

## (19) 대한민국특허청(KR)

## (12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07C 69/94

(45) 공고일자 2000년04월 15일

(11) 등록번호 10-0252428

(24) 등록일자 2000년01월 18일

(21) 출원번호	10-1993-0701814	(65) 공개번호	특1993-0703236
(22) 출원일자	1993년06월 15일	(43) 공개일자	1993년11월29일
번역문제출일자	1993년06월 15일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP 92/01342	(87) 국제공개번호	WO 93/08155
(86) 국제출원일자	1992년10월 15일	(87) 국제공개일자	1993년04월29일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사이프러스 독 일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 대한민국 미국		

(30) 우선권 주장 91-298119 1991년10월 17일 일본(JP)

(73) 특허권자 시오노기세이야쿠가부시킴이샤 시오노 요시히코

(72) 발명자 일본국 오오사카시 주우오구 도슈마찌 3쵸메 1방 8고  
모리사찌오

일본국호고659아시야시니이하마쵸2-3-906

다케찌쇼조

일본국오사카577히가시오사카시모리가와찌니시2-24-22

기다시로

일본국오사카532오사카시요도가와구히가시미꾸니3-9-12-712

미즈이다꾸지

일본국호고665다카라즈카시야마모또다이1-5-16

이찌하시데루히사

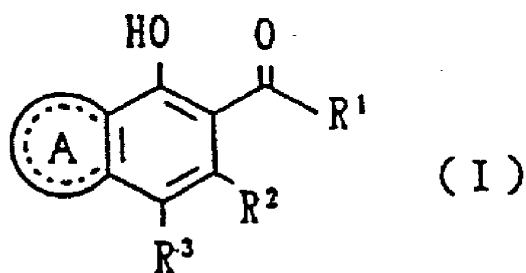
일본국호고654-01고베시사마쿠가미노따니4-2-66

(74) 대리인 김창세, 장성구

**심사관 : 박길재****(54) 리그난유사체, 이의제조방법및이를함유한항지혈증제****요약**

본 발명은 혈중 총 콜레스테롤중 동맥경화의 위험 인자로 고려되는 LDL 및 VLDL 콜레스테롤에 대한 저하 작용이 강하고, 또한 LDL에 대해 우수한 항산화 작용을 갖는 항지혈증제를 제공한다.

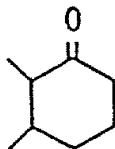
또한, 본 발명은 하기 일반식(I)로 표시되는 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염을 제공하는데 있다.



상기 식에서,

$R^1$ 은 치환되거나 비치환된 저급 알킬기, 사이클로알킬기, 사이클로알킬 저급 알킬기, 아릴기 또는 아르알킬기이고,

$R^2$ 는 식  $-COOR^1$  표시되는 기, 저급 알킬기 또는 할로겐화 저급 알킬기이거나,  
또는



$R^1$  및  $R^2$  는 인접한 카보닐기와 함께 식

으로 표시되는 사이클로헥사논환을 형성하고,

$R^3$ 은 치환되거나 비치환된 페닐기이고,

A환은 치환되거나 비치환된 벤젠화, 또는 S 또는 O 중의 어느 하나를 함유하고 또한 치환되거나 비치환된 복소환을 나타낸다.

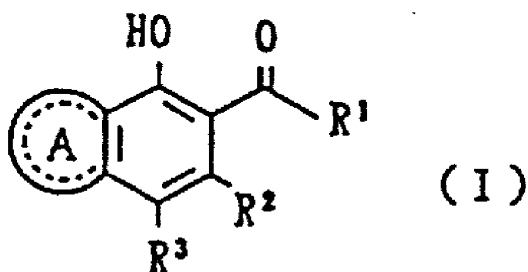
### 명세서

#### [발명의 명칭]

리그난 유사체, 이의 제조방법 및 이를 함유한 항지혈증제

#### [산업상 이용분야]

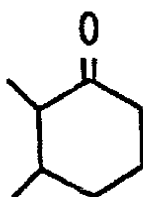
본 발명은 하기 일반식 (I)로 표시되는 화합물(이하, 본 발명 화합물 (I)이라고 함) 및 그의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 또한 본 발명은 이들을 함유하는 항지혈증제를 제공한다:



상기식에서,

$R^1$ 은 치환되거나 비치환된 알킬기, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬기, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 저급알킬기, 치환되거나 비치환된 아릴기 또는 치환되거나 비치환된 아르알킬기이고,

$R^2$ 는 식  $-COOR'$  (여기서,  $R'$ 는 치환되거나 비치환된 저급 알킬기 또는 치환되거나 비치환된 아르알킬기이다)로 표시되는 기, 저급알킬기 또는 할로겐화 저급알킬기이거나,



또는  $R^1$  및  $R^2$  가 인접한 카보닐기와 함께 식

으로 표시되는 사이클로헥사논환을 형성

하고,

$R^3$ 은 치환기를 갖거나 갖지 않는 페닐기이고,

A환은 치환되거나 비치환된 벤젠화, 또는 S 및 O 중의 어느 하나를 함유하는 치환되거나 비치환된 복소환을 나타낸다.

#### [종래기술]

고지혈증은 성인병인 동맥 경화증의 주요원인중의 하나라고 본다. 고지혈증중에서도, 특히 고 콜레스테롤 혈중은 동맥경화증과 깊이 관련되어 있다. 그런데, 콜레스테롤은 혈중의 초저비중 리포단백 (이하, VLDL 이라고 함), 저비중 리포단백(이하, LDL이라고 함), 고비중 리포단백 (이하, HDL 이라고 함)중의 어느 하나의 형태로 존재한다. 그 중에서도 VLDL 및 LDL은 콜레스테롤이 동맥벽쪽으로 침착하는 것을 촉진시켜 동맥 경화증을 일으키지만, HDL은 반대로 콜레스테롤이 동맥벽쪽으로 침착하는 것을 방해하여 동맥 경화증의 치료 및 예방효과를 나타낸다는 것이 애널즈 오브 인터널 메디신 (Annals of Internal Medicine)의 제 90 권, 85페이지(1979년)에 보고되어 있다. 따라서, 동맥 경화증의 치료, 예방의 분야에서는 VLDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤만 선택적으로 감소시킬 수 있는 항지혈증제의 개발이 요망되고 있다.

지금까지, 이와같은 목적으로 지향된 항지혈증제는 일본 특허 공개공보 제 91-72422 호, 제 91-157351 호, 제 90-72136 호, 제 89-135766 호 등에 개시되어 있다.

[발명이 해결하고자 하는 과제]

또한, 동맥경화증 가운데, 가장 중요하다는 아테롬성 동맥경화의 발병인자중에서 특히 주목되는 것을 혈 중의 LDL 콜레스테롤의 거동이다. 특히, LDL의 동맥벽쪽으로의 침투와 그에 대한 마크로파지에 의한 회수, 그 결과로 생기는 내막에서의 포말세포의 생성, 콜레스테롤의 축적 및 혈관장애가 중요하다. 그런데, 그의 마크로파지에 의해 회수되는 것은 LDL 중에서도 산화변성을 받은 LDL이라고 생각된다 (D. Steinberg, S. Parthasarathy, T. E. Carew, J. C. Khoo and J.L. Witztum, N. Engl. J. Med., 320 915(1989)). 따라서, 전술한 바와같이 VLDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤의 선택적 저하 작용이외에도, LDL에 대한 항산화작용을 갖는 항지혈증제의 개발이 요망되고 있지만, 현재까지 그와같은 것은 보고되어 있지 않다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명자들은 상기 상황을 감안하여 예의 연구한 결과, 본 발명 화합물(1) 및 그의 약학적으로 허용되는 염이 VLDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤의 선택적 저하작용 이외에도 LDL에 대한 항산화 작용을 갖는다는 것을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

본 발명 화합물(1)의 공지방법에 의해 용이하게 목적하는 염으로서 수득될 수 있다.

본 발명 화합물(1)의 약학적으로 허용되는 염으로는, 예를 들면, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘 등의 알칼리토금속염, 또는 테트라메틸암모늄염 등의 4급 암모늄 염 등을 들 수 있다. 본 명세서중의 각 용어는 하기와 같이 정의된다.

일반식(1)의  $R^2$ 의 정의에 있어서 '치환기를 갖거나 갖지 않는 저급알킬기'란 한개 이상의 치환기를 갖거나 갖지 않는 직쇄상 또는 분지상  $C_1$  내지  $C_6$  알킬을 의미한다. '직쇄상 또는 분지상  $C_1$  내지  $C_6$  알킬'로는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, 네오펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 1-에틸프로필, n-헥실, 네오헥실, i-헥실, s-헥실, t-헥실 등이 예시된다. 치환기는 수산기, 할로겐 원자(F, Cl, Br, I), 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기, 티올기 또는 저급 알콕시기 등으로 부터 임의로 선택되며, 상기 저급 알콕시기로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, n-펜틸옥시, i-펜틸옥시, 네오펜틸옥시, s-펜틸 옥시, t-펜틸옥시, n-헥실옥시, 네오헥실옥시, i-헥실옥시, s-헥실옥시, t-헥실옥시 등이 예시된다.

또한, '치환기를 갖거나 갖지않는 사이클로알킬'이란 한개 이상의 치환기를 갖거나 갖지않는  $C_3$  내지  $C_7$  사이클로알킬을 의미한다.  $C_3$  내지  $C_7$  사이클로알킬로는 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 사이클로헵탄 등이 예시된다. 상기 치환기는 수산기, 할로겐 원자(F, Cl, Br, I), 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기, 티올기 또는 저급 알콕시기 등으로 부터 임의로 선택되며, 상기 저급 알콕시기로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, n-펜틸옥시, i-펜틸옥시, 네오펜틸옥시, s-펜틸 옥시, t-펜틸옥시, n-헥실옥시, 네오헥실옥시, i-헥실옥시, s-헥실옥시, t-헥실옥시 등이 예시된다.

'치환기를 갖거나 갖지않는 사이클로알킬 저급알킬'이란 상기 저급알킬에, 상기 치환기를 갖거나 갖지않는 사이클로알킬이 치환된 것을 의미하며, 이들로는 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸프로필, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실프로필, 사이클로헥실메틸 등이 예시된다.

