린의 파라- 또는 오르토-히드록시

벤질 카르바메이트 유도체를 제공한다.

본 발명에 따른 식 1의 화합물은 이 화합물의 여러가지 이성질체를 포함한다.

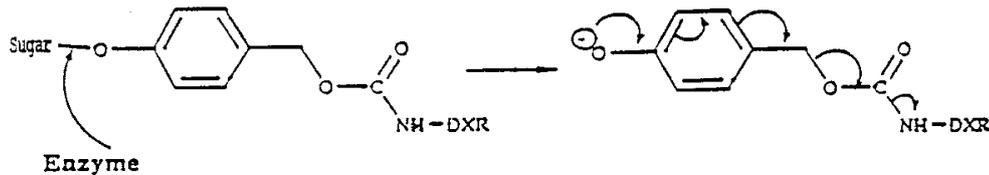
본 발명에 따른 안트라사이클린 프로드러그는 안트라사이클린, 자기 희생 아암과 효소기질(탄수화물)의 세 구성으로 되어 있으며, 다음과 같은 장점을 가지고 있다:

- 이 프로드러그는 효소/기질 불이식의 위험을 방지한다.
- 이 프로드러그는 효소분열반응 동안 입체나 전자 방해문제를 피할 수 있다.
- 당의 아민 그룹과 헤테로시드 결합이 연결되므로써 효소공격을 가능하게 하고 동시에 프로드러그의 세 포독성을 현저히 줄이기 위하여 아주 큰 덩어리의 분자를 제공한다.

상술한 바와 같이 중간체 아암은 파라- 또는 오르토-히드록시벤질 카르바메이트인 것인 바람직하고 세 구성으로 된 프로드러그로부터 활성 안트라사이클린을 방출하는 것은 다음의 두 과정에 의해 결정된다:

(1) 효소 가수분해량

(2) 자기 희생 아암의 분열량, 이 자기 희생 아암이 다음 구조식 A에 따라 효소 가수분해량과 아암분열량 모두에 중요한 작용을 하는 한 상기 두 과정은 사실상 연결되어 있다.



구조식 A

본 발명의 바람직한 실시형태에 따르면 식 1의 바람직한 화합물을 특히 다음의 라디칼을 포함한다:

R₁, R₂ 및 R₃는 수소원자이고,

R₄는 메톡시 그룹이고,

R₅ 및 R₆ 히드록실 그룹이고;

R은 -CO-CH₃ 그룹 또는 -CO-CH₂OH 그룹이고,

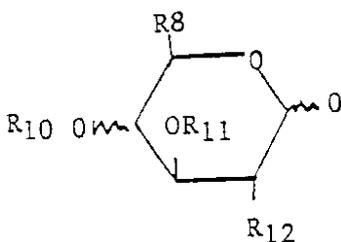
R₇는 수소원자 또는 히드록실 그룹이고,

R₈는 -CH₂-OAc, -CH₂OH, -COOMe 또는 -COOH 그룹이고,

R₁₀ 및 R₁₁은 같거나 다르며, 수소원자 또는 Ac 그룹이고,

R₁₂는 히드록실 그룹 또는 OAc 그룹이고,

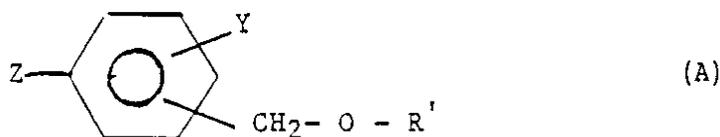
상기 라디칼 R₈, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 다음 구조식의 위치에 있으며,



Y는 글리코실 산소에 대하여 파라 또는 오르토 위치에 있는 수소원자, NO₂ 그룹 또는 염소원자이거나 글리코실 산소에 대하여 메타 위치에 있는 OCH₃ 그룹이다.

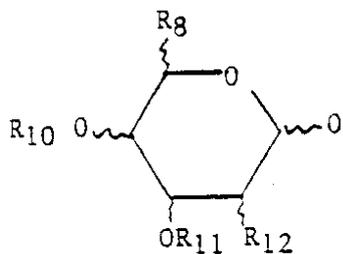
또한 본 발명은 특히 글리코시다제에 의해 감성될 수 있는 상술한 식 1의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이며, 이 방법은 다음의 단계로 이루어진다:

(1) 필요하다면 적당한 촉진제의 존재하에 식A의 유도체의 커플링



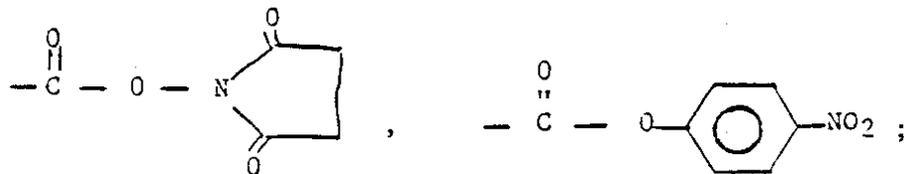
여기서,

A는 히드록실 그룹, 0-트리알킬실릴 그룹 또는 다음의 구조식으로 된 그룹이며,



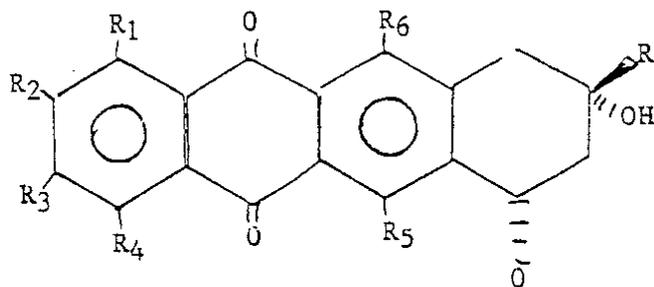
이 때 R₈, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂는 상술한 바와 같고,

R' 는 수소원자 또는 다음 구조식 중의 하나를 나타내고,

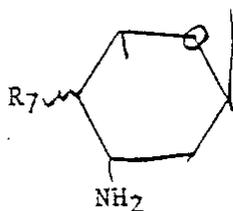


변형(글리코실화 또는 실릴화)될 수 있는 벤질 $-CH_2$ 는 페놀 그룹에 대하여 파라 또는 오르토 위치에 있는 것이 좋으며,

Y는 수소원자, 다음식B의 안트라사이클린을 가지고 있으며 NO_2 그룹, 할로겐원자 및 그룹 SO_2X (여기서 X는 $-CH_3$, $C_6H_4-CH_3$, NH_2 , $N-(C_1-C_4\text{알킬})_2$ 또는 $NH-C_1-C_4$ 알킬이다), $-CN$, 아실 또는 COO -알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된 최소한 하나의 전자 유인그룹이거나 0-알킬, $NH-CO$ -알킬, S-알킬 또는 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된 최소한 하나의 전자공여그룹이고,

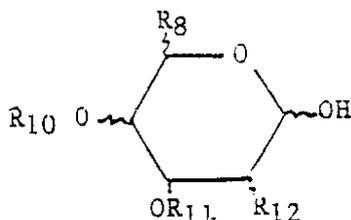


(B)



이 때 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ 및 R은 상술한 바와 같으며,

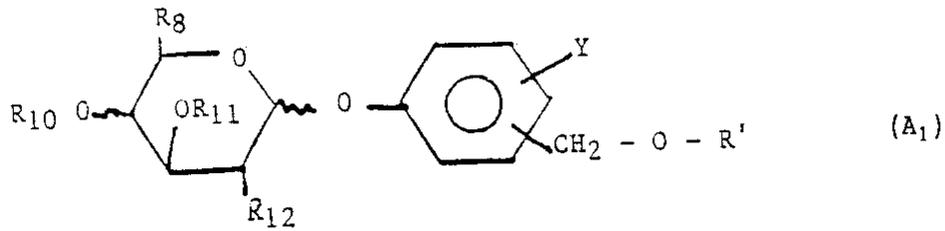
- (2) 특히 가수분해, 트랜스에스테르화 또는 비누화에 의해 얻어진 화합물에 존재 하는 보호그룹의 제거
- (3) 필요하다면 다음 구조식의 당과 적당한 축합



Z가 히드록실 그룹 또는 0-트리알킬실릴 그룹인 경우에 R₁~R₂ 및 R₀이 모두 상술한 바와 같은 식 1의 안트라 사이클린 프로드러그를 생성한다.

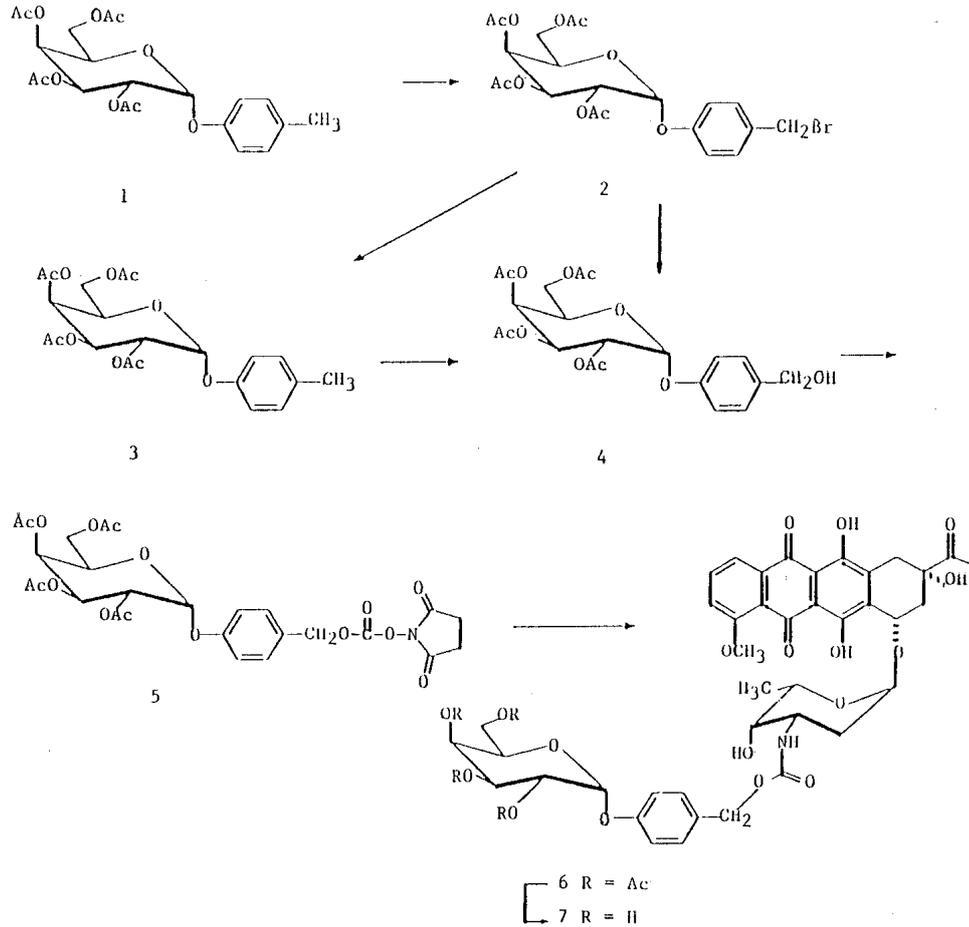
Z가 0-트리알킬실릴 그룹일 때 당과 축합하기 전에 불화 테트라부틸암모늄과 탈실릴화 되는 것이 바람직 하다.

상기 방법의 바람직한 실시형태에 따르면 식A의 화합물은 다음 식A1의 글리코실화된 히드록시벤질 유도체 이며,

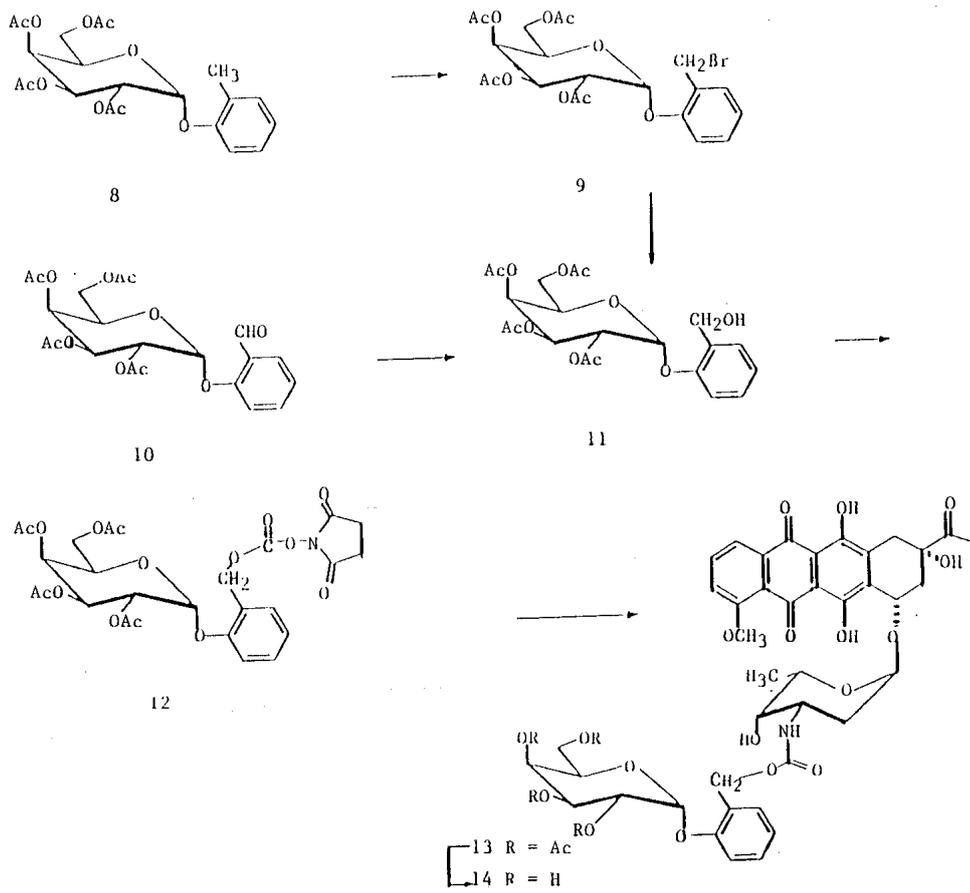


이 때 R_8 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R' 및 Y 는 상술한 바와 같고, 상기 유도체는 식B의 안트라 사이클린과 커플링한 후에 다음 구조식 I, II, III, IV, VI, X, XI, XIV, XV 및 XVI에 따라 상술한 식 I의 안트라사이클린 프로드러그를 생성한다.

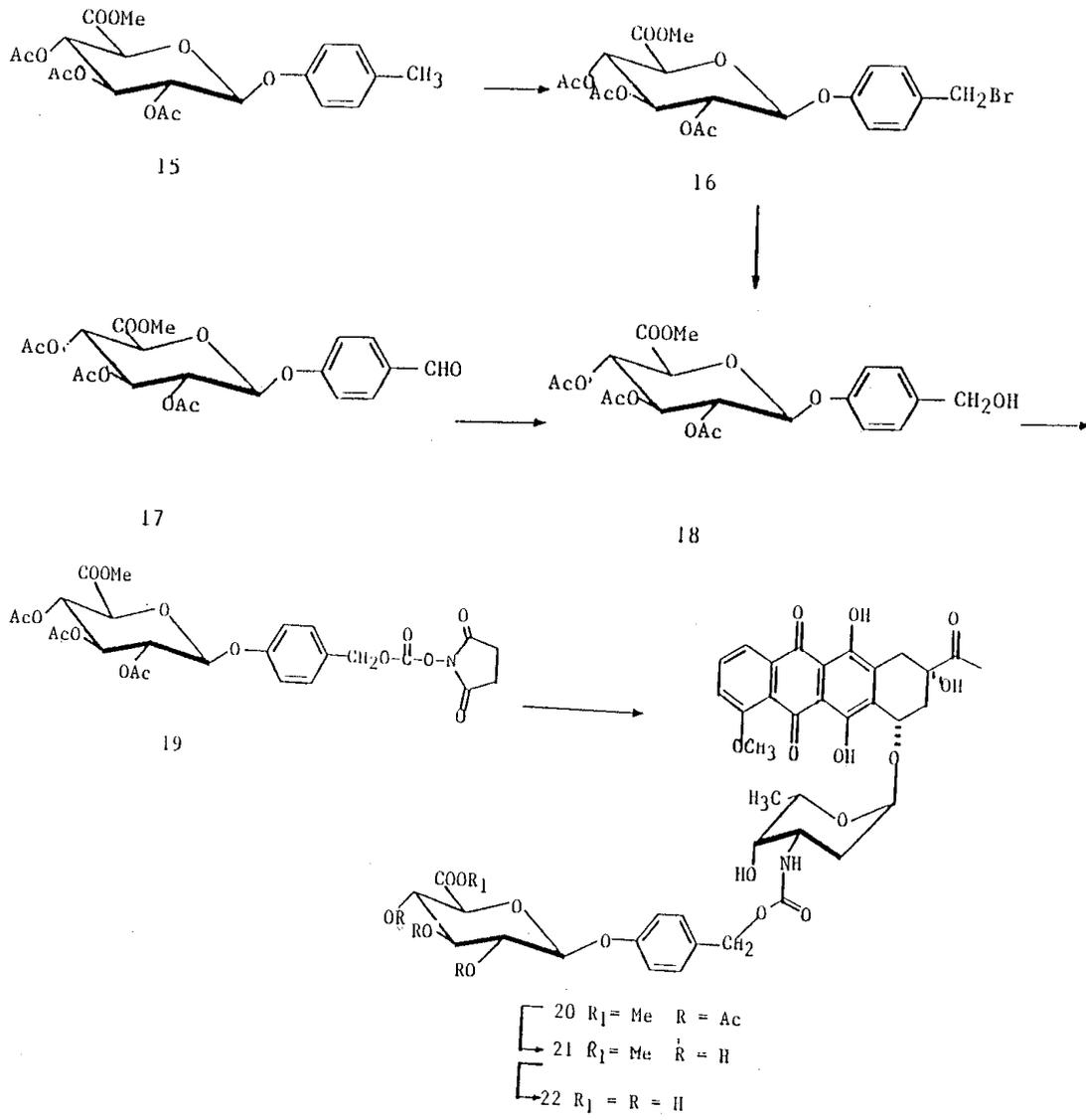
[구조식 I]



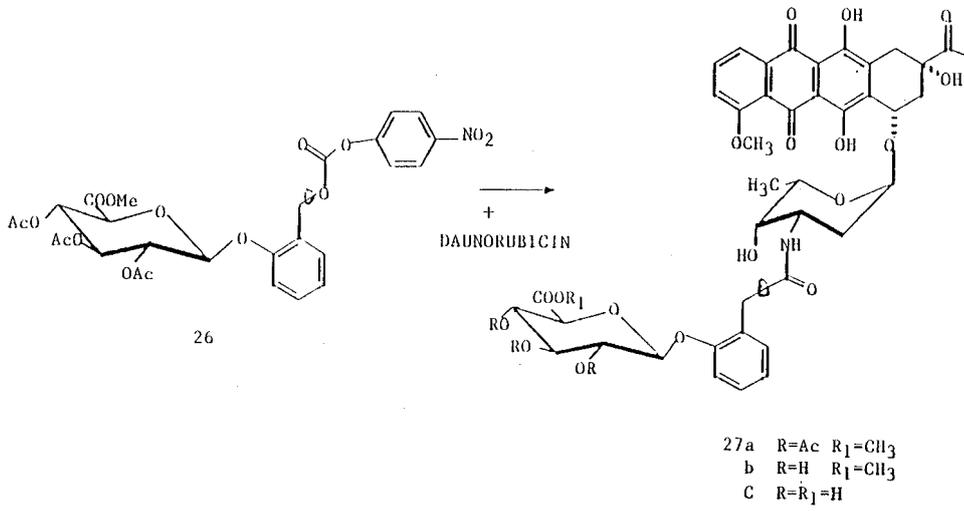
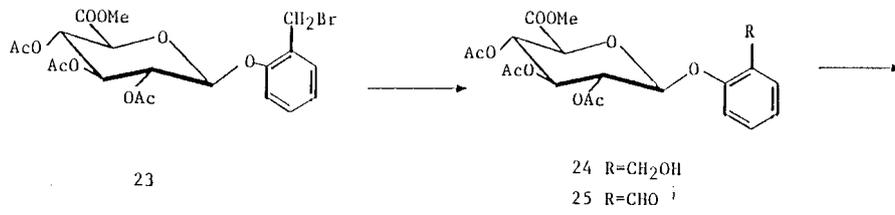
[구조식 II]



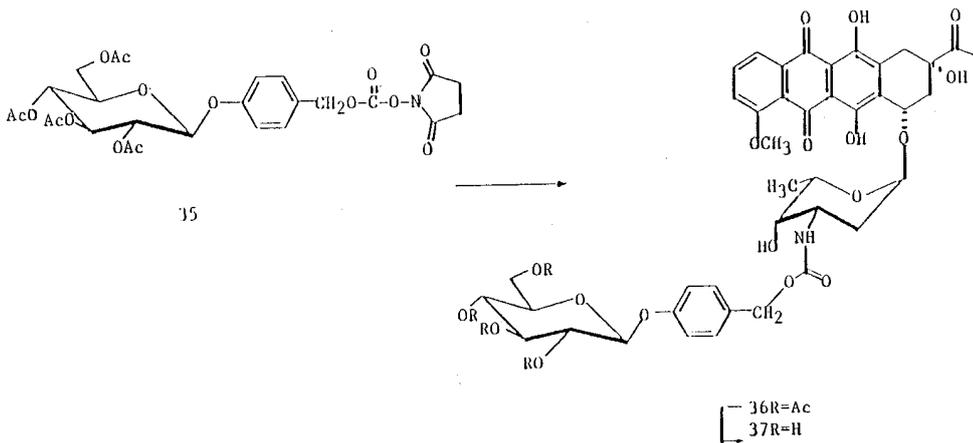
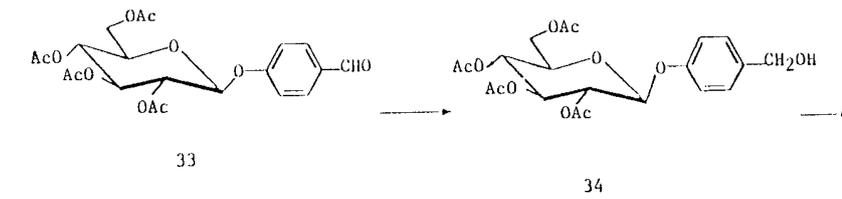
[구조식 III]



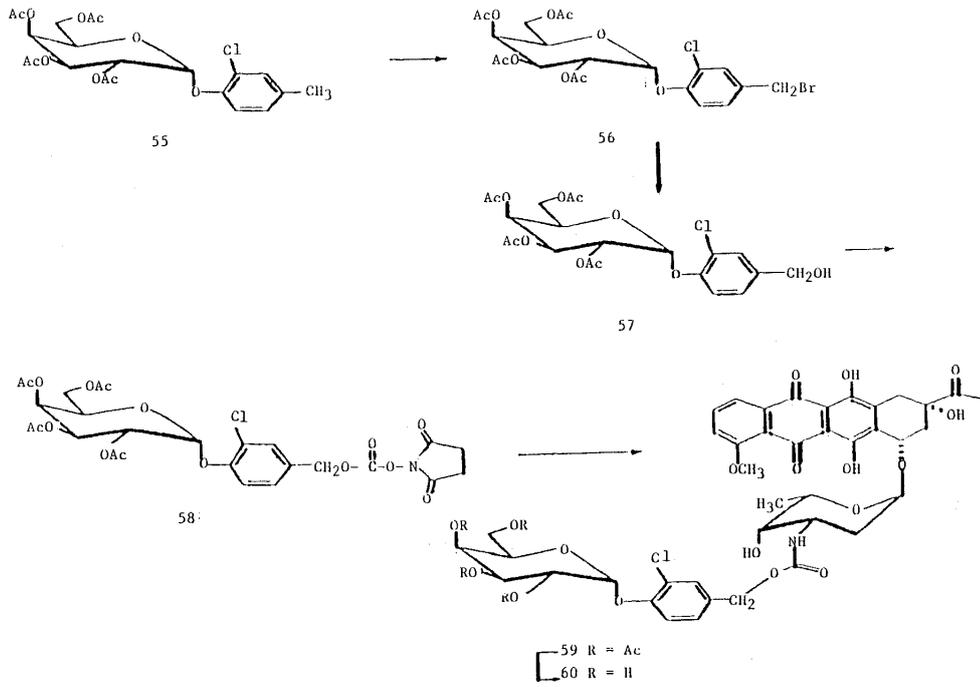
[구조식 IV]



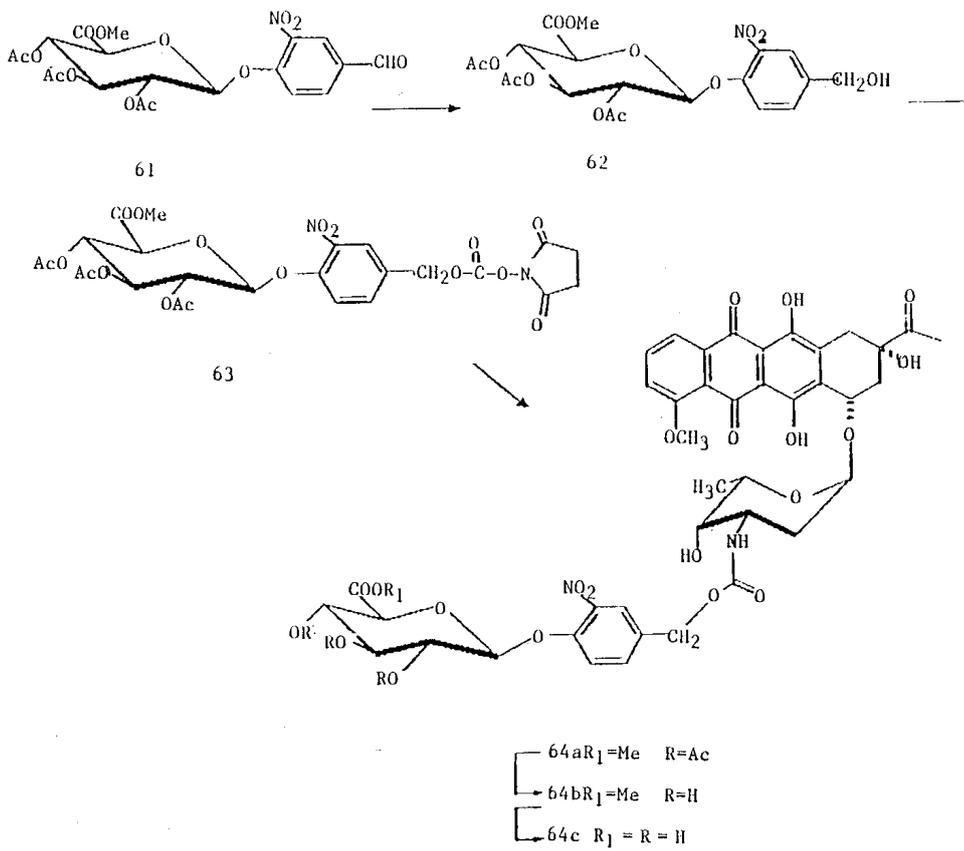
[구조식 VI]



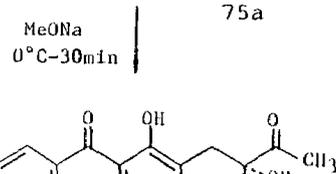
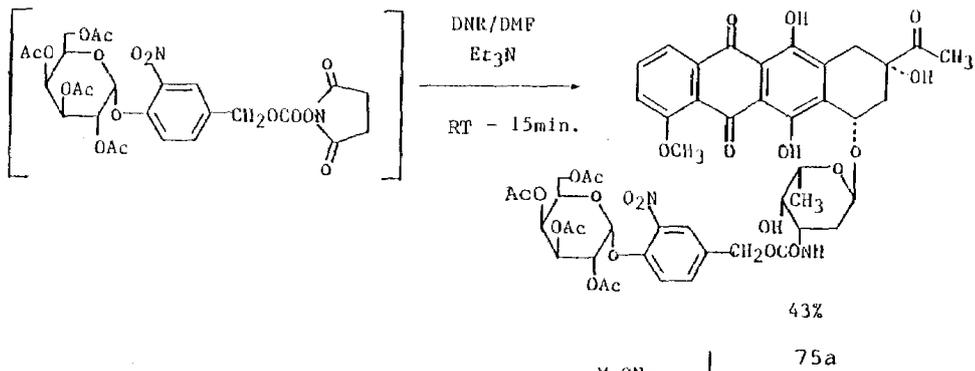
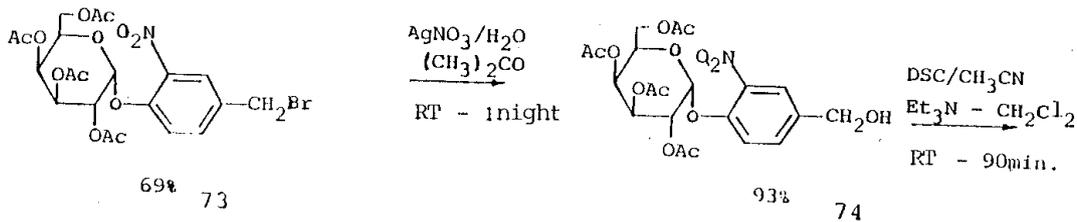
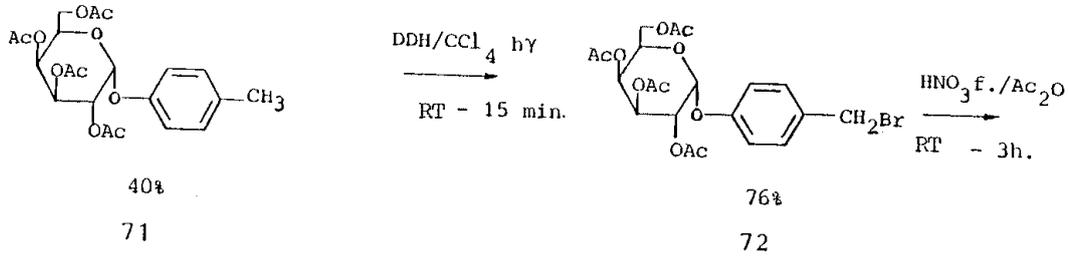
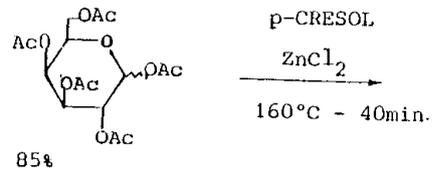
[구조식 X]



