

헤테로환성 아민기를 갖는 신규 택솔유도체의 합성

박 해 일[#]

강원대학교 약학대학

(Received May 21, 2001; Revised August 6, 2001)

Synthesis of Novel Taxol Analogues with Heterocyclic Amine Moieties

Haeil Park[#]

College of Pharmacy, Kangwon National University, Chunchon 200-701, Korea

Abstract — The synthesis of novel taxol analogues with an amine moiety at the 7- and 10-positions to examine the BBB penetration was described. The analogues were synthesized from 2'-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)taxol and 2'-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-7-O-(triethylsilyl)-10-deacetyltaxol, the key intermediates, in 2 steps via the esterification with heterocyclic amino acids and the subsequent desilylation reaction.

Keywords □ Taxol analogues, heterocyclic amine moieties

택솔(Taxol)은 마이크로튜블에 작용하는 새로운 작용기전의 항암제로서, 이미 난소암 및 유방암에 대한 탁월한 치료 효과가 인정된 약물이다. 택솔을 비롯한 많은 항암제들은 지용성 물질이지만, P-glycoprotein이 매개된 능동유출 때문에 뇌 혈관문(blood-brain barrier, BBB)을 통과하지 못하며 결과적으로 이들 약물은 뇌에 존재하는 암세포에는 효과가 없는 것으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 이와 같은 사실은 뇌의 P-glycoprotein을 knockout 시킨 쥐의 경우, 정상의 쥐에 비해 뇌에서 4배 이상의 택솔의 농도가 측정되는 실험 결과로부터도 간접적으로 알 수 있다.⁴⁾ 이와 같은 불활성화 기전에 의한 약물들을 뇌 혈관문을 투과하여 차단된 뇌 속의 세포에 효과적으로 수송하는 방법을 개발하는 연구는 뇌 종양 및 뇌 질환 치료제 개발에 절실히 요청되는 분야이다.

본 논문에서는 P-glycoprotein에 의한 뇌 혈관문에서의 능동유출을 극복할 수 있는 방법으로서 체내의

아미노산, 카르복실산, 아민 및 biotin과 같은 친수성 물질이 뇌의 모세 내피 세포 뇌 혈관문 수송체의 수송체계를⁵⁻⁷⁾ 통하여 전달되는 양식과 같은 경로를 따라 뇌로 흡수할 수 있도록 하면 P-glycoprotein에 의한 능동유출을 피할 수 있으리라 가정하여 택솔의 분자구조에 헤테로환성 아민기가 도입된 유도체를 설계하였다. 일반적인 사슬형의 아미노산을 택솔의 수산기와 반응시켜 에스테르화합물을 형성하는 반응은 생성물이 불안정하여 분해되는 것이 이미 보고되어 있기 때문에 시도하지 않았다.^{8,9)}

이와 같은 목적에 부합하는 유도체의 도출을 위하여, 우선 택솔의 약리학적 활성의 변화없이 구조 변환을 수행할 수 있는 부위를 선택하기 위하여 이미 잘 알려진 택솔의 구조-활성 상관관계를 고찰한 결과¹⁰⁾ 측쇄 사슬의 페닐기, N-벤조일기 및 diterpene 모핵의 7번 위치의 수산기, 10번 위치의 아세틸기가 활성의 변화에 크게 영향을 미치지 않고 구조 변환을 수행할 수 있는 부위로 일차 선정되었고, 이들 부위 중 관능기를 도입하기 용이한 7번 및 10번 위치의 수산기에 앞서 기술한 헤테로환성 아미노산을 에스테르화 시킨 택

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 033-250-6920 (팩스) 033-252-6920
(E-mail) haeilp@cc.kangwon.ac.kr

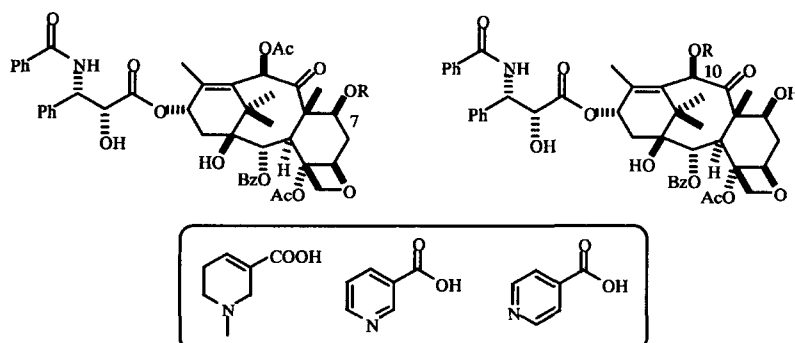


Fig. 1 - Structures of Novel Taxol Analogues.

