

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.
C07D 493/18 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년10월31일
(11) 등록번호 10-0640113
(24) 등록일자 2006년10월24일

(21) 출원번호	10-2001-7000572	(65) 공개번호	10-2001-0071899
(22) 출원일자	2001년01월13일	(43) 공개일자	2001년07월31일
번역문 제출일자	2001년01월13일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB1999/002267	(87) 국제공개번호	WO 2000/04024
국제출원일자	1999년07월14일	국제공개일자	2000년01월27일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 남아프리카, 인도네시아, 인도, 그라나다, 세르비아, 몬테네그로, 짐바브웨, 가나, 감비아, 크로아티아, 시에라리온,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 98305596.3 1998년07월14일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 바이엘 악티엔게젤샤프트
독일 데-51368 레버쿠젠

(72) 발명자 하이네스,리차드,킹스톤
중국홍콩코우룬클리어-위터베이유니버시티로드1하우스2더홍콩유니버
시티오브사이언스엔테크놀로지

찬,호-와이
중국홍콩뉴테리토리즈사틴마온산캉푹코우트캉용하우스2/에프플래트
15

람,와이-룬
중국홍콩코우룬몽콕산통스트리트1006/에프

창,형-우
중국홍콩뉴테리리즈사틴투쉬크빌리지20에이

청,만-키
중국홍콩코우룬차쿠링라구나씨티플래트4비블록14

보에르스테,아른트
독일데-50677켈른살리에링33

쉬무크,가브리엘
독일데-42327부페르탈암링호펜17

그레이프,기젤라
독일데-53424레마겐-롤란즈베르트마리엔회헤15

(74) 대리인 장수길
김영

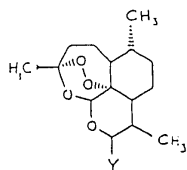
심사관 : 정연웅

(54) 구충제 아르테미시닌 유도체(엔도퍼옥시드)

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 특정 C-10 치환된 아르테미시닌 유도체의 기생충 감염에 의해 유발된 질병의 치료 및(또는) 예방에 있어서의 용도, 신규한 특정 C-10 치환된 아르테미시닌 유도체, 그의 제조 방법 및 이러한 C-10 치환된 유도체를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 말라리아, 네오스포르시스 및 콕시디아증의 치료에 특히 효과적이다.

<화학식 I>



색인어

아르테미시닌, 말라리아, 네오스포르시스, 콕시디아증.

명세서

기술분야

본 발명은 특정 C-10 치환된 아르테미시닌 유도체의 기생충 감염에 의해 유발된 질병의 치료 및(또는) 예방에 있어서의 용도, 신규한 특정 C-10 치환된 아르테미시닌 유도체, 그의 제조 방법 및 이러한 C-10 치환된 유도체를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

말라리아는 오늘날 전 세계에서 가장 중요한 인간 기생충 질환이다. 전 세계에 걸쳐 대략 2억 7000만명이 말라리아에 감염되어 있으며, 매년 약 200만명이 사망한다. 감염된 적혈구의 표면에 다양한 항원을 발현시킴으로써 복잡한 생존 메커니즘을 만들어내는 기생충의 능력으로, 기생충은 이러한 항원에 대한 숙주의 면역 반응의 파괴 작용으로부터 벗어날 수 있게 된다. 또한, 말라리아 감염 비율의 증가는 플라스모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*)의 클로로퀸-내성 균주 및 다른 여러 약물에 내성을 나타내는 균주의 확산으로 인한 것이다.

동물 보건 분야에서, 기생충 질환, 특히 기능상 말라리아에 관련된 질환은 주요 문제거리이다. 예를 들어, 네오스포로시스(neosporosis)는 동물에서 네오스포라 종의 기생충, 특히 네오스포라 카니눔(*Neospora caninum*)에 의해 유발된 질환을 설명하기 위해 사용되는 용어이다. 네오스포라 감염은 개, 소, 양, 염소 및 말에서 발생하는 것으로 알려져 있다.

네오스포라 카니눔을 비롯한 네오스포라 종에 대한 최종 숙주는 알려져 있지 않을뿐 아니라, 이 기생충에 대한 완전한 생육 사이클도 밝혀지지 않고 있다. 그러나, 쉬조고니(schizogony)로 알려진 무성 생식 단계, 및 단세포인 타키조이트(tachyzoite)/브라디조이트(bradyzoite) 단계의 거동은 분명하게 밝혀져 있다. 타키조이트는 엔도디오제니라 불리는 세포 내 생식 후에 형성된 약 (3 내지 7) × (1 내지 5) mm 크기의 감염성 단세포 기생충 단계이다. 타키조이트를 통한 생식은 특히 근육 또는 신경 세포와 같은 세포 기관에서 일어난다. 감염 후에 나타나는 병리학적 징후는 주로 이러한 조직과 관계가 있다. 개에서 자연 감염 후 약 5 내지 6주 후의 상기 질환의 징후로는 신경 세포의 염증에 의해 유발된 과민증, 및 후각부(hind leg)의 과신전 경향의 증가가 있다. 조직병리학적 병변은 신경계, 특히 뇌 및 척수에서 분명하게 나타난다. 단핵 세포(마크로파지, 림프구 및 혈장 세포)의 광범위한 비-화농성 염증, 신경교 돌출 및 혈관주위 침윤이 우세하며, 또한 호산구 및 호중구에서도 일부 나타난다. 근육 조직에서는, 육안으로 관찰할 수 있는 괴사 및 퇴행성 변화가 나타난다. 증상이 다소 강하게 나타나는 위축증과는 달리, 길고 열은 세로 줄무늬가 나타난다.

캘리포니아와 오스트레일리아에서, 네오스포라 카니눔 감염은 가축의 유산에 대한 주요 원인인 것으로 보인다. 소의 질환에 대한 징후는 개의 질환에 대한 징후와 유사하다. 운동실조증은 분명히 나타나고, 관절 반사는 약하며, 후각부 마비(일부는, 다리 4개 모두에서 일어남)를 관찰할 수 있다. 조직학적 형상은 개의 조직학적 형상, 주로 비-화농성 수막염 및 척수염과 유사하다.

네오스포로시스에 대해 적합한 화합물의 생체내 활성에 대한 데이터가 부족한 것은 적합한 생체내 시험 시스템이 아직 개발되지 않았기 때문이다. 처치가 예방적이기만 하다면, 즉 감염 전에 처치를 시작하는 경우, (식수를 통해 투여되는) 숄파디아진(sulfadiazine)은 실험상 감염된 마우스에게 효과적이다. 개의 경우에는, 숄파디아진 및 클린다마이신(clindamycin)을 사용한 처치는, 처치를 일찍, 즉 신경의 염증으로 인한 임상 징후가 처음 나타났을 때 시작하는 경우에만 성공적일 뿐이었다.

콕시디아증(coccidiosis), 즉 소장 감염은 상대적으로 사람에서는 거의 진단되지 않는 것으로, 이소스포라 벨리(*Isospora belli*)에 의해 유발된다. 그러나, 사람은 적어도 2종의 낭포-형성 콕시디아목의 종(사르코시스티스 쉬호미니스(*Sarcocystis suihominis*) 및 에스. 보비호미니스(*S. bovi hominis*))의 최종 숙주이기도 하다. 이러한 포낭을 함유하는, 날 것이거나 또는 불충분하게 요리된 돼지고기 또는 소고기의 섭취는 심한 설사를 일으킬 수 있는데, 그 원인이 정확하게 진단될 가능성은 거의 없다. 밝혀진 사실상 모든 종류의 메타조아를 포함하는 콕시디아(coccidia)(아피콤플렉사(Apicomplexa) 문, 에이메리이나(Eimeriina) 아목)는 가장 성공적인 기생충 원충류 군의 하나이다. 인간에게 특히 중요한 것은 가축에 기생하는 60 내지 100 종이며, 어떤 경우에 이들은 특히 가금류, 및 양, 송아지, 새끼 돼지, 토끼 등의 동물(표 A 참조)에서도 매우 심한 손실을 일으킬 수 있다.

[표 Aa]

가축에서 소장 콕시디아증의 원인		
동물	에이메리아(<i>Eimeria</i>) 및(또는) 이소스포라(<i>Isospora</i>) 종의 수*	높은 병원성 및(또는) 보통 병원성의 종(<i>E. tenella</i> , <i>E. necatrix</i> , <i>E. maxima</i> , <i>E. acervulina</i>)
닭(갈루스 갈루스, <i>Gallus gallus</i>)	7	이. 테넬라(<i>E. tenella</i>), 이. 네카트릭스(<i>E. necatrix</i>), 이. 막시마(<i>E. maxima</i>), 이. 아세르볼리나(<i>E. acervulina</i>)
칠면조(멜레아르기디스 갈로파보, <i>Meleagris gallopavo</i>)	7	이. 멜레아그리미티스(<i>E. meleagritidis</i>), 이. 아데노이데스(<i>E. adenoides</i>)

거위(안세르 안세르, <i>Anser anser</i>)	6	이. 안세리스(<i>E. anseris</i>), 이. 트룬카타(<i>E. truncata</i>), 이. 노센스(<i>E. nocens</i>), 이. 코틀라니(<i>E. kottlani</i>)
오리(아나스 플라티히네우스, <i>Anas platyhynehus</i>)	3	트리제리아 페르니시오사(<i>Tryzzeria Perniciosa</i>), 이. 아나티스(<i>E. anatis</i>)
비둘기(콜롬바 리비아, <i>Columba livia</i>)	2	이. 콜롬바룸(<i>E. columbarum</i>), 이. 라베아네아(<i>E. labbeanea</i>)
토끼(오리크토라쿠스 쿠니쿨루스, <i>Oryctolagus cuniculus</i>)	11(12)	이. 인테스티날리스(<i>E. intestinalis</i>), 이. 플라베스센스(<i>E. flavescens</i>), 이. 스티에다이(<i>E. stiedai</i>), 이. 마그마(<i>E. magma</i>), 이. 페르포란스(<i>E. perforans</i>)
양(오비스 아리우스, <i>Ovis arius</i>)	11(16)	이. 오비노이달리스(<i>E. ovinoidealisis</i>), 이. 아사타(<i>E. ashata</i>), 이. 오비나(<i>E. ovina</i>)
염소(카프라 히르쿠스, <i>Capra hircus</i>)	12(15)	이. 니나콜리아키모바에(<i>E. ninakohlyakimovae</i>), 이. 아를로잉기(<i>E. arloingi</i>)
소(보스 타우루스, <i>Bos taurus</i>)	12(15)	이. 주에르니(<i>E. zuernii</i>), 이. 보비스(<i>E. bovis</i>), 이. 아우부르넨시스(<i>E. auburnensis</i>)
돼지(수스 스코프라, <i>Sus scofra</i>)	7(14)	아이. 수이스(<i>I. suis</i>), 이. 데블리엑키(<i>E. debliccki</i>), 이. 스카브라(<i>E. scabra</i>)
*) 펠레르디(Pellerdy, 1974)와 관련, 에커트(Eckert) 등의 문헌[1995b, Levine and Ivens(1970) and Mehlhorn(1988)]		

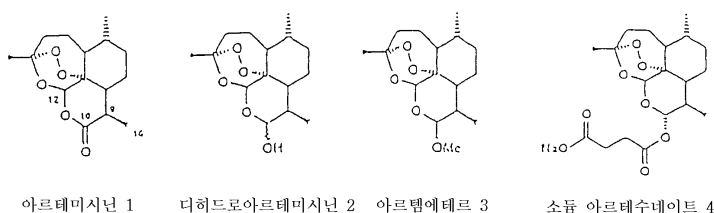
[표 Ab]

동물	에이메리아(<i>Eimeria</i>) 및(또는) 이소스포라(<i>Isospora</i>) 종의 수*)	높은 병원성 및(또는) 보통 병원성의 종(<i>E.</i> 는 에이메리아, <i>I</i> 는 이소스포라임)
개(캐니스 파밀리아리스, <i>Canis familiaris</i>)	5	아이. 캐니스(<i>I. canis</i>), 아이.(시스티소스포라, <i>Cystisosporea</i>) 부르로우시(<i>burrowsi</i>)
고양이(펠리스 카투스, <i>Felis catus</i>)	2+6	(최종 숙주로서) 아이. 펠리스(<i>I. felis</i>), 아이. 리볼타(<i>I. rivolta</i>). 사르코시스티스 보비펠리스(<i>Sarcocystis bovifelis</i>), 에스. 오비펠리스(<i>S. ovifelis</i>), 에스. 푸시포르미스(<i>S. fusiformis</i>), 에스. 무리스(<i>S. muris</i>), 에스. 쿠니쿨리(<i>S. cuniculi</i>), 톡소플라스마 곤디(<i>Toxoplasma gondii</i>)
*) 펠레르디(Pellerdy, 1974)와 관련, 에커트(Eckert) 등의 문헌[1995b, Levine and Ivens(1970) and Mehlhorn(1988)]		

병원성 종의 대부분은 엄밀히 숙주 특이적이다. 이들은 2가지 무성 생식 단계(쉬조고니(schizogony) 또는 메로고니(merogony), 및 스포로고니(sporogony)) 및 유성 발생 단계(가메토고니(gametogony))를 갖는 하나의 복잡한 생활환(life cycle)을 갖는다. 콕시디아증의 큰 중요성의 면에서는, 예를 들어 데이비스(Davies) 등 (1963), 함몬드(Hammond)와 롱(Long) (1982, 1990) 및 펠레르디(Pellerdy) (1974)의 많은 문헌을 이용할 수 있다. 경제적으로 중요한 종은 때때로 의학 적 활성 성분 에 대한 그의 감응성에서 큰 차이가 있다. 마찬가지로, 의학 적 물질에 대한 상이한 발생 단계의 감응성도 크게 다르다.

약물의 용도에 관한 한, 예방법은 가금류에서 주요한 연구 대상으로, 증가된 질병 상태 단계까지는 증상이 나타나지 않으며, 치료법이 포유류에서 주요 전략인 것이다[McDougald 1982]. 다른 약물 중에서 폴리에테르계 항생제 및 술폰아미드는 이러한 치료 및 예방용으로 현재 사용된다. 그러나, 에이메리아의 약물-내성 군주가 나타났으며, 약물 내성은 이제 심각한 문제가 되었다. 따라서, 새로운 약물이 시급히 필요하다. 병원체 및 숙주가 다양하다면, 항콕시디아증 물질을 확인 및 시험하기 위한 "이상적인 모델"은 없다. 예를 들어, 가금류에서 콕시디아증을 예방하는데 사용되는 많은 물질의 대부분은 그 효과가 불충분하거나 또는 포유류의 콕시디아증에 대해 효과가 전혀 없기도 하다[Haberkorn and Mundt; 1989; Haberkorn 1996]. 동물에서 항콕시디아증 효과, 면역화 등에 대해 활성 성분을 시험한 많은 연구물과 지침서들이 간행되었다. 특히 중요하고 포괄적인 한 예는 에커트(Eckert) 등의 문헌[the survey of current methods (1995a)]에 기재되어 있다.

킹하오수(qinghaosu)로 알려지기도 한 화합물인 아르테미시닌(1)은 아르테미시아 아누아(*Artemisia annua*)에서 생산되는 테트라시클릭 1,2,4-트리옥산이다. 아르테미시닌 및 그의 유도체인 디히드로아르테미시닌(2), 아르템에테르(3) 및 소듐 아르테수네이트(4)는 말라리아의 치료에 사용하여 왔다.

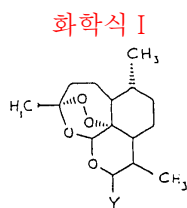


여러 그룹에서 말라리아의 치료에 있어서 아르테미시닌 및 그의 유도체의 작용을 설명하기 위한 상이한 작용 방식들을 제안하였다[포스너(Posner) 등의 문헌[J.Am.Chem.Soc.1996, 118, 3537], 포스너(Posner) 등의 문헌[J.Am.Chem.Soc.1995, 117, 5885] 및 포스너(Posner) 등의 문헌[J.Med.Chem. 1995, 38, 2273]]. 그러나, 실제 작용 방식과는 관계 없이, 상기 유도체, 특히 디히드로아르테미시닌으로부터 얻어진 "제1 세대" 에테르 및 에스테르인 아르템에테르 및 소듐 아르테수네이트의 경구 생체이용성 및 안정성은 모두 불량하다[메쉬니크(Meshnick) 등의 문헌[Parasitology Today 1996, 12, 79]]. 아르테미시닌 및 유도체에 수행된 폭넓은 화학적 연구로, 불안정성은 아르테미시닌 자체, 또는 현재 사용되는 유도체인 아르템에테르, 아르테에테르 및 아르테수네이트, 즉 디히드로아르테미시닌 모두에 대해 공통적인 대사 산물의 트리옥산 잔기의 용이한 개환때문인 것으로 밝혀졌다. 개환 반응은 환원되기 쉬운 유리 히드로 퍼옥시드를 제공할 것이다. 이 기를 제거하면 약물의 활성은 나빠지고, 환원된 산물은 테스옥소 대사 산물로 변형된다. 개환 반응이 쉽지 않게 하기 위해, C-10의 산소 원자를 제거하여 10-데옥시디히드로아르테미시닌을 제공하거나 또는 C-10의 산소 원자를 다른 기로 치환할 수 있으며, 이는 일반적으로는 10-데옥시 아르테미시닌 유도체인 이른바 "제2 세대" 화합물의 토대를 제공한다. 또한, C-9에 여러가지 치환기를 사용하여 아르테미시닌 유도체를 제조하기도 한다.

마찬가지로, C-10의 산소 원자가 아민기에 의해 치환된 아르테미시닌 유도체도 공지되어 있다. 예를 들어, 양(Yang)의 문헌[Biorg, Med. Chem Lett., 1995,5,1791-1794]에는 신규한 10가지 아르테미시닌 유도체의 합성 방법이 기재되어 있는데, 이 방법에서 C-10의 산소 원자는 -NHAr기(Ar은 페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 4-요오도페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 3-카르복실페닐 또는 4-카르복실페닐임)에 의해 치환된다. 이 화합물들을 플라스모디움 베르그헤이(*Plasmodium berghei*) K173 군주에 대한 생체내 활성에 대해 시험하여, 활성이 있음을 밝혀내었다.

상기의 아르테미시닌 유도체는 성공적이기는 하지만, 안정성, 생체이용성 및 잠재적 신경독성에 관련된 문제가 있다. 또한, 아르테미시닌 유도체는 다양한 기생충에 대해 넓은 활성 스펙트럼을 나타내야 한다.

본 발명에 이르러, 특정 C-10 치환된 아르테미시닌 유도체는 기생충 감염에 의해 유발된 질환의 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이 화합물들은 플라스모디움, 네오스포라 또는 에이메리아 속의 기생충, 특히 플라스모디움 팔시파룸(말라리아를 일으킴), 네오스포라 카니눔(네오스포로시스증을 일으킴) 및 에이메리아 테넬라(콕시디아증을 일으킴) 감염에 의해 유발된 질환의 치료에 특히 효과적이다. 따라서, 본 발명은 플라스모디움 속의 유기체 이외의 기생충 감염에 의해 유발된 질환의 치료 및(또는) 예방에 사용되는 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제공한다.