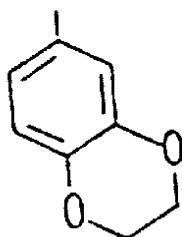
또한,  $R^1$ 의 정의에 있어서, '치환기를 갖거나 갖지않는 아릴기'란 한개 이상의 치환기를 갖거나 갖지않는 페닐 또는 나프틸을 의미한다. 상기 치환기는 상기 저급알킬기, 상기 저급 알콕시기, 수산기, 할로겐 원자 (F, Cl, Br, I), 트리플루오로메틸등의 할로 알킬기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기, 티올기 등으로 부터 임의로 선택된다.

'치환기를 갖거나 갖지않는 아르알킬기'란 상기 저급 알킬기에, 상기 치환기를 갖거나 갖지않는 아릴기가 치환된 것을 의미하여, 이들로는 벤질, p-메톡시벤질, 펜에틸, 페닐프로필, 나프틸 메틸 등이 예시된다.

일반식(1)의  $R^2$  기의 정의에 있어서, '식 :  $COOR'$  (여기서  $R'$ 는 치환기를 갖거나 갖지않는 저급알킬기 또는 치환기를 갖거나 갖지 않는 아르알킬기)로 표시되는 기'란 치환기를 갖거나 갖지 않는 저급알킬기 또는 치환기를 갖거나 갖지않는 아르알킬기와 카복실산 에스테르 잔기를 의미한다.

또한,  $R^2$  기에 있어서, '할로겐화 저급 알킬기'란, 예를 들면 식- $CF_3$ 로 표시되는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로메틸, 클로로메틸 등, 및 할로겐으로 치환된 상기 저급 알킬기를 의미한다.

$R^3$  기의 정의에 있어서, '치환기를 갖거나 갖지않는 페닐기'란 하나이상의 치환기를 갖거나 갖지않는 페닐



기, 또는 식

으로 표시되는 3, 4- 에틸렌디옥시페닐기등의 페닐기 함유 축합환을 의

미한다. 상기 치환기는 상기 저급 알킬기, 상기 저급 알콕시기, 수산기, 할로겐 원자(F, Cl, Br, I), 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기, 티올기등으로 부터 임의로 선택된다.

A 환의 정의에 있어서, '치환기를 갖거나 갖지않는 벤젠환'이란 하나이상의 치환기를 갖거나 갖지않는 벤



젠환 또는 식 또는 으로 표시되는 벤젠 함유 축합환을 의미한다. 상기 치환기는 상기 저급 알킬기, 상기 저급 알콕시기, 수산기, 할로겐 원자(F, Cl, Br, I), 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기, 티올기등으로 부터 임의로 선택된다.

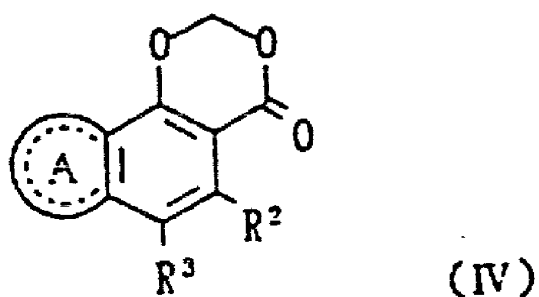
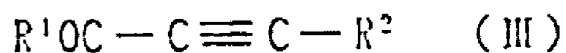
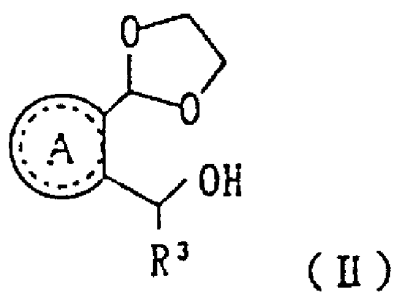
또한, A환의 정의에 있어서, 'S 및 0 중의 어느 하나를 함유하고 또한 치환기를 갖거나 갖지않는 복소환'이란 하나 이상의 치환기를 갖거나 갖지않고 또한 S 또는 0를 환내에 하나이상 함유한 5 내지 6원의 방향족 복소환을 의미한다. 상기 방향족 복소환으로는 푸란, 티오펜등이 예시되어 있다. 상기 치환기는 상기 저급 알킬기, 상기 저급 알콕시기, 수산기, 할로겐 원자(F, Cl, Br, I), 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기, 티올기, 또는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>3</sub> 알킬렌디옥시기등으로 부터 임의로 선택된다.

하기에 본 발명 화합물의 제조방법을 설명한다.

본 발명 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염의 대표적인 제조방법은

A) 하기 일반식(II)로 표시되는 화합물(이하, 화합물(II)라고 함)에 하기 일반식(III)으로 표시되는 화합물(이하, 화합물(III)이라고 함)을 부가반응으로 부가시키거나, 또는

B) 하기 일반식(IV)로 표시되는 화합물(이하, 화합물(IV)라고 함)에 하기 일반식(V)로 표시되는 화합물(이하, 화합물(V)라고 함)을 치환반응으로 결합시킴을 특징으로 한다:



상기식에서,

$R^2$ ,  $R^3$  및 A 환은 상기 정의한 바와 같으며,

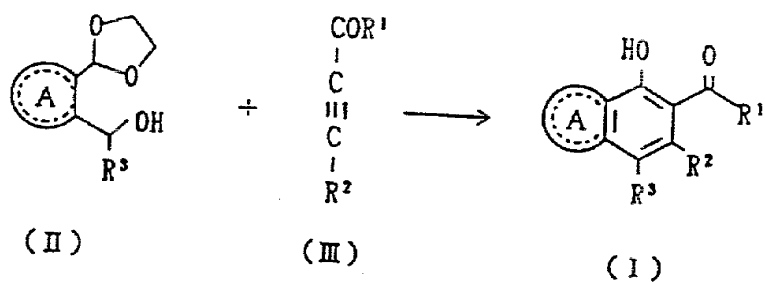
$R^2$ 는 식  $-COOR^1$  (여기서,  $R^1$ 는 치환되거나 비치환된 저급 알킬기 또는 치환되거나 비치환된 아르알킬기이다)로 표시되는 기이며,

M은 리튬 원자 또는 마그네슘 원자-할로겐 원자로 이루어진 기를 나타낸다.

더욱 구체적으로 본 발명 화합물의 제조방법을 하기에 설명한다. 또한, 본 명세서중 화합물의 사용 비율은 모두 몰비로 나타낸다.

(A 방법)

공정도



상기식에서,

$R^1$ ,  $R^3$  및 A 환은 상기 정의한 바와 같으며,

$R^2$ 는 치환되거나 비치환된 저급 알킬기 또는 치환되거나 비치환된 아르알킬기 등의 카복실산 에스테르 잔기이다.

저널 오브 케미칼 소사이어티 케미칼 커뮤니케이션(J. Chem. Soc. Chem. Commun.; H.P. Plaumann, J.G. Smith, and R. Rodrigo)의 354 페이지 (1980)에 기재된 프라우만등의 방법에 따라서 원료인 화합물(II)와 화합물(III)을 용매의 존재 또는 부재하에서 산촉매의 존재하에 열환상 부가 반응으로 부가시킨다.

화합물(II)와 화합물(III)의 사용비율은 특히 한정되어 있지 않지만, 보편적으로는 1 : 1 이다.

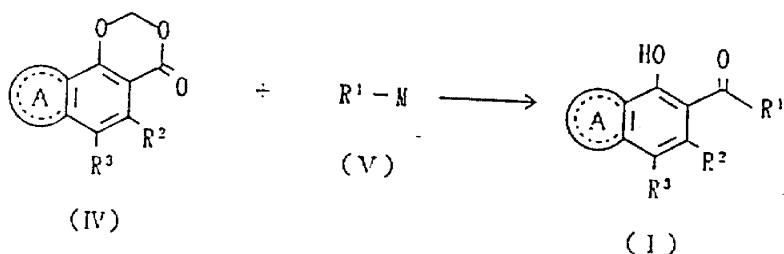
반응용매로서는 벤젠, 톨루엔, 크실렌등의 방향족 탄화수소류, 디클로로메탄, 클로로포름등의 할로겐화 탄화수소류, 또는 디메톡시에탄, 디옥산, 테트라하이드로푸란등의 비프로톤성 용매등을 사용한다.

산촉매로서는 통상적인 열환상 부가반응에 사용할 수 있는 것을 광범위하게 들 수 있으며, 이들로는, 예를들면, 염산, 황산, 루이스산( $BF_3$ )등의 무기산, 또는 트리플루오로아세트산, 아세트산, 포름산, 설펡산류(메탄설펡산, p-톨루엔설펡산등) 등의 유기산을 들 수 있다.

본 반응은 통상적으로 실온 내지 약  $150^\circ\text{C}$ , 바람직하게는 약  $50^\circ\text{C}$  내지 약  $130^\circ\text{C}$ 에서 수십분 내지 수시간 동안 가열함으로써 수행된다.

(B 방법)

공정도



상기식에서,

$R^1$ ,  $R^3$  및 A 환 및 M은 상기 정의한 바와 같고,

$R^2$ 는 치환되거나 비치환된 저급 알킬기 또는 치환되거나 비치환된 아르알킬기등의 카복실산 에스테르 잔기이다.

원료인 화합물(IV)와 화합물(V)를 불활성 기체분위기하에서 치환반응시킨다.

화합물(IV)와 화합물(V)의 사용량은 특별히 제한되어 있지 않지만, 통상적으로는 화합물(IV)에 대해 화합물(V)를 약 1 내지 약 10 배 당량, 바람직하게는 약 3 내지 약 5배 당량 사용한다.

반응용매는 디클로로메탄이나, 통상적으로 그리나드 반응에 이용되는 용매를 사용할 수 있으며, 무수 에테르나 디클로로메탄테트라 하이드로푸란 혼합물등을 들 수 있다.

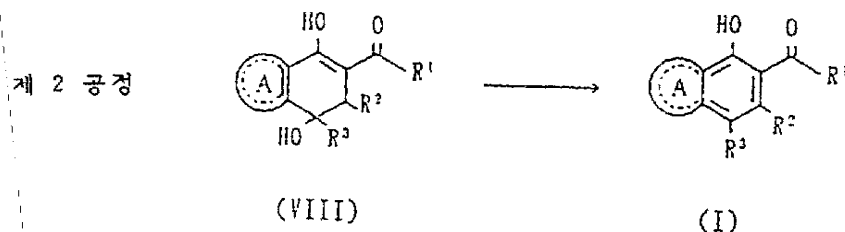
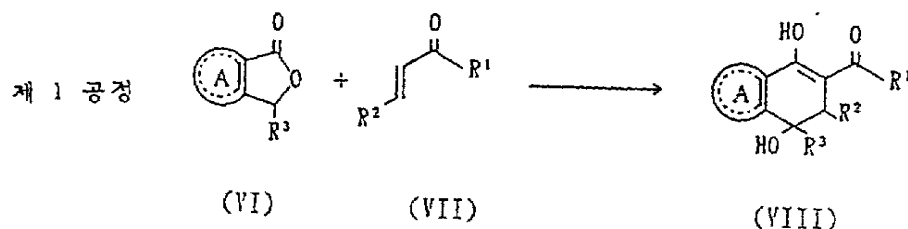
불활성 기체로서는 특별히 제한되어 있지 않지만, 보편적으로 아르곤기체 또는 질소 기체를 사용할 수 있다.

