



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년02월24일
(11) 등록번호 10-0944052
(24) 등록일자 2010년02월17일

(51) Int. Cl.
C07C 49/733 (2006.01) C07C 49/713 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7016491
(22) 출원일자 2003년04월18일
심사청구일자 2008년04월16일
(85) 번역문제출일자 2004년10월15일
(65) 공개번호 10-2004-0111519
(43) 공개일자 2004년12월31일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/004100
(87) 국제공개번호 WO 2003/091194
국제공개일자 2003년11월06일
(30) 우선권주장
MI2002A000872 2002년04월23일 이탈리아(IT)

(56) 선행기술조사문헌
해당사항없음

전체 청구항 수 : 총 9 항

(73) 특허권자
인테나 에스피아
이탈리아공화국, 20139 밀라노, 12 비아 오텔스
(72) 발명자
봄바르델리, 에지오
이탈리아, 밀라노 아이-20141, 22, 비아 발 디 술
모라쥬니, 파올로
이탈리아, 밀라노 아이-20139, 12, 비알 오텔스
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김재천

심사관 : 정세준

(54) 하이퍼포린 유도체, 그의 용도 및 그를 함유한 제제

(57) 요약

약제 및/또는 영양제 분야에서 특히 우울 및 알츠하이머질환 치료시에 하이퍼포린(hyperforin) 및 애드하이퍼포린(adhyperforin), 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 에스테ルの 환원제품(reduction products)의 용도.

(72) 발명자

리바, 안토넬라

이탈리아, 밀라노 아이-20139, 12, 비알 오텔스

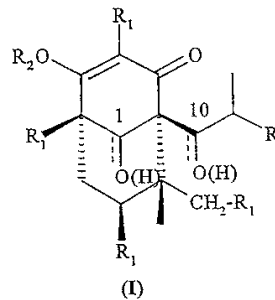
후자티, 니콜라

이탈리아, 밀라노 아이-20139, 12, 비알 오텔스

특허청구의 범위

청구항 1

약제로서 사용이 가능한 하기 구조식(I)을 갖는 하이퍼포린 또는 애드하이퍼포린 유도체.



상기 식에서, R은 메틸 또는 에틸이고, R₂는 수소, 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기염기 양이온 또는 직쇄 또는 측쇄 C₂ - C₅ 아실잔기이고, 나아가 ;

- a) R₁은 3-메틸-부트-1-일 이고 옥소그룹이 1번과 10번 위치에 존재하고;
- b) R₁이 3-메틸-2-부텐-1-일 이고 하이드록시 그룹이 1번과 10번 위치에 존재하며;
- c) R₁이 3-메틸-부트-1-일 이고 하이드록시 그룹이 1번과 10번 위치에 존재한다:

청구항 2

청구항 1에 있어서, 우울증(depression) 및 알츠하이머 질환 치료작용을 갖는 유도체.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, R₂가 수소인 유도체.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, R₂가 리튬이고 R₁이 3-메틸-부트-1-일 이며 옥소그룹이 1번과 10번 위치에 있는 유도체.

청구항 5

청구항 4에 있어서, R이 메틸인 유도체.

청구항 6

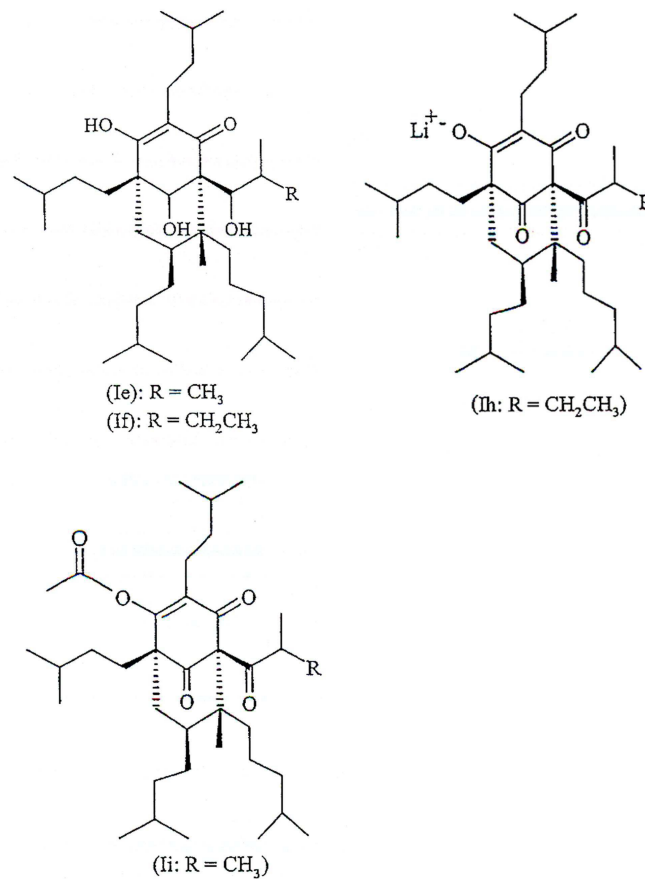
청구항 1 또는 2에 있어서, R₂가 아세틸이고, R₁이 3-메틸-부트-1-일 이며 옥소그룹이 1번 위치와 10번 위치에 있는 유도체.