[구조식 X I]

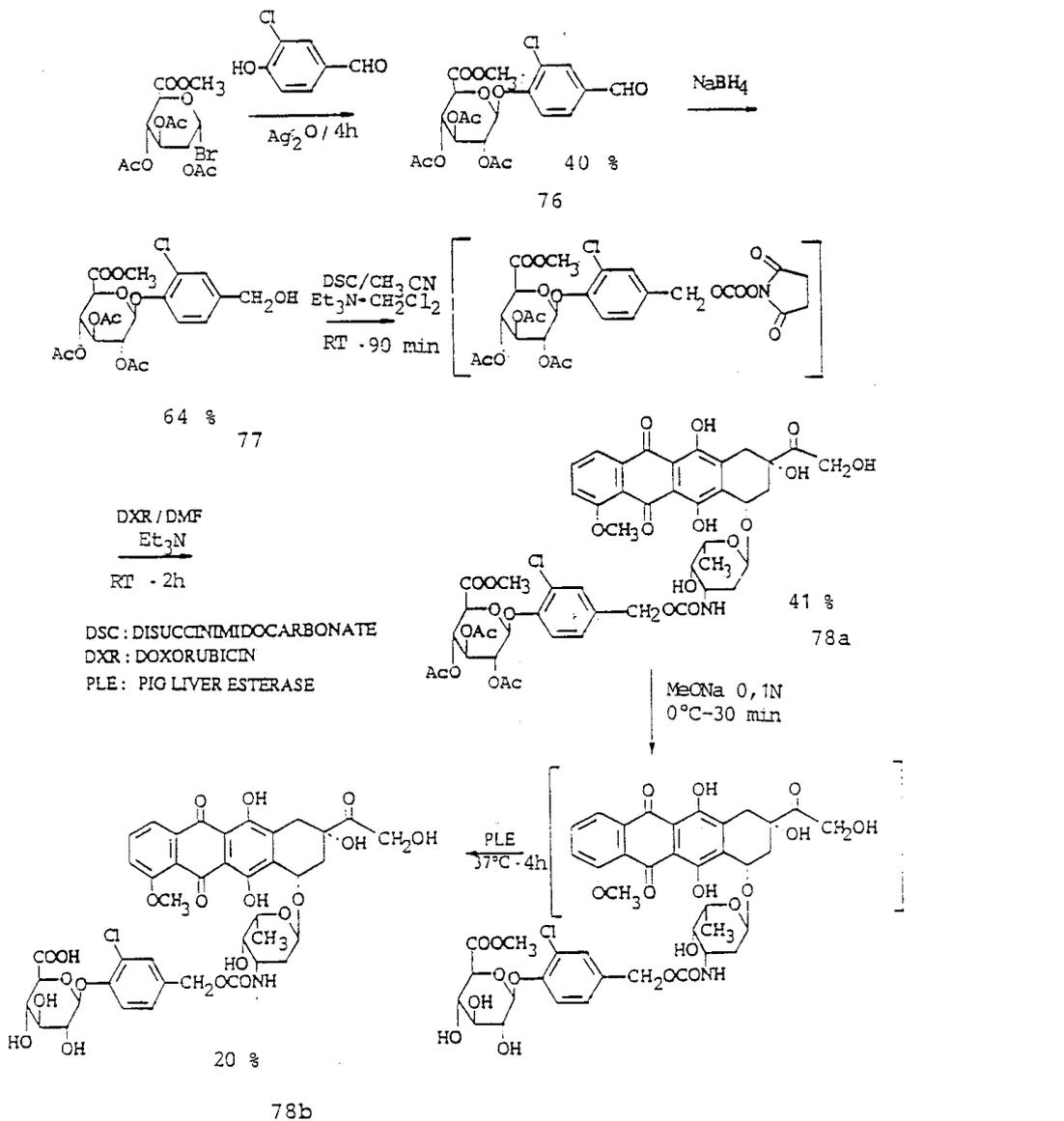


[구조식 X I V]

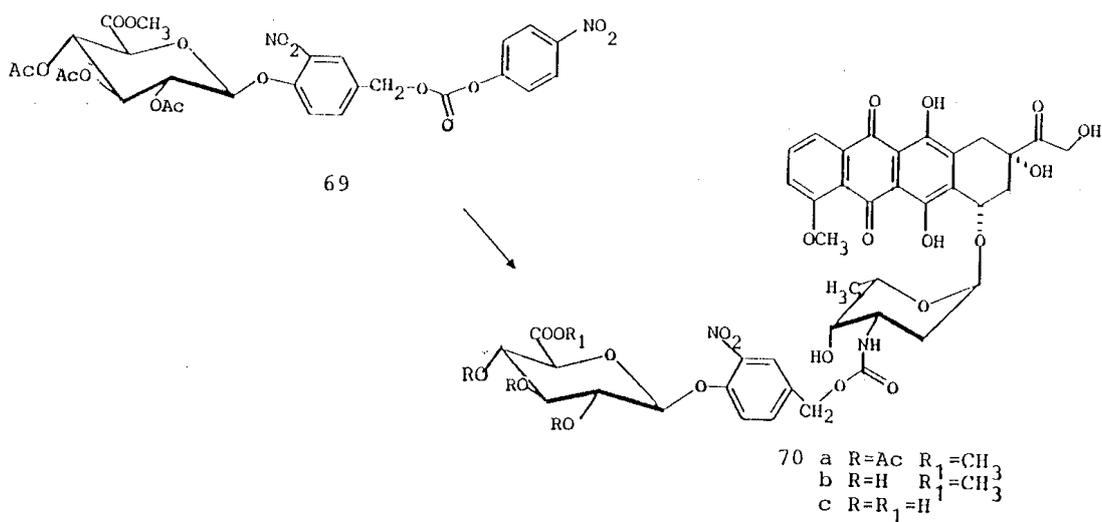


DDH: 1,3-DIBROMO-5,5-DIMETHYL HYDANTOINE
 DSC: DISUCCINIMIDOCARBONATE
 DNR: DAUNORUBICIN

[구조식 X V]



[구조식 X V I]

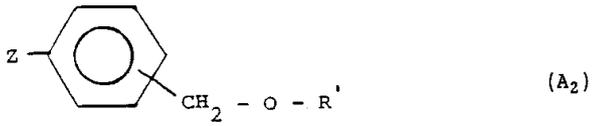


상기 실시형태의 바람직한 방법에 따르면 단계(1)전에 글리코실화된 p-히드록시 벤질 유도체는 다음의 과정으로 얻어진다:

- (a) 크레졸을 당 또는 과아세틸화된 메틸글리쿠로네이트의 용해
- (b) 얻어진 생성물의 벤질브롬화

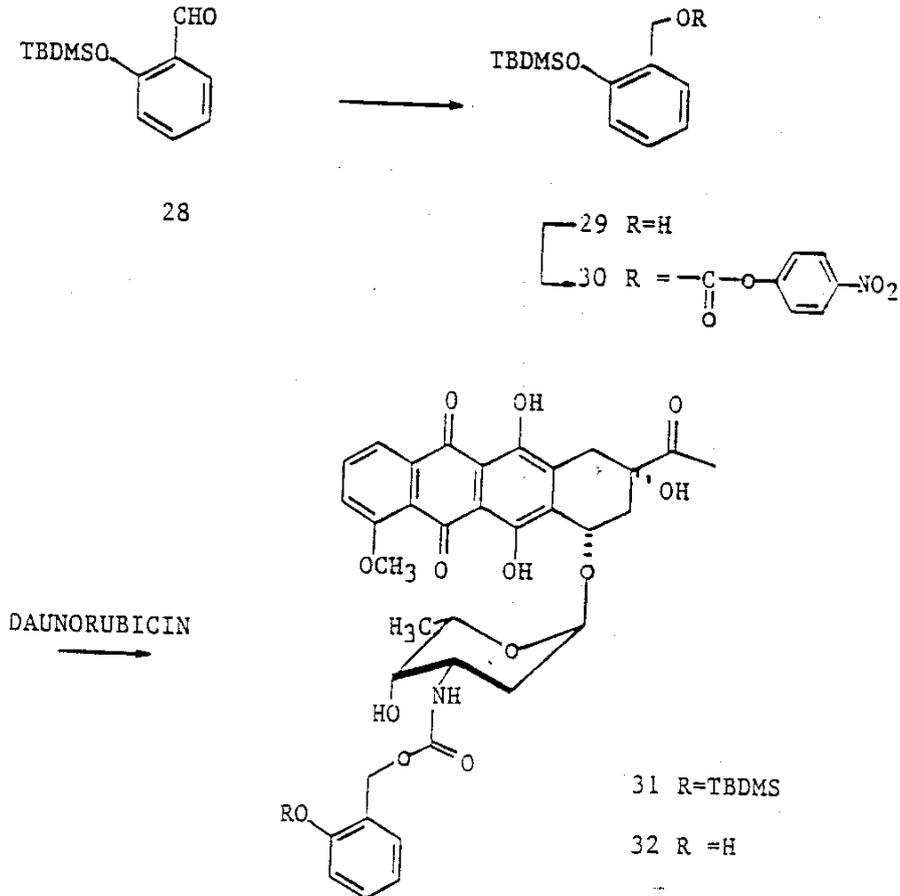
(c) 브롬화된 유도체의 술폴리시스, 그리고

(d) 히드록실 그룹을 히드록시숙신이미달 또는 파라니트로페녹시카르보닐 유도체와의 활성화
상기 방법의 다른 실시형태에 따르면 식A의 화합물은 다음식A₂의 실릴화된 유도체이다.

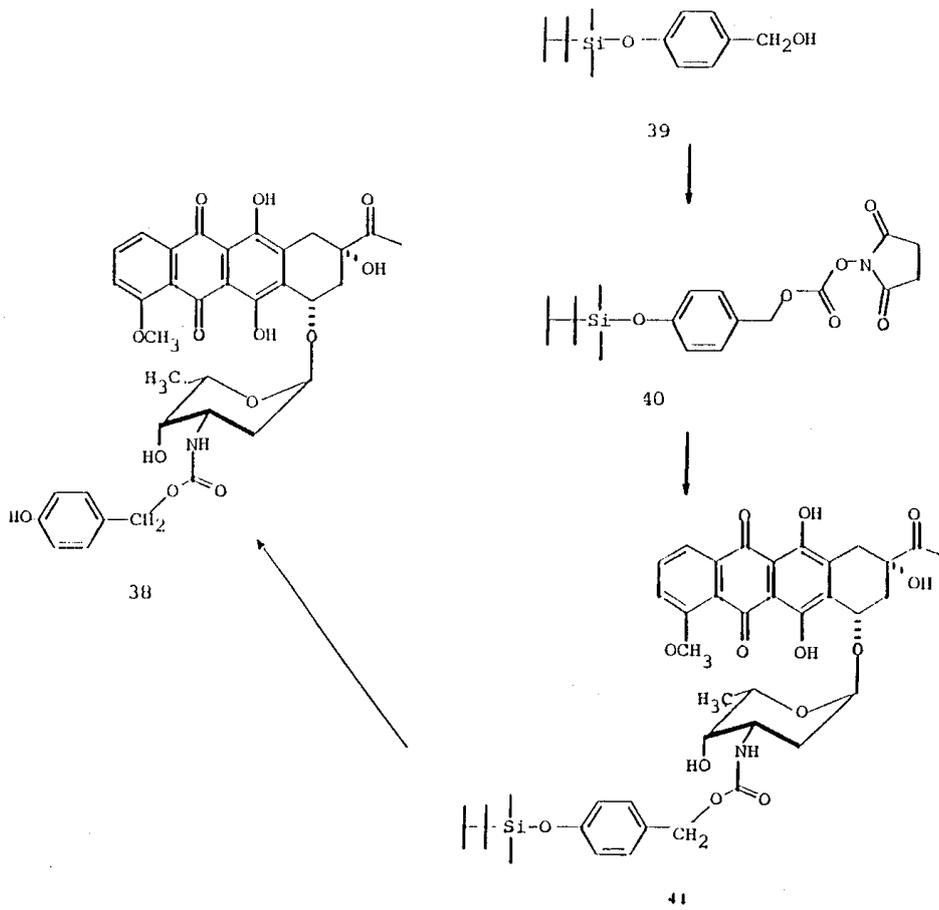


여기서 R' 는 상술한 바와 같으며, Z는 0-디메틸텍실실릴 그룹 또는 0-터어트-부틸디메틸실릴 그룹이고, 이 유도체는 식B의 안트라사이클린과의 커플링 및 적당한 당과 축합한 후에 다음 구조식 V 및 VII에 따라 상술한 식 I의 안트라사이클린 프로드러그를 생성하며, 이것이 실릴화된 유도체를 적당한 당과 축합하기 전에 실릴화된 유도체를 얻는 방법이다.

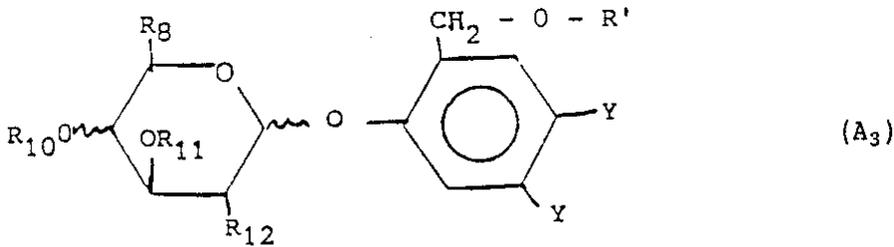
[구조식 V]



[구조식 V II]

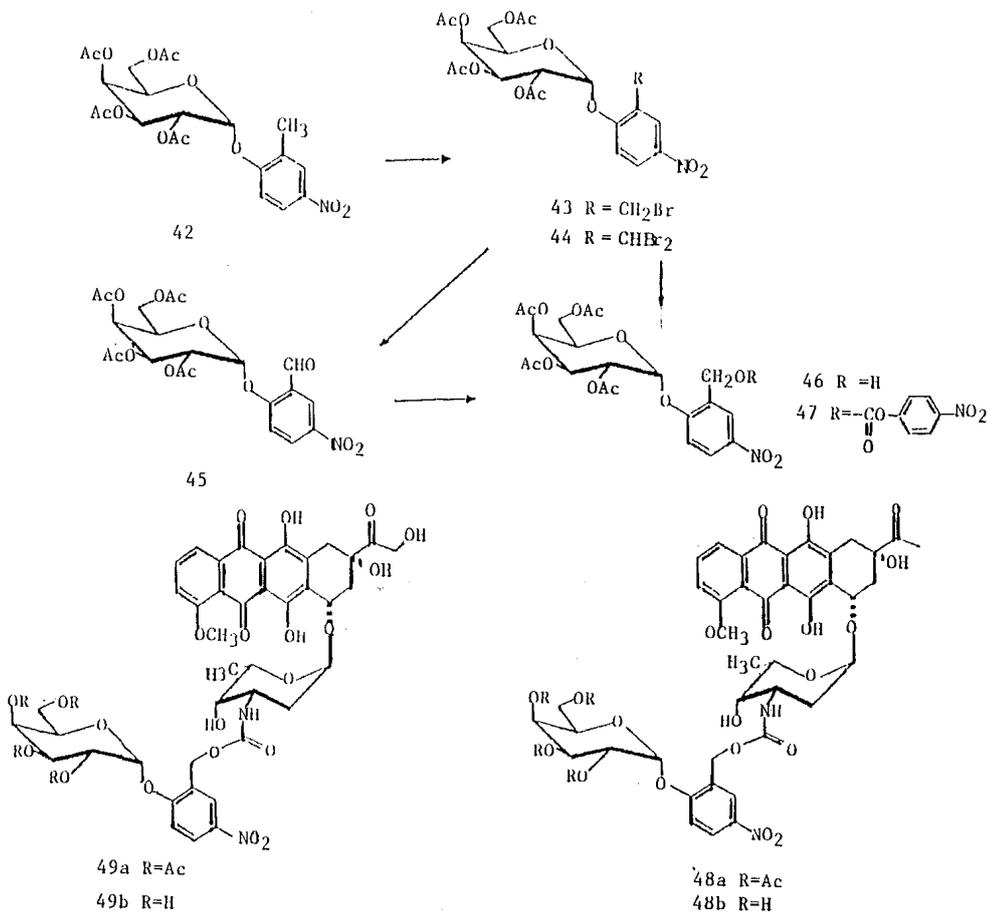


본 발명에 따른 방법을 실시하기 위한 또 다른 형태에 따르면 식A의 화합물은 다음식A3의 글리코실화된 오르토히드록시벤질 유도체이며,

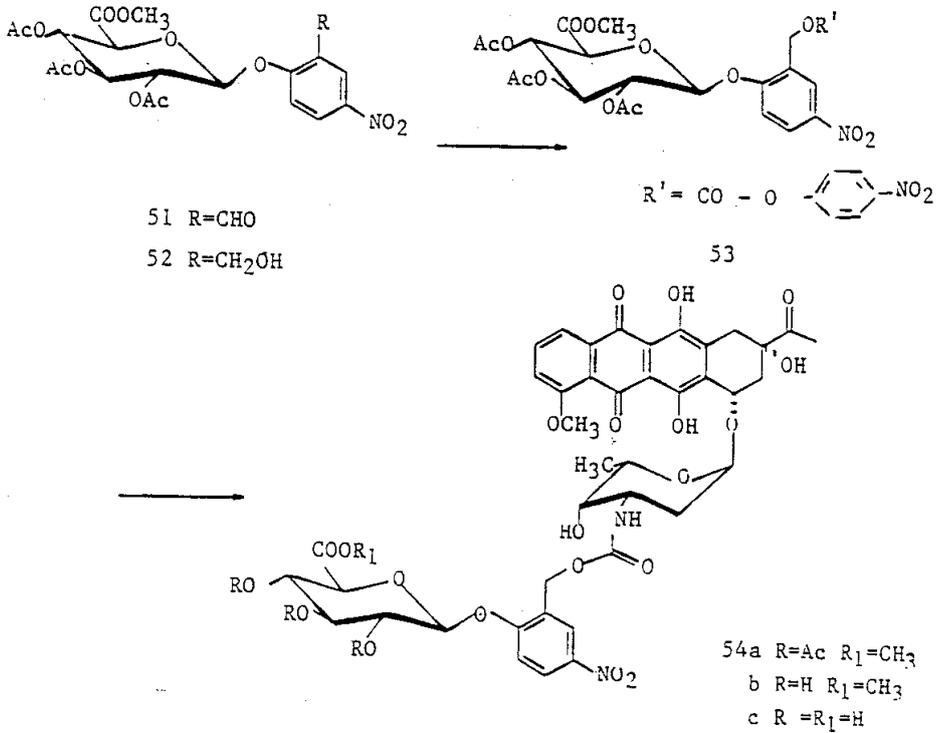


여기에서 R₈, R₁₀, R₁₁, R₁₂ 및 R' 는 상술한 바와 같고, Y는 파라 위치에서 NO₂ 그룹 또는 할로겐원자이고 메타 위치에서 수소원자 또는 메톡시 그룹이며, 이 유도체는 식B의 안트라사이클린과 커플링한 뒤에 다음 구조식 VIII, IX, X II 및 X III에 따라 벤질 CH₂가 글리코실 산소에 대하여 오르토 위치에 있는 상술한 식 I 의 안트라사이클린 프로드러그를 생성한다.

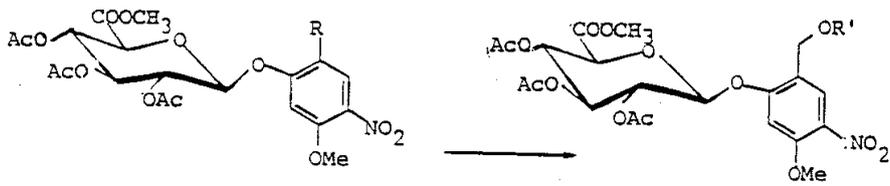
[구조식 V III]



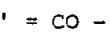
[구조식 IX]

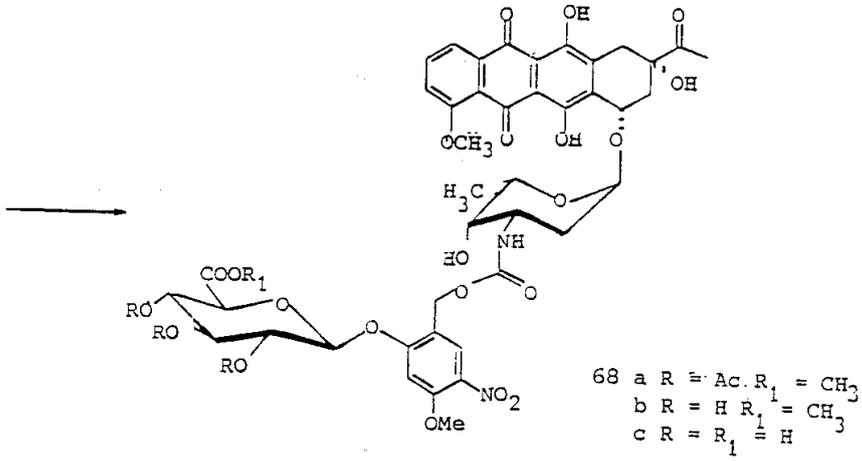


[구조식 X III]



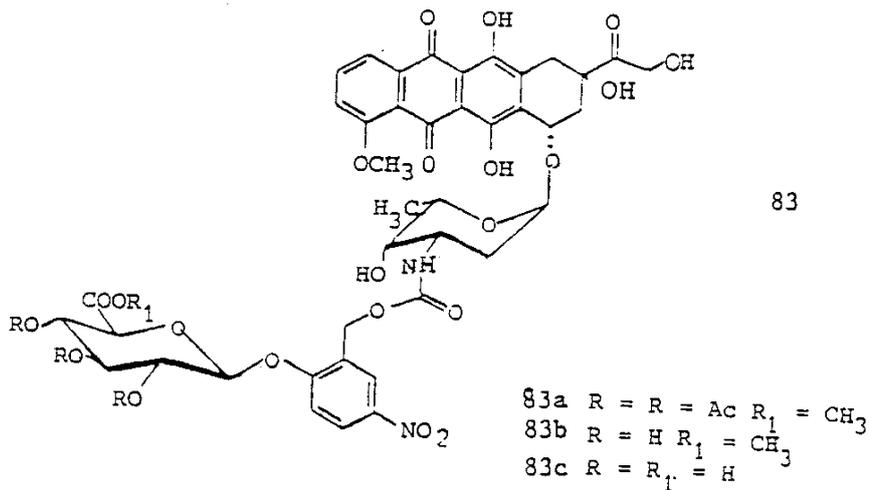
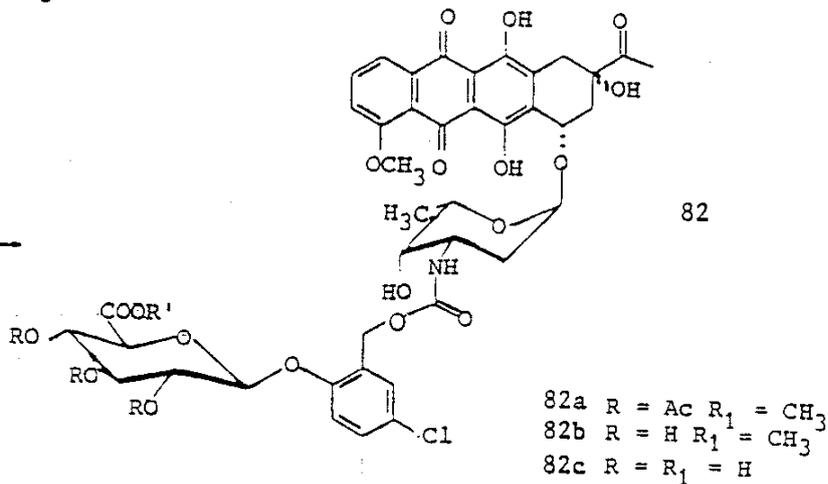
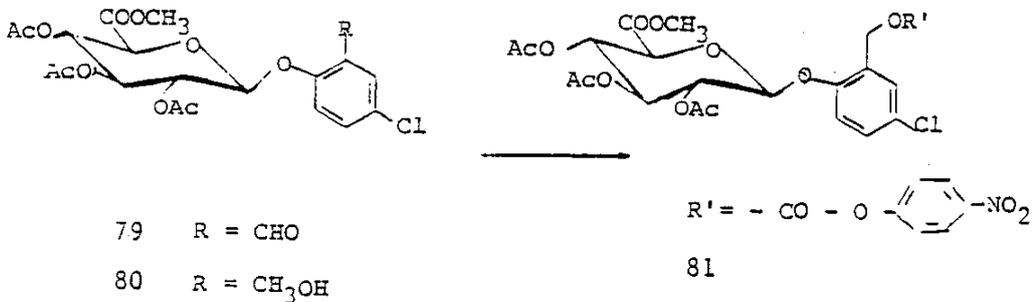
65 R=CHO
66 R=CH₂OH

67
R' = CO - O -  - NO₂



68 a R = Ac, R₁ = CH₃
b R = H, R₁ = CH₃
c R = R₁ = H

[구조식 X IIII]



본 발명은 또한 동시에 또는 별도로 세포정지요법에 사용하거나 전 기간에 걸쳐 확산시키는 본 발명에 따른 안트라사이클린 프로드러그와 식 II의 효소/중양-특이 항체 배합체를

Ab-Sp-E

(II)

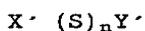
포함한 생성물에 관한 것이고,

여기서

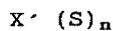
Ab는 중양과 결합된 항원에 대하여 특이한 항체 또는 그 단편 중 하나이거나 EGF(표피성장인자), α-TGF(α 변형성장인자), PDGF(혈소판유도성장인자), IGF 1+II(인슐린 성장인자 1+II) 또는 FGF a+b(섬유아 세포성장인자 a+b)와 같은 중양에 축적되는 경향이 있는 생체분자이며,

E는 면역성이 없거나 아주 낮은 면역성을 갖는 글리코시다제, 바람직하게는 α-또는 β-글루코시다제, α-가락토시다제, α- 또는 β-만노시다제, α-푸코시다제, N-아세틸-α-가락토사미니다제, N-아세틸-β-및 N-아세틸-α-글루코사미니다제 또는 β-글루쿠로니다제와 같은 포유류 글리코시다제이고,

Sp(아암)은 다음식 III 또는 IV의 황화물 또는 이황산염이거나 폴리펩티드 아암이고,



(III)



(IV)

이 때 X' 또는 Y' 는 R₁₃이 -CH₂-CH₂, 1,4-사이클로헥실리덴, 1,3- 또는 1,4-페닐렌 또는 메톡시카르보닐- 또는 클로로-1,4-페닐렌 그룹인 경우에 -CO-R₁₃-(N-숙신이미도)- 또는 -C(=R₁₄)-CH₂-CH₂-이고, R₁₄는 산소원

자 또는 NH그룹이며,

또 Y' 는 R₁₄가 상술한 바와 같을 때 -C(=R₁₄)-CH₂-CH₂이고, n은 1 또는 2이다.

본 발명에 따르면 안트라사이클린 프로드러그와 효소/항체 배합체는 최소한 하나의 약리학적으로 허용되는 부형제와 결합될 수 있다.

이러한 효소/항체 배합체는 베링 명의의 독일특허출원 제 3935016.9호에 상세하게 기술되어 있다.

효소와 항체, 항체 단편 또는 생체분자 사이의 커플링은 문헌(A.H. BLAIR and T.I. GHOSE, Immunology Methods, 1983, 59, 129-143; T.I. GHOSE et al., Methods in Enzymol., 1983, 19, 280-333)에 기술된 방법에 의해 이루어진다.

이것은 숙신이미딜 N-말레이미도-알킬리덴-, -사이클로알킬리덴- 또는 -아릴렌-1-카복실레이트를 이용하여 아미노 그룹을 거쳐 효소의 초기 기능화를 포함하고, 말레이미도 그룹의 이중결합은 기능화된 항체, 항체 단편 또는 생체분자의 HS그룹과 반응하여 티오에테르 그룹을 생성한다.

항체/효소 배합체는 유럽특허출원 제 141 079호에 기술된 모노클로날 항체, 바람직하게는 항체 431/26, 250/183, 704/152 및 494/32를 이용하여 제조될 수 있다.

종양과 결합된 항원을 위한 이러한 항체의 특이성은 면역성광계수법 및 면역화학방법에 의해 동물 및 인간에게서 이미 입증되었다.