본 반응은 보편적으로 약  $-100^\circ\text{C}$  내지 약  $100^\circ\text{C}$ , 바람직하게는 약  $-50^\circ\text{C}$  내지 약  $70^\circ\text{C}$ 에서 수분 내지 수 시간동안 교반시킴으로써 완결된다.

본 발명 화합물은 상기 (A) 방법 또는 (B) 방법 이외의 방법에 의해 제조할 수 있다. 그중의 하나의 제조 방법을 하기 공정도를 나타낸다.

(C 방법)

공정도



제 1 공정은 락톤 화합물(VI)과 불포화 케톤 화합물(VII)를 마이클 부가 반응시키고, 계속해서 분자내 축합반응(동일 반응용기에서)을 수행함으로써 화합물(VIII)을 합성하는 공정이다.

화합물(VI)과 화합물(VII)의 사용비율은 특별히 제한되어 있지 않지만, 통상적으로 화합물(VII)를 (VI)에 대해 과잉량, 바람직하게는 1 : 1 내지 1 : 2의 비율로 사용한다.

반응용매로서는 테트라하이드로푸란, 디에틸에테르, 디메톡시에탄, 디옥산등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔, 크실렌등의 방향족류, n-헥산, n-펜탄, n-헵탄등의 탄화수소류, 디클로로메탄, 디클로로에탄 등의 할로겐화 탄화수소류, N, N-디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포르산 트리아미드등의 아미드류를 단독으로 사용하거나 혼합하여 사용할 수 있다. 바람직한 용매는 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 디클로로에탄, N,N-디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포르산 트리아미드이다.

염기로서는 디알킬 금속아미드류, 예를 들면, 리튬디이소프로필아미드, 나트륨디사이클로헥실아미드, 칼륨디에틸아미드, 또는 비스(트리알킬실릴) 금속 아미드류, 예를들면, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드, 나트륨비스(트리메틸실릴)아미드, 칼륨비스(디메틸페닐실릴)아미드, 또는 알콕사이드류, 예를 들면, 칼륨 t-부톡사이드를 사용할 수 있다. 바람직한 염기는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드이다.

본 반응은 보편적으로 -100℃ 내지 100℃, 바람직하게는 -80℃ 내지 실온에서 수분 내지 수시간동안 수행된다.

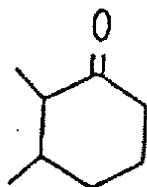
제 2 공정은 화합물(VIII)은 산 처리에 의해 탈수시켜, 화합물(I)을 합성하는 공정이다.

반응 용매로서는 벤젠, 톨루엔, 크실렌등의 방향족류, 디클로로메탄, 클로로포름등의 할로겐화 탄화수소류등을 사용한다.

산으로서는 염산, 황산, 트리플루오로아세트산, 설펡산류(메탄 설펡산, p-톨루엔 설펡산등)의 프로톤산, 3불화붕소, 4염화티탄등의 루이스산등을 사용하지만, 특히 3불화붕소가 바람직하다. 그 사용량은 1 내지 2 당량이 바람직하지만, 이에 한정되어 있지 않다.

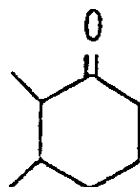
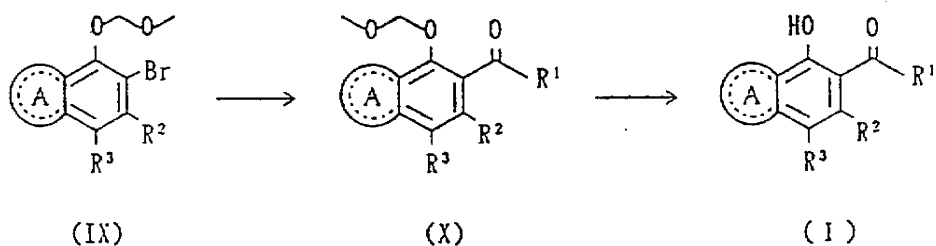
본 반응은 보편적으로 -70℃ 내지 100℃, 바람직하게는 -20℃ 내지 실온에서 수분 내지 수십시간동안 수행된다.

일반식(I)로 표시된 본 발명 화합물중,  $R^2$ 가 저급 알킬기 또는 할로겐화 저급 알킬기이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 가

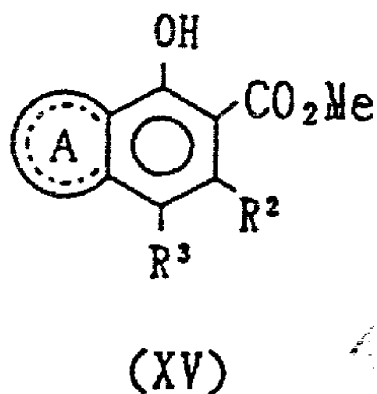


인접한 카보닐기와 함께 식으로 표시되는 사이클로헥사논 환을 형성하는 화합물 이외의 것은 상기 (A) 방법 또는 (B) 방법중 어느 방법에 의해서라도 제조할 수 있다.

또한,  $R^2$ 가 저급 알킬기 또는 할로겐화 저급 알킬기인 일반식(I)로 표시되는 화합물을 제조할 경우에는 하기와 같은 반응식으로 표시되는 바와 같이 2 공정으로 제조할 수 있다. 즉, 공지방법으로 제조된 브롬화물(IX)을 알킬리튬에 의해 리튬염으로 만들고, 이것을 산염화물( $R^2\text{COCl}$ )과 반응시켜 화합물(X)를 수득한다. 또한, 상기 리튬염을 알데하이드( $R^1\text{CHO}$ )와 반응시킨후, 산화시킴으로써 화합물(X)를 수득할 수 있다. 이 화합물(X)를 탈보호시킴으로써 화합물(I)을 제조한다.



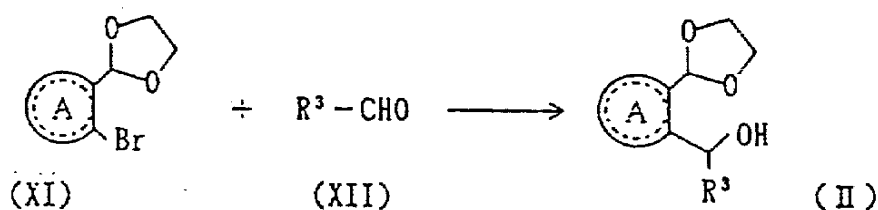
더우기,  $R^2$  및  $R^3$ 가 인접한 카보닐기와 함께 식 (I)의 화합물을 제조할 경우에는 하기 일반식(XV)으로 표시되는 화합물을 원료로하여 후술한 실시예 80의 방법에 따라서 제조한다.



이하, 본 발명 화합물을 제조하는데 사용되는 상기 원료 화합물의 제조방법에 대해 설명하지만, 하기와 같은 방법 이외의 제조 방법으로 각 원료 화합물을 제조하는 것도 가능하다.

(화합물(II)의 제조 방법)

공정도



상기식에서,

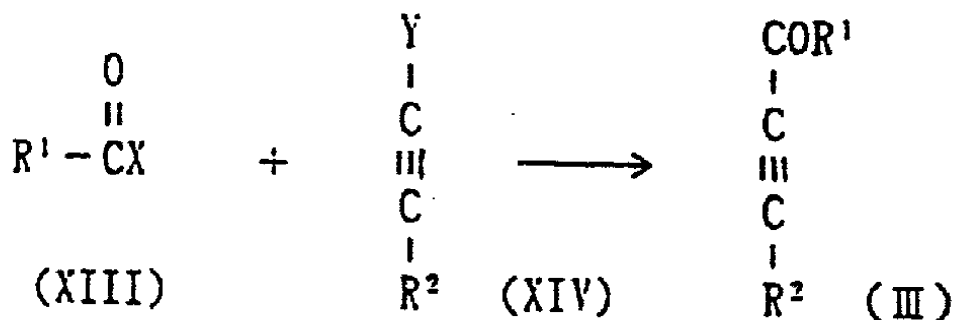
A 환 및  $R^3$  은 상기 정의한 바와 같다.

상기 화합물(II)는 저널 오브 오가닉 케미스트리 [(J. Org. Chem.); 제 51권, 제 3490 페이지(1986년)]에 기재된 찰튼등의 방법을 참고하여 합성함으로써 수득되는 화합물(XI)에, 공지방법에 의해 수득되거나 또는 시판하고 있는 화합물(XII)를 공지방법에 따라서 반응시킴으로써 제조한다.

(화합물(III)의 제조방법)



공정도



상기식에서,

$\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$  는 상기 정의한 바와 같고,

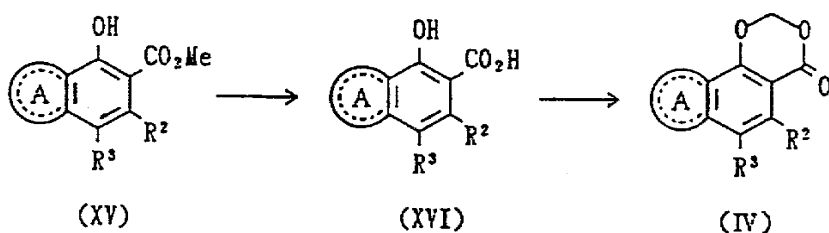
X는 H 또는 Cl 이며,

Y는 Li 또는 Ag를 나타낸다.

상기 화합물(III)은 공지방법에 의해 수득되는 화합물(XIII)(여기서, X는 Cl이다)에, 테트라헤드론 [Tetrahedron; 제 38 권, 제 1579 페이지(1982)]에 기재된 에리노등의 방법에 의해 화합물(XIV)(여기서, Y는 Ag 이다)를 반응시키거나, 또는 화합물 (XIII)(여기서, X는 H이다)에 화합물(XIV)(여기서, Y는 Li이다)를 반응시킨 후, 산화반응시킴으로써 제조된다.

