
	(19) 대한민국특허청(KR)	(11) 공개번호 10-2013-0122735
	(12) 공개특허공보(A)	(43) 공개일자 2013년11월08일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07C 211/31</i> (2006.01) <i>C07C 251/34</i> (2006.01) <i>C07C 251/54</i> (2006.01) <i>A61K 31/15</i> (2006.01)	(71) 출원인 시그마타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테 에스.피.에이. 이탈리아 로마 00144 비알레 샤큐스파아레 47	
(21) 출원번호 10-2013-7009747	(72) 별명자 세리, 알베르토 이탈리아 밀란 아이-20156 55 오리아니 비아 바나 바	
(22) 출원일자(국제) 2011년10월26일 심사청구일자 없음	고비니, 마우로 이탈리아 브이에이 머칼로 아이-21020 165/12 비 아 클레리치 (뒷면에 계속)	
(85) 번역문제출일자 2013년04월17일	(74) 대리인 한라특허법인	
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/068702		
(87) 국제공개번호 WO 2012/055894 국제공개일자 2012년05월03일		
(30) 우선권주장 10189058.0 2010년10월27일 유럽특허청(EPO)(EP)		

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 생물학적 특성이 부여된 다이테르페노이드 유도체

(57) 요 약

본 발명은 식(I)의 신규 다이테르페노이드 유도체, 그의 제조 방법, 및 심혈관 장애, 요실금, 천식, 또는 알츠 하이머병의 치료 및/또는 결과적으로 동맥절개술 및/또는 혈관성형술을 받는 폐쇄성 혈관 병변을 예방하고, 고혈 암 환자의 장기 손상을 예방하기 위해 상기 유도체를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

토리, 마르코

이탈리아 엠아이 로 아이-2017 20 비아 몬테 그라
파

페라리, 패트리지아

이탈리아 바레세 아이-21100 57/A 비아 가스팔로토

페란디, 마라

이탈리아 밀라노 아이-20154 34 비아 세니시오

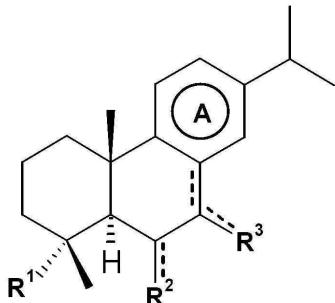
비안치, 귀세페

이탈리아 밀란 아이-20133 4 피아자 아디그렛

특허청구의 범위

청구항 1

하기 일반식 I을 갖는 화합물, 그의 광학 활성 형태 예컨대 거울상이성질체들, 부분입체이성질체, 그의 라세미체 형태, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



I

여기서:

R^1 은 이미녹시, $-CH_2NHOR^4$, $-CH_2XR^5$, $-CH=CHR^6$, $-CH=NR^7$, 아미노-(C_3-C_6)알킬 또는 헤테로사이클로알킬-알킬의 의미와 함께 $-CH=NOR^4$ 이고 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^7 은 구아니디노이고;

R^6 은 아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 헤테로사이클로알킬-알킬이고 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^5 은 아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 헤테로사이클로알킬-알킬이고 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^4 는 H, 아미노-(C_1-C_6)알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬옥시알킬, 또는 카복시알킬이고;

X는 O 또는 S이고;

엔도사이클릭 기호 --- 가 단일 또는 이중결합을 나타내고 이중결합을 나타낼 때 카보사이클에 대한 기호 --- 연결 R^3 은 단일결합을 나타내고 상기 카보사이클 고리 A는 부분 불포화이고;

카보사이클에 대한 기호 --- 연결 R^2 은 단일 또는 이중결합을 나타내고;

R^2 는 H 또는 하이드록실이고 이때 카보사이클에 대한 기호 --- 연결 R^2 은 단일결합을 나타내고; 또는

R^2 는 O 또는 $N\sim OR^8$ 이고 이때 카보사이클에 대한 기호 --- 연결 R^2 은 카보닐 또는 옥심 각각의 의미와 함께 이중결합을 나타내고;

R^8 는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

카보사이클에 대한 기호 --- 연결 R^3 은 단일 또는 이중결합을 나타내고;

R^3 은 H이고 이때 카보사이클에 대한 기호 --- 연결 R^3 은 단일결합을 나타내고; 또는

R^3 은 O 또는 N~OR⁸이고 이때 카보사이클에 대한 기호 --- 연결 R^3 은 카보닐 또는 옥심 각각의 의미와 함께 이중 결합을 나타내고;

카보사이클 고리 A는 방향족 또는 부분 불포화이고;

단, R^4 가 H일 때, R^2 는 H가 아니다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, R^1 은 $-\text{CH}=\text{NOR}^4$ 를 나타내는 화합물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, R^4 는 아미노-(C₁-C₆)알킬 또는 헤테로사이클로알킬인 화합물.

청구항 4

약제로서 청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 고혈압, 심부전, 심장 비대증, 신부전, 사구체경화증, 단백뇨 및 혈관 수술후 혈관 협착증의 예방 및/또는 치료를 위한 용도.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 심혈관 장애는 고혈압인 용도.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 고혈압은 내인성 우아바인의 효과에 의해 야기되는 용도.

청구항 8

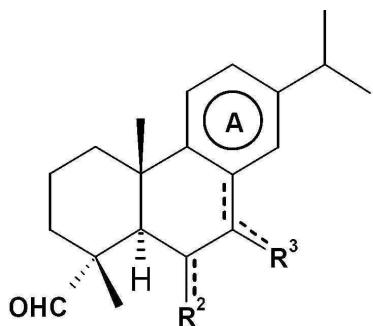
고혈압, 심부전, 심장 비대증, 신부전, 사구체경화증, 단백뇨 및 혈관 수술후 혈관 협착증이 발병된 환자의 치료 방법으로서, 청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 따른 화합물의 투여를 포함하는 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용가능한 부형제와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

기호 R^1 은 이미녹시의 의미와 함께 $-\text{CH}=\text{NOR}^4$ 이고; 카보사이클 고리 A는 방향족 또는 부분 불포화이고 R^2 및 R^3 은 청구항 1에서 정의된 바와 같은 청구항 1의 화합물의 합성 방법으로서, 상기 방법은 실온에서 피리딘에서 식 II의 화합물을 식 (III)의 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법,



식 (II)

여기서 카보사이를 고리 A는 방향족 또는 부분 불포화이고 R^2 및 R^3 은 상기에서 정의된 바와 같고,



여기서 R^4 는 상기에서 정의된 바와 같고, x는 0 내지 3을 포함하는 정수이다.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 신규 디이테르페노이드 유도체, 그의 제조 방법, 및 심혈관 장애, 요실금, 천식, 또는 알츠하이머병의 치료 및/또는 결과적으로 동맥질개술 및/또는 혈관성형술을 받는 폐쇄성 혈관 병변을 예방하고, 고혈압 환자의 장기 손상을 예방하기 위해 상기 유도체를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

본 발명의 화합물은 디이테르페노이드 유도체의 부류에 속하고 고혈압, 심부전, 심장 비대증, 신부전, 사구체경화증, 단백뇨, 혈관 수술 후 혈관 협착증의 예방 및/또는 치료에 대한 유용성을 부여하는 심혈관 특성을 가지며 고혈압 환자의 장기 손상을 예방하는 것을 설명했다.

[0003]

심혈관 질환은 서방 세계에서 이환률 및 사망률의 여전히 첫 번째 원인이고; 이를 중에서, 고혈압 및 심부전은 2개의 빈번한 질환이다. 고혈압은 가장 중요한 심혈관 위험 인자 중 하나이고 인구의 1/3 초과가 60년에 걸쳐 이러한 질환을 겪고 있다. 울혈성 심장기능상실은 인구의 1-2% 및 노인의 심지어 10%에 영향을 미치고; 그 백분율은 증가할 것으로 예상된다 (Sharpe N., et al., *The Lancet*, 1998, 352, (suppl. 1), 3-17). 게다가, 고혈압은 노인에서 심부전의 가장 중요한 원인 중의 하나 일 수 있다 (Remme W.J., et al., *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1527-1560). 수많은 효과적인 의약품이 고혈압 및 심부전 모두의 치료에 이용가능하지만, 추가 연구가 더 효과적인 및 더 안전한 화합물을 발견하기 위해 진행 중에 있다. 몇 개의 의약품은 심부전의 치료를 위해 병용하여 사용되고 양성 수축제 중에서, 디옥신이 심근 성능을 개선할 수 있는 가장 많이 처방된 디지탈리스 심장 배당체이다. 그러나, 디지탈리스 의약품의 매우 잘 공지된 결점은 그의 부정맥 야기 부작용이다. 디지탈리스 독성의 특징인 전도 장애 및 심부정맥과 같은 디지털리스 독성의 증거 (Hoffman, B.F., et al., *Digitalis and Allied Cardiac Glycosides; The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 제8판; Goodman Gilman A.; Nies A.S., Rall T.W., Taylor P., Eds.; Pergamon Press, New York, 1990, 814-839)가 치료 용량보다 2- 내지 3-배 더 높은 혈청 농도에서 드러난다.

[0004]

본 화합물은 심혈관 장애의 예방 및/또는 치료에 유용하다. 사실, 상기 화합물은, 모두가 인간 고혈압 및 관련 기관 합병증 및 심장 비대증 및/또는 부전과 연루된 것으로 공지되어 있는 돌연변이체 α -애듀신 및 우아바인의 효과에 반대로 작용할 수 있다.

[0005]

또한, 본 화합물은 Na-K ATPase 펌프를 억제하지 못하고 따라서 그와 같은 억제와 연관된 안전성 사안 (예, 부정맥 야기 부작용)을 제공하지 못한다.

[0006]

내인성 우아바인 (EO)은 상이한 기전을 통해 그리고 특히 신장 Na 처리의 조절을 통해 혈압을 조정할 수 있는 신규 호르몬으로 널리 인식되었다. 또한, 높은 순환 수준의 EO는 동물 모형 예컨대 우아바인 고혈압 랫트 모델에서 심장 및 신장 비대 (OHR) (Ferrandi M., et al., *J. Biol. Chem.*, 2004, 279, 32, 33306) 및 인간의 심장 및 신장 기능부전 (Pierdomenico S.D., et al., *Am. J. Hypertens.*, 2001, 14, 1, 44; Stella P., et al., *J. Int. Med.*, 2008, 263, 274)와 연관된 것으로 발견되었다.

