

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013년 7월 4일 (04.07.2013)



(10) 국제공개번호
WO 2013/100712 A1

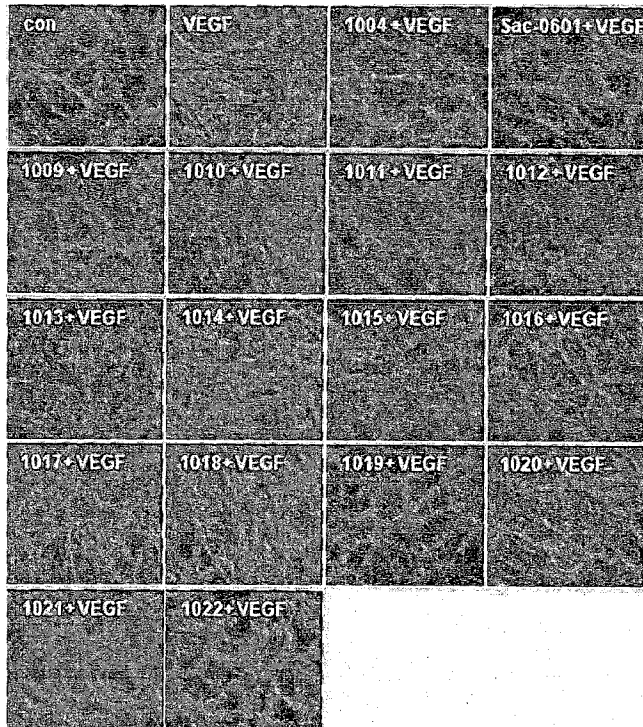
- (51) 국제특허분류:
C07J 41/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
C07J 17/00 (2006.01) A61P 7/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/011771
- (22) 국제출원일: 2012년 12월 28일 (28.12.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0145988 2011년 12월 29일 (29.12.2011) KR
- (71) 출원인: 연세대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) [KR/KR]; 120-749 서울시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 공학원 1층, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 권영근 (KWON, Young-Gune); 140-210 서울시 용산구 대사관로 11길 11, 클래식타운하우스 402호, Seoul (KR). 서영거 (SUH, Young-Ger); 137-070 서울시 서초구 서운로 6길 15-20, 롯데캐슬주피터아파트 102동 702호, Seoul (KR).

- (74) 대리인: 양부현 (YANG, Boo-Hyun); 151-832 서울시 관악구 인현동 1659-2 청동빌딩 301호, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: NOVEL BLOCKER FOR VASCULAR LEAKAGE

(54) 발명의 명칭 : 신규 혈관누출 차단제



(57) Abstract: The present invention relates to a novel blocker for vascular leakage. The novel blocker for vascular leakage of the present invention inhibits the apoptosis of endothelial cells, suppresses the formation of actin stress fibers induced by VEGF, and increases the structure of the cortical actin ring, thereby inhibiting vascular leakage. Accordingly, the blocker for vascular leakage of the present invention can prevent or treat various diseases caused by vascular leakage. The blocker for vascular leakage of the present invention is prepared using pregnenolone, which can be easily commercially purchased and has an excellent synthetic approach thereto, as a mother nucleus, and thus has superior industrial feasibility.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 혈관누출 차단제에 관한 것으로서, 본 발명의 신규한 혈관누출 차단제는 혈관내피세포의 사멸을 억제하고, VEGF에 의해 유도된 액틴 스트레스 파이버의 형성을 억제하고 외피 액틴 링(cortical actin ring)의 구조를 증가시켜 혈관 누출을 억제한다. 따라서, 본 발명의 혈관누출 차단제는 혈관누출에 의해 야기되는 다양한 질환을 예방 또는 치료할 수 있다. 본 발명의 혈관누출 차단제는 상업적으로 구입이 용이하고 합성적 접근이 우수한 물질로서 프레그네놀론을 모핵으로 이용하여 합성되기 때문에, 상업적 합성 용이성(feasibility)이 매우 우수하다.

WO 2013/100712 A1



공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

— 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

【명세서】

【발명의 명칭】

신규 혈관누출 차단제

5

【기술 분야】

본 발명은 신규 혈관누출 차단제에 관한 것이다.

【배경 기술】

10 증가된 혈관투과성을 초래하는 내피 장벽의 파괴는 많은 병적 과정, 예컨대 다양한 염증질환, 급성 폐 손상 및 당뇨병성 망막증을 야기한다. 내피 투과성은 근접 접합(AJs) 및 밀착 접합(TJs)과 같은 인접 내피세포 간의 cell-cell junctions에 의해 단단하게 조절된다. TJs는 오클루딘, 클라우딘, 접합성 접착 분자(JAMs) 및 조눌라 오클루딘(ZO)과 같은 많은
15 단백질로 이루어져 있다. 오클루딘, 클라우딘 및 JAMs는 접합 특성을 가지는 중요한 세포막투과 단백질로서, 인접 세포들의 마주보는 내피막 사이의 밀접한 봉인 형성에 관여한다(*Int J Biochem Cell Biol.* 2004 Jul;36(7):1206-37). 오클루딘 및 클라우딘은 호모다이머 브리지를 형성하고, ZOs 및 신굴린은 이들 세포막투과 단백질을 액틴 필라멘트에
20 연결한다(*J Cell Biol.* 1999 Dec 27;147(7):1569-82). 접합주변 액틴의 역동적 조절은 액틴 세포골격에 밀접하게 연결된 TJs에 직접 또는 간접적으로 영향을 주어 세포간극 투과성을 조절하는 것으로 알려져 있다(*Annu Rev Physiol.* 1998;60:143-59). 사실, 다양한 조건 하에서 TJ 복합체의 변화에 액틴 세포골격의 일시적 발현, 역동적 구조화 및 공간적
25 분포가 관여한다는 많은 증거가 있다(*Physiol Rev.* 2006 Jan;86(1):279-367). 따라서, 액틴은 TJs의 완전성, 즉 내피 투과성을 조절하는 데 매우 중요한 역할을 한다.

 액틴 세포골격의 외피 액틴 링으로의 재구조화 및 TJ 단백질의 세포 주위로의 동시적 재분포는 내피 장벽 강화에서 필수불가결한 이벤트이다.
30 여러 분자들이 외피 액틴 링의 형성에 중요하다고 알려져 있다. 인산화된 마이오신 경쇄(p-MLC) 및 그의 키나아제, 즉 마이오신 경쇄

키나아제(MLCK)는 스핑고신-1-포스페이트(S1P)에 의해 유도된 EC 장벽 강화 동안에 외피 부위에 분포하는 것으로 관찰되었으며, 이는 내피 장벽 기능을 조절하는 데 있어서 공간적으로 규정된 MLCK 활성화에 중요한 역할을 한다. 외피 부위에서의 MLC 인산화는 액틴 필라멘트 및 마이오신의 상호작용을 촉진하며, 이는 외피 액틴 링 구조를 안정화하고, 결국 세포 주위의 TJ 단백질 복합체의 안정화를 증가시킨다(*J Cell Biochem.* 2004 Aug 15;92(6):1075-85). F-액틴 결합 단백질인 코텍틴은 외피 액틴 재배열에 관여한다. 코텍틴 타이로신 인산화 및 그의 오피 액틴으로의 트랜스로케이션은 강화된 내피 장벽 기능과 연관되어 있다(*J Biol Chem.* 2004 Jun 4;279(23):24692-700). 또한, 인산화된 코텍틴은 외피 링에서 SH3-도메인을 통하여 MLCK에 결합되어 있으며, 이와 같은 사실은 외피 액틴 중합화의 위치에서의 코텍틴-MLCK 상호작용이 액토-마이오신 상호작용을 최적 위치에 국소화 하여 장벽 기능을 강화시킨다는 것을 나타낸다.

당뇨병성 망막증(DR)은 가장 일반적인 혈관 망막병증이며, 성인에서 법적시각상실의 주요한 요인이다. DR의 주된 초기 증상은 혈관-망막 장벽(BRB)의 파괴에 의한 망막 혈관으로부터의 누출(leakage)이며, 이는 망막 부종 및 내피 세포 증식 증상이 후속된다(*N Engl J Med.* 2004 Jan 1;350(1):48-58). BRB는 잘 분화된 눈의 미세혈관들의 선택적 내피 장벽이다. 혈관 망막증의 초기 단계 동안에 BRB의 파쇄가 발생하며, 이는 증식성 혈관 망막증의 비가역적인 혈관신생 이전에 회복될 수 있다(*Nature.* 2005 Dec 15;438(7070):960-6). VEGF는 밀접 접합의 완전성을 변화시키고 내피세포의 세포골격을 구조화 함으로써 BRB 파쇄에서 중요한 역할을 하며, 이는 DR의 발병 동안 투과성을 증가시킨다(*Ophthalmic Res.* 1995;27(1):48-52; *Nature.* 2005 Sep 22;437(7058):497-504). BRB 파괴의 이러한 초기 및 가역적 단계를 타겟팅 하는 치료법에 대한 요구가 대두되고 있다.

본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

【발명의 내용】

【해결하려는 과제】

본 발명자들은 혈관의 완전성(integrity)의 손상에 의한 혈관 누출에 의해 야기되는 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 물질을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들은 진세노아사이드 Rk1과 유사한 분자 골격을 가지는 물질을 합성하였고, 이 물질들이 혈관내피세포의 사멸을 억제하고, VEGF에 의해 유도된 액틴 스트레스 파이버의 형성을 억제하고 외피 액틴 링(cortical actin ring)의 구조를 증가시켜 혈관 누출 관련 질환을 예방 또는 치료할 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명의 목적은 신규한 진세노사이드 Rk1 유사체를 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적은 혈관누출(vascular leakage) 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 혈관누출 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공하는 데 있다.

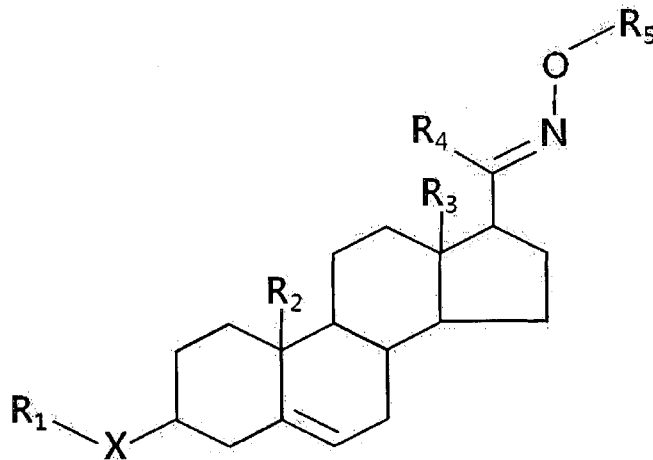
본 발명의 또 다른 목적은 혈관누출 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

【과제의 해결 수단】

본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 진세노사이드 Rk1 유사체로서 다음 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

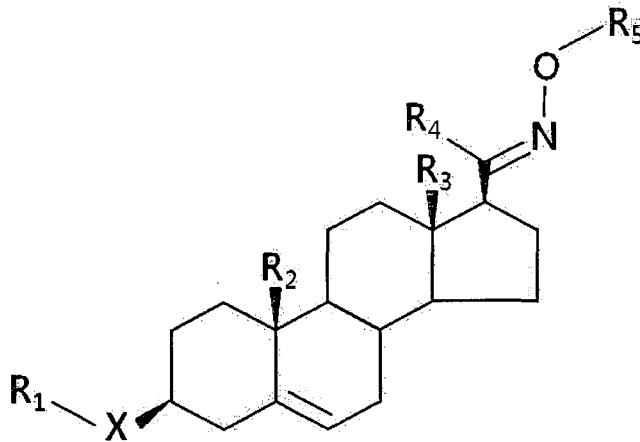
화학식 1



- 상기 화학식에서, X는 산소, 또는 황이고; R₁은 수소, 할로, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알케닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₁₀ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알케닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₅ 아랄킬, C₆₋₁₅ 알카릴, 또는 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로아릴이고; R₂ 및 R₃은 서로 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; R₄는 수소, 히드록시, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; R₅는 수소, 히드록시, 할로, C₁₋₃₀ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₂₋₃₀ 알케닐, C₃₋₁₀ 사이클로알케닐, C₂₋₃₀ 알키닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₁₀ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로사이클로알킬알킬, C₂₋₃₀ 알콕시알킬, C₃₋₃₀ 알콕시알콕시알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알케닐, C₁₋₂₀ 알코올, C₁₋₂₀ 알케놀, C₂₋₃₀ 아실, C₁₋₁₀ 아마이드, C₁₋₁₀ 아민, C₂₋₁₅ 에스테르, 설페이트, 카르복실기, C₃₋₂₀ 카르복시알킬, C₃₋₂₀ 카르복시알케닐, C₃₋₂₀ 알킬카르복실, C₃₋₂₀ 알케닐카르복실, C₃₋₂₀ 알킬카르복시알킬, C₃₋₂₀ 알킬카르복시알케닐, C₃₋₂₀ 알케닐카르복시알킬, C₄₋₂₀ 알케닐카르복시알케닐, C₆₋₃₀ 아릴, C₆₋₃₀ 아랄킬, C₆₋₃₀ 알카릴, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₃₀ 헤테로아릴, 또는 C₆₋₃₀ 아릴카르보닐이다.

본 발명의 일구현예에 따르면, 본 발명의 진세노사이드 Rk1 유사체는 다음 화학식 2로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

화학식 2



상기 화학식에서, X, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅에 대한 정의는 화학식 1과 동일하다.

- 5 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 (a) 상기 진세노사이드 Rk1 유사체의 약제학적 유효량; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 혈관누출 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

- 10 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 상기 진세노사이드 Rk1 유사체를 유효성분으로 포함하는 혈관누출 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.

 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 개체에게 상기 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 혈관누출 질환의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

- 15 본 발명자들은 혈관의 완전성(integrity)의 손상에 의한 혈관 누출에 의해 야기되는 질환을 예방 또는 치료할 수 있는 물질을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들은 진세노사이드 Rk1와 유사한 분자 골격을 가지는 물질을 합성하였고, 이 물질들이 혈관내피세포의 사멸을 억제하고, VEGF에 의해 유도된 액틴 스트레스 파이버의 형성을 억제하고
- 20 외피 액틴 링의 구조를 증가시켜 혈관 누출 관련 질환을 예방 또는 치료할 수 있음을 확인하였다.

 화학식 1로 표시되는 본 발명의 화합물은 혈관내피세포의 손상을 억제하는 것으로 본 발명자들이 이미 규명한 진세노사이드 Rk1의 구조를

미미킹하여 화학적으로 합성된다. 진세노아시드 Rk1은 고가의 인삼으로부터 추출 및 분리하여 사용하여야 때문에 제공될 수 있는 양에 한계가 있다. 이러한 문제점을 해결하고, 진세노아시드 Rk1 보다 개선된 생리활성 및 약리학적 프로파일을 보이는 물질을 개발하고자 노력하였고, 그 결과 본 발명의 화합물이 분자설계 되고 합성되었다.

진세노아시드 Rk1의 분자골격과 유사한 구조를 가지면서 상업적으로 구입이 용이하고 합성적 접근이 우수한 물질로서 콜레스테롤을 선택하여 이를 모핵으로 하여 다양한 유도체를 분자설계 하고 합성하였다.

본 명세서에서 용어, “할로”는 할로겐족 원소를 나타내며, 예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.

용어 “알킬”은 직쇄 또는 분쇄의 비치환 또는 치환된 포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 트리데실, 펜타데실 및 헵타데실 등을 포함한다. C_{1-30} 알킬은 탄소수 1 내지 30의 알킬 유닛을 가지는 알킬기를 의미하며, C_{1-30} 알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_2 , R_3 및 R_4 위치의 C_{1-10} 알킬은 C_{1-5} 알킬이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{1-30} 알킬은 C_{1-20} 알킬이고, 다른 특정예에서는 C_{1-15} 알킬이며, 또 다른 특정예에서는 C_{1-10} 알킬이고, 또 다른 특정예에서는 C_{1-6} 알킬이다.

용어 “사이클로알킬”은 사이클릭 탄화수소 라디칼을 의미하며, 이는 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸을 포함한다. C_{3-10} 사이클로알킬은 링 구조를 형성하는 탄소수가 3-10인 사이클로알킬을 의미하며, C_{3-10} 사이클로알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_1 위치의 사이클로알킬은 C_{3-10} 사이클로알킬이고, 다른 특정예에서는 C_{3-8} 사이클로알킬이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 사이클로알킬은 C_{3-10} 사이클로알킬이며, 다른 특정예에서는 C_{6-8} 사이클로알킬이다.

용어 “알케닐”은 지정된 탄소수를 가지는 직쇄 또는 분쇄의 비치환 또는 치환된 불포화 탄화수소기를 나타내며, 예컨대, 에텐일, 비닐, 프로페닐, 알릴, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, *t*-부테닐, *n*-펜테닐 및 *n*-헥세닐을 포함한다. C_{2-30} 알케닐은 탄소수 1 내지 30의 알케닐

유니트를 가지는 알케닐기를 의미하며, C_{2-30} 알케닐이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{2-30} 알케닐은 C_{2-15} 알케닐이고, 다른 특정예에서는 C_{4-6} 알케닐이다.

용어 “사이클로알케닐”은 최소 하나의 이중 결합을 갖는 사이클릭 탄화수소기를 의미하며, 예컨대 사이클로펜텐, 사이클로헥센 및 사이클로헥사디엔을 포함한다. C_{3-10} 사이클로알케닐은 링 구조를 형성하는 탄소수가 3-10인 사이클로알케닐을 의미하며, C_{3-10} 사이클로알케닐이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_1 위치의 C_{3-10} 사이클로알케닐은 C_{3-8} 사이클로알케닐이고, 다른 특정예에서는 C_{3-5} 사이클로알케닐이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{3-10} 사이클로알케닐은 C_{4-8} 사이클로알케닐이다.

용어 “알킬닐”은 지정된 탄소수를 가지는 직쇄 또는 분쇄의 비치환 또는 치환된 불포화 탄화수소기를 나타내며, 예컨대 에틸닐, 프로필닐, 프로파질을 포함한다. C_{2-30} 알킬닐은 탄소수 2 내지 30의 알킬닐 유니트를 가지는 알킬닐기를 의미하며, C_{2-30} 알킬닐이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{2-30} 알킬닐은 C_{2-20} 알킬닐이고, 다른 특정예에서는 C_{2-15} 알킬닐이며, 또 다른 특정예에서는 C_{2-10} 알킬닐이고, 또 다른 특정예에서는 C_{2-5} 알킬닐이다.

용어 “헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 헤테로사이클로알킬”은 탄소와 수소 그리고 최소 하나의 헤테로원자(산소, 황 또는 질소)를 포함하는 비-방향족성 사이클릭 탄화수소기를 의미한다. 일특정예에서, 상기 헤테로원자는 산소 또는 황이고, 다른 특정예에서는 산소이다. 일특정예에서, 헤테로원자의 개수는 1-4개이고, 다른 특정예에서는 1-3개이며, 또 다른 특정예에서는 1-2개이고, 또 다른 특정예에서는 1개이다. C_{2-15} 헤테로사이클로알킬은 링 구조를 형성하는 탄소의 개수가 2-15인 헤테로사이클로알킬을 의미한다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_1 위치의 헤테로사이클로알킬은 C_{2-10} 헤테로사이클로알킬이고, 다른 특정예에서는 C_{2-8} 헤테로사이클로알킬이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{2-10} 헤테로사이클로알킬은 C_{2-8} 헤테로사이클로알킬이다.

용어 “헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C_{3-10} 헤테로사이클로알킬알킬”은 탄소와 수소 그리고 최소 하나의

5 헤테로원자(산소, 황 또는 질소)를 포함하는 비-방향족성 사이클릭
 탄화수소기를 의미한다. 일특정예에서, 상기 헤테로원자는 산소 또는
 황이고, 다른 특정예에서는 산소이다. 일특정예에서, 헤테로원자의 개수는
 1-4개이고, 다른 특정예에서는 1-3개이며, 또 다른 특정예에서는 1-2개이고,
 10 또 다른 특정예에서는 1개이다. C_{3-15} 헤테로사이클로알킬알킬은 링 구조를
 형성하는 탄소 및 알킬 부분의 탄소 개수가 3-15인
 헤테로사이클로알킬알킬을 의미한다. 일특정예에서, 알킬 부분은 1-5개의
 탄소 원자를 갖는다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_1 위치의
 헤테로사이클로알킬알킬은 C_{3-15} 헤테로사이클로알킬알킬이고, 다른
 15 특정예에서는 C_{3-10} 헤테로사이클로알킬알킬이다. 일특정예에서, 화학식
 1에서 R_5 위치의 C_{3-15} 헤테로사이클로알킬알킬은 C_{3-10} 헤테로사이클로
 알킬알킬이고, 다른 특정예에서는 C_{5-8} 헤테로사이클로알킬알킬이다.

용어 “알콕시알킬”은 알콕시기로 치환된 알킬기를 의미한다. C_{2-30}
 알콕시알킬은 탄소수 2 내지 30의 알콕시알킬 유닛을 가지는
 15 알콕시알킬기를 의미하며, C_{2-30} 알콕시알킬이 치환된 경우 치환체의
 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{2-}
 30 알콕시알킬은 C_{2-20} 알콕시알킬이고, 다른 특정예에서는 C_{2-10}
 알콕시알킬이다.

용어 “알콕시알콕시알킬”은 알콕시알콕시기로 치환된 알킬기
 20 (알콕시-알콕시-알킬-)를 의미한다. C_{3-30} 알콕시알콕시알킬은 탄소수 3 내지
 30의 알콕시알콕시알킬 유닛을 가지는 알콕시알콕시알킬기를 의미하며,
 C_{3-30} 알콕시알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다.
 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{3-30} 알콕시알콕시알킬은 C_{3-20}
 알콕시알콕시알킬이고, 다른 특정예에서는 C_{3-10} 알콕시알콕시알킬이다.

25 용어 “헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는
 헤테로사이클로알케닐”은 탄소와 수소 그리고 최소 하나의
 헤테로원자(산소, 황 또는 질소) 및 최소 하나의 이중결합을 포함하는 비-
 방향족성 사이클릭 탄화수소기를 의미한다. 일특정예에서, 상기
 헤테로원자는 산소 또는 황이고, 다른 특정예에서는 산소이다.
 30 일특정예에서, 헤테로원자의 개수는 1-4개이고, 다른 특정예에서는 1-
 3개이며, 또 다른 특정예에서는 1-2개이고, 또 다른 특정예에서는 1개이다.

C_{3-10} 헤테로사이클로알케닐은 링 구조를 형성하는 탄소의 개수가 3-10인 헤테로사이클로케닐을 의미한다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_1 위치의 C_{3-10} 헤테로사이클로케닐은 C_{3-9} 헤테로사이클로알케닐이고, 다른 특정예에서는 C_{3-8} 헤테로사이클로알케닐이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{3-10} 헤테로사이클로알케닐은 C_{3-9} 헤테로사이클로알케닐이고, 다른 특정예에서는 C_{3-8} 헤테로사이클로알케닐이다.

용어 “알코올”은 히드록실기가 알킬 또는 치환된 알킬기의 탄소원자에 결합된 화합물을 의미한다. C_{1-20} 알코올은 탄소수 1 내지 20의 알코올 유닛을 가지는 알코올 화합물을 의미하며, C_{1-20} 알코올이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{1-20} 알코올은 C_{3-15} 알코올이고, 다른 특정예에서는 C_{3-10} 알코올이며, 또 다른 특정예에서는 C_{5-8} 알코올이다.

용어 “알케놀”은 히드록실기가 알킬 또는 치환된 알케닐기의 탄소원자에 결합된 화합물을 의미한다. C_{1-20} 알케놀은 탄소수 1 내지 10의 알케놀 유닛을 가지는 알케놀 화합물을 의미하며, C_{1-20} 알케놀이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{1-20} 알케놀은 C_{3-15} 알케놀이고, 다른 특정예에서는 C_{3-10} 알케놀이며, 또 다른 특정예에서는 C_{5-8} 알케놀이다.

용어 “아실”은 카르복실산에서 히드록실기가 제거되어 형성된 라디칼을 의미한다. C_{2-30} 아실은 탄소수 2 내지 30의 아실 유닛을 가지는 아실기를 의미하며, C_{2-30} 아실이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{2-30} 아실은 C_{2-20} 아실이고, 다른 특정예에서는 C_{2-10} 아실이다.

용어 “아미드”는 질소 원자에 결합된 아실기로 구성된 작용기를 의미한다. C_{1-10} 아미드는 탄소수 1 내지 10의 아미드 유닛을 가지는 아미드기를 의미하며, C_{1-10} 아미드가 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{1-10} 아미드는 C_{1-5} 아미드이다.

용어 “아민”은 비결합 페어(lone pair)를 갖는 염기성 질소 원자를 포함하는 작용기를 의미한다. C_{1-10} 아민은 탄소수 1 내지 10의 아민 유닛을 가지는 아민기를 의미하며, C_{1-10} 아민이 치환된 경우 치환체의

탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{1-10} 아민은 C_{1-5} 아민이다.

용어 “에스테르”는 $RCOO-$ (R 은 알킬 또는 아릴)으로 표시되는 작용기를 의미한다. C_{2-15} 에스테르는 탄소수 2 내지 15의 에스테르 유닛을 가지는 에스테르기를 의미하며, C_{2-15} 에스테르가 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{2-15} 에스테르는 C_{2-10} 에스테르이다.

용어 “설페이트”는 $-SO_4$ 로 표시되는 작용기를 의미한다.

용어 “카르복실”은 $-COOH$ 로 표시되는 작용기를 의미한다.

용어 “카르복시알킬”은 카르복실이 결합된 알킬기를 의미한다. C_{3-20} 카르복시알킬은 탄소수 3 내지 20의 카르복시알킬 유닛을 가지는 카르복시알킬기를 의미하며, C_{3-20} 카르복시알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. C_{3-20} 카르복시알킬은 탄소수 3 내지 20의 카르복시알킬 유닛을 가지는 카르복시알킬기를 의미하며, C_{3-20} 카르복시알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{2-30} 카르복시알킬은 C_{3-15} 카르복시알킬이고, 다른 특정예에서는 C_{4-10} 카르복시알킬이다.

용어 “카르복시알케닐”은 카르복실이 결합된 알케닐기를 의미한다. C_{3-20} 카르복시알케닐은 탄소수 3 내지 20의 카르복시알케닐 유닛을 가지는 카르복시알케닐기를 의미하며, C_{3-20} 카르복시알케닐이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{3-20} 카르복시알케닐은 C_{3-10} 카르복시알케닐이고, 다른 특정예에서는 C_{3-6} 카르복시알케닐이다.

용어 “알킬카르복실”은 알킬이 결합된 카르복실기를 의미한다. C_{3-20} 알킬카르복실은 탄소수 3 내지 20의 알킬카르복실 유닛을 가지는 알킬카르복실기를 의미하며, C_{3-20} 알킬카르복실이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{3-20} 알킬카르복실은 C_{3-10} 알킬카르복실이고, 다른 특정예에서는 C_{3-6} 알킬카르복실이다.

용어 “알케닐카르복실”은 알케닐이 결합된 카르복실기를 의미한다. C_{3-20} 알케닐카르복실은 탄소수 3 내지 20의 알케닐카르복실 유닛을 가지는

알케닐카르복실기를 의미하며, C_{3-20} 알케닐카르복실이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{3-20} 알케닐카르복실은 C_{3-10} 알케닐카르복실이고, 다른 특정예에서는 C_{3-6} 알케닐카르복실이다.

5 용어 “알킬카르복시알킬”은 알킬-C(O)-O-알킬 그룹을 의미한다. C_{3-20} 알킬카르복시알킬은 탄소수 3 내지 20의 알킬카르복시알킬 유닛를 가지는 알킬카르복시알킬기를 의미하며, C_{3-20} 알킬카르복시알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{3-20} 알킬카르복시알킬은 C_{3-10} 알킬카르복시알킬이다.