술 유도체(Fig. 1)를 합성하였다.

실험방법

시약 및 분석기기

본 실험에서 사용한 일반시약 및 용매들은 Aldrich사에서 구매하였고 CH_2Cl_2 는 특급용매를 질소가스 충전 상태에서 CaH_2 와 가열 환류 시킨 것을 증류하여 이용하였다. 택솔은 중국에서 수입한 순도 99.5% 것을 이용하였다. 반응생성물의 분리정제는 silica gel (Merck Kieselgel 60, 230~400 mesh)을 사용한 flash column chromatography법을 이용하였다. $^1\text{H-NMR}$ spectra는 Varian Gemini 2000(200 MHz) 및 Bruker DPX400(400 MHz)을 사용하여 얻었고 CDCl_3 는 TMS(tetramethylsilane)가 내부표준물질로 함유된 것을 이용하였으며 chemical shift는 δ 단위로, coupling constant는 Hz로 나타내었다. TLC는 silica gel plate (Merck 60F₂₅₄)를 사용하였다.

I. 7 위치의 치환체 합성

2'-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)taxol (1)

택솔 102 mg(0.12 mmole), *tert*-butyldimethylsilyl chloride 88 mg(0.59 mmole) 및 imidazole 80 mg (1.17 mmole)의 혼합물에 무수 dichloromethane 3 ml를 가한 후, 질소가스 충전상태에서 16시간 실온에서 교반하였다. 반응혼합물을 dichloromethane으로 희석 후 1% 염산수용액으로 2회, 포화 중조수용액으로 1회 및 포화 식염수로 1회 세척 후 유기층을 분리하여 무수 황산마그네슘을 가하여 탈수하고 감압농축하였다. 얻어진 조생성물을 flash silica gel column

chromatography(chloroform : methanol=50 : 1)로 정제하여 무색 시럽상의 목적화합물을 102 mg(90%) 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ : -0.28(s, 3H), -0.03(s, 3H), 0.08(s, 10H), 0.89(s, 1H), 1.13(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.74(s, 3H), 2.11~2.17(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.41(q, $J=15.25$, 9.54, 1H), 2.56(s, 3H), 3.83(d, $J=7.07$, 1H), 4.28(q, $J=39.87$, 8.44, 2H), 4.43(q, $J=10.81$, 6.65, 1H), 4.67(d, $J=2.09$, 1H), 4.98(d, $J=7.81$, 1H), 5.69(d, $J=7.14$, 1H), 5.74(q, $J=8.85$, 1.71, 1H), 6.30(s, 2H), 7.08(d, $J=8.91$, 1H), 7.33(t, $J=7.4$, 3H), 7.40(t, $J=7.75$, 4H), 7.45~7.53(m, 4H), 7.60(t, $J=7.4$, 1H), 7.74(d, $J=8.0$, 2H), 8.13(d, $J=8.0$, 2H)

2'-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-7-O-nicotinyltaxol (3)

2'-O-(*tert*-Butyldimethylsilyl)taxol 1 40 mg(0.04 mmole), nicotinic acid 50 mg(0.41 mmole), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride 79 mg(EDC, 0.41 mmole) 및 *N,N*-dimethylamino-pyridine 50 mg(DMAP, 0.41 mmole)의 혼합물에 무수 dichloromethane 4 ml를 가하고 실온에서 12 시간 반응시킨 후, ethyl acetate로 희석하고 물로 2회, 1% 염산수용액으로 2회, 포화 중조수용액으로 1회 및 포화 식염수로 1회 세척 하였다. 유기층을 분리, 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압농축하여 얻어지는 조생성물을 flash silica gel column chromatography (hexane : acetone=4 : 1)로 정제하여 무색시럽의 목적화합물을 34 mg(74%) 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$, δ : -0.29(s, 3H), -0.02(s, 3H),

0.81(s, 10H), 0.88(m, 2H), 1.18-1.30(m, 12H), 1.60(s, 5H), 1.74(s, 1H), 1.97(s, 7H), 2.01(s, 3H), 2.14~2.20(m, 2H), 2.45(q, $J=15.24$, 9.44, 1H), 2.61(s, 3H), 2.76-2.84(m, 1H), 4.06(d, $J=6.96$, 1H), 8.33(q, $J=46.09$, 8.43, 2H), 4.69(d, $J=2.14$, 1H), 5.03(d, $J=7.99$, 1H), 5.74~5.77(m, 2H, H₂), 5.81(q, $J=10.54$, 7.07, 1H), 6.28(t, $J=9.04$, 1H), 6.37(s, 1H), 7.08(d, $J=8.91$, 1H), 7.33~7.65(m, 12H), 7.76(d, $J=7.19$, 2H), 8.14~8.18(m, 3H), 8.76(d, $J=5.44$, 1H), 9.11(s, 1H)

2'-O-(tert-Butyldimethylsilyl)-7-O-(1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonyl)taxol (2)

화합물 3의 제조방법과 동일, 무색시럽, 37 mg(66%).