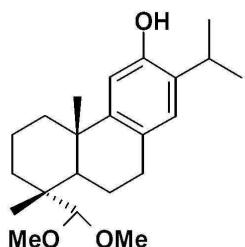
[0007]

세포골격 단백질 애듀신을 위한 유전자 코딩에서의 돌연변이는 고혈압 및 관련 기관 합병증과 연관된 것으로 발견되었다 (Bianchi G., et al., *Hypertension*, 2005, 45, 3, 331). 특히, 애듀신은 많은 세포 과정이 수반되고, 그 일부는 돌연변이에 의해 영향을 받으며 고혈압 및 하기의 관련 기관 합병증과의 관련성을 갖는다:

[0008]

i. 세포 표면 상의 일부 통합막 단백질의 체류 시간의 조절 (Na-KATPase, 인테그린) (Efendiev R., et al., *Circ. Res.*, 2004, 95, 11, 1100; Torielli L., et al., *Am. J. Renal Physiol.*, 2008, 295, 2, F478);

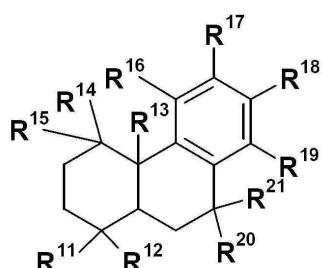
- [0009] ii. 신장관 세포의 구성적 Na^+ 채흡수량에 대한 영향 (Bianchi G., et al., *Hypertension*, 2005, 45, 3, 331);
- [0010] iii. 동물 모형 및 인간 모두에서 단백뇨 및 신장 손상의 진행과 연관된 일부 사구체 발세포 단백질 (신장단위, 시냅토포딘)의 발현의 조절 (Ferrandi M., et al., *J. Mol. Med.*, 2010, 88, 203).
- [0011] 밀라노(Milan) 고혈압 랫트 모델 (MHS) 및 인간 모두에서 얻은 실험 증거는 고혈압 및 관련 기관 합병증의 애듀신 다양성의 역할을 지지하는데, 그 합병증은 신장 기능 및 단백뇨의 악화를 포함한다 (Citterio L., et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, Apr 8).
- [0012] EO 및 돌연변이체 애듀신 모두는 Na-K 펌프의 상향조절, Src-의존성 신호 변환 경로 또는 다른 경로 조절 액틴 세포골격의 활성화를 통해 고혈압, 장기 비대, 신부전, 단백뇨, 음성 혈관 리모델링 및 증가된 심혈관 위험으로 될 수 있다.
- [0013] 본 발명의 아비에트산 및 데하이드로아비에트산 유도체 대상은 적당한 심혈관 약리적 특성이 부여되고/되거나, 장기 손상, 및/또는 단백뇨를 예방할 수 있는 것으로 발견되었다. 특히, 본 발명의 아비에트산 또는 데하이드로아비에트산 유도체 대상은 혈압 및 신장 기능 악화 및 단백뇨에 대한 EO 및 돌연변이체 애듀신의 효과에 반대로 작용하는 것으로 발견되었다.
- [0014] 본 화합물의 추가 중요한 생물학적 활성은 내인성 우아바인에 의해 야기된 단백료를 감소시키고 장기 손상을 예방하는 그의 능력에 있다.
- [0015] 일부 데하이드로아비에트산 유도체는 항궤양 특성이 부여된 것으로 기재되어 있다 (Wada H., et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1985, 33, 4).
- [0016] WO2005084141는 아실-CoA:콜레스테롤 아실트랜스페라제 억제 특성을 통해 상기 특성이 부여된 것으로 특정 데하이드로아비에탄 유도체 1을 개시했다.



1

[0017]

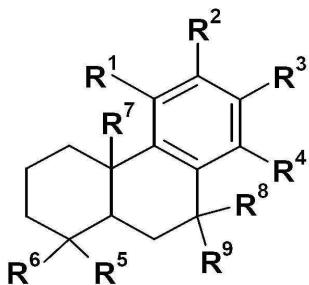
EP1421936 (즉, 이제 거절된 WO2002087559의 유럽 국내 단계)는 식 2의 칼륨 통로 개구체 유도체를 개시했다. 그러나, 본 발명의 화합물에 대해 구조적으로 상이한 단지 3개의 유도체는 그것들 중에서 구체적으로 보고되었다. 이 특히 출원의 발명자들은 또한, 아비에트 유도체가 개시된 피마르산 유도체와는 반대로 화학적 구조 통로에서의 단지 아주 작은 차이에도 불구하고 큰-전도도 K^+ 에 대해 활성이 없다는 사실을 알려주는 식 2의 상기 화합물에 관한 추가 데이터를 공개했다.



2

[0019]

WO10024298은 본 발명의 화합물에 대해 구조적으로 상이한 식 3의 칼륨 통로 조절물질 유도체를 개시했다.

**3**

[0021]

[0022] 아비에트산의 에스테르화로부터 유래된 극소수 항부정맥 화합물의 제조는 그 일부가 약 40년 전에 보고되었다 (Sefcovic P., et al., *Chemicke Zvesti*, 1961, 15, 554); 그러나, 본 발명의 화합물은 개시도 암시도 되지 않았다.

[0023]

옥심 아비에트 유도체의 거울상이성질체 선택적 및 촉매 합성을 상응하는 거울상이성질체 순수한 니트로 유사체로부터 유래된 것으로 개시되었다 (Czekelius C., et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, 44, 612).

[0024]

40년 전 이상, 데하이드로아비에트 유도체의 합성이 기재되었고, 후자는 그의 스캐폴드-함유 첨가생성물의 공지된 항균 특성에 대해 동기가 부여되었다 (von Rudolf A., et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, 725, 154).

[0025]

그럼에도 불구하고, 문헌이 실증한 바와 같이, 적당한 심혈관 약리적 특성이 부여되고/되거나 장기 손상을 예방하고/하거나, 단백뇨를 예방할 수 있는 신규 유도체에 대한 필요가 여전히 지속된다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

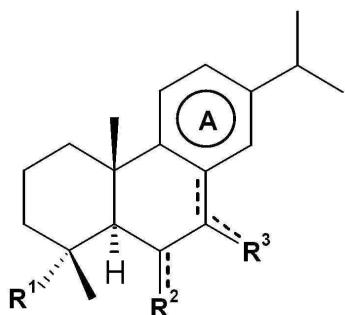
[0026]

본 발명은 고혈압, 심부전, 심장 비대증, 신부전, 사구체경화증, 단백뇨, 혈관 수술후 혈관 협착증의 예방 및/ 또는 치료을 위한 그리고 고혈압 환자의 장기 손상을 예방하기 위한 조성물의 제조에서의, 식 (I)의 신규 아비에트산 및 데하이드로아비에트산 유도체, 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물, 그의 광학 활성 형태 예컨대 거울상이성질체들, 부분입체이성질체, 그의 라세미체 형태, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0027]

본 발명은, 하기 일반식 I을 갖는 화합물, 그의 광학 활성 형태 예컨대 거울상이성질체들, 부분입체이성질체, 그의 라세미체 형태, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

**I**

[0028]

[0029] 여기서:

[0030]

R¹은 이미녹시, -CH₂NHOR⁴, -CH₂XR⁵, -CH=CHR⁶, -CH=NR⁷, 아미노-(C₃-C₆)알킬 또는 헤테로사이클로알킬-알킬의 의미와 함께 -CH=NOR⁴이고 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

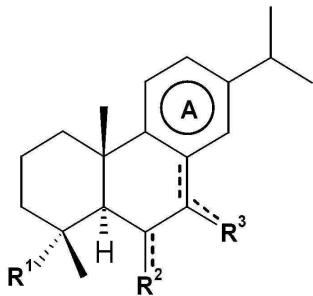
- [0031] R^7 은 구아니디노이고;
- [0032] R^6 은 아미노-(C₁-C₆)알킬 또는 헤테로사이클로알킬-알킬이고 여기서 상기 헤�테로사이클로알킬 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0033] R^5 은 아미노-(C₁-C₆)알킬 또는 헤�테로사이클로알킬-알킬이고 여기서 상기 헤�테로사이클로알킬 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0034] R^4 는 H, 아미노-(C₁-C₆)알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬옥시알킬, 또는 카복시알킬이고;
- [0035] X는 O 또는 S이고;
- [0036] 엔도사이클릭 기호 ==가 단일 또는 이중결합을 나타내고 이중결합을 나타낼 때 카보사이클에 대한 기호 == 연결 R^3 은 단일결합을 나타내고 상기 카보사이클 고리 A는 부분 불포화이고;
- [0037] 카보사이클에 대한 기호 == 연결 R^2 은 단일 또는 이중결합을 나타내고;
- [0038] R^2 는 H 또는 하이드록실이고 이때 카보사이클에 대한 기호 == 연결 R^2 은 단일결합을 나타내고; 또는
- [0039] R^2 는 O 또는 N~OR⁸이고 이때 카보사이클에 대한 기호 == 연결 R^2 은 카보닐 또는 옥심 각각의 의미와 함께 이중결합을 나타내고;
- [0040] R^8 는 H 또는 (C₁-C₆)알킬이고;
- [0041] 카보사이클에 대한 기호 == 연결 R^3 은 단일 또는 이중결합을 나타내고;
- [0042] R^3 은 H이고 이때 카보사이클에 대한 기호 == 연결 R^3 은 단일결합을 나타내고; 또는
- [0043] R^3 은 O 또는 N~OR⁸이고 이때 카보사이클에 대한 기호 == 연결 R^3 은 카보닐 또는 옥심 각각의 의미와 함께 이중결합을 나타내고;
- [0044] 카보사이클 고리 A는 방향족 또는 부분 불포화이고;
- [0045] 단, R^4 가 H일 때, R^2 는 H가 아니다.