10 용어 “알킬카르복시알케닐”은 알킬-O-C(O)-알케닐 그룹을 의미한다. C_{3-20} 알킬카르복시알케닐은 탄소수 3 내지 20의 알킬카르복시알케닐 유닛를 가지는 알킬카르복시알케닐기를 의미하며, C_{3-20} 알킬카르복시알케닐이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{3-20} 알킬카르복시알케닐은 C_{3-10} 알킬카르복시알케닐이고, 다른 특정예에서는 C_{3-6} 알킬카르복시알케닐이다.

15 용어 “알케닐카르복시알킬”은 알케닐-O-C(O)-알킬 그룹을 의미한다. C_{3-20} 알케닐카르복시알킬은 탄소수 3 내지 20의 알케닐카르복시알킬 유닛를 가지는 알케닐카르복시알킬기를 의미하며, C_{3-20} 알케닐카르복시알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{3-20} 알케닐카르복시알킬은 C_{3-10} 알케닐카르복시알킬이고, 다른 특정예에서는 C_{3-6} 알케닐카르복시알킬이다.

20 용어 “알케닐카르복시알케닐”은 알케닐-O-C(O)-알케닐 그룹을 의미한다. C_{4-20} 알케닐카르복시알케닐은 탄소수 4 내지 20의 알케닐카르복시알케닐 유닛를 가지는 알케닐카르복시알케닐기를 의미하며, C_{4-20} 알케닐카르복시알케닐이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 화학식 1에서 R_5 위치의 C_{4-20} 알케닐카르복시알케닐은 C_{4-10} 알케닐카르복시알케닐이다.

30 용어 “아릴”은 전체적으로 또는 부분적으로 불포화된 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄소 고리를 의미한다. C_{6-30} 아릴은 탄소수 6 내지 30의 탄소 고리 원자를 가지는 아릴기를 의미하며, C_{6-30} 아릴이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다.

일특정예에서, 아릴은 모노아릴 또는 비아릴이다. 일특정예에서, 모노아릴은 탄소수 5-6이고, 비아릴은 탄소수 9-10이다. 일특정예에서, 상기 아릴은 치환 또는 비치환된 페닐이다. 모노아릴, 예컨대, 페닐이 치환되는 경우에는, 다양한 위치에서 다양한 치환체에 의해 치환이 이루어질 수 있으며, 예컨대, 할로, 히드록시, 니트로, 시아노, C₁-C₄ 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 가지쇄 알킬, C₁-C₄ 직쇄 또는 가지쇄 알콕시, 알킬카르복실니트로 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있다.

용어 “아랄킬”은 아릴기로 치환된 알킬기를 의미한다. C₆₋₃₀ 아랄킬은 탄소수 6 내지 30의 아랄킬 유닛을 가지는 아랄킬을 의미하며, C₆₋₃₀ 아랄킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 아랄킬에서 아릴은 모노아릴 또는 비아릴이고, 알킬은 C₁₋₃ 알킬이고, 다른 특정예에서는 C₁ 알킬이다. 아랄킬에서 아릴은 다양한 위치에서 다양한 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 예컨대, 할로, 히드록시, 니트로, 시아노, C₁-C₄ 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 가지쇄 알킬, C₁-C₄ 직쇄 또는 가지쇄 알콕시, 알킬카르복실니트로 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있다.

용어 “알카릴”은 알킬기로 치환된 아릴기를 의미한다. C₆₋₃₀ 알카릴은 탄소수 6 내지 30의 알카릴 유닛을 가지는 알카릴을 의미하며, C₆₋₃₀ 알카릴이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 알카릴에서 아릴은 모노아릴 또는 비아릴이고, 알킬은 C₁₋₁₀ 알킬이며, 다른 특정예에서는 C₁₋₅ 알킬이다. 알카릴에서 아릴은 다양한 위치에서 다양한 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 예컨대, 할로, 히드록시, 니트로, 시아노, C₁-C₄ 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 가지쇄 알킬, C₁-C₄ 직쇄 또는 가지쇄 알콕시, 알킬카르복실니트로 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있다.

용어 “헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 헤테로아릴”은 헤테로사이클릭 방향족기로서, 헤테로원자로서 O, S 또는 N을 포함하는 것이다. C₃₋₃₀ 헤테로아릴은 탄소수 3 내지 30의 탄소 고리 원자를 가지는 헤테로아릴기를 의미하며, C₃₋₃₀ 헤테로아릴이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 헤테로원자의 개수는 1-4이며, 다른 특정예에서는 1-2이다. 일특정예에서,

헤테로아릴에서 아릴은 모노아릴 또는 비아릴이고, 다른 특정예에서는 모노아릴이다. 헤테로아릴은 다양한 위치에서 다양한 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 예컨대, 할로, 히드록시, 니트로, 시아노, C₁-C₄ 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 가지쇄 알킬, C₁-C₄ 직쇄 또는 가지쇄 알콕시, 알킬카르복실니트로 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있다.

일특정예에서, 아릴 또는 헤테로아릴 부위는 페닐, 벤질, 나프틸, 피로일, 피로리디닐, 피리디닐, 피리미디닐, 푸리닐, 퀴노리닐, 이소퀴노리닐, 푸릴, 티오펜, 이미다조릴, 옥사조릴, 티아조릴, 피라조릴 및 티에닐을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

용어 “아릴카르보닐”은 “아릴-C(O)-”를 의미한다. C₆₋₃₀ 아릴카르보닐은 탄소수 6 내지 30의 아릴카르보닐 유닛을 가지는 아릴카르보닐을 의미하며, C₆₋₃₀ 아릴카르보닐이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 일특정예에서, 아릴카르보닐에서 아릴은 모노아릴 또는 비아릴이고, 다른 특정예에서는 모노아닐이다. 아릴카르보닐에서 아릴은 다양한 위치에서 다양한 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 예컨대, 할로, 히드록시, 니트로, 시아노, C₁-C₄ 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 가지쇄 알킬, C₁-C₄ 직쇄 또는 가지쇄 알콕시, 알킬카르복실니트로 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있다.

본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 R₁은 수소, 할로, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알케닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₈ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₈ 헤테로사이클로알케닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₅ 아랄킬, C₆₋₁₅ 알카릴, 또는 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로아릴이다. 일특정예에서는 상기 R₁은 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₅₋₈ 헤테로사이클로알케닐이다.

본 발명자들의 선행연구결과에 따르면(대한민국 공개특허 제 2010-0047170호), R₁이 헤테로사이클로알킬 및 헤테로사이클로알케닐인 경우 혈관누출 예방 또는 치료 효능이 매우 우수하다. 일특정예에서, R₁이 헤테로사이클로알킬인 경우에는 치환되지 않는다. 일특정예에서, R₁이 헤테로 사이클로알케닐인 경우에는 C₂₋₈ 알킬카르복실(예컨대, CH₃CO-O-)

및/또는 C₃₋₈ 알킬카르복실알킬(예컨대, CH₃CO-O-CH₂-)에 의해 치환된다.

본 발명의 다른 일구현예에 따르면, 상기 R₅는 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₃₋₈ 사이클로알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₈ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알킬알킬, C₂₋₂₀ 알콕시알킬, C₃₋₂₀ 알콕시알콕시알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₈ 헤테로사이클로알케닐, C₁₋₁₀ 알코올, C₁₋₁₀ 알케놀, C₂₋₂₀ 아실, C₁₋₅ 아미드, C₁₋₅ 아민, C₂₋₁₀ 에스테르, 설페이트, 카르복실기, C₃₋₁₀ 카르복시알킬, C₃₋₁₀ 카르복시알케닐, C₃₋₁₀ 알킬카르복실, C₃₋₁₀ 알케닐카르복실, C₃₋₁₀ 알킬카르복시알킬, C₃₋₁₀ 알킬카르복시알케닐, C₃₋₁₀ 알케닐카르복시알킬, C₄₋₁₀ 알케닐카르복시알케닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 아랄킬, C₆₋₂₀ 알카릴, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₂₀ 헤테로아릴, 또는 C₆₋₂₀ 아릴카르보닐이다.

일 특정예에서는 상기 R₅는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₈ 사이클로알킬, C₄₋₆ 알케닐, C₄₋₈ 사이클로알케닐, C₂₋₅ 알키닐, C₆₋₁₅ 아릴, C₆₋₁₅ 아랄킬, 또는 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로아릴이다.

본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 R₅에서 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₇₋₂₀ 아릴카르복실 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있고; 상기 C₃₋₁₀ 사이클로알케닐 또는 헤테로사이클로알케닐은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₂₋₈ 알킬카르복실, C₃₋₈ 알킬카르복실알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₇₋₂₀ 아릴카르복실 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있으며; 상기 아릴은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, 니트로, 시아노, C₂₋₈ 알킬카르복실니트로 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있고; 상기 아랄킬은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, 니트로, 시아노, C₂₋₈ 알킬카르복실니트로 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있고; 상기 헤테로아릴은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, 니트로, 시아노, C₂₋₈ 알킬카르복실니트로 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있으며; 상기 아릴카르보닐은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈

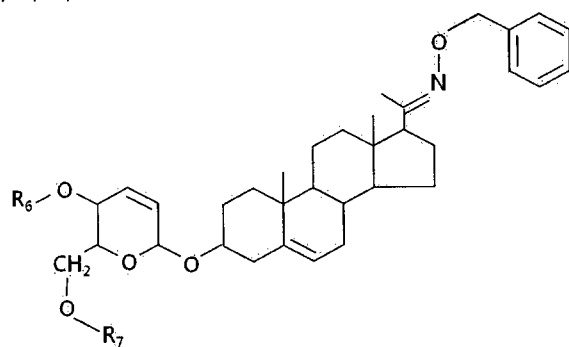
알콕시알킬, 니트로, 또는 C₂₋₈ 알킬카르복실아미노 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있다.

화학식 1에서 X 위치에는 산소 또는 황 원자가 있을 수 있으며, 일특정예에서 X는 산소이다.

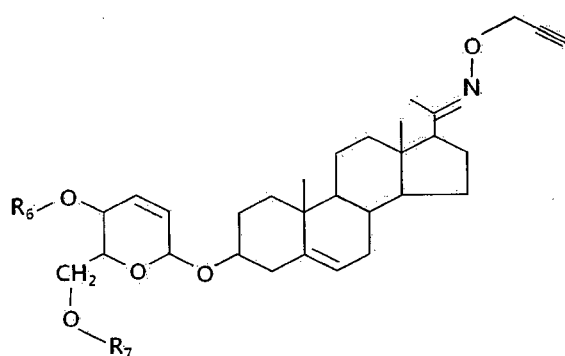
- 5 본 발명의 일구현예에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 1에서, X는 산소이고; R₁은 수소, 할로, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈ 사이클로알케닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₈ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₈ 헤테로사이클로알케닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₅ 아랄킬, C₆₋₁₅ 알카릴, 또는 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로아릴이고; R₂ 및 R₃는 서로 독립적으로 수소 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; R₄는 수소, 히드록시 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; R₅는 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₃₋₈ 사이클로알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₈ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알킬알킬, C₂₋₂₀ 알콕시알킬, C₃₋₂₀ 알콕시알콕시알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₈ 헤테로사이클로알케닐, C₁₋₁₀ 알코올, C₁₋₁₀ 알케놀, C₂₋₂₀ 아실, C₁₋₅ 아미드, C₁₋₅ 아민, C₂₋₁₀ 에스테르, 설페이트, 카르복실기, C₃₋₁₀ 카르복시알킬, C₃₋₁₀ 카르복시알케닐, C₃₋₁₀ 알킬카르복실, C₃₋₁₀ 알케닐카르복실, C₃₋₁₀ 알킬카르복시알킬, C₃₋₁₀ 알킬카르복시알케닐, C₃₋₁₀ 알케닐카르복시알킬, C₄₋₁₀ 알케닐카르복시알케닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 아랄킬, C₆₋₂₀ 알카릴, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₂₀ 헤테로아릴, 또는 C₆₋₂₀ 아릴카르보닐이다.

- 25 본 발명의 일구현예에 따르면, 본 발명의 진세노사이드 Rk1 유사체는 다음 화학식 3 내지 화학식 37로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