¹H-NMR (CDCl₃), δ : -0.27(s, 3H), 0.02(s, 3H), 0.83(s, 9H), 1.19(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.28(s, 1H), 1.74(s, 1H), 1.80(s, 2H), 1.86~1.90(m, 4H), 2.03-2.05(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.17~2.20(m, 1H), 2.39(s, 2H), 2.44(t, $J=6.35$, 4H), 2.53(t, $J=5.31$, 2H), 2.60(s, 3H), 2.63~2.71(m, 1H), 3.12(q, $J=44.04$, 16.54, 2H), 4.02(d, $J=6.97$, 1H), 4.32(q, $J=49.41$, 8.40, 2H), 4.70(d, $J=2.05$, 1H), 5.01(d, $J=8.18$, 1H), 5.67(q, $J=10.50$, 7.11, 1H), 5.75(t, $J=5.77$, 2H), 6.28(t, $J=8.36$, 1H), 6.37(s, 1H), 6.93~6.95(m, 1H), 7.11(d, $J=8.85$, 1H), 7.32-7.66(m, 11H), 7.78(d, $J=7.15$, 2H), 8.16(d, $J=7.2$, 2H)

2'-O-(tert-Butyldimethylsilyl)-7-O-isonicotinyltaxol (4)

화합물 3의 제조방법과 동일, 무색시럽, 36 mg(81%).

¹H-NMR (CDCl₃), δ : -0.29(s, 3H), -0.02(s, 3H), 0.81(s, 3H), 0.91-0.83(m, 4H), 1.17(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.27(s, 9H), 1.61(s, 3H), 1.74(s, 3H), 1.96~2.01(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.45(q, $J=15.29$, 9.48, 1H), 2.61(s, 3H), 2.75~2.83(m, 1H), 4.05(d, $J=7.00$, 1H), 4.33(q, $J=45.87$, 8.5, 2H), 4.69(d, $J=2.15$, 1H), 5.03(d, $J=7.97$, 1H), 5.75~5.82(m, 2H), 6.28(t, $J=9.14$, 1H), 6.34(s, 1H), 7.08(d, $J=8.89$, 1H), 7.31~7.65(m, 11H), 7.73~7.76(m, 4H), 8.16(d, $J=7.17$, 2H), 8.75(d, $J=5.71$, 2H)

7-O-(1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonyl)taxol (5)

화합물 5(31 mg, 0.028 mmole)를 질소가스 충전상태에서 무수 pyridine 1 ml에 용해 후, ice-bath에서 냉각하면서 pyridine에 용해된 pyridinium hydrogen fluoride를 0.3 ml 적하시킨 후 냉각상태에서 4시간 반응 후 16시간 동안 실온에서 더 반응시켰다. 반응액을 ethyl acetate로 희석하고 물, 포화 중조수용액, 1% 염산수용액 및 포화식염수로 세척 후 유기층을 분리하였다. 유기층을 건조하고 감압농축 후 얻어지는 조생성물을 flash silica gel column chromatography (chloroform : methanol=20 : 1)로 정제하여 무색시럽의 목적화합물을 24 mg(68%) 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 1.17(s, 3H), 1.21(s, 3H), 1.89(s, 3H), 2.01(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.15~2.19(m, 1H), 2.41~2.49(m, 4H), 2.59(s, 3H), 2.61~2.70(m, 1H), 3.13(q, 2H), 4.05(d, 1H), 4.35(q, 2H), 4.73(s, 1H), 5.04(d, 1H), 5.61(dd, 1H), 5.68(d, 1H), 5.76(d, 1H), 6.31(t, 1H), 6.39(s, 1H), 6.95(bs, 1H), 7.14(d, 1H), 7.28-7.61(m, 11H), 7.75(d, 2H), 8.14(d, 2H)

7-O-nicotinyltaxol (6)

화합물 5의 제조방법과 동일, 무색시럽, 82%.