상기 식에서, Y는 할로젠 원자, 임의로 치환된 시클로알킬, 아릴, C-연결 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴알킬기, 또는 -NR¹R²기이며, 여기서 R¹은 수소 원자 또는 임의로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기이고, R²는 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 또는 아랄킬기이거나, 또는 R¹ 및 R²는 사이에 있는 질소 원자와 함께 임의로 치환된 헤테로시클릭기, 또는 임의로 치환된 아미노산 에스테르로부터 유도된 아미노기이다.

적합한 염으로는 산 부가 염을 들 수 있으며, 이는 적합한 화학식 I의 화합물과 유기산 또는 미네랄산과 같은 적합한 산의 반응에 의해 형성된다. 미네랄 산을 사용한 반응에 의해 형성된 산 부가 염, 특히 염산 또는 브롬화수소산을 사용한 반응에 의해 형성된 염이 특히 바람직하다. Y가 -NR¹R²(R¹ 및 R²는 상기 정의한 바와 같음)기인 화학식 I의 화합물은 이러한 산 부가 염의 형성에 특히 적합하다.

다른 지시가 없다면, 임의 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 탄소 원자를 12개까지, 바람직하게는 6개까지, 특히 4개까지 포함할 수 있다. 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸이다. 임의 알케닐 또는 알키닐기는 알크-1-에닐 또는 알크-1-이닐기가 아닌 것이 바람직하다. 즉, 바람직하게는 C-C 이중결합 또는 삼중결합의 탄소 원자 형성 부위와 상기 기가 결합되는 질소 원자 사이에 메틸렌기(-CH₂-) 또는 유사한 SP³-혼성화 중심이 있을 수 있다.

바람직한 알케닐 및 알키닐기에는 프로페닐, 부테닐, 프로피닐 및 부티닐기가 포함된다. 알킬 잔기가 또다른 기의 일부, 예를 들어 아랄킬기의 알킬 잔기를 형성하는 경우, 알킬 잔기는 탄소 원자를 6개까지, 특히 4개까지 포함하는 것이 바람직하다. 바람직한 알킬 잔기는 메틸 및 에틸이다.

아릴기는 임의 방향족 탄화수소기일 수 있으며, 탄소 원자를 6개 내지 24개, 바람직하게는 6개 내지 18개, 보다 바람직하게는 6개 내지 16개, 특히 6개 내지 14개 포함할 수 있다. 바람직한 아릴기에는 페닐, 나프틸, 안트릴, 페난트릴 및 피릴기, 특히 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐기가 포함된다. 아릴 잔기가 또다른 기의 일부, 예를 들어 아랄킬기의 아릴 잔기를 형성하는 경우, 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 안트릴, 페난트릴 또는 피릴, 특히 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐 잔기인 것이 바람직하다.

아랄킬기는 아릴기에 의해 치환된 임의 알킬기일 수 있다. 바람직한 아랄킬기는 탄소 원자를 7개 내지 30개, 구체적으로 7개 내지 24개, 특히 7개 내지 18개 포함하며, 특히 바람직한 아랄킬기는 벤질, 나프틸메틸, 안트릴메틸, 페난트릴메틸 및 피릴메틸기이다. 특히 바람직한 아랄킬기는 벤질기이다.

시클로알킬기는 임의 포화된 시클릭 탄화수소기이며, 탄소 원자를 3개 내지 12개, 바람직하게는 3개 내지 8개, 특히 3개 내지 6개 포함할 수 있다. 바람직한 시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실기이다.

헤테로아릴기는 헤테로원자를 적어도 하나 포함하는 임의 방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 수 있다. 바람직하게, 헤테로아릴기는 산소, 황 및 질소 원자로부터 선택된 헤테로 원자를 적어도 하나 포함하는 5원 내지 18원, 특히 5원 내지 14원, 특히 5원 내지 10원 방향족 고리계이다. 바람직한 헤테로아릴기에는 피리딜, 피릴리움, 티오피릴리움, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 인돌리지닐, 이미다졸릴, 피리도닐, 피로닐, 피리미디닐, 피라지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 푸리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 피리다지닐, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴 및 아크리디닐기가 포함된다. 따라서, C-연결 헤테로아릴기는 상기 정의된 바와 같이 헤테로방향족 고리계에서 탄소 원자를 통해 화학식 I의 화합물의 테트라시클릭 1,2,4-트리옥산 잔기에 연결된 헤테로아릴기이다.

헤테로시클릭기는, 헤테로원자를 적어도 하나 포함하며, 불포화된 또는 부분 포화된 또는 완전 포화될 수 있는 임의 모노시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 수 있다. 이와 같이, "헤테로시클릭"이라는 용어에는 상기 정의된 바와 같이 헤테로아릴기뿐 아니라 비-방향족 헤테로시클릭기가 포함된다. 바람직하게는, 헤테로시클릭기는 산소, 황 및 질소 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자를 적어도 하나 포함하는 3원 내지 18원, 특히 3원 내지 14원, 특히 5원 내지 10원 고리계

이다. 바람직한 헤테로시클릭기에는 상기 명명된 특정 헤테로아릴기뿐 아니라 피라닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리노술포닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 및 테트라히드로푸라닐기가 포함된다.

헤테로시클릴알킬기는 헤테로시클릭기에 의해 치환된 임의 알킬기일 수 있다. 바람직하게는, 헤테로시클릭 잔기는 상기 정의된 바와 같이 3원 내지 18원, 특히 3원 내지 14원, 특히 5원 내지 10원 헤테로시클릭기이며, 알킬 잔기는 C_{1-6} 알킬, 바람직하게는 C_{1-4} 알킬, 특히 메틸기이다.

아미노산은 글리신, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 시스틴, 메티오닌, 아스파라긴산, 글루탐산, 아스파라긴, 글루타민, 라이신, 히드록실라이신, 아르기닌, 히스티딘, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 프롤린, 히드록시프롤린 또는 페닐글리신과 같은 임의 α -아미노산일 수 있으며, D- 및 L-형을 모두 포함한다. 특히 바람직한 아미노산에 에스테르는 상기 아미노산의 임의 에스테르, 예를 들어 알킬 에스테르, 특히 C_{1-4} 알킬 에스테르일 수 있다.

상기 임의 치환기가 임의로 치환된 것으로 표시되는 경우, 임의로 존재하는 치환기는 통상적으로 약제 화합물의 개발 및 (또는) 이러한 화합물을 변형하여 그의 구조/활성, 안정성, 생체이용성 또는 기타 특성에 영향을 주는데 사용되는 1종 이상의 임의 치환기일 수 있다. 이러한 치환기의 구체적인 예에는 예를 들어 할로젠 원자, 니트로, 시아노, 히드록실, 시클로알킬, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 포르밀, 알콕시카르보닐, 카르복실, 알카노일, 알킬티오, 알킬술피닐, 알킬술포닐, 알킬술포네이트, 아릴술피닐, 아릴술포닐, 아릴술포네이트, 카르바모일, 알킬아미도, 아릴, 아랄킬, 임의로 치환된 아릴, 헤테로시클릭, 및 알킬 또는 아릴-치환된 헤테로시클릭기가 포함된다. 상기 임의 치환기가 알킬 또는 알케닐 치환기이거나 또는 이를 포함하는 경우, 이는 선형 또는 분지형일 수 있으며, 탄소 원자를 12개까지, 바람직하게는 6개까지, 특히 4개까지 포함할 수 있다. 시클로알킬기는 탄소 원자를 3개 내지 8개, 바람직하게는 3개 내지 6개 포함할 수 있다. 아릴기 또는 잔기는 탄소 원자를 6개 내지 10개 포함할 수 있으며, 페닐기가 특히 바람직하다. 헤테로시클릭기 또는 잔기는 상기 정의한 5원 내지 10원 고리계일 수 있다. 할로젠 원자는 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자일 수 있으며, 따라서 할로알킬기와 같이 할로 잔기를 포함하는 임의 기는 이러한 임의 할로젠 원자를 1종 이상 포함할 수 있다.

본 발명의 한면으로, Y는 할로젠 원자, 구체적으로 플루오르 또는 브롬, 특히 플루오르 원자인 것이 바람직하다.

본 발명의 또다른 바람직한 면으로, Y는 C_{3-8} 시클로알킬기, C_{6-18} 아릴기, 5원 내지 10원 C-연결 헤테로아릴기 또는 5원 내지 10원 헤테로시클릴- C_{1-6} 알킬기일 수 있으며, 이들 기는 할로젠 원자, 히드록실, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 카르복실, C_{6-10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로시클릭, 및 C_{1-4} 알킬- 또는 페닐-치환된 5원 내지 10원 헤테로시클릭기로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 바람직하게는, Y는 할로젠 원자, 히드록실, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노 및 카르복실기로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{6-18} 아릴기이다. 특히, Y는 페닐, 나프틸, 안트릴 또는 페난트릴기일 수 있으며, 이들 기는 할로젠 원자 및 히드록실, 메틸, 비닐, C_{1-4} 알콕시 및 카르복실기로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

특히 바람직한 하위군 화합물에서, Y는 페닐, 플루오로페닐, 클로로페닐, 브로모페닐, 트리메틸페닐, 비닐페닐, 메톡시페닐, 디메톡시페닐, 트리메톡시페닐, 카르복시페닐, 나프틸, 히드록시나프틸, 메톡시나프틸, 안트릴 또는 페난트릴기이다. Y가 페닐 또는 트리메톡시페닐기인 화합물이 특히 바람직하다.

본 발명의 다른 바람직한 면으로, Y는 $-NR^1R^2$ 기일 수 있는데, R^1 은 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기이고, R^2 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{6-10} 아릴 또는 C_{7-16} 아랄킬기이거나 또는 R^1 및 R^2 는 사이에 있는 질소 원자와 함께 5원 내지 10원 헤테로시클릭기 또는 아미노산의 C_{1-6} 알킬 에스테르로부터 유도된 아미노기로, 이들 기는 할로젠 원자, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 페닐, 할로페닐, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 할로알킬페닐, C_{1-4} 알콕시페닐, 벤질, 피리딜 및 피리미디닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다. 특히, Y는 $-NR^1R^2$ 기일 수 있는데, R^1 은 수소 원자 또는 C_{1-4} 알킬기이고, R^2 는 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 페닐 또는 벤질기이거나 또는 R^1 및 R^2 는 사이에 있는 질

소 원자와 함께 6원 내지 10원 헤테로시클릭기 또는 아미노산의 C₁₋₄알킬 에스테르로부터 유도된 아미노기로, 이들 기는 할로젠 원자, C₁₋₄할로알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, 페닐, 할로페닐, C₁₋₄알킬페닐, C₁₋₄할로알킬페닐, C₁₋₄알콕시페닐, 벤질, 피리딜 및 피리미디닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

이러한 화합물의 특히 바람직한 하위군에서, Y는 프로필아미노, 시클로펜틸아미노, 시클로헥실아미노, 페닐아미노, 플루오로페닐아미노, 클로로페닐아미노, 브로모페닐아미노, 요오도페닐아미노, 메톡시카르보닐페닐아미노, 비페닐아미노, 벤질아미노, 플루오로벤질아미노, 비스(트리플루오로메틸)벤질아미노, 페닐에틸아미노, 페닐메톡시카르보닐메틸아미노, 디에틸아미노, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리노술포닐, 인돌리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 페닐피페라지닐, 플루오로페닐피페라지닐, 클로로페닐피페라지닐, 메틸페닐피페라지닐, 트리플루오로메틸페닐피페라지닐, 메톡시페닐피페라지닐, 벤질피페라지닐, 피리딜피페라지닐 및 피리미디닐피페라지닐기이다. Y가 프로필아미노, 페닐아미노, 브로모페닐아미노, 요오도페닐아미노, 비페닐아미노, 벤질아미노, 비스(트리플루오로메틸)벤질아미노, 페닐에틸아미노, 페닐-메톡시카르보닐메틸아미노 또는 모르폴리닐기인 화합물이 특히 바람직하다.

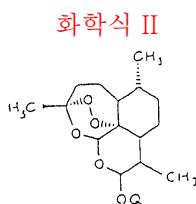
바람직하게, 기생충은 네오스포라 속 또는 에이메리아 속의 유기체이다.

또한, 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물의, 플라스모디움 속의 유기체 이외의 기생충 감염에 의해 유발된 질환의 치료 및(또는) 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도를 제공한다. 바람직하게는, 기생충은 네오스포라 속 또는 에이메리아 속의 유기체이다.

화학식 I의 특정 화합물은 신규한 것이며, 따라서 본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물을 추가로 제공하는데, 단 Y는 -NR¹R²기이고, R²는 페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 4-요오도페닐, 4-메틸페닐, 4-메톡시페닐, 3-카르복실페닐 또는 4-카르복실페닐기이고, R¹은 임의로 치환된 알킬기이다.

또한, 화학식 I의 화합물은 상이한 기하 이성질체 및 광학 이성질체로 존재할 수 있음을 알아야 한다. 따라서, 본 발명은 각 이성질체 및 이들 이성질체의 혼합물을 모두 포함한다.

또한, 본 발명은 상기 정의된 바와 같이 화학식 I의 신규 화합물의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은 하기 화학식 II의 화합물과 적합한 할로젠화제를 반응시켜 화학식 I의 화합물(Y는 할로젠 원자임)을 형성하고, 원한다면 이와 같이 형성된 화학식 I의 화합물을 화학식 YMgX(Y는 임의로 치환된 시클로알킬, 아릴, C-연결된 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴알킬기이고, X는 할로젠 원자임)의 그리나르드(Grignard) 시약과 반응시켜 화학식 I의 화합물(Y는 임의로 치환된 시클로알킬, 아릴, C-연결 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴알킬기임)을 형성하거나 또는 화학식 HNR¹R²(R¹ 및 R²는 상기 정의한 바와 같음)의 아민과 반응시켜 화학식 I의 화합물(Y는 -NR¹R²기이고, R¹ 및 R²는 상기 정의한 바와 같음)을 형성하는 것을 포함한다.



상기 식에서, Q는 수소 원자 또는 트리메틸실릴기이다.

화학식 I의 화합물(Y는 할로젠 원자임)을 형성하는데 적합한 할로젠화제에는 디에틸아미노설푸르 트리플루오리드, 클로로트리메틸실란, 브로모트리메틸실란 및 요오도트리메틸실란이 포함된다. 특히, 화학식 I의 화합물(Y는 염소, 브롬 또는 요오드 원자임)은 화학식 II의 화합물(Q는 트리메틸 실릴기임)을 적합한 염소화제(예를 들어, 클로로트리메틸실란), 브롬화제(예를 들어, 브로모트리메틸실란) 또는 요오드화제(예를 들어, 요오도트리메틸실란)와 각각 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 반응은 통상적으로 용매의 존재하에 수행될 수 있다. 적합한 용매로는 할로젠화 탄화수소, 특히 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소를 들 수 있다.

바람직하게, 반응은 -30 °C 내지 +10 °C, 특히 -5 °C 내지 +5 °C에서 수행되고, 약 0 °C인것이 특히 바람직하다.

화학식 I의 화합물(Y는 플루오르 원자임)은 이롭게는 화학식 II의 화합물(Q는 수소 원자임)을 디에틸아미노술폰 트리플루오리드와 같은 적합한 플루오르화제와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 반응은 이롭게는 용매의 존재하에 수행되며, 적합한 용매에는 할로젠화 탄화수소, 특히 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소가 포함된다. 바람직하게는, 이 반응은 -5 °C 내지 실온, 즉 -5 °C 내지 35 °C, 바람직하게는 0 °C 내지 30 °C에서 수행된다. 이 반응은 질소와 같은 불활성 분위기하에 수행할 수도 있다.

화학식 I의 화합물(Y는 임의로 치환된 시클로알킬, 아릴, C-연결 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴알킬기임)을 형성하는 적합한 그리나르드 시약에는 화학식 $YMgX$ 의 화합물(X는 염소, 브롬 또는 요오드 원자임)이 포함된다. 그러나, X는 브롬 원자인 것이 특히 바람직하다. 화학식 I의 화합물(Y는 할로젠, 바람직하게는 브롬임)과 그리나르드 시약과의 반응은 이롭게는 용매의 존재하에 수행될 수 있다. 적합한 용매에는 디에틸 에테르와 같은 에테르가 포함된다. 바람직하게, 반응은 -5 °C 내지 +5 °C의 온도에서 질소와 같은 불활성 분위기하에 수행되며, 특히 특히 0 °C의 온도에서 수행되는 것이 바람직하다. 이 방법으로 최종 산물에서 단일 순수 이성질체가 생성된다.

아민과 화학식 I의 화합물(Y는 할로젠, 바람직하게는 브롬 원자임)이 반응하여 Y가 $-NR^1R^2$ (R^1 및 R^2 는 상기 정의한 바와 같음)인 화학식 I의 화합물을 형성시키는 반응은 이롭게는 용매의 존재하에 수행될 수 있다. 적합한 용매에는 할로젠화 탄화수소, 특히 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소 및 테트라히드로푸란과 같은 에테르가 포함된다. 바람직하게는, 반응은 -5 °C 내지 +5 °C의 온도에서 수행되고, 0 °C에서 수행되는 것이 특히 바람직하다.

화학식 I의 화합물(Y는 브롬 원자임)이 추가로 그리나르드 시약 또는 아민과 반응하여 화학식 I의 화합물(Y는 임의로 치환된 시클로알킬, 아릴, C-연결 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴알킬기 또는 $-NR^1R^2$ 기이며, R^1 및 R^2 는 상기 정의한 바와 같음)을 형성하는 경우, 화학식 I의 화합물(Y는 브롬 원자임)은 화학식 II의 화합물(Q는 트리메틸실릴기임)과 브로모트리메틸실란을 반응시킴으로써 반응 중에 생성되는 것이 바람직하다.

화학식 II의 화합물(Q는 트리메틸실릴기임)은 디히드로아르테미시닌, 즉 화학식 II의 화합물(Q는 수소 원자임)과 클로로트리메틸실란을 피리딘 또는 트리에틸아민과 같은 염기 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 바람직하게는, 반응은 실온, 즉 15 내지 35 °C, 바람직하게는 20 내지 30 °C에서 수행된다.

디히드로아르테미시닌, 즉 화학식 II의 화합물(Q는 수소 원자임)은 공지된 화합물이며, 공지 방법에 의해 제조할 수 있다.

화학식 I의 화합물(Y는 임의로 치환된 시클로알킬, 아릴, C-연결 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴알킬기임)은 9,10-안히드로아르테미시닌과 화학식 Y-H의 화합물(Y는 상기 정의한 바와 같음)을 적합한 루이스(Lewis) 산의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수도 있다. 이 방법은 최종 산물 중 이성질체의 혼합물을 생성한다.