화학식 3

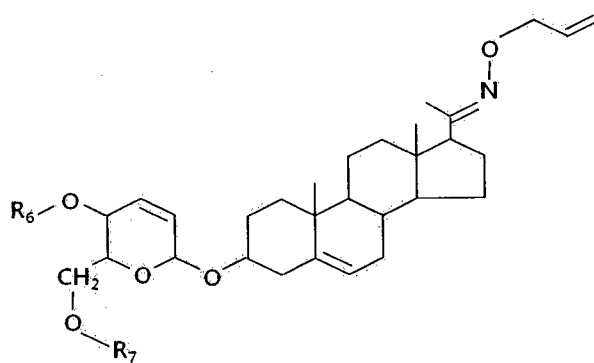


화학식 4

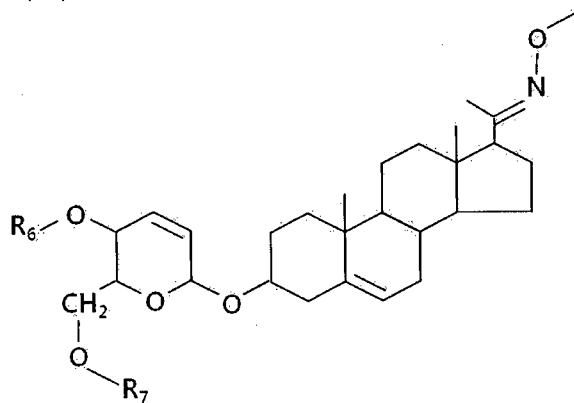


5

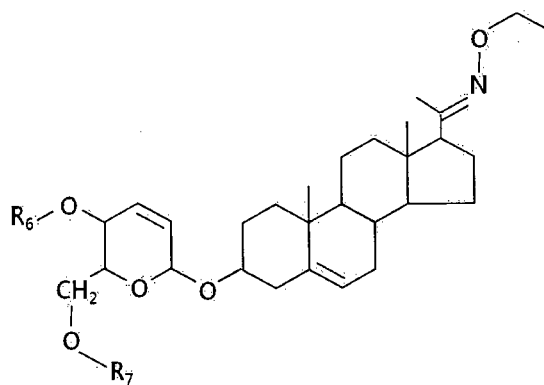
화학식 5



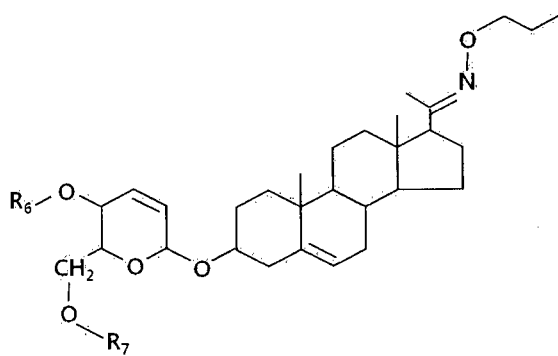
화학식 6



화학식 7

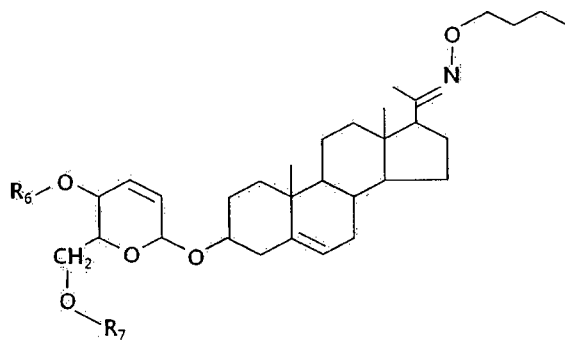


화학식 8

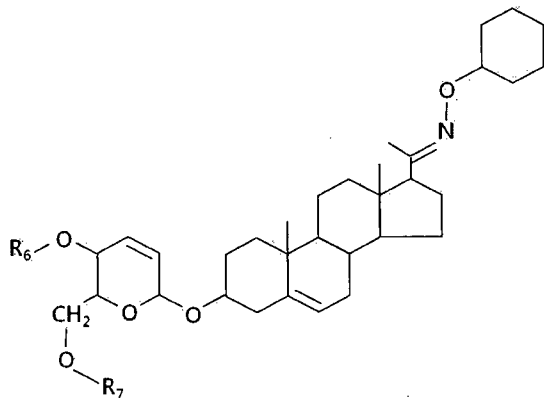


5

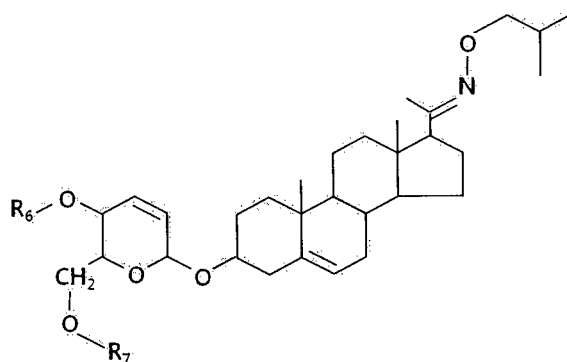
화학식 9



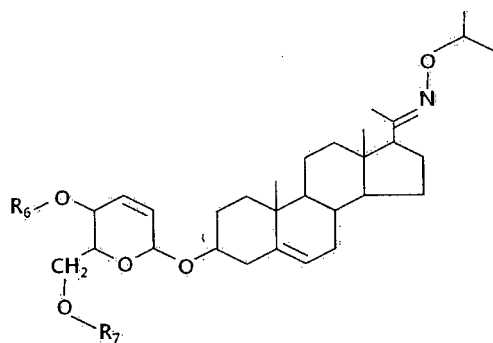
화학식 10



화학식 11

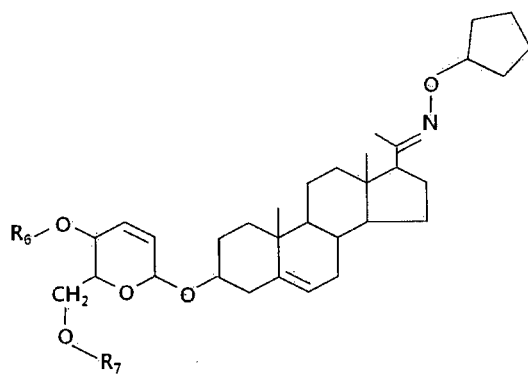


화학식 12

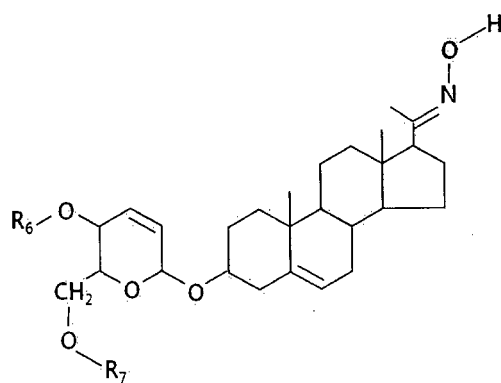


5

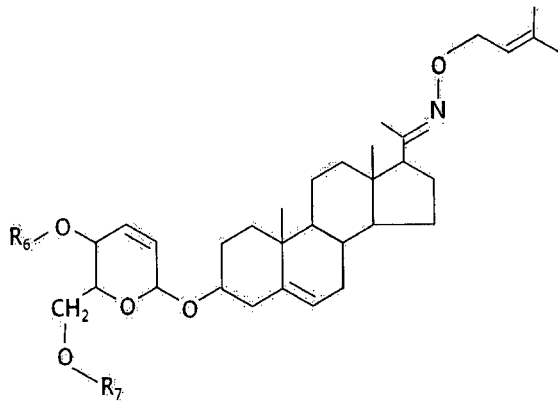
화학식 13



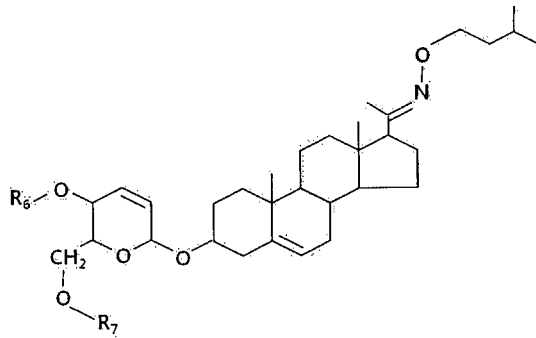
화학식 14



화학식 15

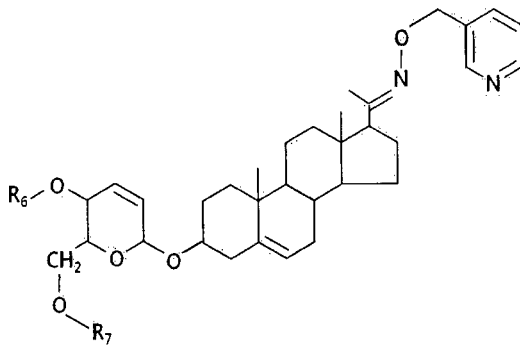


화학식 16

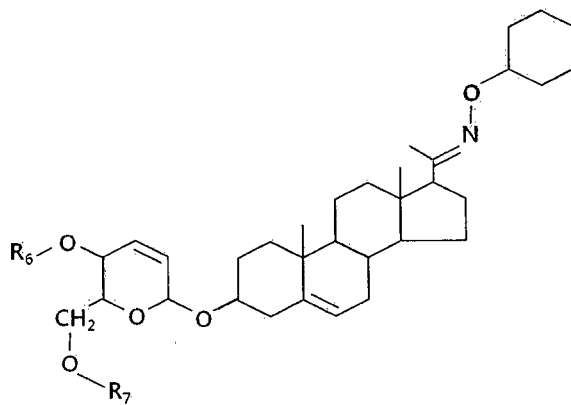


5

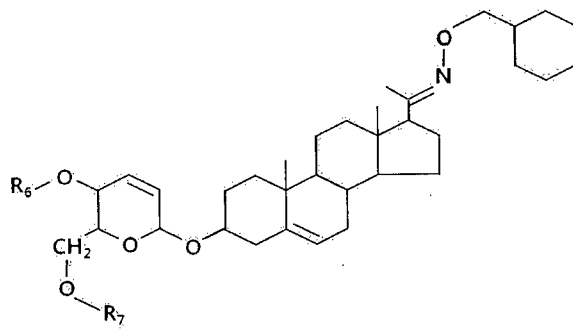
화학식 17



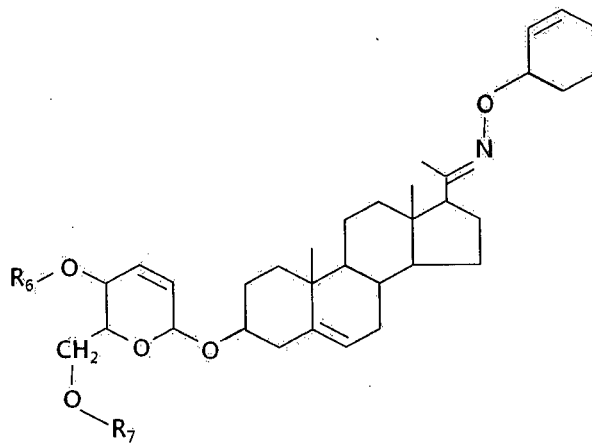
화학식 18



화학식 19

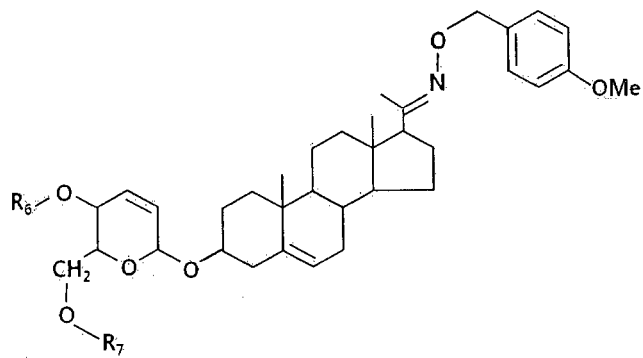


화학식 20

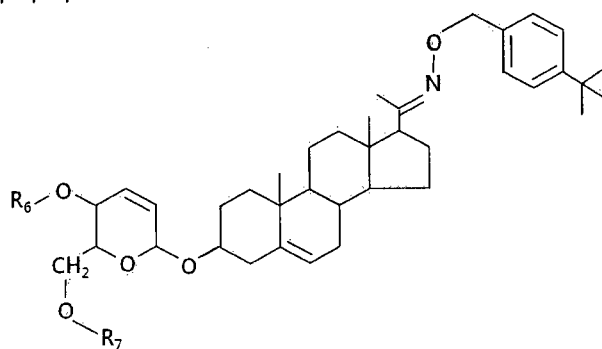


5

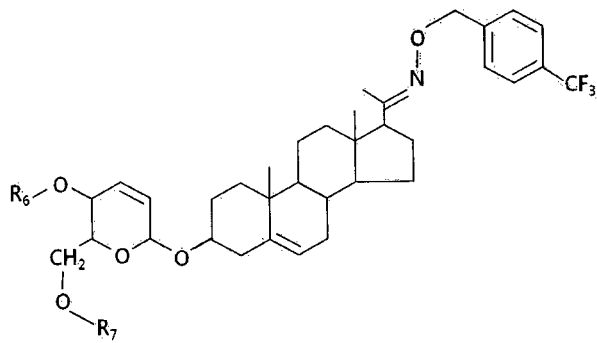
화학식 21



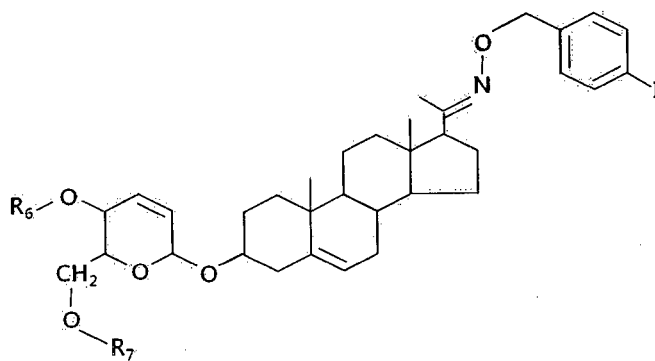
화학식 22



화학식 23

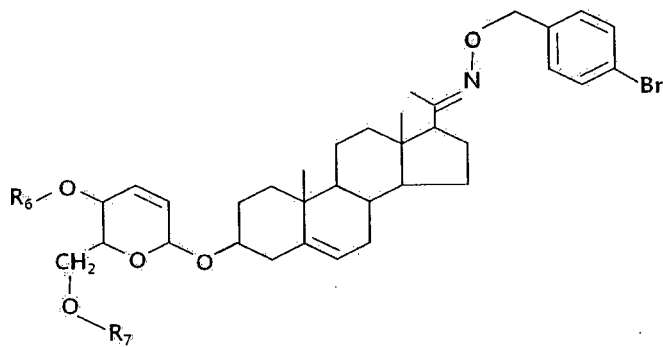


화학식 24

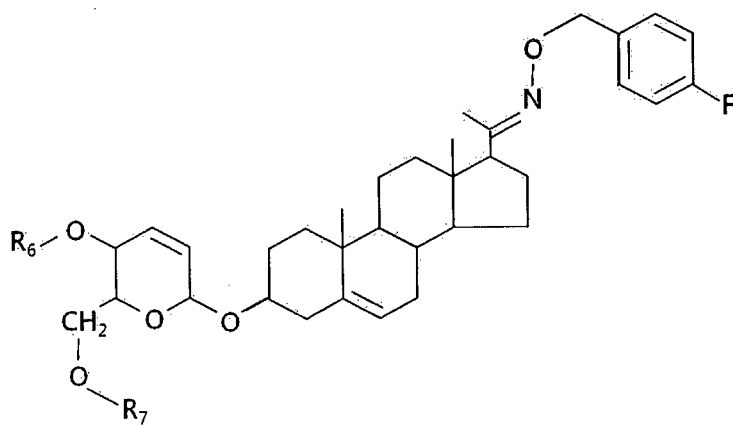


5

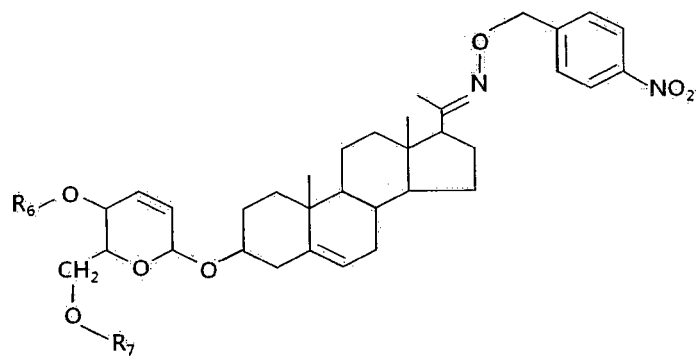
화학식 25



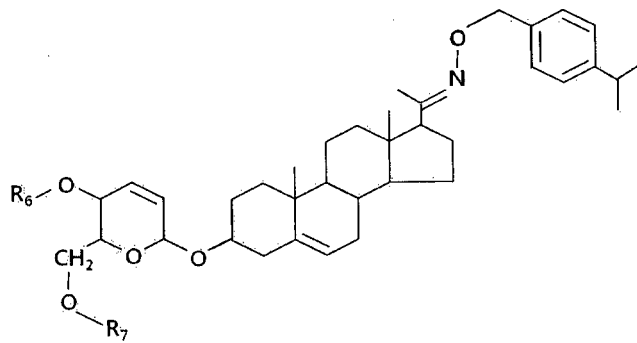
화학식 26



화학식 27

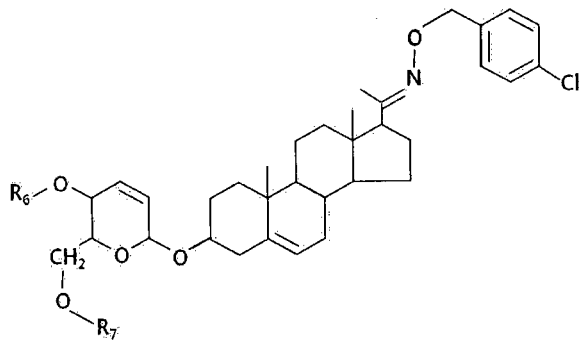


화학식 28

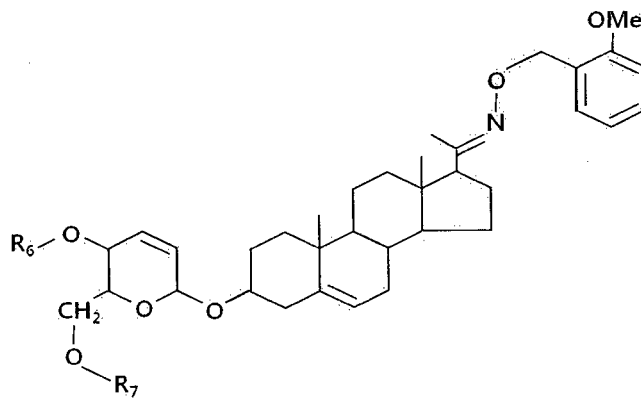


5

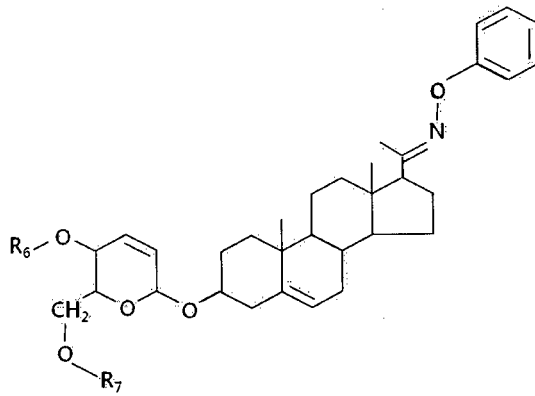
화학식 29



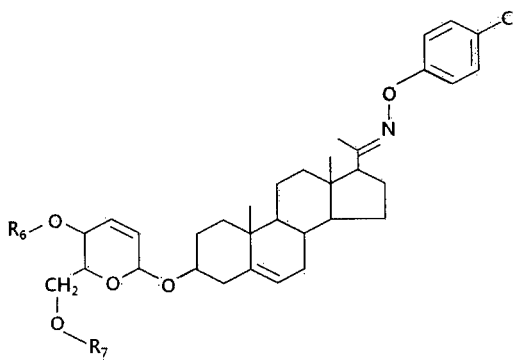
화학식 30



화학식 31

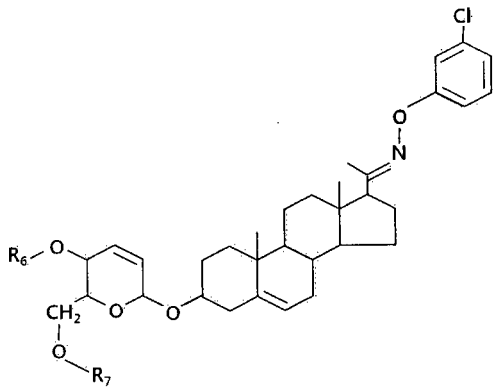


화학식 32

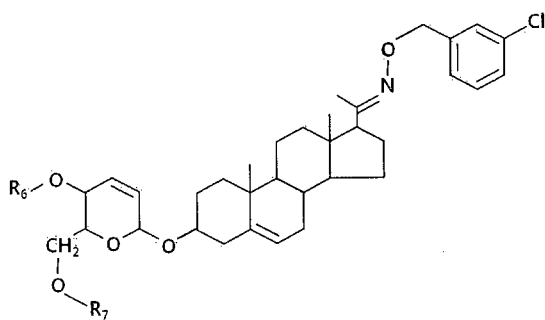


5

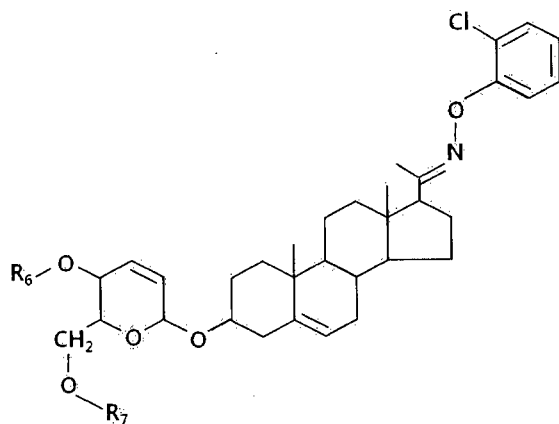
화학식 33



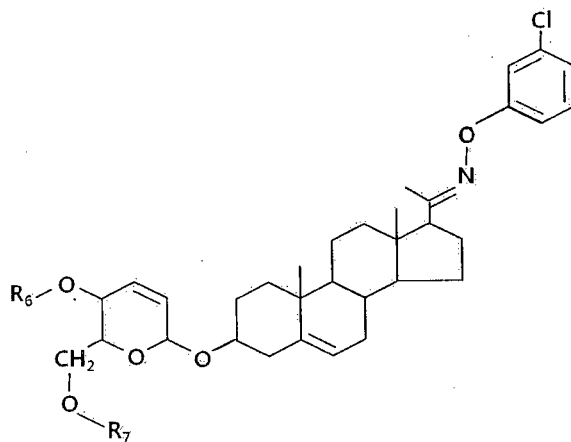
화학식 34



화학식 35



화학식 36

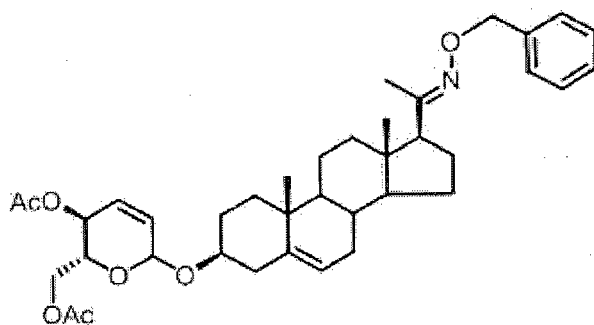


5

상기 화학식 3 내지 화학식 36에서, R₆ 및 R₇은 서로 독립적으로 수소 또는 C₁₋₁₀ 알킬이다.

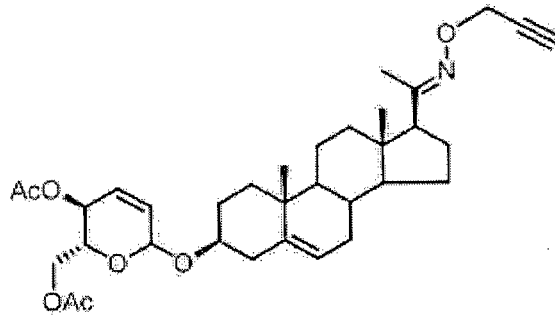
본 발명의 구체적인 일실시예에 따르면, 상기 화학식 3 내지 화학식 36의 화합물은 다음의 화학식 37 내지 화학식 70으로 표시된다:

화학식 37

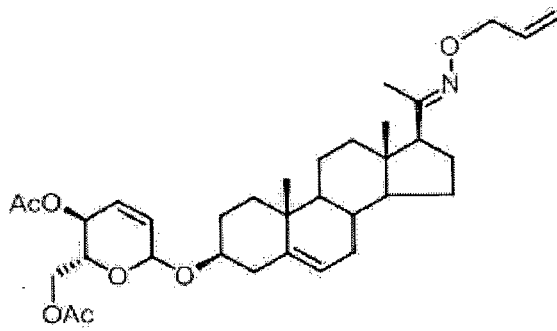


10

화학식 38

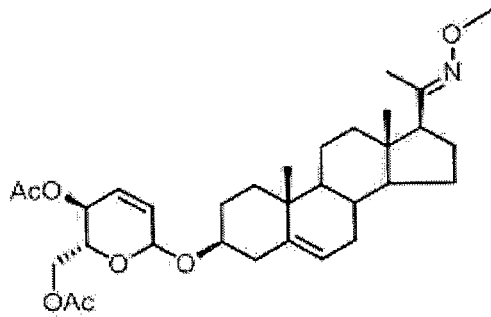


화학식 39

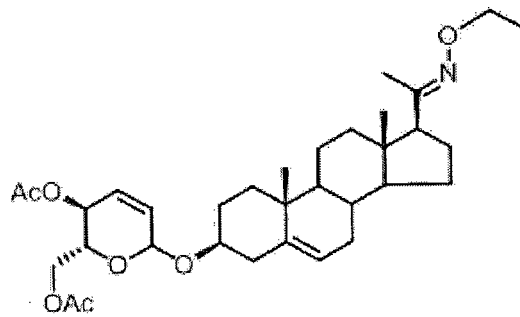


5

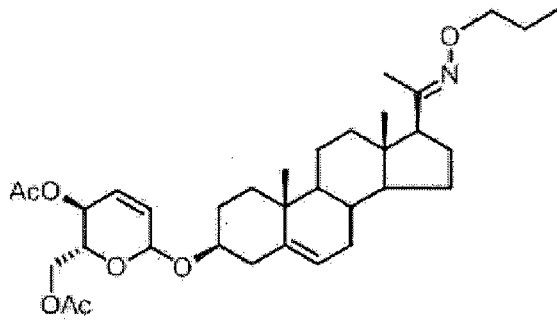
화학식 40



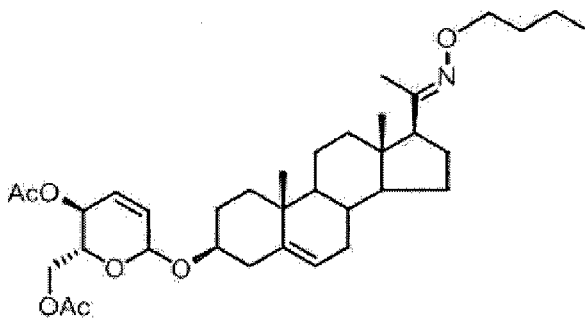
화학식 41



화학식 42

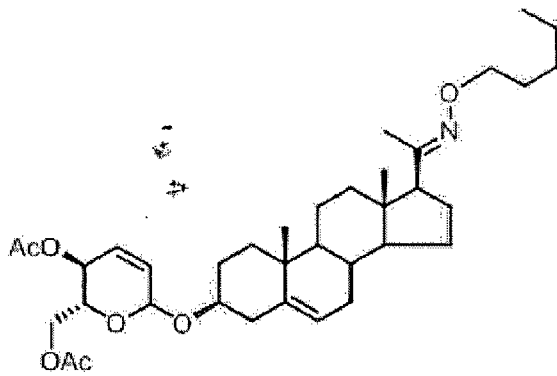


화학식 43

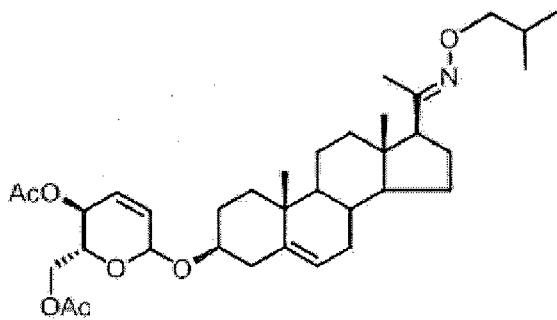


5

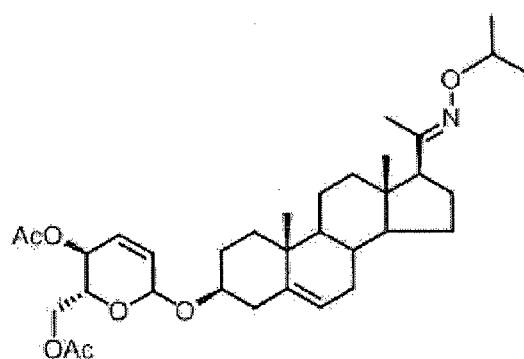
화학식 44



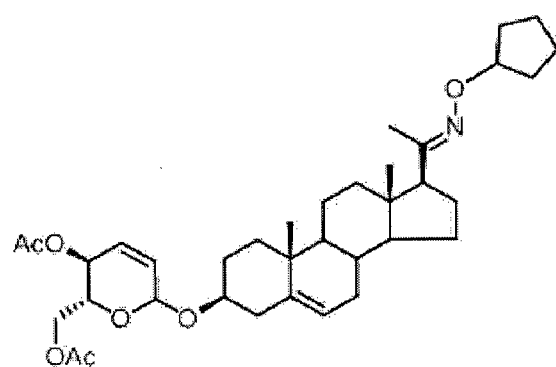
화학식 45



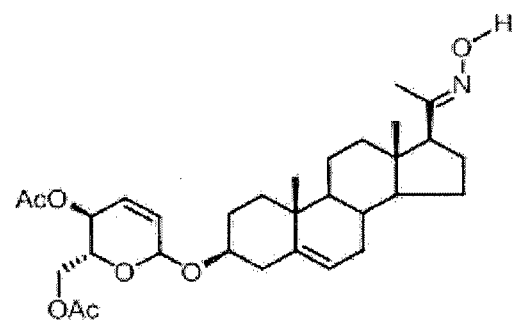
화학식 46



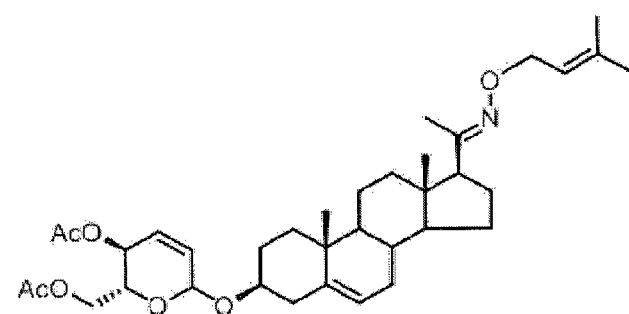
화학식 47



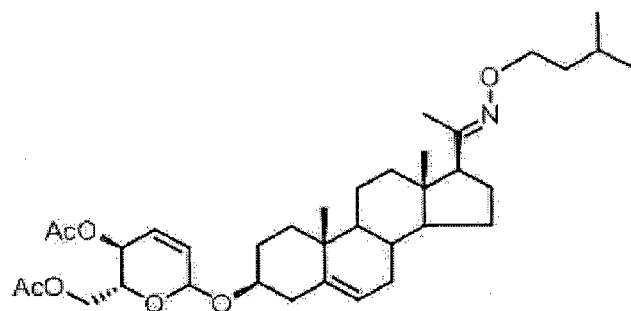
5 화학식 48



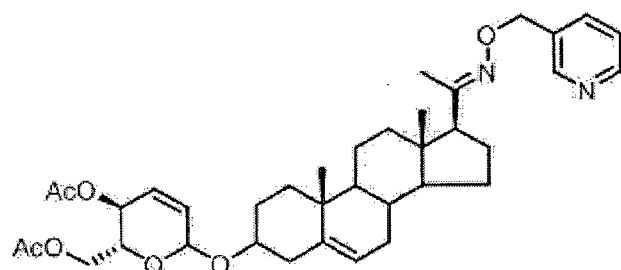
화학식 49



화학식 50

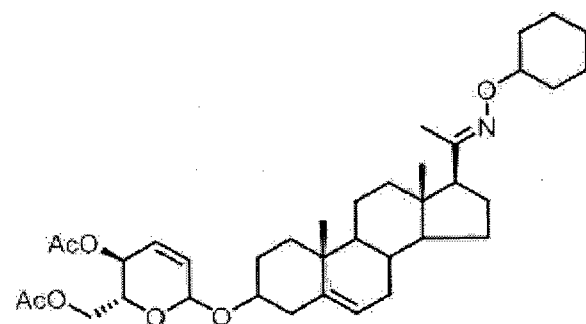


화학식 51

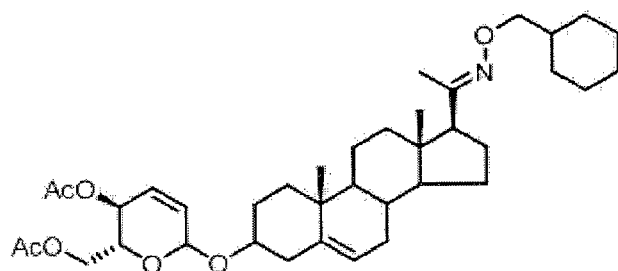


5

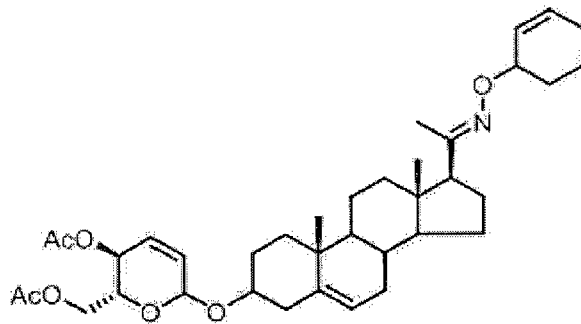
화학식 52



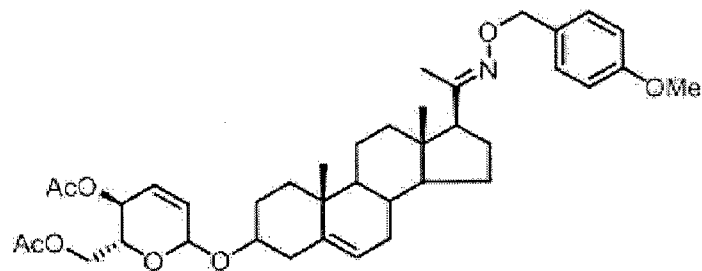
화학식 53



화학식 54

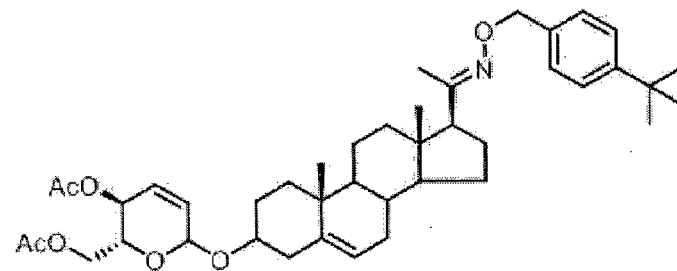


화학식 55

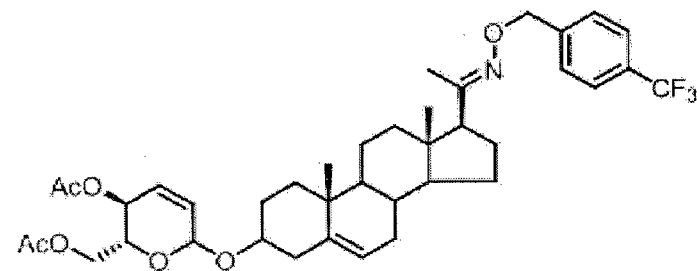


5

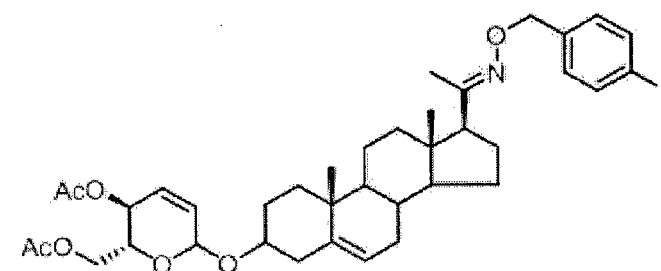
화학식 56



화학식 57

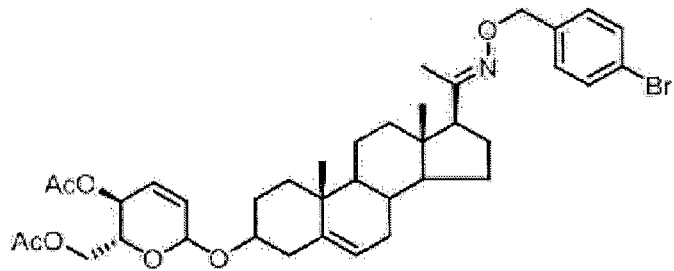


화학식 58

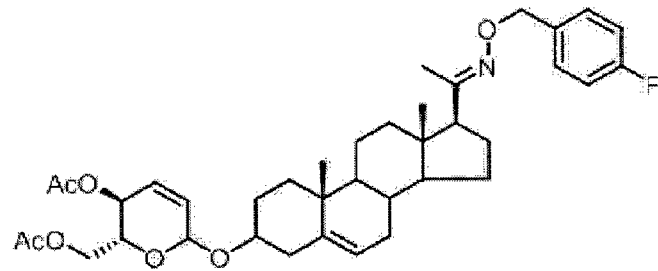


10

화학식 59

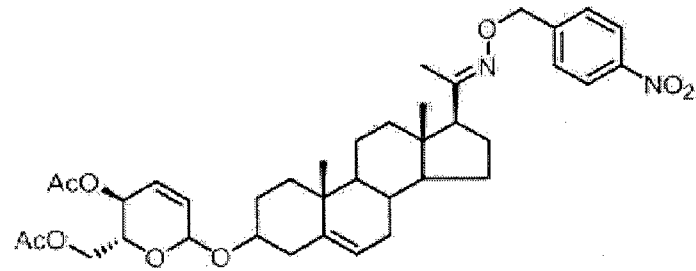


화학식 60

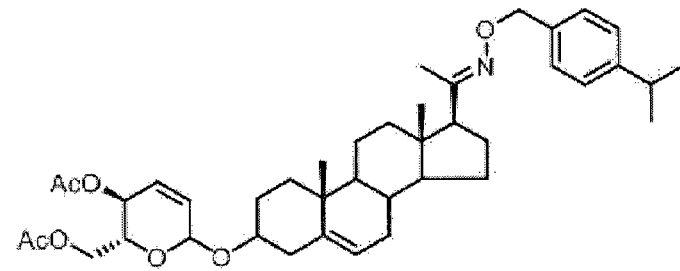


5

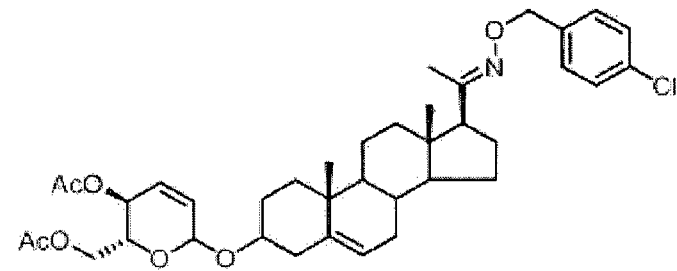
화학식 61



화학식 62

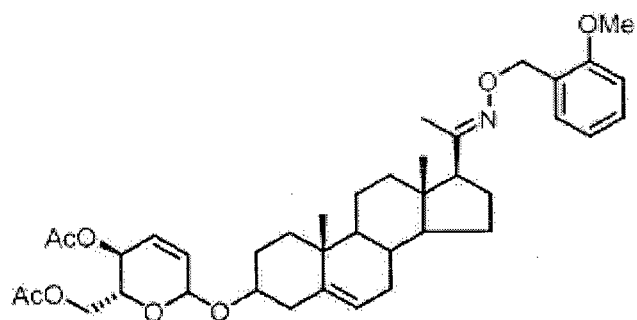


화학식 63

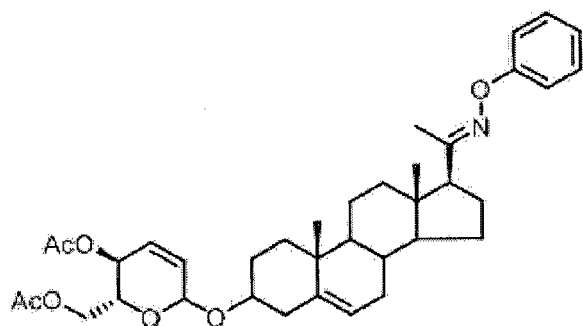


10

화학식 64

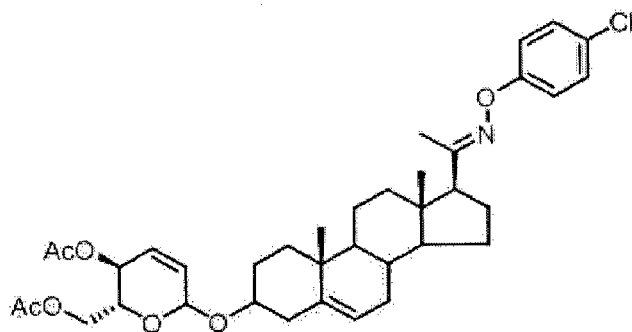


화학식 65

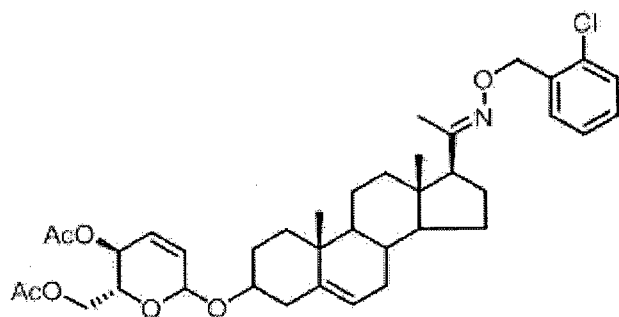


5

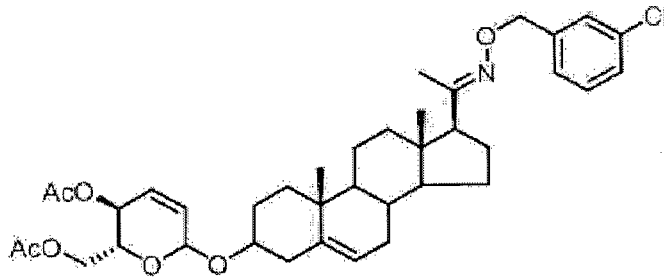
화학식 66



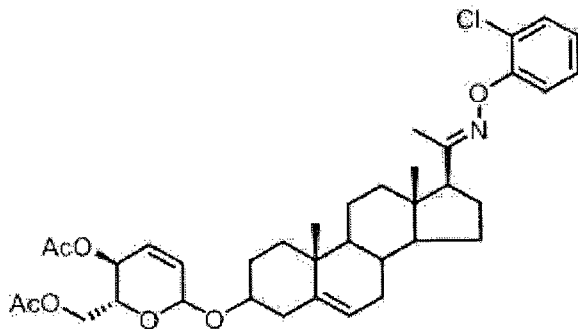
화학식 67



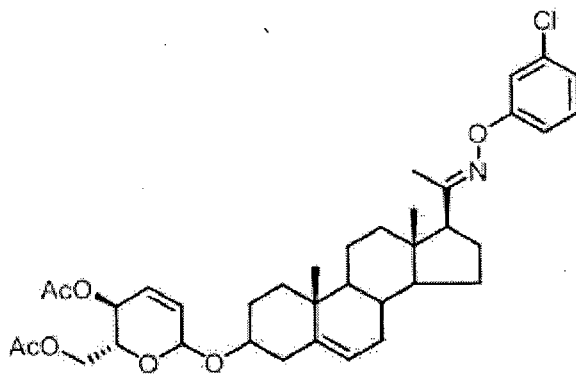
화학식 68



화학식 69



화학식 70



상기 화학식들에서 Ac는 아세틸기이다.