종양-특이 효소 배합체를 제조하기 위해서는 문헌에 나타난 과정에 의해 정제되는 동일 소오스로부터 얻어진 하기의 효소로써 가능하다:

- 사람의 간으로부터 α -갈락토시다제, DEAN, K.G. and SWEELEY, C.C. (1979), J. Boil. Chem., 254, 994-1000;
- 사람의 간으로부터 β -글루쿠로니다제, HO, K.J. (1985), Biochim. Biophys. Acta, 827, 197-206;
- 사람의 간으로부터 α -L-푸코시다제, DAWSON, G., TSAY, G. (1977), Arch. Biochem. Biophys., 184, 12-23;
- 사람의 간으로부터 α -만노시다제, GRABOWSKI, G.A., IKONNE, J.U., DESNICK, R.J.(1980), Enzyme, 25, 13-25;
- 사람의 태반으로부터 β -만노시다제, NOESKE, C., MERSMANN, G. (1983), Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem., 364, 1645-1651;
- 사람의 위장점막으로부터 α -글루코시다제, ASP, N.G., GUDMAND-HOEYER, E., CHRISTIANSEN, P.M., DAHLQUIST, A. (1974), Scand. J. Clin. Lab. Invest., 33, 239-245;
- 사람의 간으로부터 β -글루코시다제, DANIELS, L.B., COYLE, P.J., CHIA, Y.B., GLEW, R.H. (1981), J. Biol. Chem., 256, 13004-13013;
- 사람의 태반으로부터 β -글루코세레브로시다제, FURBISH, F.S., BLAIR, H.E., SHILOACH, J., PENTCHEU, P.G., BRADY, R.O. (1977), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74, 3560-3563;
- 사람의 태반으로부터 α -N-아세틸글루코사미니다제, ROEHRBORN, W., VON FIGURA, K. (1978), Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem., 359, 1353-1362;
- 사람의 양막으로부터 β -N-아세틸글루코사미니다제, ORLACCHIO, A., EMILIANI, C., DI RENZO, G.C., COSMI, E.V. (1986), Clin. Chim. Acta, 159, 279-289;
- SALVAYRE R., NEGRE, A., MARET, A., DOUSTE-BLAZY, L. (1984), Pathol. Biol. (PARIS), 32, 269-284에 따른 α -N-아세틸갈락토사미니다제.

효소/종양-특히 항체 배합체의 당분해작용활성은 최적 pH에서 p-니트로페닐 글리코사이드와 비교하여 결정하였다.

효소/항체 배합체 및 프로드러그의 연속 및 결합사용의 효능을 테스트하기 위하여 배합체를 이식조직한 마우스에게 투여하고 나서 플라즈마 효소레벨을 사실상 영으로 한 후에 변형된 안트라사이클린(프로드러그)을 투여하여 종양생장이 멈추었는가 그리고 종양의 퇴화가 일어나는가를 관찰한다.

효소의 작용으로 생체내에서 가수분해하여 프로드러그를 생성하는 프로드러그 7, 14, 48b, 49b, 60 및 75b와 아세테이트 6, 13, 48a, 49a, 59 및 75a는 α -갈락토시드이고, 프로드러그 22, 27c, 54c, 64c, 70c, 78b 및 83c는 β -글루쿠로니다이드이고, 프로드러그 37과 그 아세테이트 36은 β -글루코시드이다. 이러한 프로드러그는 상술한 적당한 배합체의 존재하에 분열되어 다우노루비신 또는 독소루비신을 생성한다.

예기치 않게도 세 구획의 프로드러그와 효소가 사람의 비순환효소인 배합체를 결합하는 본 발명에 따른 조성물은 종양부위에서 면역학적인 내성문제와 작용특이성 문제를 모두 해결할 수 있고 상술한 바와 같이 효소분열하는 동안 입체 및 전자방해를 피할 수 있게 해준다.

또한 본 발명에 따른 세 구획의 프로드러그는 활성화된 대식세포, 과립구, 전구 또는 사람의 종양세포에 의해 분열될 수 있다.

사실상 이러한 활성화된 세포는 가수분해에 의해 글루쿠로닐/자기 희생 아암/의약 화합물을 효과적으로 분열시킬 수 있는 β -글루쿠로니다제를 방출한다.

따라서 이와 같은 프로드러그는 활성화된 대식세포, 과립구, 전구 또는 사람의 종양세포를 포함한 질병의 치료에 의약으로 직접 사용될 수 있다.

상술한 것과는 별개로 본 발명은 또한 다음의 실시예로부터 명백히 알 수 있는 바와 같이 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법도 제공한다.

그러나 이러한 실시예는 어디까지나 본 발명을 실시하기 위한 하나의 예시에 불과한 것이며, 결코 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[실시예 1]

N-(4-히드록시벤질옥시카르보닐)-다우노루비신 α -D-갈락토피라노시드(7)

구조식 I 에 따라 펜타-O-아세틸-D-갈락토피라노즈와 파라크레졸의 커플링을 AcOH/Ac₂O 혼합물내 ZnCl₂ 또는 ZnCl₂의 존재하에서 용융으로 실시한다.

여기서 얻은 화합물 (1)의 벤질브롬화를 N-브로모숙신이미드(NBS) 및 광화학작용의 존재하에 실시하여 화합물2만을 생성하거나 NBS와 과산화벤조일의 존재하에 실시하여 화합물2를 주로, 그리고 소량의 알데히드 유도체3를 생성한다.

유도체2로부터 브롬의 변위를 아센톤 또는 (Bu₃Sn)₂O가 있거나 없는 에테르/아세톤의 존재하에 실시하여 유도체4를 생성하는 한편, 또 알데히드 유도체3를 붕화수소나트륨으로 환원하여 더 많은 양의 화합물4를 생성한다.

유도체4에서 애그룹의 활성화는 N-숙신이미딜 클로로포르메이트 또는 디숙신이미딜 카르보네이트(DSC)를 이용하여 이루어진다.

다음 단계에서 유도체5와 다우노루비신의 커플링은 Et₃N의 존재하에 실시되며 N-히드록시벤질카르보닐 유도체6은 트랜스에스테르화에 의해 탈보호되어 원하는 유도체7를 생성한다.

1) 4-메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(1)

- 제조:

방법 I : 헬페리히(HELPERICH)의 방법에 따라 p-크레졸 8.9g, 펜타-O-아세틸-D-갈락토피라노즈 8.9g과 ZnCl₂ 0.56g을 혼합하고 160°C로 가열하여 이 온도에서 30분동안 둔다. 60°C로 냉각한 후 반응매질을 CH₂Cl₂ 400ml에 넣고 물 400ml로 두번 세척한 후 수성상이 실제 무색이 될 때까지 수산화나트륨 용액 ($\approx 1N$)으로 세척한다. 마지막으로 유기상을 물 400ml로 두번 세척하고 무수황산나트륨에서 건조하고 나서 물중탕(온도: 35-40°C)에서 증발건조시키면 7.08g의 잔류물(수율 70%)을 얻는다. 60H 실리카 칼럼(용매: 헥산/초산 에틸:90/10 v/v)에서 크로마토그래피하면 2.9g의 화합물1(수율 29%)과 1.17g의 β 아노머(수율 12%)를 얻는다.

방법 II: 펜타-O-아세틸-D-갈락토피라노즈 11g, p-크레졸 11g과 ZnCl₂ 2.4g을 초산과 초산무수물(95/5 v/v)의 혼합물 8ml에 용해하여 120°C로 가열하고 2시간동안 환류시킨다.

감압하에 용매를 증발시킨 후 잔류물을 CH₂Cl₂ 120ml에 넣는다. 유기용액을 무수황산나트륨에서 건조하기 전에 물로 세척하고 다음 수산화나트륨용액($\approx 1N$)으로 세척하고 최종적으로 물로 세척하여 감압하에 증발 건조시키면 잔류물 7g(수율 64%)을 얻는다. 60H 실리카 칼럼(용매:헥산/초산 에틸:70/30 v/v)에서 정제된 후에 생성물1이 13%의 수율로 얻어지고 β 아노머가 6.5%의 수율로 얻어진다.

- 화합물1: C₂₁H₂₆O₁₀. M = 438. M.p. = 163-165°C. [α]_D²⁰ = +164° (c 1,

CHCl₃). ¹H NMR(270MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.90(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.08(s, 3H),

2.19(s, 3H), 2.28(s, 3H), 4.00(dd, 1H, J = 12, J' = 7Hz), 4.09(dd, 1H, J = 12, J'

' = 6Hz), 4.40(ddd, 1H, J = 7, J' = 5, J'' = 1Hz), 5.27(dd, 1H, J = 10, J' =

4Hz), 5.54(dd, 1H, J = 4, J' = 4, J'' = 1Hz), 5.57(dd, 1H, J = 10, J' = 4Hz),

5.73(d, 1H, J = 4Hz), 6.90(d, 2H, J = 8Hz), 7.10(d, 2H, J = 8Hz). MS (DIC/NH₃):

m/z: 456(M+NH₄)⁺, 331.

2) 4-브로모메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(2)

- 제조:

1) 광화학 활성으로:

N-브로모숙신이미드 1.02g을 2.5g의 생성물1을 사염화탄소 100ml에 용해한 용액에 첨가하고 혼합물을 80°C에서 광(1000W)으로 조사하면서 15분동안 환류시킨다. 냉각한 후에 반응매질을 여과하여 침전된 숙신이미드를 제거하고, 여과물을 감압하에 증발시키면 건조한 잔류물 3.23g을 얻는다. 60H 실리카 칼럼(용매:헥산/초산 에틸:70/30 v/v)에서 정제하면 2의 2.45g이 분리된다(수율 83%).

2) 과산화벤조일 활성으로:

N-브로모숙신이미드 0.8g과 과산화벤조일 0.08g을 사염화탄소 40ml내 생성물1의 1g을 용해한 용액에 첨가하고 반응매질을 3시간동안 환류시킨다. 냉각한 후에 반응매질을 여과하여 침전된 숙신이미드를 제거하고, 여과물을 건조증발시키면 생성물 1.64g을 얻는다. 플래시 크로마토그래피(용매:헥산/초산 에틸:80/20 v/v)하면 모노브롬화 유도체2와 해당 디브롬화 유도체의 혼합물을 1.74g 얻으며, 0.08g의 순수한 화합물3을 분리시킬 수 있다.

- 화합물2 : $C_{21}H_{25}O_{10}Br$. M = 517. M.p. = 187°C (CCl_4). $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$

(c 1, $CHCl_3$). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.94 (s, 3H), 2.03 (s, 3H),

2.07 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.06 (dd, 1H, J = 12, J' = 7 Hz), 4.12

(dd, 1H, J = 12, J' = 6 Hz), 4.32 (ddd, 1H, J = 7, J' = 6, J'' = 1 Hz), 4.49 (s,

2 H), 5.29 (dd, 1H, J = 10, J' = 4 Hz), 5.55 (dd, 1H, J = 4, J' = 1 Hz), 5.60

(dd, 1H, J = 10, J' = 4 Hz), 5.78 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.02 (d, 2H, J = 8 Hz),

7.33 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DIC/ NH_3): m/z: 536 ($M+NH_4^+$), 534 ($M+NH_4^+$), 456,

331.

3) 4-포르밀페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(3)

$C_{21}H_{24}O_{11}$. M = 452. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.91 (s, 3H), 2.03

(s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 4.28 (ddd, 1H, J = 7, J' = 6

J'' = 1 Hz), 5.30 (dd, 1H, J = 10, J' = 4 Hz), 5.52 (m, 2H), 5.88 (d, 1H, J = 4

Hz), 7.17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.83 (d, 2H, J = 8 Hz), 9.89 (s, 1H). MS

(DIC/ NH_3): m/z: 470 ($M+NH_4^+$), 331.

4) 4-히드록시메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(4)

- 제조:

1.89g의 화합물2를 아세톤 80ml에 용해한 용액을 같은 양의 0.1N 질산은 수용액과 혼합한다. 혼합물을 25°C에서 2시간동안 교반시키고 나서 아세톤을 감압하에 증발제거시키며, 잔류수성상을 CH_2Cl_2 로 추출하고 추출물을 물로 세척하고 나서 무수황산 나트륨에서 건조시키고 여과하여 감압하에 증발건조시킨다. 이렇게 하여 얻은 건조한 잔류물(1.52g)을 실리카 칼럼(용매:헥산/초산 에틸:60/40 v/v)에서 플래시 크로마토그래피로 정제한다. 생성물4(0.94g)가 수율 56%로 얻어진다.

$C_{21}H_{26}O_{11}$. M = 454. M.p. = 153°C (CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} = +144.5^\circ$ (c 1,

$CHCl_3$). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.73 (1H, exch. D_2O), 1.96 (s, 3H),

2.03 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.07 (dd, 1H, J = 12, J' = 7 Hz), 4.09

(dd, 1H, J = 12, J' = 6 Hz), 4.35 (ddd, 1H, J = 7, J' = 6, J'' = 1 Hz), 4.64 (s,

2H), 5.28 (dd, 1H, J = 10, J' = 4 Hz), 5.51 (dd, 1H, J = 4, J' = 1 Hz), 5.54

(dd, 1H, J = 10, J' = 4 Hz), 5.60 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 8 Hz). MS

(DIC/ NH_3): m/z: 472 ($M+NH_4^+$), 331.

5) 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 4-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노실)벤질카르보네이트(5)

화합물4를 숙신이미딜 클로로포르메이트와 커플링하여 숙신이미도카르보네이트로 전환한다.

a) 숙신이미딜 클로로포르메이트의 제조:

N-히드록시숙신이미드 2g을 에탄올 11ml에 용해한 용액을 수산화칼륨 1g을 에탄올 30ml에 용해한 용액과 혼합한다. 생성물을 여과제거하고 에테르로 세척하여 진공하에서 40°C에서 밤새 건조시키면 히드록시숙신이미드의 칼륨염 2.40g을 얻는다(수율 94%).

N-히드록시숙신이미드의 칼륨염 200mg을 5°C에서 톨루엔내 COCl_2 20% 용액 3ml에 교반하면서 첨가한다. 2 시간동안 교반한 후에 생성된 염화칼륨을 여과제거한 후 여과물을 감압하에서 증발건조시킨다. 잔류물을 에테르에 용해하고 디숙신이미딜 카르보네이트로 된 백색 고체를 침전시켜 여과제거한다. 여과물을 감압하에 증발건조시키면 숙신이미딜 클로로포르메이트 150ml을 얻는다(수율 54%).

b) 숙신이미도카르보네이트의 제조:

150mg의 화합물4를 숙신이미딜 클로로포르메이트 117mg과 초산 에틸 8ml내 피리딘 0.05ml에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 48시간동안 교반하고 여과하여 여과물을 감압하에서 증발시키면 189mg의 화합물5를 얻는다(수율 96%): $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_{15}\text{N}$. $M = 595$.

Lac. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +142^\circ$ (c 0.3, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3): δ ppm: 1.90

(s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.83 (s, 4H), 4.07 (dd, 1H, J

= 12, $J' = 7$ Hz), 4.11 (dd, 1H, J = 12, $J' = 6$ Hz), 4.30 (ddd, 1H, J = 7, $J' =$

6, $J'' = 1$ Hz), 5.26 (s, 2H), 5.29 (dd, 1H, J = 10, $J' = 4$ Hz), 5.51 (dd, 1H, J =

4, $J' = 1$ Hz), 5.55 (dd, 1H, J = 10, $J' = 4$ Hz), 5.77 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.07

(d, 2H, J = 8 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DIC/ NH_3): m/z: 613 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺,

437, 348, 331.

6) N-[4-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노실)-벤질옥시카르보닐]다우노루비신(6)

- 제조:

다우노루비신 20mg을 디메틸포름아미드 0.8ml에 용해한다. 이 용액에 23mg의 생성물5와 트리에틸아민 한 방울을 첨가하고, 실온에서 10분동안 아르곤하에서 교반한다.

반응매질을 초산 에틸에 넣고 나서 NaCl 포화용액으로 추출한다.

유기상을 무수황산나트륨에서 건조하고 여과하여 감압하에 증발건조시킨다. 얻어진 건조한 잔류물 50mg을 60Å 실리카 칼럼(용매:아세톤/사이클로헥산:45/55 v/v)에서 정제하면 13mg의 원하는 생성물6을 얻는다(수율 32%).

- 화합물6: $C_{49}H_{53}NO_{22}$. $M = 1007$. Amorphous. $[\alpha]_D^{20} = +278^\circ$ (c 0.7, $CHCl_3$). 1H NMR (270 MHz, DMSO): δ ppm: 1.08 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1.40-2.20 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.66 (ddt, 1H, $J = 12$, $J' = 8$, $J'' = 4$ Hz), 3.93-4.00 (m, 5H), 4.13 (dd, 1H, $J = 7$, $J' = 4$ Hz), 4.30 (ddd, $J = 7$, $J' = 6$, $J'' = 1$ Hz), 4.70 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 4.88 (m, 3H), 5.10 (dd, 1H, $J = 10$, $J' = 4$ Hz), 5.17 (m, 1H), 5.37 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.74 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.64 (m, 1H), 7.88 (m, 2H). MS (DIC/ NH_3): m/z: 1025 ($M+NH_4$)⁺, 376.

7) N-[4-(α -D-갈락토피라노실)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(7)

- 제조:

9mg의 생성물6을 0.1N 나트륨 메탄올레이트 1ml에 용해한 용액을 교반하고 0°C에서 15분동안 둔다. 매질을 앰버라이트(Amberlite) IRC 120H+ 수지를 첨가하여 중화하고 나서 여과한다. 여과물을 감압하에서 증발건조시키면 6.7mg의 순수한 화합물7을 얻는다(수율 89%).

- 화합물7: $C_{41}H_{45}NO_{18}$. $M = 839$. Amorphous. $[\alpha]_D^{20} = +243^\circ$ (c 0.01, MeOH), 1H NMR (270 MHz, CD_3OD): δ ppm: 1.34 (d, 3H), 1.50-4.00 (m, 11H), 4.50-5.50 (m, 9H), 7.06 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.23 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.30-7.60 (m, 3H). MS (DIC/ NH_3): m/z: 571, 554, 459, 383, 286, 164.

[실시에 2]

N-[2-(α -D-갈락토피라노실)-벤질옥시카르보닐]다우노루비신(14)

구조식 11에 따라 출발물질로 글리코시드8을 사용하고 실시에1에 기술된 것과 같은 반응과정, 다시 말해 (i)벤질브롬화, (ii)브롬화된 유도체의 솔볼리시스, (iii)OH 그룹을 숙신이미딜로 활성화, 그리고 (iv)생성물12를 다우노루비신과의 커플링 및 당잔류물에서 OH그룹의 탈보호를 이용하므로써 원하는 생성물14가 얻어진다.

1) 2-브로모메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(9)

- 제조:

NBS/ CCl_4 를 이용하므로써 2-메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드8(P.M. DEY, Chemistry and Industry (London), 39, 1637, 1967 참조)로부터 얻어진다(수율 80%).

- 화합물9: $C_{21}H_{25}BrO_{10}$. $M = 517$. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.96 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.14 (m, 2H), 4.40 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 4.60 (ABq, 2H, $J = 9$ Hz), 5.38 (dd, 1H, $J = 11$ and 4 Hz), 5.50-5.75 (m, 2H), 5.85 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.00-7.40 (m, 4H).

2) 2-히드록시메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(11)

- 제조:

a) $AgNO_3$ 를 이용하여 생성물9로부터 (수율 21%)

b) NaBH₄/THF/MeOH를 이용하여 생성물10으로부터 (수율 80%)

- 화합물11: C₂₁H₂₆O₁₁. M = 454. M.p. = 96°C. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃):

δ ppm: 1.98 (s, 3H), 2.03(s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.15 (m, 2H),
4.43 (t, 1H, J = 6 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 4.89 (d, 1H, J = 12.5 Hz),
5.03-5.60 (m, 3H), 5.72 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.00-7.40 (m, 4H).

3) 2-포르밀페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸-α-D-갈락토피라노시드(10)

- 제조:

브롬화에 의해 그리고 AgNO₃를 이용하여 생성물8로부터 (수율 52%)

- 화합물10: C₂₁H₂₄NO₁₁. M = 452. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.00

(s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.43 (t, 1H, J
= 6 Hz) 5.38 (d, 1H, J = 11 Hz), 5.40-5.60 (m, 2H), 5.84 (d, 1H), J = 4 Hz),
7.19 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8 Hz), 10.56

(d, 1H).

4) 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(2,3,4,5-테트라-O-아세틸-α-D-갈락토피라노실)벤질카르보네이트(12)

- 제조:

숙신이미딜 클로로포르메이트를 이용하여 생성물11로부터 (생성물6 제조참조. 수율 72%)

- 화합물12: C₂₆H₂₉NO₁₅. M = 595. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.98

(s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.87 (bs, 4H), 4.15 (m, 2H),
4.43 (t, 1H, J = 6 Hz) 5.16 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.33 (dd, 1H, J = 12 and 4 Hz).
5.40-5.90 (m, 5H), 7.10 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.20-7.50 (m, 3H).

5) N-[2-(2,3,4,6-테트라-O-α-D-갈락토피라노실)-벤질옥시카르보닐]다우노루비신(13)

- 제조:

생성물6에 대하여 기술된 방법에 따라 생성물12와 다우노루비신으로부터 (수율 85%)

- 화합물13: M.p. = 130°C. [α]_D²⁰ = +216° (c 0.25, CHCl₃). C₄₉H₅₃NO₂₂.

M = 1007. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.87 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.08
(s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). 2.94 (d, 1H, J = 18 Hz), 3.23 (d, 1H, J =
18 Hz), 3.66 (s, 1H), 3.70-4.20 (m, 6H), 4.08 (s, 3H), 5.10 (ABq, 2H, J = 9 Hz),
5.20-5.70 (m, 7H), 5.85 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.00-7.50 (m, 4H), 7.78 (t, 1H, J = 8
Hz), 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 13.28 (s, 1H), 13.98 (s, 1H).

6) N-[2-(α-D-갈락토피라노실)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(14)

- 제조:

MeONa(촉매)/MeOH를 이용하여 화합물13으로부터 (화합물7의 제조방법 참조, 수율 83%)

C₄₁H₄₅NO₁₈. M = 839. M.p. = 130°C

[실시에 3]

N-(4-히드록시벤질옥시카르보닐)-다우노루비신 β-D-글루쿠로니드(22)

구조식 III에 따라 촉매로 TMSOTf의 존재하에 메틸 퍼-O-아세틸-D-글루쿠로네이트와 파라크레졸의 커플링을 CH₂Cl₂용액에서 실시한다.

BaO의 존재하에서 MeOH에 혼합하므로써 이루어지는 카르보메톡시 그룹의 추가적인 탈보호를 제외하고는 실시예1과 2에 설명된 것과 같은 방법에 의해 유도체22가 제조된다.

1) 메틸 (4-브로모메틸페닐 2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트(16)

이 화합물은 G.N. BOLLENBACK, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3310-3315에 의해 기술된 바와 같이 얻어지는 메틸(4-메틸-페닐 2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트로부터 화합물2에 나타난 방법(실시예1 참조)에 의해 얻어진다 (수율 79%)

$C_{20}H_{23}O_{10}Br$. M = 503. M.p. = 144-146°C (ethanol). $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$ (c 0.85,

CHCl₃). IR (CDCl₃): 1758cm⁻¹ (CO). ¹H NMR (90 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.00 (s,

9H), 3.66 (s, 3H), 4.16 (n, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.03-5.36 (m, 4H), 6.89-7.33 (AB,

4H). MS (DIC/NH₃): m/z: 521 (M+NH₄)⁺.

2) 메틸(4-히드록시메틸페닐 2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트(18) 및 메틸(4-포르밀페닐 2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트(17)

이 화합물들은 화합물4를 얻기 위한 상술한 방법(실시예1)에 의해 화합물 16(1.2g, 2.3mol)으로부터 얻어진다. 용리제로 헥산/초산 에틸 혼합물(2:1 v/v)을 이용하여 실리카겔에서 잔류물을 크로마토그래피하면 일부 출발물질 16(100mg), 물질 18(650mg, 38%) 그리고 물질 17(200mg, 12%)을 분리해 낼 수 있게 된다.

- 화합물18: $C_{20}H_{24}O_{11}$. M = 440. M.p. = 134-136°C. $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c

0.55, CHCl₃). IR (KBr): 3556 cm⁻¹ (OH). ¹H NMR (90 MHz, CDCl₃): δ ppm:

1.96 (s, 9H), 3.63 (s, 3H), 3.96-4.20 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.96-5.33 (m, 4H).

7.20 and 6.86 (AB, 4H). MS (DIC/NH₃): m/z: 458 (M+NH₄)⁺.

- 화합물17: $C_{20}H_{22}O_{11}$. M = 438. M.p. = 170-172°C. $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$ (c

0.95, CHCl₃). IR (CDCl₃): 1758 cm⁻¹ (C=O, ester), 1698 cm⁻¹ (C=O, PhCHO). ¹H

NMR (90 MHz, CDCl₃): δ ppm: 2.12 (s, 9H), 3.72 (s, 3H), 4.21-4.39 (m, 1H),

5.30-5.56 (m, 4H). 7.07-8.03 (dd, 4H), 9.91 (s, 1H). MS (DIC/NH₃): m/z: 456

(M+NH₄)⁺.

3) 2.5-디옥시피롤리딘-1-일 4-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)벤질 카르보네이트(19)

- 제조:

생성물 18(170mg, 0.39mmol)과 트리에틸아민(54 μl, 0.39mmol)을 무수염화메틸렌(4ml)에 용해한 용액을 아르곤하에서 DSC(197mg, 0.77mmol)를 아세토니트릴 8ml에 용해한 용액에 방울로 첨가한다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후에 매질을 여과하고 여과물을 건조농축시킨다. 생성물 19가 무색 시럽의 형태로 얻어진다 (117mg, 52%).

- 화합물19: $C_{25}H_{27}O_{15}$. $M = 581$. $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$ (c 0.85, $CHCl_3$). IR

($CDCl_3$): 1747 cm^{-1} (C=O). $^1H\text{ NMR}$ (90 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.08 (s, 9H), 2.82

(s, 4H), 3.73 (s, 3H), 4.24 (d, 1H, $J = 9$), 5.13-5.44 (m, 6H), 6.96-7.44 (m,

4H). MS (DIC/ NH_3): m/z: 599 ($M+NH_4$)⁺.

4) N-[4-(메틸(2, 3, 4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)벤질옥시카르보닐]다우노루비신 (20)

- 제조:

생성물6과 13을 제조하게 위해 표시된 방법에 의해 (수율 70%)(실시예1 및 2 참조)

- 화합물20: 무정형 생성물. $C_{48}H_{51}O_{22}$. $M = 993$. $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ (c 0.06, $CHCl_3$). $^1H\text{ NMR}$ (250 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.32 (d, 3H, $J = 6\text{ Hz}$), 1.74 (s, 1H), 1.77 and 1.95 (AB, 2H, $J = 5$, $J' = 12$), 2.07 (3s, 9H), 2.12-2.38 (AB, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.97 and 3.26 (AB, 1H, $J = 20$), 3.70 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.92 (broad s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.14 (d, 1H, $J = 7$), 5.68 (dd, $J = 3$, $J' = 7$, 1H), 5.53 (d, 1H, $J = 3.5$), 6.98 and 7.28 (AB, 4H, $J = 8$), 7.42 (d, 1H, $J = 8$), 7.83 (t, 1H, $J = J' = 8$), 8.07 (d, 1H, $J = 8$), 13.33 and 14.00 (2s, 2H). MS (FAB): m/z: 1016 ($M+Na$)⁺.

5) N-[4-(메틸(β-D-글루코피라노실)우로네이트)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(21)

생성물20을 MeONa/MeOH로 처리하여 (생성물7 및 14의 제조, 실시예1 및 2 참조, 수율 78%). 적색시럽. $C_{42}H_{45}NO_{19}$. $M = 867$. $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$ (c 0.02, CH_3OH). MS (252C FPD): m/z: 890 ($M+Na$)⁺.

6) N-(4-히드록시벤질옥시카르보닐)다우노루비신 β-D-글루쿠로니드(22)

화합물21(2.7mg)을 MeOH 0.2ml에 용해하고 이 용액을 산화바륨의 존재하에 실온에서 3시간동안 교반한다. 그 다음 매질을 앰버라이트 IR 50H+수지를 첨가하여 중화하고 여과한 후 감압하에 농축시킨다. MeOH/ Et_2O /헥산 혼합물에서의 침전에 의해 1.8mg의 순수한 생성물22가 분리된다. $C_{41}H_{43}NO_{19}$. $M = 853$. $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$ (c 0.06, MeOH).

[실시예 4]

N-[2-((β-D-글루코피라노실)-우론산)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(27c)

구조식 IV에 따라 G.N. BOLLENBACK 외 다수, (J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3310)에 기술된 것과 같이 메틸(20메틸페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트(23)를 생성물24(및/또는 생성물 25)로 전환하고 나서 생성물24를 생성물 26으로 전환한다.

이 경우에 아암을 안트라사이클린에 결합하기 위하여 카르보네이트26은 상업적으로 입수가 가능한 4-니트로 페닐 클로로포르메이트에 의해 제조된다.

이어서 화합물27c(원하는 프로드러그)는 실시예1, 2 및 3에 기술된 방법에서와 같이 얻어진다.

1) 메틸(2-브로모메틸페닐 2, 3, 4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트(23)

- 제조:

메틸(2-메틸페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트(940mg, 2.2mmol)(G.N. BOLLENBACK, J. Am. Chem. Soc., 77, 3310-3315, 1955) NBS(509mg, 2.86mmol) 및 과산화벤조일 52mg을 CCl_4 25ml에 용해한 용액을 12시간동안 환류시킨다. 통상적인 방법으로 추출한 후에 실리카 칼럼에서 정제 하면 880mg의 생성물 23(80%)이 분리된다.