적합한 루이스산에는 삼불화 붕소 디에테레이트 및 트리플루오로메탄술폰산이 포함된다. 반응은 이롭게는 용매의 존재하에 수행될 수 있다. 적합한 용매에는 할로젠화 탄화수소, 특히 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소가 포함된다. 바람직하게는, 반응은 실온, 즉 15 내지 35 °C, 바람직하게는 20 내지 30 °C에서 질소와 같은 불활성 분위기하에 수행된다.

9,10-안히드로아르테미시닌은 이롭게는 디히드로아르테미시닌과 트리플루오로아세트산 무수물을 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응은 이롭게는 용매, 바람직하게는 할로젠화 탄화수소, 특히 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소의 존재하에 수행될 수 있다. 또한, 반응은 피리딘 또는 그의 유도체, 예를 들어 디메틸아미노피리딘과 같은 염기의 존재하에 수행되는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 반응은 -5 °C 내지 5 °C, 바람직하게는 0 °C의 온도에서 질소와 같은 불활성 분위기하에 수행된 다음, 반응 혼합물은 실온, 즉 15 내지 35 °C, 바람직하게는 20 내지 30 °C로 가온된다.

Y가 임의로 치환된 아릴 또는 C-연결 헤테로아릴기인 화학식 I의 화합물은 10-트리클로로아세트이미도일-10-데옥소아르테미시닌과 화학식 Y-H의 화합물(Y는 상기 정의한 바와 같음)을 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트와 같은 적합한 루이스 산의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수도 있다. 10-트리클로로아세트이미도일-10-데옥소아르테미시닌은 화학식 II의 화합물(Q는 수소 원자임)과 트리클로로아세트니트릴을 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데칸과 같은 적합한 염기의 존재하에 반응시킴으로써 반응 중에 생성하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 10-트리클로로아세트이미도일-10-데옥소아르테미시닌을 형성하는 반응은 실온, 즉 15 내지 35 °C, 바람직하게는 20 내지 30 °C에서 수행된다. 반응은 이롭게는 용매의 존재하에 수행될 수 있다. 적합한 용매에는 할로젠화 탄화수소, 특히 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소가 포함된다. 바람직하게는, 반응의 나머지 부분은 질소와 같은 불활성 분위기하에 수행된다. 바람직하게는, 반응의 나머지 부분은 -60 내지 -20 °C, 특히 -55 내지 30 °C, 특히 -40 내지 -50 °C의 온도에서 수행된다.

Y가 임의로 치환된 아릴 또는 C-연결 헤테로아릴기인 화학식 I의 화합물은 아실옥시기가 화학식 $A(C=O)-O-$ 인 10-아실 옥시아르테미시닌 화합물(A는 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로시클릭 또는 폴리시클릭기임)과 화학식 Y-H의 화합물(Y는 상기 정의한 바와 같음)을 적합한 루이스산의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수도 있다. 적합한 루이스산에는 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트, 염화(IV)주석, 트리플루오로메탄술폰산(II)구리 및 트리플루오로메탄술폰산이 포함된다. 루이스산은 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트인 것이 바람직하다.

A가 임의로 치환된 알킬기인 경우, 다른 지시가 없다면 A는 선형 또는 분지형일 수 있고, 탄소 원자를 12개까지, 바람직하게는 6개까지, 특히 4개까지 포함할 수 있다. 바람직한 알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸이 있다.

A가 임의로 치환된 아릴기인 경우, A는 임의 방향족 탄화수소기일 수 있고, 탄소 원자를 6개 내지 24개, 바람직하게는 6개 내지 18개, 보다 바람직하게는 6개 내지 16개, 특히 6개 내지 14개 포함할 수 있다. 바람직한 아릴기에는 페닐, 나프틸, 안트릴, 페난트릴 및 피릴기, 특히 페닐, 나프틸 및 안트릴기가 포함된다. 아릴 잔기가 또다른 기의 일부, 예를 들어 아랄킬기의 아릴 잔기를 형성하는 경우, 아릴 잔기는 페닐, 나프틸, 안트릴, 페난트릴 또는 피릴, 특히 페닐 또는 나프틸, 특히 페닐 잔기인 것이 바람직하다.

A가 임의로 치환된 아랄킬기인 경우, A는 아릴기에 의해 치환된 알킬기일 수 있다. 바람직한 아랄킬기는 탄소 원자를 7개 내지 30개, 특히 7개 내지 24개, 보다 구체적으로 7개 내지 18개, 특히 7개 내지 10개 포함하며, 특히 바람직한 아랄킬기는 벤질, 나프틸메틸, 안트릴메틸, 페난트릴메틸 및 피릴메틸기이고, 벤질기가 특히 바람직하다.

A가 임의로 치환된 시클로알킬기인 경우, A는 임의 포화 또는 부분 불포화 시클릭 탄화수소기일 수 있으며, 탄소 원자를 3개 내지 12개, 바람직하게는 3개 내지 8개, 특히 3개 내지 6개 포함할 수 있다. 바람직한 시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실기이다.

A가 임의로 치환된 폴리시클릭기인 경우, A는 하나 이상의 고리계를 포함하는 임의 포화 또는 부분 불포화 탄화수소기일 수 있다. 이러한 고리계는 "융합" 화합물, 즉 인접 고리가 2개의 인접 공통 탄소 원자를 갖는 화합물, "브리지" 화합물, 즉 고리가 2개 이상의 공통 탄소 원자(브리지헤드), 및 공통 탄소 원자를 연결하는 3개 이상의 아시클릭 쇠(브리지)로 정의되는 화합물 또는 "스피로" 화합물, 즉 인접 고리가 하나의 공통 탄소 원자로 정의되는 화합물일 수 있다. 또한, 폴리시클릭기는 이러한 유형의 고리계를 하나 이상 포함할 수 있는 것으로 생각된다. 폴리시클릭기는 바람직하게는 탄소 원자를 4개 내지 30개, 특히 4개 내지 26개, 특히 6개 내지 18개 포함한다. 비시클릭, 트리시클릭 및 테트라시클릭기가 특히 바람직하다. 비시클릭기는 탄소 원자를 4개 내지 14개, 특히 6개 내지 10개 포함하는 것이 바람직하다. 트리시클릭기는 탄소 원자를 5개 내지 20개, 특히 6개 내지 14개 포함하는 것이 바람직하며, 안트라퀴논기가 특히 바람직하다. 테트라시클릭기는 탄소 원자를 6개 내지 26개, 특히 6개 내지 18개 포함하는 것이 바람직하다.

치환기 A에 대한 임의 치환기는 이러한 면에 적합한 것으로 이미 밝혀진 임의 치환기일 수 있다.

반응은 이롭게는 용매의 존재하에 수행될 수 있다. 적합한 용매에는 할로젠화 탄화수소, 특히 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소가 포함된다. 바람직하게는, 반응은 질소와 같은 불활성 분위기하에서 수행된다. 바람직하게는, 반응은 -60 내지 -20 °C, 특히 -55 내지 -30 °C, 특히 -40 내지 -50 °C의 온도에서 수행된다.

Y가 치환된 아릴기인 화학식 I의 화합물(치환기의 적어도 하나는 히드록실기임)은, 상응하는 C-10 에테르 연결 아르테미시닌 유도체의 전위반응 결과, 에테르 연결의 산소 원자가 원하는 산물의 치환된 아릴기 중 히드록실기의 산소 원자가 되게 하는 방법에 의해 제조할 수도 있다. 이러한 전위반응은 상기 상응하는 C-10 에테르 연결 아르테미시닌 유도체를 삼불화 붕소 디에테레이트와 같은 루이스산과 반응시킴으로써 수행할 수 있다. 반응은 이롭게는 -5 °C 내지 +5 °C, 바람직하게는 0 °C의 온도에서 디클로로메탄과 같은 용매의 존재하에 수행된다.

화학식 I의 특정 화합물은 화학식 I의 또다른 화합물의 전환 반응에 의해 제조할 수도 있다. 예를 들어, 10-(4-비닐페닐)디히드로아르테미시닌은 과망간산 칼륨과 같은 산화제와의 반응에 의해 10-(4-카르복시페닐)디히드로아르테미시닌으로 전환될 수 있다. 또한, 고리계 중에 적어도 하나의 황원자를 갖는 헤테로시클릭 잔기를 포함하는 화학식 I의 화합물을 산화하여 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있는데, 여기서 황원자 또는 각각의 황원자는 적합한 산화제를 사용한 반응에 의해 술폰 또는 술폰기로 전환된다. 적합한 산화제에는 4-메틸모르폴린 N-옥시드(NMO), 테트라프로필암모늄 페루테네이트(TPAP) 및 그의 혼합물이 포함된다. 반응은 이롭게는 용매의 존재하에 수행될 수 있는데, 적합한 용매로는 할로젠화 탄화수소, 특히 디클로로메탄과 같은 염소화 탄화수소를 들 수 있다. 바람직하게는, 반응은 실온, 즉 15 내지 35 °C, 바람직하게는 20 내지 30 °C에서 수행된다. 반응은 질소와 같은 불활성 분위기하에 수행될 수도 있다.

또한, 본 발명은 담체, 및 활성 성분으로 상기 정의한 화학식 I의 신규 화합물을 함유하는 제약 조성물을 제공한다.

제약상 허용되는 담체는 투여 촉진을 위해 활성 성분이 배합된 임의 물질일 수 있다. 담체는 고상 또는 액상일 수 있는데, 통상적으로는 기체상이지만 압축되어 액체를 형성하는 물질을 함유하며, 통상적으로는 제약 조성물을 제제화하는데 사용되는 임의 담체를 사용할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 조성물은 활성 성분을 0.5 내지 95 중량% 함유한다.

화학식 I의 화합물은 예를 들어 정제, 캡슐제, 좌제 또는 용액제로 제제화할 수 있다. 이들 제형은 예를 들어 락토스, 전분 또는 활석과 같은 통상의 고상 담체 또는 예를 들어 물, 지방산 오일 또는 액상 파라핀과 같은 통상의 액상 담체를 사용하여 공지 방법에 의해 제조할 수 있다. 사용될 수 있는 그 밖의 담체에는 젤라틴, 텍스트린 및 콩, 밀 및 실리엄(psyllium) 종자 단백질과 같은 동물성 또는 식물성 단백질, 아카시아 검, 구아(guar) 검, 아가(agar) 검 및 크산(xanthan) 검과 같은 검, 폴리사카라이드, 알긴산염, 카복시메틸셀룰로스, 카라게난, 텍스트란, 펙틴, 폴리비닐피롤리돈과 같은 합성 중합체, 젤라틴-아카시아 복합체와 같은 폴리펩티드/단백질 또는 폴리사카라이드 복합체, 만니톨, 텍스트로스, 갈락토스 및 트레할로스와 같은 당, 시클로텍스트린과 같은 시클릭 당, 인산 나트륨, 염화 나트륨 및 알루미늄 실리케이트와 같은 무기 염, 및 글리신, L-알라닌, L-아스파라긴산, L-글루탐산, L-히드록시프롤린, L-이소루이신, L-루이신 및 L-페닐알라닌과 같은, 탄소 원자를 2개 내지 12개 갖는 아미노산이 포함된다.

보조 성분, 예를 들어 정제 붕해제, 용해제, 방부제, 항산화제, 표면활성제, 증점제, 착색제, 향미제, pH 조정제, 감미제 또는 미각차단제를 본 발명의 조성물내에 혼합할 수도 있다. 적합한 착색제에는 적색, 흑색 및 황색 철 산화물, 및 엘리스 앤 에버라트(Ellis & Everard)사로부터 입수가능한 FD & C 블루 제2호 및 FD & C 레드 제40호와 같은 FD & C 염료가 포함된다. 적합한 향미제에는 박하, 나무딸기, 감초, 오렌지, 레몬, 그레이프후르트, 카라멜, 바닐라, 체리 및 포도 향미제 및 이들의 조합이 포함된다. 적합한 pH 조정제에는 시트르산, 타르타르산, 인산, 염산 및 말레산이 포함된다. 적합한 감미제에는 아스파탐, 아세술팜 K 및 타우마틴이 포함된다. 적합한 미각 차단제에는 중탄산 나트륨, 이온 교환 수지, 시클로텍스트린 함유 화합물, 흡착질 또는 미세캡슐화 활성질이 포함된다.

예를 들어, 가금류, 특히 닭, 오리, 거위 및 칠면조에서 콕시디아증 및 이와 관련된 기생충에 대한 치료 및 예방을 위해서는, 상기 활성 화합물 0.1 내지 100 ppm, 바람직하게는 0.5 내지 100 ppm을 적당한 식품, 예를 들어 영양성 식품내에 혼합할 수 있다. 특히, 투여 대상이 본 발명의 활성 화합물을 잘 참아내는 경우, 원한다면 사용량을 증가시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 활성 화합물은 음료수와 함께 사용할 수 있다.

동물 한마리를 치료하기 위해, 예를 들어 포유류에서 콕시디아증, 또는 독소플라스마증을 치료하기 위해서는, 활성 화합물을 바람직하게는 체중 kg 당 0.5 내지 100 mg의 양으로 매일 투여하면 원하는 결과를 얻게 된다. 그렇지만, 실험 동물의 체중, 사용 방법, 동물 종 및 약물에 대한 그의 각각의 반응, 또는 제형의 종류, 약물이 사용되는 시간 또는 간격에 따라, 때때로는 상기 언급한 양을 바꾸는 것이 필요할 수 있다. 특수한 경우, 상기 주어진 최소 투여량 보다 적게 사용하는 것으로 충분할 수 있지만, 최대 투여량을 초과해야만 하는 경우도 있을 수 있다. 투여량이 과다한 경우에는, 적은 양으로 나누어 수회 투여하는 것을 권할만하다.

또한, 본 발명은 플라스모디움 속의 기생충 감염에 의해 유발된 질환의 치료 및(또는) 예방에 사용되는, 상기 정의한 화학식 I의 신규 화합물, 및 상기 정의한 상기 화학식 I의 신규 화합물의, 플라스모디움 속의 기생충 감염에 의해 유발된 질환의 치료 및(또는) 예방용 약물의 제조에 있어서의 용도에 관한 것이다.

이러한 면으로 바람직한 화합물에는 화학식 I의 화합물이 포함되는데, 여기서 Y는 플루오르 원자이거나, 페닐, 디메톡시페닐 또는 트리메톡시페닐기이거나 또는 프로필아미노, 플루오로페닐아미노, 비페닐아미노, 벤질아미노, 페닐에틸아미노, 페닐메톡시카르보닐메틸아미노 또는 디메틸아미노기이다.

또한, 본 발명은 플라스모디움 속의 유기체 이외의 기생충 감염에 의해 유발된 질환의 치료 방법을 제공하는데, 치료를 요하는 숙주에게 상기 맨처음에 정의된 화학식 I의 화합물을 치료 유효량 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 기생충은 네오스포라 속 또는 에이메리아 속의 유기체이다. 마찬가지로, 플라스모디움 속의 기생충 감염에 의해 유발된 질환의 치료 방법도 제공되는데, 이 방법은 치료를 요하는 숙주에게 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 신규 화합물을 치료 유효량 투여하는 것을 포함한다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다.

실시예

<실시예 1>: 10β-플루오로-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10β-플루오로-10-데옥소디히드로아르테미시닌)(화학식 I: Y는 F임)의 제조

디클로로메탄(24 ml) 중 디히드로아르테미시닌(1.136 g, 4 mmol)의 용액을 질소하에 0 °C로 냉각하고, 디에틸아미노설푸르 트리플루오리드(DAST)(0.6 ml, 4.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 질소하에 24시간 동안 교반하였다. 이 황색 용액을 다시 0 °C로 냉각하고, Na₂CO₃ 용액(5 %, 20 ml)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 2-상을 분리하여 유기층을 1M HCl, 5 % NaHCO₃ 및 물로 세척하고 MgSO₄로 건조하였다. 용매를 증발시킨 직후에, 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(10 % 에틸 아세테이트/헥산)로 2회 정제한 다음, 헥산(289 mg, 50.5 %)으로부터 재결정화하였다.

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ ppm 0.97 (d, J_{6-Me,6}=6.1 Hz, 3 H, 6-CH₃), 1.00 (d, J_{9-Me,9}=7.4 Hz, 3 H, 9-CH₃), 1.13-1.47 (m, 3 H), 1.44 (s, 3 H, 3-CH₃), 1.47-1.72 (m, 4 H), 1.82-1.96 (m, 2 H), 2.05 (ddd, J=14.6 Hz, J=4.9 Hz, J=3.0 Hz, 1 H), 2.39 (td, J=13.5 Hz, J=4.0 Hz, 1 H), 2.64 (dm, J_{9,F}=36.1 Hz, 1 H, H-9), 5.60 (dd, J_{10,F}=54.4 Hz, J_{10,9}=2.4 Hz, 1 H, H-10), 5.56 (d, J=1.83 Hz, 1 H, H-12); ¹⁹F NMR(282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = -136.43 (dd, J_{F,10}=54.1 Hz, J_{F,9}=36.0 Hz); MS (CI, NH₃): m/z (%) = 304 [M'+NH₄'] (18), 286 [M'] (284 [304-HF] (100), 257 (64), 256 (28), 239 (16), 221 (12), 163 (8), 52 (28)).

<실시예 2>: 10β-페닐-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10β-(페닐)디히드로아르테미시닌)(화학식 I: Y는 페닐임)의 제조

(a) 10-(트리메틸실옥시)디히드로아르테미시닌(화학식 II: Q는 -Si(CH₃)₃임)의 제조

방법 1

0 °C에서 질소하에 피리딘(20 ml) 중 디히드로아르테미시닌(1.51 g, 5.32 mmol)의 용액에 클로로트리메틸실란(5.20 ml, mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고 빙수 혼합물에 부었다. 용액을 디에틸 에테르(3×15 ml)로 추출하고, 건조하고(MgSO₄), 감압(in vacuo) 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 5 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여, 백색 고체인 10-(트리메틸실옥시)디히드로아르테미시닌(1.47 g, 78 %)을 수득하였다.

δ_H 5.49 (1H, s, H-12), 5.19 (1H, d, J = 3.05 Hz, H-10), 2.52-2.62 (1H, m, H-9), 2.39 (1H, ddd, J = 17.5, 13.4, 4.01 Hz), 2.04 (1H, ddd, J = 14.5, 4.84, 3.05 Hz), 1.20-1.97 (9H, m), 1.45 (3H, s, H-14), 0.97 (3H, d, J = 6.24 Hz, H-16), 0.87 (3H, d, J = 7.29 Hz, H-15), 0.17 (9H, s, (CH₃)₃Si).

방법 2

10α-(트리메틸실옥시)디히드로아르테미시닌(화학식 II: Q는 -Si(CH₃)₃임)의 제조

0 °C에서 질소하에 디클로로메탄(40 ml) 중 디히드로아르테미시닌(1.51 g, 5.32 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.94 ml, 6.65 mmol) 및 클로로트리메틸실란(0.84 mmol, 6.65 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고 빙수 혼합물에 부었다. 이 수용액을 디클로로메탄(2×20 ml)으로 추출하였다. 유기층을 모아 건조하고(MgSO₄) 감압 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 5 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체인 10α-(트리메틸실옥시)디히드로-아르테미시닌(1.48 g, 78 %)을 수득하였다.