- 본 발명의 화합물들은 하나 또는 그 이상의 키랄 센터 및/또는 기하 이성질 센터를 가질 수 있으며, 이에 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 모든 입체이성질체, 즉, 광학이성질체, 부분입체이성질체 및 기하 이성질체를 포함한다. 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 용매화물 및 수화물을 포함한다.

- 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은, 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는, 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적 염은, 본 발명의

화합물을, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 술폰산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프릭산, 이소부탄산, 말론산, 숙신산, 프탈산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산과 반응시켜 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜, 암모니움 염, 나트륨 또는 칼륨 염 등의 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염 등의 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸) 메틸아민 등의 유기염기들의 염, 및 아르기닌, 리신 등의 아미노산 염을 형성함으로써 얻어질 수도 있다.

본 발명의 Rk1 유사체는 혈관누출을 예방하거나 치료하는 데 매우 유효하다. 본 발명의 Rk1 유사체가 예방 또는 치료할 수 있는 혈관누출 질환은 당뇨병, 염증, 망막증, 당뇨병성 망막증, 황반변성, 녹내장, 협착, 재협착, 동맥경화증, 아테롬성 동맥경화증, 뇌부종, 관절염, 관절병증(arthropathy), 포도막염, 염증성 장질환, 황반부종, 암, 고지혈증, 허혈성질환, 당뇨병성 족부궤양, 폐성고혈압, 급성 폐손상, 심근허혈, 심부전, 급성하지허혈, 심근경색, 뇌졸중, 허혈 또는 재관류 손상, VLS(vascular leakage syndrome), 부종, 이식거부, 화상, 급성 또는 성인 호흡곤란증후군(ARDS), 패혈증, 및 자가면역질환을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 조성물이 재협착 예방 또는 치료에 사용되는 경우, 본 발명의 조성물은 스텐트에 코팅되어 이용될 수 있다.

본 발명의 조성물이 암의 예방 또는 치료에 사용되는 경우, 본 발명의 조성물은 단독의 요법으로 이용될 수 있으나, 다른 통상적인 화학 요법 또는 방사 요법과 함께 이용될 수도 있으며, 이러한 병행 요법을 실시하는 경우에는 보다 효과적으로 암 치료를 할 수 있다. 본 발명의 조성물과 함께 이용될 수 있는 화학 요법제는 cisplatin, carboplatin, procarbazine, mechlorethamine, cyclophosphamide, ifosfamide, daunorubicin, doxorubicin, tamoxifen, taxol, 5-fluorouracil 및 methotrexate 등을 포함한다. 본 발명의 조성물과 함께 이용될 수 있는 방사 요법은 X-선 조사 및 γ -선 조사 등이다.

본 발명의 일구현예에 따르면, 상기 개체는 포유동물이다. 일특정예에서 상기 포유동물은 인간이다.

본 발명의 Rk1 유사체는 약제학적 조성물, 식품 조성물 또는 화장품 조성물로 제공될 수 있다.

- 5 본 발명의 조성물이 약제학적 조성물로 제조되는 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 10 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 15 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여 등으로 투여할 수 있다.

- 20 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 1일 투여량은 예컨대 0.001-1000 mg/kg이다.

- 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 25 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액, 시럽제 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 산제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 30 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물이 식품 조성물로 제공되는 경우, 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함하며, 예를 들어, 향미제 또는 천연 탄수화물을 추가 성분으로서 포함시킬 수 있다. 예를 들어, 천연 탄수화물은 모노사카라이드(예컨대, 글루코오스, 프럭토오스 등);

5 디사카라이드(예컨대, 말토스, 수크로오스 등); 올리고당; 폴리사카라이드(예컨대, 덱스트린, 시클로덱스트린 등); 및 당알코올(예컨대, 자일리톨, 소르비톨, 에리쓰리톨 등)을 포함한다. 향미제로서 천연 향미제(예컨대, 타우마틴, 스테비아 추출물 등) 및 합성 향미제(예컨대, 사카린, 아스파르탐 등)를 이용할 수 있다.

10 본 발명의 조성물이 화장료 조성물(특히, 기능성 화장료 조성물)로 제공되는 경우, 화장료 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함한다.

【발명의 효과】

본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

15 (a) 본 발명의 신규한 혈관누출 차단제는 혈관내피세포의 사멸을 억제하고, VEGF에 의해 유도된 액틴 스트레스 파이버의 형성을 억제하고 cortical actin ring의 구조를 증가시켜 혈관 누출을 억제한다.

(b) 본 발명의 혈관누출 차단제는 혈관누출에 의해 야기되는 다양한 질환을 예방 또는 치료할 수 있다.

20 (c) 본 발명의 혈관누출 차단제는 상업적으로 구입이 용이하고 합성적 접근이 우수한 물질로서 프로그네놀론을 모핵으로 이용하여 합성되기 때문에, 상업적 합성 용이성(feasibility)이 매우 우수하다.

【도면의 간단한 설명】

25 도 1a-1c 및 도 2a-2c는 혈청 결여-유도 세포사멸로부터 HREC(Human Retinal Endothelial Cell)를 보호하는 Rk1 유사체 합성화합물을 스크리닝한 결과이다. HREC (3×10^5 cells/well)를 20% 우태아혈청을 포함하는 EGM9 배지가 있는 24-웰 플레이트에 플레이팅 하였다. 다음 날, 세포를 $10 \mu\text{g/ml}$ 합성화합물이 포함되어 있는 배지로 옮겼다. 48시간 후 세포 생존도를 MTT 분석으로 결정하였다. 도 2는 세포형태를 관찰한 결과이다. con은 DMSO를 처리한 세포이다.

30

도 3은 Rk1 유사체인 Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019의 세포사멸 억제능력을 보여주는 결과이다. HREC(3×10^5 cells/well)를 20% 우태아혈청을 포함하는 EGM 배지가 있는 24-웰 플레이트에 플레이트팅 하였다. 다음날, 세포를 상기 Sac-1009, Sac-1104 또는 Sac-1019를 포함하는 혈청-결여 EGM 배지로 옮겼다. Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019는 각각 0, 0.1, 1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 첨가하였다. 48 시간 후, 세포의 생존 정도를 MTT 분석으로 측정하였다. 각 합성화합물은 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 가장 효과적인 세포사멸 억제능력을 보여주었다.

도 4 및 5는 Rk1 유사체인 Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019가 VEGF에 의해 유도되는 액틴 스트레스 파이버 형성을 억제함을 보여주는 결과이다. 컨플루언트 HREC를 20 ng/ml VEGF로 처리하기 전에 상기 화합물(10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)로 60분 동안 전처리하였다. 이어, 세포를 로다민팔로이딘으로 염색하였다.

【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

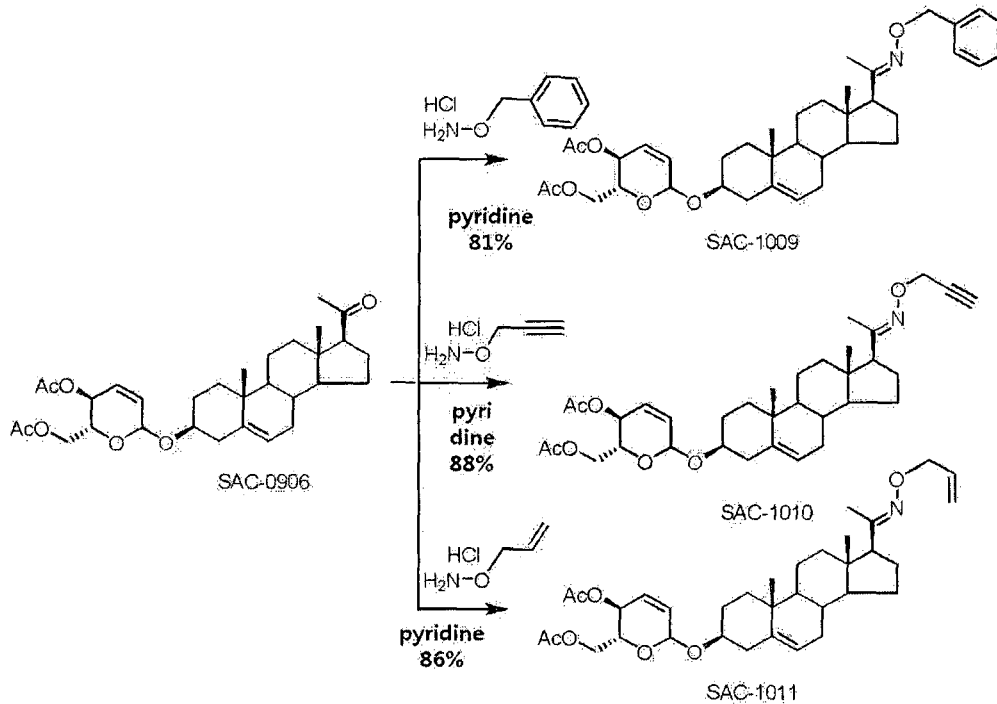
실시예

콜레스테롤의 3번 알코올에 다양한 pseudosugar bioisostere를 도입한 화합물의 분자 설계 및 합성을 수행하였다.

합성예 1: 옥심유도체의 합성 1

알코올 부분에 생동등체로서 생리활성에 중요한 영향을 미치는 환형 에테르 그룹인 트리-O-아세틸-D-글루칸기를 도입한 화합물의 사슬 위치에 옥심으로 연결된 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 피리디닐과 다양한 치환기가 도입된 벤질 또는, 페닐기를 도입한 화합물의 분자설계 및 합성을 수행하였다.

반응식 1



합성예 1-1: SAC-1009의 제조

프래그네놀론(TCI) 500 mg 을 테트라히드로푸란 13 ml에 녹인 뒤,
 5 아르곤 기류 하 0℃에서 트리-O-아세틸-D-글루칼(Aldrich) 215 mg 과
 보론트리플로리드·디에틸에테레이트(Aldrich) 0.2 ml을 가하고, 상온에서
 6 시간 교반하였다. 상기 반응액에 디에틸에테르 50 ml을 첨가하여 희석하고,
 탄산수소나트륨 수용액으로 세척하고 황산 나트륨으로 건조 및 여과하였다.
 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:10)의
 10 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 SAC-0906(250 mg,
 수율 60%)을 얻었다. 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를
 500 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml 에 녹인 뒤, 벤질브로마이드(Aldrich)
 0.4 ml를 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵타-7-엔(Aldrich) 0.5 ml
 를 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를
 15 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml를 넣고
 희석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후,
 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼
 크로마토그래피를 수행하고 건조시킨 후, 388 mg(수율 50%)의 흰 고체를

얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.11 ml를 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml를 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 5 171 mg(수율 70%)를 얻었다. 이 고체 21 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 59 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1009(57 mg, 수율 81%)을 얻었다: ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.30~7.17(m, 5H), 5.88~5.72 (m, 2H), 5.30~5.28 (m, 1H), 5.24~5.21 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.24~4.01 (m, 3H), 3.59~3.44 (m, 1H), 2.38~0.51 (m, 35H).

15

합성예 1-2: SAC-1010 의 제조

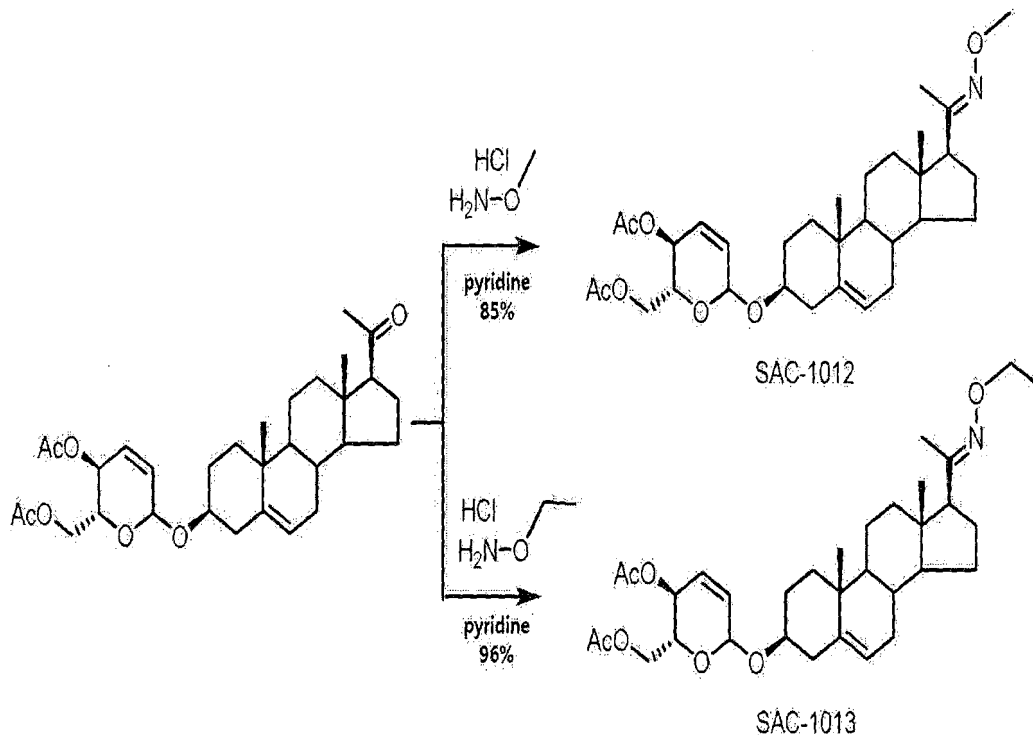
아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, 프로파질브로마이드(Aldrich) 501 mg 을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵타-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 20 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 희석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행한 뒤, 건조시켜 396 mg(수율 64%)의 흰고체를 25 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.17 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 230 mg(수율 100%)를 얻었다. 이 고체 13 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-30 0906 55 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 2 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N

염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1010(53 mg, 수율 88%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.92-5.76 (m, 2H), 5.34-5.33 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.61 (d, J=2.4Hz, 2H), 4.25-4.05 (m, 3H), 3.68-3.41 (m, 1H), 2.42-0.62 (m, 36H).

합성예 1-3: SAC-1011의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml 에 녹인 뒤, 알릴아이오다이드(Aldrich) 0.3 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵타-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 상온에서 1 시간 20 분 교반한 뒤, 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 회석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 498 mg(수율 80%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0°C에서 메틸히드라진(TCI) 0.11 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0°C로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 236 mg(수율 88%)를 얻었다. 이 고체 16 mg 을 털어내어 위에서 얻은 SAC-0906 66 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80°C에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1011(63 mg, 수율 86%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6.02-5.89(m, 1H), 5.86-5.76 (m, 2H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.28-5.19 (m, 2H), 5.15-5.11 (m, 2H), 4.52-4.50 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.42-0.60 (m, 35H).

반응식 2

합성예 1-4: SAC-1012의 제조

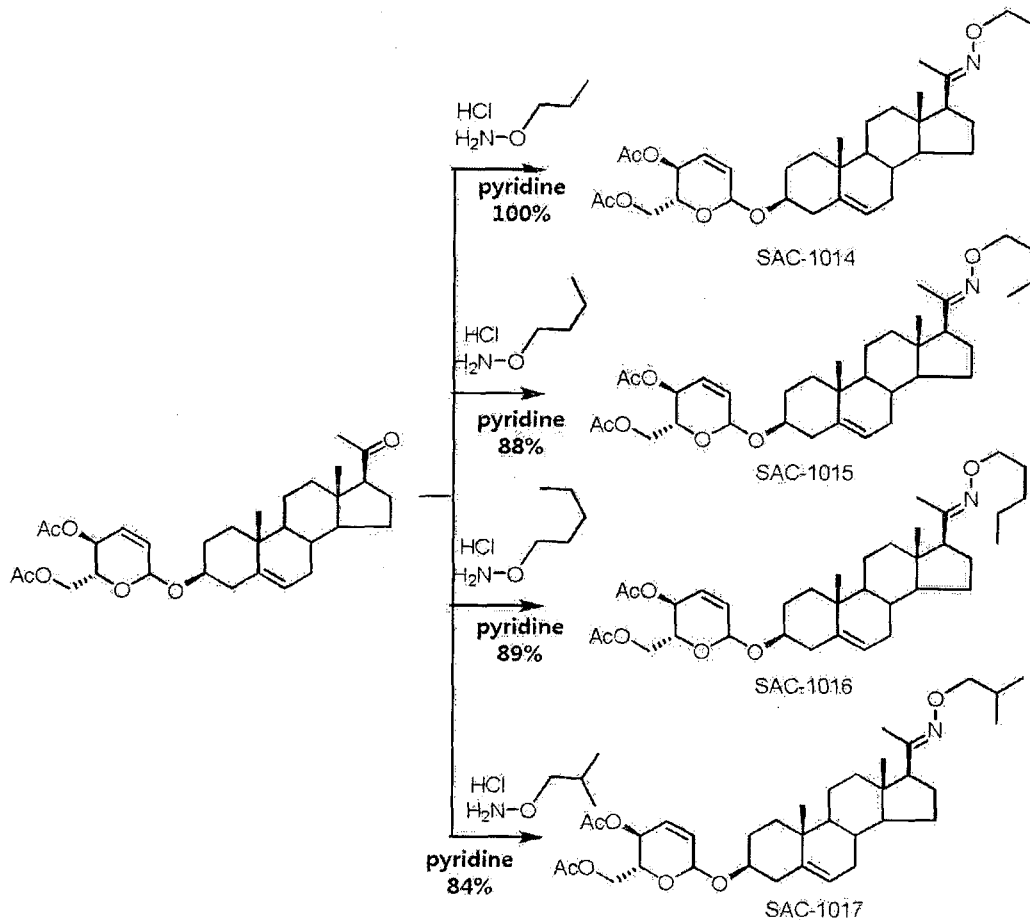
- 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을
- 5 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, 아이오딘화메탄(Aldrich) 0.2 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵트-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 희석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후,
- 10 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 407 mg(수율 75%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.11 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은
- 15 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 173 mg(수율 90%)을 얻었다. 이 고체 10 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 54 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기

반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해
 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를
 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그
 래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1012 (48 mg, 수율 85%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$
 5 (300MHz, CDCl_3) δ 5.91-5.76 (m, 2H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H),
 5.15 (m, 1H), 4.24-4.07 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.42-
 0.60 (m, 35H).

합성예 1-5: SAC-1013 의 제조

10 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을
 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, 아이오딘화에탄(Aldrich) 0.27 ml을
 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히
 가했다. 60°C에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N
 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 희석한
 15 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후,
 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼
 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 518 mg(수율
 88%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0°C에서
 메틸히드라진(TCI) 0.11 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서
 20 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0°C로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은
 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은
 뒤, 건조시켜 263 mg(수율 100%)를 얻었다. 이 고체 10 mg 을 덜어내어
 위에서 얻은 SAC-0906 44 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에
 녹이고, 80°C에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기
 25 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해
 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를
 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토
 그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1013(46 mg, 수율 96%)을 얻었다: $^1\text{H-}$
 NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5.91-5.76 (m, 2H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H),
 30 5.14 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 3H), 4.04 (q, J=20.9Hz, 2H), 3.64-3.48(m, 1H),
 2.42-0.60(m, 38H).

반응식 3



합성예 1-6: SAC-1014 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을
 5 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, 1-아이오딘화프로판(Aldrich) 0.33
 ml를 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵트-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을
 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N
 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 희석한
 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후,
 10 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼
 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 459 mg(수율
 73%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서
 메틸히드라진(TCI) 0.11 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서
 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃ 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에

4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 125 mg(수율 51%)를 얻었다. 이 고체 12 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 48 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에
 5 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1014 (54 mg, 수율 100%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.91-5.76(m, 2H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.28-
 10 5.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 1H), 2.42-0.60 (m, 40H).

합성예 1-7: SAC-1015 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을
 15 디메틸포름아마이드 5 ml 에 녹인 뒤, 1-아이오딘화부탄(Aldrich) 0.38 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵트-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 희석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후,
 20 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 635 mg(수율 95%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.12 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은
 25 여액에 4 M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 257 mg(수율 100%)를 얻었다. 이 고체 13 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 44 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해
 30 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토

그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1015 (44 mg, 수율 88%)을 얻었다: ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5.91-5.76(m, 2H), 5.34-5.33 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 3H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 1H), 2.42-0.60 (m, 42H).

5

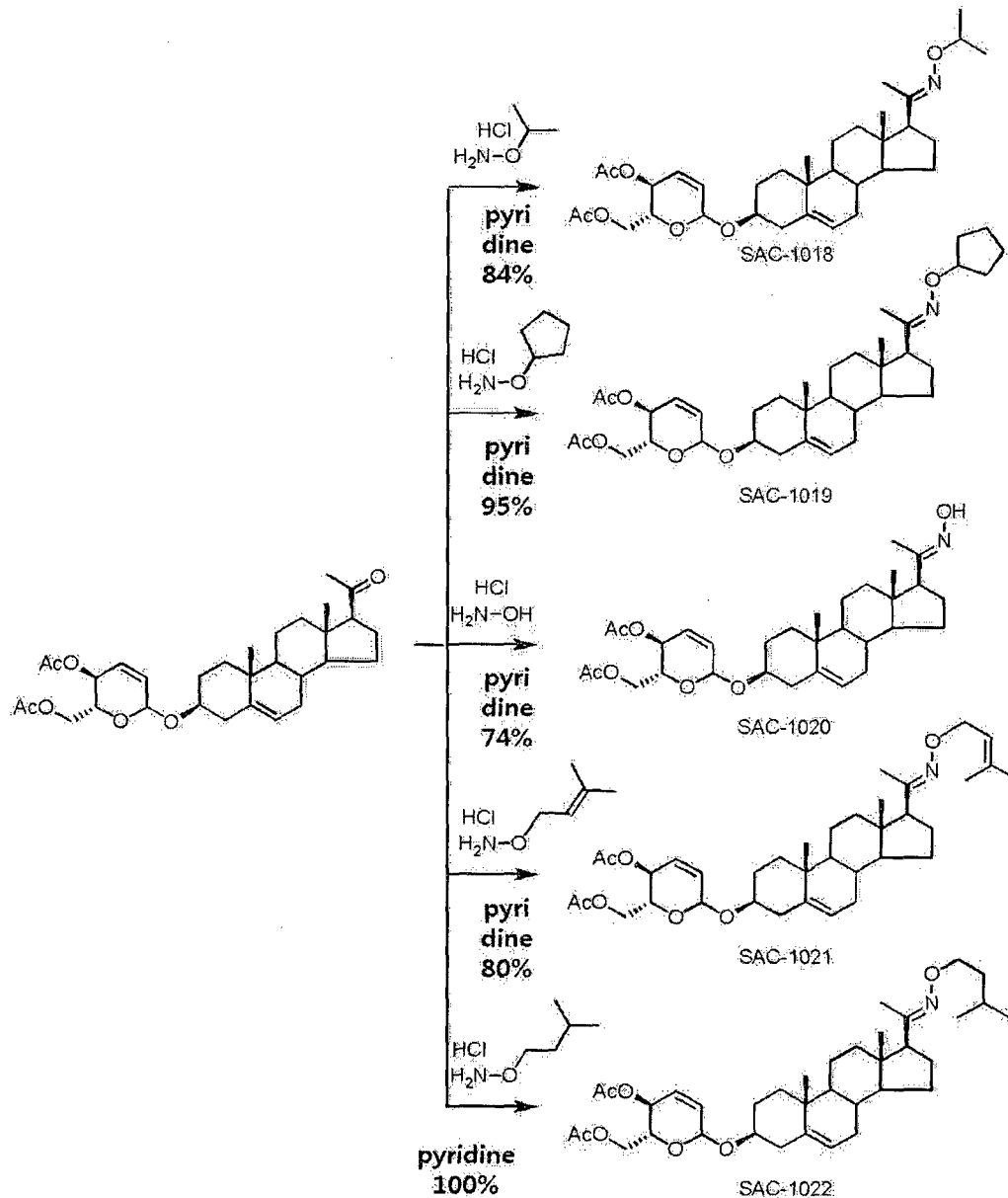
합성예 1-8: SAC-1016 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml 에 녹인 뒤, 1-아이오딘화펜탄(Aldrich) 0.44 ml 을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.5 ml 을 천천히 가했다. 60°C에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml 을 넣고 희석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 707 mg(수율 99%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml 에 녹이고 0°C에서 메틸히드라진(TCI) 0.15 ml 을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0°C로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml 을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 414 mg(수율 98%)를 얻었다. 이 고체 16 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 51 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml 에 녹이고, 80°C에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml 로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1016 (53 mg, 수율 89%)을 얻었다: ^1H -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 5.91-5.76(m, 2H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.27-5.24 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 3H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 1H), 2.41-0.60 (m, 44H).

합성예 1-9: SAC-1017의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml 에 녹인 뒤, 1-아이오도-2-메틸프로판(Aldrich) 0.39 ml 을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵트-7-엔(Aldrich) 0.5 ml 을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml 을 넣고 희석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 529 mg(수율 79%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml 에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.1 ml 을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M -염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml 을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 303 mg(수율 99%)를 얻었다. 이 고체 12 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 43 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml 에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml 로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1017 (40 mg, 수율 84%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 5.91-5.76(m, 2H), 5.34-5.33 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 3H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 1H), 2.42-0.60 (m, 42H).

반응식 4

합성예 1-10: SAC-1018의 제조

- 5 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml 에 녹인 뒤, 이소프로필아이오다이드(Aldrich) 0.33 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고

회석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 578 mg(수율 92%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.12 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 19 mg(수율 6%)를 얻었다. 이 고체 9 mg을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 34 mg과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1018 (32 mg, 수율 84%)을 얻었다: ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.77 (m, 2H), 5.35-5.33 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.31-4.10 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.42-0.61 (m, 41H).

합성 예 1-11: SAC-1019의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg을 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, 씨클로펜틸아이오아이드(Aldrich) 0.39 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 회석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 708 mg(수율 100%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.15 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 420 mg(수율 99%)를 얻었다. 이 고체 11 mg을 덜어내어

위에서 얻은 SAC-0906 37 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1019 (40 mg, 수율 95%)을 얻었다: ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.76(m, 2H), 5.34-5.33 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 1H), 2.42-0.60 (m, 43H).

합성 예 1-12: SAC-1020 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.1 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃ 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4 M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 127 mg(수율 60%)를 얻었다. 이 고체 7 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 43 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1020(43 mg, 수율 74%)을 얻었다: ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.76(m, 2H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 3H), 3.59-3.48 (m, 1H), 2.42-0.61 (m, 36H).

합성 예 1-13: SAC-1021 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml 에 녹인 뒤, 3,3-디메틸알릴브로마이드(Aldrich) 0.4 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵트-7-엔(Aldrich) 0.5

5 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를
 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고
 회석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후,
 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼
 10 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 615 mg(수율
 87%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서
 메틸히드라진(TCI) 0.13 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서
 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은
 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은
 15 뒤, 건조시켜 354 mg(수율 97%)를 얻었다. 이 고체 17 mg 을 털어내어
 위에서 얻은 SAC-0906 53 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에
 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기
 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해
 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를
 15 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토
 그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1021(49 mg, 수율 80%)을 얻었다: ¹H-
 NMR(300MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.76(m, 2H), 5.40-5.32 (m, 2H), 5.28-5.25 (m, 1H),
 5.14 (m, 1H), 4.50 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.24-4.10 (m, 3H), 3.59-3.48 (m, 1H),
 2.42-0.60 (m, 41H).