- 화합물23: $C_{20}H_{23}BrO_{20}$. $M = 503$. $^1H\text{ NMR}$ (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.05

(s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.19 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$), 4.35

and 4.65 (2d, CH_2 , $J = 12\text{ Hz}$), 5.23 (m, 1H), 5.38 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 7.32

(m, 2H).

2) 메틸(2-히드록시메틸페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트(24) 및 메틸(2-포르 밀페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트(25)

- 제조:

브롬화 유도체23 (690mg, 1.37mmol)을 아세톤/물 용액 14ml에 용해한 용액을 $AgNO_3$ 631mg(3.7mmol)의 존재 하에 2시간동안 교반한다. 여과 및 추출한 후에 실리카겔에서 크로마토그래피하면 80mg의 알데히드 25(13%)와 240mg의 알콜24(56%)가 분리된다.

- 생성물24의 특징: $C_{20}H_{24}O_{11}$. $M = 440$. $M.p. = 143-147^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20} = -26^{\circ}$

(c 0.9, $CHCl_3$). NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 2.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.13 (d, $J = 9$ Hz, H-5), 4.48 and 4.77 (2d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 5.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.35 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H) ppm. IR (CH_2Cl_2): 3540, 3030, 2960, 1760, 1605, 1590, 1490, 1455, 1440, 1375, 1225, 1140, 1090, 1075, 1040 cm^{-1} . SM (FAB+) m/z: 463 (M+Na)+.

- 화합물25: $C_{20}H_{22}O_{11}$. $M = 438$. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.08

(s, 9H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 5.34 (m, 4H), 7.15 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J = 7$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 10.34 (s, 1H).

3) 4-니트로페닐 2-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)우로네이트)벤질카르보네이트(26)

- 제조:

생성물24(33mg, 0.075mmol)를 피리딘 0.021ml와 초산 에틸 0.2ml에 넣은 용액을 파라니트로페닐 클로로포르메이트 46mg(0.22mmol)의 존재하에 실온에서 12시간동안 교반한다. 용매를 여과 및 증발시킨 후 실리카 플레이트에서 정제하면 45mg의 생성물 46(당량 수율)을 얻는다.

- 화합물26: $C_{27}H_{27}NO_{15}$. $M = 605$. $M.p. = 67-70^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20} = +2^{\circ}$ (c 1,

$CDCl_3$). 1H NMR (200 MHz, $CHCl_3$): δ ppm: 2.07 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 4.24

(broad d, $J = 8.5$ Hz, H-5), 5.3 (m, 6H), 7.10 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 8.27 (d, J

= 9 Hz, 2H).

4) N-[2-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)우로네이트)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(27a)

- 제조:

다우노루비신(15.8mg, 0.03mmol), 글리코시드26(1.1eq., 19.8mg) 및 Et_3N (3.6mg, 1.2eq.)을 DMF 0.1ml에 용해한 용액을 12시간동안 교반한다. 종래의 방법으로 추출한 후 실리카 플레이트에서 정제하면 20mg의 생성물27(67%)을 얻는다.

- 화합물27a: $C_{48}H_{51}NO_{22}$. $M = 993$. $M.p. = 153-155^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20} = +122^{\circ}$ (c

0.4, $CHCl_3$). 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.31(d, 3H, $J=6.4$ Hz), 2.06(s,

6H), 2.09(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.91 and 3.24(2d, $J=19$ Hz, 2H), 3.60(s, 3H),

4.08(s, 3H), 4.20(m, 2H), 5.00-5.32(m, 8H), 7.05(m, 2H), 7.26(m, 2H), 7.38(d,

$J=7.4$ Hz, 1H), 7.77(t, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.03(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 13.24(s, 1H), 12.57(s,

1H). MS: $[M+K]^+ = 1032$.

5) N-[2-(메틸(β -D-글루코피라노실)우로네이트)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(27b)

생성물27a를 MeONa/MeOH로 처리하여 (생성물7 및 14의 제조, 실시예1 및 2 참조). 적색고체. $C_{42}H_{45}O_{19}N$. $M = 867$.

6) N-[2-((β-D-글루코피라노실)우론산)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(27c)

생성물27b를 BaO 또는 K_2CO_3 (실시예3에서 생성물22의 제조참조)로 처리하여. 적색고체. $C_{41}H_{43}NO_{19}$. $M = 853$.

[실시예 5]

N-[2-히드록시벤질옥시카르보닐]-다우노루비신(32)

구조식V에 따라 유도체32는 $NaBH_4$ 의 존재하에 환원되어 화합물29를 생성하는 유도체28(2-터어트-부틸디메틸실일옥시벤즈알데히드)의 합성; 4-니트로페닐 클로로포르메이트와 활성화하여 다우노루비신과 축합되는 유도체30을 생성하고; 생성물32는 KF와의 탈보호에 의해 얻어지거나 아니면 α-갈락토시다제와 생성물14 (실시예2 참조)의 효소가수분해에 의해 제조된다.

1) N-[2-히드록시벤질옥시카르보닐]다우노루비신(32)

a) 생성물14의 효소가수분해:

화합물14(1mg)를 DMF 0.02ml에 용해한다. 여기에 증류수내 HEPES 100mM 용액 1ml를 첨가한다. α-갈락토시다제(2U, EC 3.2.1.22, Sigma, n° G-8507)를 첨가한 후에 반응혼합물을 35°C에서 2시간동안 교반한다. 가수분해 및 추출 후 화합물32가 정량수율로 얻어진다.

b) 생성물31의 가수분해:

실일화 유도체31(2mg, 0.0025mmol)을 THF(0.1ml)에 용해하고 KF 수용액 0.2ml(ml당 0.1g 포함)를 첨가한다. 실온에서 12시간후에 추출하면 생성물32가 얻어진다.

- 생성물32의 특징: $C_{35}H_{35}NO_{13}$. $M = 677$. 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm:

1.26(d, J = 6Hz, 3H), 2.42(s, 3H), 2.89(d, J = 20Hz, 1H), 3.24(d, J = 20Hz, 1H),

3.61(s, 1H), 4.07(s, 3H), 4.43(s, 1H), 5.00(s, 2H), 5.28(broad s, 1H), 5.47(d, J

= 2Hz, 1H), 6.7-7.3(m, 4H), 7.40(d, J = 8Hz, 1H), 7.80(t, J = 8Hz, 1H), 8.00(d,

J = 8Hz, 1H) 8.78(s, 1H), 13.27(s, 1H), 13.96(s, 1H).

생성물32를 당과 축합하면 생성물27a, 27b 또는 27c를 얻는다.

2) 2-터어트-부틸디메틸실일옥시벤즈알데히드(28)

- 제조:

DMF에 2-히드록시벤즈알데히드(500mg, 0.44ml, 4.09mmol), 이미다졸(685mg)과 터어트-부틸디메틸실일 클로라이드(680mg)을 넣은 용액을 실온에서 24시간동안 교반한다. 가수분해와 추출 뒤 크로마토그래피하면 생성물28(890mg, 93%)을 얻는다.

- 화합물28: $C_{13}H_{20}O_2Si$. $M = 236$. 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 0.28

(s, 6H), 1.00(s, 9H), 0.91(d, J = 8Hz, 1H), 7.02(t, J = 8Hz, 1H), 7.46(t, J =

8Hz, 1H), 7.81(d, J = 8Hz, 1H), 10.47(s, 1H).

3) 2-터어트-부틸디메틸실일옥시벤질 알콜(29)

- 제조:

$NaBH_4$ (28mg)을 포함한 메탄올(5.5ml)내 생성물28(200mg)을 넣은 용액을 실온에서 1시간동안 교반한다. 가수분해 및 추출 후 생성물28(140mg, 68%)이 얻어진다.

- 화합물29: $C_{13}H_{22}O_2Si$. $M = 238$. 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm:

0.30(s, 6H), 1.06(s, 9H), 2.67(s, 1H), 4.70(s, 2H), 6.86(d, J = 8Hz, 1H),

6.97(t, J = 8Hz, 1H), 7.20(t, J = 8Hz, 1H), 7.33(d, J = 8Hz, 1H).

4) 4-니트로페닐 2-(터어트-부틸디메틸실일옥시)벤질 카르보네이트(30)

- 제조:

알콜29(135mg, 0.56mmol)을 초산 에틸(0.82ml)에 용해한다. 피리딘(0.081ml)을 첨가하고 나서 4-니트로페닐 클로로포르메이트(275mg, 2.4eq.)를 첨가한다. 실온에서 하룻밤 둔 뒤에 용매를 증발제거한다. 실리카 겔에서 크로마토그래피하면 카르보네이트30(206mg, 91%)을 얻는다.

- 생성물30의 특징: $C_{20}H_{25}NO_6Si$. $M = 403$. 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm:

0.27(s, 6H), 1.03(s, 9H), 5.32(s, 2H), 6.86(d, $J = 8Hz$, 1H), 6.96(t, $J = 8Hz$, 1H), 7.1-7.5(m, 4H), 8.21(d, $J = 8Hz$, 2H).

5) N-[2-(터어트-부틸디메틸실일옥시)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(31)

- 제조:

DMF(0.1ml)에 생성물30(8.3mg, 0.022mmol), 다우노루비신(9.6mg, 0.018mmol) 및 트리에틸아민(0.003ml)을 넣은 용액을 실온에서 4시간동안 교반한다. 보통의 방법으로 추출하고 크로마토그래피하면 생성물31(6mg, 41%)과 생성물(4.5mg, 35%)를 분리해 낼 수 있다.

- 화합물31: $C_{42}H_{49}NO_{13}Si$. $M = 791$. 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 0.20

(s, 6H), 0.96(s, 9H), 1.30(d, $J = 6Hz$, 1H), 2.42(s, 3H), 2.9(m, 2H), 3.24(d, $J = 20Hz$, 1H), 3.65(broad s, 1H), 3.90(broad s, 1H), 4.09(s, 3H), 4.48(s, 1H), 5.06(s, 2H), 5.28(s, 1H), 5.52(d, $J = 2Hz$, 1H), 6.8-7.0(m, 4H), 7.42(d, $J = 8Hz$, 1H), 7.80(t, $J = 8Hz$, 1H), 8.03(d, $J = 8Hz$, 1H), 13.31(s, 1H), 14.0(s, 1H).

[실시에 6]

N-[4-(β -D-글루코피라노실)-벤질옥시카르보닐]다우노루비신(37)

구조식 VI에 따라 과아세틸- α -D-글루코스를 p-히드록시벤즈알데히드와 축합하기 위하여 상전환 점촉반응이 사용되며, 글리코시드37을 상술한 실시예1, 2, 3, 4 또는 5에 따라 화합물37로 바꾼다.

1) 4-포르밀페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노시드(33)

- 제조:

2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-브로보글루코스(2g, 4.8mmol)을 클로로포름 20ml에 용해한다. 수산화나트륨 1.25N용액(10ml)에 미리 p-히드록시벤즈알데히드(585mg, 4.8mmol)와 브롬화 벤질트리에틸암모늄(1.1g)을 용해한 혼합물을 상기 용액에 첨가하고 반응매질을 24시간동안 환류시킨다. 물 50ml로 추출하여 얻은 유기상을 NaOH, 1N용액(2 \times 50ml), HCl용액(1N) 그리고 물로 연속적으로 세척하고, 건조 및 건조농축한다. 얻은 조생성물을 에탄올로 재결정하면 생성물33(0.5g, 23%)을 얻는다.

- 화합물33: $C_{21}H_{24}NO_{11}Si$. $M = 452$. $M.p. = 150-152^\circ C$. $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ (c$

0.5, $CHCl_3$). IR($CDCl_3$): 1757 cm^{-1} (C=O, ester), 1698 cm^{-1} (C=O, aldehyde). 1H NMR (90MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.09(s, 12H), 3.99(m, 1H), 4.22(AB, 1H), 4.33(AB, 1H), 5.13-5.48(m, 4H), 7.15 and 7.89(AB, 4H, $J = 12Hz$), 9.96(s, 1H). MS(DIC): m/z : 470($M+NH_4$) $^+$.

2) 4-히드록시메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노시드 (34)

- 제조:

이 화합물은 생성물10으로부터 생성물11을 제조하기 위하여 사용된 방법(실시에2 참조)에 의해서 얻어지고 에탄올로 재결정한다 (수율 92%)

- 화합물34: $C_{21}H_{26}O_{11}$. M = 454. M.p. = 102-103°C. $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$). IR ($CDCl_3$): 1757 cm^{-1} (C=O, ester). 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.98-2.03 (4s, 12H, 40Ac), 3.75-3.84(m, 1H, H-5), 4.11(AB, $J_{gem} = 6Hz$, H-6a), 4.57(s, 1H, OH), 4.99-5.25(m, 4H, H-1, H-2, H-3, and H-4), 6.92 and 7.24(AB, $J_{gem} = 8Hz$, 4H, Ph). MS (DIC): m/z: 472 ($M+NH_4$)⁺.

3) 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 4(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)벤질 카르보네이트 (35)

- 제조:

방법 A: 화합물34(617mg, 1.36mmol)을 속신이미딜 클로로포르메이트로 활성화(생성물5의 제조참조, 실시예1)하여, 순수한 생성물35(780mg, 95%)가 얻어진다.

방법 B: 화합물34를 DSC로 활성화(생성물19의 제조참조, 실시예3)하여 (수율 80%).

- 화합물35: $C_{26}H_{29}O_{15}N$. M = 595. M.p. = 164°C. $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$ (c 0.09, $CHCl_3$). IR (KBr): 1791 cm^{-1} (C=O). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.02(4s, 12H), 2.77(s, 4H), 3.81(m, 1H), 4.14(AB, $J = 12Hz$, 1H), 4.24(AB, $J = 5Hz$, 1H), 5.02-5.31(m, 6H), 6.95-7.31(AB, $J = 12Hz$, 4H). MS (DIC/ NH_3): m/z: 613 ($M+NH_4$)⁺.

4) N-[4-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(36)

- 제조:

화합물35(26mg, 0.04mmol)를 다우노루비신(20mg, 0.04mmol)으로 축합(생성물6과 13의 제조참조, 실시예1 및 2), 순수한 유도체36(25mg, 90%)이 락크의 형태로 분리된다.

- 화합물36: $C_{49}H_{53}O_{22}N$. M = 1007. $[\alpha]_D^{20} = 135^\circ$ (c 0.04, $CHCl_3$). IR ($CDCl_3$): 3435 cm^{-1} (OH), 1758 cm^{-1} (C=O). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.29(d, 3H, $J = 5Hz$), 1.79(AB, 1H, $J = 3.5Hz$), 1.91(AB, 1H, $J_{gem} = 14Hz$), 2.07(4s, 12H), 2.15(AB, 1H, $J = 3.5Hz$), 2.35(AB, 1H, $J = 18Hz$), 2.50(s, 3H), 2.95(AB, 1H, $J = 18Hz$), 3.25(AB, 1H, $J = 18Hz$), 3.70(m, 1H), 3.84-3.90(m, 1H), 3.92(1H, OH), 4.11(s, 3H, OMe), 4.17(AB, 1H, $J = 2Hz$), 4.24(m, 1H), 4.30(AB, 1H, $J = 12Hz$), 5.00(s, 2H), 5.08(d, 1H, $J = 7Hz$), 5.14(d, 1H, $J = 8.5Hz$), 5.17(t, 1H, $J = J' = 10Hz$), 5.24-5.34(m, 3H), 5.23(dd, 1H, H-1', $J < 0.5Hz$, $J' = 3.5Hz$), 6.96 and 7.28(AB, 4H), 7.42(d, 1H, $J = 8Hz$), 7.82(t, $J = J' = 8Hz$), 8.07(d, 1H, $J = 8Hz$), 13.25(s, 1H), 14.00(s, 1H). MS (DIC/ NH_3): m/z: 1026 ($M+NH_4$)⁺.

5) N-[4-(β -D-글루코피라노실)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(37)

MeONa(촉매)/MeOH를 화합물36(91%)과 반응시켜 생성물37을 적색시럽형태로 얻는다.

$C_{41}H_{45}O_{18}N$. $M = 839$. $[\alpha]_D^{20} = +200^\circ$ (c 0.001, CH_3OH). IR (KBr):

3422 cm^{-1} (OH), 1617 cm^{-1} (C=O). MS (FAB): m/z : 838 (M+1)+.

[실시에 7]

N-[4-히드록시벤질옥시카르보닐]다우노루비신(38)의 제조

구조식 VII에 따라 유도체38의 실시예5(유도체32)에 따른 합성이나 효소가수분해에 의해 제조된다.

1) N-[4-히드록시벤질옥시카르보닐]다우노루비신(38)

화합물37(3mg, 3.68 μ mol)을 pH5.5의 초산나트륨 완충액(0.46ml)에 용해하고 효소(20 μ l, β -D-글루코시다제(물 400 μ l내 β -D-글루코시다제 20mg) 5U+에탄올 80 μ l)의 현탁액을 37°C에서 15분에 걸쳐 첨가한다. 효소반응이 완성되고나면 혼합물을 여과하고, 용매를 증발제거하며, 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3OH 혼합물(9:1 v/v)로 실리카겔에서 크로마토그래피한다. 순수한 유도체38(1.5mg, 60%)가 적색액체시럽형태로 얻어진다.

$C_{35}H_{35}O_{13}N$. $M = 676$.

화합물38을 다른 당(예를 들어 글루쿠론산 유도체)과 축합시키면 생성물20, 21 또는 22를 생성한다.

2) 4-디메틸-t-헥실실일옥시벤질 알콜(39)

이미다졸 2.8g(41.2mmol)을 무수 DMF 25ml에 4-히드록시벤질 알콜(2.55g, 20.6mmol)을 넣은 용액에 첨가한다. 혼합물을 깨끗한 용액에 얻어질 때까지 실온에서 교반하고 나서 아르곤하에서 0°C로 냉각한다. t-헥실디메틸실일 클로라이드 4.4ml(22.6mmol)을 첨가하고 0°C에서 48시간동안 교반한 후에 유기상을 물로 세척하고 Na_2SO_4 에서 건조하며 감압하에서 증발시키면 생성물39(3.7g, 68%)를 거의 형태로 얻는다.

$C_{15}H_{26}O_2Si$. $M = 266.44$. IR ($CDCl_3$): 3304 cm^{-1} (OH), 2960 cm^{-1} (CH). 1H

NMR (90MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 0.00(s, 6H, CH_3Si), 0.83(d, 6H, CH_3CCSi , $J = 5Hz$),

0.83(d, 6H, CH_3CSi), 1.50(m, 1H, $CHCSi$), 4.50(s, 2H, CH_2Ph), 6.67-7.03(AB, J_{gem}

= 6Hz, 4H, Ph). MS (DIC): m/z : 284 (M+ NH_4)⁺.

3) 2,5-디옥시피롤리딘-1-일 4-디메틸-t-헥실실일옥시벤질 카르보네이트(40)

1.85g(10mmol)의 화합물35와 0.8ml의 피리딘을 DSC(1.39g, 5mmol)를 무수초산에틸(50ml)에 넣은 용액에 첨가한다. 실온에서 24시간동안 교반한 뒤 혼합물을 여과하고 여과물을 감압하에서 농축하면 생성물 40(1.84g, 91%)을 고무형태로 얻는다.

$C_{20}H_{29}O_6SiN$. $M = 407.52$. IR ($CDCl_3$): 2961 cm^{-1} (CH), 1296 cm^{-1} (CO). 1H NMR

(90MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 0.00(s, 6H, CH_3Si), 0.80(d, 6H, CH_3CCSi , $J = 5Hz$),

0.80(s, 6H, CH_3CSi), 1.50(m, 1H, $CHCSi$), 2.73(s, 4H, CH_2CO), 4.57(s, 2H, CH_2Ph),

7.16(AB, 4H, Ph, $J_{gem} = 6Hz$). MS DIC): m/z : 425(M+ NH_4)⁺.

4) N-[4-(디메틸-t-헥실실일옥시)벤질옥시카르보닐]-다우노루비신(41)

Et_3N 76 μ l(0.73mmol)을 생성물40(29mg, 0.073mmol)과 다우노마이시논(20mg, 0.043mmol)의 혼합물에 첨가한다. 실온에서 5분동안 교반한 뒤 초산 에틸로 추출한다. 이렇게 하여 얻은 용액을 염화나트륨 포화용액을 세척하고 나서 Na_2SO_4 에서 건조하며 감압하에 농축시킨다. 적색시럽형태의 생성물41(24mg, 70%)이 얻어진다.

$C_{43}H_{52}SiN$. $M = 819$, $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ C$ (c 0.03, $CHCl_3$). IR ($CDCl_3$): 3597-

3439 cm^{-1} (OH), 2960 cm^{-1} (CH), 1762 cm^{-1} (CO). 1H NMR(250MHz, $CDCl_3$): δ ppm:

0.00(m, 6H, CH_3Si), 0.82(d, 6H, $J = 5Hz$), 0.82(s, 6H), 1.27(d, 3H, $J = 6Hz$),

1.62(m, 3H), 2.36(s, 3H), 2.89 and 3.20(AB, 2H, $J = 6Hz$), 3.93(s, 1H), 4.04(s,

3H), 4.20(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.62(s, 2H), 5.52(s, 1H), 5.33(d, 1H, $J = 3Hz$),

5.49(dd, 1H $J = 2$, $J' < 0.5Hz$), 6.95 and 7.19(AB, 4H, $J = 3Hz$), 7.34(d, 1H, $J =$

9Hz), 7.78(t, 1H, $J = J' = 9Hz$), 8.00(d, 1H, $J = 9Hz$). MS (DIC): m/z:

837(M+ NH_4) $^+$.

[실시에 8]

N-[2-(α -D-갈락토피라노실)-5-니트로벤질옥시카르보닐]다우노루비신(48b) 및
N-[2-(α -D-갈락토피라노실)-5-니트로벤질옥시카르보닐]독소루비신(49b)

구조식 VIII에 따라 5-니트로-0-크레졸을 과아세틸-D-갈락토즈와 $SnCl_4$ 를 촉매로한 글리코시드화하면 유도체42를 얻는다.

CCl_4 내 NBS를 이용하여 벤질브롬화하면 생성물43과 44의 혼합물을 얻는다.

브롬화된 유도체44를 가수분해하면 알데히드45가 생성되며, 이것은 $NaBH_4$ 로 환원하면 유도체46으로 되는 반면에 유도체43를 가수분해하면 생성물45와 46의 혼합물이 생성된다. 유도체46을 활성화하기 위하여 4-니트로페닐포르메이트가 사용되며 생성물 47을 다우노루비신과 독소루비신으로 커플링하면 유도체48a와 49a가 각각 생성된다.

1) 2-메틸-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(42)

$SnCl_4$ (0.6ml)를 2-메틸-4-니트로페닐(J.S. ANDERSON and K.C. BROWN, Synthetic Commun., 13, 233-236, 1983)과 1,2,3,4,6-펜타-O-아세틸- β -D-갈락토즈(1g, 2.56mmol)의 용액에 실온으로 유지하면서 천천히 첨가한다. 반응혼합물을 60°C에서 12시간동안 질소하에서 교반한다. 빙수로 가수분해한 후 CH_2Cl_2 로 추출하고 이어서 중탄산나트륨 포화용액으로 세척하고 또 물로 세척하면 생성물42가 얻어지며, 이것을 실리카겔에서 크로마토그래피로 정제한다(수율 45%).

$C_{21}H_{25}NO_{12}$. $M = 483$. $M.p. = 166^\circ C$ $[\alpha]_D^{20} = +184^\circ$ (c 0.56, $CHCl_3$). IR

($CHCl_3$): 3030, 2960, 2925, 2860, 1745, 1580, 1520, 1490, 1370, 1345, 1220 cm^{-1} .

1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.96(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.19(s,

3H), 2.36(s, 3H), 4.13(m, 2H), 4.28(m, 1H), 5.85(d, $J = 4Hz$, 1H), 7.21(d, $J =$

9Hz, 1H), 8.10(s, 1H and d, $J = 9Hz$, 1H).

2) 2-브로모메틸-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(43)

- 제조:

NBS(1.5eq.)/ CCl_4 를 이용하여 생성물42로부터 (화합물2 및 9의 제조참조, 실시에 1, 수율 51%)

- 화합물43: $C_{21}H_{24}BrNO_{12}$. $M = 562$. 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ ppm:

1.96(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.20(s, 3H), 4.13(m, 2H), 4.32(t, $J =$

6Hz, 1H), 4.59(ABq, $J = 9Hz$, 2H), 5.38(dd, $J = 12$ and 4Hz, 1H), 5.5-5.8(m, 2H),

5.99(d, $J = 4Hz$, 1H), 7.28*d, $J = 9Hz$, 1H, 8.20(d, $J = 9Hz$, 1H), 8.29(s, 1H).

3) 2-디브로메틸-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(44)

- 제조:

a) NBS(1.5eq.).CCl₄를 이용하여 생성물42로부터 (수율 27%)b) NBS(4eq.)/CCl₄를 이용하여 생성물42로부터 (수율 60-90%)- 화합물44: C₂₁H₂₃Br₂NO₁₂. M = 641. M.p. = 70°C. [α]_D²⁰ = +143° (c0.47, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3030, 3020, 2960, 2930, 2860, 1745, 1620, 1590,1525, 1480, 1425, 1370, 1345, 1220, 1130, 1110, 1075, 1040cm⁻¹. ¹H NMR (200MHz,CDCl₃): δ ppm: 1.97(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.20(s, 3H), 4.13(m,

2H), 4.31(t, J = 6Hz, 1H), 5.3-5.7(m, 3H), 5.93(d, J = 14Hz, 1H), 7.01(s, 1H),

7.29(d, J = 9Hz, 1H), 8.20(d, J = 9Hz), 8.75(s, 1H).

4) 2-포르밀-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(45)

- 제조:

a) AgNO₃를 이용하여 생성물43으로부터 (수율 15%)b) AgNO₃를 이용하여 생성물44로부터 (수율 83%)- 화합물45: C₂₁H₂₃NO₁₃. M = 497. M.p. = 180°C. [α]_D²⁰ = +97° (c 2,CHCl₃). IR (CHCl₃): 3030, 2960, 2930, 2880, 2860, 1745, 1695, 1645, 1610,1590, 1530, 1480, 1430, 1370, 1345, 1220, 1180, 1125, 1110, 1075, 1045cm⁻¹. ¹HNMR(200MHz, CDCl₃): δ ppm: 1.98(s, 1H), 2.05(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.20(s,

3H), 4.13(m, 2H), 4.35(t, J = 6Hz, 1H), 5.3-5.6(m, 3H), 5.99(d, J = 4Hz, 1H),

7.46(d, J = 9Hz, 1H), 8.41(dd, J = 9 and 2Hz, 1H), 10.52(s, 1H).

5) 2-히드록시메틸-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(46)

- 제조:

a) AgNO₃를 이용하여 생성물43으로부터 (수율 19%) (생성물11 및 18의 제조참조)b) NaBH₄/THF/MeOH를 이용하여 생성물45로부터 (수율 73%)- 화합물46: C₂₁H₂₃NO₁₃. M = 499. M.p. = 140°C. [α]_D²⁰ = +152° (c 0.42,CHCl₃). IR (CDCl₃): 3700, 3600, 3030, 2970, 2940, 2860, 1750, 1630, 1625,1595, 1985, 1370, 1350, 1210, 1130, 1110, 1075, 1035cm⁻¹. NMR(200MHz, CHCl₃): δ ppm: 1.97(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.19(s, 3H), 4.12(m, 3H),

4.33(t, J = 6Hz, 1H), 4.71(d, J = 14Hz, 1H), 4.89(d, J = 14Hz, 1H), 5.35-5.6(m,

3H), 5.87(d, J = 2Hz, 1H), 7.28(d, J = 9Hz, 1H), 8.19(dd, J = 9 and 2Hz, 1H),

8.32(d, J = 2Hz, 1H).

6) 4-니트로페닐 2-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노실)-5-니트로벤질 카르보네이트(47)

- 제조:

생성물46 및 p-니트로벤질 클로로포르메이트로부터 (수율 52%)

- 화합물47: $C_{28}H_{28}N_2O_{17}$. M = 664. 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.93

(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.19(s, 3H), 4.12(m, 2H), 4.30(t, J = 6Hz,

1H), 5.3-5.6(m, 5H), 5.93(d, J = 4Hz, 1H), 7.34(d, J = 9Hz, 1H), 7.44(d, J =

9Hz), 8.2-8.4(m, 4H).

7) N-[2-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노실)-5-니트로벤질옥시카르보닐]다우노루비신(48a)

- 제조:

생성물47 및 다우노루비신으로부터 (생성물6의 제조참조, 실시예1, 수율 31%)

- 화합물48: $C_{49}H_{52}N_2O_{24}$. M = 1052. 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.86

(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.94(t, J = 20Hz,

1H), 3.23(d, J = 20Hz, 1H), 3.60(s, 1H), 4.08(s, 3H), 5.02(d, J = 12Hz, 1H),

5.21(d, J = 12Hz, 1H), 5.3-5.8(m, H), 5.93(d, J = 4Hz, 1H), 7.18(d, J = 9Hz,

1H), 7.40(d, J = 8Hz, 1H), 7.80(t, J = 8Hz, 1H), 8.02(d, J = 8Hz, 1H), 8.17(dd, J

= 9 and 2Hz, 1H), 8.26(broad s, 1H), 13.30(s, 1H) and 13.99(s, 1H).