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 1.20(s, 4H), 1.25(s, 3H), 1.86(s, 4H), 1.96(d, $J=7.1$, 7H), 2.36(q, $J=8.6$, 2.5, 2H), 2.42(s, 3H), 2.74~2.80(m, 1H), 3.78(s, 1H), 4.09(d, $J=6.85$, 1H), 4.30(q, $J=43.97$, 8.5, 2H), 4.82(d, $J=2.1$, 1H), 4.99(d, $J=8.5$, 1H), 5.73~5.78(m, 2H), 5.81(q, $J=8.9$, 2.3, 1H), 6.22(t, $J=9.1$, 1H), 6.32(s, 1H), 7.09(d, $J=9.0$, 1H), 7.34(t, $J=6.3$, 2H), 7.41(q, $J=12.78$, 7.06, 4H), 7.51(q, $J=15.2$, 7.8, 5H), 7.63(t, $J=7.4$, 1H), 7.76(d, $J=7.4$, 2H), 8.15(t, $J=7.2$, 3H), 8.73(d, $J=3.92$, 1H), 9.08(s, 1H)

7-O-isonicotinyltaxol (7)

화합물 5의 제조방법과 동일, 무색시럽, 80%.

¹H-NMR (CDCl₃), δ : 1.61(s, 3H), 1.80(s, 1H), 1.85(s, 3H), 1.97(d, $J=3.48$, 6H), 2.03(d, $J=8.36$, 2H), 2.36(q, $J=8.76$, 3.51, 2H), 2.42(s, 3H), 2.75-2.79(m, 1H), 3.63(s, 1H), 4.01(d, $J=6.9$, 1H), 4.31(q, $J=44.9$, 8.4, 2H), 4.82(s, 1H), 4.99(d, $J=8.2$,

1H), 5.74(t, $J=7.9$, 2H), 5.82(q, $J=9.0$, 2.4, 1H), 6.20(t, $J=7.82$, 1H), 6.30(s, 1H), 7.04(d, $J=8.91$, 1H), 7.34~7.66(m, 11H), 7.71~7.77(m, 4H), 8.14(d, $J=7.17$, 2H)

II. 10 위치의 치환체 합성

2'-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-10-Deacetyltaxol (8)

화합물 1(1,450 mg, 1.5 mmole)을 95% ethanol 100 ml에 용해 후 hydrazine hydrate 15 ml을 실온에서 적하 후 2시간 반응시켰다.¹¹⁾ 반응액에 ethyl acetate 600 ml를 가한 후, 포화 염화암모늄수용액, 물 및 포화 식염수로 세척하고 유기층을 분리, 건조 및 감압농축하였다. 얻어진 조생성물을 flash silica gel column chromatography(chloroform : methanol = 50 : 1)로 정제하여 무색시럽의 목적화합물을 1,040 mg(75%) 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃), δ : -0.29(s, 3H), -0.02(s, 3H), 0.80(s, 9H), 1.11(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.77(s, 3H), 1.87(*), 1.94(d, 2H), 2.04(m, 1H), 2.37(q, 9.54, 1H), 2.58(s, 3H), 3.95(d, $J=7.12$, 1H), 4.26(d, $J=8.18$, 2H), 4.34(d, $J=8.47$, 1H), 4.66(d, $J=2.06$, 1H), 4.97(d, $J=8.62$, 1H), 5.19(s, 1H), 5.71(t, $J=7.15$, 2H), 6.31(t, $J=8.66$, 1H), 7.08(d, $J=6.79$, 1H), 7.29~7.62(m, 11H), 7.74(d, $J=7.84$, 2H), 8.14(d, $J=7.15$, 2H)

2'-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-7-*O*-(Triethylsilyl)-10-Deacetyltaxol (9)

화합물 8(460 mg, 0.5 mmole)를 무수 dichloromethane 5 ml에 용해하고 triethylsilyl chloride 76 mg(0.5 mmole) 및 DMAP 122 mg(1.0 mmole)를 가한 후 질소를 충전한 상태에서 철야반응 시켰다. 반응액을 dichloromethane으로 희석하고 1% 염산수용액, 포화 중조수용액 및 포화 식염수용액으로 세척 후 유기층을 분리하여 건조 및 감압농축하여 얻어진 조생성물을 flash silica gel column chromatography(hexane : acetone=4 : 1)로 정제하여 무색시럽의 목적화합물을 300 mg(58%) 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃), δ : δ -0.26(s, 3H), 0.02(s, 3H), 0.52~0.63(m, 6H), 0.82(s, 9H), 0.96(t, $J=7.99$, 9H), 1.12(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.28(s, 2H), 1.63(s, 3H),