(화합물(IV)의 제조방법)

공정도



상기식에서,

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  및 A 환은 상기 정의한 바와 같다.

화합물(IV)는 공지방법에 의해 화합물(XV)로부터 수득되는 화합물(XVI)를 테트라헤드론 레터즈 [Tetrahedron Lett.; 제 3361 페이지 (1976년)]에 기재된 클락등의 방법에 따라서 처리함으로써 제조된다.

또한, 화합물(XV)는 저널 오브 케미칼 소사이어티 케미칼 커뮤니케이션[J. Chem. Soc. Chem. Commun.; H.P. Plaumann, J.G. Smith, 및 R.Rodrigo, 354 페이지(1980)]에 기재된 플라우만등의 방법에 따라서 화합물(II)로부터 수득되지만, 일본 특허공개공보 제 89-250316 호 또는 제 91-72422 호에 기재된 방법에 의해 합성될 수도 있다.

더우기, 상기 C 방법에서 사용된 원료 화합물(VI) 및 (VII)은, 예를들면, 후술하는 참고예 16 내지 26에 기재된 방법에 따라서 제조된다.

본 발명 화합물(I) 및 그의 약학적으로 허용되는 염은 항지혈증제로서 유용하며, 경구 또는 비경구적으로 투여할 수 있다.

경구 투여하는 경우에는, 예를들면, 정제, 산제, 캡슐제, 과립제등의 고형제로서 사용할 수 있으며, 이들은 통상적으로 부형제, 결합제, 희석제, 윤활제등의 첨가제를 함유할 수도 있다. 또한, 수성 또는 유성 현탁제, 용액, 시럽제, 엘릭시르제등의 용제로서도 투여할 수 있다. 비경구 투여하는 경우에는 주사제로서 사용할 수 있다.

투여량은 환자의 연령, 체중 및 상태 또는 환자의 정도, 혹은 투여 방법등에 따라서 다르므로 일괄적으로 규정할 수는 없지만, 통상 성인의 경우 하루에 약 0.01 내지 약 50mg/kg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 30mg/kg이다.

하기에 참고예 및 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하며, 이러한 실시예들이 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

## [참고예 1]

6-에틸-4-옥틴산메틸 : III-1의 합성

공정-1(3-에틸-2-펜텐산에틸 : 2의 합성)

질소기류하에서 60% 수소화나트륨 4.46g(112mmol, 1.0 당량)의 벤젠 150ml 현탁액에 [(에톡시카보닐)메틸]인산디에틸 25.0g(112mmol)을 가하고, 실온에서 1시간동안 교반한다. 그 반응액에 디에틸케톤 12.4ml를 가하고, 60℃에서 11시간동안 교반한 직후, 포화 염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 2회 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한후, 무수황산 마그네슘으로 건조하고, 감압증류하여 목적화합물 2를 10.1g(57.7%) 수득한다.

비점 : 87 내지 88℃(25mmHg)

공정-2(3-에틸펜탄산에틸 : 3의 합성)

상기 불포화 에스테르 2(10.0g, 64.1mmol)의 에탄올 50ml 용액에 10% 팔라듐-탄소 0.65g을 가하고, 수소 분위기하에 실온에서 2시간동안 교반한다. 그 반응액을 셀라이트 여과하고, 그 여과물을 에탄올 50ml로 세정한다. 여액 및 세정액을 혼합하여 목적하는 포화 에스테르 3의 에탄올 용액을 수득한다. 이 용액을 그대로 다음 반응에 이용한다.

공정-3(3-에틸펜탄산 : 4의 합성)

상기 에스테르 3의 에탄올 용액에 20% 수산화 나트륨 수용액 20ml를 가하고, 60℃에서 11시간동안 교반한다. 그 반응액을 감압농축시킨 잔사에 1N 염산 100ml를 가하고, 아세트산에틸로 2회 추출한다. 그 추출액을 물, 포화 식염수로 세정한후, 무수황산 마그네슘으로 건조하고, 감압농축시 목적하는 화합물 4의 조생성물을 9.50g 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

공정-4(3-에틸펜탄산 클로라이드 : 5의 합성)

상기 카복실산 4의 벤젠 40ml 용액에, 염화티오닐 7.0ml(2.0 당량)를 가하고, 60℃에서 2시간동안 교반한다. 그 반응액의 벤젠을 상압에서 제거한후, 감압증류시켜 목적하는 산 클로라이드 5를 7.50g(78.5%) 유상물질로서 수득한다.

비점 : 66 내지 67℃(25mmHg)

공정-5(6-에틸-4-옥소-2-옥틴산 메틸 : III-1의 합성)

상기 산 클로라이드 5(2.65g, 17.8mmol)의 디클로로에탄 50ml 용액에 프로피오닐산 메틸은 아세트라이드 3.07g(16.1mmol)을 가하고, 18시간동안 가열환류시킨다. 그 반응액을 실온으로 하여 셀라이트 여과시키고, 여과액을 감압 농축시킨다. 그 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카겔 65g; 아세트산에틸 : n-헥산 = 1 : 49 내지 1 : 33)하여 목적하는 화합물 III-1을 유상물질로서 2.24g(70.8%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0.88(6H, t, J=7Hz) 1.23~1.52(4H, m) 1.83~2.02(1H, m) 2.55(2H, d, J=7Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 10.8, 25.9, 37.1, 49.5, 53.5, 77.8, 81.4, 153.1, 186.7 ppm.

## [참고예 2]

4-(3,5-디-t-부틸-4-메톡시메톡시)페닐-4-옥소-2-부틴산 메틸 : III-2의 합성

공정-1(3,5-디-t-부틸-4-하이드록시벤즈알데하이드 에틸렌디옥시 아세탈 : 7의 합성)

3,5-디-t-부틸-4-하이드록시벤즈알데하이드(6) 100g(0.427mol)의 벤젠 400ml 용액에 에틸렌글리콜 35ml, p-톨루엔설폰산 1.0g을 가하고, 단 · 스틱관으로 탈수시키면서 2시간동안 가열환류시킨다. 냉각시킨 반응액에 피리딘 1ml를 가한 후, 포화탄산 수소나트륨 용액을 가하고, 아세트산에틸로 2회 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압농축시켜 목적하는 화합물 7의 조성물을 117g 수득한다. 이 용액을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

공정-2-(3,5-디-t-부틸-4-(메톡시메톡시)벤즈알데하이드 에틸렌디옥시 아세탈 : 8 의 합성)

상기 아세탈 7의 조생성물의 DMF 200ml 용액을 빙냉하에 60% 수소화나트륨 18.8g(0.470mol, 1.1 당량)의 DMF 100ml 현탁액에 적하한다. 적하를 완료한 후, 30 분 더 교반한 다음, 클로로메틸메틸에테르 38.9ml (0.513mol, 1.2 당량)를 가한다. 동일한 온도에서, 1시간동안 교반한후, 탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 감압하에 DMF를 제거한다. 그 잔사에 물을 가하고 아세트산에틸로 2회 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축시킨 잔사를 n-헥산으로부터 재결정화하여 목적하는 화합물 8을 105g(76.2%) 수득한다.

용점 : 107 내지 109℃.

공정-3(3,5-디-t-부틸-4-(메톡시메톡시)벤즈알데하이드 : 9의 합성)

상기 아세탈 8(10.0g, 30.0mmol)의 아세톤 50ml 용액에 1N 염산 5ml를 빙냉하에 가하고, 실온으로 하여 50분간 교반한다. 그 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, n-헥산으로 2회 추출한다. 그 추출액을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축시킨 잔사를 메탄올-물로 부터 결정화시켜 목적하는 화합물 9를 8.12g(94.0%) 수득한다.

용점 : 63 내지 64℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.48(18H, s) 3.66(3H, s) 4.94(2H, s) 7.81(2H, s) 9.92(1H, s) ppm.

공정도-4-(4-(3,5-디-*t*-부틸-메톡시메톡시)페닐-4-하이드록시-2-부틴산 메틸 : 10의 합성)

질소기류하에 리튬디이소프로필아미드(디이소프로필아민 3.08mL 및 1.58N *n*-부틸 리튬 -*n*-헥산 용액 14.2 mL로 부터 제조)의 THF 60mL 용액에 프로피오닐산 메틸 1.78mL(20.0mmol)을 -78°C에서 가한다. 동일한 온도에서 30분간 더욱 교반한 직후에, 알데하이드 9(5.56g, 20.0mmol)의 THF 20mL 용액을 적하한다. 적하 완료후, 30분간 더욱 교반한 직후에, 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 2 회 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축시킨 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피 정제(실리카겔 100g; 아세트산에틸 : *n*-헥산=1 : 10 내지 1 : 3)하여 목적하는 화합물 10을 유상물질로서 6.16g(85.1%) 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

공정-5(4-(3,5-디-*t*-부틸-4-메톡시메톡시)페닐-4-옥소-2-부틴산 메틸; III-2의 합성)

상기 알콜 10(6.61g, 17.0mmol)의 아세톤 60mL 용액에 8N 존스시약 6.40mL를 빙냉하에 적하한다. 적하 완료후, 13분간 교반한 직후에 이소프로필알콜 2.0mL를 가하고, 실온으로 하면서 20분간 더욱 교반한다. 감압농축시킨 잔사에 물을 가하고, 에테르로 2회 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압농축시켜 목적 화합물 III-2의 조생성물을 5.91g 유상물질로서 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.47(18H, s) 3.66(3H, s) 3.90(3H, s) 4.94(2H, s) 8.05(2H, s) ppm

[참고예 3]

2-(3,4-디메톡시- $\alpha$ -하이드록시벤젠)-3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드 에틸렌디옥시아세탈 : II-1의 합성

공정-1 (2-브로모-3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드에틸렌 디옥시아세탈: XI-1의 합성)

참고예 2의 공정-1과 동일한 반응을 수행하여 2-브로모-3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(11) 8.25g(30.0mmol)로 부터 유상의 목적물 XI-1의 조생성물을 9.60g 수득한다.