8) N-[2-(α -D-갈락토피라노실)-5-니트로벤질옥시카르보닐]다우노루비신(48b)

- 제조:

MeONa(축매)/MeOH를 이용하여 생성물48a로부터 (수율 83%)

- 화합물48b: 무정형. $C_{41}H_{44}N_2O_{20}$. M = 884. M.p. = 140°C(분해)

9) N-[2-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노실)-5-니트로벤질옥시카르보닐]독소루비신(49a)

- 제조:

생성물47과 독소루비신으로부터. 수율 13%

- 화합물49a: $C_{49}H_{52}N_2O_{25}$. M = 1068. 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.86

(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.99(s, 1H), 3.03(d, J = 20Hz,

1H), 3.29(d, J = 20Hz, 1H), 4.10(s, 3H), 4.59(s, 1H), 4.74(s, 1H), 5.07(d, J =

12Hz, 1H), 5.22(d, J = 12Hz, 1H), 5.3-5.8(m, H), 5.95(d, J = 4Hz, 1H), 7.17(d, J

= 9Hz, 1H), 7.40(d, J = 8Hz, 1H), 7.80(t, J = 8Hz, 1H), 8.03(d, J = 8Hz, 1H),

8.18(dd, J = 9 and 2Hz, 1H), 8.27(broad s, 1H), 13.28(s, 1H) 14.0(s, 1H)

10) N-[2-(α -D-갈락토피라노실)-5-니트로벤질옥시카르보닐]독소루비신(49b)

생성물49a를 MeONa/MeOH로 처리하여(생성물7 및 14의 제조참고, 실시예1 및 2). 적색고체.

$C_{41}H_{44}N_2O_{21}$. M = 900.

[실시예 9]

N-[2-(β -D-글루코피라노실)-우론산]-5-니트로벤질옥시카르보닐]다우노루비신(54c)

구조식 IX에 따라 메틸(과아세틸- β -D-글루코피라노실)우로네이트 브로마이드를 실온에서 Ag_2O 의 존재하에 2-히드록시-5-니트로벤즈알데히드와 축합시킨다. 글리코시드51(수율 46%)를 유도체52($NaBH_4$ /THF/MeOH, 수

을 70%)로 전환하고 생성물52의 활성화된 유도체, 즉 생성물53(수율 73%)을 다우노루비신과 반응시키면 유도체54a가 생성된다(수율 62%).

1) 메틸(2-포르말-4-니트로페닐 2,3,4,6-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트(51)

- 제조:

산화은(1.3g, 5.6mmol)을 포함한 아세토니트릴 22ml에 메틸(2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트 브로마이드(1.45g, 3.64mmol)과 2-히드록시-5-니트로벤즈알데히드(609mg, 3.64mmol)을 넣은 용액을 실온에서 4시간동안 교반한다. 반응매질을 여과한 후 여과물을 증발시키고 플래시 크로마토그래피시키면 800mg의 생성물 51을 얻는다(수율 46%).

- 화합물51: $C_{20}H_{21}NO_{13}$. $M = 483$. $M.p. = 173-174^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20} = -52^{\circ}$ (c 1,

$CHCl_3$). IR (CH_2Cl_3): 3060, 2960, 1755, 1690, 1590, 1530 cm^{-1} . 1H NMR(200MHz,

$CDCl_3$): δ ppm: 2.09(s, 3H), 3.73(s, 3H), 4.40(d, H-5, $J = 8.5Hz$), 5.5(m, 4H),

7.32(d, 1H, $J = 9.1Hz$), 8.42(dd, 1H, $J = 9.1$ and $3Hz$), 8.67(d, 1H, $J = 3Hz$),

10.31(s, 1H).

2) 메틸(2-히드록시메틸-4-니트로페닐 2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트(52)

- 제조:

$NaBH_4/THF/MeOH$ 를 이용하여 생성물51로부터 (수율 70%)

- 화합물52: $C_{20}H_{23}NO_{13}$. $M = 485$. $M.p. = 137-145^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20} = -34^{\circ}$ (c

0.7, CH_2Cl_2). 3600, 3570, 3060, 2960, 1755, 1620, 1590, 1525, 1485, 1435, 1370,

1340, 1230, 1075, 1040, 900 cm^{-1} . 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.07(s, 3H),

2.08(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.95(OH), 3.72(s, 3H), 4.30(d, H-5, $J = 8.7Hz$), 4.61

and 4.72(ABq, 2H, $J = 13.8Hz$), 5.32(m, 4H), 7.08(d, 1H, $J = 9Hz$), 8.12(dd, 1H, J

= 9 and $J = 2.7Hz$), 8.27(d, 1H, $J = 2.7Hz$), SM(FAB+) m/z: 508 (M+Na)+.

3) 4-니트로페닐 2-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트)-5-니트로벤질 카르보네이트(53)

- 제조:

생성물52와 파라니트로페닐 클로로포르메이트로부터 (수율 73%)

- 화합물53: $C_{27}H_{26}N_2O_{16}$. $M = 634$. $M.p. = 154-155^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20} = -34.5^{\circ}$ (c

1, $CHCl_3$). IR (CH_2Cl_2): 2960, 2880, 1760, 1620, 1595, 1525, 1490, 1370, 1345,

1230, 1215, 1080, 1040, 860 cm^{-1} . 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.08 and

2.09(2s, 9H), 3.74(s, 3H), 4.36(broad d, 1H, $J = 8.7Hz$), 5.36(m, 6H), 7.23(d,

1H, $J = 9.1Hz$), 7.43(d, 2H, $J = 8.3Hz$), 8.26(m, 4H).

4) N-[2-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트)-5-니트로벤질 옥시카르보닐]다우노루비신(54a)

- 제조:

생성물53과 다우노루비신으로부터 (수율 62%)

- 화합물54a: $C_{48}H_{50}O_{24}N_2$. $M = 1038$. $M.p. = 142-145^{\circ}C$. $[\alpha]_D^{20} = +115^{\circ}$ (c

0.6, $CHCl_3$). IR (CH_2Cl_2): 2950, 1755, 1720, 1710, 1620, 1580, 1525, 1345,

1230, 1210, 1110, 1080, 1035 cm^{-1} . 1H NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.32(d, 3H,

$J = 7.3Hz$), 2.09 and 2.11(2s, 9H), 2.43(s, 3H), 2.93 and 3.24(ABq, 2H, $J = 19Hz$),

3.59(s, 3H), 4.30(m, 2H), 4.51(s, 1H), 4.96 and 5.11(ABq, 2H, $J = 13Hz$), 5.20 and

5.60(m, 6H), 7.14(d, 1H, $J = 8.5Hz$), 7.41(d, 1H, $J = 8Hz$), 7.79(t, 1H, $J = 8Hz$),

8.05(d, 1H, $J = 8Hz$), 8.21(2H), 12.15(s, 1H), 12.91

5) N-[2-메틸(β -D-글루코피라노실)우로네이트]-5-니트로벤질옥시카르보닐]다우노루비신(54b)

MeONa/MeOH를 가지고 생성물54a로부터(생성물7 및 14의 제조참조, 실시예1 및

2). 적색고체. $C_{42}H_{44}N_2O_{21}$. $M = 912$. NMR(CD_3COCD_3): δ ppm: 2.37(s, 3H),

3.70(s, 3H), 4.04(s, 3H), 6.50(d, $J = 7.5Hz$, 1H), 7.32(d, $J = 7.4Ha$, 1H),

7.60(d, $J = 7.4Hz$, 1H), 7.89(m, 2H), 8.19(m, 2H), 13.30(s, 1H), 14.15(s, 1H).

6) N-[2-((β -D-글루코피라노실)우론산)-5-니트로벤질옥시카르보닐]다우노루비신(54c)

생성물54b와 BaO로부터(실시예3에서 생성물22의 제조참조). 적색고체.

$C_{41}H_{42}N_2O_{21}$. $M = 898$.

[실시예 10]

N-[2-((β -D-글루코피라노실)우론산)-5-니트로벤질옥시카르보닐]다우노루비신(83c)

1) N-[2-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)우로네이트)-5-니트로벤질옥시카르보닐]독소루비신(83a)

- 제조:

생성물53과 독소루비신으로부터 (수율 65%)

- 화합물83a: $C_{48}H_{50}N_2O_{25}$. $M = 1054$. $F = 162-167^{\circ}C(dec)$. $[\alpha]_D^{20} = 122^{\circ}$

(c 0.5, $CHCl_3$). IR (CH_2Cl_2): 1757, 1720, 1618, 1580, 1525, 1410, 1370, 1344,

1230 cm^{-1} . NMR(200MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.30(d, 3H, $J = 7.3Hz$), 2.06 et

2.08(2s, 9H), 2.94 et 3.23(ABq, 2H, $J = 19Hz$), 3.60(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.28(d,

1H, $J = 9Hz$), 5.03(ABq, 2H, $J = 13Hz$), 5.27-5.51(m, 6H), 7.11(d, 1H, $J = 8Hz$),

7.99(d, 1H, $J = 8Hz$), 8.15(m, 2H), 12.62(s, 1H), 13.15(s, 1H).

2) N-[2-메틸(β -D-글루코피라노실)우로네이트]-5-니트로벤질옥시카르보닐]독소루비신(83b)

- 제조:

MeONa/MeOH를 가지고 생성물83a로부터(생성물7 및 14의 제조참조, 실시예1 및 2)

- 화합물83b: $C_{42}H_{44}N_2O_{22}$. M = 928. F = 180°C(dec). $[\alpha]_D^{20} = 122^\circ$ (c

0.5, $CHCl_3$). NMR (200Hz, CD_3COCD_3): δ ppm: 1.29(d, 3H, J = 7.3Hz), 3.79(s,

3H), 4.07(s, 3H), 6.09(d, NH), 7.12(d, 1H, J = 8.6Hz), 7.41(d, 1H, J = 8Hz),

7.79(t, 1H, J = 8Hz), 8.00(d, 1H, J = 8Hz), 8.16(m, 2H), 12.75(s, 1H), 13.24(s,

3) N-[2-((β -D-글루코피라노실)우론산)-5-니트로벤질옥시카르보닐]독소루비신(83c)

- 제조:

NaOH 또는 돼지간 에스테라제(EC 3.1.1.1)를 가지고 생성물83b로부터

- 화합물83c: 격색고체. $C_{41}H_{42}N_2O_{22}$. M = 914

[실시예 11]

1) 2-클로로-4-메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(55)

- 제조:

2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노스 및 2-클로로-4-메틸페놀(생성물1의 제조참조, 수율 40%)

- 화합물55: $C_{21}H_{25}O_{10}Cl$. M = 472.5. 1H NMR

(270 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.02 (s, 3H), 2.06 (s, 3H),

2.14 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.12 (dd, 1H,

J = 12, J' = 7 Hz), 4.17 (dd, 1H, J = 12, J' = 6 Hz),

4.54 (ddd, 1H, J = 7, J' = 6, J'' = 1 Hz), 5.29 (dd, 1H,

J = 10, J' = 4 Hz), 5.61 (m, 1H), 5.63 (dd, 1H, J = 10,

J' = 4 Hz), 5.76 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.02 (dd, 1H, J =

8, J' = 2 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.23 (d, 1H, J =

2 Hz). MS (DIC/ NH_3): m/z: 490 ($M+NH_4$)⁺, 456, 331.

2) 2-클로로-4-브로모메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(56)

- 제조:

광화학 할성화로 생성물55의 모노브롬화(생성물2의 제조참조, 수율80%)

- 화합물56: $C_{21}H_{24}O_{10}ClBr$. M = 551.5. 1H

NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.00 (s, 3H), 2.03 (s,

3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.09 (dd, 1H, J = 12,

J' = 7 Hz), 4.14 (dd, 1H, J = 12, J' = 6 Hz), 4.42 (s,

2H), 4.50 (ddd, 1H, J = 7, J' = 6, J'' = 1 Hz), 5.27

(dd, 1H, J = 10, J' = 4 Hz), 5.58 (m, 1H), 5.60 (dd,

1H, J = 10, J' = 4 Hz), 5.80 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.13

(d, 1H, J = 8 Hz), 7.22 (dd, 1H, J = 8, J' = 2 Hz),

7.42 (d, 1H, J = 2 Hz). MS (DIC/ NH_3): m/z: 571

($M+NH_4$)⁺, 569 ($M+NH_4$)⁺, 490, 331.

3) 2-클로로-4-히드록시메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(57)

- 제조:

생성물56으로부터(생성물4의 제조참조, 수율 34%)

- 화합물57: $C_{21}H_{25}Cl$. $M = 488.5$. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.98 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.09 (dd, 1H, $J = 12$, $J' = 7$ Hz), 4.14 (dd, 1H, $J = 12$, $J' = 6$ Hz), 4.49 (ddd, 1H, $J = 7$, $J' = 6$, $J'' = 1$ Hz), 4.64 (s, 2H), 5.26 (dd, 1H, $J = 10$, $J' = 4$ Hz), 5.58 (m, 1H), 5.60 (dd, 1H, $J = 10$, $J' = 4$ Hz), 5.77 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 7.15 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.20 (dd, 1H, $J = 8$, $J' = 2$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 2$ Hz). MS (DIC/ NH_3): m/z : 506 ($M+NH_4$)⁺, 472, 331.

4) 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-클로로-4-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노실)벤질 카르보네이트(58)

- 제조:

생성물57과 디숙신이미딜 카르보네이트(DSC)로부터(생성물19의 제조참조, 실시예 3)

화합물58은 불안정하기 때문에 정제되지 않고 실리카 칼럼에서 분리되지 않는다.

- 화합물58: $C_{26}H_{28}ClNO_{15}$. $M = 629.5$

5) N-[3-클로로-4-(2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노실)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(59)

- 제조:

생성물58과 다우노루비신의 커플링(생성물6의 제조참조, 수율 20%)

- 화합물59: $C_{49}H_{52}ClNO_{22}$. $M = 1041.5$. 1H NMR (270 MHz, DMSO): δ ppm: 1.12 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 1.48 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.50-4.20 (m, 5H), 4.00 (s, 3H), 4.44 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.90 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.43 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.85 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 6.94 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.66 (m, 1H), 7.92 (m, 2H). MS (DIC/ NH_3): m/z : 1060 ($M+NH_4$)⁺, 506, 331.

6) N-[3-클로로-4-(α -D-갈락토피라노실)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(60)

- 제조:

생성물59로부터(생성물7의 제조참조, 수율 91%)

[실시예 12]

N-[3-니트로-4-(β -D-글루코피라노실)우론산]벤질옥시카르보닐]다우노루비신(64c)

1) 메틸(4-포르말-2-니트로페닐 2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노시드)우로네이트(61)

- 제조:

생성물51을 제조하기 위하여 제시된 조건하에서 메틸(2,3,4-트리-O-아세틸-D-글루코피라노실)우로네이트 브로마이드(5.3g), 3-니트로-p-히드록시벤즈알데히드(3.55g) 및 산화은(15.45g)의 용액으로부터 출발하여 플래시 크로마토그래피 및 결정화한 뒤 5.35g(80%)의 순수한 생성물61이 얻어진다.

- 생성물61: $C_{20}H_{21}NO_{13}$. M = 483. M.p. = 172-173°C. $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ (c 1, $CHCl_3$). IR (lac): 1760, 1230 cm^{-1} . 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.71 (s, 3H, OMe), 4.33 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 5.45-5.25 (m, 4H), 7.49 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 8.08 (dd, 1H, J = 7.5, J' = 1.8 Hz), 8.31 (dd, 1H, J = 1.8 Hz), 9.97 (s, 1H). MS (DIC/ NH_3): m/z: 501 (M+ NH_4)⁺.

2) 메틸(4-히드록시메틸-2-니트로페닐 2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노시드)우로네이트(62)

- 제조:

$NaBH_4$ /THF/MeOH를 이용하여 생성물61로부터 (수율 72%)

- 화합물62: $C_{20}H_{23}NO_{13}$. M = 485. M.p. = 173-174°C. $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ$ (c 1, $CHCl_3$). 1H NMR: δ ppm: 2.08 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.12 (d, 1H, J = 8 Hz), 4.62 (s, 2H), 5.35-5.02 (m, 4H), 7.21 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.39 (dd, 1H, J = 7 Hz, J' = 1.8 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 1.8 Hz). MS (DIC/ NH_3): m/z: 503 (M+ NH_4)⁺.

3) N-[3-니트로-4-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)우로네이트)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(64a)

- 제조:

생성물62 및 DSC로부터 카르보네이트63이 얻어진다. 이 화합물은 정제되지는 않지만 즉시 생성물54의 제조를 위해 기술된 조건하에서 다우노루비신과 더 반응한다.

생성물64a가 수율 50%로 분리된다.

- 화합물64a: $C_{48}H_{50}N_2O_{24}$. M = 1038. M.p. = 137-138°C. $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ (c 0.5, chloroform). IR ($CDCl_3$): 1760, 1720, 1220 cm^{-1} . 1H NMR: δ ppm: 1.30 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.75 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.00 (d, 1H, J = 20 Hz), 3.30 (d, 1H, J = 20 Hz), 3.75 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.26 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.10-5.47 (m, 4H), 5.58 (d, 1H), 7.50 (1H), 7.89 (1H), 8.05 (1H), 14.00 (s, 1H), 13.30 (s, 1H).

4) N-(4-히드록시-3-니트로벤질옥시카르보닐)다우노루비신- β -D-글루코피라노시드(64b)

MeOH/MeONa를 가지고 생성물64a로부터(생성물7 및 14의 제조참조, 실시예1 및 2). 적색고체. $C_{42}H_{44}N_2O_{21}$. M = 912

5) N-(4-히드록시-3-니트로벤질옥시카르보닐)다우노루비신- β -D-글루쿠로니드(64c)

생성물64b 및 BaO 또는 K_2CO_3 로부터(실시예3에서 생성물22의 제조참조). 적색고체. $C_{41}H_{42}N_2O_{21}$. M = 898

[실시예 13]

N-[4-메톡시-5-니트로-5-니트로-2-(β -D-글루코피라노시드)우론산)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(68c)

구조식 X 11에 따라 2-히드록시-4-메톡시-5-니트로벤즈알데히드를 메틸(과아세틸- β -D-글루코피라노실)-우로네이트 브로마이드와 Ag_2O 를 촉매로한 글리코실화하면 화합물65를 얻으며, 이 화합물은 실시예9에 기술된 방법에 의해 유도체68c로 전환된다.

1) 메틸(2-포르말-5-메톡시-4-니트로페닐 2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노시드)우로네이트(65)

이 화합물은 생성물51에 사용된 방법에 의해 수율 53%로 얻어진다(실시에9 참조)

- 화합물65:

$C_{21}H_{23}NO_{14}$. M = 513. M.p. = 159°C. $[\alpha]_D = -83^\circ$ (c 0.95, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3080, 3010, 1765, 1695, 1620, 1580, 1540, 1450, 1375, 1300, 1220, 1080, 1045 cm^{-1} . 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.08 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.39 (d, 1H, J = 9 Hz), 5.39 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).

2) 메틸(2-히드록시메틸-5-메톡시-4-니트로페닐 2,3,4,-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노시드)우로네이트 (66)

$NaBH_4/THF/MeOH$ 를 이용하여 생성물65로부터 제조 (수율 30%)

- 화합물66:

$C_{21}H_{25}NO_{14}$. M = 514. M.p. = 176°C. $[\alpha]_D = -61^\circ$ (c 1.05, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3560, 3040, 2960, 1760, 1625, 1590, 1530, 1445, 1375, 1350, 1290, 1220, 1075, 1040 cm^{-1} . 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.07 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.27 (1H), 4.50 and 4.63 (qAB, 2H, J = 12.9 Hz), 5.23 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 7.99 (s, 1H).

3) 4-니트로페닐 4-메톡시-5-니트로-2-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)우로네이트)벤질 카르보네이트(67)

생성물66 및 4-니트로페닐 클로로포르메이트로부터 제조 (수율 74%)

- 화합물67:

$C_{28}H_{28}N_2O_{18}$. M = 680. M.p. = 90°C. $[\alpha]_D = -47^\circ$ (c 1.05, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3020, 2960, 1745, 1615, 1575, 1435, 1340, 1280, 1205, 1068, 1030, 895, 852 cm^{-1} . 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.35 (1H), 5.14 and 5.24 (qAB, 2H, J = 12 Hz), 5.39 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.30 (d, 2H, J = 9.1 Hz).

4) N-[4-메톡시-5-니트로-2-(메틸(2,3,4,-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)우로네이트)벤질옥시카르보닐]다우노비신(68a)

생성물67 및 다우노루비신으로부터 제조 (수율 83%)

- 화합물68a:

$C_{49}H_{52}N_2O_{25}$. M = 1068. M.p. = 153°C (decomp.). $[\alpha]_D = +105^\circ$ (c 0.24, $CHCl_3$). 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 1.31 (d, 3H, J = 7 Hz), 2.07 and 2.12 (2s, 9H), 2.42 (s, 3H), 2.91 and 3.24 (qAB, 2H, J = 18.7 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.93 (qAB, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.77 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.94 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, J = 8 Hz), 9.59 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

5) N-[4-메톡시-5-니트로-2-(메틸(β -D-글루코피라노실)-우로네이트)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(68b)

MeONa/MeOH를 이용(-20°C, 12시간)하여 생성물68a로부터 제조 (수율 91%)

- 화합물68b: $C_{43}H_{46}N_2O_{22}$. M = 942. M.p. = 176-177°C. $[\alpha]_D = +1^\circ$ (c 0.19, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): 3000, 1750, 1720, 1710, 1620, 1580, 1520, 1440, 1410, 1365, 1345, 1280 cm^{-1} . 1H NMR (200 MHz, CD_3OD): δ ppm: 2.43 (s, 3H), 3.10 (qAB, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.28 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.02 (m, 2H). SM (FAB+) m/z: 109

6) N-[4-메톡시-5-니트로-2-((β -D-글루코피라노실)우론산)벤질옥시카르보닐]다우노루비신(68c)

$Na_2CO_3/MeOH/H_2O$ 를 이용하여 생성물68b로부터 제조

- 화합물68c: 적색고체. $C_{42}H_{44}N_2O_{22}$. M = 928

[실시에 14]

N-[2-((β -D-글루코피라노실)우론산)-5-클로로-벤질옥시카르보닐]다우노루비신(82c)

1) 메틸(2-포르밀-4-클로로페닐 2,3,4,-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노시드)우로네이트(79)

이 화합물은 생성물51을 제조하기 위하여 기술된 방법(실시에9 참조)에 의해 얻어진다(수율 41%).

- 화합물79: $C_{20}H_{21}ClO_{11}$; M = 472.5; F = 156-157°C; $[\alpha]_D^{20} -39^\circ$ (c 1, $CHCl_3$); IR (CH_2Cl_2): 2940, 2870, 1755, 1680, 1585, 1465 cm^{-1} ; NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.09 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 4.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 5.30 (m, 4H), 7.10 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.5 et 2.5 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 10.27 (s, 1H).

2) 메틸(2-하드록시메틸-4-클로로페닐 2,3,4,-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노시드)우로네이트(80)

이 화합물은 $NaBH_4/THF/MeOH$ 를 이용하여 생성물79로부터 제조된다 (수율 70%)

- 화합물80: $C_{20}H_{23}ClO_{11}$; M = 474.5; F = 120°C; $[\alpha]_D^{20} -20^\circ$ (c 0.9, $CHCl_3$); IR (CH_2Cl_2): 3050, 2980, 1750, 1470, 1415, 1250, 1220 cm^{-1} ; NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.14 (d, 1H, J = 9 Hz), 4.3 et 4.72 (ABq, 2H, J = 13 Hz), 5.11 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 5.34 (m, 3H), 6.94 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 8.7 et 2.5 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 2.5 Hz).

3) 4-클로로페닐 2-(메틸(2,3,4,-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)우로네이트(80)-5-니트로벤질 카르보네이트(81)

- 제조:

생성물80 및 4-니트로페닐 클로로포르메이트로부터 제조 (수율 50%)

- 화합물81: $C_{27}H_{26}ClNO_{14}$; M = 623.5; F = 136°C; NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 2.08 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 4.22 (d large, 1H, J = 8.7 Hz), 5.30 (m, 6H), 7.03 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.30 (m, 4H), 8.30 (d, 2H, J = 8.3 Hz).

4) N-[2-(메틸(2,3,4,-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노실)우로네이트(80)-5-클로로-벤질옥시카르보닐]다우노루비신(82a)

- 제조:

생성물81 및 다우노루비신으로부터 제조 (수율 73%)

- 화합물82a: $C_{48}H_{50}ClNO_{22}$; $M = 1027.5$;
 $F = 155^{\circ}C$ (dec.) ; $[\alpha]_D^{20} 125^{\circ}$ (c 0.24, $CHCl_3$) ; IR
(CH_2Cl_2) : 1755, 1715, 1610, 1575 cm^{-1} ; NMR (200 MHz,
 $CDCl_3$) : δ ppm : 1.31 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 2.05 (s, 6H),
2.08 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.94 et 3.25 (ABq, 2H,
 $J = 19$ Hz), 3.62 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.20 (m, 2H),
4.53 (broad s, 1H), 4.96 (broad s, 2H), 5.15-5.52 (m,
6H), 7.00 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.20 (m, 2H), 7.40 (d, 1H,
 $J = 8$ Hz), 7.79 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 8.05 (d, 1H,
 $J = 8$ Hz).

5) N-[2-(메틸(β-D-글루코피라노실)우로네이트-5-클로로-벤질옥시카르보닐)다우노루비신(82b)]

- 제조:

MeONa/MeOH를 이용하여 생성물82a로부터 제조(생성물7 및 14의 제조참조, 실시예 1 및 2), 수율 47%

- 화합물82b: 적색고체; $C_{42}H_{44}ClNO_{19}$;
 $M = 901.5$; $F = 167-170^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{20} 0^{\circ}$ (c 0.03, MeOH) ;
NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.42 (s, 3H), 2.96 et 3.23
(ABq, 2H, $J = 18$ Hz), 3.79 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.89
(d, NH), 6.99 (broad d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.20 (broad d, 1H,
 $J = 8$ Hz), 7.33 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.80 (t,
1H, $J = 8$ Hz), 8.03 (d, 1H, $J = 8$ Hz).

6) N-[2-((β-D-글루코피라노실)우론산)-5-클로로벤질옥시카르보닐]다우노루비신(82c)

- 제조:

Na_2CO_3 를 이용하여 생성물82b로부터(생성물22의 제조참조, 실시예3)

- 화합물82c: 적색고체. $C_{41}H_{42}ClNO_{19}$. $M = 887.5$

[실시예 15]

N-[4-(히드록시-3-니트로-벤질옥시카르보닐)독소루비신 β-D-글루쿠로니드(70c)]

1) 4-니트로페닐 4-(메틸(2,3,4,-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)-5-니트로벤질 카르보네이트(69)

- 제조:

생성물62 및 파라니트로페닐 클로로포르메이트로부터 제조 (수율 47%)

- 화합물69: $C_{27}H_{26}N_2O_{17}$; $M = 650$; $F =$
 $126^{\circ}C$; $[\alpha]_D^{20} = +12^{\circ}$ (c 0.1, $CHCl_3$), IR (KBr) ν_{max} 1730
(CO, ester), 1210 ; 1H NMR (90 MHz, $CDCl_3$) : δ ppm : 7.81
(d, 1H, $J = 5$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (d,
1H, $J = 8.4$ Hz), 5.36-5.29 (m, 3H), 5.18 (d, 1H,
 $J = 6.7$ Hz), 4.72 (s, 2H), 4.20 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.74
(s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). SM
(DCI/ NH_3) m/z : 668 (M+18)⁺, 608, 503, 443.

2) N-[3-니트로-4-(메틸(2,3,4,-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)-벤질옥시카르보닐]독소루비신(70a)

- 제조:

생성물69 및 독소루비신으로부터 제조 (수율 6%)

- 화합물70a: $C_{48}H_{50}O_{25}N_2$, $M = 1.054$; $F = 114^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = +121^\circ$ (c 0.05, $CHCl_3$). IR (KBr) ν_{max} 1760, 1730, 1220. 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 13.90 (s, 1H, OH phenol), 13.15 (s, 1H, OH phenol), 8.00-7.20 (m, 6H arom.), 5.47 (s, 1H), 5.29-5.16 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.20-4.15 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.80 (br s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.19 (d, 1H, $J = 19$ Hz) et 2.91 (d, 1H, $J = 19$ Hz), 2.30 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 2.15 (s, 3H), 2.10 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 2.07 (s, 6H), 1.83 (br s, 2H), 1.27 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz).

3) N-[3-니트로-4-(메틸(β -D-글루코피라노실)우로네이트)-벤질옥시카르보닐]독소루비신(70b)

- 제조:

화합물70a(1.48g)를 무수DMF(20ml)에 용해하고, 여기에 무수MeOH 20ml를 첨가한다. $0^\circ C$ 에서 냉각한 뒤 1M MeONa 18ml를 첨가하고, $0^\circ C$ 에서 1시간동안 교반한 뒤 매질을 AcOH의 메탄올용액(10%)을 첨가하여 중화한다. 건조증발시킨 뒤 플래시 크로마토그래피(용매 $CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10)하면 순수한 생성물70b 가 500mg 분리된다.

- 화합물70b: $C_{42}H_{44}O_{22}N_2$; $M = 928$; $F = 150^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = +85^\circ$ (c 0.05, THF); 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ ppm: 13.92 (s, 1H), 13.22 (s, 1H), 7.92-7.18 (m, 6H), 5.23 (s, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.01 (d, 1H) and 2.85 (d, 1H, $J = 18$ Hz) (AB syst), 2.22 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 2.03 (dd, 1H, $J = 13.6$, $J' = 5$ Hz), 1.92-1.37 (m, 4H), 1.15 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz). SM (FAB) m/e: 951 ($M+23$).