δ_{H} 5.32 (1H, s, H-12), 4.76 (1H, d, $J = 9.00$ Hz, H-10), 2.25-2.45 (2H, m, H-8, H-9), 2.01 (1H, m, H-4), 1.89 (1H, m, H-5), 1.18-1.79 (8H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1.31 (3H, s, 1-CH₃), 0.95 (3H, d, $J = 5.83$ Hz, 9-CH₃), 0.86 (3H, d, $J = 7.14$ Hz, 5-CH₃), 0.20 (9H, s, Me₃Si) ppm.

(b) 10-브로모-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10-브로모아르테미시닌)(화학식 I: Y는 Br임)의 제조

0 °C에서 디클로로메탄(5 ml) 중 상기 (a) 방법 2에 기재된 바와 같이 제조한 10a-(트리메틸실옥시)디히드로아르테미시닌(372 mg, 1.04 mmol)의 용액에 브로모트리메틸실란(140 μ l, 1.06 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 추가로 30 분 동안 교반하여 반응중에 10-브로모아르테미시닌을 제조하였다.

(c) 10 β -페닐-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10 β -(페닐)디히드로아르테미시닌)(화학식 I: Y는 페닐임)의 제조

상기 (b)에서 제조한 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르(5 ml) 중에 용해시켰다. 0 °C에서 질소하에 이 용액에 브롬화 페닐마그네슘(1.40 ml, 2.38 mmol, 1.7 M)을 첨가하였다. 그 후에, 혼합물을 0 °C에서 교반한 다음, 밤동안 실온에 도달케 하였다. 그 후에, 용액을 염화 암모늄 포화 용액으로 키텝하고, 건조하고(MgSO₄), 감압 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 8 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체인 10 β -페닐-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10 β -(페닐)디히드로아르테미시닌)(159 mg, 45 %)을 수득하였다. 에테르/헥산 혼합물로부터 재결정화하여 무색의 직사각형 결정을 수득하였다.

M.p. 122 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -36.0° (c 0.47/CHCl₃); ν_{max} (필름) 2938, 2874, 1494, 1452, 1376, 1208, 1112, 1076, 1058, 1038, 1010, 954, 944, 904, 882, 852, 820, 740, 700; δ_{H} 7.19-7.34 (5H, m, Ar-H), 5.75 (1H, d, $J = 6.70$ Hz, H-10), 5.60 (1H, s, H-12), 2.71-2.84 (1H, m, H-9), 2.31-2.42 (1H, m), 1.65-2.12 (5H, m), 1.28-1.60 (5H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.01 (1H, d, $J = 5.77$ Hz, H-16), 0.54 (1H, d, $J = 7.68$ Hz, H-15); δ_{C} 141.03, 127.67, 126.24, 126.09, 102.22, 90.82, 81.10, 72.99, 51.46, 43.45, 37.46, 36.64, 34.16, 32.08, 25.68, 24.88, 24.71, 19.85, 13.62; m/z (CI, CH₄) 345 (M⁺+1, 14%), 327 (14), 299 (100); C₂₁H₂₈O₄ 이론치 : C, 73.26; H, 8.14; 실측치 : C, 73.58; H, 8.32.

nOe-차이 실험: 65.75에서 H-10의 이중선 신호의 방출은 82.75에서 H-9의 다중선 신호를 10 % 증대시켰다. 이 결과는 H-10 및 H-9의 입체화학이 서로 신(syn)임을 보여주었다.

<실시예 3>: 10a-(4'-플루오로벤질아미노)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10a-(4'-플루오로벤질아미노)디히드로아르테미시닌)(화학식 I: Y는 -NR¹R²이고, R¹은 H이고, R²는 4-F-벤질임)의 제조

(a) 10a-(트리메틸실옥시)디히드로아르테미시닌(화학식 II: Q는 -Si(CH₃)₃임)의 제조

0 °C에서 질소하에 디클로로메탄(40 ml) 중 디히드로아르테미시닌(1.51 g, 5.32 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.94 ml, 6.65 mmol) 및 클로로트리메틸실란(0.84 ml, 6.65 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하고 빙수 혼합물에 부었다. 이 수용액을 디클로로메탄(2×20 ml)으로 추출하였다. 유기층을 모아 건조하고(MgSO₄) 감압 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 5 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체인 10a-(트리메틸실옥시)디히드로아르테미시닌(1.48 g, 78 %)을 수득하였다.

δ_H 5.32 (1H, s, H-12), 4.76 (1H, d, J 9.00 Hz, H-10), 2.25-2.45 (2H, m, H-8, H-9), 2.01 (1H, m, H-4), 1.89 (1H, m, H-5), 1.18-1.79 (8H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b), 1.31 (3H, s, 1-CH₃), 0.95 (3H, d, J 5.88 Hz, 9-CH₃), 0.86 (3H, d, J 7.14 Hz, 5-CH₃), 0.20 (9H, s, Me₃Si) ppm.

(b) 10 α -(4'-플루오로벤질아미노)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10 α -(4'-플루오로벤질아미노)디히드로아르테미시닌)(화학식 I: Y는 -NR¹R²이고, R¹은 H이고, R²는 4-F-벤질임)의 제조

0 °C에서 디클로로메탄(5 ml) 중 상기 (a)에 기재된 바와 같이 제조한 10 α -(트리메틸실옥시)디히드로아르테미시닌(214 mg, 0.600 mmol)의 용액에 브로모트리메틸실란(80 μ l, 0.600 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 추가로 30분 동안 교반한 다음, 캐놀라를 사용하여 0 °C에서 테트라히드로푸란(5 ml) 중 4-플루오로벤질아민(140 μ l, 1.20 mmol)의 용액에 옮겼다. 혼합물을 0 °C에서 교반한 다음, 밤동안 실온에 도달케 하였다. 현탁액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO₄), 감압 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 15 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체인 10 α -(4'-플루오로벤질아미노)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10 α -(4'-플루오로벤질아미노)디히드로아르테미시닌)(76.9 mg, 33 %) 및 백색 고체인 9,10-안히드로-10-데옥소아르테미시닌(9,10-안히드로-디히드로아르테미시닌)(84.7 mg, 53 %)을 수득하였다.

M.p. 45.2-46.3°C; $[\alpha]_D^{20}$ -18.2°(c 0.055 CHCl₃); δ_H 7.32-7.37 (2H, m, Ar-H), 6.95-7.02 (2H, m, Ar-H), 5.29 (1H, s, H-12), 4.10 (1H, d, J = 13.8 Hz, H-1'), 4.08 (1H, d, J = 9.76 Hz, H-10), 3.91 (1H, d, J = 13.8 Hz, H-1'), 2.33-2.42 (2H, m), 1.85-2.07 (3H, m), 1.65-1.77 (2H, m), 1.03-1.75 (5H, m), 1.46 (3H, s, H-14), 0.96 (3H, d, J = 6.02 Hz, H-16), 0.93 (3H, d, J = 7.19 Hz, H15); δ_C 136.42 (d, J = 3.10 Hz), 129.30 (d, J = 7.97 Hz), 114.75 (d, J = 21.1 Hz), 103.90, 91.35, 85.47, 80.60, 51.66, 47.50, 45.82, 37.23, 36.26, 34.03, 32.72, 26.03, 24.61, 21.70, 20.15, 14.06; δ_F -118; m/z (CI, CH₄) 392 (M⁺+1, 90%), 374 (54), 346 (100), 328 (20), 267 (16), 209 (16), 165 (26), 109 (18). C₂₂H₃₀NO₄F: 이론치 C, 67.50; H, 7.72; N, 3.58; 실측치: C, 67.51; H, 7.77; N, 3.49.

<실시예 4>: 10-(2',4'-디메톡시페닐)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10-(2'-4'-디메톡시페닐)디히드로아르테미시닌)(화학식 I: Y는 2,4-디메톡시페닐임)의 제조

(a) 9,10-안히드로-10-데옥소아르테미시닌(9,10-안히드로아르테미시닌)의 제조

0 °C에서 질소하에 디클로로메탄(28 ml) 중 디히드로아르테미시닌(500 mg, 1.86 mol)의 용액에 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘(37 mg) 및 트리플루오로아세트산 무수물(0.79 ml, 5.58 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 그 다음, 용액을 감압 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 에테르:헥산은 0.5:9.5 내지 1.5:8.5임)로 정제하여 백색 고체인 9,10-안히드로-10-데옥소아르테미시닌(9,10-안히드로아르테미시닌)(180 mg, 25 %)을 수득하였다.

M.p. 100°C; $[\alpha]_D^{20.5} + 155.74^\circ$ (c.0.0101 in CHCl_3); ν_{max} (원름): 2948, 2922, 2862, 2850, 1684, 1432, 1372, 1334, 1198, 1178, 1158, 1142, 1114, 1078, 1028, 1016, 992, 954, 944, 904, 880, 828, 812; δ_H : 6.18 (1H, s, H-10), 5.54 (1H, s, H-12), 2.40 (1H, ddd, $J = 17.1$, 13.2, 4.14 Hz, H-9), 2.00-2.05 (2H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 1.07-1.73 (8H, m), 1.58 (3H, d, $J = 1.37$ Hz, H-16), 1.42 (3H, s, H-14), 0.98 (3H, d, $J = 5.98$ Hz, H-15); m/z (EI): 380 (M^+); $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 이론치: C, 67.67; H, 8.27; 실측치: C, 67.63; H, 8.51

(b) 10-(2',4'-디메톡시페닐)-10-테옥소-10-디히드로아르테미시닌(10-(2',4'-디메톡시페닐)-디히드로아르테미시닌)(화학식 I: Y는 2,4-디메톡시페닐임)의 제조

실온에서 질소하에 디클로로메탄(10 ml) 중 상기 (a)에 기재된 바와 같이 제조한 9,10-안히드로-10-테옥소아르테미시닌(9,10-안히드로아르테미시닌)(191 mg, 0.71 mmol) 및 1,3-디메톡시벤젠(130 μl , 1.00 mmol)의 용액에 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트(2 방울)를 가하였다. 용액을 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 20 % 염산 용액(5 ml)으로 켄칭하였다. 혼합물을 디에틸 에테르(3×20 ml)로 추출하고, 에테르 추출물을 건조하고(MgSO_4), 감압 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 , 15 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체인 10-(2',4'-디메톡시페닐)-10-테옥소-10-디히드로아르테미시닌(10-(2',4'-디메톡시페닐)-디히드로아르테미시닌)(89.5, 44 %)을 수득하였다.

δ_H 7.56 (1H, brd, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.40-6.58 (2H, m, Ar-H), 5.43 (1H, s, H12), 5.42 (1H, s, H-12'), 5.16 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-10), 4.96 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-10'), 3.82, 3.78 (OMe), 2.37-2.48 (2H, m), 1.05-2.07 (10H, m), 1.63 (3H, s, H-14), 1.34 (3H, s, H-14'), 1.00 (3H, d, $J = 6.22$ Hz, H-16'), 0.90-0.93 (3H, m, H-15 & H-16); 0.59 (3H, d, $J = 7.22$ Hz, H-15'); m/z (CI, NH_3) 422 ($M+\text{NH}_4^+$, 26%), 406 (84), 405 (M^+1 , 54), 389 (80), 359 (100), 330 (30), 317 (40), 300 (14). $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_8$ 이론치: C, 68.29; H, 7.97%; 실측치: C, 68.34; H, 8.09.

<실시예 5>: 10 α -(2'-히드록시-1'-나프틸)디히드로아르테미시닌(화학식 I: Y는 2-OH 나프틸임)의 제조

(a) 10 β -(2'-나프톡시)-디히드로아르테미시닌의 제조

0°C에서 질소하에 테트라히드로푸란(10 ml) 중 디히드로아르테미시닌(568 mg, 2.00 mmol) 및 2-나프톨(288 mg, 2.00 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(524 mg, 4.00 mmol) 및 디에틸 아조다카르복실레이트(330 μl , 2.00 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 그 후에, 황색 용액을 감압 농축하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 , 5 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체인 10 β -(2'-나프틸옥시)디히드로아르테미시닌(185 mg, 23 %)을 수득하였다.

(b) 10 α -(2'-히드록시-1'-나프틸)-디히드로아르테미시닌의 제조

0°C에서 디클로로메탄(10 ml) 중 상기 (a)에 기재한 바와 같이 제조한 10 β -(2'-나프톡시)디히드로아르테미시닌(232 mg, 0.564 mmol)의 용액에 삼불화 붕소 디에테레이트(220 μl)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 추가로 30분 동안 교반하였다. 이 용액을 10 % 탄산수소나트륨 용액(2×5 ml)으로 세척하고, 건조하고(MgSO_4), 감압 농축하였다. 그 후에, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2 , 10 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체인 10 α -(2'-히드록시-1'-나프틸)디히드로아르테미시닌(72.7 mg)을 수득하였다.

δ_H 8.91 (1H, s, OH), 7.28-7.91 (6H, m, Ar-H), 5.57 (1H, s, H-12), 3.11-3.19 (1H, m), 1.26-2.55 (11H, m), 1.51 (3H, s, H-14), 1.04 (3H, d, J = 5.56 Hz, H-16), 0.63 (3H, d, J = 7.23 Hz, H-16).

<실시예 6>: 10a-(4'-티오모르폴리노-1'-일)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10a-(티오모르폴리노)디히드로아르테미시닌)(화학식 I: Y는 티오모르폴리노임)의 제조

상기 실시예 3(b)에 기재된 10a-(트리메틸실옥시)디히드로아르테미시닌(356 mg, 1.00 mmol)으로부터 제조한 브롬화물과 티오모르폴린(300 μ l, 3.00 mmol)을 반응시켜 플래쉬 크로마토그래피(8 % 에틸 아세테이트/헥산) 후에 백색 고체인 10a-(티오모르폴리노)-디히드로아르테미시닌(243 mg, 66 %)을 제조하였다.

M.p. 147.0-147.6°C; $[\alpha]_D^{20} + 17^\circ$ (c 0.021/CHCl₃); ν_{max} (필름) 2924, 2872, 1454, 1418, 1376, 1326, 1278, 1226, 1198, 1184, 1154, 1130, 1100, 1056, 1038, 1018, 988, 940, 926, 880, 850, 828, 756; δ_H 5.23 (1H, s, H-12), 3.93 (1H, d, J=10.21 Hz, H-10), 3.20-3.28 (2H, m), 2.85-2.93 (2H, m), 2.53-2.68 (5H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 1.78-1.86 (1H, m), 1.63-1.70 (2H, m), 1.14-1.52 (5H, m), 1.36 (3H, s, H-14), 0.90-1.04 (1H, m), 0.91 (3H, d, J=6.14 Hz, H-16), 0.76 (3H, d, J=7.18 Hz, H-15); δ_C : 103.70, 92.28, 91.42, 80.11, 51.54, 50.39, 45.66, 37.19, 36.14, 34.12, 28.15, 25.84, 24.59, 21.44, 20.15, 13.41; m/z (CI, NH₃) 370 (M⁺+1, 100), 324 (70), 310 (10); C₁₉H₃₁NO₄S 이론치 : C, 61.76; H, 8.46; N, 3.79%; 실측치 C, 62.04; H, 8.39; N, 3.65.

<실시예 7>: 10a-(4'-(S,S-디옥소티오모르폴린-1'-일)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10a-(4'-모르폴리노술포닐)디히드로아르테미시닌)(화학식 I: Y는 4'-(S,S-디옥소티오모르폴린-1'-일)(4-모르폴리노술포닐))의 제조

실온에서 질소하에 디클로로메탄(10 ml) 중 상기 실시예 6에 기재된 바와 같이 제조한 10a-(4'-티오모르폴리노)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10a-(티오모르폴리노)디히드로아르테미시닌)(388 mg, 1.05 mmol)의 용액에 NMO (369 mg, 3.15 mmol), 분말 분자체(525 mg, 4 Å) 및 TPAP(약 18.5 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 철야 교반한 다음, SiO₂의 패드를 통해 여과하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(3×15 ml)로 세척하였다. 여액을 감압 농축하였다. 그 후에, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 35 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 백색 고체인 10a-(4'-(S,S-디옥소티오모르폴린-1'-일)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(10a-(4'-모르폴리노술포닐)-디히드로아르테미시닌)(421 mg, 100 %)을 수득하였다.

M.p. 152.3-152.7°C; $[\alpha]_D^{20} + 13^\circ$ (c 0.035/CHCl₃); ν_{max} (필름) 2928, 2872, 1454, 1378, 1308, 1270, 1228, 1198, 1124, 1040, 1018, 976, 940, 878, 846, 826, 752, 704, 666; δ_H : 5.27 (1H, s, H-12), 4.21 (1H, d, J=10.30 Hz, H-10), 3.18-3.46, (8H, m), 2.54-2.62 (1H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 1.20-2.02 (9H, m), 1.35 (3H, s, H-14), 0.92-1.06 (1H, m), 0.93 (3H, d, J=5.99 Hz, H-15), 0.78 (3H, J=7.13 Hz, H-16); δ_C : 174.20, 104.09, 91.92, 90.84, 90.04, 51.74, 51.27, 46.88, 45.46, 37.29, 36.02, 34.04, 28.91, 25.76, 24.66, 21.45, 20.10, 13.31; m/z (CI, NH₃) 402 (M⁺+1, 100), 373 (30), 356 (64), 342 (16), 356 (20); C₁₉H₃₁NO₅S 이론치 : C, 56.84; H, 7.78; N, 3.49; 실측치 : C, 56.83; H, 7.82; N, 3.37.

<실시예 8>: 10 α -(4'-벤질피페라진-1'-일)-10-테옥소-10-디히드로아르테미시닌(화학식 I: Y는 4'-벤질-1'-피페라지닐)의 제조

실시예 3(b)에 기재된 10 β -(트리메틸실옥시)디히드로아르테미시닌(356 mg, 1.00 mmol)으로부터 제조한 브롬화물과 1-벤질피페라진(212.1 μ l, 1.22 mmol)을 반응시켜 플래쉬 크로마토그래피(40 % 에틸 아세테이트/헥산) 후에 백색 고체인 10 α -(4'-벤질피페라진-1'-일)-10-테옥소-10-디히드로아르테미시닌(144.3 mg, 40 %)을 제조하였다.