청구항 7

청구항 6에 있어서, R이 메틸인 유도체.

청구항 8

도데카하이드로하이퍼포린(Ie), 도데카하이드로애드하이퍼포린(If), 아세틸옥타하이드로하이퍼포린(Ih) 및 아세틸옥타하이드로애드하이퍼포린(Ii)중에서 선택된 화합물.



청구항 9

청구항 4의 화합물을 함유한 우울증 및 알츠하이머 치료용 약제학적 조성물.

명세서

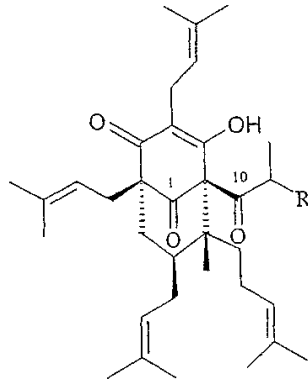
기술분야

[0001] 본 발명은 하이퍼포린(hyperforin)과 애드하이퍼포린(adhyperforin) 유도체, 약제 및/또는 영양제 분야에서, 특히 우울 및 알츠하이머 질환 치료시에 그들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 하이퍼리쿰 퍼포라툼(Hypericum perforatum)의 꽃상부(flowering tops)에는 직접 또는 간접으로 중추신경계에 작용하는 구조가 서로 다른 여러 물질들의 군이 포함되어 있다. 이들 화합물의 작용기전은 서로 다르고 항-MAO 작용[스즈키 오어등 (Suzuki OR, et al), Planta Med., 272-4, 1984], 세로토닌 방출과 재흡수(re-uptake)에 대한 작용 [물러 더블유. 이. 등(Muller W. E. et al), Pharmacopsychiatry, 30, 102-107, 1997] 및 벤조디아핀과 같은 작용 등이다 [컷 제이. 엠(Coot J. M.), Pharmacopsychiatry, 30, 108-112, 1997].

[0003] 하이퍼포린(hyperforin)은, 후로로글루신(floriglucin) 유도체로, 하이퍼리쿰 퍼포라툼(Hypericum perforatum)의 꽃상부의 친유성 분획물(lipophilic fraction)의 주요성분중의 하나이다; 전기 분획물에는 또한 애드하이퍼포린(adhyperforin)이 포함되어 있고, 이는 비록 낮은 농도이기는 하나 하이퍼포린보다 더 높은 동족체 이다 [엘더마이어 씨. 에이. 제이.,(Erdelmeier C. A. J.,) Pharmacopsychiatry, 31, 2-6, 1998].



[0004]

[0005]

하이퍼포린 : R = CH₃

[0006]

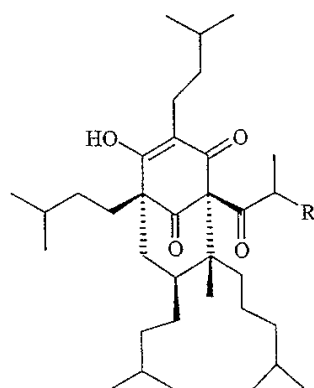
애드하이퍼포린 : R = CH₂CH₃

[0007]

하이퍼포린(hyperforin)은 최근 많은 연구가 진행되어 왔으며, 항우울제(antidepressant)로서 중요한 역할을 확인하였다(Pharmacopsychiatry, 31, Suppl. 1, 1-60, 1998). 더욱이 하이퍼리쿰 퍼포라툼(Hypericum perforatum)의 추출물은 신경쇠약질환들중, 특히 알츠하이머 질환의 예방과 치료에 사용될 수 있음이 입증되었다(WO/9940905, WO 0057707). 특히, 하이퍼포린 및 애드하이퍼포린 염과 무기이온 또는 암모늄염이 위목적으로 기재되어 있다(WO 9941220).