4) N-(4-히드로시-3-니트로벤질옥시카르보닐)독소루비신 β -D-글루쿠로니드(70c)

- 제조:

화합물70b(780mg)를 THF(75ml)에 용해하고 나서 $0^\circ C$ 에서 냉각한 뒤 물($\sim 30ml$)과 2N NaOH(방울방울첨가)(750 μ l)를 첨가한다. $0^\circ C$ 에서 1시간반동안 교반한 뒤 매질을 IR 50H+ 수지를 첨가하여 중화한다. 여과물을 증발시키면 약 35ml가 생성되며, 이것을 동결건조시키면 750mg의 순수한 생성물 70c가 얻어진다.

- 화합물70c: $C_{41}H_{41}O_{22}N_2$; $M = 914$; $F = 210^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$ (c 0.05, H_2O). 1H NMR (250 MHz, DMSO): δ ppm: 14.00 (br s, 2H), 8.00-6.90 (m, 6H), 5.48 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.07 (d, $J = 6.4$ Hz), 4.98 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.96 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 2.91 (d, 1H, $J = 14$ Hz), 2.20 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 2.13 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 1.87 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 1.48 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 1.13 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz).

[실시에 16]

N-4-히드로시-3-니트로(벤질옥시카르보닐)다우노루비신 α -D-갈락토피라노시드(75b)

1) 4-메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(71)

구조식 XIV에 따라 펜타-O-아세틸- α -D-갈락토피라노스(36g, 92mmol)과 p-크레졸(30g, 280mmol)의 커플링을 헬페리히(Helferich) 기술에 따라서 $160^\circ C$ 에서 30분동안 무수 $ZnCl_2$ (1.8g)의 존재하에 용해로 실시한다. 냉각한 뒤 혼합물에 대하여 60H 실리카 칼럼(용매:헥산-초산 에틸:90/10 v/v)에서 직접 크로마토그래피하면 4-메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드를 15g(수율 40%) 얻으며, 이것을 에탄올에서 결정화한다. 이 화합물의 분석적인 특징은 상술한 것과 같다.

2) 4-브로모메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(72)

- 제조:

4-메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드 1.4g (3.2mmol)과 1,3-디브로모 5,5-디메틸 하이단톤인 0.46g(1.6mmol)을 사염화탄소 100ml에 첨가하고, 혼합물을 15분동안 광조사(1000W)하에 환류시킨다. 냉각한 후 반응매질을 여과하고 여과물을 증발건조시킨다. 메탄올로 결정화하면 3.5g의 4-브로모 메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(72)가 분리된다.

- 화합물72: $C_{21}H_{25}O_{10}Br$, $M = 517$; $F = 105^{\circ}C$ (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +168^{\circ}$ (c 1, $CHCl_3$); IR (KBr) cm^{-1} : 1747 (vC = O ester), 1222 (ωCH_2Br); 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.97 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.05 (dd, $J = 11$ et 7 Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 11$ et 6 Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.28 (dd, $J = 11$ et 4 Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J = 11$ et 3 Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 2H)

3) (4-브로모메틸 2-니트로)-페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(73)

- 제조:

질산 5ml를 무수초산(10ml)내 4-브로모메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(72)(1.5g, 2.9mmol)를 넣은 용액에 20 $^{\circ}C$ 에서 2시간에 걸쳐 방울로 첨가한다. 한시간동안 교반한 후 매질을 탄산수소나트륨으로 중화한다. 종래의 방법으로 추출한 뒤 실리카겔 60H에서 크로마토그래피하면 1.12g의 (4-브로모메틸 2-니트로)-페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(73)이 분리된다.

- 화합물73: $C_{21}H_{24}NO_{12}Br$; $M = 562$; $F = 168^{\circ}C$ (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +165^{\circ}$ (c 1.01, $CHCl_3$); IR (KBr) cm^{-1} : 1747 (vC = O ester), 1534 (vasN = O), 1222 (v CH_2Br); 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.84 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4.39 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 5.24 (dd, $J = 11$ et 4 Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 11$ et 3 Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 9$ et 2 Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1H). SM (DIC/ NH_3) m/z: 579/581 ($M+NH_4$) $^+$.

4) (4-히드록시메틸 2-니트로)-페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(74)

- 제조:

(4-히브로모메틸 2-니트로)-페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(73)(0.3g, 0.5mmol)를 아세톤 15ml에 용해한 용액을 $AgNO_3$ 1N수용액 15ml의 존재하에 20 $^{\circ}C$ 에서 방울 교반한다. 여과 및 아세톤증발 후 물에서 (4-히드록시메틸 2-니트로)-페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(74)가 침전한다. 여기서 얻은 생성물을 건조한다(0.25g, 수율 93%)

- 화합물74: $C_{21}H_{25}NO_{13}$; $M = 499$; $F = 170^{\circ}C$ (MeOH); $[\alpha]_D^{20} = +174^{\circ}$ (c 1.02, $CHCl_3$); IR (KBr) cm^{-1} : 3500 (vOH), 1746 (vC = O ester), 1234 (vC-OH); 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.00 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.13 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 5.27 (dd, $J = 11$ et 4 Hz, 1H), 5.50 (dd, $J = 11$ et 3 Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 9$ et 2 Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2$ Hz, 1H). SM (DIC/ NH_3) m/z: 517 ($M+NH_4$) $^+$.

5) N-4-히드록시-3-니트로-(벤질옥시카르보닐) 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드 다우노루비신(75a)

- 제조:

무수디클로로메탄(5ml)에 생성물74(0.05g, 0.1mmol)와 트리에틸아민(28 μ l, 0.2mmol)을 넣은 용액을 아세토니트릴 2ml에 디숙신이미도-카르보네이트(0.05g, 0.2mmol)를 넣은 용액에 20°C에서 아르곤하에 방울로 첨가한다. 90분동안 교반한 뒤 매질을 여과하고 여과물을 증발건조시킨다. 숙신이미도카르보네이트가 침전물 형태로 얻어진다.

디메틸포름아미드 3ml내 다우노루비신(0.03g, 0.06mmol)과 트리에틸아민(50 μ l, 0.35mmol)을 넣은 용액을 미리 제조한 크루드 숙신이미도카르보네이트 용액에 20°C에서 아르곤하에 첨가한다. 15분간 반응시킨 뒤 용매를 증발시키고, N-[4-히드록시-3-니트로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드](벤질옥시카르보닐)-다우노루비신을 실리카겔 크로마토그래피 60H(용매:사이클로헥산-아세톤:50/50, v/v)에서 정제하고 나서 물에서 세척한다(45.2mg, 수율 43%)

- 화합물75a: $C_{49}H_{52}N_2O_{24}$; M = 1052 ;
amorphous ; $[\alpha]_D^{20} = +217'$ (c 0.10, $CHCl_3$) ; 1H NMR
(270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.28 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.69 (s, 1H ech/ D_2O), 2.88 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 19 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.24 (d, H = 19 Hz, 1H), 3.69 (broad s, 1H), 3.78 (m, 1H ech/ D_2O), 4.09 (s, 3H), 4.13 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.23 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H ech/ D_2O), 5.01 (s, 2H), 5.24 (dd, J = 10 et 4 Hz, 1H), 5.27 (m, 2H), 5.48 (dd, J = 10 et 3 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.58 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8 et 2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 1H). SM (DIC/ NH_3) m/z : 813 (M-239)⁺, 672 (M-380)⁺.

6) N-4-히드록시-3-니트로-(벤질옥시카르보닐)-다우노루비신 α -D-갈락토피라노시드(75b)

- 제조:

0.1N 나트륨메탄올레이트 2ml에 N-4-히드록시-3-니트로-2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드(벤질옥시카르보닐)-다우노루비신(17mg, 0.16mmol)을 넣은 용액을 교반하여 0°C에서 30분동안 둔다. 매질을 암버라이트 IRC 120H를 첨가하여 중화하고 나서 여과한다. 여과물을 증발건조시키면 14mg의 N-4-히드록시-3-니트로-(벤질옥시카르보닐)-다우노루비신 α -D-갈락토피라노시드가 생성된다(수율 98%).

- 화합물75b: $C_{41}H_{44}N_2O_{20}$; M = 884 ;
amorphous ; $[\alpha]_D^{20} = +246'$ (c 0.10, EtOH) ; 1H NMR
(270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.22 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.81 (d, J = 19 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 19 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 5.38 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 4H), 7.90 (m, 2H). SM (FAB, template : thioglycerol) m/z : 885 (M+H)⁺.

[실시에 17]

N-[4-히드록시-3-클로로-(벤질옥시카르보닐)]-독소루비신 β -D-글루쿠로니드(78b)

1) 4-히드록시-3-클로로벤즈알데히드 2,3,4,6-트리-O-아세틸- β -D-메틸글루쿠로니드(76)

- 제조:

산화는 10g을 무수 아세토니트릴(150ml)에 4-히드록시-3-클로로벤즈알데히드 2g(12.8mmol)가 2,3,4-트리-O-아세틸- α -D-메틸글루쿠로닐 브로마이드 3.4g(8.5mmol)을 넣은 용액에 첨가한다. 반응매질을 20°C에서 4시간동안 교반시키고 셀라이트에서 여과하여 여과물을 증발건조시킨다. 얻어진 건조 잔류물을 실리카겔 60H 크로마토그래피(용매:사이클로헥산-아세톤:80/20 v/v)로 정제한다. 따라서 4-히드록시-3-클로로벤즈알데히드 2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-메틸글루쿠로니드(76)가 얻어진다(1.6g, 수율 40%).

- 화합물76: $C_{20}H_{21}ClO_{11}$; M = 475 ; F = 125°C ; $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$ (c 0.5, $CHCl_3$) ; IR (KBr) ν cm^{-1} : 3030, 2975, 2875, 1760, 1680, 1595, 1375, 1235, 1040 ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.28 (1H, d, J = 9 Hz), 5.25 (1H, d, J = 7 Hz), 5.32-5.42 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8 et 2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2 Hz), 9.90 (1H, s). SM (DIC/ NH_3) m/z : 490/492 ($M+NH_4$)⁺ 352, 317.

2) (4-히드록시-메틸-2-클로로)-페닐 2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-메틸글루쿠로니드(77)

- 제조:

실리카(3g)와 수소화 붕소나트륨(0.3g, 7.8mmol)을 생성물76(1.56g, 3.3mmol)을 클로로포름(35ml)과 이소프로판올(7.5ml) 혼합물에 용해한 용액에 0°C에서 첨가한다. 반응매질을 실온에서 2시간동안 교반시킨다. 여과한 후 매질을 CH_2Cl_2 (30ml)로 희석하고 물(3×30ml)로 세척하여 Na_2SO_4 에서 건조하고 증발시키면 1.00g의 (4-히드록시메틸-2-클로로)-페닐 2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-메틸글루쿠로니드가 생성된다(수율 64%)

- 화합물77: $C_{20}H_{23}ClO_{11}$; M = 474.5 ; F = 138-140°C ; $[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ (c 0.1, $CHCl_3$) ; IR (KBr) ν cm^{-1} : 3510, 2955, 1765, 1740, 1500, 1375, 1235, 1100, 1050, 900, 820, 775 ; 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.15 (1H, d, J = 8 Hz), 4.63 (2H, s), 5.04 (1H, d, J = 7 Hz), 5.35 (3H, m), 7.20 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.5 Hz). SM (DIC/ NH_3) m/z : 492/494 ($M+NH_4$)⁺, 317.

3) N-(4-히드록시-3-클로로) 2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-메틸글루쿠로니드 벤질옥시카르보닐)-독소루비신(78a)

- 제조:

무수 디클로로메탄(80ml)에 생성물77(1.00g, 2mmol)과 트리에틸아민(300 μ l, 2.1mmol)을 넣은 용액을 아세토니트릴 50ml에 디숙신이미도카르보네이트(1.08g, 4.2mmol)를 넣은 용액에 20°C에서 아르곤하에 방울방울 첨가한다. 90분동안 교반한뒤 반응매질을 여과하고 여과물을 증발건조시키면 독소루비신과 축합하기 위한 정제를 하지 않고 숙신이미도카르보네이트(1.3g)가 생성된다.

디메틸포름아미드 40ml내 독소루비신(0.882g, 1.6mmol)과 트리에틸아민(230 μ l, 1.6mmol)을 넣은 용액을 미리 제조한 크루드 숙신이미도카르보네이트 용액에 20°C에서 아르곤하에 첨가한다. 용매를 감압하에 증발시킨다. 이렇게 하여 얻은 잔류물을 실리카겔 60Å 크로마토그래피(용매:디클로로메탄-메탄올, 95/5 v/v)하면 N-(4-히드록시-3-클로로-2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-메틸글루쿠로니드 벤질옥시카르보닐)-독소루비신(78a)이 얻어진다(0.691g, 수율 41%).

- 화합물 78a: $C_{48}H_{50}ClNO_{23}$; M = 1043.5 ;
 amorphous ; $[\alpha]_D^{20} = +260^\circ$ (c 0.01, CH_3OH) ; IR (KBR) ν
 cm^{-1} : 3430, 2960, 2950, 1725, 1580, 1460, 1380, 1290,
 1235, 1125, 1070, 1040, 755. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ
 ppm : 1.30 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.85 (2H, m), 2.02 (3H,
 s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (1H, dd, J = 15 et
 3.5 Hz), 2.35 (1H, dd, J = 15 et 1 Hz), 2.97 (1H, d, J =
 19 Hz), 3.27 (1H, d, J = 19 Hz), 3.67 (1H, m), 3.77 (3H,
 s), 3.86 (1H, m), 4.08 (3H, s), 4.15 (2H, m), 4.75 (2H,
 s), 4.97 (2H, s), 5.02 (1H, d, J = 7 Hz), 5.18 (3H, m),
 5.50 (1H, dd, J = 3.5 et 1 Hz), 7.18 (2H, m), 7.30 (1H,
 d, J = 1 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8 Hz), 7.79 (1H, t, J =
 8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8 Hz), 13.15 (1H, s, ech. D_2O),
 13.85 (1H, s, ech. D_2O).

4) N-(4-히드록시-3-클로로-벤조일옥시-카르보닐)-독소루비신 β -D-글루쿠로니드(78b)

- 제조:

0.05N 나트륨 메탄올레이트 60ml에 생성물 78a(0.280g, 0.27mmol)를 넣은 용액을 교반하고 0°C에서 45분동
 안 유지한다. 매질을 앰버라이트 IRC 120H+를 첨가하여 중화하고 나서 여과한다. 여과물을 증발건조시키
 면 N-(4-히드록시-3-클로로벤질옥시카르보닐)-독소루비신 β -D-메틸글루쿠로니드 240mg이 생성된다. 이
 화합물은 카복실기 그룹의 탈보호를 위해 정제하지 않고 사용된다.

앞에서 제조된 N-(4-히드록시-3-클로로벤질옥시카르보닐)-독소루비신 β -D-메틸글루쿠로니드를 돼지간 에
 스테라제 1.2ml(Sigma, E-3128 참조) 및 아세톤 24ml를 포함한 인산염 완충액(48ml)(pH=8)에 용해하고,
 이 용액을 37°C에서 4시간동안 둔다. 증발건조시킨 후 잔류물을 실리카겔 60H 크로마토그래피(용매:아세
 토니트릴-물:95/5 v/v)로 정제하면 화합물 78b가 얻어진다(0.049g, 수율 20%).

- 화합물 78b: $C_{41}H_{42}ClNO_{20}$; M = 903.5 ;
 amorphous ; $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ$ (c 0.01, CH_3OH) ; IR (KBr) ν
 cm^{-1} : 3400, 2950, 1580, 1510, 1470, 1415, 1240, 1215,
 1100, 830, 760 ; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm : 1.11
 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.90 (2H, m), 2.15 (2H, m), 3.98
 (3H, s), 4.54 (2H, s), 4.87 (2H, s), 4.94 (1H, d, J =
 7 Hz), 5.20 (1H, dd, J = 3.5 et 1 Hz), 7.18 (2H, m), 7.36
 (1H, d, J = 1 Hz), 7.70 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 8 Hz).
 SM (FAB, template : nitrobenzyl alcohol) m/z : 904/906
 (M+H)⁺.

[본 발명에 따른 프로드러그에 대한 약리학적인 보고]

약리학적인 테스트:

[실시에 A]

· 다음과 같은 생물학적 및 생화학적 테스트를 실시하였다.

- 글리코실화된 프로드러그의 세포독성평가.

- 해당 효소에 의해 글리코시드의 분열가능성 검토.

- 먼저 글리코실화 페놀에서 당의 분열로부터 일어나고, 다음에 자기 희생 아암(제 1, 2, 3 및 4도)으로
 부터 일어나는 글리코시드의 소멸 및 두 개의 생성물(안트라사이클린+ 자기 희생 아암 및
 안트라사이클린)의 형성에 대한 시험관내 역학 결정.

1. 반감기:

제 1, 2, 3, 4 및 5도는 유도체 48b(제1도), 유도체 60(제2도), 유도체 54c(제3 및 4도) 및
 유도체 70c(제5도)로 얻어진 결과를 나타낸 것이다. 이 도면들을 가로좌표에 시간과 세로좌표에 상대변적
 을 나타내고 프로드러그 및 안트라사이클린의 농도를 시간의 함수로 평가할 수 있다. 다우노루비신의 생
 성비율은 자기 희생 아암의 형태에 따라 변한다는 것을 주목해야 한다.

· 유도체 48b로 얻은 결과:

이 유도체를 pH5(0.02M 인산염 완충액)로 α -갈락토시다제(사람의 태반으로부터 유래)와 0.075M N-아세틸 갈락토사민을 가지고 37°C에서 배양한다. HPLC에 의해 이 결과가 측정된다(다우노루비신: $t_r=8.5$ 분; 유도체 48b: $t_r=11.5$ 분; 탈글리코실화된 유도체 48b: $t_r=16.7$ 분). 유도체48b는 한 시간의 반감기로 가수분해된다.

pH5에서 화합물 DNM/자기 희생 아암(탈글리코실화된 생성물)은 45시간의 반감기로 소멸되며 이 반감기는 pH7.3에서 같은 생성물에 대한 반감기 16시간보다 적고 다우노마이신은 배지에 나타난다.

이 생성물은 플라즈마에서 안정한다.

제1도는 유도체48b로 얻은 결과를 나타낸 것이다.

이 제1도는 농도를 시간의 함수로 다우노루비신(1), 유도체48b(2)(본 발명에 따른 안트라사이클린 프로드러그) 및 중간체 다우노루비신+자기 희생 아암(탈글리코실화된 유도체)(3)의 농도를 나타내고 있다.

· 유도체60으로 얻은 결과(제2도):

이 유도체는 37°C, pH6.8(0.02M 인산염 완충액)에서 α -갈락토시다제(급지 않은 원두커피, 0.04U/ml)로 배양된다.

결과는 HPLC로 측정되고(다우노루비신: $t_r=8.5$ 분; 유도체60: $t_r=11.0$ 분), 유도체60의 농도는 660 μ g/ml이다.

pH6.8에서 탈글리코실화된 유도체60은 빠른 소멸속도로 인하여 검출되지 않는다.

· 유도체54c로 얻은 결과(제3도 및 4도):

제3도는 유도체54c가 37°C, pH7.2에서 사람의 농축재조합 β -글루쿠로니다제로 배양될 때 얻어지는 결과를 나타낸 것이다. 유도체54c의 농도는 530 μ g/ml이다. HPLC로 결과가 측정된다(다우노루비신: $t_r=8.8$ 분; 유도체54c: $t_r=9.7$ 분; 탈글리코실화된 유도체54c: $t_r=16.0$ 분).

제4도는 1/100로 희석한 β 글루쿠로니다제의 존재하에서 얻은 결과들이다(다른 조건은 제3도의 것과 동일하다).

pH7.2에서 탈글리코실화된 유도체54는 5.3시간 정도의 반감기를 갖는다.

· 유도체70c로 얻은 결과(제5도):

제5도는 유도체70c가 37°C, pH7.2에서 사람의 β -글루쿠로니다제(0.45U/ml)로 배양될 때 얻어지는 결과를 나타낸 것이다.

II. 증식테스트:

A. 실험 프로토콜(MTT 환원):

RPMI 배지에서 5.10³ mg/ml 농도로 L1210종양세포를 본 발명에 따른 다른 프로드러그와 함께 72시간동안 96 웰을 포함한 마이크로 적정 플레이트에서 배양한다(37°C, 5% CO₂, 95% 상대습도).

대조군은 배양배지에 드러난 종양세포로 구성된다. 네 개의 웰이 각 안트라사이클린 농도 및 대조를 위해 제조된다. 65시간 뒤 50 μ l의 MTT(PBS에서 2.5mg/ml)를 첨가한다.

이 MTT는 살아있는 세포하에서 불용성 적색 포르마잔 염료로 환원된다. 7~24시간(사용된 세포에 따라) 더 배양한 뒤 상청액을 제거한다. 포르마잔 염료를 각 웰에 대하여 DMSO 100 μ l를 첨가하여 용해하며 이어서 부드럽게 흔들어준다.

492nm에서 각 웰에 대한 소멸이 측정된다(멀티스캔 340ccFa. 유량광도계).

B. 결과:

이 결과는 대조군으로 얻어진 소멸에 대한 프로드러그와 배양한 뒤의 소멸비로 나타낸다. 변화계수는 15% 이내이나 프로드러그는 독소루비신에 비하여 상당히 감소된 세포독성을 가지고 있다.

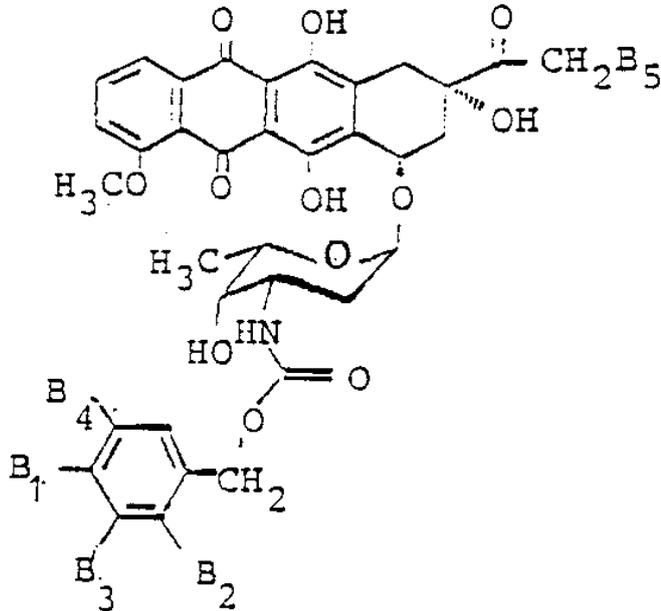
테스트한 생성물	L1210 IC ₅₀ (μ g/ml)
독소루비신	0.02
유도체6	> 1
유도체7	> 1
유도체13	> 1
유도체14	> 1
유도체22	> 10
유도체27c	> 1
유도체48b	> 1
유도체48a	> 10

아세테이트6, 13 및 48은 생체내에서 각각 생성물7, 14, 및 48b로 가수분해된다.

III. 본 발명에 따른 글리코실화된 프로드러그와 글리코실화된 드러그의 분열가능성 비교 및 글리코실의 분열속도와 자기 희생 아암의 소멸속도에 대한 아암구조의 영향:

다우노마이신/자기 희생 아암/ β -글루쿠로니드, 독소루비신/자기희생아암/ β -글루쿠로니드 및 독소루비신/자기희생아암/ α -갈락토시드 타입의 본 발명에 따른 프로 드러그를 상술한 방법으로 합성한다.

이 물질들을 제조할 β -글루쿠로니다제(또는 원두커피로부터의 α -갈락토시다제)로 37°C, pH7.2~6.8에서 배양하고 글리코시다제의 소멸역학과 다우노마이신과 독소루비신의 생성역학은 역상 HPLC에 의해 시험관 내에서 정해진다. 글리코시드가 50% 분열되는 시간과 안트라사이클린/아암화합물이 활성 안트라사이클린으로 50% 전환되는 시간이 다음표 I 에 나타나 있으며, 이 활성 안트라사이클린은 다음 구조식을 말한다.



[표 I]

물질	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	t _{1/2} 글리코 시드의 분열 (h)	t _{1/2} 아암 (h)
B ₅ = H (다우노마이신)						
1 (68c)	OCH ₃	β -Gluc	H	NC ₂	1,88	0,75
2 (54c)	H	β -Gluc	H	NO ₂	0,69	5,30
3 (82c)	H	β -Gluc	H	Cl	4,06	12,00
4 (64c)	β -Gluc	H	H	NO ₂	0,42	<0,08
5 (60)	α -Gal	H	H	Cl	0,02	<0,08
B ₅ = OH (독소루비신)						
6 (70c)	H	β -Gluc	H	NO ₂	0,92	n.t.

대조물질로 작용하고 아암을 운반하지 않는 β -글루쿠로니드는 다우노마이신/아암/글루쿠로니드 화합물이나 독소루비신/아암/글루쿠로니드 화합물보다 50~100배 느리게 분열된다. 이것은 글루쿠로니드/프로드러그 화합물을 분열하는데 적합한 자기 희생 아암이 존재하는 것이 아주 중요하다는 것을 나타낸다. 또한 자기 희생 아암의 방향족 사이클(예를 들어 히드록시벤질 카르보네이트)에 존재하는 치환제는 글리코실화된 유도체의 분열역학과 생성물 안트라사이클린+자기 희생 아암의 분해역학에 영향을 미친다. 글리코실의 더 빠른 분열과 아암의 더 빠른 자동소멸은 B₁이 β -글루쿠로니드이고 B₄가 NO₂그룹 또는 염소원자인 본 발명에 따른 프로드러그에서 발견된다. 다른 치환제 역시 원하는 역학을 얻을 수 있게 한다.

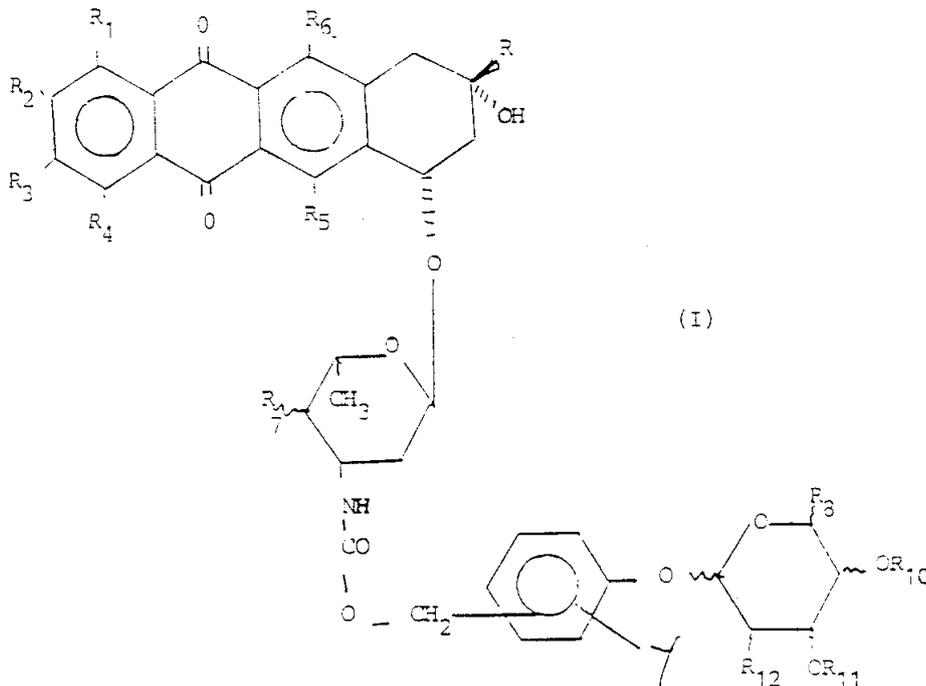
이상에서 설명한 바와 같이 본 발명은 지금까지 설명한 실시예, 실시형태나 방법에 한정된 것은 아니며, 본 발명의 범위내에서 변화가능한 모든 형태를 포함하고 또 본 발명의 분야에서 통상의 지식을 가진 자의

면 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 변형 실시 가능한 분야를 포함한 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 식 I의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



여기서

R_1 , R_2 및 R_3 은 서로 같거나 다르며, 수소원자 또는 히드록실 그룹이고,

R_4 는 수소원자, 히드록실 그룹 또는 메톡시 그룹이고,

R 은 R'' 가 수소원자, C_1 - C_6 알킬 그룹, 히드록실 그룹, 알콕시 그룹, O -아실그룹 또는 아실 그룹을 나타내는 그룹 $CO-CH_2-R''$ 이고,

R_5 및 R_6 은 같거나 다르며, 수소원자 또는 히드록실 그룹이고,

R_7 은 수소원자 또는 히드록실 그룹이고,

R_8 은 R_9 가 C_1 - C_3 알킬, 수소원자 또는 아세틸 그룹을 나타내는 그룹 $-CH_2-OR_9$ 또는 $COOR_9$ 이고,

R_{10} 및 R_{11} 은 수소원자, 아실보호 그룹 또는 알킬 그룹이고,

R_{12} 는 히드록실 그룹, 아민그룹, 아마이드 그룹 또는 O -아실보호 그룹이고,

Y 는 수소원자; NO_2 , 할로겐 원자 및 SO_2X (여기서 X 는 $-CH_3$, $C_6H_4-CH_3$, NH_2 , $N-(C_1-C_4$ 알킬) $_2$ 또는 $NH-C_1-C_4$ 알킬이다), $-CN$, 아실 및 COO -알킬로부터 선택된 전자유인그룹; O -알킬, $NHCO$ -알킬, $N(알킬)CO$ -알킬, S -알킬 및 알킬로부터 선택된 전자공여그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Y 가 하나 또는 그 이상의 전자유인그룹일 때 이 그룹은 글리코실 산소에 대하여 오르토 또는 파라 위치에 있거나 오르토 및 파라 위치에 있고, Y 가 하나 또는 그 이상의 전자 공여그룹일 때 이 그룹은 글리코실 산소에 대하여 메타 위치에 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 다음 라디칼을 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

R_1 , R_2 및 R_3 은 수소원자이고,

R_4 는 메톡시 그룹이고,

R_5 및 R_6 은 히드록실 그룹이고,

R 는 $-CO-CH_3$ 그룹 또는 $-CO-CH_2OH$ 그룹이고,

R₇은 수소원자 또는 히드록실 그룹이고,

R₈은 -CH₂-OAc, -CH₂OH, -COOHe 또는 -COOH 그룹이고,

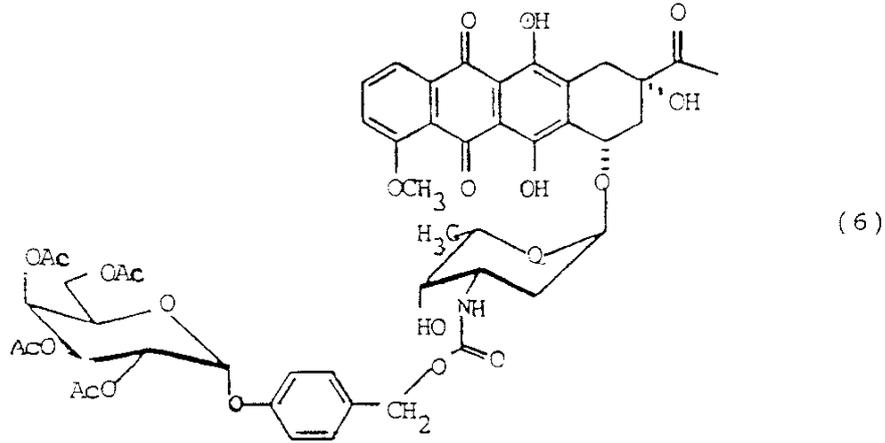
R₁₀ 및 R₁₁은 같거나 다르며, 수소원자 또는 Ac그룹이고,

R₁₂는 히드록실 그룹 또는 OAc그룹이고,

Y는 글리코실 산소에 대하여 파라 또는 오르토 위치에 있는 수소원자, NO₂ 그룹 또는 염소원자이거나 글리코실 산소에 대하여 메타 위치에 있는 OCH₃그룹이다.