1.78(s, 3H), 1.96(s, 1H), 2.09(q, $J=8.83$, 15.31, 1H), 2.39(q, $J=9.63$, 15.24, 1H), 2.48~2.52(m, 1H), 2.60(s, 3H), 3.92(d, $J=4.03$, 1H), 4.26(t, $J=8.35$, 2H), 4.35(d, $J=8.41$, 1H), 4.42(q, $J=10.55$, 6.54, 1H), 4.69(d, $J=2.1$, 1H), 4.97(d, $J=9.46$, 1H), 5.14(s, 1H), 5.68(d, $J=7.08$, 1H), 5.75(d, $J=8.76$, 1H), 6.35(t, $J=8.87$, 1H), 7.07(d, $J=8.76$, 1H), 7.31~7.63(m, 11H), 7.77(d, $J=7.61$, 2H), 8.15(d, $J=7.21$, 2H)

2'-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-10-(1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonyl)-7-*O*-(Triethylsilyl)-10-Deacetyltaxol (10)

화합물 3의 제조방법과 동일 조건, 무색시럽, 65%.

¹H-NMR (CDCl₃), δ : -0.27(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.54~0.64(m, 6H), 0.82(s, 9H), 0.93(t, $J=7.95$, 9H), 1.19(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.70(s, 1H), 1.73(s, 3H), 1.91~1.96(m, 1H), 2.07~2.11(m, 4H), 2.40~2.46(m, 6H), 2.48~2.59(m, 3H), 2.60(s, 3H), 3.25(q, $J=67.70$, 16.34, 2H), 3.76(t, $J=6.64$, 1H), 3.88(d, $J=7.05$, 1H), 4.29(q, $J=42.26$, 8.41, 2H), 4.52(q, $J=10.5$, 6.58, 1H), 4.69(d, $J=2.09$, 1H), 4.98(d, $J=8.17$, 1H), 5.75(t, $J=7.03$, 2H), 6.29(t, $J=8.98$, 1H), 6.54(s, 1H), 7.09(d, $J=8.85$, 1H), 7.17(s, 1H), 7.31~7.56(m, 10H), 7.62(t, $J=7.34$, 1H), 7.76(d, $J=7.20$, 2H), 8.16(d, $J=8.76$, 2H)

2'-*O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-10-Nicotinyl-7-*O*-(Triethylsilyl)-10-Deacetyltaxol (11)

화합물 3의 제조방법과 동일 조건, 무색시럽, 74%.

¹H-NMR (CDCl₃), δ : -0.26(s, 3H), -0.02(s, 3H), 0.59~0.63(m, 6H), 0.82(s, 9H), 0.93(t, 9H), 1.23(s, 3H), 1.27(d, $J=1.23$, 4H), 1.36(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.80(s, 1H), 1.96(m, 1H), 2.13~2.19(m, 5H), 2.45(q, $J=9.52$, 1H), 2.63(s, 3H), 3.92(d, $J=7.03$, 1H), 4.31(q, $J=42.67$, 8.44, 2H), 4.58(q, $J=10.57$, 6.65, 1H), 4.71(d, $J=2.1$, 1H), 5.00(d, $J=7.95$, 1H), 5.78(d, $J=7.53$, 2H), 6.31(t, $J=8.7$, 1H), 6.74(s, 1H), 7.09(d, $J=8.94$, 1H), 7.32~7.37(m, 3H), 7.40~7.47(m, 5H), 7.49~7.57(m, 3H), 7.61~7.65(m, 1H), 7.76(d, $J=7.75$, 2H), 8.17(d, $J=3.9$, 2H), 8.38~8.40(m, 1H), 8.83(q, $J=4.88$, 1.56, 1H), 9.33(d, $J=1.70$, 1H)

2'-O-(tert-Butyldimethylsilyl)-10-Isonicotinyl-7-O-(Triethylsilyl)-10-Deacetyltaxol (12)

화합물 3의 제조방법과 동일 조건, 무색시럽, 80%.