발명의 효과

- [0046] 본 발명의 신규 디이테르페노이드 유도체, 그의 제조 방법은 심혈관 장애, 요실금, 천식, 또는 알츠하이머병의 치료 및/또는 결과적으로 동맥절개술 및/또는 혈관성형술을 받는 폐쇄성 혈관 병변을 예방하고, 고혈압 환자의 장기 손상을 예방한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0047] 본 발명은 고혈압, 심부전, 심장 비대증, 신부전, 사구체경화증, 단백뇨, 혈관 수술후 혈관 협착증의 예방 및/또는 치료를 위한 그리고 고혈압 환자의 장기 손상을 예방하기 위한 조성물의 제조에서의, 식 (I)의 신규 아비에트산 및 데하이드로아비에트산 유도체, 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물, 그의 광학 활성 형태 예컨대 거울상이성질체들, 부분입체이성질체, 그의 라세미체 형태, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

**I**

[0048]

여기서:

[0050] R^1 은 아미녹시, $-CH_2NHOR^4$, $-CH_2XR^5$, $-CH=CHR^6$, $-CH=NR^7$, 아미노-(C_3-C_6)알킬 또는 헤테로사이클로알킬-알킬의 의미와 함께 $-CH=NOR^4$ 이고 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0051] R^7 은 구아니디노이고;

[0052] R^6 은 아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 헤테로사이클로알킬-알킬이고 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0053] R^5 은 아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 헤테로사이클로알킬-알킬이고 여기서 상기 헤테로사이클로알킬 모이어티는 피페리디닐, 피롤리디닐 및 테트라하이드로푸라닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0054] R^4 는 H, 아미노-(C_1-C_6)알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시알킬, 하이드록시알킬옥시알킬, 또는 카복시알킬이고;

[0055] X는 O 또는 S이고;

[0056] 엔도사이클릭 기호 \equiv 가 단일 또는 이중결합을 나타내고 이중결합을 나타낼 때 카보사이클에 대한 기호 \equiv 연결 R^3 은 단일결합을 나타내고 상기 카보사이클 고리 A는 부분 불포화이고;

[0057] 카보사이클에 대한 기호 \equiv 연결 R^2 은 단일 또는 이중결합을 나타내고;

[0058] R^2 는 H 또는 하이드록실이고 이때 카보사이클에 대한 기호 \equiv 연결 R^2 은 단일결합을 나타내고; 또는

[0059] R^2 는 O 또는 $N\sim OR^8$ 이고 이때 카보사이클에 대한 기호 \equiv 연결 R^2 은 카보닐 또는 옥심 각각의 의미와 함께 이중결합을 나타내고;

[0060] R^8 는 H 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

[0061] 카보사이클에 대한 기호 \equiv 연결 R^3 은 단일 또는 이중결합을 나타내고;

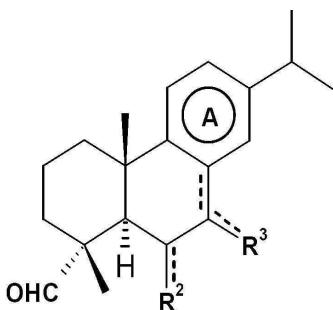
[0062] R^3 은 H이고 이때 카보사이클에 대한 기호 \equiv 연결 R^3 은 단일결합을 나타내고; 또는

[0063] R^3 은 O 또는 $N\sim OR^8$ 이고 이때 카보사이클에 대한 기호 \equiv 연결 R^3 은 카보닐 또는 옥심 각각의 의미와 함께 이중결합을 나타내고;

[0064] 카보사이클 고리 A는 방향족 또는 부분 불포화이고;

[0065] 단, R^4 가 H일 때, R^2 는 H가 아니다.

- [0066] 본 발명의 구현예는 약제로서 사용하기 위한 식 I의 화합물이다.
- [0067] 추가 구현예에서, 상기 약제는, 결과적으로 동맥절개술 및/또는 혈관성형술을 받는 심혈관 장애, 폐쇄성 혈관 병변의 예방 및/또는 치료를 위해, 그리고 고혈압 환자의 장기 손상을 예방하기 위해 사용된다.
- [0068] 바람직한 구현예에서, 상기 약제는 고혈압, 심부전을 예방 및/또는 치료하기 위해 또는 고혈압 환자의 장기 손상을 예방하기 위해 사용된다.
- [0069] 용어 "알킬"은, 달리 구체화되지 않으면, 1 내지 20개의 탄소 원자, 또는 바람직하게는, 1 내지 12개의 탄소 원자 또는 더욱 더 바람직하게는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 그룹을 의미한다.
- [0070] 용어 "아미노"는 그룹 $-\text{NH}_2$ 을 의미한다.
- [0071] 용어 "아미노-(C₁-C₆)알킬"은 상기에서 정의된 아미노 그룹에 의해 치환된 상기에서 정의된 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 그룹 일킬을 의미한다.
- [0072] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 함유하고 그 고리가 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 아릴로 치환될 수 있는 포화 또는 부분 불포화 (방향족 아님) 5-, 6- 또는 7-원 고리를 의미한다. 바람직한 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 케토피페라진, 2,5-디케토피페라진, 모폴린, 디오모폴린, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸란, 디하이드로피롤, 이미다졸리딘, 디하이드로피라졸, 피라졸리딘 등을 포함한다. 더욱 더 바람직한 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 및 모폴린이다.
- [0073] 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록실 그룹에 의해 치환된 상기 정의된 그룹 알킬을 의미한다.
- [0074] 용어 "알킬옥시"는 그룹 $-0-\text{R}$ 을 의미하고 여기서 R은 "(C₁-C₆)알킬", "(C₃-C₁₀)사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"을 포함한다.
- [0075] 용어 "알킬옥시알킬"은 상기 정의된 알킬옥시 그룹에 의해 치환된 상기 정의된 그룹 알킬을 의미한다.
- [0076] 용어 "하이드록시알킬옥시알킬"은 하이드록실 그룹에 의해 치환된 상기 정의된 그룹 알킬옥시알킬을 의미한다.
- [0077] 용어 "카복시알킬"은 카복시 치환체를 갖는 상기 정의된 알킬 그룹을 의미한다. 바람직한 카복시알킬은, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 그룹을 함유하는 그룹이고, 2-카복시메틸, 2-카복시에틸 등을 포함한다.
- [0078] 표현 "약제학적으로 허용가능한 염"은 원하는 생물학적 활성을 보유하는 식 (I)의 아래에 확인된 화합물의 염을 의미한다. 그와 같은 염의 예는, 비제한적으로 무기산 (예 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 등)으로 형성된 산 부가 염, 및 유기산 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 석신산, 말산, 푸마르산, 말레산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌 살폰산, 톨루엔 살忪산, 나프탈렌 디살忪산, 메탄살忪산 및 폴리-갈락투론산으로 형성된 염을 포함한다. 염이 모노산 (예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드일 때, p-톨루엔설포네이트, 또는 아세테이트), 적어도 1 몰 당량 및 통상 몰 과잉의 산이 이용된다. 그러나, 그와 같은 염 예컨대 살페이트, 헤미석시네이트, 수소 포스페이트, 또는 포스페이트를 원할 때, 산의 적절한 및 정확한 화학 당량이 일반적으로 사용된다. 본 발명의 화합물을 위한 적당한 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 만들어진 금속 염 또는 라이신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 만들어진 유기 염을 포함한다. 나트륨 염이 특히 바람직하다.
- [0079] 본 발명은 추가로, 바로 아래에서 상술된 바와 같이 얻을 수 있는 식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.
- [0080] 기호 R¹은 이미녹시의 의미와 함께 $-\text{CH}=\text{NOR}^4$ 이고; 카보사이클 고리 A는 방향족 또는 부분 불포화이고 R² 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물은 실온에서 피리딘에서 예를 들면 식 II의 화합물을 식 (III)의 화합물과 반응시켜서 얻을 수 있다:



[0081]

[0082]

[0083]

여기서 카보사이를 고리 A는 방향족 또는 부분 불포화이고 R^2 및 R^3 은 상기에서 정의된 바와 같고,

[0084]

[0085]

여기서 β^4 는 상기에서 정의된 바와 같고, x 는 0 내지 3을 포함하는 정수이다.

[0086]

대안적으로, 기호 R¹은 이미 녹시의 의미와 함께 -CH=NOR⁴이고; 카보사이클 고리 A는 방향족 또는 부분 불포화이고 R² 및 R³은 상기에서 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물은, 예를 들면 Na₂HPO₄ · 12H₂O의 존재에서 비양성 자성 용매 예컨대 테트라하이드로포란에서 상기 정의된 식 (II)의 화합물을 상기 정의된 식 (III)의 화합물과 반응시켜서 얻을 수 있다.

[0087]

모든 상기의 변형에서, 임의의 방해 반응성 그룹은 유기 화학 (참고 예를 들면: Greene T. W. 및 P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, Inc., 제3판, 1999)에 기재되어 있고 당해분야의 숙련가에게 잘 공지되 잘 활용되 절차에 따라 보호 및 그 다음 탈보호될 수 있다.

[0088]

모든 상기의 변형은 유기 화학 (참고 예를 들면: J. March "Advanced Organic Chemistry", J. Wiley & Sons, Inc., 제4판, 1992)에서 기재되어 있고 담해분야의 숙련가에게 잘 공지된 절차의 유일한 예이다.

[0089]

본 발명에 따라 제조된 유도체 (I) 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 결과적으로 동맥절개술 및/또는 혈관 성형술을 받는 심혈관 장애, 폐쇄성 혈관 병변의 예방 및/또는 치료를 위한, 및 고혈압 환자의 장기 손상을 예방하기 위한 유통학 제제라는 것을 밝혔다.

[0090]

따라서 본 발명의 또 하나의 목적은 결과적으로 동맥절개술 및/또는 혈관성형술을 받는 심혈관 장애, 폐쇄성 혈관 병변을 앓고 있는 포유동물을 치료하는 방법이고, 상기 방법은 상기에서 기재된 바와 같은, 치료적 효과적인 양의 식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0091]

용어 "치료적 효과적인 양"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 표적화된 질환 또는 상태를 치료, 완화시키거나 겹친 가능한 치료 효과를 나타내는데 필요한 치료제의 양을 의미하다.

[0092]

약제학적 조성물은 유의미한 치료 효과를 생산하는 바와 같은 양으로 활성 성분으로서 적어도 하나의 식 (I)의 화합물을 함유할 것이다. 본 발명에 의해 포함되는 조성물은 완전히 종래 기술이고 하기에서 설명된 바와 같은 약제학적 산업에서 공통 실시되는 방법으로 얻는다: *Remington's Pharmaceutical Science Handbook*, Mack Pub. N.Y. - 최종판. 선택된 투여 경로에 따라, 상기 조성물은 경구, 비경구 또는 정맥내 투여에 적당한 고체 또는 액체 형태일 것이다. 본 발명에 따른 조성물은 활성 성분과 함께, 적어도 하나 약제학적으로 허용 가능한 비허를 또는 부형제를 함유한다. 이들은 특히 유용한 제형 공보조약, 예를 들면 가용화제, 분산제, 혼탁화제, 및 유화제일 수 있다.