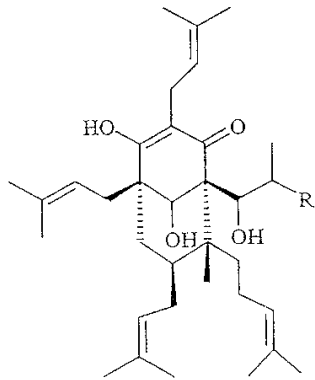
[0008]

하이퍼포린은 통상적인 추출물이나 저장조건에서는 아주 불안정하다고 문헌에 소개되어 있다; WO 97/13489 에 기재된 내용에 따르면, 성 존스 워트(St. John's Wort)의 물-알콜성 추출액중에 함유된 하이퍼포린 내용량은 수 주일 후 벌써 떨어졌음을 보였고, 나아가 WO 97/13489 에서는 하이퍼포린의 안정한 추출물을 얻기 위하여 전체 공정(추출, 정제 및 저장)을 수행하는 동안 항산화제(antioxidants)를 존재시켰다. 따라서, 하이퍼포린의 높은 불안정성은 하이퍼포린함유 약제학적 제제의 제조를 아주 어렵게 한다는 것이 입증된 것이다. 위와 같은 결점을 회피하기 위하여 하이퍼포린보다 더욱 안정한 그의 염과 같은 화합물이 WO 99/41220 에 기재되어 있고, 위에서 인용된 WO 99/64388호 중에는 하이드록시로 기능화된 유도체가 최근 제조된바 있다. 더욱이 하이퍼포린과 애드하이퍼포린은 이소푸렌 측쇄의 측매적 환원에 의해서 대응하는 옥타하이드로 유도체들인, 옥타하이드로하이퍼포린(octahydrohyperforin)(Ia)및 옥타하이드로애드하이퍼포린(octahydroadhyperforin)(Ib)으로 전환시킬수 있음이 알려져 있고, [브리스토프등(Brystov et. al.), Bioorg, Khim, 1987] 또한 1번과 10번 위치의 케토그룹을 금속 하이드라이드로 하이드록시 그룹으로 환원시켜, 대응하는 테트라하이드로 유도체인 테트라하이드로하이퍼포린(tetrahydrohyperforin)(Ic)와 테트라하이드로애드하이퍼포린(tetrahydroadhyperforin)(Id)로 전환시킬수 있음도 알려져 있다.



(Ia: R = CH₃
Ib: R = CH₂CH₃)

[0009]



(Ic: R = CH₃
Id: R = CH₂CH₃)

[0010]

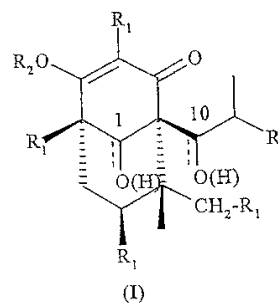
발명의 상세한 설명

[0011]

본 발명은 이소푸렌 체인의 모든 2중 결합을 환원시키거나 및/또는 1번과 10번 위치에 있는 케토그룹을 하이드록시 그룹으로 환원시킨 하이퍼포린 및 애드하이퍼포린 유도체는 높은 안정성을 가질 뿐만 아니라 놀라움게도 하이퍼포린 및 애드하이퍼포린 보다 높은 항우울 작용, 불안해소작용, 항신경쇠약작용을 갖는다.

[0012]

따라서, 본 발명의 목적은 의약제제, 특히 우울과 알츠하이머 질환치료약제 제조를 위한 하기 구조식(I)의 하이퍼포린 및 애드하이퍼포린 유도체의 용도를 제공하고자 하는 것이다.



[0013]

[0014]

상기 식에서, R은 메틸 또는 에틸이고, R₂ 는 하이드로젠, 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기염기양이온 또는 직쇄 또는 가지가 있는 C₂ - C₅ 아실잔기 및 다음의 것이다;

[0015]

a) R₁ 은 3-메틸-부트-1-일 이고 옥소 그룹이 1번과 10번 위치에 존재하며;

[0016]

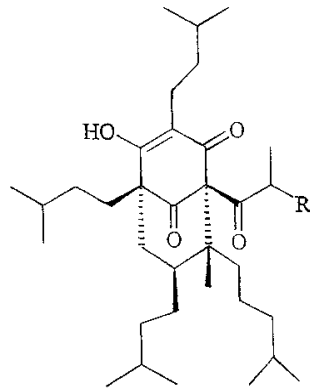
b) R₁ 이 3-메틸-2-부텐-1-일 이고 하이드록시 그룹이 1번과 10번 위치에 존재하고;

[0017]

c) R₁ 이 3-메틸-부트-1-일이고 하이드록시 그룹이 1번과 10번 위치에 존재한다.