M.p. 105-106°C; $[\alpha]_D^{25} + 10.3^\circ$
(c. 0.909 CHCl₃); ν_{max} (필름): 2954, 2920, 2860, 2802, 1494, 1454, 1376, 1344, 1294, 1270, 1204, 1132, 1114, 1062, 1042, 1016, 986, 942, 924, 880, 852, 824, 738, 694 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.43-7.30 (5H, m, Ar-H), 5.35 (1H, s, H-12), 4.10 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-10), 3.62 (1H, d, J = 13.1 Hz, 벤질-H), 3.55 (1H, d, J = 13.1 Hz, 벤질-H), 3.11-3.06 (2H, m), 2.80-2.70 (2H, m), 2.70-2.30 (7H, m), 2.15-2.02 (1H, m), 2.02-1.85 (1H, m), 1.85-1.70 (2H, m), 1.70-1.20 (9H, m), 1.20-1.00 (4H, m), 0.88 (3H, d, J = 7.2 Hz, 6-methyl) ppm; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ_C 138.3, 129.13, 128.1, 126.9, 103.8, 91.6, 90.4, 80.3, 63.1, 53.5, 51.7, 45.9, 37.4, 36.3, 34.3, 28.5, 26.0, 24.5, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; MS (CI, CH₄) m/e 443 (M⁺+1, 10).
C₂₆H₃₈N₂O₄ 이론치: C, 70.56, H, 8.65, N, 6.33; 실측치: C, 70.24, H, 8.67, N, 6.28.

<실시예 9>: 10 α -(2'-푸릴)-10-테옥소-10-디히드로아르테미시닌(화학식 I: Y는 2-푸릴임)의 제조

방법 1

20 °C에서 디클로로메탄(10 ml) 중 디히드로아르테미시닌(284 mg, 1.0 mmol)의 용액에 트리클로로아세트니트릴(2.0 ml, 20.0 mmol) 및 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데칸 1 방울을 첨가하였다. 혼합물을 20 °C에서 2시간 동안 교반한 다음 20 °C에서 감압 농축하였다. 그 후에, 0 °C에서 잔류물을 디클로로메탄(10 ml) 중에 용해시키고 -40 °C로 냉각시켰다. 이 용액을 푸란(1.09 ml, 15.0 mmol)으로 처리한 다음, 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트(123 μ l, 1.0 mmol)로 처리하고, 생성된 혼합물을 -40 °C에서 30분 더 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄(2×10 ml)으로 추출하였다. 추출물을 건조하고(MgSO₄), 감압 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 15 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 무색 오일인 표제 화합물(11.0 mg, 3.3 %)을 수득하였다. 분석 샘플은 헥산으로부터 재결정화에 의해 수득하였다.

방법 2

(a) 10 β -벤조일옥시-10-디히드로아르테미시닌(10 β -디히드로아르테미시닐 벤조에이트)의 제조

0 °C에서 질소하에, 테트로히드로푸란 중 디히드로아르테미시닌(568 mg, 2.00 mmol) 및 벤조산(244 mg, 2.00 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(524 mg, 2.00 mmol) 및 디에틸 아조디카르복실레이트(ml)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고 철야 교반하였다. 용액을 감압 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 10 % 에틸 아세테이트/헥산)처리하여 백색 고체인 10 β -디히드로아르테미시닐 벤조에이트(419 mg, 53 %)를 수득하였다.

M.p. 151.4-153.0°C;
 $[\alpha]_D^{20} +119^\circ$ (c 0.19/CHCl₃); ν_{\max} (필름): 2942, 2872, 1724, 1452, 1378, 1268, 1176, 1114, 1064, 1024, 976, 902, 858, 832, 754, 712; δ_H 7.43-8.03 (5H, m, Ar-H), 6.52 (1H, d, J = 3.43, H-10), 5.53 (1H, s, H-12), 2.91-3.01 (1H, m, H-9), 2.42 (1H, ddd, J = 17.4, 13.3, 3.91 Hz), 1.33-2.10 (10H, m), 1.45 (3H, s, H-14), 1.02 (3H, d, J = 6.11 Hz, H-15), 0.98 (3H, d, J = 7.35 Hz, H-14); δ_C : 165.31, 133.03, 125.96, 129.48, 126.39, 104.30, 95.29, 88.66, 88.63, 80.42, 52.27, 43.84, 37.44, 36.10, 34.43, 29.98, 25.78, 24.50, 24.25, 20.14, 12.50; m/z (EI): 388 (M⁺).

(b) 10 α -(2'-푸릴)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(화학식 I: Y는 2-푸릴임)의 제조

-45 °C에서 디클로로메탄(5 ml) 중 10 β -벤조일옥시-10-디히드로아르테미시닌(193 mg, 0.50 mmol)의 용액을 푸란(542 μ l, 7.5 mmol)으로 처리한 다음, 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트(123 μ l, 1.0 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 -45 °C에서 1시간 더 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고 디클로로메탄(3 \times 10 ml)으로 추출하였다. 추출물을 건조하고(MgSO₄), 감압 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 15 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 무색 오일인 표제 화합물(53.7 mg, 32 %)을 수득하였다.

M.p. 96-97°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 7.38 (1H, m, H-5'), 6.34-6.30 (2H, m, H-3' & H-4'), 5.38 (1H, s, H-12), 4.46 (1H, d, J = 10.9 Hz, H-10), 2.84 (1H, m), 2.60-2.20 (2H, m), 2.20-1.20 (9H, m), 1.20-0.80 (6H, m), 0.62 (3H, d, J = 7.2 Hz, 6-메틸) ppm; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ_C 153.2, 142.0, 110.0, 108.3, 104.2, 92.2, 80.4, 76.6, 71.1, 52.0, 45.7, 37.4, 36.3, 34.1, 31.5, 26.1, 24.7, 21.3, 20.3, 13.7 ppm; MS (CI, CH₄) m/e 335 (M⁺+1, 43).

<실시예 10>: 10 α -(피롤-2'-일)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(화학식 I: Y는 2-피롤릴임)의 제조

-50 °C에서, 디클로로메탄(30 ml) 중 실시예 9의 방법 2(a)에 기재된 바와 같이 제조한 10 β -벤조일옥시-10-데옥소아르테미시닌(700.8 mg, 1.80 mmol)의 용액을 피롤(624 μ l, 9.00 mmol)로 처리하고 삼불화 붕소 디에틸 에테레이트(332 μ l, 2.70 mmol)로 처리한 다음, -50 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄(3 \times 10 ml)으로 추출하였다. 추출물을 건조하고(MgSO₄), 감압 농축하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 30 % 디에틸 에테르/헥산)로 정제하여 무색 오일인 표제 화합물(486.6 mg, 81 %)을 수득하였다.

$[\alpha]_D^{20} + 198.7^\circ$ (c 0.105 CHCl₃); ν_{\max} (필름): 2924, 2854, 1460, 1376, 1066, 1024, 722 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_H 8.80 (1H, br s, NH), 6.71 (1H, m, H-5'), 6.04 (2H, m, H-3' & H-4'), 5.39 (1H, s, H-12), 4.47 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.58 (1H, m), 2.50-2.10 (2H, m), 2.10-1.95 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.80-1.68 (2H, m), 1.68-1.15 (7H, m), 1.15-0.80 (4H, m), 0.93 (3H, d, J = 7.1 Hz, 6-메틸) ppm; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ_C 129.9, 117.6, 107.2, 106.7, 104.1, 91.9, 80.5, 71.9, 60.2, 51.8, 45.7, 37.2, 36.2, 34.0, 32.9, 25.9, 24.6, 21.2, 20.1, 14.0, 13.9 ppm; MS (CI, 부탄) m/e 334 (M⁺+1, 100). C₁₉H₂₇NO₄ 이론치: C, 68.44, H, 8.16, N, 4.20; 실측치: C, 68.77, H, 8.56, N, 3.85.

<실시예 11>: 10 α -(4'-벤질-4'-메틸피페라지늄-1'-일)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌 요오드화물 염(화학식 I: Y는 4'-벤질-4'-메틸피페라지늄-1'-일임)의 제조

0 °C에서 질소 분위기하에 디클로로메탄(1.8 ml) 및 디에틸 에테르(5.4 ml)의 혼합물 중에 상기 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조한 10a-(4'-벤질피페라진-1'-일)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌(272 mg, 0.62 mmol)의 용액에 요오도메탄(36.7 μ l, 0.59 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 교반하고 밤새 서서히 20 °C로 가온하였다. 침전물을 수집하여 디에틸 에테르(2×5 ml)로 세척하고 고 감압하에 건조하였다. 메탄올/디에틸 에테르로부터의 재결정화 반응에 의해 추가로 정제하여 직사각형-플레이트형 결정(87 mg, 24 %)을 생성하였다.

M.p. 159-161 °C; $[\alpha]_D^{20} + 18.4^\circ$ (c 0.436 CHCl₃); ν_{\max} (필름): 3448, 2928, 2196, 1457, 1378, 1210, 1133, 1099, 1041, 982, 918, 880, 852, 828, 766, 732, 642 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.00-7.60 (2H, d, J = 6.2 Hz, H-2" & H-6"), 7.60-7.35 (3H, m, Ar-H), 5.32 (1H, s, H-12), 5.25-5.05 (2H, m, 벤질릭 -H), 4.13 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-10), 3.95-3.55 (4H, m), 3.55-2.90 (9H, m), 2.65-2.20 (2H, m), 2.20-1.15 (14H, m), 1.15-0.87 (4H, m), 0.80 (3H, d, J = 6.9 Hz, 6- 메틸) ppm; ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ : 133.4, 130.6, 129.1, 126.5, 104.0, 91.5, 90.1, 80.1, 67.4, 59.5, 59.3, 51.5, 45.5, 37.2, 36.1, 34.0, 28.4, 25.9, 24.5, 21.5, 20.1, 13.3 ppm

<실시예 12 내지 실시예 61>

상기 실시예 1 내지 11에 기재된 방법과 유사한 방법에 의해, 하기 표 1에 상세히 기재된 본 발명에 따른 추가의 화합물을 제조하였다. 하기 표 1에서, 화합물들은 화학식 I에 관련된 화합물이다.

[표 1b]

	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
14	2-OC(=O)페닐 (108-이성질체)	-	-	무색 오일 · d_4^{25} 6.83-7.50 (4H, m, Ar-H), 5.94 (1H, d, J = 6.65 Hz, H-10), 5.58 (1H, s, H-12), 3.84 (3H, s, OCH ₃), 2.86-2.99 (1H, m, H-9), 2.30-2.40 (1H, m), 1.19-2.11 (10H, m), 1.39 (3H, s, H-14), 1.01 (1H, d, J = 5.77 Hz, H-16), 0.43 (1H, d, J = 7.64 Hz, H-15); d_4^{25} 134.85, 127.00, 126.37, 120.02, 109.19, 90.86, 68.63, 55.19, 51.30, 33.37, 24.53, 16.72, 34.21, 29.87, 25.80, 23.37, 24.75, 19.83, 13.45; m/z (GL, CH ₃) 375 (M ⁺ , 4.12), 374 (M ⁺ , 1.02), 302 (100), 329 (48), 311 (20), 121 (48) · C ₁₇ H ₁₉ O ₃ 이온화: C, 70.56; H, 8.07; 산축적 C, 70.70; H, 8.28
15	-NR ¹ R ² 이성질체 (108-이성질체)	-H	페닐	백색 고체 · M.P. 159-160°C; $[\alpha]_D^{25}$ -51.4° (c 0.35/CHCl ₃); ν_{max} (필름) 3348, 2924, 2872, 1604, 1502, 1444, 1376, 1314, 1270, 1196, 1152, 1116, 1098, 1040, 1012, 994, 944, 926, 878, 856, 826, 748, 690; d_4^{25} 7.17-7.22 (2H, m, Ar-H), 5.45 (1H, s, H-12), 4.05 (1H, dd, J = 9.06, 9.81 Hz, H-10), 4.32 (1H, d, J = 9.01 Hz, H-11), 2.49-2.61 (1H, m, H-9), 2.35-2.45 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 1.74-1.92 (4H, m), 1.26-1.65 (7H, m), 1.43 (1H, s, H-14), 1.05-1.10 (1H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.18 Hz, H-16), 0.95 (3H, d, J = 7.18 Hz, H-15); d_4^{25} 128.93, 118.56, 114.02, 91.08, 80.70, 60.39, 55.21, 45.76, 37.18, 36.26, 34.00, 32.71, 25.97, 24.60, 21.79, 20.17, 13.00; m/z (CI, CH ₃) 360 (M ⁺ , 1.56), 359 (M ⁺ , 261), 267 (50), 249 (22), 221 (100), 209 (40), 131 (100), 99 (38) · C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ 이온화: C, 70.17; H, 8.13; N, 1.90; 산축적: C, 70.25; H, 8.24; N, 3.73

[표 1c]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
16	-NR ¹ R ² (10α-이성질체)	-H	4-F 페닐	백색 고체. M.P. 170.1°C; ν_{max} (누올): 3350 (ν_{OH}), 2924, 2854, 1512, 1460, 1378, 1264, 1216, 1194, 1116, 1099, 1066, 1022, 942, 924, 880, 846, 832, 810, 780 cm^{-1} ; δ_H 6.66-6.92 (4H, m, Ar-H), 5.44 (1H, s, H-12), 4.36 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-10), 2.18-2.63 (1H, m, H-9), 2.40 (1H, ddd, J = 12.3, 13.4, 3.93 Hz), 2.05 (1H, ddd, J = 14.6, 4.79, 3.07 Hz), 1.05-1.97 (9H, m), 1.42 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J = 6.11 Hz, H-16), 0.95 (3H, d, J = 7.10 Hz, H-15); δ_C 141.95, 115.34 (d, J = 17.7 Hz), 115.15 (d, J = 2.69 Hz), 104.13, 91.10 (d, J = 2.22 Hz), 81.41, 80.41, 51.69, 45.73, 37.29, 36.25, 34.01, 32.60, 25.94, 24.60, 21.79, 20.17, 13.81; m/z (CI, CH ₄) 378 (M ⁺ 1, 44%), 377 (M ⁺ , 100), 358 (70), 314 (14), 267 (26), 221 (18), 163 (34), 151 (42), 111 (6). C ₂₁ H ₂₁ BrO ₄ , 이론치: C, 66.02; H, 7.48; N, 3.71; 실측치 C, 67.06; H, 7.60; N, 3.51
17	-NR ¹ R ² (10α-이성질체)	-H	4-Cl 페닐	백색 고체. M.P. 178.0°C; ν_{max} (누올): 3020 (OH), 2974, 2954, 1499, 1454, 1378, 1268, 1196, 1152, 1094, 1040, 1012, 992, 944, 926, 878, 818, 756; δ_H 7.09-7.14 (2H, m, Ar-H), 6.66-6.71 (2H, m, Ar-H), 5.44 (1H, s, H-12), 4.78 (1H, bbs, H-10), 4.42 (1H, bbs, NH), 2.49-2.61 (1H, m, H-9), 2.40 (1H, ddd, J = 17.4, 13.5, 3.98 Hz), 2.05 (1H, ddd, J = 14.6, 4.78, 3.12 Hz), 1.05-1.97 (9H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J = 6.12 Hz, H-16), 0.94 (3H, d, J = 7.18 Hz, H-15); δ_C 144.31, 120.76, 123.20, 115.28, 104.15, 91.09, 80.76, 80.38, 51.66, 45.67, 37.20, 36.23, 31.99, 32.56, 25.93, 24.59, 21.78, 20.16, 13.73; m/z (CI, CH ₄) 393 (M ⁺ 1, 16%), 376 (8), 347 (20), 330 (16), 267 (10), 221 (16), 167 (100), 127 (8). C ₂₁ H ₂₁ ClNO ₄ , 이론치: C, 64.03; H, 7.16; N, 3.55; 실측치 C, 64.16; H, 7.40; N, 3.45.


[표 1d]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
18	-NR ¹ R ² (100-이성질체)	-H	4-Br 페닐	백색 고체. M.P. 183.1°C; [α] _D ²⁵ -60.0° (c 0.23/CHCl ₃); ν _{max} (필름) 3346, 2924, 2872, 1598, 1514, 1492, 1452, 1378, 1268, 1196, 1152, 1122, 1094, 1040, 1012, 992, 926, 878, 816, 756; δ _H 7.20-7.25 (2H, m, Ar-H), 6.61-6.66 (2H, m, Ar-H), 5.44 (1H, s, H-12), 4.78 (1H, dd, J = 10.0, 9.95 Hz, H-10), 4.48 (1H, d, J = 10.0 Hz, NH), 2.49-2.61 (1H, m, H-9), 2.40 (3H, ddd, J = 14.0, 13.7, 3.87 Hz), 1.05-2.08 (10H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J = 6.07 Hz, H-16), 0.94 (3H, d, J = 7.13 Hz, H-15); δ _C 144.79, 131.60, 135.67, 130.32, 104.17, 92.89, 88.55, 80.39, 53.67, 25.92, 43.60, 21.78, 20.17, 13.71; m/z (CI, CH ₃) 439 (M ⁺ +1, 124), 422 (14), 392 (100), 376 (36), 267 (34), 221 (50), 154 (34). C ₂₁ H ₂₁ BrNO ₂ 이론치: C, 57.54; H, 5.44; N, 3.14; 질속치: C, 57.81; H, 6.64; N, 3.14.
19	-NR ¹ R ² (100-이성질체)	-H	4-I 페닐	백색 고체. [α] _D ²⁵ -68.8° (c 0.16/CHCl ₃); ν _{max} (필름) 3346, 2924, 1592, 1510, 1454, 1378, 1268, 1196, 1040, 994, 926, 878, 816, 754; δ _H 7.36-7.41 (2H, m, Ar-H), 6.51-6.56 (2H, m, Ar-H), 5.43 (1H, s, H-12), 4.78 (1H, dd, J = 10.0, 9.97 Hz, H-10), 4.56 (1H, d, J = 10.0 Hz, NH), 2.34-2.56 (2H, m, H-9), 1.05-2.08 (10H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.00 (3H, d, J = 6.04 Hz, H-16), 0.93 (3H, d, J = 7.13 Hz, H-15); δ _C 144.45, 46.13, 79.59, 116.35, 106.18, 95.09, 80.46, 79.59, 51.66, 45.66, 37.29, 36.25, 34.00, 32.50, 25.92, 21.61, 21.79, 20.19, 13.71; m/z (CI, CH ₃) 440 (M ⁺ +1, 43), 485 (M ⁺ , 6), 468 (32), 440 (100), 422 (34), 267 (6), 259 (20), 221 (20), 154 (34), 120. C ₂₁ H ₂₁ INO ₂ 이론치: C, 51.97; H, 5.81; N, 2.89; 질속치: C, 52.22; H, 5.83; N, 2.57.