[0093]

임의의 화합물에 대해, 치료적 효과적인 용량은 세포 배양 검정에서 또는 동물 모형, 통상 마우스, 랫트, 기니아 피그, 토끼, 개, 또는 돼지에서 초기에 추측할 수 있다.

[0094]

동물 모형은 또한 사용되어 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정할 수 있다. 그 다음, 그와 같은 정보는 사용되어 인간에서 유용한 용량 및 투여 경로를 결정할 수 있다. 인간 등가 용량 (HED)의 계산시, Guidance for Industry and Reviewers 문서 (2002, 미국 식품의약품안전청, Rockville, Maryland, USA)에서 제공된 변환표를 사용하는 것이 추천된다.

- [0095] 인간 피험체를 위한 정확한 효과적인 용량은 질환 상태의 중증도, 피험체의 일반적인 건강, 피험체의 연령, 체중, 및 성별, 다이어트, 투여 시간 및 빈도, 의약품 조합(들), 반응 민감도, 및 요법에 대한 내성/반응에 의존할 것이다. 이러한 양은 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있고 임상의의 판단 내에 있다. 일반적으로, 효과적인 용량은 0.001 mg/kg 내지 10 mg/kg, 바람직하게는 0.05 mg/kg 내지 50 mg/kg일 것이다. 조성물은 환자에게 별개로 투여될 수 있거나 다른 제제, 의약품 또는 호르몬과 병용하여 투여될 수 있다.
- [0096] 약제는 치료제의 투여를 위해 약제학적으로 허용가능한 담체를 또한 함유할 수 있다. 그와 같은 담체는 항체 및 다른 폴리펩타이드, 유전자 및 다른 치료제 예컨대 리포솜을 포함하고, 단, 담체는 조성물을 수용하는 개체에 대해 해로운 항체의 생산을 자체로 유도하지 못하고 과도한 독성없이 투여될 수 있다.
- [0097] 적당한 담체는 큰, 서서히 대사작용의 거대분자 예컨대 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글라이콜산, 폴리머 아미노산, 아미노산 코폴리머 및 불활성 바이러스 입자일 수 있다.
- [0098] 약제학적으로 허용가능한 담체의 철저한 고찰은 하기에서 이용가능하다: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 1991).
- [0099] 치료 조성물 중 약제학적으로 허용가능한 담체는 액체 예컨대 물, 식염수, 글리세롤 및 에탄올을 추가로 함유할 수 있다.
- [0100] 또한, 보조 물질, 예컨대 습윤 또는 유화제, pH 완충 물질, 등은 그와 같은 조성물에 존재할 수 있다. 그와 같은 담체는, 약제학적 조성물이 환자에 의한 섭취를 위해 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬리리, 서스펜션, 등으로서 제형되도록 한다.
- [0101] 일단 제형되면, 본 발명의 조성물은 피험체에 직접적으로 투여될 수 있다. 치료될 피험체는 동물일 수 있고; 특히, 인간 피험체가 치료될 수 있다.
- [0102] 본 발명의 약제는 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척추강내, 뇌실내, 경피 또는 경피 적용, 피하, 복강내, 비강내, 장, 국소, 설하, 질내 또는 직장 수단을 비제한적으로 포함하는 임의의 수의 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0103] 경구 투여용 조성물은 벌크 액형 용액 또는 서스펜션, 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 더욱 흔히, 그러나, 조성물은 정확한 투입을 용이하게 하기 위해 단일 복용 형태로 제공된다.
- [0104] 표현 "단위 복용 형태"는 인간 피험체 및 다른 포유류를 위해 통합 복용량으로서 적당한 물리적 별개의 단위를 의미하고, 각각의 단위는 적당한 약제학적 부형제와 조합하여 원하는 치료 효과를 생산하기 위해 계산된 예정량의 활성 물질을 함유한다. 전형적인 단위 복용 형태는 고형 조성물의 경우에 액체 조성물 또는 알약, 정제, 캡슐 등의 재충전, 미리측정된 앰플 또는 주사기를 포함한다. 그와 같은 조성물에서, 본 발명의 화합물은 통상 미량 성분 (약 0.1 내지 약 50중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40중량%)이고 나머지는 원하는 투입 형태를 형성하는데 도움이 되는 다양한 비허클 또는 담체 및 가공 조제이다.
- [0105] 복용 치료는 단일 용량 계획 또는 다중 용량 계획일 수 있다.
- [0106] 본 발명의 추가 목적은 심혈관 질환 예컨대 심부전 및 고혈압의 치료에 유용한 약제의 제조에서의 일반식 (I)의 상기 화합물의 용도이다. 고혈압은 세계 인구의 대략 30%에서 발생하고 주요 심혈관 사건 및 기관 심혈관 합병증 예컨대 관상동맥 심장병, 만성 심부전, 뇌졸중, 신장 부전, 음성 혈관 재형성, 망막 손상 및 인지 장애로 인한 미성숙 이환률 및 사망률의 선도적인 예방가능 원인을 나타낸다 (Ritz E., Am. J. Cardiol., 2007, 100(3A), 53J-60J; Messerli F.H., et al., Lancet, 2007, 370, 9587, 591).
- [0107] 본 발명의 추가 목적은 부형제 및/또는 약리적으로 허용가능한 희석제와 병용하여 식 (I)의 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이다.
- [0108] 당해 조성물은, 식 (I)의 화합물과 함께, 공지된 활성 성분을 함유할 수 있다.
- [0109] 본 발명의 추가 구현예는 식 (I)의 하나 이상의 화합물을 적당한 부형제, 안정제 및/또는 약제학적으로 허용가능한 희석제와 혼합하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물의 제조 방법이다.
- [0110] 본 발명의 또 추가의 구현예는 이전에 기재된 식 (I)의 화합물의 구현예이고, 상기 식에서 R^1 은 $-CH=NOR^4$ 를 나타내고 여기서 R^4 는 아미노-(C_1-C_6)알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.

- [0111] 하기 설명적인 예들은 본 발명이 보호하고자 하는 총망라한 목록이 결코 아니다.
- [0112] 실시예
- [0113] 약어 :
- [0114] AcOEt : 에틸 아세테이트
- [0115] AcOH : 아세트산
- [0116] 9-BBN : 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난
- [0117] DCM : 디클로로메탄
- [0118] DIAD : 디이소프로필 아조디카복실레이트
- [0119] DMSO : 디메틸설폭사이드
- [0120] Et₂O : 디에틸 에테르
- [0121] EtOH : 에탄올
- [0122] HMPA : 헥사메틸포스포르아마이드
- [0123] H₂O₂ : 수소 퍼옥사이드
- [0124] H₂SO₄ : 황산
- [0125] IBX : 2-아이오독시벤조산
- [0126] KOtBu : 칼륨 테르부톡사이드
- [0127] MeOH : 메탄올
- [0128] NaBH₃CN : 나트륨 시아노보로하이드라이드
- [0129] NaH : 나트륨 하이드라이드
- [0130] NaHCO₃ : 나트륨 바이카보네이트
- [0131] NaH₂PO₄ : 나트륨 포스페이트
- [0132] NaOH : 나트륨 하이드록사이드
- [0133] Na₂SO₄ : 나트륨 설페이트
- [0134] Na₂S₂O₃ : 나트륨 티오설페이트
- [0135] NH₄OH : 암모늄 하이드록사이드
- [0136] PTSAs : 파라-톨루엔 설�onium산
- [0137] RT : 실온
- [0138] THF : 테트라하이드로푸란
- [0139] 일반적인 각주 :
- [0140] 플래시 칼럼 크로마토그래피를 실리카겔 (Merck 230-400 메쉬)를 사용하여 수행했다. 질량 스펙트럼 데이터를, 직접 노출 프로브를 사용하여 Finnigan INCOS-50 질량 분광분석기로부터 70 eV에서 전자 충격 이온화 기술로 얻었다.
- [0141] 실시예 1
- [0142] (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트
- [0143] 1 mL의 피리딘 중 76 mg의 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드 (Gonzalez M.A., et al.,

Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811), 33 mg의 2-아미노에톡시아민 디하이드로클로라이드의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 피리딘을 증발시키고 조 반응 혼합물을 DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0.5을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 용매를 진공 하에서 제거하고 잔여물을 MeOH에서 용해시켰다. 화학양론 양의 푸마르산을 첨가하고 용액을 진공하에서 증발 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0144] 수율: 35% (43 mg).

[0145] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.70 (bb, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.41 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.77 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 8H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (d, 6H), 1.10 (s, 3H).

[0146] MS: 342 (M⁺).

[0147] 실시예 2-8을, 관련 아민을 2-아미노에톡시아민 디하이드로클로라이드 대신에 사용하여 실시예 1에서 기재된 실험 조건에 따라 합성했다. 염화 단계를, 측쇄 상에 임의의 염기성 아미노 그룹을 제공하지 않는 화합물에 대해서 제외했다.

[0148] 실시예 2

[0149] (E)-15-(3-아미노프로록시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

[0150] 수율: 64% (77 mg).

[0151] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.80 (bb, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.78 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 8H), 1.14 (d, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

[0152] MS: 356 (M⁺).

[0153] 실시예 3

[0154] (E)-15-(4-아미노부톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

[0155] 표제 화합물을, 염 형성 후 AcOEt/Et₂O의 혼합물에서 간단히 분쇄하여 얻었다.

[0156] 수율: 49% (100 mg).

[0157] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.75 (bb, 4H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.76 (m, 5H), 2.29 (m, 1H), 1.85-1.20 (m, 12H), 1.14 (d, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

[0158] MS: 370 (M⁺).

[0159] 실시예 4

[0160] (E)-15-((R)-3-페롤리디닐옥시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

[0161] 표제 화합물을, 염 형성 후 Et₂O에서 간단히 분쇄하여 얻었다.

[0162] 수율: 80% (5.10 g).

[0163] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.05 (bb, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.20-2.95 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.85-1.20 (m, 8H), 1.14 (d, 6H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).

[0164] MS: 368 (M⁺).