[0018]

위 a)에서 정의한 바와 같은 구조식(I) 화합물중 바람직한 화합물은 R₂가 하이드로젠인 다음에 정의된 옥타하이퍼포린(Ia)과 옥타하이드로애드하이퍼포린(Ib)이다.

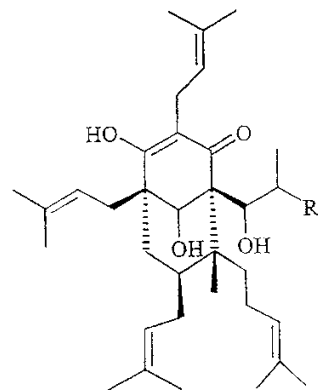


(Ia: R = CH₃
Ib: R = CH₂CH₃)

[0019]

[0020]

위 b)에서 정의한 바와 같은 구조식(I) 화합물중 바람직한 화합물은 R₂가 수소인 화합물로(다음에 정의된 테트라하이드로하이퍼포린 Ic와 테트라하이드로에드하이퍼포린 Id), 이중 테트라하이드로하이퍼포린(Ic)이 가장 바람직하다;

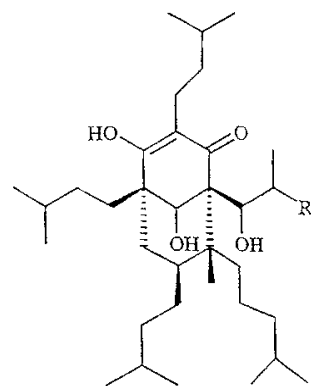


(Ic: R = CH₃
Id: R = CH₂CH₃)

[0021]

[0022]

위 c)에서 정의한 바와 같은 구조식(I) 화합물중 바람직한 화합물은 R₂가 수소인 화합물로(다음에 정의된 도데카하이드로하이퍼포린 Ie와 도데카하이드로에드하이퍼포린 If), 이중 도데카하이드로하이퍼포린(Ie)이 가장 바람직하다.



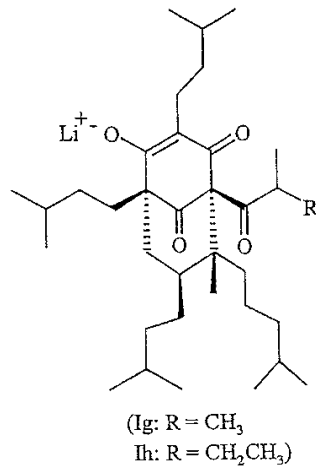
(Ie): R = CH₃
(If): R = CH₂CH₃

[0023]

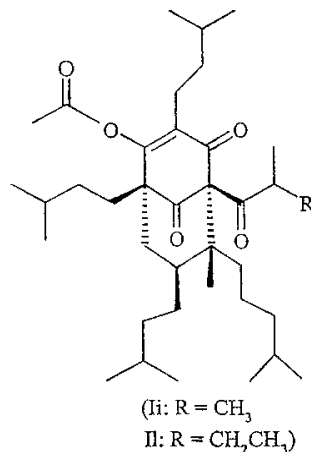
[0024]

위 a)에서 정의된 바와 같은 구조식(I) 화합물중 추가로 바람직한 화합물은 R₂가 리튬(옥타하이드로하이퍼포린 리튬염 Ig와 옥타하이드로에드하이퍼포린 리튬염 Ih)인 경우로, 옥타하이드로하이퍼포린 리튬염(Ig)과 테트라하

이드로하이퍼포린(Ic)이 가장 바람직하다:



위 a)에서 정의된 바와 같은 구조식(I) 화합물중 추가로 바람직한 화합물은 R₂가 아세틸인 경우로(아세틸옥타하이드로하이퍼포린 Ii와 아세틸옥타하이드로에드하이퍼포린 II), 아세틸옥타하이드로하이퍼포린(Ii)과 테트라하이드로하이퍼포린(Ic)가 가장 바람직하다:



도데카하이드로하이퍼포린(Ie), 도데카하이드로에드하이퍼포린(If), 아세틸옥타하이드로하이퍼포린(Ii) 및 아세틸옥타하이드로에드하이퍼포린(II)은 신규화합물로서, 본 발명의 일부분이다.