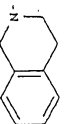
[표 1f]

검사에 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
22	-NMR ³ (100-이성질체)	-H	2-F 벤젠	벤젠 고체 : M.P. 47.4-48.7°C; [α] _D ²⁵ -16.9° (c 1.45/CHCl ₃); ν _{max} (필름) 3136, 2924, 2872, 1584, 1486, 1454, 1376, 1226, 1196, 1158, 1116, 1056, 1042, 1014, 994, 926, 878, 825, 756; δ _H 6.99-7.50 (4H, m, Ar-H), 5.34 (1H, s, H-12), 4.21 (1H, d, J = 14.5 Hz, H-1'), 4.15 (1H, d, J = 6.72 Hz, H-10), 3.99 (1H, d, J = 14.5 Hz, H-1'), 2.35-2.45 (2H, m), 0.90-2.08 (10H, m), 1.47 (3H, s, H-14), 0.90 (3H, d, J = 5.99 Hz, H-16), 0.94 (3H, d, J = 7.16 Hz, H-15); δ _C 129.63 (d, J = 4.79 Hz), 127.94 (d, J = 8.05 Hz), 123.64 (d, J = 3.60 Hz), 114.89 (d, J = 21.6 Hz), 102.90, 91.35, 86.03, 80.59, 51.63, 26.93, 96 (d, J = 3.03 Hz), 26.63, 26.93, 08.08, 12.66, 26.02, 24.62, 21.72, 20.17, 14.00; 374 (46), 346 (100), 328 (34), 267 (2), 221 (4), 209 (6), 165 (82), 154 (50), 109 (42). C ₂₁ H ₂₀ NO ₂ F: 이온화 질량계 C, 67.75, 67.50; H, 7.72; N, 3.58; 질량계 C, 67.75, H, 7.92; N, 3.49.
23	-NMR ³ (200-이성질체)	-H	3,5-(CF ₃), 벤젠	무색 오일 : M.P. 51.0-52.8°C; [α] _D ²⁵ -27° (c 0.027/CHCl ₃); δ _H 7.88 (2H, brs, Ar-H), 7.56 (1H, brs, Ar-H), 5.31 (1H, s, H-12), 4.24 (1H, d, J = 15.1 Hz, H-1'), 4.12 (1H, d, J = 15.1 Hz, H-1'), 4.06 (1H, d, J = 9.82 Hz, H-10), 2.34-2.45 (2H, m), 0.90-2.09 (10H, m), 1.47 (3H, s, H-14), 0.90 (3H, d, J = 7.26 Hz, H-15), 0.97 (3H, d, J = 4.94 Hz, H-16); δ _C 64.1; ν _{max} (C ₂₁ H ₂₀ NO ₂ F) 510 (M+1, 48%), 490 (100), 464 (74), 441 (38), 283 (24), 267 (30), 244 (12), 221 (20), 163 (22). C ₂₁ H ₂₀ NO ₂ F: 이온화 질량계 C, 56.58; H, 5.74; N, 2.75.

[표 1g]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
24	-NR ¹ R ² (100%-이성질체)	-H	-C ₆ H ₅	백색 고체. M.P. 96.1-97.3°C (용융되기 전에 분해). (lit.) ¹⁸ 24.8°C (c 0.33/CHCl ₃). V _{max} (필름): 3300, 2870, 1492, 1454, 1378, 1208, 1160, 1118, 1042, 1012, 974, 942, 922, 878, 844, 828, 754; δ _H 5.31 (1H, s, H-12), 4.11 (1H, d, J = 9.78 Hz, H-13), 2.95 (1H, ddd, J = 11.4, 8.07, 6.55 Hz, CHNH), 2.61 (1H, ddd, J = 11.4, 8.07, 6.55 Hz, CHNH), 2.43 (2H, m), 2.03 (1H, ddd, J = 2.45, 4.54, 2.49 Hz), 1.84-1.93 (1H, m), 1.00-1.03 (10H, m), 1.44 (3H, s, H-14), 0.97 (3H, d, J = 6.10 Hz, H-16), 0.92 (3H, c, J = 7.36 Hz, CH ₃), 0.89 (3H, d, J = 7.18 Hz, H-15); δ _C 103.82, 91.34, 86.17, 51.69, 46.27, 45.88, 37.27, 36.27, 34.10, 32.49, 26.04, 24.61, 23.49, 21.72, 20.19, 14.03, 11.62; m/z (CI, CH ₃) 326 (M ⁺ +1, 100%), 308 (56), 280 (48), 221 (16), 163 (18). C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ 이론치: 221 (16), 163 (18); N, 9.60; C, 64.43; H, 5.68; N, 4.20.
25	모르폴리노  (100%-이성질체)			백색 고체. M.P. 121-23°C; [α] _D ²⁰ +15.3° (c 0.30/CHCl ₃); V _{max} (필름): 2928, 2050, 1450, 1376, 1320, 1258, 1202, 1159, 1110, 1050, 984, 930, 880, 846, 826, 744; δ _H 5.23 (1H, s, H-12), 3.99 (1H, d, J = 10.23 Hz, H-10), 3.63-3.76 (4H, m), 2.96-3.03 (2H, m, CHNCH ₃), 2.64-2.71 (2H, m, CHNCH ₃), 2.53-2.61 (1H, m, H-9), 2.31-2.41 (1H, m), 1.00-2.06 (10H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 0.83 (3H, d, J = 6.11 Hz, H-16), 0.83 (3H, d, J = 7.18 Hz, H-15); δ _C 101.74, 91.48, 90.51, 86.16, 47.25, 51.57, 47.52, 45.66, 37.25, 36.16, 34.14, 28.04, 25.84, 24.62, 21.50, 20.14, 13.25; m/z (EI) 353 (M ⁺ , 6), 294 (4), 236 (4), 221 (16), 209 (12), 163 (14), 127 (32), 116 (100), 88 (24). C ₁₈ H ₁₉ NO ₂ 이론치: C, 64.56; H, 8.84; N, 3.96; 산素质: C, 64.67; H, 9.10; N, 3.90.

[표 1i]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
28	1,2,3,4-테트라하드로 이소퀴놀리닐 	-	-	백색 고체. M.P. 125.3-126.6°C; (α) _D ²⁰ +14.7° (C 0.19/CHCl ₃); ν _{max} (필름) 2924, 2870, 1452, 1376, 1278, 1200, 1154, 1130, 1100, 1040, 1014, 982, 926, 800, 826, 742; δ _H 7.07-7.15 (4H, m, Ar-H), 5.36 (1H, s, H-12), 4.26 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-10), 4.20 (1H, d, J = 15.2 Hz, ArCH ₃ N), 3.97 (1H, d, J = 15.2 Hz, ArCH ₃ N), 3.26-3.36 (1H, m, ArCH ₃), 2.70-3.00 (4H, m, 3H-CH ₂ CH ₂ N & 1H), 2.40 (1H, ddd, J = 14.4, 13.6, 3.93 Hz), 2.00-2.01 (2H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 1.70-2.01 (2H, m), 1.19-1.65 (4H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.12-1.62 (4H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.09 Hz, H-10), 0.87 (3H, d, J = 7.19 Hz, H-15), 0.135-0.13574 (134.94, 128.55, 126.59, 125.45, 125.21, 103.76, 91.61, 90.60, 80.31, 51.64, 49.10, 45.82, 45.65, 37.29, 36.21, 34.20, 29.89, 28.66, 25.88, 24.67, 21.53, 20.19, 13.46; m/z (CI, CH ₃) 400 (M ⁺ +1, 100), 398 (22), 354 (54), 340 (20), 267 (4), 162 (44), 134 (14). C ₁₄ H ₁₄ NO, 이론적: C, 72.15; H, 8.33; N, 3.51; 실측치: C, 71.98; H, 8.36; N, 3.36.
29	-NR ¹ R ² (100-이성질체)	-H	-CH(CH ₃) 페닐	백색 고체. M.P. 55.4-57.5°C; δ _H ²⁰ 7.20-7.42 (5H, m, Ar-H), 5.13 (1H, s, H-12), 4.45 (1H, q, J = 6.62 Hz, H-11), 3.77 (1H, d, J = 9.79 Hz, H-10), 2.23-2.43 (2H, m), 2.03 (1H, ddd, J = 14.5, 4.73, 3.08 Hz), 0.96-1.88 (9H, m), 1.48 (3H, s, H-14), 1.31 (3H, d, J = 6.62 Hz, CH ₃), 0.91 (3H, s, J = 5.94 Hz, H-16), 0.91 (3H, s, J = 7.14 Hz, H-15), 0.146-0.151 (134.94, 126.96, 126.39, 125.41, 125.28, 103.80, 80.70, 52.37, 50.31, 45.82, 37.06, 36.10, 31.95, 31.40, 26.11, 25.53, 24.57, 21.64, 20.14, 14.22; m/z (CI, CH ₃) 388 (M ⁺ +1, 100), 370 (22), 342 (64), 267 (8), 221 (10). C ₁₄ H ₁₄ NO, 이론적: C, 71.29; H, 8.58; N, 3.61; 실측치: C, 71.20; H, 8.72; N, 3.62.

[표 1j]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
30	-NR ¹ R ² (10a, 1'-R-이성질체)	-H	-CH(Cl), 페닐	백색 고체. δ _H 7.20-7.43 (5H, m, Ar-H), 5.36 (1H, s, H-12), 4.44 (1H, q, m, Ar-H), H ₂ , H-1'), 4.31 (1H, d, J = 9.70 Hz, H-10), 2.21-2.40 (2H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 1.02-1.95 (9H, m), 1.45 (3H, s, H-14), 1.31 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-15), 0.99 (3H, d, J = 7.16 Hz, H-16), 0.93 (3H, s, 127.01, 126.59, 103.85, 91.33, 85.03, 80.56, 51.72, 51.51, 45.92, 37.29, 36.28, 34.14, 33.09, 26.01, 24.66, 22.35, 21.03, 20.23, 14.22; m/z (CI, CH ₃) 388 [M+1, 100%], 370 (55), 342 (42), 309 (30), 267 (18), 253 (32), 221 (20), 119 (34).
31	-NR ¹ R ² (10a, 1'-R-이성질체)	-H	-CH(CO-OCt), 페닐	무색 오일. ν _{max} (나트): 3342 (ν _{OH}), 2926, 2827, 1742 (ν _{C=O} , ester), 1602, 1590, 1494, 1452, 1376, 1246, 1198, 1160, 1042, 1014, 994, 928, 880, 844, 826, 716, 700 cm ⁻¹ ; δ _H nm ² (300 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.21-7.50 (1H, s, Ar-H), 5.85 (1H, d, J = 9.81 Hz, H-10), 5.65 (1H, s, OMe), 2.74 (1H, d, J = 2.35 (1H, m, H-9), 1.05-2.07 (11H, m, H-2 x 2, H-3 x 2, H-4, H-5, H-6 x 2, H-7 x 2, H-8), 1.47 (3H, s, J-CH ₃), 0.90 (6H, d x 2, 신호 중첩, 5-CH ₃), 9-CH ₃) ppm; m/z (CI, CH ₃) 432 (M ⁺ , 96%), 386 (100), 372 (44), 312 (14), 267 (24), 221 (28), 166 (96); C ₂₁ H ₂₆ NO ₂ 이론치 : C, 66.80; H, 7.71; N, 3.24; 실증치: C, 66.98; H, 7.53; N, 3.05.
32	-NR ¹ R ² (10a, 1'-S-이성질체)	-H	-CH(CO-OCt), 페닐	¹ H nm ² (300 MHz, CDCl ₃) δ _H 7.28-7.51 (5H, m, Ar-H), 5.22 (1H, s, H-12), 5.04 (1H, s, H-2'), 4.28 (1H, d, J = 9.81 Hz, H-10), 3.60 (3H, s, OMe), 2.57 (1H, br-s, NH), 2.29-2.44 (1H, m, H-9), 0.96-2.44 (3H, m, H-2 x 2, H-3 x 2, H-4, H-5, H-6 x 2, H-7 x 2, H-8), 1.43 (3H, s, J-CH ₃), 0.97 (3H, d, J = 6.11 Hz, H-15), 0.90 (3H, d, J = 7.16 Hz, H-16) ppm; m/z (CI, CH ₃) 432 (M ⁺ , 90%), 386 (100), 372 (50).

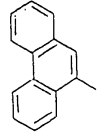
[표 1k]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
33	-NR ¹ R ² (10 α -이성질체)	-H	4-(CO-OCH ₃) 페닐	백색 고체. M.P. 117.7-118.5°C; [α] _D ²⁰ -84.1 (c 0.82/CHCl ₃); ν_{max} (필름) 3344, 2948, 1710, 1608, 1528, 1434, 1378, 1270, 1178, 1110, 1040, 1012, 926, 878, 842, 768; δ_{H} 6.6-7.76 (4H, m, Ar-H), 5.46 (1H, s, H-12), 5.06 (1H, d, J=9.96 Hz, NH), 4.88 (1H, dd, J=9.89, Hz, H-10), 3.83 (3H, s, OMe), 2.56-2.64 (10H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 0.85-2.04 (10H, m), 1.33 (3H, s, H-14), 0.99 (3H, d, J=6.09 Hz, H-15), 0.82 (3H, d, J=6.11 Hz, H-16); δ_{C} 167.56, 150.99, 133.04, 135.67, 133.03, 104.30, 92.23, 80.49, 80.07, 51.70, 51.40, 45.67, 37.34, 36.20, 34.04, 32.50, 25.92, 24.66, 21.84, 20.94, 20.22, 14.10, 13.67; m/z (CI, CH ₃) 418 (M ⁺ +1.32), 400 (6), 372 (100), 350 (8), 221 (26), 152 (26). 이온액 C ₂₁ H ₁₈ NO ₃ ; C ₁₆ H ₁₇ ; H, 7.48; N, 3.35; 산화제: C, 65.57; H, 7.57; N, 3.36.
34	-HR ¹ R ² (α -이성질체)	-H	치클로펜틸	백색 고체. M.P. 114.1-114.9°C; [α] _D ²⁰ -1.6° (c 0.98/CHCl ₃); ν_{max} (필름) 3314, 2950, 2870, 1446, 1376, 1198, 1154, 1098, 1042, 1014, 976, 944, 924, 878, 860, 826; δ_{H} 4.5-5.29 (1H, s, H-12), 4.00 (1H, d, J=5.6 Hz, H-10), 3.52-3.60 (1H, m, H-1), 2.23-2.41 (2H, m), 1.2-2.4 (2H, m), 0.43 (3H, s, H-14), 0.84-1.11 (1H, m), 0.96 (3H, d, J=6.12 Hz, H-15), 0.85 (3H, d, J=7.17 Hz, H-16); δ_{C} 103.91, 91.44, 85.08, 80.77, 54.33, 51.84, 46.01, 37.38, 36.40, 34.23, 34.20, 33.11, 32.70, 26.17, 24.74, 23.63, 21.89, 20.31, 14.30; m/z (CI, CH ₃) 352 (M ⁺ +1, 14), 334 (10), 306 (100), 200 (14), 251 (4), 221 (4), 125 (10). 이온액 C ₂₁ H ₁₈ NO ₃ ; C ₁₆ H ₁₇ ; H, 9.46; N, 3.90; 산화제: C, 67.89; H, 9.46; N, 3.92.

[표 1m]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
37	4-비닐페닐 (105-이성질체)	-	-	백색 고체. [α] _D ²⁰ -64.6° (c 0.028/CHCl ₃); V _{max} (필름) 2948, 2876, 1630, 1512, 1452, 1406, 1376, 1200, 1116, 1074, 1010, 944, 904, 882, 844, 788, 756, 6 _u : 7.37 (2H, d, J=8.26 Hz, Ar-H), 7.27 (2H, d, J=8.26 Hz, Ar-H), 6.71 (1H, dd, J=17.62, 10.90 Hz, 비닐-H), 5.69-5.76 (2H, m, 비닐-H, 10), 5.57 (1H, s, H-12), m, 비닐-H, H- J=10.50 Hz, 비닐-H), 2.2-2.78 (14, m), 2.28-2.38 (1H, m), 1.7-2.09 (9H, m), 1.38 (3H, s, J=5.74 Hz, H-15), 0.54 (3H, d, J=7.67 Hz, H-16): 6: 140.91, 136.75, 135.74, 126.36, 125.72, 113.09, 102.40, 90.89, 81.24, 73.07, 51.58, 43.58, 37.58, 36.73, 34.26, 32.19, 25.80, 24.98, 24.80, 19.97, 13.75. 이온화 C ₁₂ H ₁₀ O: C ₁ , 74.58; H, 8.26, 74.56; H, 8.16; 질량: C, 74.58; H, 8.26.
38	4-Dc 페닐 (105-이성질체)	-	-	백색 작아결정 결정. M.P. 156-159°C; [α] _D ²⁰ -45.14° (c 0.0216/CHCl ₃); V _{max} (필름) 2948, 2876, 1630, 1512, 1452, 1406, 1376, 1200, 1116, 1074, 1010, 944, 904, 882, 844, 788, 756, 6 _u : 7.37 (2H, d, J=8.40 Hz, H-3', H-5'), 7.19 (2H, d, J=8.40 Hz, H-2', H-6'), 5.70 (1H, s, H-12), 2.72 (1H, m, H- 10), 5.55 (1H, s, H-12), 2.72 (1H, m, H- 9), 2.33 (1H, m, H-8), 1.19-2.10 (10H, m, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b, H-4, H-5, H-6a, H- 6b, H-7a, H-7b), 1.40 (3H, s, 1-CH ₃), 0.98 (3H, d, J=5.70 Hz, 9-CH ₃), 0.48 (3H, d, J 7.80 Hz, 5-CH ₃). ppm: m/z (CI, CH ₃) ⁺ (M(D ₂ O)+2CH ₃), 18), 451 (M(B ⁻)+ 2CH ₃), 20), 425 (M(H ⁺)+1), 51), 505 (32), 423 (M(D ₂ O)+1), 53), 367 (100), 377 (88), 352 (20), 333 (28), 267 (32), 221 (41), 209 (78), 191 (28), 191 (26), 163 (55).

[표 10]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
41	9-메탄트릴  (108-이성질체)	-	-	백색 고체. M.P. 89-89.1°C; (α) _D ²⁰ : -68.8° (c 0.016 CHCl ₃); γ _{max} (필름) 2922, 2874, 2362, 1498, 1450, 1376, 1246, 1220, 1110, 1040, 1010, 956, 930, 916, 866, 832, 794, 748, 726; δ _H : 8.60 (d, 1H, H-1), 7.58 (d, 1H, H-8), 7.50 (t, 1H, H-9), 7.35 (m, 1H, H-10), 7.57-7.72 (m, 7H, Ar-H); δ _C : 150.0 (1H, d, J=6.54 Hz, H-10), 5.75 (1H, s, H-12), 3.06-3.19 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.00-2.16 (3H, s), 1.73-1.84 (2H, m), 0.86-1.60 (5H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 1.06 (3H, d, J=5.67 Hz, H-15), 0.39 (3H, d, J=7.61 Hz, H-16); 6: 135.21, 131.68, 130.14, 129.96, 129.59, 128.84, 126.68, 126.52, 126.04, 126.01, 123.84, 123.68, 123.19, 122.33, 102.97, 91.34, 81.42, 69.92, 51.95, 25.11, 24.95, 26.89, 24.72; 7: 21.32 (25CH), 445 (M ⁺), 22, 42, 100, 138 (40), 164 (16), 352 (16), 328 (44), 267 (6), 210 (84), 203 (48), 178 (60), 163 (44), 138 (70), 107 (62).
42	2-OC ₄ 메틸 (108-이성질체)	-	-	백색 고체. M.P. 61°C; (α) _D ²⁰ : -14.4° (c 0.049 CHCl ₃); γ _{max} (필름) 2928, 2874, 1590, 1492, 1462, 1374, 1284, 1240, 1178, 1110, 1102, 1052, 1010, 944, 882, 854, 794; δ _H : 6.81-7.50 (4H, m, Ar-H), 5.94 (1H, d, J=6.65 Hz, H-10), 5.58 (1H, s, H-12), 3.84 (3H, s, OCH ₃), 2.06-2.99 (1H, m, H-9), 2.30-2.40 (1H, m), 1.19-2.11 (5H, m), 1.39 (3H, s, 43 (1H, d, J=7.64 Hz, H-15); δ _C : 154.85, 127.00, 126.37, 120.02, 109.19, 96.06, 68.63, 55.19, 51.30, 43.39, 37.53, 36.72, 34.21, 29.87, 25.68, 24.97, 24.75, 19.03, 13.45; m/z: m/z (Cl, CH ₃) 375 (M ⁺), 124, 374 (M ⁺), 163, 342 (100), 329 (48), 311 (14), 284 (20), 182 (56), 148 (76), 137 (60), 121 (48); 이온자: C ₁₈ H ₁₆ O ₄ ; C, 70.56; H, 4.07; 질량: C, 70.78; H, 4.28.