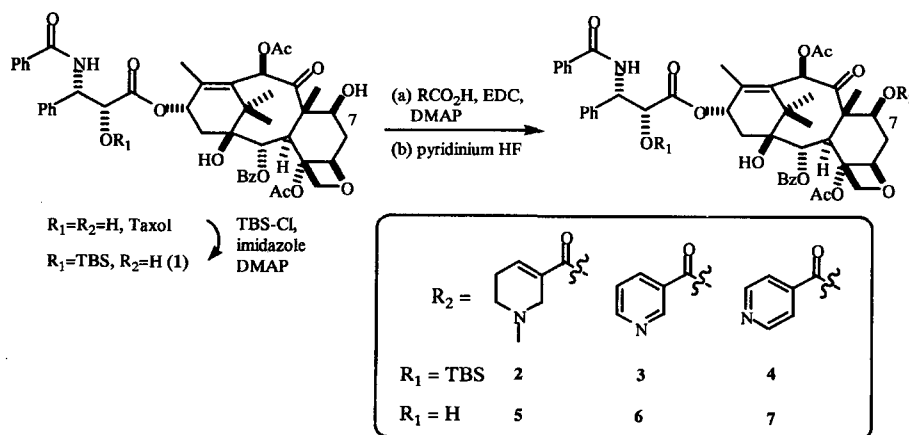
¹H-NMR (CDCl₃), δ: -0.26(s, 3H), -0.02(s, 3H), 0.58~0.64(m, 6H), 0.82(s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.92(t, 10H), 1.22(s, 3H), 1.27(s, 3H), 1.35(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.82(s, 1H), 1.96(m, 1H), 2.13~2.19(m, 4H), 2.46(q, J=15.3, 9.6, 1H), 2.58~2.62(m, 4H), 3.91(s, 1H), 4.31(q, J=43.61, 8.44, 2H), 4.57(q, J=10.52, 6.58, 1H), 4.71(d, J=2.16, 1H), 5.00(d, J=7.96, 1H), 5.78(d, J=7.11, 2H), 6.30(t, 1H), 6.71(s, 1H), 7.08(d, J=8.93, 1H), 7.34~7.37(m, 3H), 7.42(t, J=8.09, 4H), 7.49~7.57(m, 3H), 7.61~7.63(m, 1H), 7.76(d, J=7.12, 2H), 7.93(q, J=5.97, 1.48, 2H), 8.18(d, J=7.19, 2H), 8.84(d, J=5.82, 2H)

10-(1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonyl)-10-Deacetyltaxol (13)

화합물 6의 제조방법과 동일 조건, 무색시럽, 60%.

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1.16(s, 3H), 1.25(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.88(ddd, 2H), 2.24~2.37(M, 2H), 2.39(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.47~2.59(m, 4H), 3.17(q, 2H), 3.82(d, 1H), 4.25(q, 2H), 4.43(dd, 1H), 4.78(d, 1H), 4.95(d, 1H), 5.68(d, 1H), 5.79(dd, 1H), 6.23(t, 1H), 6.35(s, 1H), 7.02(d, 1H), 7.13(bs, 1H), 7.33~7.65(m, 11H), 7.75(d, 2H), 8.14(d, 2H)

10-Nicotinyl-10-Deacetyltaxol (14)



Scheme 1 – Synthesis of 7-O-Acyltaxol Analogues.

화합물 6의 제조방법과 동일 조건, 무색시럽, 85%.

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1.25(s, 4H), 1.31(s, 3H), 1.71(s, 4H), 1.86~1.95(m, 5H), 2.30~2.43(m, 5H), 2.47(s, 1H), 2.55~2.63(m, 1H), 3.87(d, J=7.00, 1H), 4.27(q, J=43.0, 8.47, 2H), 4.48(q, J=10.26, 7.11, 1H), 4.81(d, J=2.48, 1H), 4.99(d, J=8.02, 1H), 5.72(d, J=7.06, 1H), 5.79(q, J=8.78, 2.38, 1H), 6.26(t, J=8.91, 1H), 6.57(s, 1H), 7.04(d, J=8.86, 1H), 7.33~7.44(m, 5H), 7.48~7.54(m, 6H), 7.62(t, J=7.40, 1H), 7.74(d, J=7.94, 2H), 8.15(d, J=7.24, 2H), 8.34(d, J=7.87, 1H)