구조식(Ia)와(Ib) 화합물들은, 예를들면 차콜상 팔라듐 또는 니켈/라니를 사용하는, 촉매적 수소화반응으로 이소푸렌 측쇄를 환원시켜 얻어진다.

구조식(Ic)와(I d) 화합물들은, 예를들면 NaBH₄, 레달(Redal²), 비트라이드(Vitride²), LiAlH₄ 중에서 선택된 하이드라이드로 1번과 10번 위치에 있는 케토그룹을 환원시켜 얻는다.

구조식(Ie)와(I f) 화합물은 먼저 이소푸렌 측쇄를 환원시키고 다음 위에서 기재한 바와 같은 1번과 10번 위치에 있는 케토그룹을 환원시켜 얻는다.

R₂가 무기 또는 유기염기 양이온 또는 아실잔사인 구조식(I) 화합물은 R₂가 수소인 구조식(I) 화합물을 관용의 방법으로 염수화(salification) 또는 에스테르화(esterification) 시켜 얻을 수 있다.

하이퍼리쿰 퍼포라툼(Hypericum Perforatum)의 꽃상부(flowering tops) 유래 본 발명의 화합물의 제조방법은 다음과 같이 요약될 수 있다;

하이퍼리쿰 퍼포라툼의 꽃상단을 알콜 또는 지방족 케톤류, 단독 또는 물과 그들의 혼합물 또는 가스로 초임계 조건에서 추출할 수 있다; 다음 얻은 추출물을 n-헥산과 지방족 알콜의 수용성 용액사이에서 분배시킨다. 헥산 용액을 알칼리성 메탄올로 추출하여 하이퍼포린과 에드하이퍼포린을 추출한다. 메탄올성 용액을 산성화시킨 다

음, 약한 염기이온교환수지로 처리하여 하이퍼포린 및 애드하이퍼포린을 선택적으로 저류 시킨다. 수지(resin)를 산성메탄올로 용리시키고, 용출액을 적은 용량이 될 때까지 농축시킨 다음, 물로 희석시키고 n-헥산으로 역추출한다. 헥산용액을 적은 용량이 될 때까지 농축시키고 얻은 농축액을 유도체화 하기 위하여 준비하였다.

[0035] 잔사를 염소화된 용매로 처리하고 실시예에서 기재된 바와 같은 절차에 따라 적당한 반응제를 첨가시켰다. 발명의 화합물은 항우울효과(antidepressant effect)를 보여주며, 수영관련실험을 통한 랫트실험으로 평가하였고, 파라미터를 평가하였다;

[0036] 버둥거림(struggling), 부유(floating) 그리고 수영(swimming)등 셀보(Cervo) 등에 의해 Neuropharmacology, 26, 14969-72, 1987에 기재된 요소에 따랐다. 실험화합물을 3회 투여하였는바: 예비실험 30분후, 실험 5시간전과 30분전에 투여하였다. 하기 표에서 기재된 결과는 본 발명의 화합물들은 모핵인 하이퍼포린보다 더큰 활성이 있음을 보여준다.

치료	mg/kg	버둥거림(Struggling) (초)	부유(Floating) (초)	수영(Swimming) (초)
담체		7.0 ± 2.4	174.5 ± 15.9	118.5 ± 15.8
옥타하이드로 하이퍼포린 리튬염	6.25	63.1 ± 5.8	59.5 ± 11.3	177.4 ± 14.9
테트라하이드로 하이퍼포린	6.25	51.4 ± 4.1	68.4 ± 7.6	193.4 ± 13.2
도데카하이드로 하이퍼포린	6.25	62.3 ± 5.1	55.1 ± 6.2	169.5 ± 10.1
아세틸옥타 하이퍼포린	6.25	73.9 ± 5.9	68.4 ± 5.7	171.9 ± 11.4
하이퍼포린	6.25	30.4 ± 4.6	60.4 ± 7.3	99.3 ± 10.6
테시프라민	10	148.3 ± 12.6	53.0 ± 9.2	98.8 ± 7.9

[0037]

[0038] 본 발명의 화합물들은 또한 알츠하이머 전구체 단백질(Alzheimer Precursor Protein, APP)의 무해한 형인 용해물로, APPs를 증가시키는 능력을 갖고있어 알츠하이머 질환에 대하여 특별한 효능이 있음이 입증되었다. 실제로, 알츠하이머 전구체 단백질(APP)의 단백질 분해절개는 아밀로이드 펩타이드 Ab1-42(알츠하이머 질환 발현의 중요한 역할을 한다)의 생산을 증가시키는 β -와 γ -세크리타제(secretase) 모두 그리고 병원성 효능이 없는 용해성 APPs를 증가시키는 α -세크리타제를 중재시키는 것으로 알려져있다.(에슬 떠블유.피., 울프 엠.에스., Science, 293, 1449-54, 2001)