20

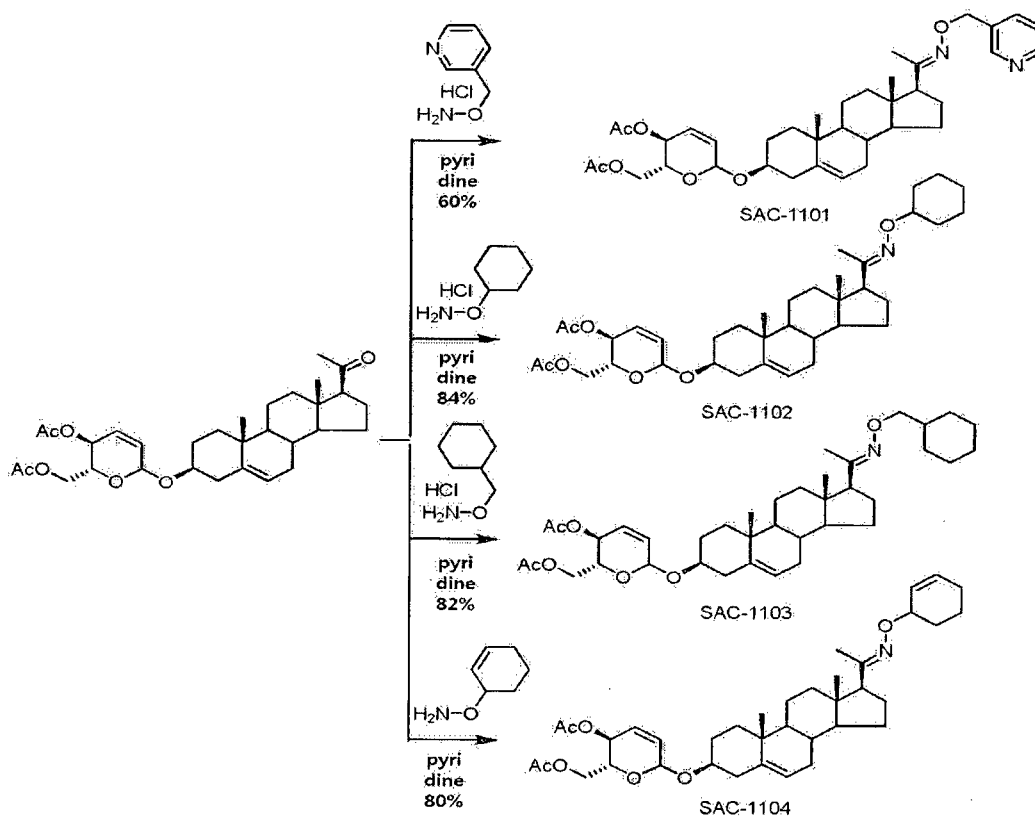
합성 예 1-14: SAC-1022 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을
 디메틸포름아마이드 5 ml 에 녹인 뒤, 1-아이오도-3-메틸부탄(Aldrich)
 0.42 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵텐-7-엔(Aldrich) 0.5
 25 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를
 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고
 회석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후,
 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼
 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 692 mg(수율
 30 94%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서
 메틸히드라진(TCI) 0.14 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서

2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은
 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은
 뒤, 건조시켜 363 mg(수율 90%)를 얻었다. 이 고체 13 mg 을 덜어내어
 위에서 얻은 SAC-0906 41 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에
 5 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기
 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해
 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를
 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토
 그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1022(48 mg, 수율 100%)을 얻었다: ¹H-
 10 NMR(300MHz,CDCl₃) δ 5.91-5.76 (m,2H), 5.34-5.32 (m,1H), 5.28-5.25 (m,1H),
 5.14 (m,1H), 4.28-4.12 (m,3H), 4.02 (t,J=13.5Hz,2H), 3.59-3.48 (m,1H),
 2.42-0.60 (m,44H).

합성 예 2: 환형 옥심유도체의 합성 2

반응식 5



합성 예 2-1: SAC-1101의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich) 341 mg과 3-피리딘메탄올(Aldrich) 0.2 ml, 트리페닐포스핀(Aldrich) 548 mg을 클로로포름 7 ml에 녹인 뒤, 0℃에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 상온에서 1시간 교반한 뒤, 용매를 감압 농축하였다. 이에 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 희석한 뒤, 2 N 염산용액을 가해 추출하였다. 이 수층을 모아 탄산나트륨으로 중화시켜 에틸아세테이트로 추출하여 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압농축한 후, 잔사를 벤젠/에틸아세테이트(1:1)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화합물 300 mg(수율 56%)를 얻었다(*Organic Preparations and Procedures int.*, 26(1):111-127(1994)). 이 화합물을 건조시킨 후, 에탄올 3 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.12 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 103 mg(수율 54%)의 흰색고체를 얻었다. 이를 위에서 얻은 SAC-0906 59 mg과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1101(195 mg, 수율 60%)을 얻었다: ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.54 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.32 (dd, J=12.6Hz, 1H), 5.90-5.80 (m, 2H), 5.36 (m, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.27-4.10 (m, 3H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.40-0.54 (m, 35H).

합성 예 2-2: SAC-1102의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg을 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, 3-브로모씨클로헥센(Aldrich) 0.43 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵타-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을

천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 회석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 745 mg(수율 100%)를 얻었다. 이 중 120 mg 을 메탄올 3 ml와 에틸아세테이트 0.5 ml에 녹이고 팔라듐 10%-카본 10 mg(Aldrich)를 가해주었다. 이 반응액에 수소가스를 주입하며 2 시간 교반시킨 뒤, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 고체를 거르고 남은 건조시켜 95 mg(수율 78%)를 얻었다. 이 중 92 mg 을 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.036 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 30 mg(수율 53%)를 얻었다. 이 고체 19 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토 그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1102(58 mg, 수율 98%)을 얻었다: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 5.89-5.79 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 3H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.41-0.61 (m, 45H).

25 합성 예 2-3: SAC-1103 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, (브로모메틸)씨클로헥산(Aldrich) 0.47 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 회석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후,

잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 787 mg(수율 99%)를 얻었다. 이 중 400 mg 을 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.14 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 240 mg(수율 94%)를 얻었다. 이 고체 21 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1103(50 mg, 수율 82%)을 얻었다: ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 5.87-5.78 (m, 2H), 5.35-5.34 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 3H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.41-0.61 (m, 46H).

합성 예 2-4: SAC-1104의 제조

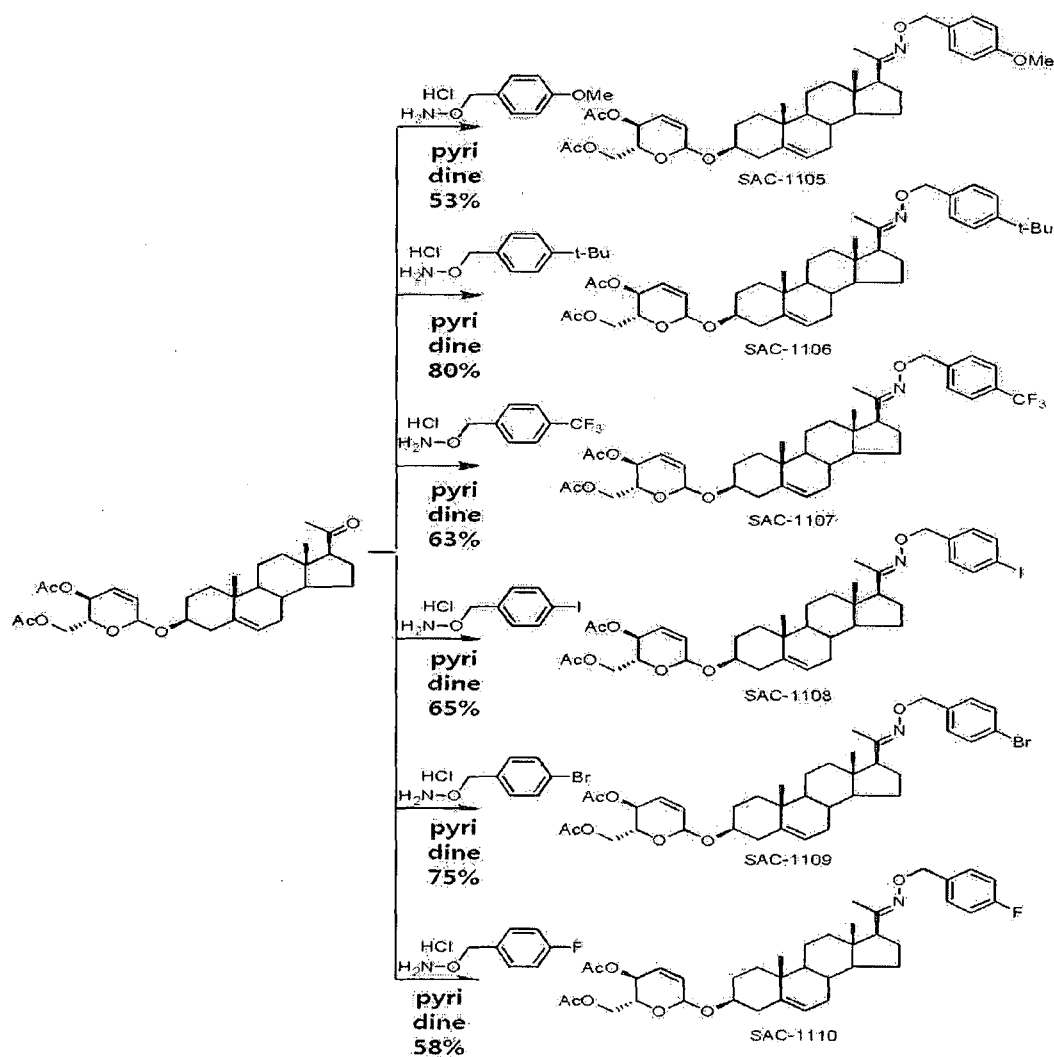
아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, 3-브로모씨클로헥센(Aldrich) 0.43 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 희석한 뒤, 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 745 mg(수율 100%)를 얻었다. 이 중 294 mg 을 디클로로메탄 4 ml에 녹이고 0℃에서 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.12 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 151 mg(수율 83%)를 얻었다. 이 고체

19 mg 을 떨어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다.

- 5 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1104(59 mg, 수율 100%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.90–5.79 (m, 4H), 5.35–5.34 (m, 1H), 5.29–5.26 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.24–4.11 (m, 3H), 3.58–3.50 (m, 1H), 2.42–0.62 (m, 41H).

10

반응식 6



합성예 2-5: SAC-1105의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 489 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, 4-메톡시벤질클로라이드(Aldrich) 0.45 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 회석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 디클로로메탄 5 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.5 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 550 mg(수율 31%)를 얻었다. 이 고체 55 mg 을 털어내어 위에서 얻은 SAC-0906 151 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 3 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1105(101 mg, 수율 53%)을 얻었다: ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.86-6.83 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.88-5.78 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.24-4.11 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 2.36-0.57 (m, 35H).

합성예 2-6: SAC-1106의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 326 mg 을 디메틸포름아마이드 5 ml에 녹인 뒤, 4-(t-부틸)벤질브로마이드(Aldrich) 0.4 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.33 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 회석한 뒤, 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼

크로마토그래피를 수행하였다. 이 화합물을 건조시킨 후, 854 mg(수율 62%)를 얻었다. 이를 디클로로메탄 8 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.2 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 536 mg(수율 90%)를 얻었다. 이 고체 49 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 100 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 3 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산 (1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1106(103 mg, 수율 79%)을 얻었다: ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.87-5.78 (m, 2H), 5.35-5.34 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.24-4.14 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.41-0.57 (m, 44H).

합성 예 2-7: SAC-1107의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈아미드(Aldrich) 463 mg 과 4-(트리플루오로메틸)벤질알코올(Aldrich) 0.4 ml, 트리페닐포스핀(Aldrich) 745 mg 을 테트라히드로푸란 8 ml에 녹인 뒤, 0℃에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트(Aldrich) 0.67 ml을 천천히 가했다. 상온에서 1 시간 교반한 뒤, 용매를 감압 농축하였다. 이에 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 희석한 뒤, 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 헥산/에틸아세테이트(5:1)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 얻은 화합물을 건조시킨 후, 디클로로메탄 8 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.16 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 165 mg(수율 26%)의 흰색고체를 얻었다. 이를 52 mg 취하여 위에서 얻은 SAC-0906 100 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 3 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안

교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물

5 SAC-1107(100 mg, 수율 63%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.89-5.79 (m, 2H), 5.36-5.34 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.27-4.13 (m, 3H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.40-0.56 (m, 35H).

10 합성 예 2-8: SAC-1108의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich) 348 mg 과 4-아이오도벤질알코올(Aldrich) 500 mg, 트리페닐포스핀(Aldrich) 560 mg 을 테트라히드로푸란 7 ml 에 녹인 뒤, 0℃에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 상온에서 1 시간

15 교반한 뒤, 용매를 감압 농축하였다. 이에 에틸아세테이트 20 ml을 넣고 희석한 뒤, 2 N 염산수용액을 첨가해 생긴 고체를 제거하였다. 이 여액을 다시 감압 농축해 헥산 10 ml와 디에틸에테르 10 ml에 녹여 다시 고체(700 mg, 수율 87%)를 얻었다. 이 화합물을 건조시킨 후, 디클로로메탄 8 ml에 녹이고 0℃에서 메틸히드라진(TCI) 0.2 ml을 천천히 가해주었다. 이

20 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 465 mg(수율 88%)의 흰색고체를 얻었다. 이를 65 mg 취하여 위에서 얻은 SAC-0906 100 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 3 ml에 녹이고, 80℃에서 4 시간동안

25 교반하였다. 온도를 상온으로 낮춘 뒤, 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물

30 SAC-1108(94 mg, 수율 65%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.87-5.78 (m, 2H), 5.35-5.33

(m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.42-0.56 (m, 35H).

합성 예 2-9: SAC-1109의 제조

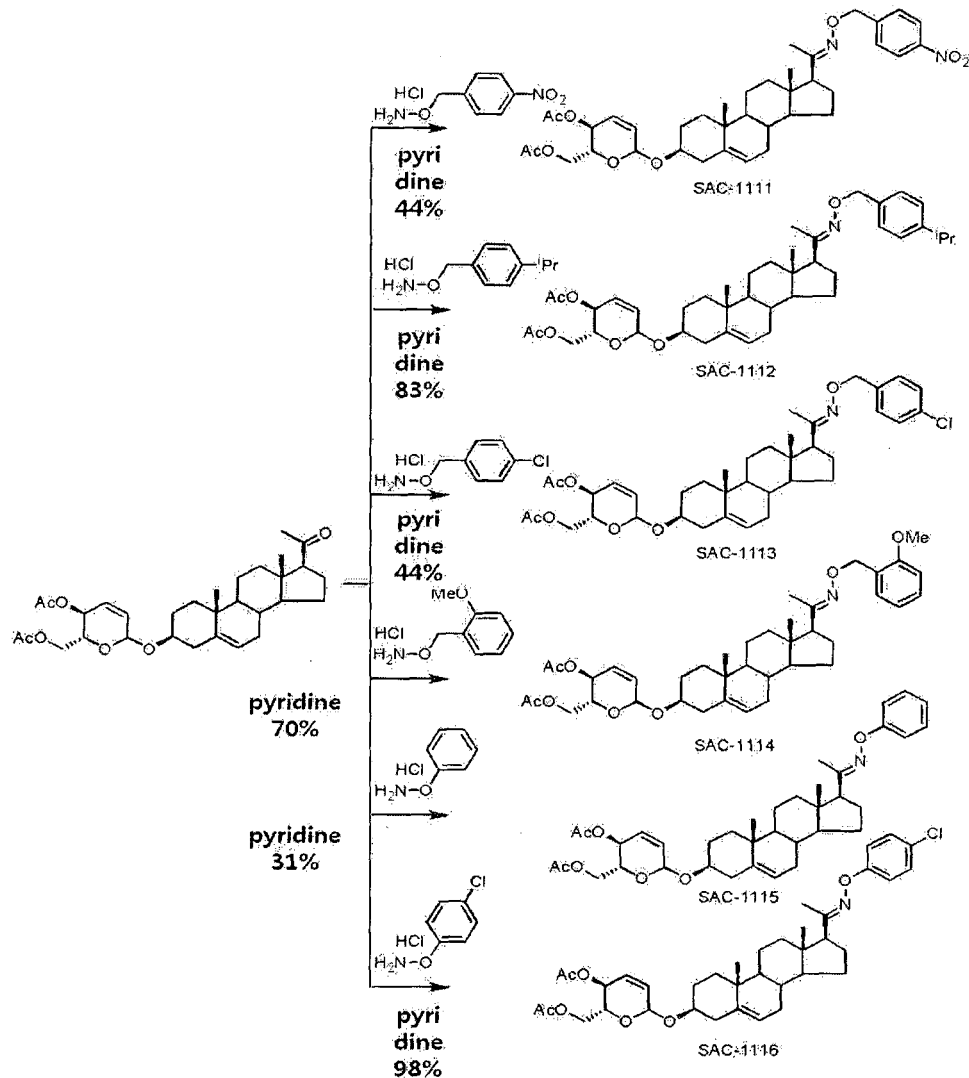
- 5 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 595.4 mg 을 디메틸포름아마이드 6 ml에 녹인 뒤, 4-브로모벤질브로마이드(Aldrich) 1003.5 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.6 ml을 천천히 가했다. 60℃에서 2 시간 교반한 뒤, 다시 상온으로 온도를 낮춰 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트로 여과하였다.
- 10 이 고체를 다시 에탄올에 녹여 재결정시킨 뒤 여과하고, 건조시켜 932 mg(수율 77%)의 흰고체를 얻었다. 이 중 500 mg 을 디클로로메탄 10 ml에 녹이고 0℃에서 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.07 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤,
- 15 탄산나트륨수용액을 가해 디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 이 용액에 4 M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 3 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 241 mg(수율 67%)를 얻었다. 이 고체 27 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 2 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해
- 20 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1109(50 mg, 수율 75%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.40 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.88-5.77 (m, 2H), 5.35-5.33 (m, 1H), 5.29-
- 25 5.26 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.58-3.49 (m, 1H), 2.41-0.55 (m, 35H).

합성 예 2-10: SAC-1110의 제조

- 30 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 595 mg 을 디메틸포름아마이드 6 ml에 녹인 뒤, 4-플루오로벤질브로마이드(Aldrich) 0.5 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.6

ml을 천천히 가했다. 상온에서 1 시간 교반한 뒤, 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트로 여과하였다. 이 고체를 다시 에탄올에 녹여 재결정시킨 뒤 여과하고, 건조시켜 785 mg(수율 79%)의 흰고체를 얻었다. 이 중 600 mg 을 디클로로메탄 10 ml에 녹이고 0℃에서
 5 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.1 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 탄산나트륨수용액을 가해 디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 이 용액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 3 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 392 mg(수율
 10 100%)를 얻었다. 이 고체 20 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 2 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합
 15 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1110(36 mg, 수율 58%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 5.87-5.78 (m, 2H), 5.35-5.33 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.24-4.14 (m, 3H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.42-0.55 (m, 35H).

반응식 7

합성 예 2-11: SAC-1111 의 제조

- 5 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 686 mg 을 디메틸포름아마이드 10 ml에 녹인 뒤, 4-나이트로벤질브로마이드(Aldrich) 1 g 을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵트-7-엔(Aldrich) 0.7 ml을 천천히 가했다. 상온에서 1 시간 교반한 뒤, 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트로 여과하였다. 이 고체를 다시 에탄올에 녹여
- 10 재결정시킨 뒤 여과하고, 건조시켜 1.19 g(수율 87%)의 흰고체를 얻었다. 이 중 500 mg 을 아세토니트릴 15 ml에 녹이고 0℃에서

히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.06 ml을 천천히 가해주었다. 이
 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴
 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 탄산나트륨수용액을 가해
 디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 이 용액에 4M-염산 다이옥산용액
 5 (Aldrich) 3 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 139 mg(수율
 41%)를 얻었다. 이 고체 23 mg 을 털어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과
 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 2 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안
 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고
 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다.
 10 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합
 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-
 1111(28 mg, 수율 44%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.17
 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.90-5.78 (m, 2H), 5.34-5.33
 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.15 (m, 3H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.58-3.50
 15 (m, 1H), 2.41-0.54 (m, 35H).

합성 예 2-12: SAC-1112의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich) 500 mg 과 4-
 이소프로필벤질알코올(TCI) 0.47 ml, 트리페닐포스핀(Aldrich) 804 mg 을
 20 테트라히드로퓨란 12 ml 에 녹인 뒤, 0℃에서 디이소프로필
 아조디카르복실레이트(Aldrich) 0.72 ml을 천천히 가했다. 상온에서 1 시간
 교반한 뒤, 용매를 감압 농축하였다. 이에 에틸아세테이트 20 ml을 넣고
 희석한 뒤, 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후,
 잔사를 헥산/에틸아세테이트(5:1)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마
 25 토그래피를 수행하고 건조시켜 855 mg(수율 94%)를 얻었다. 이 화합물 600
 mg 을 디클로로메탄 12 ml에 녹이고 0℃에서 히드라진·하이드레이트
 (Aldrich) 0.09 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간
 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액에 4M-
 염산 다이옥산용액(Aldrich) 1 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤,
 30 건조시켜 346 mg(수율 85%)의 흰색고체를 얻었다. 이를 23 mg 취하여
 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 2 ml에

녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을
가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및
여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의
혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-
5 1112(53 mg, 수율 83%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.27
(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 5.87-5.79 (m, 2H), 5.35-5.34
(m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.24-4.14 (m, 3H),
3.58-3.51 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.42-0.57 (m, 41H).

10 합성 예 2-13: SAC-1113 의 제조

4-클로로벤질알데하이드(Aldrich) 500 mg 을 메탄올 15 ml에 녹이고
0°C에서 나트륨보로하이드라이드(Aldrich) 161.5 mg 을 천천히 넣어주었다.
상온에서 1 시간 교반한 뒤, 염화암모늄 수용액과 1 N 염산수용액으로
산성화시켜 디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 여액을 감압 농축한 후,
15 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼
크로마토그래피를 수행하여 442 mg (수율 87%)을 얻었다. 이 화합물 435
mg 을 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich) 498 mg, 트리페닐
포스핀(Aldrich) 800 mg 과 함께 테트라히드로퓨란 12 ml에 녹인 뒤, 0°C
에서 디이소프로필 아조디카르복실레이트(Aldrich) 0.72 mg 을 천천히
20 가했다. 상온에서 1 시간 교반한 뒤, 용매를 감압 농축하였다. 이에
에틸아세테이트 20 ml를 넣고 회석한 뒤, 황산마그네슘으로 건조 및
여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 헥산/에틸아세테이트(5:1)의
혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하고 건조시켜 490
mg(수율 56%)를 얻었다. 이 중 478 mg 을 디클로로메탄 10.5 ml에 녹이고
25 0°C에서 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.078 ml을 천천히 가해주었다.
이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0°C로 온도를 낮춰 생긴
고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 탄산나트륨수용액을 가해
디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 이 용액에 4M-염산 다이옥산
용액(Aldrich) 3 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 193
30 mg(수율 60%)를 얻었다. 이 고체 22 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906
50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 2 ml에 녹이고, 상온에서

14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-
 5 1113(57 mg, 수율 90%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.23 (m, 4H), 5.85-5.76 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.22-4.11 (m, 3H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.40-0.53 (m, 35H).

합성 예 2-14: SAC-1114 의 제조

10 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 533 mg 을 디메틸포름아마이드 6 ml에 녹인 뒤, 2-메톡시벤질클로라이드(Aldrich) 0.5 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔텍-7-엔(Aldrich) 0.54 ml을 천천히 가했다. 상온에서 1 시간 교반한 뒤, 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트로 여과하였다. 이 고체를 다시 에탄올에 녹여
 15 재결정시킨 뒤 여과하고, 건조시켜 926 mg(수율 100%)의 흰고체를 얻었다. 이 중 500 mg 을 디클로로메탄 10 ml에 녹이고 0°C에서 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.082 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0°C로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 탄산나트륨수용액을 가해
 20 디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 이 용액에 4M-염산 다이옥산 용액(Aldrich) 3 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 166 mg(수율 49%)를 얻었다. 이 고체 21 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 2 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고
 25 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1114(44 mg, 수율 70%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.20 (m, 2H), 6.92-6.82 (m, 2H), 5.86-5.78 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H),
 30 5.15 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.42-0.58 (m, 35H).

합성 예 2-15: SAC-1115 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich) 163 mg, 염화구리(Aldrich) 99 mg, 분자체 4 (Aldrich) 230 mg, 페닐 보로닉산(Aldrich) 244 mg 을 디클로로에탄(Aldrich) 5 ml에 차례로 녹인 뒤,
 5 피리딘(Aldrich) 0.09 ml을 첨가하고 5 시간동안 교반하였다. 공기에 노출시킨 뒤, 다시 14 시간 교반시키고 분자체를 여과한 뒤, 에틸아세테이트로 회석시켰다. 이를 감압농축시킨 뒤, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:2)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화합물 (161 mg, 수율 67%)을 얻었다. 이를
 10 디클로로메탄 3 ml에 녹이고 0°C에서 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.10 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0°C로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 탄산나트륨수용액을 가해 디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 이 용액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 0.3 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤,
 15 건조시켜 103 mg(수율 99%)를 얻었다. 이 고체 21 mg 을 털어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 1 ml에 녹이고, 70°C에서 1 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의
 20 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1115(18 mg, 수율 31%)을 얻었다: ¹H-NMR(300MHz, CDC13) δ 7.30-7.24 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 5.89-5.78 (m, 2H), 5.37-5.35 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 3H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.43-0.70 (m, 35H).