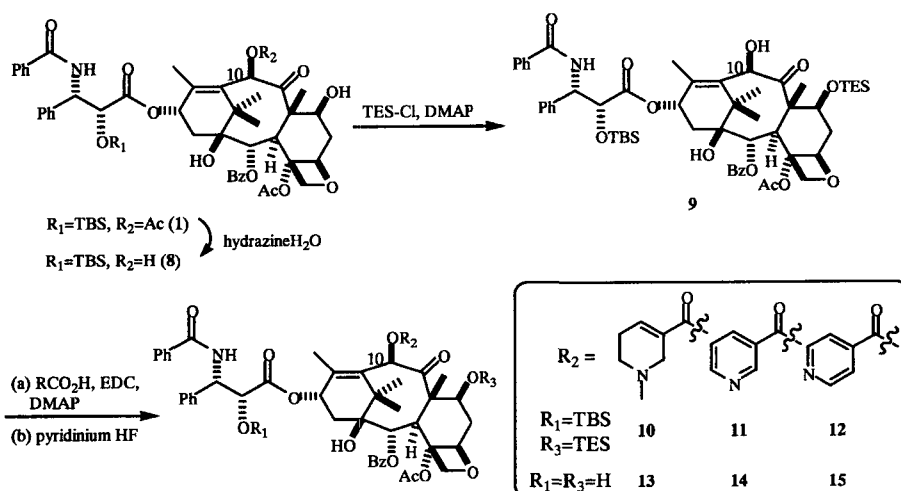
10-Isonicotinyl-10-Deacetyltaxol (15)

화합물 6의 제조방법과 동일 조건, 무색시럽, 80%.

¹H-NMR (CDCl₃), δ: 1.25(s, 4H), 1.32(s, 3H), 1.74(s, 4H), 1.86(s, 4H), 1.89~1.94(m, 1H), 1.96(s, 1H), 2.31~2.44(m, 6H), 2.55~2.63(m, 1H), 3.74(s, 1H), 3.86(d, J=6.99, 1H), 4.27(q, J=44.23, 8.43, 2H), 4.47(*, 1H), 4.81(d, J=2.43, 1H), 4.96(d, J=7.86, 1H), 5.73(d, J=7.05, 1H), 5.79(q, J=8.86, 2.41, 1H), 6.26(t, J=9.03, 1H), 6.56(s, 1H), 7.01(d, J=8.82, 1H), 7.33~7.54(m, 10H), 7.62(t, J=7.36, 1H), 7.74(d, J=7.2, 2H), 7.88(d, J=4.4, 2H), 8.15(d, J=7.2, 2H)

결과 및 고찰

택솔의 7번 위치의 수산기에 헤테로환성 아민기를



Scheme 2 – Synthesis of 10-O-Acyl-10-deacetyltaxol Analogues.

갖는 택솔유도체의 합성은(Scheme 1) 택솔을 무수 dichloromethane 용매에서 *tert*-butyldimethyl chloride (TBS-Cl) 및 imidazole을 반응 시켜 90% 수율로 택솔의 측쇄사슬에 존재하는 2' 위치의 수산기를 TBS 보호기로 치환시킨 화합물 1을 얻었다. 화합물 1을 무수 dichloromethane 용매에서 EDC, DMAP 및 헤테로환성 아미노산인 arecholine, nicotinic acid 및 isonicotinic acid와 반응시켜 7번 위치의 수산기에 헤테로환성 아민이 에스테르 형태로 도입된 중간체 화합물 2(65%), 3(74%), 4(80%)를 얻었다. 화합물 2, 3, 4를 질소가스 충전상태에서 무수 pyridine에 용해하여 ice-bath에서 냉각시킨 후, pyridinium hydrogen fluoride를 가하고 냉각상태에서 4시간 반응 후 다시 실온상태에서 12시간 반응시켜 신규 택솔유도체 5(68%), 6(82%), 7(80%)을 합성하였다.

택솔의 10번 위치의 아세틸기 대신에 헤테로환성 아민기를 갖는 택솔유도체의 합성은(Scheme 2) 중간체로 화합물 1을 ethanol 용매에서 hydrazine hydrate와 반응시켜 선택적으로 10번 위치의 아세틸기를 제거하여 화합물 8(75%)로 전환시킨 후,¹¹⁾ 무수 dichloromethane 용매에서 TES-Cl 및 DMAP과 반응시켜 7번 및 10번 위치의 수산기 중 7번 위치의 수산기를 선택적으로 sily기로 보호시킨 화합물 9를 58% 수율로 얻었다.¹²⁾ 분리정제 결과 15%의 출발물질 및 10%의 disilylated 부생성물 존재하는 것을 확인하였다. 이때 사용하는 silylating 시약을 1 당량 이상 사용하면 부생성물의 형성이 급격히 증가했다. 생

성된 화합물(9)을 아세틸화 시켜 ¹H-NMR 스펙트럼의 H10의 chemical shift를 비교하여 sily기가 7번 수산기에 도입되었음을 확인하였다. 화합물 9를 무수 dichloromethane 용매에서 EDC, DMAP 및 헤테로환성 아미노산인 arecholine, nicotinic acid 및 isonicotinic acid와 반응시켜 10번 위치의 수산기에 헤테로환성 아민이 에스테르 형태로 도입된 중간체 화합물 10(65%), 11(74%), 12(80%)를 얻었다. 이들을 질소가스 충전상태에서 무수 pyridine에 용해하여 ice-bath에서 냉각시킨 후, pyridinium hydrogen fluoride를 가하고 냉각상태에서 4시간 반응 후 다시 실온상태에서 12시간 반응시켜 신규 택솔유도체 13(60%), 14(85%), 15(84%)을 합성하였다.