[0039] α -세크리타제에 의하여 생산되는 APPs의 증가에 관한 본 발명의 화합물들의 효과가 문헌(갈베트 제이. 엘., 등 Biochem J. 348, 307-313, 2000)에 기재된 방법에 따라 뉴로브라스토마(neuroblastoma) 세포선(SH-SY5Y)의 배양배지 중에서 평가되었다.

[0040] 다음 표에서 기재된 결과는 실험된 화합물들은 배양배지에서 배출된 APPs중에서 증가를 유발시켜, APP대사를 나타내어 α -세크리타제에 활성을 보여준다.

화합물	APPs %
대조군	100
10 μ M 하이퍼포린	296
10 μ M 옥타하이드로하이퍼포린 리튬염	1383
10 μ M 테트라하이드로하이퍼포린	926
10 μ M 도데카하이드로하이퍼포린	879
10 μ M 아세틸옥타하이드로하이퍼포린	954

[0041]

[0042] 본 발명의 화합물은 관용의 방법으로 제형화할 수 있으며, 예를들면 레밍톤 파마슈티컬 사이언시스 핸드북 (Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, 17판, 맥출판사 미국 뉴욕소재)에 기재된 방법에 따라 연질 젤라틴캡셀, 경질젤라틴캡셀, 정제, 좌제등으로 제형화 할 수 있고; 바람직하게는 본 발명의 추출물을 연질젤라틴캡셀 또는 조절방출제형으로 제형화된다. 투여용량은 통상의 제형중 용량단위로 10 내지 100 mg 범위이고, 조절방출형 제제중에는 200 mg까지가 범위이고, 이 경우 추천용량은 일일 1회 용량으로 200 mg이다.

[0043] 나아가, 화합물은 대뇌 경동맥 유도(cerebral carotid artery derivations)와 인접부위(proximal area)중에 적용할 수 있는 제제로 조절방출경피경로를 통하여 투여될 수 있다. 이런 제제중의 화합물의 용량은 1일 용량당 10 내지 100 mg 범위이다.

[0044] 하기 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 한다.

실시예

[0045] 실시예 1. 하이퍼포린(hyperforin)의 제조.

[0046] 하이퍼리쿰 퍼포라툼(Hypericum perforatum)의 꽃상부(flowering tops) 10 kg과 메탄올 30 L를 50 L 추출용기 중에서 추출하고, 추출덩어리(mass)를 3시간동안 실온에서 방치시킨 다음; 추출을 3회 반복하고, 모든 추출물을 5 kg이 될 때까지 진공하 농축시킨 다음 농축물(concentrate)을 헥산으로 3회 $\times$ 5 L 추출하였다.

[0047] 물-메탄올 용액을 경사한 다음 헥산용액을 알카리메탄올(KOH)로 하이퍼포린(hyperforin)과 애드하이퍼포린(adhyperforin)이 배출(exhaustion)될 때까지 역추출하였다.

[0048] 얻은 용액을 중화시키고 약염기성 암베라이트 수지를 통하여 추출하여 선택적으로 하이퍼포린(hyperforin)과 애드하이퍼포린(adhyperforin)을 저류 시키고; 저류된 제품을 인산으로 산성화시킨 메탄올 용액으로 다시 용리시킨 다음; 메탄올성 용리액을 25 $^{\circ}$ C에서 진공하 농축시키고 물에 희석시킨 다음 하이퍼포린이 배출될 때까지 n-헥산으로 역추출하였다.

[0049] 모든 유기층을 0.3 % 차콜을 사용하여 탈색시킨 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공하 40 $^{\circ}$ C이하에서 기름(oil)이 될 때까지 농축시킨다. 오일을 응고시켜 약 90 % 하이퍼포린이 함유된 왁스(0.52 kg)를 얻는다.

[0050] 실시예 2. 옥타하이드로하이퍼포린 디사이클로헥실 암모늄염의 제조.