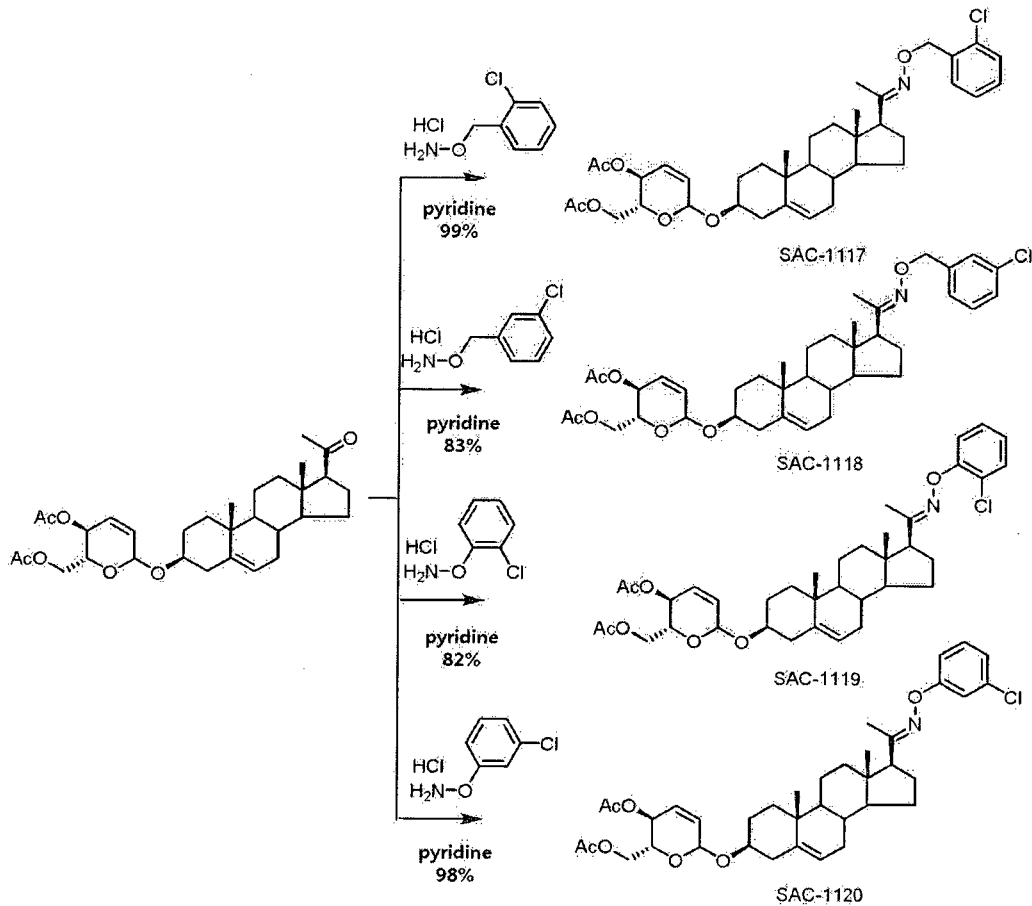
25

합성 예 2-16: SAC-1116 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich) 300 mg, 염화구리(Aldrich) 182 mg, 분자체 4 (Aldrich) 750 mg, 4-클로로페닐 보로닉산(Aldrich) 575 mg 을 디클로로에탄(Aldrich) 8 ml에 차례로 녹인 뒤,
 30 피리딘(Aldrich) 0.17 ml을 첨가하고 5 시간동안 교반하였다. 공기에 노출시킨 뒤, 다시 14 시간 교반시키고 분자체를 여과한 뒤,

에틸아세테이트로 회석시켰다. 이를 감압농축시킨 뒤, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:2)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화합물 (246 mg, 수율 49%)을 얻었다. 이 중 150 mg 을 디클로로메탄 3 ml에 녹이고 0℃에서 히드라진·하이드레이트 (Aldrich) 0.05 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 탄산나트륨수용액을 가해 디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 이 용액에 4M-염산 다이옥산용액(Aldrich) 3 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 81 mg(수율 78%)를 얻었다. 이 고체 20 mg 을 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 2 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토 그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1116(57 mg, 수율 98%)을 얻었다: ¹H-NMR(400MHz, CDC13) δ 7.21 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.87-5.79 (m, 2H), 5.36-5.35 (m, 1H), 5.29-5.27 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 3H), 3.58-3.52 (m, 1H), 2.42-0.69 (m, 35H).

반응식 8

합성 예 2-17: SAC-1117의 제조

- 5 아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을 디메틸포름아마이드 6 ml에 녹인 뒤, 2-클로로벤질브로마이드(Aldrich) 0.4 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)엔택-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 상온에서 1 시간 교반한 뒤, 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트로 여과하였다. 이 고체를 다시 에탄올에 녹여
- 10 재결정시킨 뒤 여과하고, 건조시켜 833 mg(수율 94%)의 흰고체를 얻었다. 이 중 400 mg 을 디클로로메탄 10 ml에 녹이고 0℃에서 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.065 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 탄산나트륨수용액을 가해
- 15 디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 이 용액에 4M-염산 다이옥산

용액(Aldrich) 3 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 227 mg(수율 84%)를 얻었다. 이 고체 22 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 2 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고

5 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1117(62 mg, 수율 98%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.31 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 5.86-5.78 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H),

10 5.17 (s, 2H), 5.15 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.40-0.56 (m, 35H).

합성 예 2-18: SAC-1118 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich)를 500 mg 을

15 디메틸포름아마이드 6 ml에 녹인 뒤, 3-클로로벤질브로마이드(Aldrich) 0.44 ml을 첨가하고 1,8-디아자바이시클로(5.4.0)헵트-7-엔(Aldrich) 0.5 ml을 천천히 가했다. 상온에서 1 시간 교반한 뒤, 2 N 염산용액을 가해 반응을 중단시키고 에틸아세테이트로 여과하였다. 이 고체를 다시 에탄올에 녹여 재결정시킨 뒤 여과하고, 건조시켜 655 mg(수율 74%)의 흰고체를

20 얻었다. 이 중 400 mg 을 디클로로메탄 10 ml에 녹이고 0°C에서 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.065 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0°C로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 탄산나트륨수용액을 가해 디에틸에테르 20 ml로 추출하였다. 이 용액에 4M-염산 다이옥산

25 용액(Aldrich) 3 ml을 넣어 생긴 고체를 걸러 얻은 뒤, 건조시켜 166 mg(수율 62%)를 얻었다. 이 고체 22 mg 을 덜어내어 위에서 얻은 SAC-0906 50 mg 과 아르곤 기류하에서 피리딘(Aldrich) 2 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다.

30 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-

1118(52 mg, 수율 83%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 5.89-5.81 (m, 2H), 5.37-5.36 (m, 1H), 5.31-5.29 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.26-4.13 (m, 3H), 3.59-3.54 (m, 1H), 2.44-0.59 (m, 35H).

5

합성 예 2-19: SAC-1119의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich) 163 mg, 염화구리(Aldrich) 99 mg, 분자체 4 (Aldrich) 230 mg, 2-클로로페닐 보로닉산(Aldrich) 313 mg 을 디클로로에탄(Aldrich) 5 ml에 차례로 녹인 뒤,
 10 피디린(Aldrich) 0.09 ml을 첨가하고 5 시간동안 교반하였다. 공기에 노출시킨 뒤, 다시 14 시간 교반시키고 분자체를 여과한 뒤, 에틸아세테이트로 희석시켰다. 이를 감압농축시킨 뒤, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:2)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화합물 (38 mg, 수율 14%)을 얻었다. 이 중 30
 15 mg 을 메탄올/클로로포름(1:9)용액 5 ml에 녹인 후, 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.065 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0°C로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화합물 12 mg(수율 75%)를 얻었다.
 20 이를 위에서 얻은 SAC-0906 35 mg 과 에탄올/물/디클로로메탄(1:1:1) 3 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 목적화합물
 25 SAC-1119(44 mg, 수율 82%)을 얻었다: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.45 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 5.87-5.78 (m, 2H), 5.36-5.35 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.43-0.70 (m, 35H).

합성 예 2-20: SAC-1120 의 제조

아르곤 기류하에서 히드록시프탈이미드(Aldrich) 163 mg, 염화구리(Aldrich) 99 mg, 분자체 4 (Aldrich) 230 mg, 3-클로로페닐 보로닉산(Aldrich) 313 mg 을 디클로로에탄(Aldrich) 5 ml에 차례로 녹인 뒤,
 5 피리딘(Aldrich) 0.09 ml을 첨가하고 5 시간동안 교반하였다. 공기에 노출시킨 뒤, 다시 14 시간 교반시키고 분자체를 여과한 뒤, 에틸아세테이트로 희석시켰다. 이를 감압농축시킨 뒤, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:2)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화합물 (194 mg, 수율 71%)을 얻었다. 이 중 48
 10 mg 을 메탄올/클로로포름(1:9)용액 7 ml에 녹인 후, 히드라진·하이드레이트(Aldrich) 0.016 ml을 천천히 가해주었다. 이 반응액을 상온에서 2 시간 교반시킨 뒤, 다시 0℃로 온도를 낮춰 생긴 고체를 거르고 남은 여액을 감압농축시킨 뒤, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합 용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화합물 18 mg(수율 70%)를
 15 얻었다. 이를 위에서 얻은 SAC-0906 35 mg 과 아르곤 기류하에서 에탄/물(1:1) 2 ml에 녹이고, 상온에서 14 시간동안 교반하였다. 상기 반응액에 2 N 염산용액을 가해 산성화시키고 디에틸에테르 20 ml로 추출해 황산 마그네슘으로 건조 및 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 에틸아세테이트/헥산(1:5)의 혼합용출액으로 실리카겔 컬럼 크로마토
 20 그래피를 수행하여 목적화합물 SAC-1120(43 mg, 수율 98%)을 얻었다: ¹H-NMR(300MHz, CDC13) δ 7.30-7.20 (m, 2H), 7.07-6.96 (m, 2H), 5.94-5.84 (m, 2H), 5.42-5.40 (m, 1H), 5.35-5.32 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 3H), 3.64-3.57 (m, 1H), 2.49-0.74 (m, 35H).

25 실험예

배양예: 혈관내피세포 배양

Human Retinal endothelial cell, HREC 를 cell-systems(USA)에서 구입하여 20 %(w/v) 우태아혈청(FBS, HyClone, Canada), 100 units/ml의 페니실린(Invitrogen, USA), 100 µg/ml의 스트렙토마이신(Invitrogen, USA),
 30 3 ng/ml의 섬유아세포성장인자(Upstate Biotechnology, USA) 및 5 units/ml의 헤파린을 함유한 EGM 배지(Life Technologies, USA)가 담겨진

100 mm 의 배양디쉬 (dish)에 접종한 후, 37 °C의 5 % CO₂ 배양기에서 배양하였다

실험예 1: 혈관내피세포사멸 억제능 측정에 의한 합성 유도체의

5 스크리닝

본 연구진의 선행연구결과에 근거하여, 혈관내피세포사멸 억제 기능을 가진 스테로이드 골격을 가진 Rk1 의 합성 유도체를 스크리닝 하였다. 망막혈관내피세포인 HREC(3x10⁵ cells/well)를 20% 우태아혈청을 포함하는 EGM 배지 1 ml이 있는 24-웰 플레이트에 플레이트 하였다. 다음 날, 세포를

10 상기 합성예 1 및 합성예 2 에서 합성된 화합물 10 /ml을 포함하는 혈청-결여 EGM 배지로 옮겼다. 48 시간 후, 세포 생존도를 MTT 분석(Mosmann T, *Journal of Immunological Methods* 65(1-2):5563(1983); Cory AH, et al., *Cancer Communications* 3(7):20712(1991))을 실시하였다. 실험 결과, Sac-1009, Sac-1016, Sac-1017, Sac-1019, Sac-1022, Sac-1102, Sac-1103, Sac-

15 1104, Sac-1106 내지 Sac-1115, Sac-1117, Sac-1118 및 Sac-1119 합성 유도체가 세포사멸 억제 기능을 한다는 것을 확인하였다(도 1a, 1b 및 1c). 도 1 및 2 의 Sac-0601, Sac-0902, Sac-0903, Sac-0904, Sac-0905, Sac-0909, Sac-0910, Sac-1004 는 본 발명자들이 선행연구에서 수득한 세포사멸 억제능이 있는 합성유도체로서, 본 발명의 합성유도체의 효능을 측정하기

20 위한 비교군으로 사용되었다(대한민국 공개특허 제 2011-0047170 호). 상기 비교군에서 Sac-0601 은 Rk1 에 준하는 정도의 세포사멸 억제 기능을 나타내며, Sac-1004 는 선행연구결과에서 가장 우수한 세포사멸 억제 능력을 나타낸 합성유도체이다. 본 발명의 합성유도체 및 비교군의 세포사멸 억제능을 비교한 결과, Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019 의 억제 능력이

25 가장 우수한 것으로 나타났으며, 이는 선행연구결과에서 수득한 Sac-1004 에 준하는 세포사멸 억제능을 가지는 것으로 확인되었다. 한편, 세포의 형태변화의 관찰 결과도 혈관내피세포 보호 기능이 있음을 보여주었다(도 2a, 2b 및 2c).

실험예 2: Sac-1009, Sac-1104, Sac-1019 의 세포사멸 억제 능력 측정

상기 실험예 1 의 합성유도체 중 세포사멸 억제 능력이 가장 우수한 Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019 를 선택하여 세포에 농도별로 처리한 후 세포사멸 억제 능력을 측정하였다. 망막혈관내피세포 배양액으로부터
 5 혈청을 제거함으로써 세포의 사멸을 유도한 후 Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019 를 각각 세포에 처리하여 세포사멸 억제 능력을 측정하였다. 망막혈관내피세포인 HREC(3×10^5 cells/well)를 20% 우태아혈청을 포함하는 EGM 배지 1 ml이 있는 24-웰 플레이트에 플레이트하였다. 다음 날, 세포를
 10 상기 Sac-1009, Sac-1104 또는 Sac-1019 를 포함하는 혈청-결여 EGM 배지로 옮겼다. Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019 는 각각 0, 0.1, 1, 5, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 첨가하였다. 48 시간 후, 세포의 생존 정도를 MTT 분석으로 측정하였다. 그 결과, 각각의 합성물은 농도-의존적으로 HREC 세포의 사멸을 억제하였으며, 특히 Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019 는 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 가장 효과적인 세포사멸 억제 능력을 보여주었다(도 3).

15 실험예 3: 세포골격 변화에 의한 합성 유도체의 스크리닝

상기 실험예 1 및 2 의 결과, Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019 가 혈청 제거 환경에서 HREC 의 생존 능력을 증가시킴을 확인하였다. 이어 상기 합성 유도체들이 VEGF 에 의한 액틴 스트레스 파이버의 억제능력이 있는지
 20 확인하였다. 세포 골격을 이루는 액틴의 구조 변화는 혈관내피세포의 투과성과 밀접한 연관이 있다고 알려져 있는데, 혈관내피세포의 투과성이 증가할 경우 액틴 스트레스 파이버의 형성이 증가하고 외피 액틴 링 구조는 감소한다. 이를 이용하여 Rk1 합성 유도체의 혈관내피투과성 억제능을 스크리닝 하였다. 컨플루언트 HREC 를 20 ng/ml VEGF(Upstate
 25 Biotechnology)로 처리 전, 합성 화합물 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 1 시간 동안 상기 세포를 전처리하였다. 이어, 세포를 4% 파라포름알데하이드로 20 분 동안 실온에서 고정화 시키고 PBS(pH 7.4)로 3 회 세척하였다. 이어, 세포를 0.1% Triton X-100/PBS 에서 투과화시키고 로다민 팔로이딘(Molecular Probes) 0.1 mg/ml로 1 시간 동안 반응시켰다. 이어, 형광 현미경(Olympus)하에서 세포를
 30 관찰하였다. 그 결과, Sac-1009, Sac-1011 내지 Sac-1013, Sac-1015, Sac-1016, Sac-1019, Sac-1020, Sac-1022, Sac-1103 내지 Sac-1107 및 Sac-1114

합성 유도체가 액틴 스트레스 파이버 형성 억제기능을 한다는 것을 확인하였다(도 4 및 5). 또한, 혈관세포사멸 억제능 스크리닝 결과와 유사하게 Sac-1009, Sac-1104 및 Sac-1019 가 VEGF 에 의해 유도되는 액틴 스트레스 파이버의 형성을 억제시키고, 외피 액틴 링 구조를 유지시키는
5 능력이 가장 우수한 것으로 확인되었다.

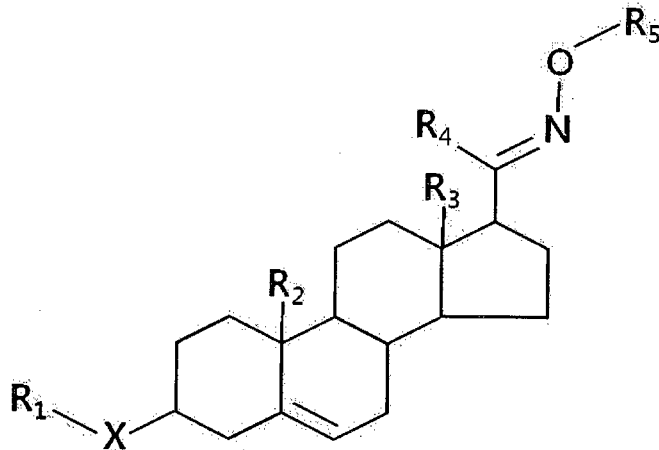
이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은
10 명백하다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

진세노사이드 Rk1 유사체로서 다음 화학식 1로 표시되는 화합물 또는
그의 약학적으로 허용가능한 염:

5 화학식 1

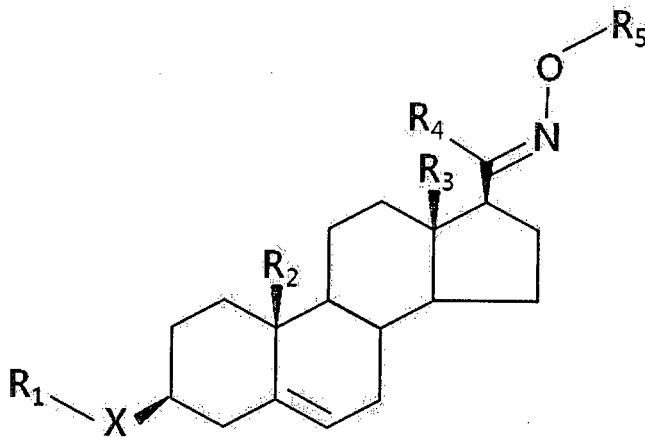


상기 화학식에서, X는 산소, 또는 황이고; R₁은 수소, 할로, C₃₋₁₀
사이클로알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알케닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를
포함하는 C₂₋₁₀ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를
10 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는
질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알케닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₅ 아랄킬, C₆₋₁₅
알카릴, 또는 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅
헤테로아릴이고; R₂ 및 R₃은 서로 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고;
15 R₄는 수소, 히드록시, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; R₅는 수소, 히드록시, 할로, C₁₋₃₀
알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₂₋₃₀ 알케닐, C₃₋₁₀ 사이클로알케닐, C₂₋₃₀ 알키닐,
헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₁₀ 헤테로사이클로알킬,
헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로사이클로
알킬알킬, C₂₋₃₀ 알콕시알킬, C₃₋₃₀ 알콕시알콕시알킬, 헤테로원자로서 산소,
20 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알케닐, C₁₋₂₀ 알코올, C₁₋₂₀
알케놀, C₂₋₃₀ 아실, C₁₋₁₀ 아미드, C₁₋₁₀ 아민, C₂₋₁₅ 에스테르, 설페이트,
카르복실기, C₃₋₂₀ 카르복시알킬, C₃₋₂₀ 카르복시알케닐, C₃₋₂₀ 알킬카르복실,
C₃₋₂₀ 알케닐카르복실, C₃₋₂₀ 알킬카르복시알킬, C₃₋₂₀ 알킬카르복시알케닐,

C₃₋₂₀ 알케닐카르복시알킬, C₄₋₂₀ 알케닐카르복시알케닐, C₆₋₃₀ 아릴, C₆₋₃₀ 아랄킬, C₆₋₃₀ 알카릴, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₃₀ 헤테로아릴, 또는 C₆₋₃₀ 아릴카르보닐이다.

5 【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 진세노사이드 Rk1 유사체는 다음 화학식 2로 표시되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:
화학식 2



10

상기 화학식에서, X는 산소, 또는 황이고; R₁은 수소, 할로, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알케닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₁₀ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알케닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₅ 아랄킬, C₆₋₁₅ 알카릴, 또는 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로아릴이고; R₂ 및 R₃은 서로 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; R₄는 수소, 히드록시, 또는 C₁₋₁₀ 알킬이고; R₅는 수소, 히드록시, 할로, C₁₋₃₀ 알킬, C₃₋₁₀ 사이클로알킬, C₂₋₃₀ 알케닐, C₃₋₁₀ 사이클로알케닐, C₂₋₃₀ 알키닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₁₀ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로사이클로알킬알킬, C₂₋₃₀ 알콕시알킬, C₃₋₃₀ 알콕시알콕시알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알케닐, C₁₋₂₀ 알코올, C₁₋₂₀

15

20

알케놀, C₂₋₃₀ 아실, C₁₋₁₀ 아미드, C₁₋₁₀ 아민, C₂₋₁₅ 에스테르, 설페이트,
 카르복실기, C₃₋₂₀ 카르복시알킬, C₃₋₂₀ 카르복시알케닐, C₃₋₂₀ 알킬카르복실,
 C₃₋₂₀ 알케닐카르복실, C₃₋₂₀ 알킬카르복시알킬, C₃₋₂₀ 알킬카르복시알케닐,
 C₃₋₂₀ 알케닐카르복시알킬, C₄₋₂₀ 알케닐카르복시알케닐, C₆₋₃₀ 아릴, C₆₋₃₀
 5 아랄킬, C₆₋₃₀ 알카릴, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₃₀
 헤테로아릴, 또는 C₆₋₃₀ 아릴카르보닐이다.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서, 상기 X 는 산소인 것을 특징으로 하는 화합물
 10 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서, 상기 R₁ 은 수소, 할로, C₃₋₈ 사이클로알킬, C₃₋₈
 사이클로알케닐, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₂₋₈
 15 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀
 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는
 C₃₋₈ 헤테로사이클로알케닐, C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₅ 아랄킬, C₆₋₁₅ 알카릴, 또는
 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로아릴인 것을
 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

20

【청구항 5】

제 1 항에 있어서, 상기 R₁ 은 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를
 포함하는 C₅₋₈ 헤테로사이클로알케닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의
 약학적으로 허용가능한 염.

25

【청구항 6】

제 1 항에 있어서, 상기 R₅ 는 수소, C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 사이클로알킬,
 C₂₋₁₀ 알케닐, C₃₋₈ 사이클로알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, 헤테로원자로서 산소, 황
 또는 질소를 포함하는 C₂₋₈ 헤테로사이클로알킬, 헤테로원자로서 산소, 황
 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₀ 헤테로사이클로알킬알킬, C₂₋₂₀ 알콕시알킬, C₃₋₂₀
 30 알콕시알콕시알킬, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₈

헤테로사이클로알케닐, C₁₋₁₀ 알코올, C₁₋₁₀ 알케놀, C₂₋₂₀ 아실, C₁₋₅ 아미드, C₁₋₅ 아민, C₂₋₁₀ 에스테르, 설페이트, 카르복실기, C₃₋₁₀ 카르복시알킬, C₃₋₁₀ 카르복시알케닐, C₃₋₁₀ 알킬카르복실, C₃₋₁₀ 알케닐카르복실, C₃₋₁₀ 알킬카르복시알킬, C₃₋₁₀ 알킬카르복시알케닐, C₃₋₁₀ 알케닐카르복시알킬,

- 5 C₄₋₁₀ 알케닐카르복시알케닐, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 아랄킬, C₆₋₂₀ 알카릴, 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₂₀ 헤테로아릴, 또는 C₆₋₂₀ 아릴카르보닐인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

10 【청구항 7】

제 1 항에 있어서, 상기 R₅는 수소, C₁₋₆ 알킬, C₆₋₈ 사이클로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₆₋₈ 사이클로알케닐, C₂₋₅ 알키닐, C₆₋₁₅ 아릴, C₆₋₁₅ 아랄킬, 또는 헤테로원자로서 산소, 황 또는 질소를 포함하는 C₃₋₁₅ 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

15

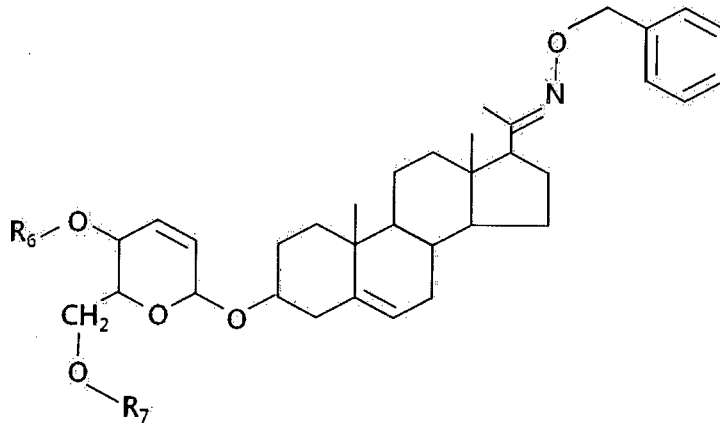
【청구항 8】

- 제 1 항에 있어서, 상기 R₅에서 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₇₋₂₀ 아릴카르복실, 또는 이들의 조합에 의해
- 20 치환될 수 있고; 상기 C₃₋₁₀ 사이클로알케닐 또는 헤테로사이클로알케닐은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₂₋₈ 알킬카르복실, C₃₋₈ 알킬카르복실알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, C₆₋₂₀ 아릴, C₇₋₂₀ 아릴카르복실, 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있으며; 상기 아릴은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, 니트로, 시아노, C₂₋₈
- 25 알킬카르복실니트로, 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있고; 상기 아랄킬은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, 니트로, 시아노, C₂₋₈ 알킬카르복실니트로, 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있고; 상기 헤테로아릴은 히드록시, 할로, C₁₋₅ 알킬, C₁₋₅ 알코올, C₁₋₅ 알콕시, C₂₋₈ 알콕시알킬, 니트로, 시아노, C₂₋₈
- 30 알킬카르복실니트로, 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

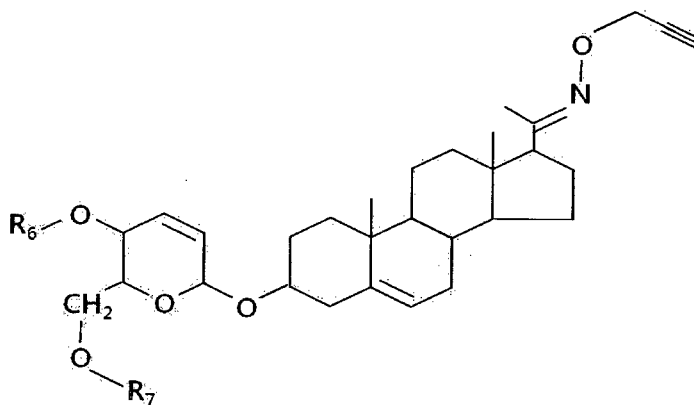
【청구항 9】

제 1 항에 있어서, 상기 진세노사이드 Rk1 유사체는 다음 화학식 3 내지 화학식 36으로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