[0165] 실시예 5

- [0166] (E)-15-((S)-3-페롤리디닐옥시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트)
- [0167] 표제 화합물을, 염 형성 후 Et₂O에서 간단히 분쇄하여 얻었다.
- [0168] 수율: 72% (243 mg).
- [0169] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆ 및 TFA) δ: 8.94 (bb, 1H), 8.84 (bb, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 8H), 1.15-1.10 (m, 12H).
- [0170] MS: 368 (M⁺).
- [0171] 실시예 6
- [0172] (E)-15-(4-페페리디닐옥시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트
- [0173] 표제 화합물을, 염 형성 후 Et₂O에서 간단히 분쇄하여 얻었다.
- [0174] 수율: 90% (185 mg).
- [0175] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆ 및 TFA) δ: 8.45 (bb, 1H), 8.34 (bb, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.25-2.65 (m, 7H), 2.28 (m, 1H), 2.07-1.20 (m, 12H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (d, 6H), 1.09 (s, 3H).
- [0176] MS: 382 (M⁺).
- [0177] 실시예 7
- [0178] (E)-15-(3-하이드록시프로폭시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔
- [0179] 플래시 크로마토그래피 정제를, n-헥산/AcOEt 75:25을 용출물로서 써서 행했다.
- [0180] 수율: 52% (130 mg).
- [0181] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.44 (dt, 2H), 2.77 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 10H), 1.14 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.09 (s, 3H).
- [0182] MS: 357 (M⁺).
- [0183] 실시예 8
- [0184] (E)-15-(3-(3-하이드록시프로폭시)프로폭시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔
- [0185] 플래시 크로마토그래피 정제를 실시예 7에서 예시된 바와 같이 수행했다.
- [0186] 수율: 14% (40 mg).
- [0187] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.36 (t, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.41 (m, 6H), 2.77 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.85-1.20 (m, 12H), 1.14 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.09 (s, 3H).
- [0188] MS: 415 (M⁺).
- [0189] 실시예 9
- [0190] (E)-15-구아니디노이미노-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔
- [0191] 0.8 mL의 1N HCl 중 80 mg의 아미노구아닌 하이드로클로라이드의 용액을 1 mL의 디옥산 중 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드의 용액 200 mg에 첨가했다. 혼합물을 80 °C로 5시간 동안 가열했다. 냉각

후, 용매를 감압 하에서 제거하고 조 반응 혼합물을, DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 순수한 분획물을 증발 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0192] 수율: 92% (221 mg).

[0193] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.15 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.50 (bb, 2H), 5.16 (bb, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.80–1.20 (m, 8H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.11 (s, 3H).

[0194] MS: 340 (M⁺).

실시예 10

(E)-15-카복시메톡시이미노-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔

2 mL의 H₂O 중 160 mg의 2-아미노옥시아세트산의 용액을 5 mL의 THF 중 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드의 용액 200 mg에 첨가했다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에서 제거하고 조 반응 혼합물을, DCM/MeOH 9:1을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0198] 수율: 91% (230 mg).

[0199] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.64 (bb, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.80–1.20 (m, 8H), 1.14 (d, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

[0200] MS: 357 (M⁺).

실시예 11

(E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6-온 푸마레이트

단계 A: 메틸 7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트

100 mL의 AcOH/H₂O 4:1 중 5.72 g의 CrO₃의 용액을 10 °C에서 15 분 기간에 결쳐 및 격렬한 교반 하에서, 80 mL의 AcOH 중 5.00 g의 메틸 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트의 용액에 첨가했다 (Gonzalez M.A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811). 그 다음 반응 혼합물을 4 °C로 냉각시키고 2 일 동안 교반한 후 500 mL의 H₂O에 끓고 Et₂O로 몇 번 추출했다. 조합된 유기 추출물을 H₂O, 중성 pH에 도달할 때까지 5% aq.NaHCO₃, 및 염수로 세정했다. 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을, 사이클로헥산/AcOEt 95/5을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 첨가생성물을 얻었다.

[0205] 수율: 58% (3.05 g).

[0206] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.68 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.80 (dd, 1H), 2.48 (dd, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (dd, 1H), 1.75–1.40 (m, 5H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (d, 6H).

[0207] MS: 328 (M⁺)

단계 B: 메틸 7-아세톡시-13-이소프로필포도카르파-6,8,11,13-테트라엔-15-카복실레이트

51 mL의 이소프로페닐 아세테이트 중 4.30 g의 메틸 7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트 및 0.25 mg의 PTSA의 용액을 3 일 동안 환류시켰다. 냉각 후, 용액을 5% 수성 NaHCO₃ (3 x 20 mL), 및 염수로 세정했다. Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 후, 용액을 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔여물을, n-헥산/AcOEt 93/7을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 첨가생성물을 얻었다.

[0210] 수율: 74% (3.56 g).

- [0211] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.17 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.34 (d, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.31 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.10 (s, 3H).
- [0212] MS: 370 (M^+)
- [0213] 단계 C: 6 α -하이드록시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트
- [0214] 12.1 mL의 퍼아세트산을 0 °C에서 50 mL의 CHCl₃ 중 3.55 g의 메틸 7-아세톡시-13-이소프로필포도카르파-6,8,11,13-테트라엔-15-카복실레이트의 용액에 적가했다. 실온에서 24 시간 후 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 10% 수성 NaI 용액을 갈색 칼라가 나타날 때까지 첨가했다. 10 분 후, Na₂S₂O₃의 포화 수용액을 갈색 칼라가 사라질 때까지 첨가했다. 상들을 분리하고 수성 층을 CHCl₃ (3 x 50 mL)로 추출했다. 결합된 유기 상들을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조시켜 메틸 6 α -아세톡시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트 및 메틸 6 α -하이드록시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트의 3/2 혼합물을 얻었다.
- [0215] 수율: 93% (3.44 g).
- [0216] 메틸 6 α -아세톡시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트
- [0217] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.72 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.96 (d, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.80-1.40 (m, 5H), 1.34 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (d, 6H).
- [0218] MS: 386 (M^+).
- [0219] 메틸 6 α -하이드록시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트
- [0220] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.73 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.80-1.33 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (d, 6H).
- [0221] MS: 344 (M^+).
- [0222] 단계 D: 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 α ,15-디올
- [0223] 3 방울의 농축 H₂SO₄ 그 다음 0.16 g의 10% Pd/C을 15 mL의 AcOH 중 메틸 6 α -아세톡시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트 및 메틸 6 α -하이드록시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리아엔-15-카복실레이트의 0.83 g의 3/2 혼합물을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 50 psi에서 3시간 동안 수소화했다. 반응 혼합물을 여과했다. 수득한 용액을 Et₂O로 희석하고 5% 수성 NaHCO₃의 첨가로 중화시켰다. 층들을 분리하고 수성 층을 Et₂O로 추출했다. 결합된 유기 상들을 5% 수성 NaHCO₃, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발시켰다. 잔여물을, n-헥산/AcOEt 9/1을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6 α -아세톡시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트 및 6 α -하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실산 락톤의 7/3 혼합물을 얻었다.
- [0224] 수율: 68% (0.54 g).
- [0225] 메틸 6 α -아세톡시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트
- [0226] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 아세톤- d_6) δ : 7.21 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.36 (dd, 1H), 2.90-2.60 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80-1.50 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (d, 6H).
- [0227] MS: 372 (M^+).

- [0228] 6 α-하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실산 락톤
- [0229] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 아세톤- d_6) δ : 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.95–2.75 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.85–1.40 (m, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (d, 6H).
- [0230] MS: 298 (M^+).
- [0231] 상기 혼합물을 15 mL의 건조 THF 중 540 mg의 LiAlH₄의 서스펜션에 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류하고 그 다음 0 °C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 0.54 mL의 H₂O, 0.54 mL의 30% NaOH 및 1.65 mL의 H₂O의 첨가로 켄칭했다. 실온으로 따뜻하게 한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 수득한 여과물을 AcOEt 및 DCM로 행구었다. 유기 층을 침투 하에서 농축하고 케이크를 DCM에서 용해시키고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조시켜 원하는 첨가생성물을 얻었다.
- [0232] 수율: 99% (445 mg).
- [0233] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.07 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H) 2.98 (dd, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.85–1.15 (m, 6H), 1.16(d, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).
- [0234] MS: 302 (M^+).
- [0235] 단계 E: 6-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드
- [0236] 4 mL의 건조 DCM 중 312 mg의 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 α,15-디올을 4 mL의 건조 DCM 중 667 mg의 PCC의 서스펜션에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 40 mL의 Et₂O에 부었다. 흑색 혼합물을 플로리실 패드 상에서 여과했다. 여과물을 증발시키고 잔여물을, n-헥산/AcOEt 9/1을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 첨가생성물을 얻었다.
- [0237] 수율: 45% (138 mg).
- [0238] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.25 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.31 (m, 1H) 1.80–1.50 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.15 (s, 3H).
- [0239] MS: 298 (M^+).
- [0240] 단계 F: (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6-온 푸마레이트
- [0241] 1 mL의 물 중 154 mg의 2-아미노에톡시아민 디하이드로글로라이드 및 165 mg의 Na₂HPO₄ · 12H₂O의 용액을 2 mL의 THF 중 138 mg의 6-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드의 용액에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반했다. NaCl을 첨가하고, 상들을 분리하고 수성 층을 THF로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 증발시켰다. 잔여물을 DCM/MeOH/NH4OH 90/10/1을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 용매를 침투 하에서 제거하고 수득한 잔여물을 MeOH에서 용해시킨 후 화학양론 양의 푸마르산을 첨가했다. 그 다음 용액을 증발 건조시켜 원하는 첨가생성물을 얻었다.
- [0242] 수율: 70% (153 mg).
- [0243] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.02 (bb, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.80–1.30 (m, 5H), 1.37 (s, 3H), 1.17 (d, 6H), 1.11 (s, 3H).
- [0244] MS: 356 (M^+).
- [0245] 실시예 12

[0246] (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트

[0247] 단계 A: 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7,15-디올

[0248] 20 mL의 건조 THF 중 메틸 7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트의 700 mg 용액을 15 mL의 건조 THF 중 810 mg의 LiAlH₄의 교반된 서스펜션에 0 °C에서 15 mL의 건조 THF. 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류하고 그 다음 0 °C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 0.82 mL의 H₂O, 0.82 mL의 30% NaOH 및 2.4 mL의 H₂O의 첨가로 켄칭했다. 실온으로 따뜻하게 한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 수득한 여과물을 AcOEt 및 DCM로 헹구었다. 유기 층을 감압 하에서 농축하고 수득한 잔여물을 DCM에서 용해시키고, 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조시켜 원하는 첨가생성물을 얻었다.

[0249] 수율: 55% (350 mg).

[0250] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.27 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.96 (dd, 1H), 1.80-1.40 (m, 7H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (d, 6H), 0.75 (s, 3H).

[0251] MS: 302 (M⁺).