[표 1q]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
45	2,4,6-(CH ₃) ₃ (108-이성질체)	-	-	무색 오일. [α] _D ²⁵ : +13.7 (c 0.019/ CHCl ₃); η_{inh}^{25} (벤젠) 2938, 2874, 1452, 1376, 1208, 1106, 1076, 1008, 958, 942, 896, 880, 848, 780, 756, 724; δ_H : 6.81 (2H, s, Ar-H), 6.05 (1H, d, J=7.57 Hz, H-10), 5.55 (1H, s, H-12), 2.74-2.05 (1H, m), 2.48 (3H, s, Me), 2.26-2.40 (1H, m), 2.32 (3H, s, Me), 2.27 (3H, s, Me), 2.05-2.11 (2H, m), 1.64-1.90 (4H, m), 1.29-1.50 (3H, m), 1.41 (3H, s, H-14), 0.84-1.04 (1H, m), 1.03 (3H, d, J=5.91 Hz, H-15), 0.64 (3H, d, J=7.84 Hz, H-16); δ_C : 137.22, 135.56, 135.21, 133.52, 130.81, 128.21, 125.56, 106.71, 94.34, 10.84, 25.72, 25.04, 24.46, 22.28, 20.70, 20.63, 19.87, 11.22; m/z [CI ⁺ CH ₃] 387 (M+1, 6), 386 (8), 385 (10), 341 (100), 327 (8), 299 (8), 267 (14), 221 (10), 209 (4), 163 (8), 133 (8); 이온화: C ₁₄ H ₁₆ O; C, 74.58; H, 8.07; 실증적: C, 74.49; H, 8.86.
46	2,4,6-(Cl) ₃ (108-이성질체)	-	-	무색 오일. M.P. 141°C; [α] _D ²⁵ : +5.65, c° (c 0.06/CHCl ₃); η_{inh}^{25} (벤젠) 3292, 3074, 1502, 1445, 1374, 1328, 1220, 1202, 1180, 1120, 1100, 1056, 1040, 1000, 970, 954, 934, 896, 800, 820, 754; δ_H : 7.32 (1H, s, Ar-H), 6.99 (1H, s, Ar-H), 5.94 (1H, d, J=6.71 Hz, H-10), 5.67 (1H, s, H-12), 2.00-2.90 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.33 (2x3H, s, Me), 2.31 (3H, s, Me), 2.10-2.19 (2H, m), 1.70-2.00 (3H, m), 1.40-1.55 (4H, m), 1.47 (3H, s, H-14), 0.97-1.11 (1H, m), 1.11 (3H, d, J=5.75 Hz, H-15), 0.55 (3H, d, J=7.68 Hz, H-16); δ_C : 136.62, 134.02, 133.11, 131.04, 110.76, 127.09, 102.11, 91.04, 81.07, 70.00, 51.33, 43.49, 37.57, 36.73, 34.23, 29.89, 25.57, 25.02, 24.87, 19.89, 19.17, 18.79, 13.63; m/z (EI) 341 387 (M+1, 10), 386 (8), 385 (10), 341 (84), 326 (6), 282 (13), 268 (20), 182 (54), 160 (100), 149 (56), 133 (38), 121 (30); 이온화: C ₁₄ H ₉ Cl ₃ ; C, 74.58; H, 8.07; 실증적: C, 74.63; H, 8.73.

[표 1r]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
47	4-COOH 페닐 (10 α -이성질체)	-	-	백색 고체. [α] _D ²⁰ -63.2° (c 0.019/ CHCl ₃); η_{inh} (원주): 2954, 2878, 2670, 2546, 2257, 1688, 1632, 1578, 1512, 1452, 1424, 1376, 1314, 1286, 1222, 1208, 1178, 1116, 1074, 1056, 1040, 1012, 980, 968, 954, 944, 908, 882, 854, 824, 802, 766, 732, 6 μ 8.09 (2H, d, J=8.34 Hz, Ar-H), 7.45 (2H, d, J=8.34 Hz, Ar-H), 5.82 (1H, d, J=6.63 Hz, H-10), 5.60 (1H, s, H-12), 2.2, 2.2, 2.2 (3H, m), 1.31 (3H, s, H-11), 0.97-1.02 (1H, m) 1.01 (3H, s, H-11), 0.97-1.02 (1H, m) d, J=7.62 Hz, H-16): 6, 171.66, 147.41, 129.71, 127.33, 126.15, 102.29, 90.80, 81.07, 72.74, 51.35, 43.29, 37.42, 36.53, 34.04, 31.94, 29.05, 25.60, 24.67, 19.78, 13.42; m/z (CI, CH ₃) 389 (M ⁺ -1, 8), 329 (100), 283 (36), 267 (20), 219 (26), 177 (80), 129 (64). 이온자: C ₁₆ H ₁₄ O ₄ ⁺ ; C, 68.02; H, 7.27; 질속자: C, 67.77; H, 7.31.
48	4-에틸- 피페라진도 (10 α -이성질체)	-	-	백색 고체. M.P. 149-150 °C. [α] _D ²⁰ + 16.7° (c 1.24 in CHCl ₃); η_{inh} (원주): 2924, 1600, 1504, 1450, 1378, 1238, 1206, 1158, 1042, 984, 926, 880, 750, 690 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ : 7.34 (2H, m), 7.03 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-2", H-5"), 6.92 (1H, t, J = 7.3 Hz, H-4"), 5.39 (1H, s, H-12), 4.18 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.29-3.21 (6H, m), 2.90 (2H, m), 2.70 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.13 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.70-1.20 (8H, m), 1.20-1.00 (4H, m), .93 (3H, d, J = 7.1 Hz, 6-에틸) ppm; ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) 6, 151.6, 128.9, 119.3, 116.0, 101.8, 91.6, 90.4, 80.3, 51.7, 49.5, 47.2, 45.8, 37.4, 36.3, 34.3, 28.5, 25.9, 24.8, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; MS (CI, CH ₃) m/z 429 (M ⁺ -1, 80). 이온자: C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O; C, 70.06; H, 8.47; N, 6.53; 질속자: C, 69.74, H, 8.38, N, 6.35.

[표 1s]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
49	4-(2'- 페록시페닐)- 피페리딘 (100-이성질체)	-	-	백색 고체. M.p. 150-159 °C; [α] _D ²⁵ + 12.2° (c 0.752 in CHCl ₃); ν _{max} (원분): 2936, 1594, 1500, 1448, 1376, 1240, 1180, 1110, 1058, 982, 926, 880, 828, 750 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ, 7.10-6.80 (4H, m, Ar-H), 5.30 (1H, s, H-12), 4.07 (1H, d, J = 10.2 Hz, H-10), 3.85 (3H, s, -OMe), 2.61 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.64 (3H, s, -CH ₃), 1.15-0.90 (4H, m), 0.83 (3H, d, J = 7.1 Hz, 6-메틸). ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ, 153.0, 143.8, 122.5, 120.9, 118.1, 111.2, 103.8, 91.6, 90.4, 80.4, 55.3, 51.8, 51.1, 45.9, 37.4, 36.4, 34.3, 28.5, 26.0, 24.0, 21.7, 21.7, 20.3, 13.4 ppm; MS (CI, CH ₃) m/z 459 (M ⁺ , 1.55), 이온화 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ ; C, 68.10, H, 8.35, N, 6.11; 실용제: C, 67.74, H, 8.35, N, 5.83.
50	4-(4'- 페록시페닐)- 피페리딘 (100-이성질체)	-	-	백색 고체. M.p. 157-158 °C; [α] _D ²⁵ + 23.1° (c 0.743 in CHCl ₃); ν _{max} (원분): 2933, 2842, 1704, 1689, 1594, 1377, 1295, 1216, 1156, 1104, 1054, 1047, 1027, 985, 912, 883, 853, 822, 759 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ, 7.00-6.80 (4H, m, Ar-H), 5.29 (1H, s, H-12), 4.07 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.15-3.05 (6H, m), 2.83 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.70-1.10 (9H, m), 1.10-0.90 (4H, m), 0.83 (3H, d, J = 7.1 Hz, 6-메틸). ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ, 156.8 (d, ¹ J _{C-F} = 238 Hz), 148.2 (d, ¹ J _{C-F} = 196 Hz), 117.6 (d, ¹ J _{C-F} = 7.55 Hz), 115.2 (d, ¹ J _{C-F} = 21.9 Hz), 103.7, 91.5, 90.3, 80.2, 51.6, 50.4, 47.1, 45.7, 37.3, 36.2, 34.2, 28.4, 25.9, 24.7, 21.5, 20.2, 13.3 ppm; MS (CI, CH ₃) m/z 441 (M ⁺ , 1.82), 이온화 C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂ F; C, 67.24, H, 8.07, N, 7.90, F, 5.95; 실용제: C, 67.28, H, 8.07, N, 5.95.

[표 1t]

실시예 번호	X	R ¹	R ²	물리적 데이터
51	4-(2'-피리딘)- 피페리딘도 (100-이성질체)	-	-	백색 고체. M.p. 146-147 °C; (α) _D ²⁰ + 16.4° c 1.34 in CHCl ₃ ; ν _{max} (필름) 2926, 2072, 1596, 1564, 1482, 1346, 1378, 1312, 1248, 1208, 1160, 1132, 1056, 1026, 980, 926, 880, 850, 828, 744, 732 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ, 8.17 (1H, dd, J = 1.3, 5.0 Hz, H-6'), 7.44 (1H, td, J = 1.8, 3.4 Hz, H-4'), 6.64-6.55 (2H, m, H-3', 4'-5'), 10.3 5.27 (1H, s, H-52), 4.00 (2H, s, H-5'), 10.3 Hz, H-10), 3.62-3.48 (4H, m, H-3', 4'-5'), 1.50-1.20 m), 2.76 (1H-m), 2.32 (1H, m), 2.02-1.80 (2H, m), 1.70-1.65 (2H, m), 1.50-1.20 (8H, m), 1.10-0.90 (4H, m), 0.83 (3H, d, J = 7.2 Hz, 6-에틸). ppm; ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃) δ, 153.6, 147.8, 137.2, 132.8, 107.0, 103.8, 91.6, 90.6, 80.3, 51.7, 47.1, 45.8, 45.5, 37.3, 36.3, 34.3, 28.5, 25.9, 24.7, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; MS (CI, NH ₃) m/e 430 (M ⁺ 1, 100); 이온화 C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₂ ; C, 67.01, H, 8.22, N, 9.55. 실증적: C, 67.01, H, 8.22, N, 9.55.

[표 1u]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
52	4-(3'- 트리플루오로메틸- 페닐)- 피페라진 (100-이성질체)			백색 고체. M.P. 126-127 °C; [α] _D ²⁰ + 23.0° (c. 0.543 in CHCl ₃); ¹ H ⁺ (CDCl ₃): 292.8, 287.4, 161.2, 159.8, 149.6, 145.0, 141.2, 137.8, 135.6, 132.0, 126.6, 124.2, 120.8, 116.4, 112.2, 110.0, 105.4, 98.6, 94.8, 92.6, 88.0, 86.0, 82.8, 78.8, 73.2, 69.6, 64.0 cm ⁻¹ ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ, 7.33 (1H, m, H-5'), 7.10-7.02 (3H, m, Ar-H), 5.30 (1H, s, H-12), 4.08 (6H, d, J = 10.2 Hz, H-10, 3.40-3.05 (6H, m, 2, 8, 9, 2H), 1.65 (1H, m), 1.80-1.60 (2H, m), 1.50-1.15 (10H, m), 1.15-0.90 (4H, m), 0.84 (3H, d, J = 7.1 Hz) ppm; ¹³ C NMR (76 MHz, CDCl ₃): δ, 151.7, 129.4, 118.7, 115.4, 111.9, 103.9, 91.6, 90.5, 80.3, 51.7, 49.0, 47.0, 45.0, 37.4, 36.3, 34.3, 28.5, 25.9, 24.8, 21.6, 20.3, 13.4 ppm; ¹⁹ F NMR (282 MHz, CDCl ₃): δ, 63.9 ppm; MS (CI, CH ₃) m/e 497 (M ⁺ +1, 58). 이온액 C ₁₀ H ₁₀ O ₄ F ₃ : C, 62.89, H, 7.10, N, 5.64; 질량제: C, 62.82, H, 7.27, N, 5.58.

[표 1v]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
53	4-플루오로페닐 (108-이성질체)	-	-	백색 고체. M.P. 133.6-134.8 °C; [α] _D ²⁵ -35.66° (c 0.83, CHCl ₃); b _p : -118.00; IR (나트) ν _{max} : 2952, 2873, 1604, 1510, 1452, 1376, 1222, 1110, 1040, 1010, 944, 906, 882, 838, 782; d ₄ : 7.29-7.24 (2H, m, Ph), 7.04-6.97 (2H, m, Ph), 5.70 (1H, d, H-10, J=6.70 Hz), 5.55 (1H, s, H-12), 2.77-2.65 (1H, m), 2.39-2.28 (1H, m), 2.10-1.97 (2H, m), 1.90-1.82 (1H, m), 1.78-1.64 (2H, m), 1.49-1.32 (6H, 4H, d, 34Hc, d, 6-Hc, 5-7, 15, 14), 0.48 (3H, d, 34Hc, d), 0.37-0.42 (d, Ph, J ₆₋₇ =3.09 Hz, 128.30 (d, Ph, J ₆₋₇ =7.84 Hz), 115.16 (d, Ph, J ₆₋₇ =21.27 Hz), 102.92, 91.55, 81.75, 73.15, 52.09, 44.05, 38.14, 37.30, 34.82, 32.78, 26.35, 25.57, 25.42, 20.52, 14.29; MS (CI, 포지티브, NH ₃) m/z: 382 (MNH ₃ ⁺ , 2 x ¹¹ C, 4%), 381 (MNH ₃ ⁺ , ¹³ C, 25%), 380 (MNH ₃ ⁺ , 베이스피크), 363 (MH ⁺ , 61); 이온화 C ₁₈ H ₁₉ O ₂ F C 69.59, H 7.62, 7.51; 질량계 C 69.51, H 7.62.

[표 1y]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
58	1-(4-메톡시페닐)-피페리딘	-	-	백색 고체. M.P. 147.6-148.4 °C; [α] _D ²⁵ : +9.07° (c 1.08, CHCl ₃); IR (KBr): ν _{max} 2994, 2846, 2810, 1512, 1464, 1418, 1420, 1378, 1350, 1328, 1310, 1292, 1264, 1248, 1206, 1182, 1160, 1134, 1108, 1086, 1060, 1038, 1026, 1010, 984, 942, 928, 880, 852, 824, 814, 800; δ _H : 6.91-6.81 (4H, m, Ph), 5.30 (1H, s, H-12), 4.08 (1H, d, H-10, J=10.20 Hz), 3.77 (3H, s, OMe), 3.20-3.04 (6H, m, 3 x NCH ₃), 2.86-2.80 (2H, m, NCH ₃), 2.66-2.59 (1H, m), 2.41-2.31 (1H, m), 2.05-1.21 (13H, m), 0.96 (3H, d, 6-Me, J=6.08 Hz), 0.84 (3H, d, 9-Me, J=7.16 Hz); δ _C : 154.22, 146.81, 118.81, 115.00, 106.53, 92.27, 91.08, 91.03, 58.82, 52.48, 51.20, 56.23, 54.92, 52.94, 50.98, 14.12; MS (ESI, positive): m/z 459 (MH ⁺ , 100%), 458 (M ⁺ , 58%) 이온화 C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O: C 68.10, H 8.35, N 6.11; 실증적: C 68.16, H 8.42, N 5.97.
59	1-(오르토-톨릴)-피페리딘-10α-이성질체	-	-	백색 고체. m.p. 141.6-142.8 °C; [α] _D ²⁵ : +12.55° (c 1.02, CHCl ₃); IR (KBr): ν _{max} 3026, 3021, 2926, 2872, 2360, 1598, 1492, 1448, 1376, 1320, 1306, 1250, 1226, 1206, 1180, 1156, 1132, 1118, 1056, 1040, 1026, 982, 958, 926, 880, 850, 828, 762, 722, 668; δ _H : 7.19-7.14 (2H, m, Ph), 7.07-6.94 (2H, m, Ph), 5.33 (1H, s, H-12), 4.10 (1H, d, H-10, J=10.17 Hz), 3.19-3.14 (2H, m, NCH ₃), 2.97-2.79 (6H, m, 3 x NCH ₃), 2.71-2.59 (1H, m, H-9), 2.37 (1H, m), 2.32 (3H, s, PhMe), 2.07-2.00 (1H, m), 1.71-1.17 (11H, m), 0.97 (3H, d, 5-Me, J=6.1 Hz), 0.87 (3H, d, 9-Me, J=7.1 Hz), 0.74 (3H, d, 5-Me, J=6.1 Hz), 0.73 (3H, d, 9-Me, J=7.1 Hz), 0.61 (3H, d, 5-Me, J=6.1 Hz), 0.59 (3H, d, 9-Me, J=7.1 Hz), 0.46 (3H, d, 5-Me, J=6.1 Hz), 0.44 (3H, d, 9-Me, J=7.1 Hz), 0.35 (3H, d, 5-Me, J=6.1 Hz), 0.33 (3H, d, 9-Me, J=7.1 Hz), 0.25 (3H, d, 5-Me, J=6.1 Hz), 0.23 (3H, d, 9-Me, J=7.1 Hz), 0.15 (3H, d, 5-Me, J=6.1 Hz), 0.13 (3H, d, 9-Me, J=7.1 Hz), 0.05 (3H, d, 5-Me, J=6.1 Hz), 0.03 (3H, d, 9-Me, J=7.1 Hz); MS (ESI, positive): m/z 444 (MH ⁺ , 100%), 443 (M ⁺ , 58%) 이온화 C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O: C 70.56, H 7.65, N 6.33; 실증적: C 70.43, H 8.54, N 6.28.