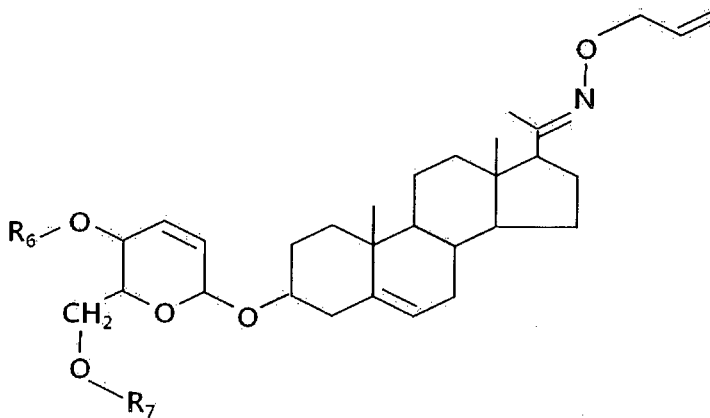
5 화학식3



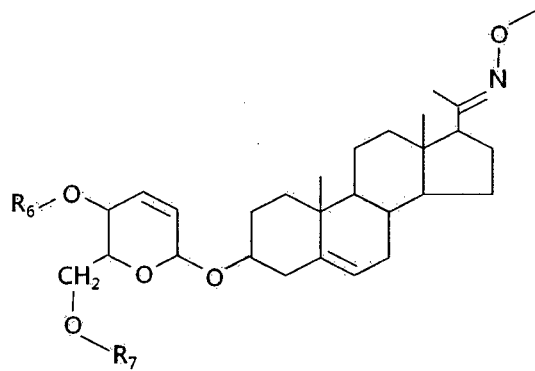
화학식 4



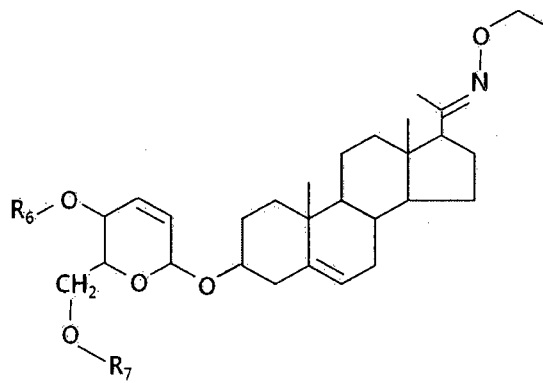
화학식 5



화학식 6

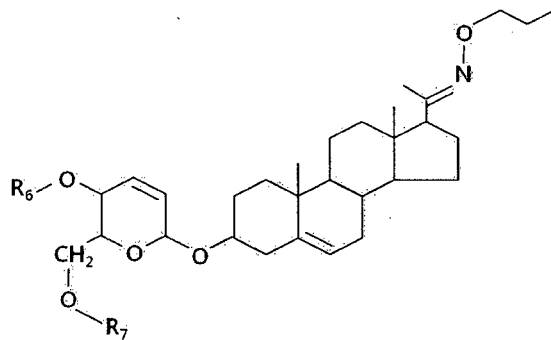


화학식 7

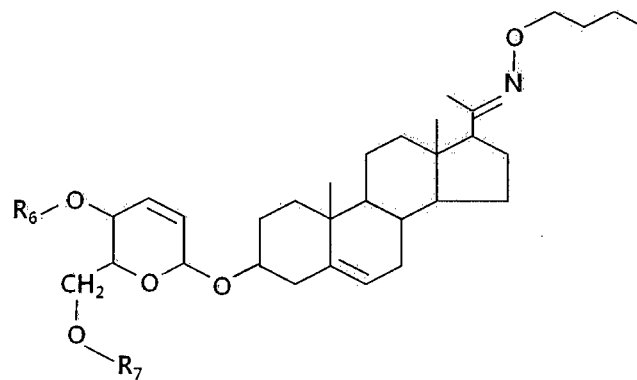


5

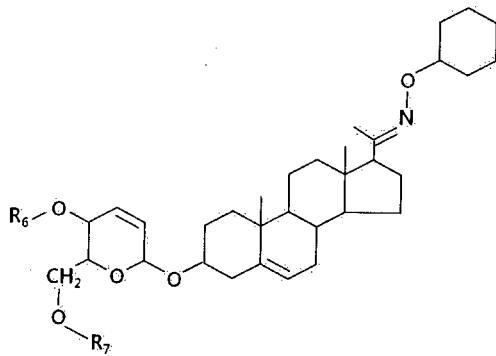
화학식 8



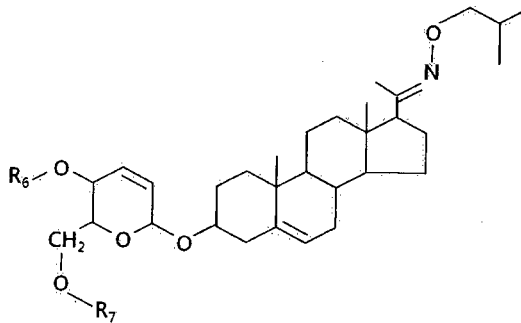
화학식 9



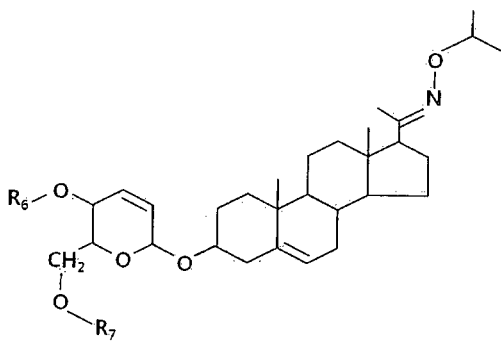
화학식 10



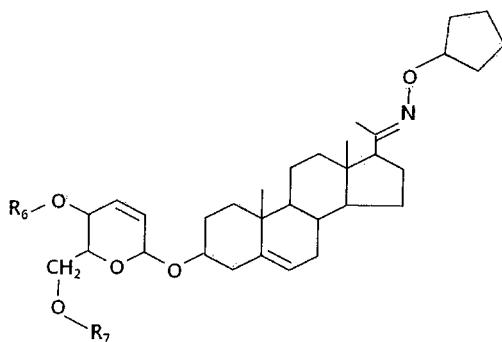
화학식 11



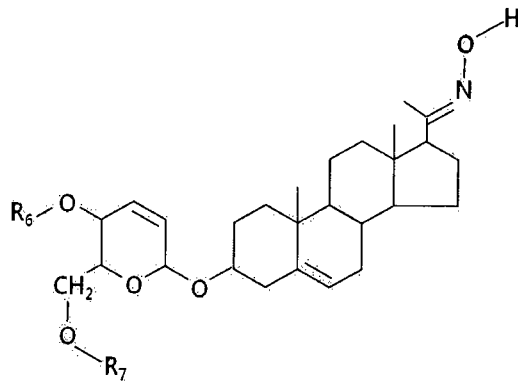
화학식 12



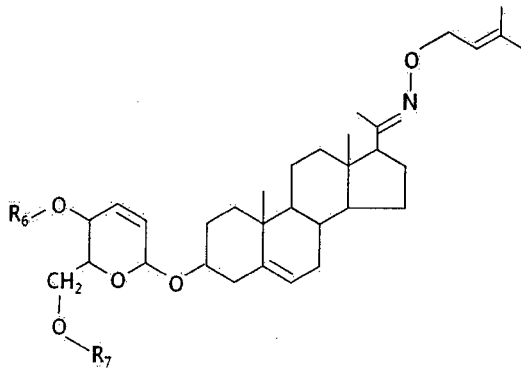
화학식 13



화학식 14

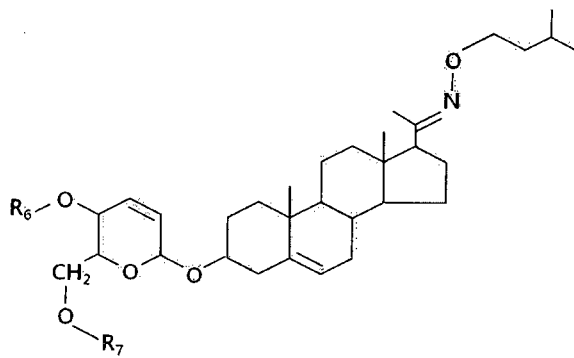


화학식 15

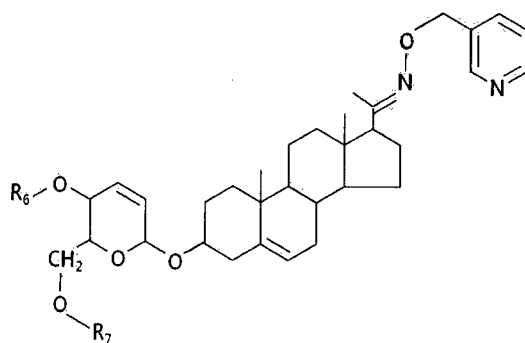


5

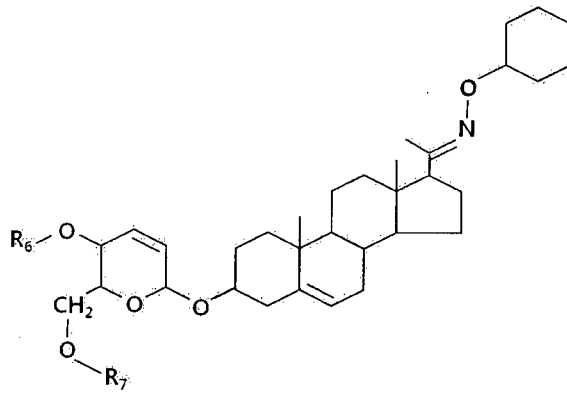
화학식 16



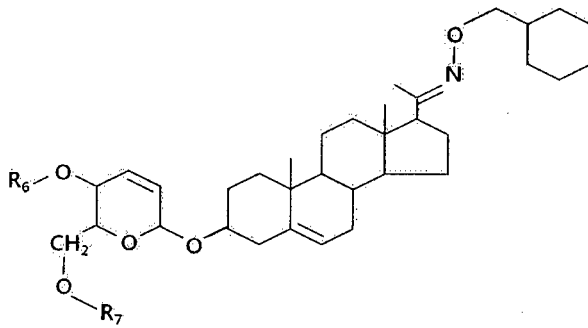
화학식 17



화학식 18

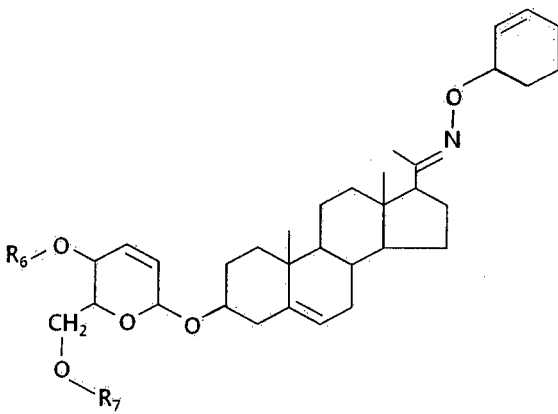


화학식 19

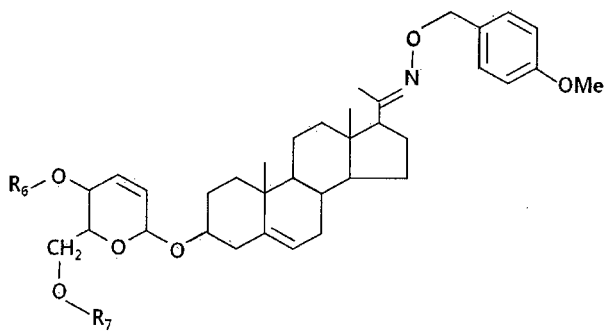


5

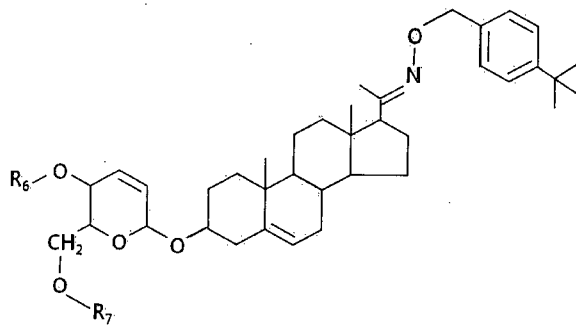
화학식 20



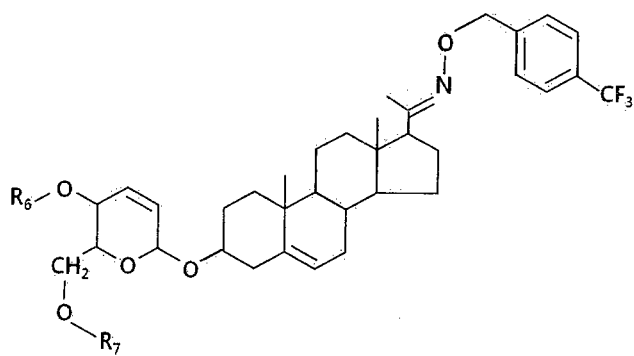
화학식 21



화학식 22

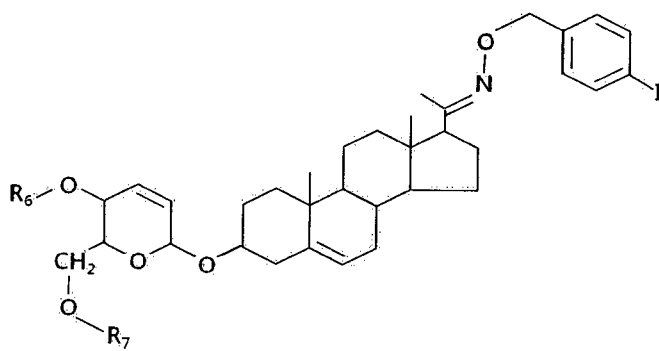


화학식 23

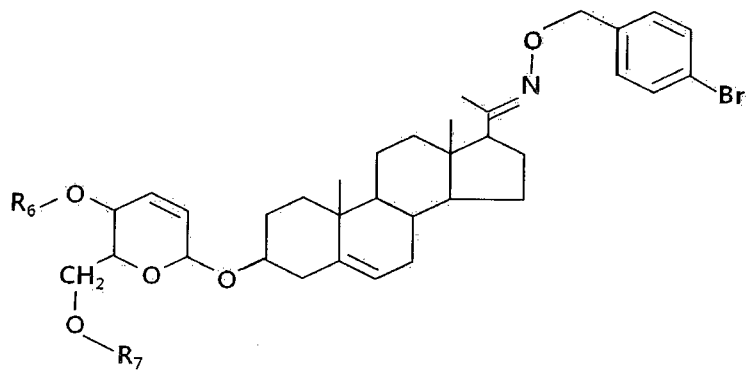


5

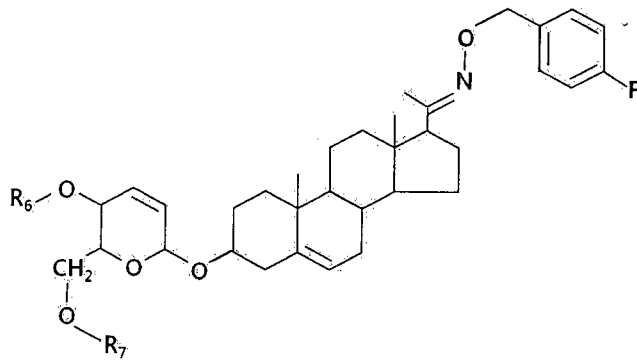
화학식 24



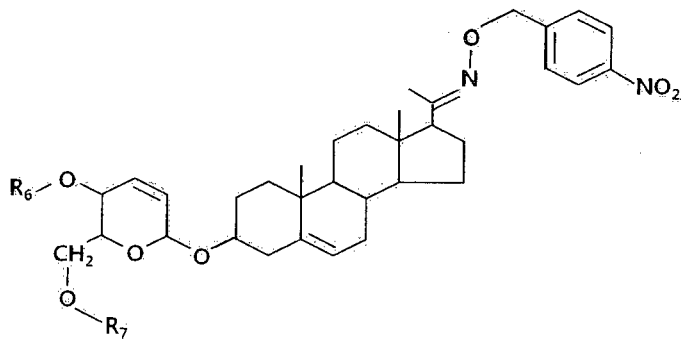
화학식 25



화학식 26

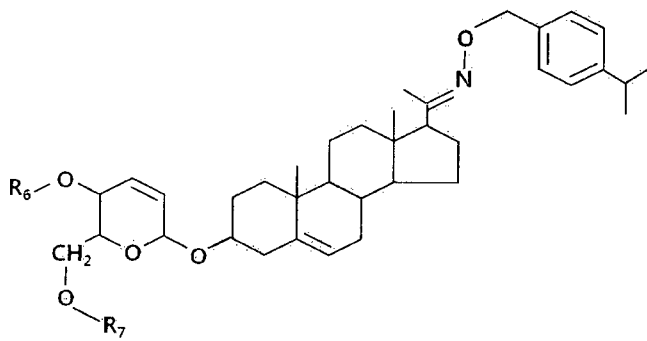


화학식 27

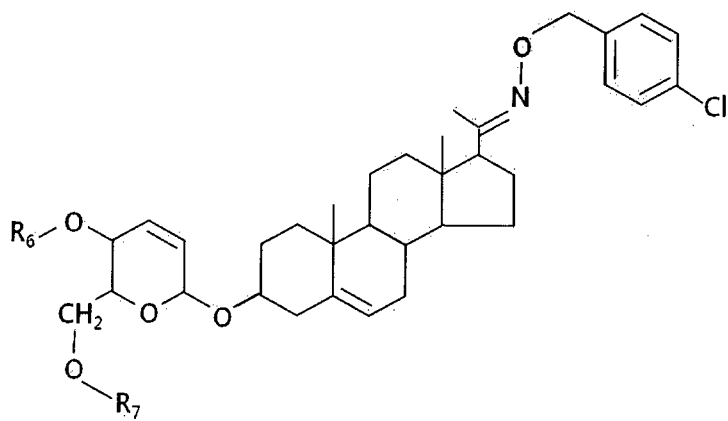


5

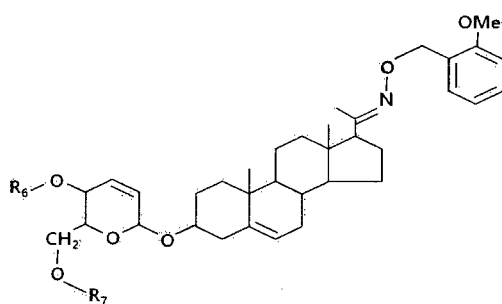
화학식 28



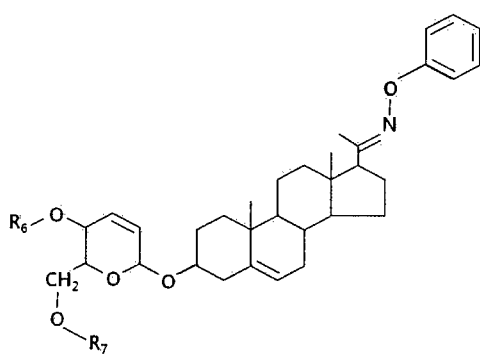
화학식 29



화학식 30

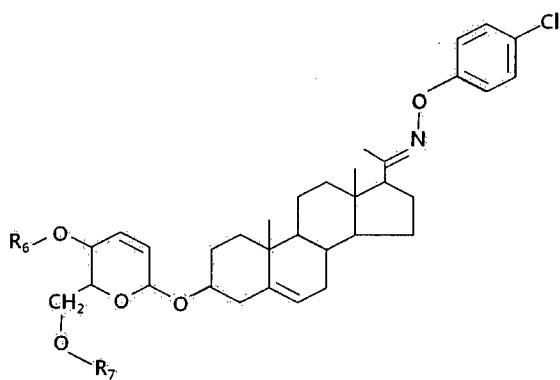


화학식 31

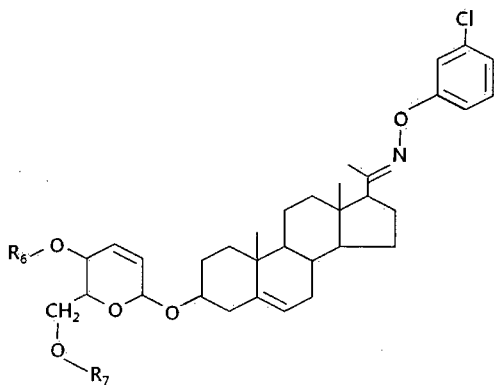


5

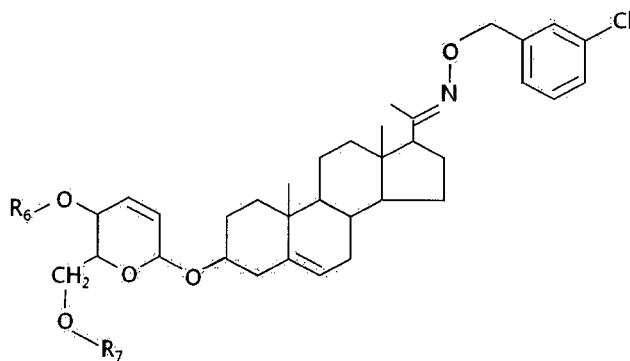
화학식 32



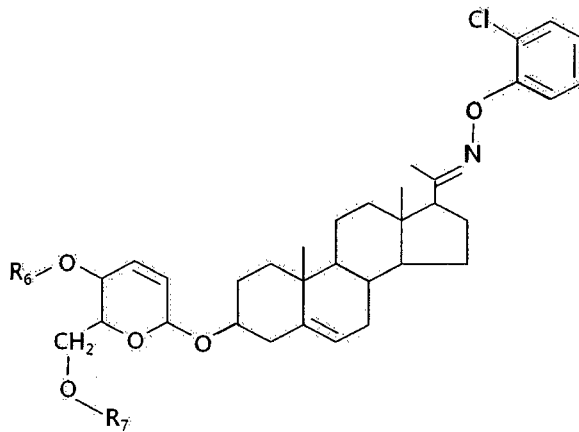
화학식 33



화학식 34

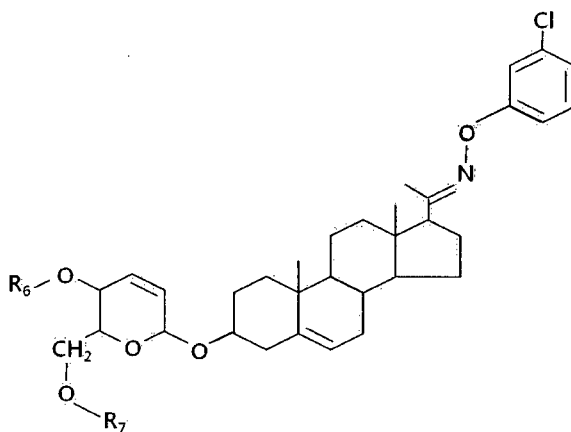


화학식 35



5

화학식 36



상기 화학식 3 내지 화학식 36에서, R_6 및 R_7 은 서로 독립적으로 수소, 또는 C_{1-10} 알킬이다.

10 【청구항 10】

(a) 제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의

약학적으로 허용가능한 염의 약제학적 유효량; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 혈관누출(vascular leakage) 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

5 **【청구항 11】**

제 10 항에 있어서, 상기 혈관누출 질환은 당뇨병, 염증, 망막증, 당뇨병성 망막증, 황반변성, 녹내장, 협착, 재협착, 동맥경화증, 아테롬성 동맥경화증, 뇌부종, 관절염, 관절병증(arthropathy), 포도막염, 염증성장질환, 황반부종, 압, 고지혈증, 허혈성질환, 당뇨병성 족부궤양, 10 폐성고혈압, 급성 폐손상, 심근허혈, 심부전, 급성하지허혈, 심근경색, 뇌졸중, 허혈 또는 재관류 손상, VLS(vascular leakage syndrome), 부종, 이식거부, 화상, 급성 또는 성인 호흡곤란증후군(ARDS), 패혈증, 및 자가면역질환으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

15

【청구항 12】

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하는 혈관누출 질환의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

20 **【청구항 13】**

제 12 항에 있어서, 상기 혈관누출 질환은 당뇨병, 염증, 망막증, 당뇨병성 망막증, 황반변성, 녹내장, 협착, 재협착, 동맥경화증, 아테롬성 동맥경화증, 뇌부종, 관절염, 관절병증(arthropathy), 포도막염, 염증성장질환, 황반부종, 압, 고지혈증, 허혈성질환, 당뇨병성 족부궤양, 25 폐성고혈압, 급성 폐손상, 심근허혈, 심부전, 급성하지허혈, 심근경색, 뇌졸중, 허혈 또는 재관류 손상, VLS(vascular leakage syndrome), 부종, 이식거부, 화상, 급성 또는 성인 호흡곤란증후군(ARDS), 패혈증, 및 자가면역질환으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 식품 조성물.

30

1/9

Fig. 1a

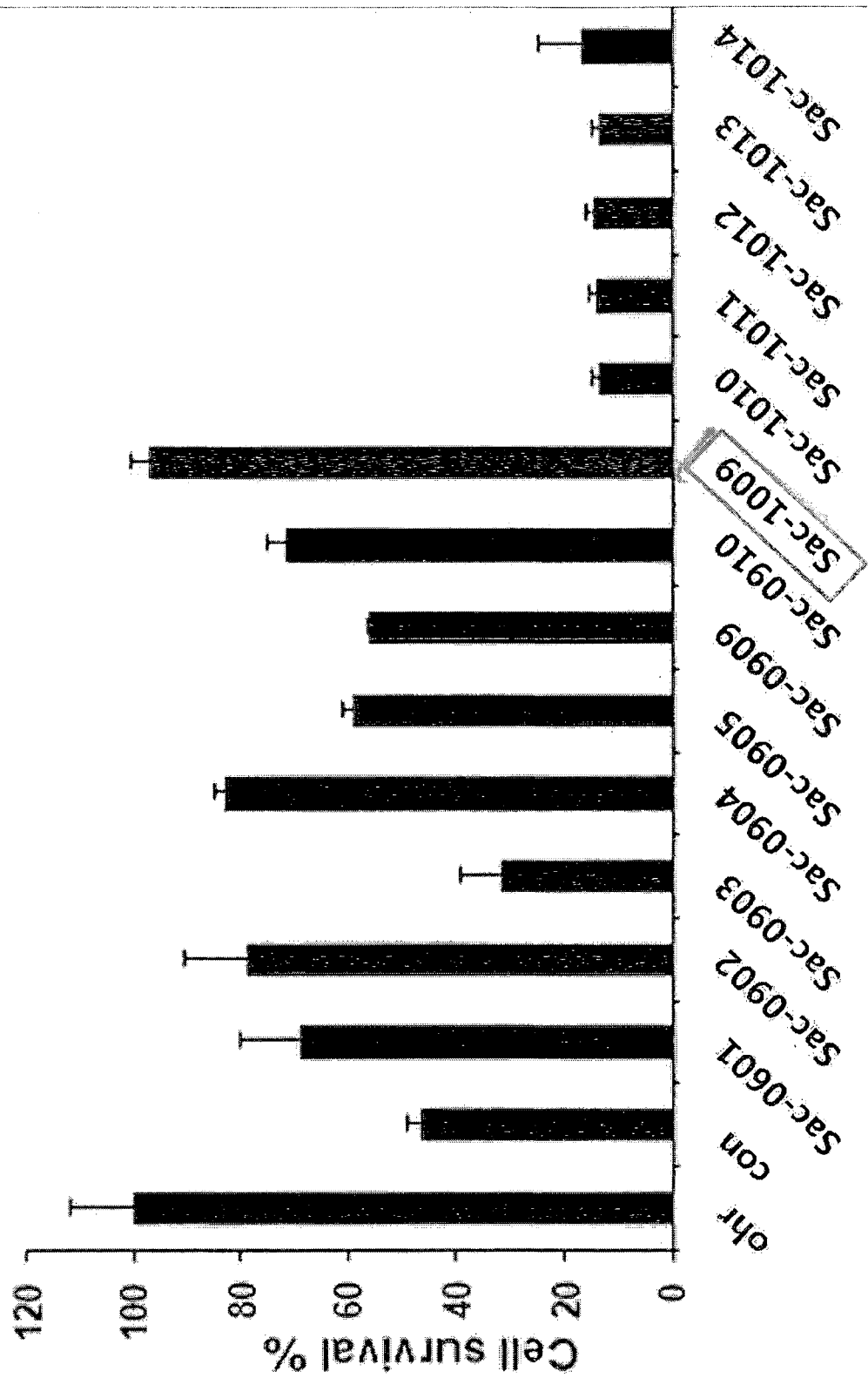
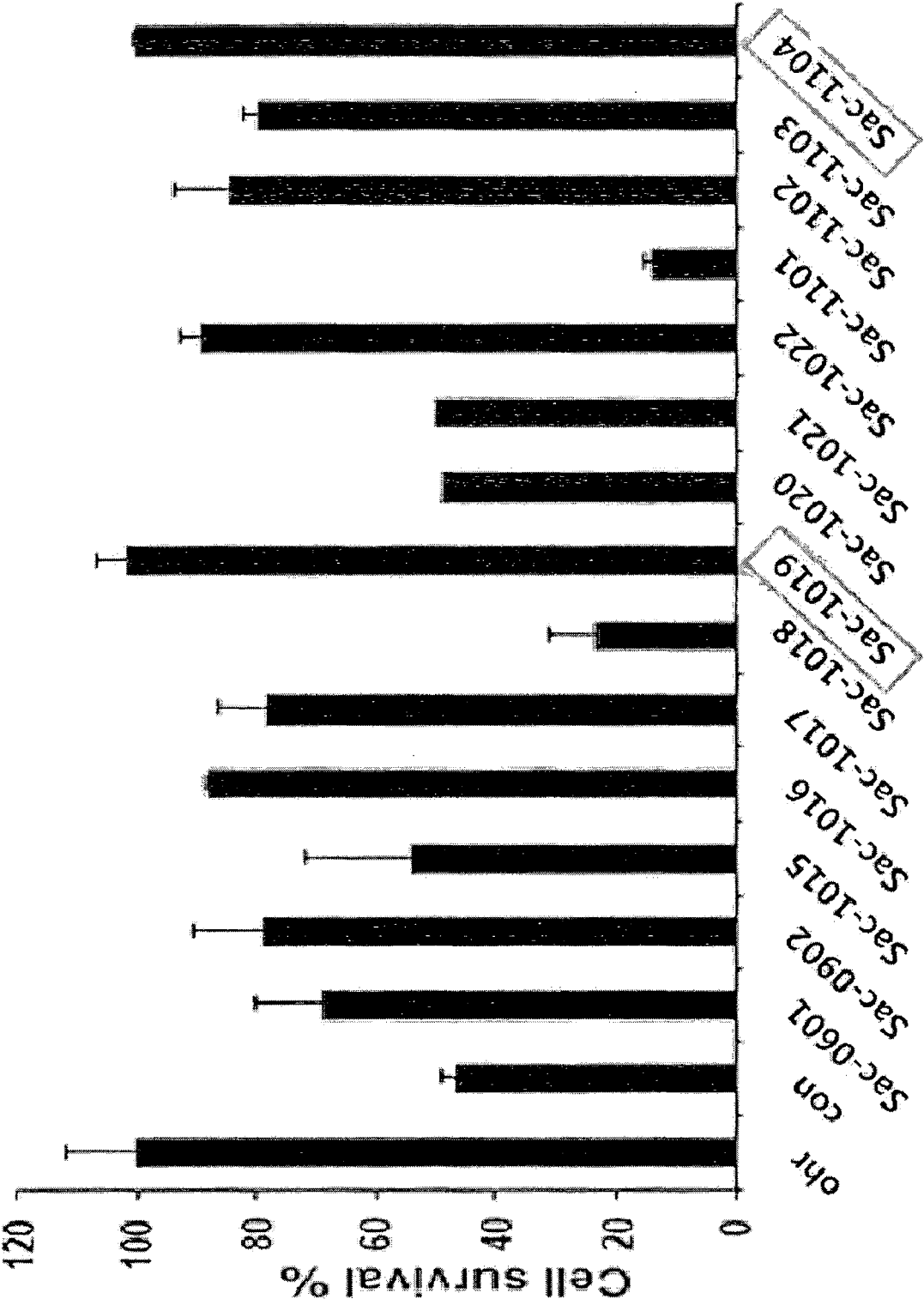