[0252] 단계 B: 7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드

[0253] 1.30 g의 IBX을 7 mL의 DMSO 중 350 mg의 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7,15-디올의 교반된 용액에 첨가했다. 1시간 후 용액을 40 mL의 물 그 다음 40 mL의 Et₂O로 켄칭했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 철저히 Et₂O로 헹구◎다. 상들을 분리하고 유기 추출물을 감압 하에서 농축했다. 수득한 잔여물을, n-헥산/AcOEt 95/5을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 첨가생성물을 얻었다.

[0254] 수율: 75% (250 mg).

[0255] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.25 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.44 (dd, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, 1H), 1.87-1.25 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.12 (s, 3H).

[0256] MS: 298 (M⁺).

[0257] 단계 C: (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트

[0258] 원하는 첨가생성물은, 7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드를 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드 대신에 사용하여 실시예 1에서 기재된 실험 조건에 따라 합성되었다. 표제 화합물을 Et₂O에서 또한 분쇄하여 백색 고형물로서 얻었다.

[0259] 수율: 88% (188 mg).

[0260] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.20 (bb, 4H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.28 (dd, 1H), 2.17 (dd, 1H), 1.90-1.35 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.16 (s, 3H).

[0261] MS: 356 (M⁺).

[0262] 실시예 13

[0263] (E)-15-(3-아미노프로록시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트

[0264] 이것은, 단계 C에서 3-아미노프로록시아민 디하이드로클로라이드를 2-아미노에톡시아민 디하이드로클로라이드 대신에 사용하여 실시예 12에 기재된 방법에 따라 합성되었다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0265] 수율: 79% (90 mg).

- [0266] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.20 (bb, 4H), 7.69 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.23 (dd, 1H), 2.15 (dd, 1H), 1.85-1.35 (m, 7H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.15 (s, 3H).
- [0267] MS: 370 (M^+).
- [0268] 실시예 14
- [0269] (E)-15-(3-아미노프로폭시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6-온 푸마레이트
- [0270] 이것은, 단계 F에서 3-아미노프로폭시아민 디하이드로클로라이드를 2-아미노에톡시아민 디하이드로클로라이드를 사용하여 실시예 11에서 기재된 방법에 따라 합성되었다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0271] 수율: 61% (134 mg).
- [0272] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.70 (bb, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 1.80-1.30 (m, 7H), 1.34 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.08 (s, 3H).
- [0273] MS: 370 (M^+).
- [0274] 실시예 15
- [0275] (E,E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-6-하이드록시이미노-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트
- [0276] 3.5 mL의 피리딘 중 139 mg의 (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6-온 푸마레이트 및 309 mg의 하이드록실아민 하이드로클로라이드의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 및 70 °C에서 6시간 동안 나중에 교반했다. 그 다음 혼합물을 냉각하고 피리딘을 감압 하에서 제거했다. 조 반응 혼합물을, DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0.7을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 진공 하에서 용매의 제거 후, 화학양론 양의 푸마르산을 첨가하고 용액을 증발 건조하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0277] 수율: 20% (28 mg).
- [0278] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.85 (s, 1H) 8.50 (bb, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.81 (d, 1H), 3.57 (d, 1H), 2.94 (t, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.85-1.35 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.16 (d, 6H), 1.06 (s, 3H).
- [0279] MS: 371 (M^+).
- [0280] 실시예 16
- [0281] (E,E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-7-하이드록시이미노-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트
- [0282] 이것은, (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트를 (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6-온 푸마레이트 대신에 사용하여 실시예 15에서 기재된 방법에 따라 합성되었다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0283] 수율: 62% (45 mg).
- [0284] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.90 (bb, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.98 (bb, 3H), 7.66 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.37 (dd, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.85-1.35 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (d, 6H), 1.04 (s, 3H).
- [0285] MS: 371 (M^+).
- [0286] 실시예 17
- [0287] (E,E)-15-(3-아미노프로폭시이미노)-7-하이드록시이미노-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

- [0288] 이것은, (E)-15-(3-아미노프로포시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트를 (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트 대신에 사용하여 실시예 16에서 기재된 방법에 따라 합성되었다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0289] 수율: 58% (45 mg).
- [0290] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.90 (bs, 1H), 11.16 (s, 1H) 7.88 (bb, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.60 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.82 (m, 3H), 2.60 (dd, 1H), 2.35 (dd, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.93-1.35 (m, 8H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (d, 6H), 1.04 (s, 3H).
- [0291] MS: 385 (M^+).
- [0292] 실시예 18
- [0293] (E,E)-6,15-디하이드록시이미노-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔
- [0294] 이것은, 6-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드를 (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6-온 푸마레이트 대신에 사용하여 실시예 15에서 기재된 방법에 따라 합성되었다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0295] 수율: 29% (28 mg).
- [0296] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.73 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.85-1.35 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.16 (d, 6H), 1.06 (s, 3H).
- [0297] MS: 328 (M^+).
- [0298] 실시예 19
- [0299] (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-6 a-하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트
- [0300] 단계 A: 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 a,7,15-트리올
- [0301] 표제 화합물을, 메틸 6 a-아세톡시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트를 메틸 7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-카복실레이트 대신에 사용하여 실시예 12-단계 A에 기재된 절차에 따라 얻었다.
- [0302] 수율: 97% (820 mg).
- [0303] 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 a,7 a,15-트리올
- [0304] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.27 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.85-1.22 (m, 6H), 1.18 (d, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).
- [0305] 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 a,7b,15-트리올
- [0306] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.24 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.80-1.15 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (d, 6H), 0.97 (s, 3H).
- [0307] MS: 318 (M^+).
- [0308] 단계 B: 6 a-하이드록시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드
- [0309] n-헥산/AcOEt 75/25를 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제한 표제 화합물을, 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 a,7,15-트리올을 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7,15-디올 대신에 사용하여 실시예 12-단계 B에서 기재된 절차에 따라 얻었다.

[0310] 수율: 65% (520 mg).

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.09 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 4.37 (dd, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.85-0.95 (m, 5H), 1.30 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (d, 6H).

[0312] MS: 314 (M^+).

[0313] 단계 C: (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-6 α -하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트

[0314] 표제 화합물을 실시예 1에서 기재된 절차에 따라 백색 고형물로서 얻었지만, 반응 2일 동안 (1 시간 대신) 수행했고, 6 α -하이드록시-7-옥소-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드를 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드 대신에 사용했다.

[0315] 수율: 30% (150 mg).

[0316] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.60 (bb, 1H), 8.60 (bb, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.20 (bb, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.07 (d, 1H), 1.85-1.20 (m, 5H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.15 (d, 6H).

[0317] MS: 372 (M^+).

[0318] 실시예 20

[0319] (E)-15-(3-아미노프로폭시이미노)-6 α -하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트

[0320] 표제 화합물을, 단계 C에서 3-아미노프로폭시아민 디하이드로클로라이드를 2-아미노에톡시아민 디하이드로클로라이드 대신에 사용하여 실시예 19-단계 C에 기재된 절차에 따라 백색 고형물로서 얻었다.

[0321] 수율: 38% (143 mg).

[0322] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30 (bb, 4H), 7.73 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.31 (bb, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (d, 1H), 1.9-1.30 (m, 7H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.19 (d, 6H).

[0323] MS: 386 (M^+).

[0324] 실시예 21

[0325] (E,E)-15-(3-아미노프로폭시이미노)-7-하이드록시이미노-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 α -올 푸마레이트

[0326] 표제 화합물을, (E)-15-(3-아미노프로폭시이미노)-6 α -하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트를 (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 대신에 사용하여 실시예 16에서 기재된 절차에 따라 백색 고형물로서 얻었다.

[0327] 수율: 38% (54 mg).

[0328] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.70 (bb, 1H), 8.70 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.89 (d, 1H), 4.70 (bb, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.90-1.30 (m, 8H), 1.30 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 0.96 (s, 3H).

[0329] MS: 401 (M^+).

[0330] 실시예 22

[0331] (E,E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-7-하이드록시이미노-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 α -올 푸마레이트

- [0332] 표제 화합물을, (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-6 α -하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트를 (E)-15-(3-아미노프로폭시이미노)-6 α -하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7-온 푸마레이트 대신에 사용하여 실시예 21에서 기재된 절차에 따라 백색 고형물로서 얻었다.
- [0333] 수율: 30% (30 mg).
- [0334] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.60 (bb, 1H), 8.50 (bb, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.89 (d, 1H), 5.05 (bb, 1H), 3.98 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.79-1.25 (m, 6H), 1.31 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 0.96 (s, 3H).
- [0335] MS: 387 (M^+).
- [0336] 실시예 23
- [0337] (Z)-15-(4-아미노부틸리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트
- [0338] 단계 A: (Z)-15-(3-시아노프로필리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔
- [0339] KOTBu (310 mg)을 8 mL의 건조 THF 중 1.16 g의 (3-시아노프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드의 교반된 서스펜션에 0 °C에서 적가했다. 0 °C에서 30 분 후, 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 6 mL의 건조 THF 중 0.20 g의 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 45분 동안 교반하고 그 다음 60 mL의 5% 수성 NaH₂PO₄ 및 AcOEt의 첨가로 켄칭했다. 상들을 분리하고 수성 총을 AcOEt로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 및 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을, n-헥산/AcOEt 9/1을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 첨가생성물을 얻었다.
- [0340] 수율: 98% (230 mg).
- [0341] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 아세톤- d_6) δ : 7.17 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 2.90-2.50 (m, 7H), 2.32 (m, 1H), 1.85-1.31 (m, 8H), 1.27 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (d, 6H).
- [0342] MS: 335 (M^+).
- [0343] 단계 B: (Z)-15-(4-아미노부틸리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트
- [0344] Na (2.3 g 조각조각)을 4시간에 걸쳐 25 mL의 EtOH 중 250 mg의 (Z)-15-(3-시아노프로필리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔의 용액에 교반하 환류에서 첨가했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NaH₂PO₄의 50 mL의 5% 수용액을 첨가하고 그 다음 pH 8에 도달될 때 까지 1N HCl을 첨가했다. 반응 혼합물을 DCM (3 x 100 mL)로 추출하고 유기 상들을 감압 하에서 농축했다. 잔여물을, DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 진공 하에서 용매의 제거 후, 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 화학양론 양의 푸마르산을 첨가했다. MeOH를 감압 하에서 제거하여 원하는 첨가생성물을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0345] 수율: 95% (243 mg).
- [0346] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.87 (bb, 4H), 7.14 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.16 (m, 2H), 2.76 (m, 5H), 2.22 (m, 3H), 1.80-1.20 (m, 10H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.13 (s, 3H).
- [0347] MS: 339 (M^+).
- [0348] 실시예 24
- [0349] (Z)-15-(5-아미노펜틸리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트
- [0350] 단계 A: (Z)-15-(4-시아노부틸리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔
- [0351] 표제 화합물을, (4-시아노부틸)트리페닐포스포늄 브로마이드를 (3-시아노프로필)트리페닐포스포늄 브로마이드 대신에 사용하여 실시예 23-단계 A에서 기재된 절차에 따라 얻었다.