공정-2

상기 아세탈 XI-1의 조생성물 9.60g의 THF 120mL 용액에 1.55N *n*-부틸리튬-*n*-헥산용액 21.3mL(33.0mmol)을 질소 기류하에 -78°C에서 적하한다. 동일한 온도에서 30분간 더욱 교반한 직후, 3,4-디메톡시벤즈알데하이드 4.98g(30.0mmol)을 가하고, 다시 30분간 교반한다. 그 반응액에 포화염화암모늄 수용액을 가하고 아세트산 에틸로 2회 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한후, 무수황산마그네슘으로 건조하고, 감압농축시켜 목적하는 화합물 II-1의 조생성물을 유상 물질로서 12.8g 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

[참고예 4]

2-[(3,5-디-*t*-부틸-4-메톡시메톡시)- $\alpha$ -하이드록시벤질]-3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드 에틸렌디옥시아세탈 : II-2의 합성

공정-1

참고예 3의 공정-2와 동일한 반응을 수행하여 아세탈 XI-1(참고예 3, 공정-1)과 3,5-디-*t*-부틸-4-(메톡시메톡시)벤즈 알데하이드 9(참고예 2, 공정-3)로 부터 유상의 목적물(II-2)의 조생성물을 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

[참고예 5]

2-(3,4,5-트리메톡시- $\alpha$ -하이드록시벤질)-3,4,5-트리메톡시벤즈 알데하이드 에틸렌디옥시아세탈 : II-3의 합성

공정-1

참고예 3의 공정-2와 동일한 반응을 수행하여 아세탈 XI-1(참고예 3, 공정-1)과 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드로 부터 유상의 목적물(II-3)의 조생성물을 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

[참고예 6]

2-(3,4-디메톡시- $\alpha$ -하이드록시벤질)-4,5-메틸렌디옥시벤즈알데하이드 에틸렌디옥시아세탈 : II-4의 합성

공정-1 (2-브로모-4,5-메틸렌디옥시벤즈알데하이드 에틸렌디옥시아세탈 : XI-2의 합성)

참고예 2의 공정-1과 유사한 반응을 수행하여 2-브로모-4,5-메틸렌디옥시벤즈알데하이드로 부터 목적물 XI-2의 조결정을 수득한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.98-4.20(4H, m) 5.98(2H, s) 6.01(1H, s) 7.00(1H, s) 7.07(1H, s) ppm.

공정-2

참고예 3의 공정-2와 유사한 반응을 수행하여 상기 아세탈 XI-2와 3,4-디메톡시벤즈알데하이드로부터 유상의 목적물(II-4)를 수득한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CD<sub>3</sub>OD) 3.77(3H, s) 3.80(3H, s) 3.90-4.17(4H, m) 5.91(1H, d, J=1.2Hz) 5.93(1H, d, J=1.2Hz) 5.97(1H, s) 6.13(1H, s) 6.85(1H, s) 6.87(1H, s) 6.88(1H, s) 6.98(1H, s) 7.02(1H, s) ppm.

## [참고예 7]

6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시카보닐-7,8,9-트리메톡시-4H-나프토[1,2-d][1,3]디옥심-4-온 : 1V-1의 합성

공정-1 (2,3-비스(메톡시카보닐)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-메톡시 메톡시-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 12-1)

일본 특허공개공보 제 89-250316 호에 기재한 방법에 따라서 수득한 2,3-비스(메톡시카보닐)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-6,7,8-트리메톡시나프탈렌(XV-1) 32.3g(66.5mmol) 및, 디이소프로필에틸아민 23.2ml(133mmol, 2.0당량)의 염화메틸렌 200ml 용액에 클로로 메틸메틸에테르 9.09ml(120mmol, 1.8당량)을 빙냉하에 가하고, 실온으로 하면서 1.5 시간동안 교반한다. 그 반응액에 물, 1N 염산 50ml를 가하고, 염화메틸렌을 추출한다. 추출액을 수세한후 무수 황산 마그네슘을 건조하고, 감압농축시켜 목적하는 화합물 12-1의 조결정을 35.8g 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

공정-2 (1-(3,4-디메톡시페닐)-2-메톡시카보닐-4-메톡시메톡시-6,7,8-트리메톡시-3-나프토에산 : 13-1)

상기 화합물 12-1의 조결정 35.8g(66.5mmol)의 디옥산 300ml, 메탄올 40ml 용액에 수산화칼륨 수용액(수산화 칼륨 22.4g(399mmol, 6.0 당량)과 물 40ml로 부터 제조)을 가하고, 실온에서 3일간 교반한다. 그 반응액에 물, 농염산 50ml를 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 그 추출액을 물, 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압농축시켜 목적하는 카복실산 13-1의 조결정을 36.0g 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCl<sub>3</sub>) 3.28(3H, s) 3.50(3H, s) 3.71(3H, s) 3.84(3H, s) 3.90(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 5.28(2H, s) 6.53(1H, br.s) 6.84(3H, br, s) 7.53(1H, s) ppm.

공정-3 (1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시-3-나프토에산 : XVI-1)

상기 화합물 13-1의 조생성물 36.0g(66.5mmol)과 요오드화 나트륨 15.0g(99.8mmol, 1.5 당량)의 아세토니트릴 200ml 용액에 염화트리메틸실란 12.7ml(99.8mmol, 1.5 당량)을 빙냉하에 가하고, 35 분간 교반한다. 그 반응액에 물을 가하고, 아세트산 에틸로 추출한다. 추출액을 물, 티오황산 나트륨 수용액, 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압 농축시킨다. 그 잔사를 THF-메탄올로 부터 결정화하여 목적하는 화합물 XVI-1을 22.4g(71.4%, 화합물 XV-1로 부터 3 공정 통산)을 수득한다.

융점 : 194 내지 196℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCl<sub>3</sub>) 3.27(3H, s) 3.48(3H, s) 3.85(3H, s) 3.90, (3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.34(1H, br.s) 6.85(3H, br.s) 7.67(1H, s) 12.24(1H, br.s) ppm.

공정-4(1V-1의 합성)

질소기류하에 상기 화합물 XVI-1(25.0g, 53.0mmol)의 DMF 175ml 용액에 불화세슘 24.2g(159mmol, 3.0 당량) 및, 요오드화 메틸렌 21.3g(79.5mmol, 1.5 당량)을 가하고, 120℃에서 4시간동안 교반한다. 그 반응액에 빙수를 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 티오황산 나트륨 수용액, 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압농축 시킨다. 잔사를 아세트산에틸-n-헥산으로 부터 결정화하여 목적하는 화합물(1V-1)을 19.9g(77.6%) 수득한다.

융점 : 178 내지 179℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCl<sub>3</sub>) 3.28(3H, s) 3.60(3H, s) 3.85(3H, s) 3.91(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 5.87(2H, s) 6.85(3H, br.s) 7.40(1H, s) ppm.

## [참고예 8]

5-메톡시카보닐-7,8,9-트리메톡시-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-4H-나프토[1,2-d][1,3]디옥심-4-온 : 1V-3의 합성

공정-1 (2,3-비스(메톡시카보닐)-4-하이드록시-6,7,8-트리메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)나프탈렌 : XV-3)

저널 오브 케미칼 소사이어티 케미칼 커뮤니케이션(J. Chem. Soc. Chem. Commun.; H.P. Plaumann, J.G. Smith 및 R. Rodorigo)의 354 페이지(1980)의 처방에 따라서 화합물 11-3(참고예 5)의 조생성물 96.0g(200mmol)의 벤젠 1ℓ 용액에 아세틸렌디카복실산 디메틸 27.0ml(220mmol) 및, p-톨루엔설폰산 95ml를 가하고, 1시간 20분동안 가열환류시킨다. 그 반응액을 빙냉시키고, 석출한 결정을 여과하여 수집한 후, 다시 메탄올로 부터 재결정하여 목적하는 나프탈렌 XV-3을 52.8g(51.1% 화합물 11로 부터 3 공정 통산)을 수득한다.

융점 : 165 내지 167℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCl<sub>3</sub>) 3.32(3H, s) 3.51(3H, s) 3.82(6H, s) 3.90(6H, s) 3.93(3H, s) 4.04(3H, s) 6.52(2H, s) 7.66(1H, s) 12.42(1H, s) ppm.

공정-2 (2,3-비스(메톡시카보닐)-4-메톡시메톡시-6,7,8-트리메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)나프탈렌 : 12-3)

참고예 2의 공정 -2과 동일한 반응을 수행하여 상기 나프탈렌 XV-3(20.6g, 40.0mmol)로 부터 목적물 12-3의 조생성물 25.6g을 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.33(3H, s) 3.50(3H, s) 3.68(3H, s) 3.82(6H, s) 3.90(9H, s) 4.03(3H, s) 5.23(2H, s) 6.53(2H, s) 7.56(1H, s) ppm.

공정-3 (2-메톡시카보닐-4-메톡시메톡시-6,7,8-트리메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)-3-나프토에산 : 13-3)

참고예 7의 공정-2와 동일한 반응을 수행하여 상기 화합물 12-3(공정-2)의 조생성물 25.7g(40.0mmol)로부터 목적물 13-3의 조생성물 23.3g을 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.34(3H, s) 3.52(3H, s) 3.71(3H, s) 3.82(6H, s) 3.91(6H, s) 4.04(3H, s) 5.28(2H, s) 6.53(2H, s) 7.51(1H, s) ppm.

공정-4 (4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)-3-나프토에산 : XVI-3)

참고예 7의 공정-3과 동일한 반응을 수행하여 상기 화합물 13-3(공정-3)의 조생성물 23.3g(40.0mmol)로부터 결정의 목적물 XVI-3을 19.4(96.4%, 화합물 XV-3 으로부터 3 공정 통산) 수득한다.

용점 : 167 내지 171°C(에테르)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.33(3H, s) 3.51(3H, s) 3.82(6H, s) 3.91(6H, s) 4.04(3H, s) 6.53(2H, s) 7.66(1H, s) 12.35(1H, s) ppm.

공정-5 (IV-3의 합성)

참고예 7의 공정-4와 동일한 반응을 수행하여 화합물 XVI-3(공정-4) 19.4g(38.6mmol)로부터 결정의 화합물(IV-3)을 13.9g(70.1%) 수득한다.

용점 : 225 내지 228°C(아세톤)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.34(3H, s) 3.62(3H, s) 3.82(6H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 4.04(3H, s) 5.87(2H, s) 6.53(2H, s) 7.40(1H, s) ppm.

[참고예 9]

6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시카보닐-8,9-메틸렌디옥시-4H-나프토[1,2-d][1,3]디옥신-4-온 : IV-4의 합성

공정-1 (2,3-비스(메톡시카보닐)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-6,7-메틸렌디옥시나프탈렌 : XV-4의 합성)

참고예 8의 공정-1과 동일한 반응을 수행하여 화합물(II-14)(참고예 6) 16.7g(46.3mmol)로부터 결정의 목적물 XV-4를 14.1g(69.2%) 수득한다.