Fig. 1b



3/9

Fig. 1c



4/9

Fig. 2a

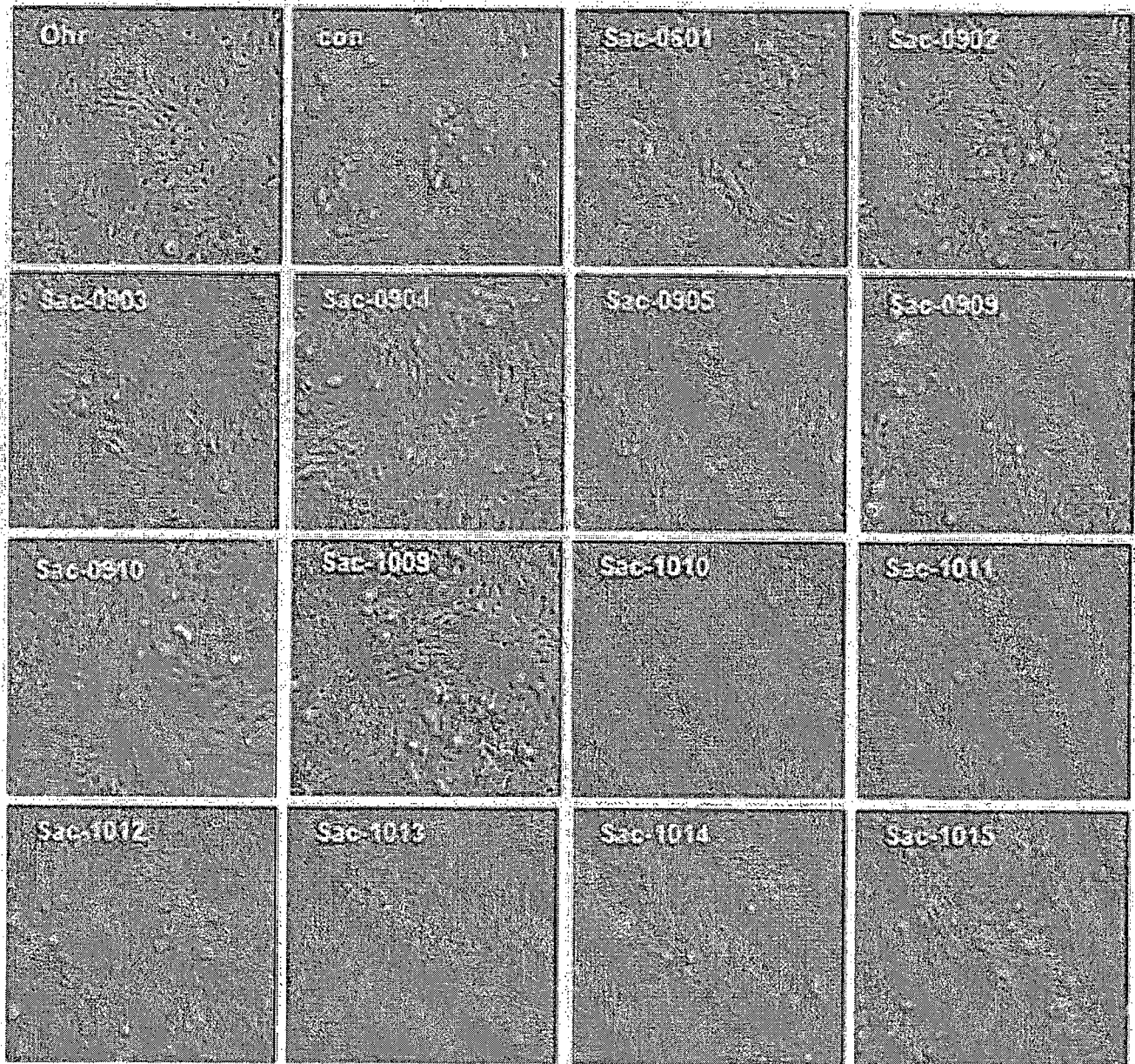


Fig. 2b

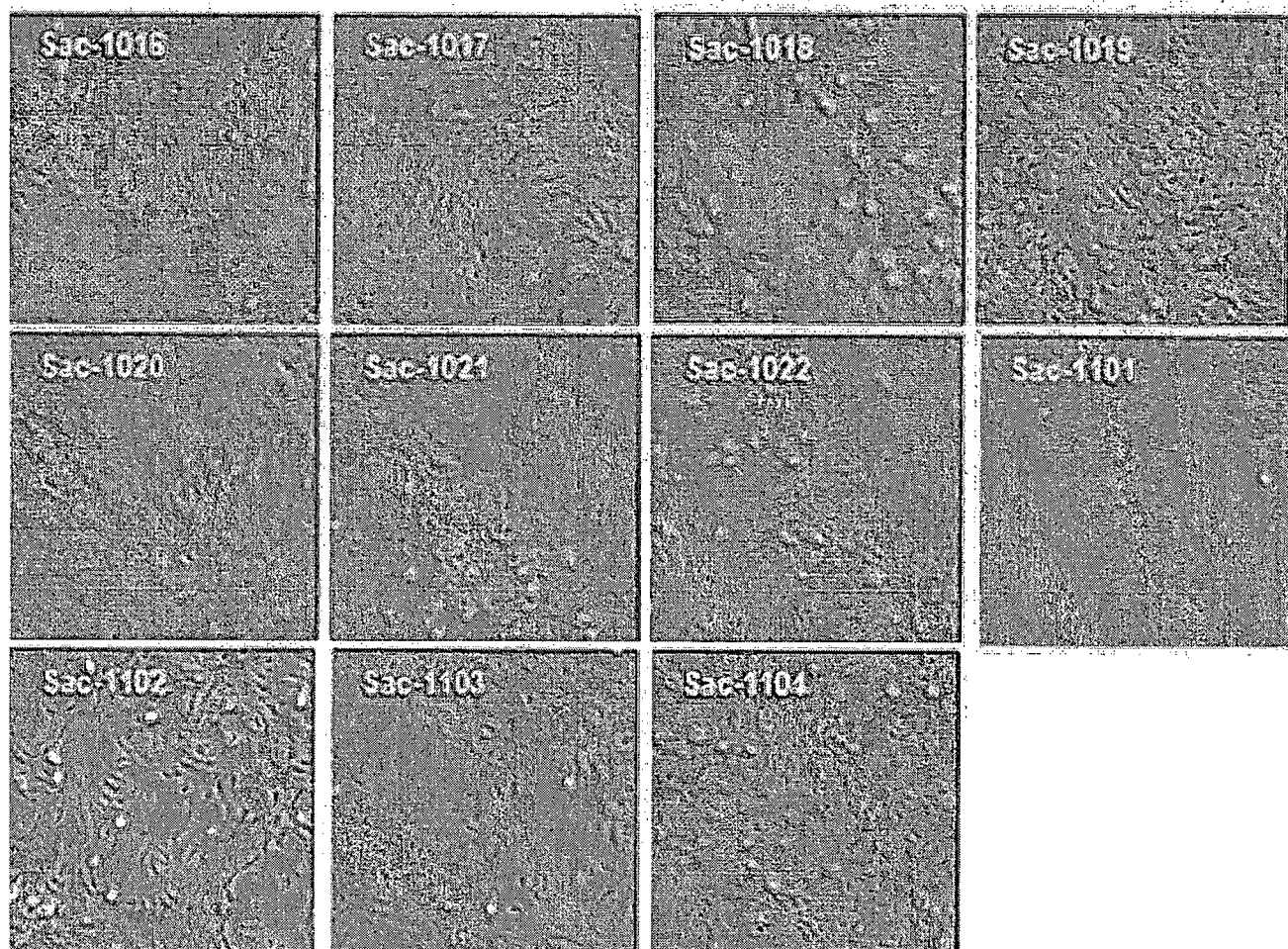


Fig. 2c

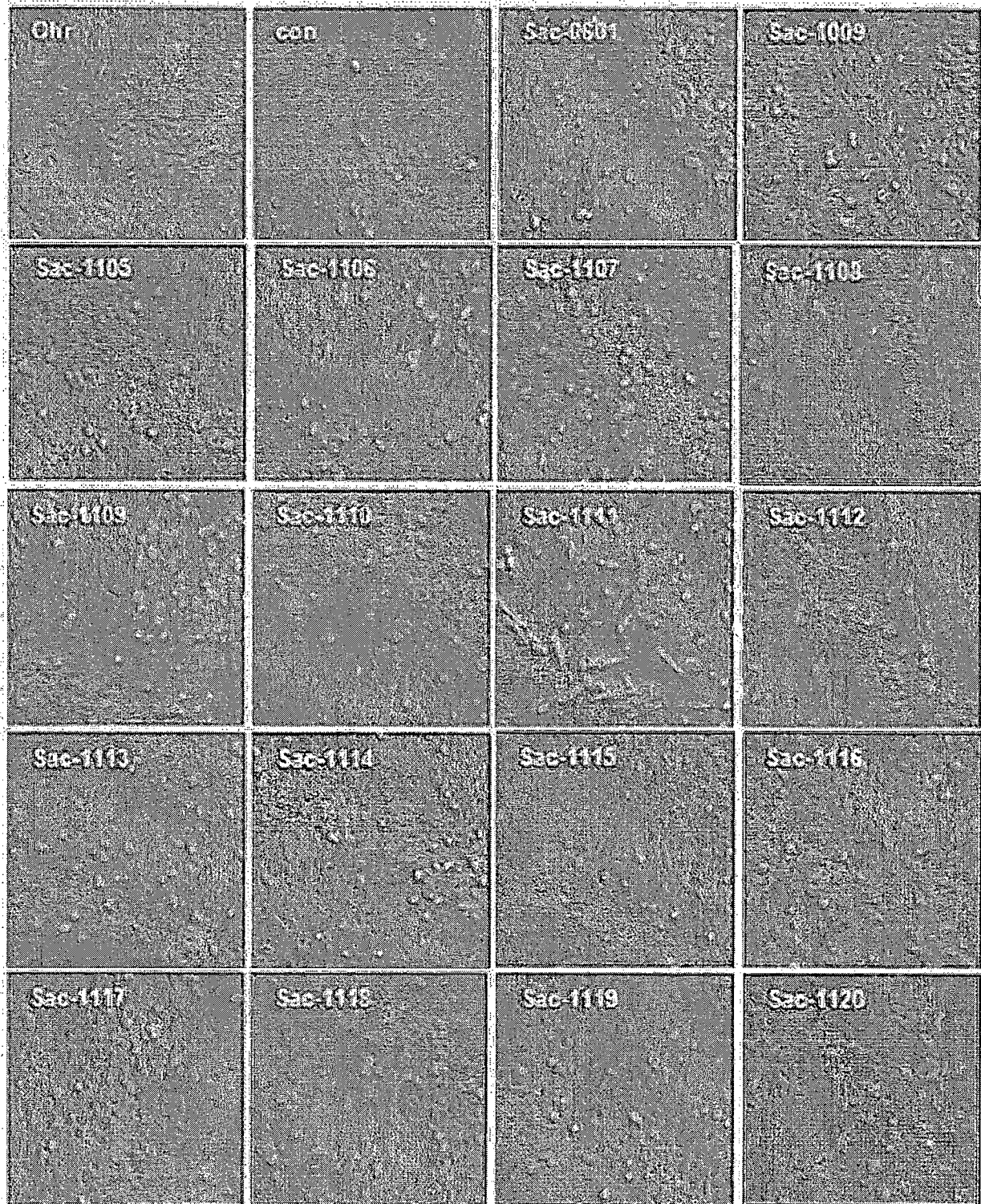


Fig. 3

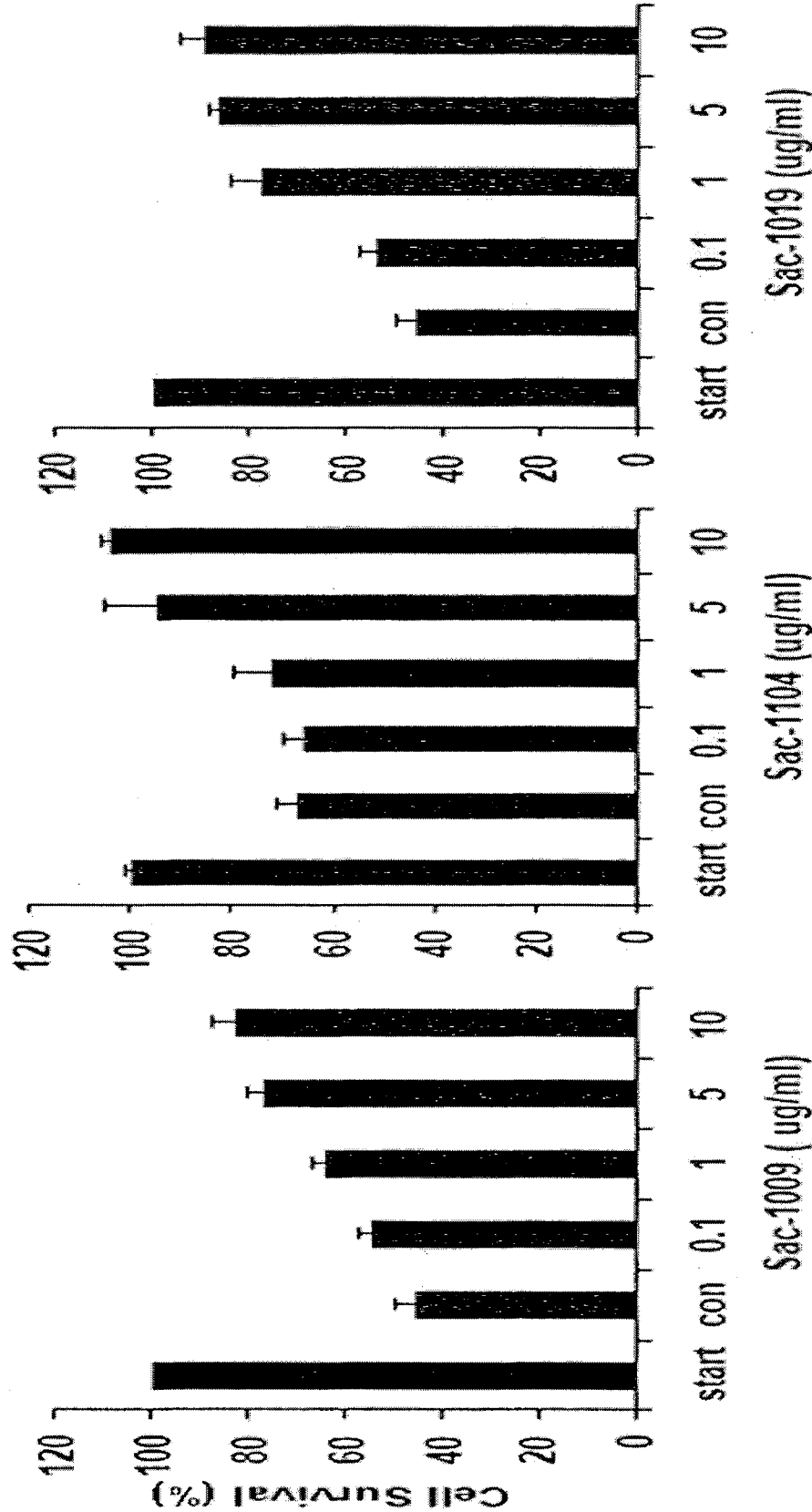


Fig. 4

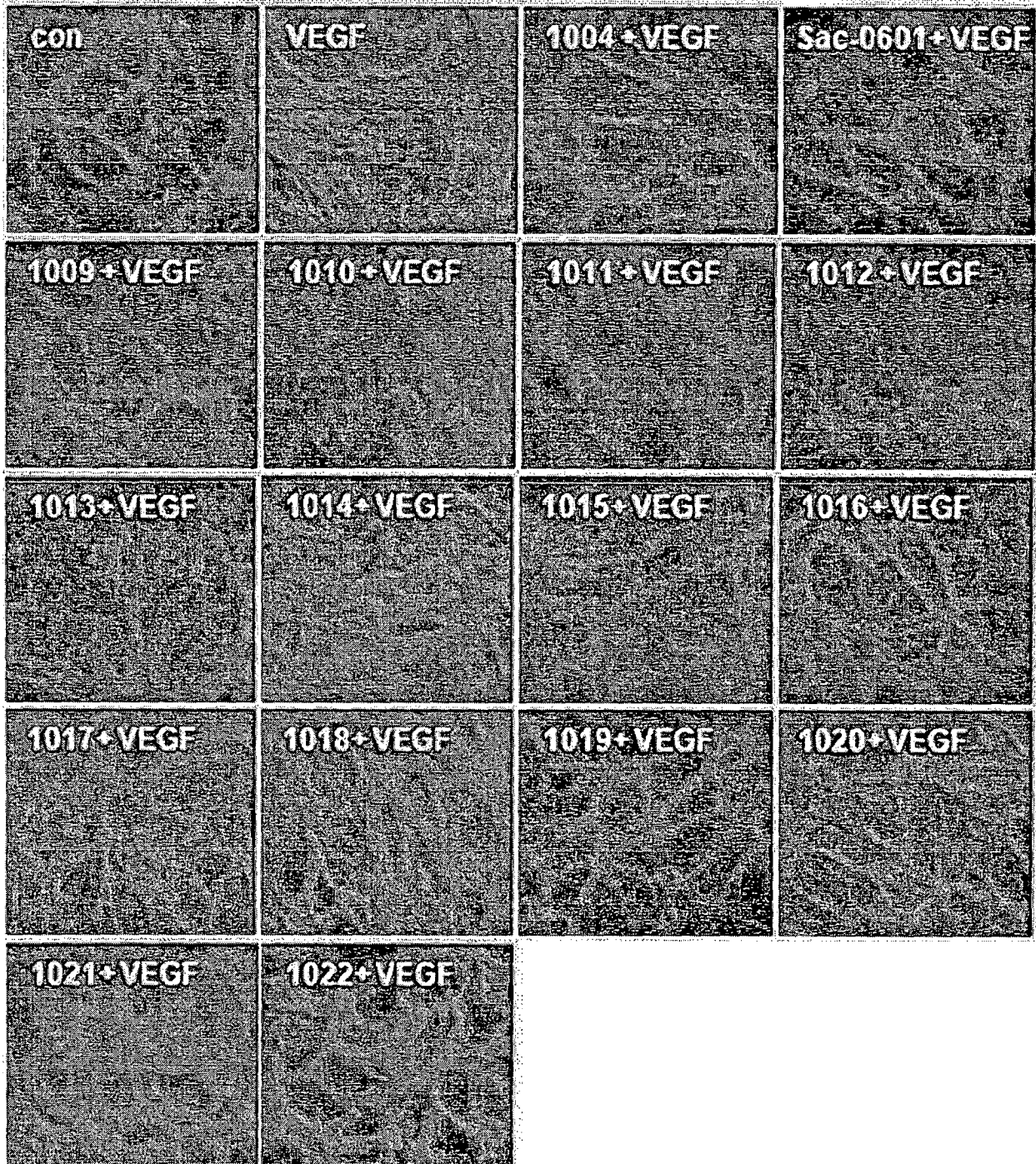
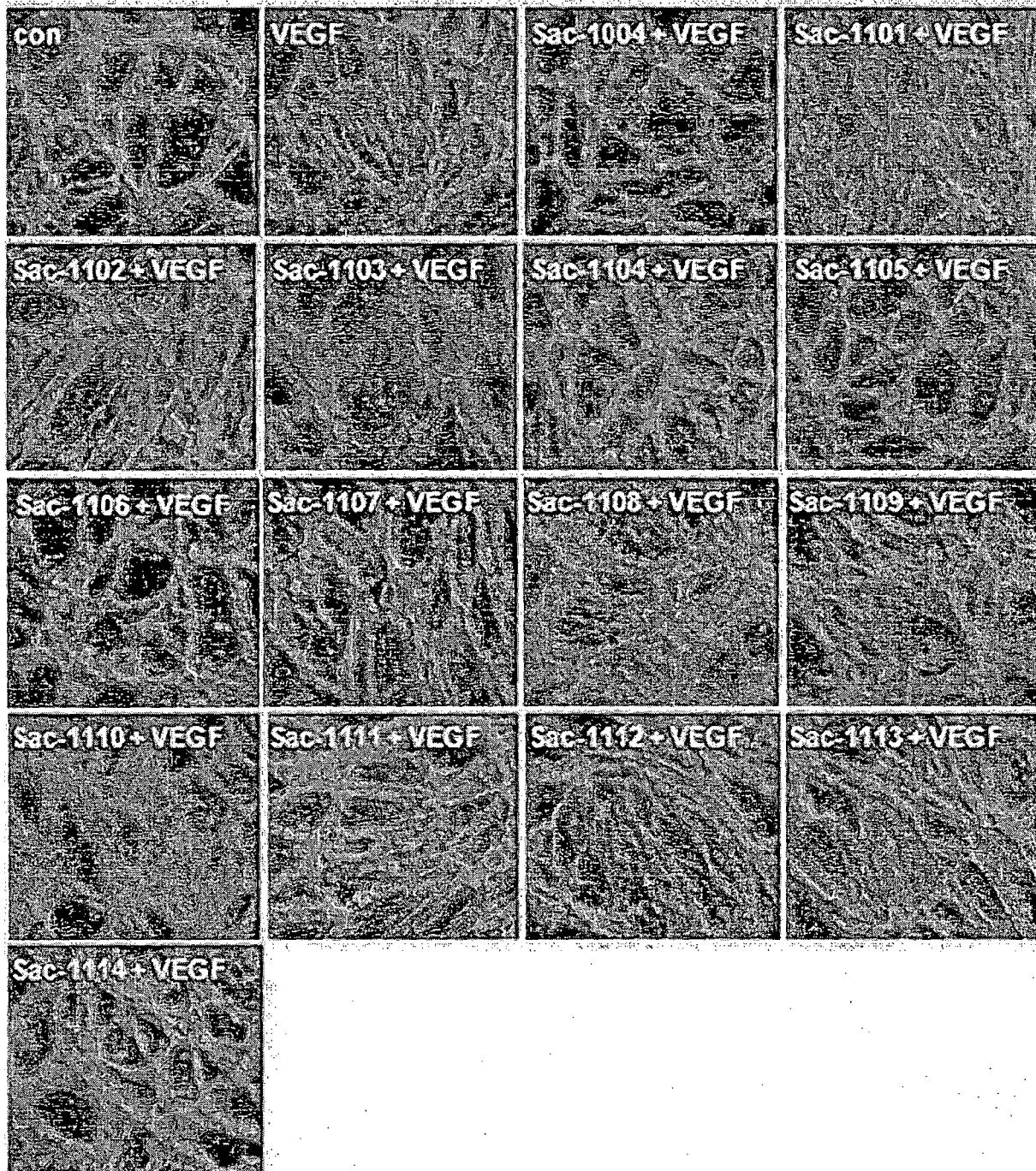


Fig. 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2012/011771**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****C07J 41/00(2006.01)i, C07J 17/00(2006.01)i, A61K 31/56(2006.01)i, A61P 7/00(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07J 41/00; A61K 31/70; C07D 309/10; A61K 31/704; C07D 309/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: vascular leakage, ginsenoside Rk1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2011-0047170 A (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION, YONSEI UNIVERSITY) 06 May 2011 See abstract; chemical formula 1	1-13
A	KR 10-2005-0117787 A (UNIGEN CO., LTD.) 15 December 2005 See abstract; page 2 chemical formula	1-13
A	KR 10-2007-0032435 A (GINSENG SCIENCE, INC.) 22 March 2007 See abstract; page 15 the drawings	1-13
A	KR 10-2006-0100883 A (UNIGEN CO., LTD.) 21 September 2006 See abstract; page 2	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 APRIL 2013 (26.04.2013)

Date of mailing of the international search report

29 APRIL 2013 (29.04.2013)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2012/011771

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2011-0047170 A	06.05.2011	EP 2495242 A2 US 2012-0245110 A1 WO 2011-053048 A2	05.09.2012 27.09.2012 05.05.2011
KR 10-2005-0117787 A	15.12.2005	JP 04-612682 B2 JP 2008-501791 A US 2008-0311169 A1 WO 2005-120535 A1	22.10.2010 24.01.2008 18.12.2008 22.12.2005
KR 10-2007-0032435 A	22.03.2007	US 2009-0317496 A1 WO 2007-061182 A1	24.12.2009 31.05.2007
KR 10-2006-0100883 A	21.09.2006	JP 2008-533132 A US 2008-0234207 A1 US 7985848 B2 WO 2006-098604 A1	21.08.2008 25.09.2008 26.07.2011 21.09.2006

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) <i>C07J 41/00(2006.01)i, C07J 17/00(2006.01)i, A61K 31/56(2006.01)i, A61P 7/00(2006.01)i</i>		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07J 41/00; A61K 31/70; C07D 309/10; A61K 31/704; C07D 309/02 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 혈관누출, 진세노사이드 Rk1		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2011-0047170 A (연세대학교 산학협력단) 2011.05.06 요약문; 화학식 1 참조	1-13
A	KR 10-2005-0117787 A (주식회사 유니젠) 2005.12.15 요약문; 2쪽 화학식 참조	1-13
A	KR 10-2007-0032435 A (주식회사 진생사이언스) 2007.03.22 요약문; 15쪽 도면 참조	1-13
A	KR 10-2006-0100883 A (주식회사 유니젠) 2006.09.21 요약문; 2쪽 참조	1-13
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2013년 04월 26일 (26.04.2013)		국제조사보고서 발송일 2013년 04월 29일 (29.04.2013)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 82-42-472-7140		심사관 이현송 전화번호 82-42-481-8161

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2011-0047170 A	2011.05.06	EP 2495242 A2 US 2012-0245110 A1 WO 2011-053048 A2	2012.09.05 2012.09.27 2011.05.05
KR 10-2005-0117787 A	2005.12.15	JP 04-612682 B2 JP 2008-501791 A US 2008-0311169 A1 WO 2005-120535 A1	2010.10.22 2008.01.24 2008.12.18 2005.12.22
KR 10-2007-0032435 A	2007.03.22	US 2009-0317496 A1 WO 2007-061182 A1	2009.12.24 2007.05.31
KR 10-2006-0100883 A	2006.09.21	JP 2008-533132 A US 2008-0234207 A1 US 7985848 B2 WO 2006-098604 A1	2008.08.21 2008.09.25 2011.07.26 2006.09.21