[0352] 수율: 92% (450 mg).

[0353] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 아세톤- d_6) δ : 7.17 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 2.95–2.25 (m, 8H), 1.90–1.25 (m, 10H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (d, 6H).

[0354] MS: 349 (M^+).

[0355] 단계 B: (Z)-15-(5-아미노펜틸리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

[0356] 표제 화합물을, (Z)-15-(4-시아노부틸리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔을 (Z)-15-(3-시아노프로필리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 대신에 사용하여 실시예 23-단계 B에서 기재된 절차에 따라 백색 고형물로서 얻었다 및 using.

[0357] 수율: 80% (260 mg).

[0358] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.98 (bb, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 5.14 (m, 2H), 2.74 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.77–1.20 (m, 12H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.12 (s, 3H).

[0359] MS: 353 (M^+).

[0360] 실시예 25

[0361] 15-(4-아미노부틸)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

[0362] 50 mL의 절대 EtOH 중 400 mg의 (Z)-15-(4-아미노부틸리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 및 130 mg의 10% Pd/C의 혼합물을 1 대기압의 H₂ 하에서 2시간 동안 수소화했다. 촉매를 여과 제거하고, 용매를 진공 하에서 제거했다. 조 반응 혼합물을, DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 감압 하에서 용매의 제거 후, 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 화학양론 양의 푸마르산을 첨가했다. MeOH를 감압 하에서 제거하여 원하는 첨가생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0363] 수율: 65% (350 mg).

[0364] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.00 (bb, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.77 (m, 5H), 2.25 (m, 1H), 1.80–1.10 (m, 16H), 1.13 (d, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0365] MS: 341 (M^+).

[0366] 실시예 26

[0367] 15-(4-아미노페닐)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

[0368] 표제 화합물을, (Z)-15-(5-아미노펜틸리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트를 (Z)-15-(4-아미노부틸리덴)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 대신에 사용하여 실시예 25에서 기재된 절차에 따라 백색 고형물로서 얻었다.

[0369] 수율: 69% (385 mg).

[0370] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.00 (bb, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.61 (s, 2H), 2.75 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 1.80–1.10 (m, 18H), 1.13 (d, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0371] MS: 355 (M^+).

[0372] 실시예 27

[0373] 15-(3-아미노프로록시)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

[0374] 단계 A: 13-이소프로필-15-알릴옥시포도카르파-8,11,13-트리엔

- [0375] 5 mL의 1,2-디메톡시에탄 중 571 mg의 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-올 (Gonzalez M.A., et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 811)의 용액을 5 mL의 1,2-디메톡시에탄 중 490 mg의 NaH (오일 중 60%) 및 49 mg의 NaI의 교반된 서스펜션에 첨가했다. 15 분 후, 1.75 mL의 알릴 브로마이드를 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 10 mL의 MeOH/H₂O 1/1을 첨가하고 상들을 분리했다. 수성 상을 Et₂O로 추출하고 조합된 유기 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 용매를 진공 하에서 제거했다. 잔여물을, n-헥산/AcOEt 98/2를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 첨가생성물을 얻었다.
- [0376] 수율: 79% (511 mg).
- [0377] ¹H-NMR (300 MHz, 아세톤-d₆) δ: 7.17 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.32 (d, 1H), 2.98 (d, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.90–1.25 (m, 8H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 0.89 (s, 3H).
- [0378] MS: 312 (M⁺).
- [0379] 단계 B: 13-이소프로필-15-(3-하이드록시프로포시)포도카르파-8,11,13-트리엔
- [0380] 10 mL의 건조 THF 중 510 mg의 13-이소프로필-15-알릴옥시포도카르파-8,11,13-트리엔의 용액에 0 °C에서, 960 mg의 9-BBN을 첨가했다. 1시간 후 혼합물을 실온으로 따뜻하게 하고 2 일 동안 교반했다. 반응을 환류에서 추가 시간 후 완료했다. 실온으로 냉각한 후, 17 mL의 EtOH 그 다음 0.31 mL의 6N NaOH 및 0.36 mL의 30% H₂O₂을 첨가했다. 3 시간 후 용매를 증발시키고 잔여물을 Et₂O 및 물로 취했다. 상들을 분리하고 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에서 증발시켰다. 잔여물을, n-헥산/AcOEt 8/2를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 감압 하에서 용매의 제거 후, 원하는 첨가생성물을 13-이소프로필-15-(3-하이드록시프로포시)포도카르파-8,11,13-트리엔 및 13-이소프로필-15-(2-하이드록시-프로포시)포도카르파-8,11,13-트리엔의 3/7 혼합물로서 얻었다.
- [0381] 수율: (515 mg).
- [0382] ¹H-NMR (300 MHz, 아세톤-d₆) δ: 7.17 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.45–1.20 (m, 21H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 0.88 (s, 3H).
- [0383] MS: 330 (M⁺).
- [0384] 단계 C: 13-이소프로필-15-(3-프탈이미도프로포시)포도카르파-8,11,13-트리엔
- [0385] 20 mL의 건조 THF 중 613 mg의 상기 얻은 3/7 혼합물의 용액에, 522 mg의 프탈이마이드 및 931 mg의 트리페닐포스핀을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 0.70 mL의 DIAD을 첨가했다. 24시간 후, 용매를 증발시키고 잔여물을 Et₂O으로 취했다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에서 증발시켰다. 잔여물을, n-헥산/AcOEt 9/1을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 첨가생성물을 얻었다.
- [0386] 수율: 24% (200 mg, 2 단계).
- [0387] ¹H-NMR (300 MHz, 아세톤-d₆) δ: 7.77 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.27 (d, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.82 (m, 3H), 2.35–1.40 (m, 11H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (d, 6H), 0.83 (s, 3H).
- [0388] MS: 459 (M⁺).
- [0389] 단계 D: 15-(3-아미노프로포시)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트
- [0390] 5 mL의 절대 EtOH 중 199 mg의 15-(3-프탈이미도프로포시)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 및 0.62 mL의 하이드라진 히드레이트의 용액을 3시간 동안 가열 환류했다. 냉각 후, 혼합물을 여과하고, 용매를 진공 하에서 제거했다. 잔여물을, DCM/MeOH/NH₄OH 93/7/0.7을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 감압 하에서 용매의 제거 후, 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 화학양론 양의 푸마르산을 첨가했다. MeOH를 감압

하에서 제거하여 원하는 첨가생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0391] 수율: 57% (110 mg).

[0392] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.19 (bb, 4H), 7.14 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.22 (d, 1H), 2.89 (d, 1H), 2.76 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 1.80-1.10 (m, 10H), 1.14 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.81 (s, 3H).

[0393] MS: 343 (M^+).

실시예 28

15-(3-아미노프로필티오)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

단계 A: 13-이소프로필-15-메탄설포닐옥시포도카르파-8,11,13-트리엔

[0397] 0.57 mL의 NEt₃을 15 mL의 DCM 1.02 g의 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-올 (Gonzalez M.A., et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 811)의 용액에 첨가했다. 0 °C로 냉각한 후, 0.29 mL의 메탄설포닐 클로라이드를 첨가했다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 실온에서 교반했다. H₂O를 첨가하고 상들을 분리했다. 수성 상을 DCM으로 추출했다. 조합된 유기 추출물을 0.5N HCl, 물 및 염수로 세정했다. 진공 하에서 용매의 제거 후, 원하는 첨가생성물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0398] 수율: 94% (1.21 g).

[0399] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 아세톤- d_6) δ : 7.18 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.85 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 1.90-1.25 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 0.99 (s, 3H).

[0400] MS: 350 (M^+).

단계 B: 13-이소프로필-15-(3-하이드록시프로필티오)포도카르파-8,11,13-트리엔

[0402] 12 mL의 HMPA 및 3.0 mL의 DMF 중 0.90 mL의 3-머캅토프로판올의 용액을 Ar으로 탈가스하고 0 °C로 냉각시켰다. 0.40 g의 NaH (오일 중 60%)을 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 교반했다. 3 mL의 HMPA 및 2.0 mL의 DMF 중 1.20 g의 13-이소프로필-15-메탄설포닐옥시포도카르파-8,11,13-트리엔의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 130 °C로 가열하고 이 온도에서 30분 동안 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 냉각하고 250의 물을 첨가한 후 Et₂O로 3회 추출했다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 용매를 감압 하에서 제거했다. 잔여물을, n-헥산/AcOEt 75/25를 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 첨가생성물을 얻었다.

[0403] 수율: 89% (1.20 g).

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 아세톤- d_6) δ : 7.17 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.77 (d, 1H), 2.58 (t, 2H), 2.44 (d, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.90-1.25 (m, 10H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.03 (s, 3H).

[0405] MS: 346 (M^+).

단계 C: 13-이소프로필-15-(3-프탈이미도프로필티오)포도카르파-8,11,13-트리엔

[0407] 표제 화합물을, 실시예 27-단계 C에 기재된 절차에 따라 및 13-이소프로필-15-(3-하이드록시프로필티오)포도카르파-8,11,13-트리엔을 13-이소프로필-15-(3-하이드록시프로포시)포도카르파-8,11,13-트리엔 대신에 사용하여 백색 고형물로서 얻었다.

[0408] 수율: 92% (1.30 g).

[0409] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, 아세톤- d_6) δ : 7.83 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.76 (t, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 2.42 (d, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.85-1.19 (m, 8H), 1.19 (d, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H).