용점 : 168 내지 170°C(메탄올)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.56(3H, s) 3.85(3H, s) 3.93(3H, s) 3.95(3H, s) 6.06(2H, s) 6.74-6.97(4H, m) 7.75(1H, s) 12.23(1H, s) ppm.

공정-2 (2,3-비스(메톡시카보닐)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-메톡시 메톡시-6,7-메틸렌디옥시나프탈렌 : 12-4의 합성)

참고예 2의 공정-2와 동일한 반응을 수행하여, 상기 나프탈렌 XV-4(공정-1) 4.40(10.0mmol)로부터 목적물 12-4의 조결정 5.02g 을 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.55(3H, s) 3.65(3H, s) 3.85(3H, s) 3.91(3H, s) 3.95(3H, s) 5.21(2H, s) 6.07(2H, s) 6.78-6.98(4H, m) 7.61(1H, s) ppm.

공정-3 (1-(3,4-디메톡시페닐)-2-메톡시카보닐-4-메톡시메톡시-6,7-메틸렌디옥시-3-나프토에산 : 13-4)

참고예 7의 공정-2와 동일한 반응으로, 화합물 12-4(공정-2)의 조생성물 5.02g(10.0mmol)로부터 목적물 13-4의 조결정 4.65g을 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

공정-4 (1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-메틸렌디옥시-3-나프토에산 : XVI-4)

참고예 7의 공정-3과 동일한 반응으로, 화합물 13-4(공정-3)의 조생성물 4.65g(10.0mmol)로부터 조결정의 목적물 XVI-4를 3.48g(81.8%, 화합물 XV-4로부터 3 공정 통산) 수득한다.

용점 : 187 내지 192°C(에테르)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) 3.55(3H, s) 3.85(3H, s) 3.95(3H, s) 6.06(2H, s) 6.76(1H, s) 6.80-6.98(3H, m) 7.74(1H, s) ppm.

공정-5 (IV-4 의 합성)

참고예 7의 공정-4와 동일한 반응으로, 화합물 XVI-4(공정-4) 4.51g(10.6mmol)로부터 결정의 화합물 IV-4를 3.38g(72.8%) 수득한다.

용점 : 272 내지 275°C (아세톤)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.67(3H, s) 3.86(3H, s) 3.95(3H, s) 5.86(2H, s) 6.11(2H, s) 6.82~7.00(4H, m) 7.52(1H, s) ppm.

[참고예 10]

(6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시카보닐-4H-[1]-벤조티에노[4,5-d][1,3] 디옥신-4-온 : IV-5의 합성)

공정-1 (5,6-비스(메톡시카보닐)-7-(3,4-디메톡시페닐)-4-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜 : 12-5)

참고예 2의 공정-2와 동일한 반응으로, 일본 특허공개 공보 제 91-72422 호에 기재된 방법에 의해 수득한 5,6-비스(메톡시카보닐)-4-하이드록시-7-(3,4-디메톡시페닐)벤조 [b]티오펜(XV-5) 4.71g(11.7mmol)로부터 목적물 12-5의 조생성물 5.90을 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.61(3H, s) 3.65(3H, s) 3.87(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 5.26(2H, s) 6.91~7.06(3H, m) 7.56(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) 7.61(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) ppm.

공정-2 (7-(3,4-디메톡시페닐)-6-메톡시카보닐-4-(메톡시메톡시)벤조[b]티오펜-5-카복실산 : 13-5)

참고예 7의 공정-2와 동일한 반응으로, 화합물 12-5(공정-1)의 조생성물 5.90g(11.7mmol)로부터 목적물 13-5의 조생성물 5.16g을 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.65(3H, s) 3.68(3H, s) 3.88(3H, s) 3.95(3H, s) 5.34(2H, s) 6.95~7.07(3H, m) 7.60(2H, s) ppm.

공정-3 (7-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-6-(메톡시카보닐)벤조[b]티오펜-5-카복실산 : XVI-5)

참고예 7의 공정-3과 동일한 반응으로, 화합물 13-5(공정-2)의 조생성물 5.16g(11.7mmol)로부터 결정의 목적물 XVI-5를 2.72g(59.8%, 화합물 XV-5로부터 3 공정 통산) 수득한다.

용점 : 180 내지 186°C (메탄올)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ) 3.63(3H, s) 3.87(3H, s) 3.95(3H, s) 6.90~7.10(3H, m) 7.44(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) 7.68(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) ppm.

공정-4 (IV-5의 합성)

참고예 7의 공정-4와 동일한 반응으로 화합물 XVI-5(공정-3) 2.72g(7.01mmol)로부터 결정의 화합물 IV-5를 2.35g(83.3%) 수득한다.

용점 : 215 내지 216°C (메탄올)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.74(3H, s) 3.88(3H, s) 3.95(3H, s) 5.85(2H, s) 6.93~7.10(3H, m) 7.59(2H, s) ppm.

[실시예 1]

1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 화합물 I-1의 합성

(A 방법)

아세틸렌 III-1(참고예 1) 2.23g(11.4mmol) 및, 화합물 II-1(참고예 3) 4.63g(11.4mmol)의 벤젠 100mL 용액에 p-톨루엔 설폰산 13mg을 가하고, 1시간동안 가열환류시킨다. 반응액을 감압농축시킨 잔사를 중압 실리카겔 컬럼크로마토그래피 정제(실리카겔 500g; 아세트산 에틸 : 염화메틸렌 = 1: 20)하고, 다시 디이소프로필에테르로부터 결정화하여 목적하는 화합물(I-1)을 1.84g(29.8g) 수득한다.

(B 방법)

아르곤 분위기 하에서 화합물 IV-1(참고예 7) 4.84g(10.0mmol)의 염화 메틸렌 150mL 용액에 0.70M(2-에틸) 부틸마그네슘 브로마이드-THF 용액 43.0mL(30.1mmol, 3.01 당량)를 빙냉하에 10분간 적하하고, 동일한 온도에서 30분간 교반한다. 그 반응액에 포화염화 암모늄 수용액을 가하고, 염화 메틸렌으로 추출한다. 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축시킨 잔사를 중압 실리카겔 컬럼크로마토그래피 정제(실리카겔 150g; 아세트산에틸 : n-헥산 = 1 : 2)하고, 다시 아세트산에틸-n-헥산으로 부터 결정화시켜 목적하는 화합물(I-1)dmf 3.40g(57.1%) 수득한다. 이리하여 수득한 화합물(I-1)의 물성은 A 방법에 의해 수득한 화합물과 일치했다.

[실시예 2 내지 10]

실시예 2 : 3-아세틸-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

메틸마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응으로 표제 화합물을 수득한다.

실시예 3 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(2-메틸-1-옥소프로필)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

이소프로필마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응으로 표제

화합물을 수득한다.

실시에 4 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-에틸-1-옥소부틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

1-에틸프로필마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응으로 표제 화합물을 수득한다.

실시에 5 : 3-사이클로헥사노일-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

사이클로헥실마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응으로 표제 화합물을 수득한다.

실시에 6 : 3-벤조일-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

페닐마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응으로 표제 화합물을 수득한다.

실시에 7 : 3-(2-사이클로헥실-1-옥소에틸)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

사이클로헥실메틸마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응으로 표제 화합물을 수득한다.

실시에 8 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(2-페닐-1-옥소에틸)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

벤질마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응으로 표제 화합물을 수득한다.

실시에 9 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-[2-(4-메톡시페닐)-1-옥소에틸]-6,7,8-트리메톡시나프탈렌





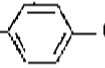
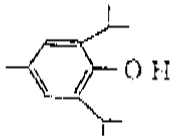
4-메톡시페닐메틸마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응으로 표제 화합물을 수득한다.

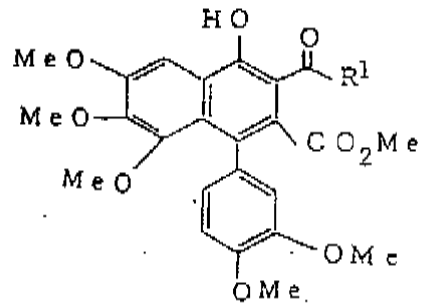
실시에 10 : 3-[(3,5-디이소프로필-4-하이드록시)벤조일]-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

3,5-디이소프로필-4-(메톡시메톡시) 페닐마그네슘 브로마이드를 사용하는 것 이외에는 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응을 수행한 다음, 탈메톡시메틸화를 수행하여 표제 화합물을 수득한다.

또한, 상기 실시예 화합물의 구조를 하기 표 1에 나타내고 그 물성치를 하기 표 2 및 표 3에 나타낸다.

[표 1]

실시예	R <sup>1</sup>
1	$-\text{CH}_2\text{CHEt}_2$
2	$-\text{Me}$
3	$-\text{CHMe}_2$
4	$-\text{CHEt}_2$
5	
6	
7	$-\text{CH}_2-$ 
8	$-\text{CH}_2-$ 
9	$-\text{CH}_2-$  $-\text{OMe}$
10	





[표 2]

실사예 번호	용점 (°C)	$^1\text{H-NMR}$ $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR $\nu$ max (cm <sup>-1</sup> )
1	129~130 이소프로필에테르	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.42(4H, m) 1.96~2.12(1H, m) 2.73(2H, d, J=6Hz) 3.25(3H, s) 3.44(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.04(3H, s) 6.78~6.90(3H, m) 7.73(1H, s) 14.38(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 2963, 1729, 1606, 1576, 1514, 1489, 1464, 1412, 1139, 1064, 1028
2	151~152 이세프로필에테르- 이소프로필에테르	2.55(3H, s) 3.25(3H, s) 3.46(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81~6.85(3H, m) 7.73(1H, s) 14.70(1H, s)	(뉴솔) 1725, 1605, 1574, 1513, 1412, 1220, 1128, 1024, 840
3	106~107 이소프로필에테르 -n-헥산	1.15(3H, d, J=7Hz) 1.16(3H, d, J=7Hz) 3.09~3.20(1H, m) 3.24(3H, s) 3.43(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.79~6.90(3H, m) 7.71(1H, s) 13.76(1H, s)	(뉴솔) 1724, 1604, 1579, 1510, 1410, 1195, 1133, 1104, 1024, 980, 959, 843
4	98~99 이소프로필에테르 -석유에테르	0.82(3H, t, J=8Hz) 0.83(3H, t, J=8Hz) 1.42~1.60(2H, m) 1.64~1.81(2H, m) 2.78~2.90(1H, m) 3.24(3H, s) 3.42(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81~6.87(3H, m) 7.72(1H, s) 14.18(1H, s)	(뉴솔) 1714, 1606, 1580, 1516, 1489, 1410, 1240, 1199, 1136, 1061, 1027
5	150~151 이소프로필에테르	1.15~1.90(10H, m) 2.70~2.90(1H, m) 3.24(3H, s) 3.44(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81~6.87(3H, m) 7.71(1H, s) 13.99(1H, s)	(뉴솔) 1714, 1606, 1582, 1516, 1489, 1410, 1240, 1197, 1142, 1107, 1063, 1027, 1004