[0051] 실시예 1에서 얻은 하이퍼포린 50 g을 차콜상 5 % 팔라듐 2 g 존재하 에틸아세테이트 500 ml에 용해시키고 수소를 완전히 흡수할 때까지 수소화시켰다. 촉매를 여과제거하고, 용액을 진공하 농축건조시킨 다음 잔사를 n-헥산 중에 용해시켰다. 용액에 디사이클로헥실아민의 화학양론적인량을 첨가하여 대응하는 염의 선택적 결정화를 증분히 시켰다. 옥타하이드로하이퍼포린 디사이클로헥실 암모늄염 62 g을 얻었고 다음과 같은 분광성질을 갖는다:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ 3.03 (2H, m, CH-DCHA), 2.55-2.30, 2.10-1.76 (20H, m, CH_2 -DCHA), 1.70-1.10 (22H, m, H-4, H-11, CH_2 -5, CH_2 -15, CH_2 -16, CH_2 -17, CH_2 -21, CH_2 -22, CH_2 -26, CH_2 -27, CH_2 -31, CH_2 -32), 0.97-0.83 (24H, d, CH_3 -19, CH_3 -20, CH_3 -24, CH_3 -25, CH_3 -29, CH_3 -30, CH_3 -34, CH_3 -35), 1.19, 1.12 (6H, d, J = 6.5 Hz, CH_3 -12, CH_3 -13), 0.91 (3H, s, CH_3 -14).

[0052]

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): δ 213.1, 211.1, 186.3, 183.6 119.0, 82.5, 60.8, 53.5, 47.5, 44.2, 41.3, 41.0, 40.9, 38.2, 38.1, 37.8, 33.8, 31.0, 30.7, 30.0, 29.4, 28.8, 28.3, 27.9, 27.1, 25.4, 25.1, 24.9, 23.5, 23.2, 23.1, 22.9, 22.8, 22.7, 22.5, 13.7. ESIMS m/z 567 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (100), 1111 [$2\text{M}+\text{Na}^+$] (91).

[0053]

[0054] 실시예 3. 테트라하이드로하이퍼포린의 제조.

[0055] 하이퍼포린(hyperforin)(MW=536.01) 2 g을 자성교반하 THF 20 ml중에 용해시키고; 용액에 초과량(1 g, 0.026 몰, MW=38)의 LiAlH_4 를 첨가하였다. 반응진행을 TLC(용출액; 석유에틸/EtOAc 9:1)로 확인하였다. 반응은 10분 후 완결되었다.

[0056] 세라이트(Celite)상에 지지된 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 를 과량의 반응물을 파괴하기 위하여 첨가시켰고; 반응은 고발열이어서 얼음으로 냉각시켰다. 용매부분을 열발산시키기 위하여 증발시켰다. 혼합물을 세라이트를 통하여 여과하였고, 여액을 AcOEt 20 ml로 3회 세척하였다. 용액을 라운드 버텀 목이 달린 후라스크 150 ml 용기 중에 넣고 용매를 완전히 증발 제거하였다.

[0057] 얻어진 혼합물을 컬럼클로마토그래피로 정제하였는데, 실리카겔 100 ml와 용출제로 석유에틸/EtOAc 95:5 혼합물을 넣고 200 ml용 컬럼을 사용하였다. 대략 20 ml의 용출분획물을 모으고 내용물을 TLC로 확인하였다(석유에틸/EtOAc 9:1). 메탄올로 재결정화하여 더 많은 제품(1.5 g)을 얻었으며 다음의 분광특성을 갖었다:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ 5.11 (1H, m, H-22), 5.00 (3H, m, H-17, H-27, H-32), 3.11 (1H, dd, J = 14.0, 7.4 Hz, CH_2 -26), 2.92 (1H, dd, J = 14.0, 7.0 Hz, CH_2 -26), 2.50-1.35 (12H, m, H-4, H-11, CH_2 -5, CH_2 -15, CH_2 -16, CH_2 -21, CH_2 -31), 1.80-1.52 (24H, s, CH_3 -19, CH_3 -20, CH_3 -24, CH_3 -25, CH_3 -29, CH_3 -30, CH_3 -34, CH_3 -35), 1.19-0.95 (9H, d, CH_3 -12, CH_3 -13, CH_3 -14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): δ 200.5, 174.3, 134.1, 132.6, 131.2 130.6, 125.8, 123.9, 122.6, 120.5, 119.4, 79.2, 73.1, 39.6, 37.2, 30.5, 32.8, 31.3, 30.2, 26.1, 26.0, 25.8, 23.5, 23.1, 21.9, 20.0, 18.3, 18.1, 17.8, 15.6.

ESIMS m/z 1103 [$2\text{M}+\text{Na}^+$] (100), 541 [$\text{M}+\text{H}^+$] (25), 563 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (12).