- [0410] MS: 475 (M^+).
- [0411] 단계 D: 15-(3-아미노프로필티오)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트
- [0412] 표제 화합물을, 실시예 27-단계 D에 기재된 절차에 따라 및 15-(3-프탈이미도프로필티오)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔을 15-(3-프탈이미도프로폭시)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 대신에 사용하여 백색 고형물로서 얻었다.
- [0413] 수율: 61% (138 mg).
- [0414] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.00 (bb, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.80 (m, 5H), 2.67 (d, 1H), 2.51 (t, 2H), 2.39 (d, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 10H), 1.14 (d, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).
- [0415] MS: 359 (M^+).
- [0416] 실시예 29
- [0417] (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 α -올 푸마레이트
- [0418] 단계 A: 6 α -하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드
- [0419] 표제 화합물을, 실시예 12-단계 B에서 기재된 절차에 따라 및 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 α ,15-디올을 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-7,15-디올 대신에 사용하여 얻었다.
- [0420] 수율: 46% (125 mg).
- [0421] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.14 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.17 (dd, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.68 (dd, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.85 (d, 1H), 1.80-0.90 (m, 5H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (d, 6H), 1.12 (s, 3H).
- [0422] MS: 300 (M^+).
- [0423] 단계 B: (E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 α -올 푸마레이트
- [0424] 1 mL의 피리딘 중 54 mg의 6 α -하이드록시-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드 및 215 mg의 2-아미노에톡시아민 디하이드로클로라이드의 용액을 60 °C로 밤새 교반하에서 가열했다. 피리딘을 진공 하에서 제거하고 조 반응 혼합물을, DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 용매를 진공 하에서 제거하고 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 화학양론 양의 푸마르산을 첨가하고 용액을 진공 하에서 증발 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.
- [0425] 수율: 50% (43 mg).
- [0426] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.09 (bb, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 4.79 (bb, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.19 (dd, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.85-1.20 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (d, 6H), 1.12 (s, 3H).
- [0427] MS: 358 (M^+).
- [0428] 실시예 30
- [0429] (E)-15-(3-아미노프로폭시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-6 α -올 푸마레이트
- [0430] 표제 화합물을, 실시예 29-단계 B에서 기재된 절차에 따라 및 3-아미노프로폭시아민 디하이드로클로라이드를 2-아미노에톡시아민 디하이드로클로라이드 대신에 사용하여 백색 고형물로서 얻었다.
- [0431] 수율: 67% (57 mg).
- [0432] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.60 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H),

6.40 (s, 2H), 4.95 (bb, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.82 (t, 2H) 2.77 (m, 1H), 2.65 (dd, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.93-1.20 (m, 8H), 1.27 (s, 3H), 1.14 (d, 6H), 1.11 (s, 3H).

[0433] MS: 372 (M^+).

실시예 31

(E)-15-(2-아미노에톡시이미노)-13-이소프로필포도카르파-7,13-디엔 푸마레이트

표제 화합물을, 실시예 1에서 기재된 절차에 따라 및 13-이소프로필포도카르파-7,13-디엔-15-알데하이드 (Gonzalez M.A., et al., Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 811)을 13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔-15-알데하이드 대신에 사용하여 백색 고형물로서 얻었다.

[0437] 수율: 40% (40 mg).

[0438] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.30 (bb, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.41 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.04 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.30-1.00 (m, 15H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (d, 6H), 0.76 (s, 3H).

[0439] MS: 344 (M^+).

실시예 32

(E)-15-(3-아미노프로록시이미노)-13-이소프로필포도카르파-7,13-디엔 푸마레이트

표제 화합물을, 실시예 31에 기재된 절차에 따라 및 3-아미노프로록시아민 디하이드로클로라이드를 2-아미노에톡시아민 디하이드로클로라이드 대신에 사용하여 백색 고형물로서 얻었다.

[0443] 수율: 64% (38 mg).

[0444] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.10 (bb, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.34 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.30-1.00 (m, 17H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (d, 6H), 0.76 (s, 3H).

[0445] MS: 358 (M^+).

실시예 33

15-(4-피페리디닐옥시아미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 푸마레이트

1N HCl을, pH 3에 도달할 때까지 3 mL의 MeOH 중 230 mg의 (E)-15-(4-피페리디닐옥시이미노)-13-이소프로필포도카르파-8,11,13-트리엔 유리 염기의 용액에 첨가했다. 그 다음, 58 mg의 NaBH₃CN을 첨가하고 pH를 0.3N HCl의 첨가로 3에서 지속적으로 유지하고, pH는 pHstat에 의해 조절된다. 반응 혼합물을 밤새 교반했다. 그 다음 MeOH를 감압 하에서 제거하고 수성 잔여물을, 4N NaOH의 첨가로 pH 10-12이 되도록 했다. 반응 혼합물을 Et₂O으로 3회 수출하고; 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔여물을, DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1을 용출물로서 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제했다. 용매를 진공 하에서 제거하고 잔여물을 MeOH에서 용해시키고 화학양론 양의 푸마르산을 첨가하고 용액을 진공 하에서 증발 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다.

[0449] 수율: 65% (196 mg).

[0450] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 및 TFA) δ : 8.44 (bb, 1H), 8.34 (bb, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.22-2.68 (m, 9H), 2.25 (m, 1H), 2.05-1.15 (m, 13H), 1.13 (d, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

[0451] MS: 384 (M^+).

생물학적 결과

[0453] 다양한 유도체의 안티-고혈압 특성을 3개 동물 모형의 고혈압에서 생체내에서 보았다 (즉, 돌연변이체 α -애류

신 유사유전자형 랫트, 우아바인-고혈압 랫트 및 밀라노(Milan) 고혈압 랫트).

[0454] 돌연변이체 α -애듀신 유사유전자형 랫트 (NA)

[0455] 실시예 4의 화합물을, 경구 위관영양법으로 다양한 용량에서 6 주 동안 α -애듀신 돌연변이 (NA 균주)를 보유한 랫트에 투여했다. 고혈압 및 기관 합병증으로 되는 그와 같은 돌연변이 (Bianchi G., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1994, 91, 3999)를, 돌연변이 변이체를 갖는 밀라노(Milan) 고혈압 랫트 (MHS)로부터의 알파기로-애듀신의 유전자자리를 갖는 염색체 14의 세그먼트를 야생형 α - 애듀신 변이체를 갖는 밀라노 정상혈압 랫트 (MNS)에 침투시켜 얻는다 (Tripodi G., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004, 324, 562). 6주 처리 후의 수축기 혈압 (SBP) 및 심박수 (HR)은 하기의 표1에 보고되어 있다.

표 1

실시예 4($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$) (비히클 메토셀 0.5%)	SBP, mmHg 164.4	HR, 심박수/분 412
1	150.6*	415
10	150.6*	425
100	147.5**	421

[0456] 우아바인-고혈압 랫트 (OHR)

[0457] 고혈압을, 이미 기재된 바와 같이 정상혈압에서 피하 우아바인 주입 ($15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$)으로 유발했다 (Ferrari P., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 285, 83). 화합물을, 하기 표 2에 나타낸 용량으로 6주 동안 1일 1회 경구 위관영양법으로 투여했다.

표 2

실험	화합물($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$) (비히클 메토셀 0.5%)	SBP, mmHg	HR, 심박수/분
A	(비히클 메토셀 0.5%)	173	387
	실시예 4	0.1	157**
		1	153**
	실시예 5	0.1	154**
	실시예 23	1	159**
	실시예 27	1	156**
	실시예 25	0.1	164
	실시예 26	1	164
	실시예 6	1	166
B	(비히클 메토셀 0.5%)	171	377
	실시예 12	10	156**

[0460] 밀라노(Milan) 고혈압 랫트 (MHS)

[0461] 밀라노(Milan) 고혈압 랫트는 α -애듀신 돌연변이 및 증가된 순환 수준의 내인성 우아바인에 의해 지탱된 본태성 고혈압의 랫트 모델이다 (Ferrari P., et al., Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management, (제1집). Laragh JH 및 Brenner BM (Eds.), Raven Press Publishers, New York, USA, 1261-1279, (1995)).

[0462] 화합물을 경구 위관영양법 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$)으로 6 주 동안 투여했다. 6 주 처리 후의 수축기 혈압 및 심박수는 하기의 표 3에 보고되어 있다.

표 3

실험	화합물 (비히클 메토셀 0.5%)	SBP, mmHg	HR, 심박수/분
A		169	348

B	실시예 12	161 [*]	347
	(비)히클 메토셀 0.5%)	164	363
	실시예 27	156 [*]	367
	실시예 5	155 [*]	367

[0464] ^{*}p<0.05 대 대조군

[0465] 실시예 12 및 27의 화합물은 시험된 용량에서 MHS 랫트에서 SBP를 유의미하게 감소시켰고 한편 실시예 4는 SBP에 대해 효과적이지 않았다. 유도체 어떤 것도 MHS에서 HR에 영향을 주지 못했다.

[0466] 소변 단백질 배출에 대한 실시예 4의 화합물의 효과를 조사했다. 증가된 수준의 순환 내인성 우아바인은 고혈압과 연관되지 않았을 뿐만 아니라 신장 기능에 영향을 미칠 수 있고 고혈압과 연관된 주요 기관 합병증을 나타내는 신부전 및 단백뇨의 위험을 증가시킬 수 있다 (Stella P., et al., J. Int. Med., 2008, 263, 274).

[0467] OHR 랫트 모델은, 식염수 주입 대조군 랫트와 비교하여 감소된 크레아티닌에 결합된 증가된 소변 단백질 배출 및 혈장 크레아티닌 농도를 보여주었다.

[0468] OHR 랫트를 경구로 실시예 4 0.1 µg/kg/일에서 6 주 동안 실시예 4의 화합물로 처리했다. 처리의 끝에, 랫트를, 단일 대사 케이지에서 24시간 소변 수집 동안 할당했다.

[0469] 단백뇨 및 소변 크레아티닌을 상업적 키트 (Sentinel)로 측정했다. 랫트를 회생시키고 혈액을 혈장 크레아티닌 측정을 위해 수집했다. 데이터는 하기의 표 4에 보고되어 있다.

표 4

실험	단백뇨 mg/24hr	소변 크레아티닌 mg/24hr	혈장 크레아티닌 mg/dl	크레아티닌 소거 ml/min
대조군(식염수 주입 랫트)	35.6	36.1	3.1	0.81
OHR비히클(메토셀 0.5%)	51.6±5 [*]	33.7	3.51 [*]	0.66 [*]
OHR비히클 + 실시예 4	42 ^{**}	35.6	3.59	0.69

[0471] ^{*}p<0.05 대 대조군; ^{**}p<0.05 대비-처리된 OHR

[0472] 실시예 4는 0.1 µg/kg/일에서 유의미하게 OHR 랫트에서 소변 단백질 배출을 감소시켰다.