감사의 말씀

이 논문은 1999년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음(KRF-1999-F00311). 합성된 화합물의 분석은 강원대학교 종합약학연구소의 기기를 이용하여 수행하였음.

문 헌

- 1) Doneli, M. G., Zucchetti, M., D'Incalci, M. D. Do Anticancer Agent Reach the Tumor Target in the Human Brain? *Cancer Chemother. Pharmacol.* 251 (1992).

- 2) Schinkel, A. H., Wagenaar, E., Mol. C. A. A. M., van Deemter, L. P. : P-Glycoprotein in the Blood-brain Barrier of Mice Influences the Brain Penetration and Pharmacological Activity of Many Drugs. *J. Clin. Invest.* 517 (1996).
- 3) Schinkel, A. H., Smit, J. J. M., van Tellingen, O., Beijnen, J. H., Wagenaar, E., van Deemter, L. P., Mol. C. A. A. M., van der Valk, M. A., Robanus-Maandag, E. C., te Riele, H. P. J., Berns, A. J. M., Borst, P. : Disruption of the Mouse *mdr1a* P-glycoprotein Gene Leads to a Deficiency in the Blood-Brain Barrier and to Increased Sensitivity to Drugs. *Cell* 491 (1994).
- 4) van Asperen, J., Mayer, U., van Tellingen, O., Beijnen, J. H. ; The Functional Role of P-Glycoprotein in the Blood-Brain Barrier. *J. Pharm. Sci.* 881 (1997).
- 5) Aigner, A., Wolf, S., Gassen, H. G. : Transport and Detoxication: Principles, Approaches and Perspectives for Research on the Blood-Brain Barrier. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1997).
- 6) Shi, F., Schaeffer, J. M., Audus, K. L. : Ivermectin Uptake and Transfer Across Brain Microvessel Endothelia Cell (BMEC) Monolayers from Ivermectin Sensitive Collies. *Pharm. Res.* 413 (1993).
- 7) Sakaeda, T., Tada, Y., Sugawara, T., Ryu, T., Hirose, F., Yoshikawa, T., Hirano, K., Kupczyk-Subotkowska, L., Siahaan, T. J., Audus, K. L., Stella, V. J. : Conjugation with L-Glutamic Acid for Brain Drug Delivery. *Proceed. Inter Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 607-608 (1996).
- 8) Deutsch, H. M., Glinski, J. A., Hernandez, M., Haugwitz, R. D., Narayanan, V. L., Suffness, M., Zalkow, L. H. : Synthesis of Cogeners and Prodrugs. 3. Water-Soluble Prodrugs of Taxol with Potent Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* 788 (1989).
- 9) Mathew, A. E., Mejillano, M. R., Nath, J. P., Himes, R. H., Stella, V. J. : Synthesis and Evaluation of Some Water-Soluble Prodrugs and Derivatives of Taxol with Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* 145 (1992).
- 10) Georg, G. I., Harriman, G. C. B., Vander Valder, D. G., Boge, T., Cheruvallath, Z. S., Datta, A., Hepperle, M., Park, H., Himes, R. H., Jayasinghe, L. : The Medicinal Chemistry of Taxol: Chemistry, Structure-Activity Relationships and Conformational Analysis. In *Taxane Anticancer Agents: Basic Science and Current Status*; Georg, G. I., Chen, T. T., Ojima, I., Vyas, D. M., Eda.; ACS Symposium Series 583; American Chemical Society: Washington, DC. pp. 217-232 (1995).
- 11) Datta, A., Vander Velde D. G., Georg, G. I. : Selective Deesterification Studies on Taxanes: Simple and Efficient Hydrazinolysis of C-10 and C-13 Ester Functionalities. *J. Org. Chem.* 761 (1995).
- 12) Rao, K. V., Bhakuni, R. S., Johnson, J., Oruganti, R. S. : Synthesis and Evaluation of Some 10-Mono and 2,10-Diesters of 10-Deacetylpaclitaxel. *J. Med. Chem.* 3411 (1995).