[0058]

[0059] 실시예 4. 옥타하이드로에드하이퍼포린 리튬염의 제조.

[0060] 옥타하이드로하이퍼포린 디사이클로헥실 암모늄염 15 g을 메탄올 600 ml를 넣은 산성수지(Dowex 50 $\times$ 8, 300 g)에 용출시켰다.

[0061] 옥타하이드로하이퍼포린 11.01 g을 얻었으며 물 중에 용해시킨 LiOH 일수화물 0.8745 g을 첨가하였다. 혼합물을 증발 건조시켜 그의 리튬염 11.41 g을 얻었으며, 다음의 분광특성을 갖었다:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz CDCl_3): δ 1.93-1.00 (22H, m, H-4, H-11, CH_2 -5, CH_2 -15, CH_2 -16, CH_2 -17, CH_2 -21, CH_2 -22, CH_2 -26, CH_2 -27, CH_2 -31, CH_2 -32), 1.00-0.80 (24H, d, CH_3 -19, CH_3 -20, CH_3 -24, CH_3 -25, CH_3 -29, CH_3 -30, CH_3 -34, CH_3 -35), 1.20, 1.06 (6H, d, $J = 6.3$ Hz, CH_3 -12, CH_3 -13), 0.91 (3H, s, CH_3 -14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz CDCl_3): δ 211.4, 191.3, 184.6, 82.7, 61.5, 51.3, 47.7, 41.5, 40.5, 38.2, 37.9, 37.7, 33.9, 30.5, 29.6, 28.7, 28.3, 28.1, 27.1, 23.3, 23.1, 23.0, 22.8, 22.7, 22.4, 22.0, 14.0.

ESIMS m/z 551 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100), 557 [$\text{M}+\text{Li}^+$] (40), 1102 [$2\text{M}+\text{H}^+$] (71), 1108 [$\text{M}+\text{Li}^+$] (75).

[0062]

[0063] 실시예 5. 도데카하이드로하이퍼포린.

[0064] 디사이클로헥실 암모늄 옥타하이드로하이퍼포린에이트(분자량=716, 2.41 mmol) 1.72 g을 자성교반하 THF 20 ml 중에 용해시킨 다음; 용액에 LiAlH_4 (분자량=38; 0.092 mol) 초과량(3.5 g)을 첨가시켰다. 반응진행을 TLC(용출액; 석유에틸/EtOAc 9:1)로 확인하였고, 반응은 10분후 완결되었다.

[0065] 과량의 반응물은 실시예 3에 기재된 바와 같은 기술로 파괴시켰다. 혼합물을 여과하고 잔사를 에틸아세테이트로 완벽하게 세척하였다. 용액을 증발 건조시키고, 조반응물을 석유에틸/에틸에틸 3:1 혼합물 15 ml중에 용해시킨 다음 용액을 150 ml용 분리깔때기를 놓아두었다. 유기상을 2N황산으로 3회 세척하고 다음 연속적으로 식염수로 세척하였다. 수용상을 경사하고 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음 농축 건조시켰다. 얻어진 제품 실리카겔 75 g상에서 컬럼클로마토그래피로 정제하였는바, 석유에틸/에틸아세테이트 99:1 혼합물로 목적화합물을 용리시켰다. 도데카하이드로하이퍼포린 0.9 g을 얻었으며, 다음의 분광특성을 가졌다:

[0066] EIMS m/z 548 [M] $^+$.

[0067] 실시예 6. 아세틸옥타하이드로하이퍼포린의 제조.

[0068] 아세틸하이퍼포린(분자량=578; 0.52 mmol) 300 mg을 두개의 목이 달린 라운드 버텀 후라스크중의 MeOH 3 ml중에 용해시킨 다음, 촉매(차콜상 5 % 팔라듐)를 첨가시켰다.

[0069] 반응과정을 TLC로 확인하였다(석유에틸/EtOAc 95:5; R_f =0.43; R_{fa} =0.52). 반응은 4시간후 완결되었다. 촉매를 세라이트층을 통하여 여과제거하고, 메탄올을 증발시켰다.

[0070] 반응물을 실리카겔 30 g상에서 컬럼클로마토그래피로 정제하였는바, 용출액으로 석유에틸/에틸아세테이트 9:1 혼합물을 사용하였다.

[0071] 메탄올로 결정화하여 다음의 분광특성을 갖는 목적화합물 150 mg을 얻었다:

[0072] EIMS m/z 586 [M] $^+$.