[표 1z]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
60	4- 벤질피페리다노 10α-이성질체	-	-	백색 고체. M.P. 137.6-138.9 °C; (α) _D ²⁵ : +10.82° (C 0.98, CHCl ₃); IR (나트): 2924, 2870, 1452, 1376, 1206, 1132, 1098, 1056, 970, 926, 880, 828, 746, 700; ¹ H-NMR (CDCl ₃): 7.28-7.24 (2H, m, Ph), 7.19-7.12 (3H, m, Ph), 5.25 (1H, s, H-12), 4.00 (1H, d, H-10, J=10.16 Hz), 3.00-2.86 (2H, m), 2.69-2.27 (GH, m), 2.02-1.41 (10H, m), 1.38 (3H, s, 3-Me), 1.33-1.12 (4H, m), 1.09-0.97 (1H, m), 0.93 (3H, d, 6-Me, J=6.12 Hz), 0.78 (3H, d, 9-Me, J=7.18 Hz); ¹³ C-NMR (CDCl ₃): 141.60 (Ph), 129.75 (Ph), 128.73 (Ph), 126.28 (Ph), 104.44, 92.40, 91.75, 81.06, 52.46, 46.64, 44.16, 44.01, 38.85, 38.02, 37.02, 34.99, 33.49, 31.18, 29.36, 26.72, 25.41, 22.32, 20.97, 14.20; MS (CI, positive, NH ₃) m/z: 44 (MH ⁺ , 2 x ¹⁸ O), 123 (MH ⁺ , 18), 143 (MH ⁺ , 18), 441 (M ⁺ , 18); 이온화 C ₁₀ H ₁₅ NO: (M ⁺ , 304), 73.44, H 0.90, N 3.17, 질량적 C 73.25, H 8.85, N 3.14.

[표 1A]

실시예 번호	Y	R ¹	R ²	물리적 데이터
61	6- 에옥시나프텐 10α- 및 이성질체 10β-	-	-	6α: 7.73-7.70 (3H, m, Ph), 7.59-7.55 (1H, m, Ph), 7.33-7.10 (2H, m, Ph), 4.50 (1H, d, H-10, J=10.64 Hz), 3.91 (3H, s, OMe), 2.72-2.65 (1H, m), 2.49-2.43 (1H, m), 2.10-2.02 (1H, m), 1.96-1.87 (1H, m), 1.81-1.74 (1H, m), 1.68-1.53 (4H, m), 1.46 (3H, s, 3-Me), 1.42-1.24 (3H, m), 1.13-1.05 (1H, m), 0.99 (3H, d, 6-Me, J=6.15 Hz), 0.55 (3H, d, 9-Me, J=7.18 Hz); 6β: 158.18, 136.70, 135.07, 130.13, 129.28, 127.65, 127.01, 126.46, 119.24, 106.32, 104.92, 92.76, 81.36, 79.15, 55.93, 34.55, 26.70, 46.78, 38.12, 37.05, 34.93, 34.55, 26.75, 25.51, 22.20, 21.01, 14.80, MS (ESI, 양성자) m/z: 424 (MH ⁺ , 85), 44: 7.73-7.59 (3H, m, Ph), 7.33-7.10 (2H, m, Ph), 5.54 (1H, s, H-12), 3.91 (3H, s, OMe), 2.86-2.78 (1H, m), 2.40-2.30 (1H, m), 2.09-1.58 (5H, m), 1.51-1.23 (7H, m), 0.99 (3H, d, 6-Me, J=5.58 Hz), 0.94-0.80 (1H, m), 0.53 (3H, d, 9-Me, J=7.65 Hz); Ac: 157.97, 137.12, 134.08, 130.11, 129.39, 126.83, 126.19, 124.98, 119.23, 106.29, 103.09, 91.72, 81.99, 73.86, 55.94, 52.29, 44.20, 38.29, 37.45, 34.97, 32.96, 26.51, 25.70, 25.57, 20.07, 14.52; MS (CI, 양성자) m/z: 426 (MH ⁺ , 14.52), 425 (MH ⁺ , 85), 424 (M ⁺ , 73), 423 (Z ⁺), 425 (MH ⁺ , 85), 424 (M ⁺ , 73).

<실시예 62>

본 발명의 화합물의 구충제 활성을 하기 시험에 의해 조사하였다.

실시예에서 사용된 약어

CO₂ = 이산화탄소

DMSO = 디메틸설폭시드

ED = 말의 피부 세포주

EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산

FCS = 우 태아 혈청

RPMI = 세포 배양용 성장 배지

rpm = 분당 회전수

VERO = 아프리카 초록 원숭이의 신장 세포주

(a) 시험관내 네오스포라 카니눔 세포 배양에 대한 화합물의 스크리닝

스크리닝을 96-웰 플레이트(펠콘(Falcon) 3872)에서 수행하였다. 단층 속주 세포(VERO 또는 ED)를 세포 배양 플레이트에 놓았다. 감염되지 않은 단층 세포를 2개의 50 ml 조직 배양 용기(세포 배양 면적 50 cm²)에서 배양하였다. 37 °C의 CO₂-배양기에서 트립신-EDTA(5 ml, Gibco 45300-019)를 사용하여 세포층을 분리하였다. 10분 후에, 대부분의 세포가 분리되었다. 5 ml 피펫을 사용하여, 약 1 ml의 가온된 우 태아 혈청을 함유하는 50 ml 원심분리 튜브(그라이너(Greiner), B769331)로 세포를 옮겼다. 1500 rpm에서 5분 동안 원심분리한 다음(베리퓨즈(Varifuge) 3.0, Heraeus), 액체를 제거하고, 세포 펠렛을 RPMI 배지(100 ml, 95 % RPMI 1640, 2 % FCS, 1 % L-글루타민, 1 % 탄산수소나트륨, 1 % 페니실린/스트렙토마이신)에서 현탁시켰다. 세포 현탁액을 6개의 96-웰 플레이트에 웰 당 150 µl로 피펫팅하였다. 코팅된 세포 배양 플레이트를 37 °C에서 5 % CO₂ 하에 24시간 동안 인큐베이션 장치에 넣었다. 그 다음, 세포를 네오스포라 카니눔 타키조이트로 웰당 48,000 마리 타키조이트의 농도로 감염시켰다. 그 후에, 37 °C에서 5 % CO₂하에 24시간 동안 인큐베이션하였다.

본 발명의 시험 화합물(0.5 내지 1.5 mg)을 계량하여 1.5 ml 에펜도르프(eppendorf) 용기에 넣고, 디메틸 술폭시드 1 ml 중에 용해시켜, 약 1×10⁻³ g · ml⁻¹의 농도가 되게 하였다. 추가로 희석하는데 사용된 배지는 87 % RPMI 1640, 10 % FCS, 1 % L-글루타민, 1 % 탄산 수소 나트륨, 1 % 페니실린/스트렙토마이신으로 이루어져 있다. 첫번째 스크리닝에서, 10⁻⁵, 10⁻⁶ 및 10⁻⁷ g · ml⁻¹의 농도가 사용되었다. 그 다음, 네오스포라 카니눔에 감염시키고 24시간 후에, 희석된 체제를 웰당 150 µl의 용적에서 세포 배양 플레이트에 옮겼다. 첫번째 열의 경우, 처리하지 않은 배지를 사용하였다. 이 열은 감염된 세포 및 감염되지 않은 세포를 대조군으로 포함하였다. 세포 플레이트를 37 °C에서 5 % CO₂하에 5일 동안 인큐베이션하였다. 처리 후 4일 및 감염 후 5일 후에, 다음의 평가 계획에 따라 역상 현미경으로 25×10의 확대하여 평가하였다.

평가	관찰 결과
0 = 효과 없음	단층 완전 파괴
1 = 약간의 효과	단층 부분 파괴, 기생충 덩어리가 보일 수 있음
2 = 충분한 효과	단층 무손상, 타키조이트는 관찰되지 않음
T = 세포상해성	세포 사멸, 용균
결과는 하기 표 2에 제시되어 있음	

[표 2]

실시에 번호	투여량 (g/ml)			
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸
2	1	1	0	-
15	T/1	1	1	0
18	2	1	0	-
19	T	0	-	-
20	T/1	1	1	0
21	2	0	-	-
23	T/2	0	-	-
24	1	0	-	-
25	T/1	1	1	0
30	1	0	-	-
31	2	1	0	-
32	2	0	-	-
아르테미시닌	0	-	-	-

(b) 시험관내 에이메리아 테넬라 세포 배양에 대한 화합물의 스크리닝

19일령의 병아리의 신장으로부터의 세포를 96-웰 플레이트(켈콘 3872)에서 헵크(Hank) 락트알부민 가수분해물, 5 % 우태아 혈청, 1 % 글루타민 및 1 % 비필수 아미노산의 배지 중에 단층으로 배양하였다. 42 °C에서 5 % CO₂ 하에, 2일 후에, 배양물을 웰당 약 30.00의 에이메리아 테넬라의 잘린 스포로조이트로 감염시켰다. 시험 화합물을 DMSO 중에 용해시키고 배양 배지로 희석하여 최대 10 µg · ml⁻¹의 최종 농도로 하였다. 희석 단계는 1:10이었다. 감염 후 5일째, 배양물을 100배 확대하여 현미경으로 평가하고, 숙주 세포의 상태 및 무손상 쉬존트의 양, 및 유리 메로조이트를 측정하였다. 효과의 등급은 하기와 같다.

평가	관찰 결과
3 = 매우 활성적임	웰당 무손상 기생충 없음
2 = 활성적	웰당 기생충 1 내지 6
1 = 약간 활성적	가시 영역 당 쉬존트 최대 1
0 = 활성 없음	가시 영역 당 무손상 쉬존트 >1
T = 세포상해성	숙주 세포 사멸
결과는 하기 표 3에 제시되어 있음	

[표 III]

실시에 번호	투여량 (g/ml)			
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸
2	2	2	1	0
15	2	2	1	0
18	T	T	1	0
19	T	T	1	0
20	T	T/2	0	-
21	T/2	0	-	-
23	T	T/2	0	-
24	2	1	0	-
25	2	1	1	0
30	T	2	0	-
31	T	1	0	-
32	T	2	0	-
아르테미시닌	2	1	0	-

(c) 플라스모디움 팔시파룸에 대한 시험관내 스크리닝

2가지 기생충 중, 즉 클로로퀸에 대해 내성인 W2 및 클로로퀸에 대해 감응성이나 메플로퀸에 대해 내성인 D6을 사용하였다. 하기 표 IV에서, 가장 좋은 본 발명의 화합물은 2가지 종 사이에서 교차 내성을 나타내지 않아야 한다. 이 분석은 기생충에 의한 방사성 표지된 히포크산틴의 흡수에 의존하는데, 흡수의 억제제는 공지된 또는 후보 항말라리아 약물의 활성 때문이다. 각 분석에서, 클로로퀸, 메플로퀸, 퀴닌, 아르테미시닌 및 피리메타민과 같은 입증된 항말라리아제를 대조군으로 사용하였다. 인큐베이션 기간은 66시간이었고, 처음의 기생충혈증은 1 % 헤마토크리트로 0.2 %이었다. 배지는 RPMI-1640 배양 배지였는데, 엽산 또는 p-아미노벤조산을 함유하지 않았다. 알부맥스가 단백질 결함이 적고, 이 모델에서 화합물이 약간 높은 활성을 유도하기 때문에, 보통 열에 의해 실활화된 10 % 미만의 인간 혈장대신에 알부맥스(Albumax)를 사용했다. 활성에 대한 어떤 선행 지식 없는 화합물의 경우에는, 화합물을 디메틸 술폭시드(DMSO)에 직접 용해하여, 완전 배양 배지로 400배 희석하였다. 미지의 화합물을 최대 농도 50,000 ng · ml⁻¹에서 시작하여, 이어서 2배 희석을 11번 수행하여 1048배의 농도 범위를 제공하였다. 이 희석 과정은 96웰 마이크로타이터 플레이트에서 비오맥(Biomek) 1000 액

체 핸들링 시스템에 의해 자동적으로 수행하였다. 그 후에, 희석된 약물을 시험 플레이트로 옮기고, 기생충에 감염된 적혈구 200 μl 를 첨가하고, 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 5 % CO_2 , 5 % O_2 , 및 90 % N_2 의 조절된 환경에서 인큐베이션하였다. 42시간 후에, ^3H -하이포크산틴 25 μl 를 첨가하고 플레이트를 추가로 24시간 동안 인큐베이션하였다. 66시간 후에, 플레이트를 -70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 동결하여 적색 세포를 용균시킨 다음, 해동하고, 96-웰 수확기에서 유리 섬유 필터 매트 상에 수확하였다. 그 후에, 섬광 계수기로 필터 매트를 카운팅하였다. 각 약물에 대해, 농도 반응 프로필을 결정하고, 비선형의 로그곡선형 투여량 반응 분석 프로그램에 의해 50 %, 90 % 및 10 %의 억제 농도(IC_{50} , IC_{90} 및 IC_{10})를 결정하였다.

3-희석 분석을 이용하여 고 매질 또는 저농도에서 활성을 측정할 수 있는 예비 스크린 포맷을 사용할 수 있다. 농도는 50,000, 500 및 50 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 으로 선택된다. 이들은 플레이트 당 시험 화합물 14종 및 공지(표준) 화합물 1종을 갖는 96-웰 포맷 플레이트에서 똑같이 수행하였다. 약물을 혼합 및 희석하고, 시험 플레이트에 약물 및 기생충을 첨가하기 위해, 바이오맥(Biomek) 희석장치를 사용하여 시스템을 자동화하였다. 예비 스크린 포맷에서, 분석 필드(AF)가 "<"를 갖는다면, 화합물은 "매우 활성적"이고, IC 값은 AF 다음에 나열되어 있는 최종 희석 값(ml 당 나노그램) 미만일 가능성이 가장 크다. 대부분의 경우, 이러한 화합물을 낮은 출발 농도에서 다시 수행하여 정확한 IC 값을 결정하였다. AF가 ">"를 갖는다면, IC 값은 예비 스크린 희석 값보다 크며, 따라서 "AF>250"은 IC 값이 250 $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 보다 크며, 추가의 스크리닝은 수행되지 않음을 의미한다. 이러한 경우, IC 값에 대해 0.00 값을 기록하였다.

이 결과는 하기 표 IV에 제시되어 있다.

[표 IVa]

검사에 번호	시험관내 환경: IC_{50} ; IC_{90} ; (IC_{50}) ng/ml	
	W2 균주(클로로퀸 내성)	D6 균주(클로로퀸 감수성)
1A (10 μM -이정전제)	0.69; 0.97	0.64; 1.24
1B (10 μM -이정전제)	0.69; 0.98	0.74; 1.36
2	0.31; 0.52; (0.19)	0.73; 0.99; (0.53)
4	0.84; 1.74; (0.40)	1.05; 2.10; (0.52)
12	0.78; 1.32; (0.47)	0.77; 1.70; (0.35)
15	0.66; 0.04; (0.52)	0.61; 0.78; (0.40)
16	0.64; 0.84; (0.49)	0.61; 0.70; (0.48)
18	0.23; 0.33; (0.17)	0.28; 0.82; (0.09)
19	0.33; 0.43; (0.25)	0.39; 0.80; (0.19)
20	5.81; 12.77; (2.64)	9.40; 12.93; (6.84)
21	0.00; 0.00 250AF<0	1.77; 3.96; (0.79)
23	0.00; 0.00; AF>250	0.00; 0.00; AF>250
24	0.77; 1.30; (0.46)	1.17; 2.10; (0.65)
25	0.11; 0.17; (0.07)	0.09; 0.35; (0.02)
26	0.00; 0.00 AF<4	9.05; 16.24; (5.05)
30	0.00; 0.00; 250AF<0	11.20; 18.61; (6.74)
31	0.29; 0.68; (0.12)	1.35; 2.42; (0.75)
32	0.45; 0.92; (0.22)	2.45; 3.97; (1.51)
36	0.26; 0.61; (0.11)	0.38; 0.77; (0.19)
38	1.23; 2.76 (0.55)	0.90; 3.69; (0.22)

[표 IVb]

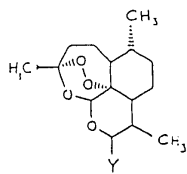
실시에 번호	시험관내 환경: IC ₅₀ ; IC ₉₀ ; (IC ₅₀) ng/ml	
	W2 균주(클로로퀸 내성)	D5 균주(클로로퀸 감응성)
41	0.73; 1.7; (0.30)	1.53; 2.04; (1.16)
44	0.3318; 0.8168; (0.13)	0.69; 1.67; (0.29)

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염.

<화학식 I>



상기 식에서, Y는 $-NR^1R^2$ 기이며, 여기서 R^1 및 R^2 는 사이에 있는 질소 원자와 함께 완전히 포화된 6원 헤테로시클릭기를 나타내고, 이 헤테로시클릭기는 할로젠 원자, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시카르보닐, 페닐, 할로페닐, C_{1-4} 알킬페닐, C_{1-4} 할로알킬페닐, C_{1-4} 알콕시페닐, 벤질, 피리딜 및 피리미디닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환된다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

제1항에 있어서, Y가 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 모르폴리노술포닐, 페닐피페라지닐, 플루오로페닐피페라지닐, 클로로페닐피페라지닐, 메틸페닐피페라지닐, 트리플루오로메틸페닐피페라지닐, 메톡시페닐피페라지닐, 벤질피페라지닐, 피리딜피페라지닐 및 피리미디닐피페라지닐기인 화합물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 10a-(4'-(S,S-디옥소티오)모르폴린-1'-일)-10-데옥소-10-디히드로아르테미시닌인 화합물.

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

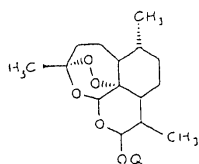
청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.

하기 화학식 II의 화합물과 할로겐화제를 반응시켜 화학식 Ia의 화합물(Y는 할로겐 원자임)을 형성하고, 이와 같이 형성된 화학식 Ia의 화합물을 화학식 HNR^1R^2 (R^1 및 R^2 는 제1항에 정의한 바와 같음)의 아민과 반응시켜 화학식 I의 화합물(Y는 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 기이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 제1항에 정의한 바와 같음)을 형성하는 것을 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 II>



상기 식에서, Q는 수소 원자 또는 트리메틸실릴기임.

청구항 18.

제17항에 있어서, 화학식 I의 화합물(Y는 브롬 원자임)이 화학식 II의 화합물(Q는 트리메틸실릴기임)과 브로모트리메틸실란을 반응시킴으로써 반응 중에 생성되는 것인 방법.

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제

청구항 21.
삭제

청구항 22.
삭제

청구항 23.

담체 및 활성 성분으로서의 제1항, 제11항 또는 제12항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물을 포함하는, 플라스모디움 (*Plasmodium*) 속, 네오스포라(*Neospora*) 속 또는 에이메리아(*Eimeria*) 속의 기생충 감염에 의해 유발된 질환의 치료 또는 예방용 제약 조성물.

청구항 24.
삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제