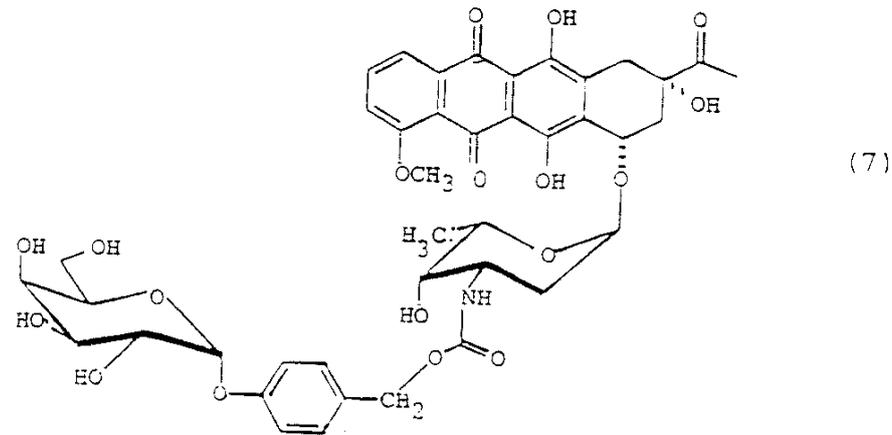
청구항 4

제1항에 있어서, 다음식6의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



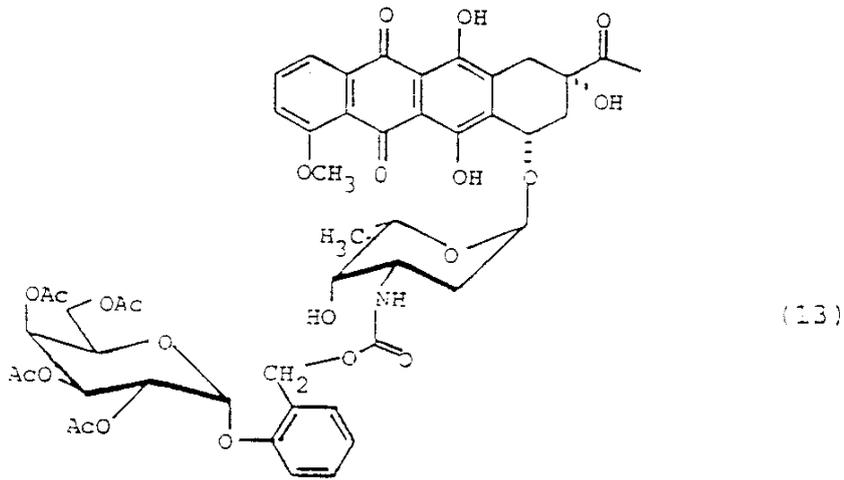
청구항 5

제1항에 있어서, 다음식 7의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



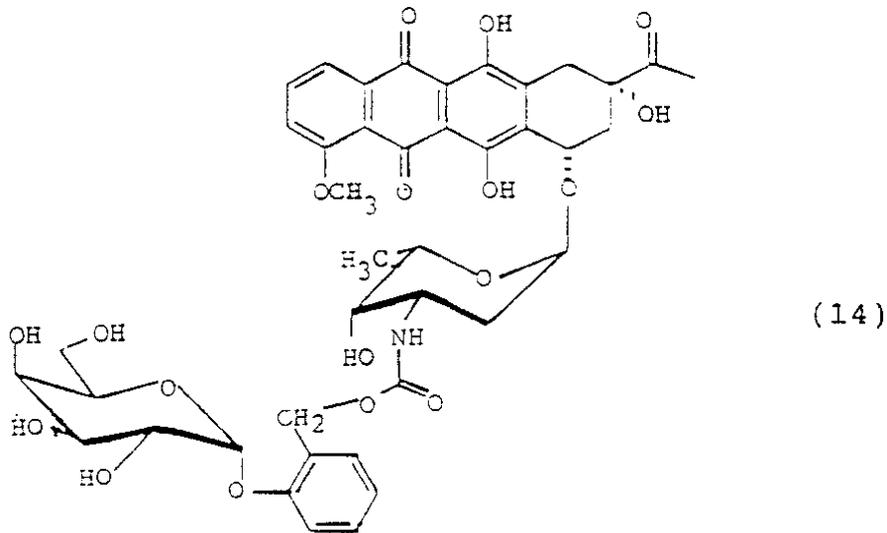
청구항 6

제1항에 있어서, 다음식 13의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



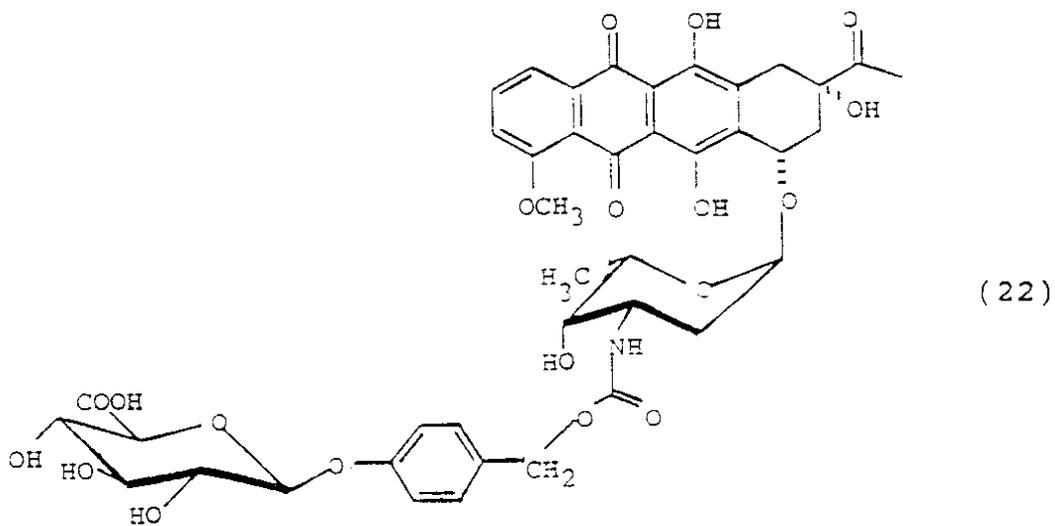
청구항 7

제1항에 있어서, 다음식 14의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



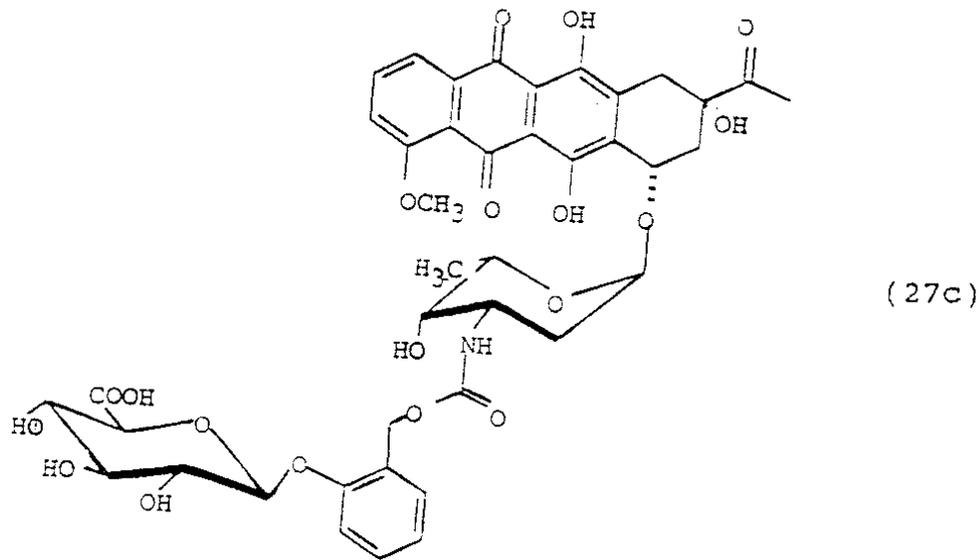
청구항 8

제1항에 있어서, 다음식 22의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



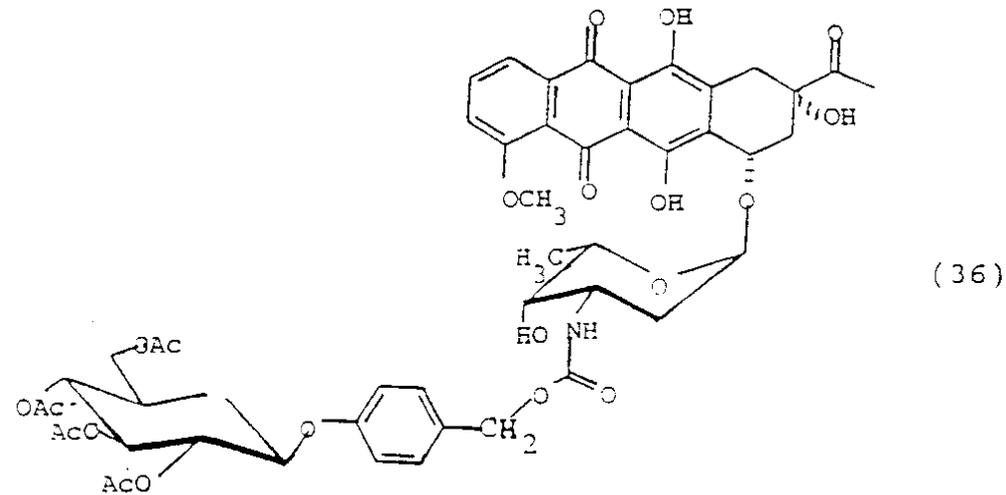
청구항 9

제1항에 있어서, 다음식 27c의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



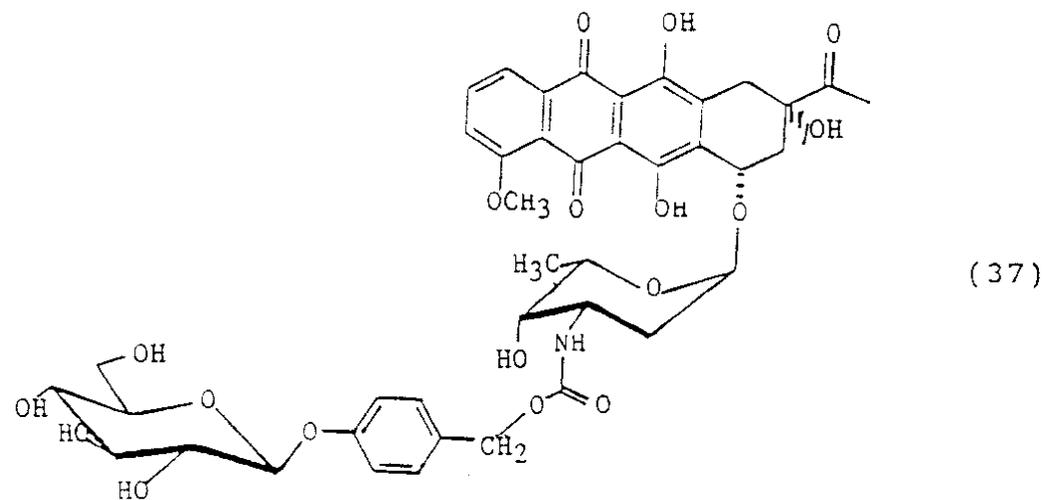
청구항 10

제1항에 있어서, 다음식 36의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



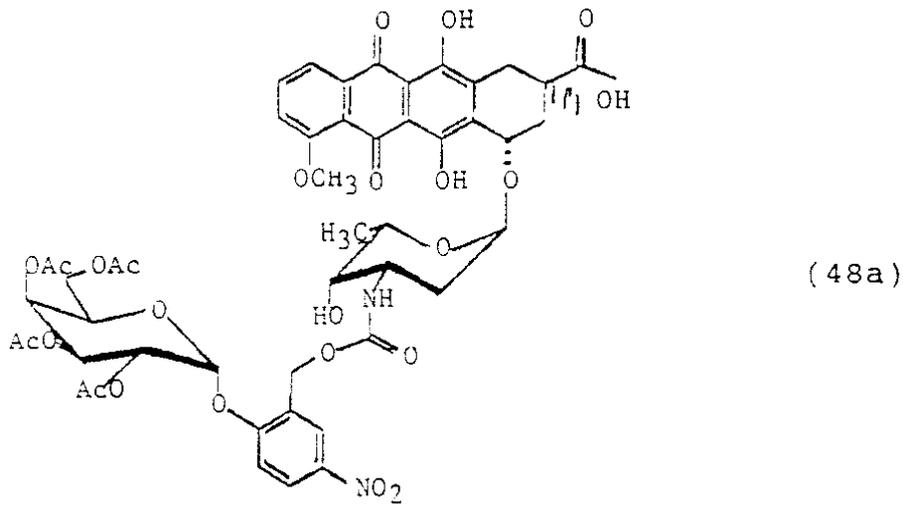
청구항 11

제1항에 있어서, 다음식 37의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



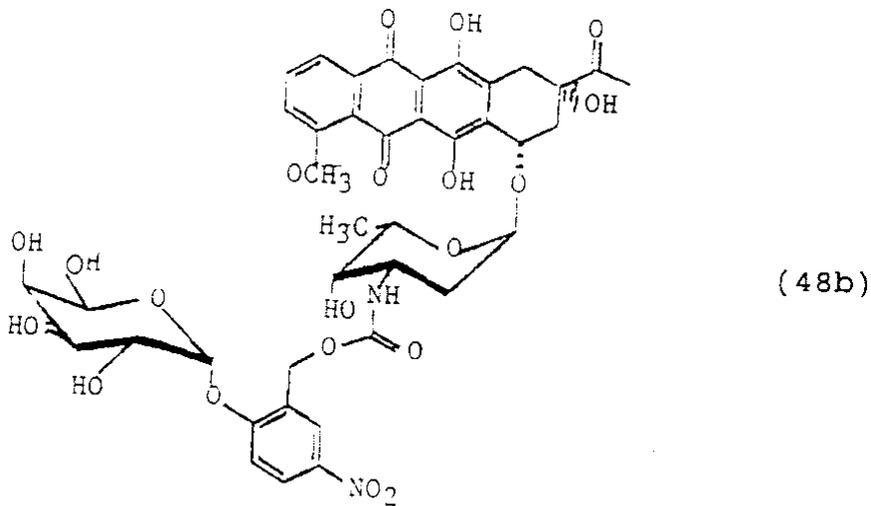
청구항 12

제1항에 있어서, 다음식 38a의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



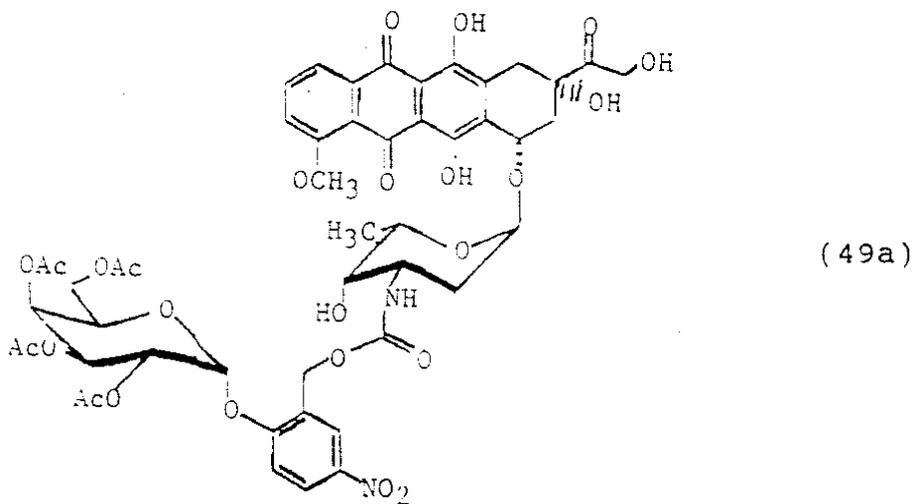
청구항 13

제1항에 있어서, 다음식 38b의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



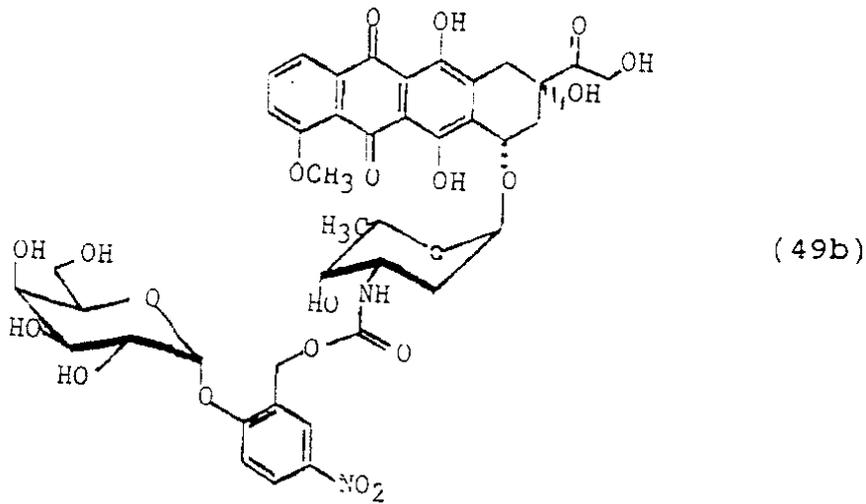
청구항 14

제1항에 있어서, 다음식 49a의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



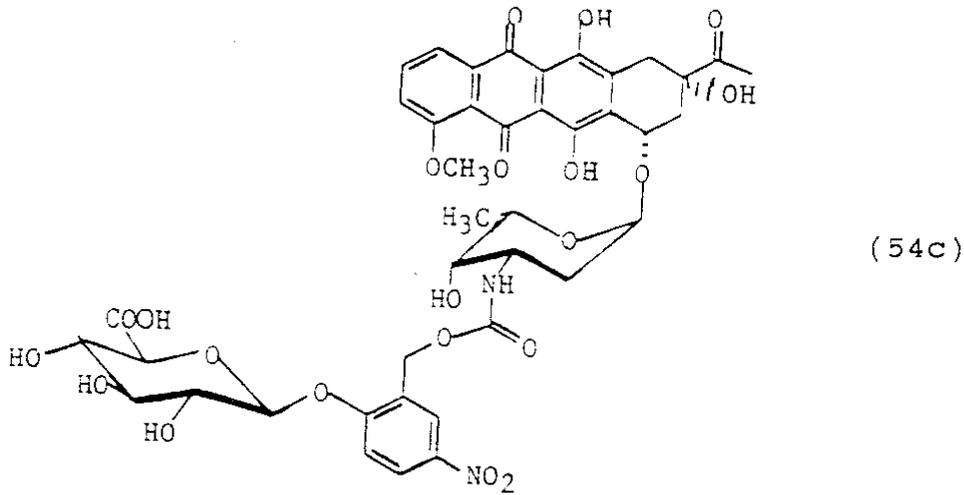
청구항 15

제1항에 있어서, 다음식 49b의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



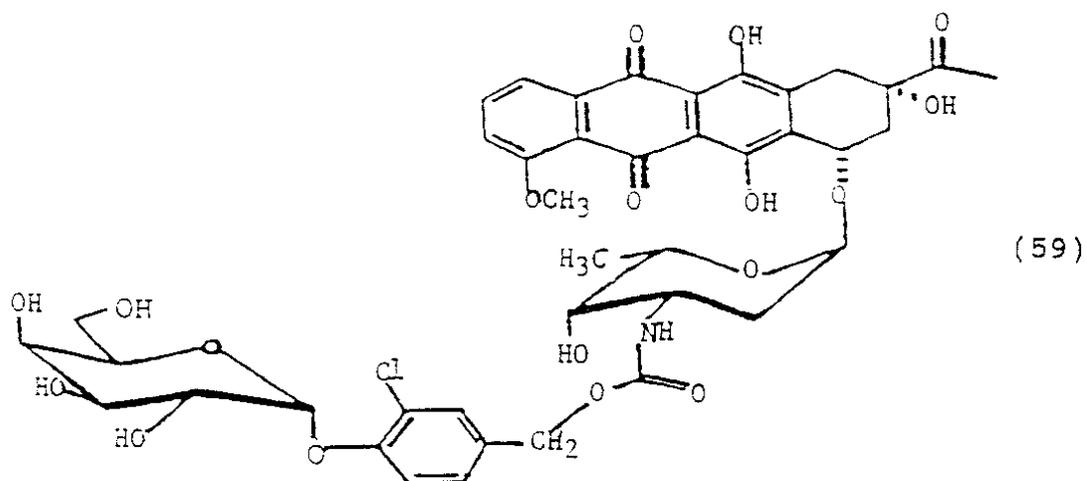
청구항 16

제1항에 있어서, 다음식 54c의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



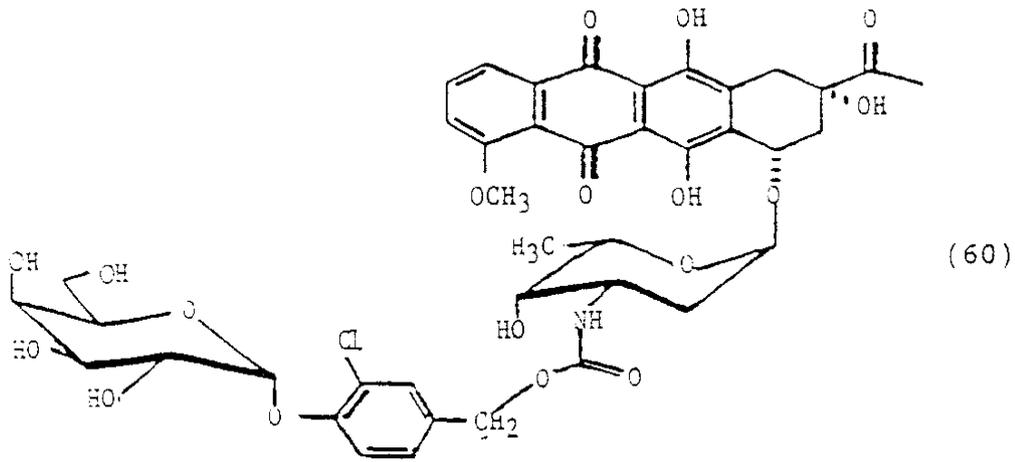
청구항 17

제1항에 있어서, 다음식 59의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



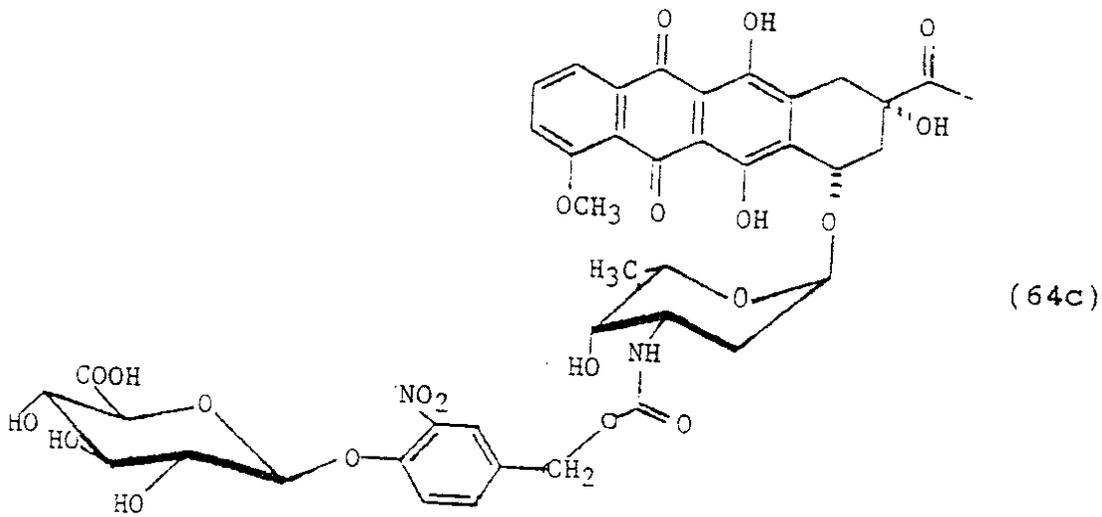
청구항 18

제1항에 있어서, 다음식 60의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



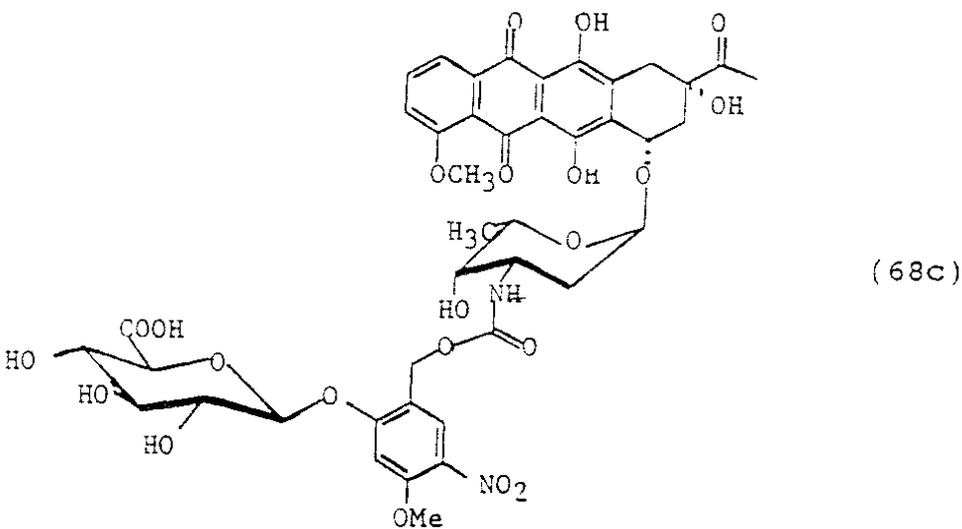
청구항 19

제1항에 있어서, 다음식 64c의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



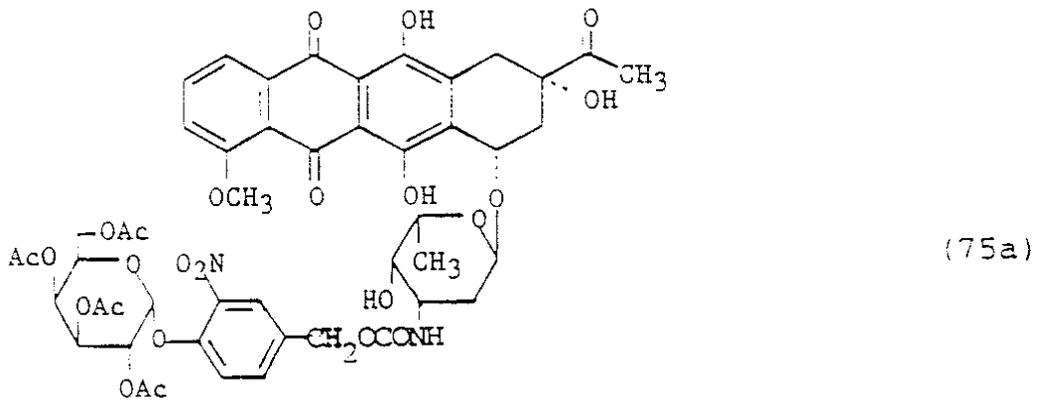
청구항 20

제1항에 있어서, 다음식 68c의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



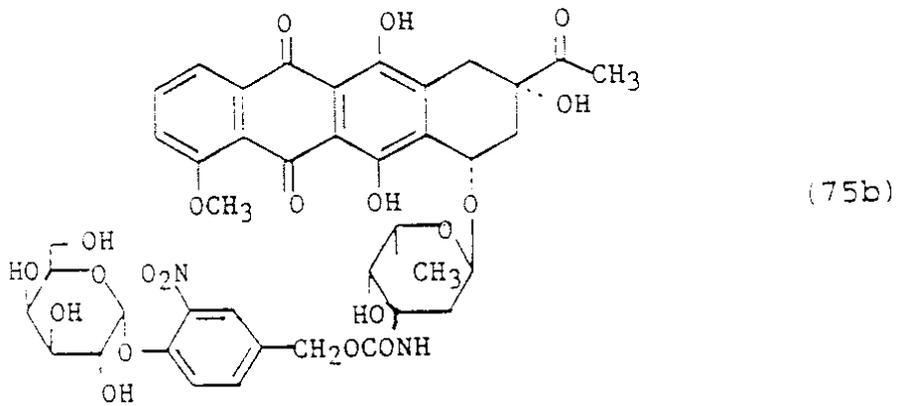
청구항 21

제1항에 있어서, 다음식 75a의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



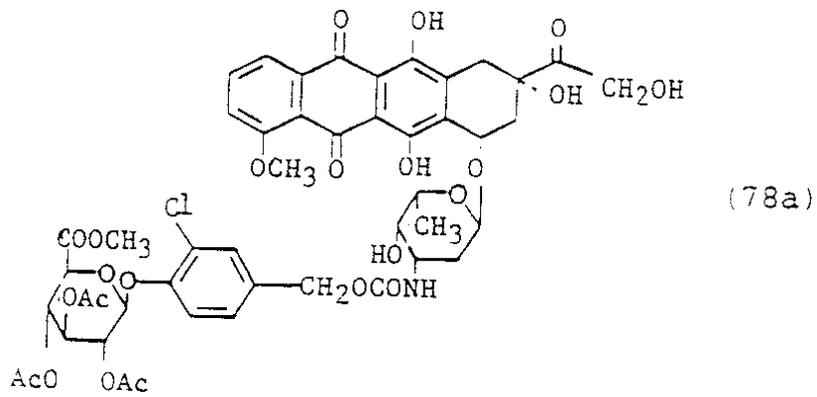
청구항 22

제1항에 있어서, 다음식 75b의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



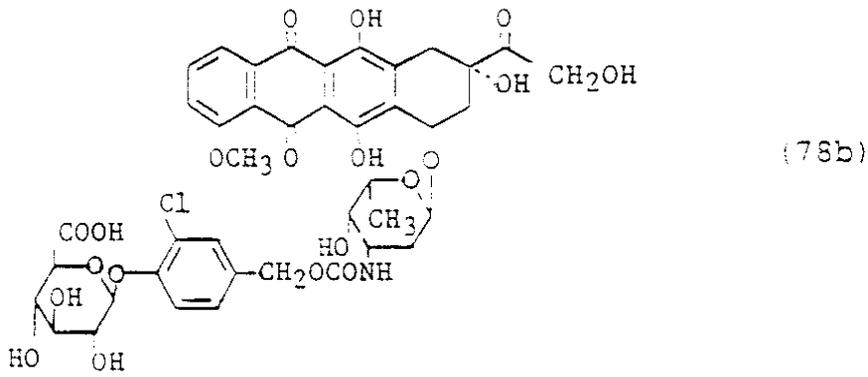
청구항 23

제1항에 있어서, 다음식 78a의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



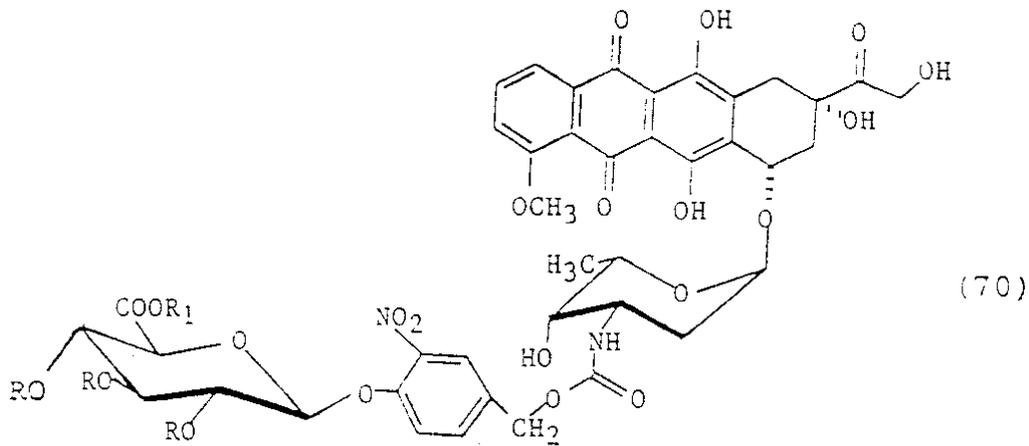
청구항 24

제1항에 있어서, 다음식 78b의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



청구항 25

제1항에 있어서, 다음식 70의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



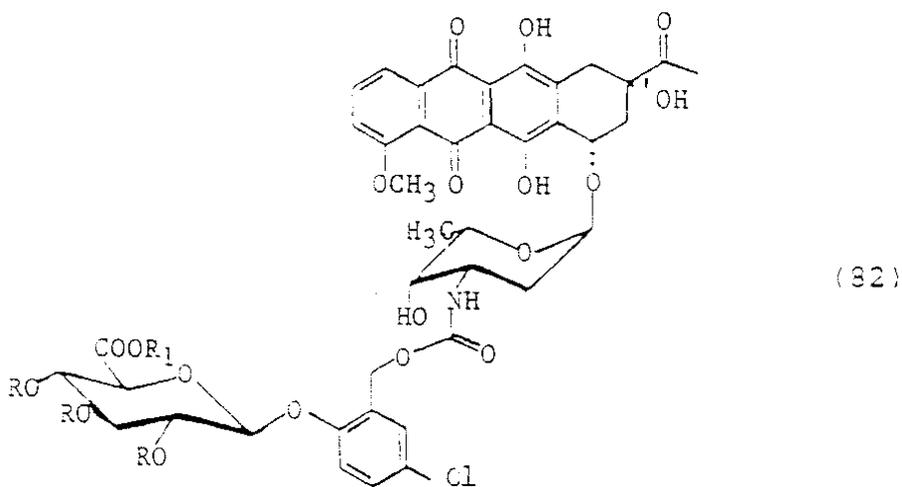
70a: R=Ac, R₁=CH₃

70b: R=E, R₁=CH₃

70c: R=R₁=E

청구항 26

제1항에 있어서, 다음식 82의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



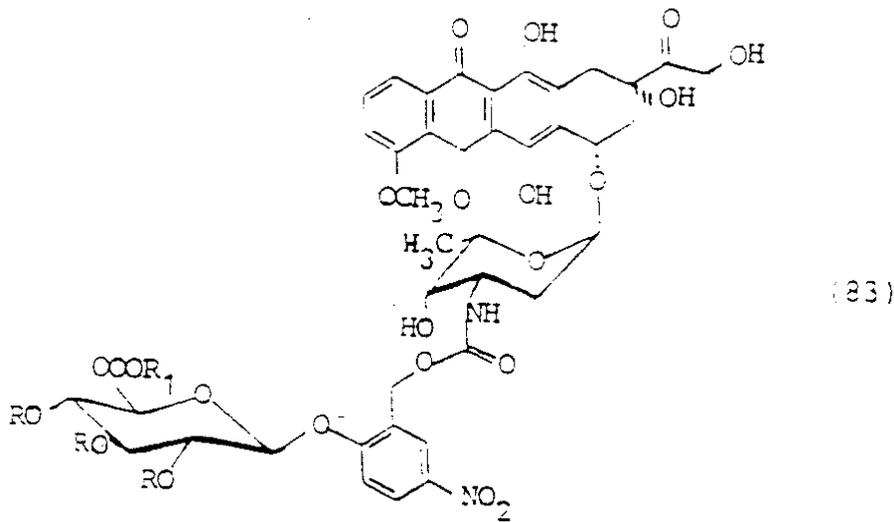
82a: R=Ac, R₁=CH₃

82b: R=H, R₁=CH₃

82c: R=R₁=H

청구항 27

제1항에 있어서, 다음식 83의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 화합물.



83a: R=Ac, R₁=CH₃

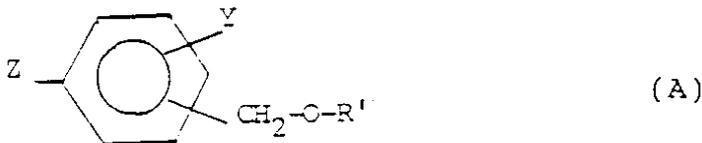
83b: R=H, R₁=CH₃

83c: R=R₁=H

청구항 28

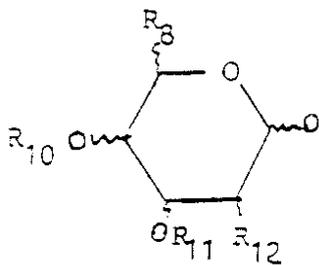
다음 단계로 되어 있고 글리코시다제에 의해 분해될 수 있는 것을 특징으로 하는 식 I 화합물의 제조방법.

(1) 식A의 유도체를 다음식 B의 안트라사이클린과 커플링하는 단계



여기서

Z는 다음의 구조식으로 된 그룹이며,

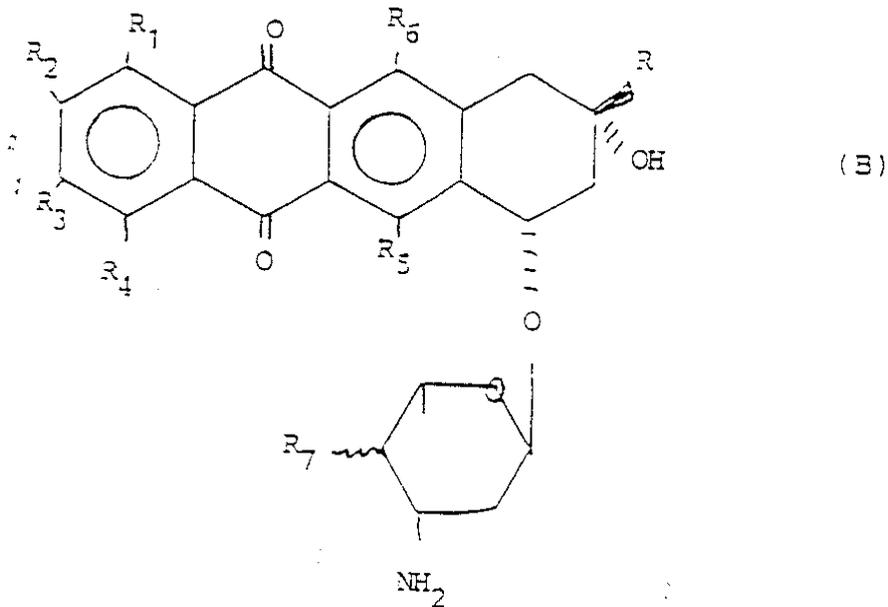


이 때 R₈, R₁₀, R₁₁, 및 R₁₂는 상술한 바와 같고,

R' 는 다음 구조식 중의 하나를 나타내고,



Y는 수소원자; NO₂ 할로겐, SO₂X(여기서 X는 -CH₃, C₆H₄-CH₃, NH₂, N-(C₁-C₄알킬)₂ 또는 NH-C₁-C₄알킬이다), -CN, 아실 및 COO-알킬로부터 선택된 전자유인그룹; O-알킬, NH-CO-알킬, N(알킬)CO-알킬, S-알킬 및 알킬로부터 선택된 전자공여그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹이고,



이 때 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 및 R 은 상술한 바와 같으며,

(2) 얻어진 화합물에 존재하는 보호그룹을 제거하여 라디칼 R_1 - R_{12} 및 R 이 상술한 바와 같은 식 1의 화합물을 얻는 단계

청구항 29

제28항에 있어서, 단계(1)전에 글리코실화된 P-히드록시벤질 유도체를 다음의 과정으로 얻는 것을 특징으로 하는 제조방법.

- 크레졸을 당 또는 과아세틸화된 메틸글리쿠로네이트와 용해
- 얻어진 화합물의 벤질브롬화,
- 브롬화된 유도체의 솔볼리시스, 그리고
- 히드록실 그룹을 히드록시숙신이미달 또는 파라니트로페녹시카르보닐 유도체와의 활성화

청구항 30

식 1 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식2의 4-브로모메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드.

청구항 31

식 1 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식3의 4-포르밀페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드.

청구항 32

식 1 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식4의 4-히드록시메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드.

청구항 33

식 1 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식9의 2-브로모메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드.

청구항 34

식 1 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식10의 2-포르밀페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드.

청구항 35

식 1 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식11의 2-히드록시메틸페닐 2,3,4,6-테트라-O-아세틸- α -D-갈락토피라노시드.

청구항 36

식 1 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식16의 메틸(4-브로모메틸페닐 2,3,4-트리-O-아세틸- β -D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 37

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식17의 메틸(4-포르밀페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 38

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식18의 메틸(4-히드록시메틸페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 39

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식23의 메틸(4-브로모메틸페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 40

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식24의 메틸(4-히드록시메틸페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 41

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식25의 메틸(4-포르밀페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 42