[표 3]

실시예 번호	용질 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ(CDCI <sub>3</sub> )ppm	IR ν max(cm <sup>-1</sup> )
6	139~140 이세프로판에틸- 이소프로필에테르	2.71(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.89(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 5.78~6.83(3H, m) 7.34~7.68(5H, m) 7.41(1H, s) 12.44(1H, s)	{ 누출 } 1727, 1598, 1573, 1539, 1486, 1409, 1213, 1125, 1049, 1022
7	119~120 이세프로판에틸- 이소프로필에테르	0.81~1.40(4H, m) 1.55~1.68(6H, m) 1.85~2.10(1H, m) 2.67(2H, d, J=7Hz) 3.25(3H, s) 3.44(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.80~6.88(3H, m) 7.73(1H, s) 14.41(1H, s)	{ 누출 } 1721, 1614, 1600, 1568, 1515, 1484, 1405, 1241, 1134, 1022, 982, 917
8	171~173 디클로로메탄- 이소프로필에테르	3.26(3H, s) 3.46(3H, s) 3.88(3H, s) 3.90(3H, s) 3.94(3H, s) 4.02(3H, s) 4.17(2H, s) 5.83~6.90(3H, m) 7.20~7.40(5H, m) 7.72(1H, s) 14.24(1H, s)	{ 누출 } 1720, 1618, 1601, 1591, 1515, 1490, 1413, 1240, 1197, 1141, 1102, 1060, 1023
9	85~87 이세프로판에틸- 에테르	3.26(3H, s) 3.46(3H, s) 3.80(3H, s) 3.87(3H, s) 3.90(3H, s) 3.94(3H, s) 4.02(3H, s) 4.11(2H, s) 5.80~6.93(3H, m) 7.11(2H, d, J=8Hz) 7.72(1H, s) 14.25(1H, s)	{ 누출 } 1739, 1716, 1610, 1581, 1514, 1489, 1413, 1247, 1198, 1133, 1103, 1060, 1022
10	114~115 이세프로판에틸- 에테르	1.24(6H, d, J=7Hz) 1.26(6H, d, J=7Hz) 2.79(3H, s) 3.06~3.20(2H, m) 3.26(3H, s) 3.82(3H, s) 3.89(3H, s) 3.90(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 5.26(1H, br, s) 5.72~6.81(2H, m) 6.86(1H, d, J=1.5Hz) 7.40(2H, s) 7.72(1H, s) 11.87(1H, s)	{ 누출 } 3442, 1742, 1713, 1581, 1232, 1133, 1055, 1026

## [실시예 11]

3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)나프탈렌의 합성

일반식 (IV-3)의 화합물(참고예 8)을 이용하는 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법과 동일한 반응으로 표제 화합물을 수득한다.

## [실시예 12]

1-(3,5-디-*t*-부틸-하이드록시)페닐-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

공정-1 (1-(3,5-디-*t*-부틸-4-메톡시메톡시)페닐-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 14)

실시에 1의 방법과 동일한 반응으로, 아세틸렌 III-1(참고예 1) 4.11g(20.9mmol) 및 화합물 II-2(참고예 3) 11.9g(22.8mmol, 1.1 당량)으로 부터 목적 화합물 14와 그의 위치이성체 15의 혼합물을 11.0g(80.7%) 수득한다. 이것을 분리없이 다음 반응에 이용한다.

#### 공정-2

참고예 7의 공정-3과 동일한 반응으로, 화합물 14 및 15의 혼합물(공정-1) 11.0g(16.8mmol)로 부터 결정의 목적 화합물 4.50g(35.3%) 수득한다.

#### [실시에 13]

3-(3,5-디-*t*-부틸-4-하이드록시)벤조일-1-(3,5-디-*t*-부틸-4-하이드록시)페닐-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

공정-1 (3-(3,5-디-*t*-부틸-4-메톡시메톡시)벤조일-1-(3,5-디-*t*-부틸-4-메톡시메톡시)페닐-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 16)

실시에 1의 A 방법과 동일한 반응을 수행하여, 아세틸렌 III-2(참고예 2) 5.91g(16.4mmol) 및 화합물 II-2(참고예 4) 9.84g(19.0mmol, 1.16 당량)으로 부터 유상의 목적 화합물 16을 1.71g(12.8%) 수득한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCI<sub>3</sub>) 1.40(18H, s) 1.41(18H, s) 2.69(3H, s) 3.14(3H, s) 3.64(3H, s) 3.65(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 4.86(2H, s) 4.87(2H, s) 7.09(2H, s) 7.54(2H, s) 7.72(1H, s) 12.10(1H, s) ppm.

#### 공정-2

참고예 7의 공정-3과 동일한 반응으로, 화합물 16(공정-1) 1.71g(2.09mmol)로 부터 결정의 목적 화합물 1.02g(66.8%)을 수득한다.

#### [실시에 14]

1-(3,4-디메톡시페닐-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-메틸렌디옥시나프탈렌의 합성

실시에 1의 A 방법과 동일한 반응으로, 아세틸렌 III-1 (참고예 1) 216mℓ(1.10mmol) 및 화합물 II-4(참고예 6) 360mg(1.00mmol)로 부터 목적 화합물을 116mg(23.5%) 수득한다.

또한, 화합물 (IV-4) (참고예 9)를 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 1의 B 방법과 동일한 반응으로 A 방법에서 수득한 것과 동일한 목적 화합물을 수득한다.

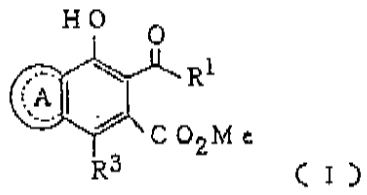
#### [실시에 15]

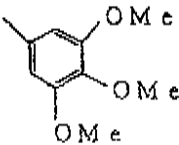
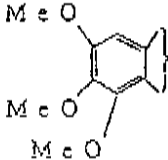
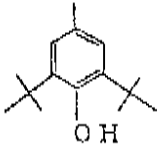
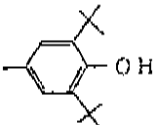
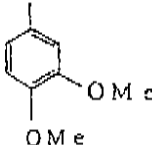
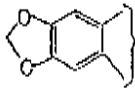
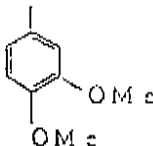

7-(3,4-디메톡시페닐-5-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-6-(메톡시카보닐)벤조[b] 티오펜

화합물(IV-5)(참고예 10)를 사용한 것을 제외하곤, 실시에 1의 B 방법과 동일한 반응으로 목적 화합물을 수득한다.

상기 실시에 화합물의 구조를 하기 표 4에 나타내고, 그 물성치를 하기 표 5에 나타낸다.

[표 4]



실시예	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	A 환
11	-CH <sub>2</sub> CHEt <sub>2</sub>		
12	-CH <sub>2</sub> CHEt <sub>2</sub>		
13			
14	-CH <sub>2</sub> CHEt <sub>2</sub>		
15	-CH <sub>2</sub> CHEt <sub>2</sub>		

[표 5]

실시예 번호	용점 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ(CDCl <sub>3</sub> )ppm	IR ν <sub>max</sub> (cm <sup>-1</sup> )
1 1	99~102 에테르-n-펜탄	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.42(4H, m) 1.98~2.13(1H, m) 2.73(2H, d, J=6Hz) 3.31(3H, s) 3.47(3H, s) 3.83(5H, s) 3.90(6H, s) 4.04(3H, s) 6.53(2H, s) 7.73(1H, s) 14.40(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 2960, 2940, 1725, 1600, 1583, 1487, 1460, 1432, 1401, 1379, 1126, 1070
1 2	119~120 메탄올-물	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.40(4H, m) 1.44(18H, s) 1.98~2.13(1H, m) 2.74(2H, d, J=6Hz) 3.13(3H, s) 3.34(3H, s) 3.89(3H, s) 4.03(3H, s) 5.14(1H, s) 7.04(2H, s) 7.72(1H, s) 14.41(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 3604, 2968, 1721, 1606, 1574, 1489, 1464, 1435, 1413, 1380, 1071
1 3	267~274 사이클로에탄-메탄올-물	1.40(18H, s) 1.41(18H, s) 2.70(3H, s) 3.16(3H, s) 3.92(3H, s) 4.05(3H, s) 5.07(1H, s) 5.65(1H, s) 6.72(2H, s) 7.52(2H, s) 7.71(1H, s) 12.01(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 3658, 2968, 1742, 1711, 1607, 1587, 1490, 1464, 1435, 1414, 1375, 1069
1 4	124~126 에테르-n-펜탄	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.42(4H, m) 1.96~2.16(1H, m) 2.73(2H, d, J=7Hz) 3.51(3H, s) 3.96(3H, s) 3.96(3H, s) 6.06(2H, s) 6.72~6.98(4H, m) 7.81(1H, s) 14.17(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 2975, 1730, 1623, 1610, 1586, 1517, 1463, 1176, 1142, 1043, 1028, 945
1 5	84~86 에테르-n-펜탄	0.83(6H, t, J=7Hz) 1.20~1.42(4H, m) 1.97~2.15(1H, m) 2.74(2H, d, J=7Hz) 3.59(3H, s) 3.88(3H, s) 3.95(3H, s) 6.92~6.99(3H, m) 7.45(1H, d, J=6Hz) 7.72(1H, d, J=6Hz) 13.34(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 2960, 1728, 1625, 1586, 1513, 1462, 1435, 1416, 1174, 1139, 1051, 1077, 1042, 1023

[실시예 16 내지 30]

실시예 16 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(1-옥소프로필)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

에틸마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 17 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(2-메틸벤조일)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

2-메틸페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 18 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(3-메틸벤조일)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

3-메틸페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 19 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(4-메틸벤조일)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

## 탈렌

4-메틸페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 20 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-3-(2-메톡시벤조일)-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

2-메톡시페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 21 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-3-(3-메톡시벤조일)-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

3-메톡시페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 22 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-3-(4-메톡시벤조일)-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

4-메톡시페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 23 : 3-(4-클로로벤조일)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 24 : 3-(3,4-디메톡시벤조일)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

3,4-디메톡시페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 25 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(2-나프토일)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

2-나프틸마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 26 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-플루오로벤조일)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 27 : 3-(2,4-디플루오로벤조일)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

2,4-디플루오로페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 28 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

4-(트리플루오로메틸)페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 29 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-[4-(1-프로필)벤조일]-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

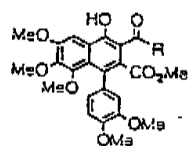
4-(n-프로필)페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

실시예 30 : 3-[4-(t-부틸)벤조일]-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

4-(t-부틸)페닐마그네슘 브로마이드를 사용한 것을 제외하곤, 실시예 1의 B 방법의 처방에 따라서 화합물 (IV-1)으로 부터 표제 화합물을 수득한다.