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식32의 N-[2-히드록시벤질옥시카르보닐]다우노루비신.

청구항 43

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식38의 N-[4-히드록시벤질옥시카르보닐]다우노루비신.

청구항 44

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식42의 2-메틸-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 45

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식43의 2-브로모메틸-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 46

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식44의 2-디브로모메틸-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 47

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식45의 2-포르밀-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 48

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식46의 2-히드록시메틸-4-니트로페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 49

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식51의 메틸(2-포르밀-4-니트로페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 50

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식52의 메틸(2-포르밀-4-니트로페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 51

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식55의 2-클로로-4-메틸페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 52

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식56의 2-클로로-4-브로모메틸페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 53

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식57의 2-클로로-4-히드록시메틸페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 54

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식61의 메틸(4-포르밀-2-니트로페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 55

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식62의 메틸(4-히드록시메틸-2-니트로페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노시드)우로네이트.

청구항 56

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식73의 (4-브로모메틸-2-니트로)-페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 57

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식74의 (4-히드록시메틸-2-니트로)-페닐 2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노시드.

청구항 58

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식76의 4-히드록시-3-클로로벤즈알데히드 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-메틸글루쿠로니드.

청구항 59

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식77의 (4-히드록시-메틸-2-클로로)-페닐 2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-메틸글루쿠로니드.

청구항 60

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식5의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 4-(2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노실)벤질 카르보네이트.

청구항 61

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식12의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노실)벤질 카르보네이트.

청구항 62

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식19의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 4-(메틸(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)벤질 카르보네이트.

청구항 63

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식26의 4-니트로페닐 2-(메틸(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)벤질 카르보네이트.

청구항 64

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식30의 4-니트로페닐 2-(터어트-부틸디메틸실일옥시)벤질 카르보네이트.

청구항 65

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식35의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 4-(2,3,4,6-테트라-0-아세틸-β-D-글루코피라노실)벤질 카르보네이트.

청구항 66

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식40의 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 4-디메틸-t-핵실실일옥시벤질 카르보네이트.

청구항 67

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식47의 4-니트로페닐 2-(2,3,4,6-테트라-0-아세틸-α-D-갈락토피라노실)-5-니트로벤질 카르보네이트.

청구항 68

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식53의 4-니트로페닐 2-(메틸(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)-5-니트로벤질 카르보네이트.

청구항 69

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식67의 4-니트로페닐 4-메톡시-5-니트로-2-(메틸(2,3,4-트리-0-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)벤질 카르보네이트.

청구항 70

식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식69의 4-니트로페닐 4-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)-5-니트로벤질 카르보네이트.

청구항 71

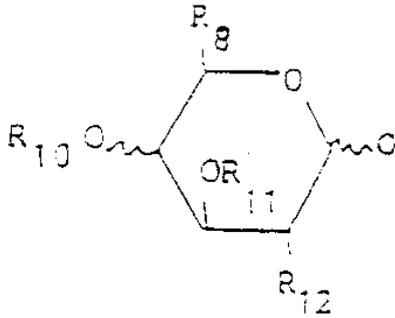
식 I 화합물을 제조하기 위한 중간체인 식81의 4-클로로페닐 2-(메틸(2,3,4-트리-O-아세틸-β-D-글루코피라노실)우로네이트)-5-니트로벤질 카르보네이트.

청구항 72

제1항에 있어서, 벤질의 -CH₂가 글리코실산소에 대하여 파라 또는 오르토 위치에 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 73

제3항에 있어서, R₈, R₁₀, R₁₁ 및 R₁₂가 다음 위치에 있는 것을 특징으로 하는 화합물.



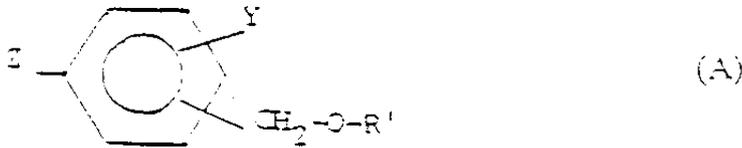
청구항 74

제28항에 있어서, 벤질의 -CH₂가 글리코실화나 실릴화되어 페놀그룹에 대하여 파라 또는 오르토 위치에 있는 것을 특징으로 하는 식 I 화합물의 제조방법.

청구항 75

다음 단계로 되어 있고 글리코시다제에 의해 분해될 수 있는 것을 특징으로 하는 식 I 화합물의 제조방법.

(1) 식A의 유도체를 다음식 B의 안트라사이클린과 커플링하는 단계

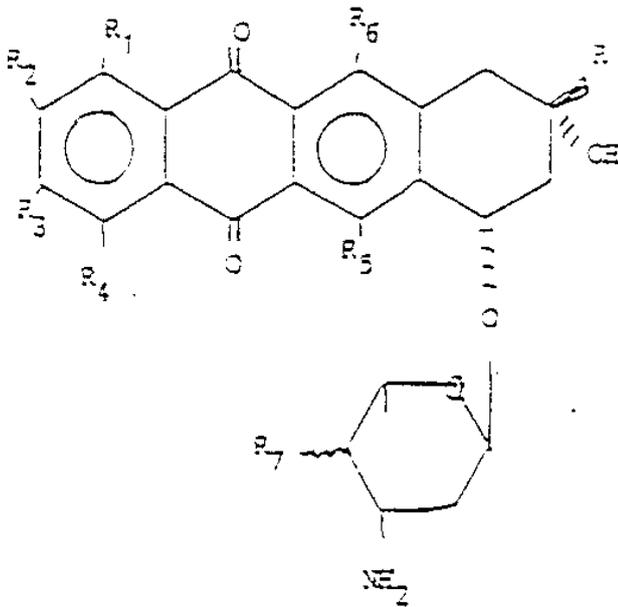


여기서 Z는 히드록실 그룹 또는 0-트리알킬실릴 그룹이고,

R' 는 다음 그룹 중 하나이며,



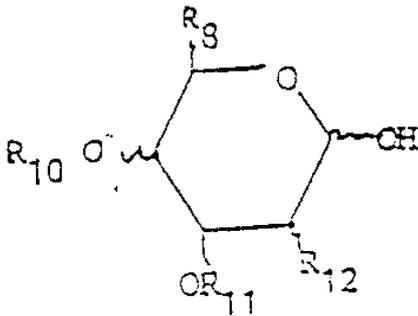
Y는 수소; NO₂, 할로겐, SO₂X(여기서 X는 CH₃, C₆H₄-CH₃, NH₂, N-(C₁-C₄ 알킬)₂ 또는 NH-C₁-C₄ 알킬), -CH, 아실 및 COO-알킬로부터 선택된 전자유인그룹; O-알킬, NHCO-알킬, N(알킬)CO-알킬, S-알킬 및 알킬로부터 선택된 전자공여그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 그룹이다.



여기서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 및 R 은 상술한 바와 같다.

(2) 얻어진 화합물에 존재하는 보호그룹을 제거하는 단계

(3) 다음식의 당과의 축합반응으로 $R_1 \sim R_{12}$ 및 R 이 상술한 바와 같은 식 I의 화합물을 제조하는 단계



여기서 R_8 , R_{10} , R_{11} 및 R_{12} 는 상술한 바와 같다.

청구항 76

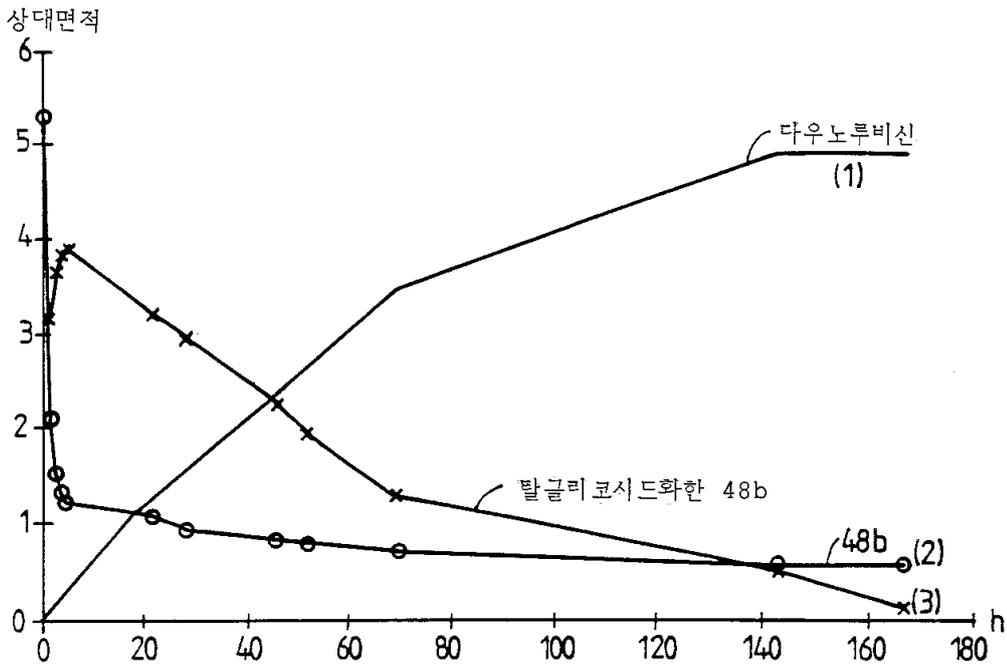
제81항에 있어서, 벤질의 $-\text{CH}_2$ 가 글리코실화되거나 실릴화되어 페놀그룹에 대하여 파라 또는 오르토 위치에 있는 것을 특징으로 하는 식 I 화합물의 제조방법.

청구항 77

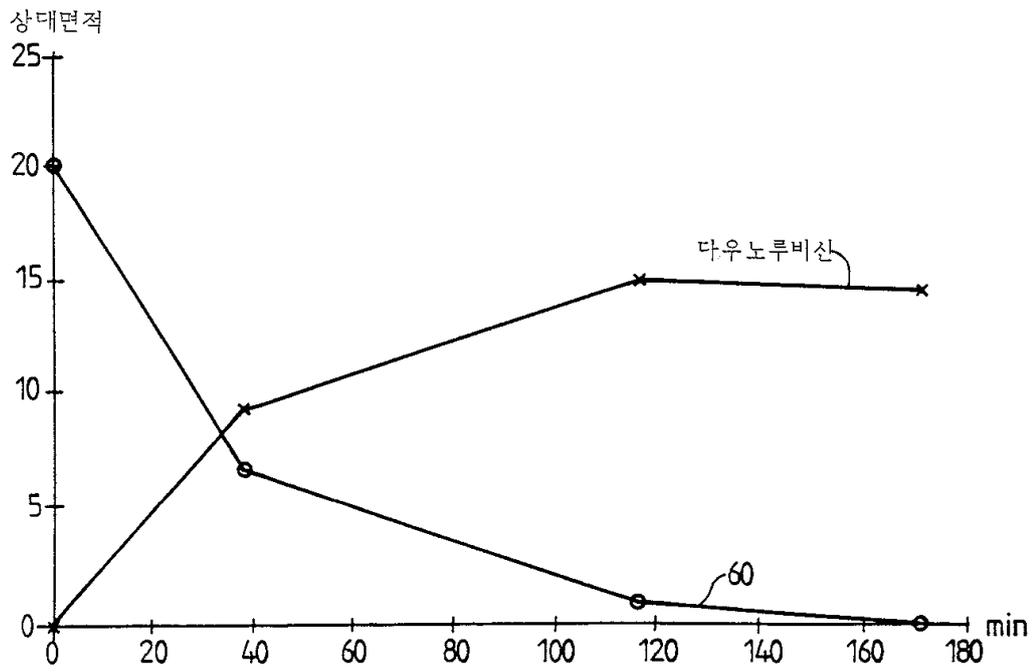
암의 치료에 청구항1에 따른 화합물을 유효성분으로 포함하는 제약학적인 조성물.

도면

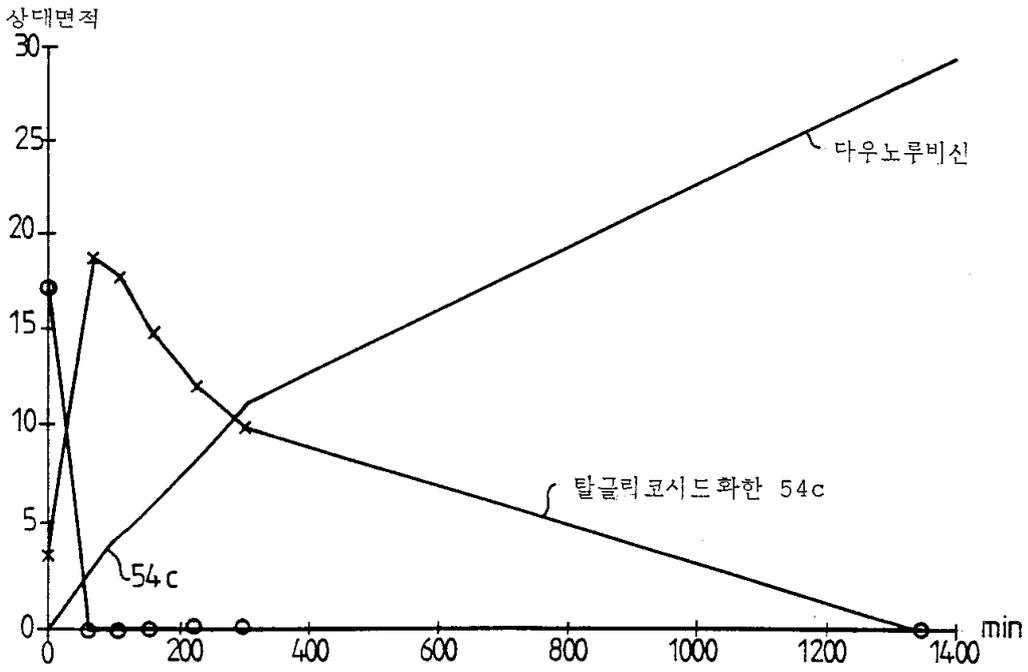
도면1



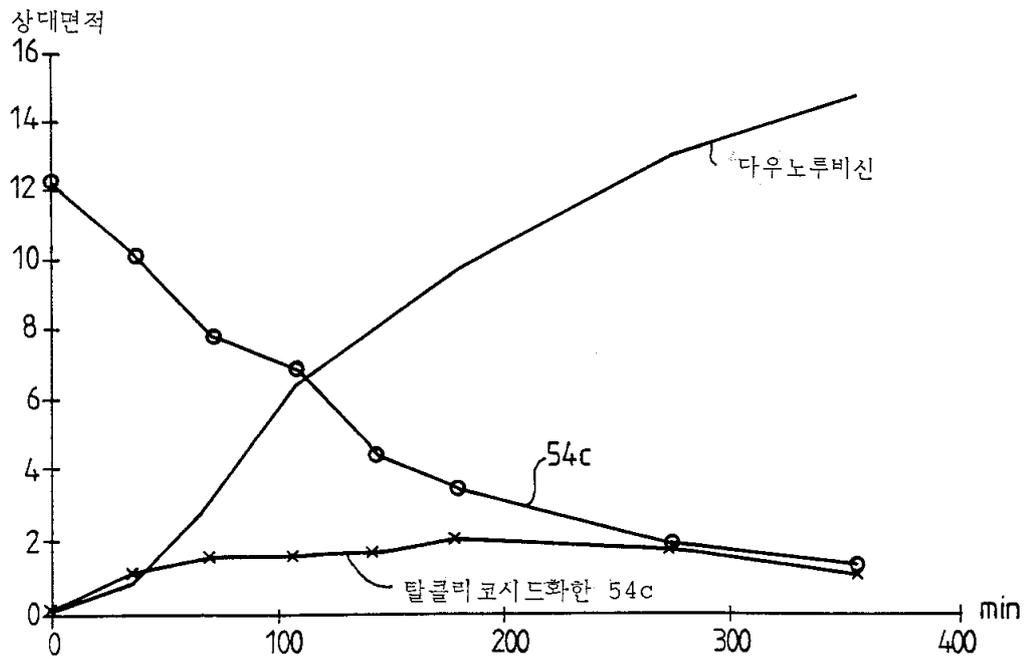
도면2



도면3



도면4



도면5