또한, 상기 실시예 화합물의 구조를 하기 표 6에 나타내고, 그의 물성치를 하기 표 7, 표 8 및 표 9에 나타낸다.

[표 6]



실시예 번호

16 R = Et

17 R =

18 R =

19 R =

20 R =

21 R =

22 R =

23 R =

24 R =

25 R =

실시예번호

26 R =

27 R =

28 R =

29 R =

30 R =

31 R = -C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>

실험예번호	용점 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup>
16	145~146 아세트산에 킬 - 이소프로필 에테르	1.18(3H, t, J=7.2Hz) 2.81~2.91(2H, m) 2.25(3H, s) 3.45(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.80~6.85(3H, m) 7.74(1H, s) 14.00 (1H, s)	(뉴클) 1730, 1604, 1577, 1202, 1117, 1023
17	159~160 염화메틸렌 - 이소프로필 에테르	2.40(3H, s) 2.65(3H, s) 3.23(3H, s) 3.81(3H, s) 3.87(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 6.77(3H, br. s) 7.08~7.35(4H, m) 7.77(1H, s) 13.57(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 1740, 1712, 1604, 1583, 1514, 1489, 1462, 1411, 1138, 1056
18	125~126 염화메틸렌 - 이소프로필 에테르	2.36(3H, s) 2.72(3H, s) 3.23(3H, s) 3.83(3H, s) 3.89(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 6.77~6.84 (3H, m) 7.25~7.47(4H, m) 7.74(1H, s) 12.47(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 1739, 1713, 1601, 1583, 1514, 1488, 1462, 1411, 1130, 1057, 1027
19	165~167 염화메틸렌 - 이소프로필 에테르	2.37(3H, s) 2.76(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.89(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 6.78~6.86 (3H, m) 7.20(2H, d, J=8.0Hz) 7.55(2H, d, J=8.0Hz) 7.73(1H, s) 12.26(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 1739, 1713, 1605, 1585, 1514, 1489, 1464, 1411, 1131, 1056
20	183~184 염화메틸렌 - 이소프로필 에테르	2.76(3H, s) 3.23(3H, s) 3.78(3H, s) 3.80(3H, s) 3.87(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 6.76(3H, br. s) 6.84~7.00(2H, m) 7.27~7.43(2H, m) 7.73(1H, s) 13.68(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 1738, 1714, 1601, 1582, 1514, 1490, 1463, 1412, 1135, 1058



입시예번호	용점 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ(CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
2 1	119~121 이소프로필에테르	2.77(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(6H, s) 3.39(3H, s) 3.91(3H, s) 4.06(3H, s) 6.77~6.85(3H, m) 7.00~ 7.07(1H, m) 7.16~7.34(3H, m) 7.74(1H, s) 12.41 (1H, s)	1738, 1721, 1598, 1581, 1511, 1487, 1469, 1410, 1130, 1055
2 2	151~152 헥사메틸렌- 이소프로필에테르	2.83(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(6H, s) 3.89(3H, s) 3.90(3H, s) 3.91(3H, s) 4.05(3H, s) 8.80~6.93 (5H, m) 7.66(2H, d, J=6.9Hz) 7.71(1H, s) 11.97 (1H, s)	1738, 1713, 1600, 1510, 1461, 1412, 1163, 1055, 1028
2 3	165~166 헥사메틸렌- 이소프로필에테르	2.79(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 4.06(3H, s) 6.78~6.86(3H, m) 7.38 (2H, d, J=8.8Hz) 7.58(2H, d, J=8.8Hz) 7.73(1H, s) 12.30(1H, s)	1739, 1712, 1602, 1583, 1512, 1489, 1462, 1411, 1131, 1090, 1056
2 4	146~148 헥사메틸렌- 이소프로필에테르	2.85(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.90(3H, s) 3.91(6H, s) 3.93(3H, s) 4.06(3H, s) 6.78~6.88 (4H, m) 7.24~7.33(2H, m) 7.72(1H, s) 11.87(1H, s)	1738, 1714, 1597, 1583, 1513, 1463, 1414, 1140, 1056, 1025
2 5	151~152 헥사메틸렌- 이소프로필에테르	2.40(3H, s) 3.25(3H, s) 3.82(3H, s) 3.86(3H, s) 3.93(3H, s) 4.07(3H, s) 6.74~6.88(3H, m) 7.46~ 7.61(2H, m) 7.77~7.93(5H, m) 8.04(1H, br. s) 12.49(1H, s)	1738, 1712, 1605, 1584, 1513, 1488, 1461, 1411, 1131, 1054

[표 9]

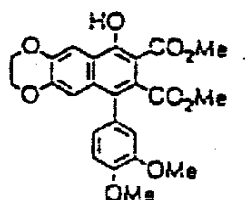
실시예번호	용점 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
26	151~153 염화메틸렌- 메탄올	2.79(3H, s), 3.24(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.78~6.85(3H, m), 7.07 (2H, t, J=8.6Hz), 7.63~7.72(2H, m), 7.73(1H, s), 12.20(1H, s)	1738, 1712, 1600, 1585, 1510, 1488, 1462, 1435, 1410, 1371, 1230, 1155, 1131, 1056, 1028, 848
27	159~161 염화메틸렌- 메탄올	2.84(3H, s), 3.23(3H, s), 3.82(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.76~6.95(5H, m), 7.37 ~7.50(1H, m), 7.76(1H, s), 13.01(1H, s)	1736, 1713, 1608, 1585, 1512, 1488, 1463, 1434, 1413, 1235, 1131, 1056, 1027, 970, 853
28	108~110 염화메틸렌- 메탄올	2.69(3H, s), 3.24(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 4.07(3H, s), 6.76~6.84(3H, m), 7.62 ~7.73(4H, m), 7.76(1H, s), 12.57(1H, s)	1737, 1711, 1605, 1580, 1511, 1488, 1461, 1433, 1410, 1373, 1323, 1171, 1135, 1064, 1017
29	125~126 이소프로필에테르	0.91(3H, t, J=7.2Hz), 1.53~1.72(2H, m), 2.60(2H, t, J=7.4Hz), 2.74(3H, s), 3.23(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.78~6.85 (3H, m), 7.19(2H, d, J=8.0Hz), 7.56(2H, d, J=8.0Hz), 7.73(1H, s), 12.30(1H, s)	2950, 1739, 1714, 1605, 1584, 1514, 1489, 1464, 1435, 1413, 1373, 1132, 1057
30	156~157 이소프로필에테르	1.30(9H, s), 2.70(3H, s), 3.23(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.06(3H, s), 6.82(3H, s), 7.41(2H, d, J=8.2Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 7.74 (1H, s), 12.42(1H, s)	2965, 1739, 1714, 1607, 1586, 1515, 1490, 1465, 1436, 1411, 1374, 1133, 1058, 1023
31	213~215 염화메틸렌- 메탄올	3.23(3H, s), 3.49(3H, s), 3.87(3H, s), 3.89(3H, s), 3.93(3H, s), 4.04(3H, s), 6.70~6.88(3H, m), 7.67 (1H, s), 10.06(1H, s)	3565~2345, 1743, 1638

실시예 31 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(펜타플루오로-1-옥소프로필)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

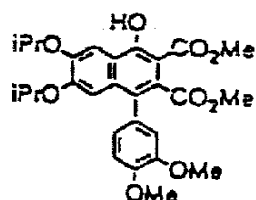
질소 기류하에 화합물 IV-1(참고예 7) 260mg(0.54mmol)과 펜타플루오로요오도화에틸 900mg(3.7mmol)의 건조 염화메틸렌 15mL 용액에 1.5 M MeLi·LiBr-에테르 용액 1.3mL(2.0mmol)을 -78°C에서 적하한다. 적하 완료후, 동일한 온도에서 15분간 더욱 교반한다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액을 가한후, 염화 메틸렌으로 추출한다. 그 추출액을 수세한후, 무수 황산 마그네슘으로 건조한다. 감압하에 용매를 제거한 잔사를 메탄올로 세정한 목적물의 조결정 240mg을 수득한다. 다시 염화 메틸렌-메탄올로부터 재결정하여 목적물을 170mg(56%) 수득한다. 또한, 합성한 화합물의 구조를 상기 표 6에 나타내고, 그 물성을 상기 표 9에 나타낸다.

[참고예 11 내지 15]

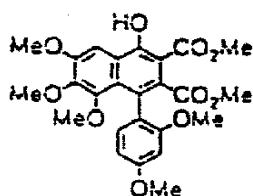
하기 구조식으로 표시되는 화합물(XV):



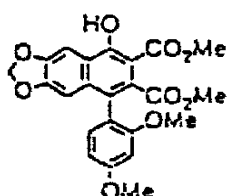
XV-6



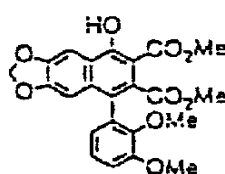
XV-7



XV-8

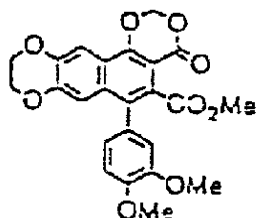


XV-9

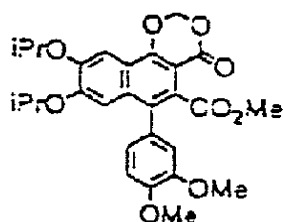


XV-10

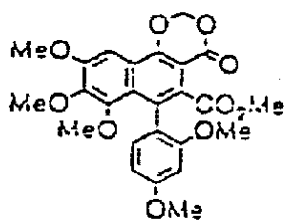
을 사용하여 참고예 7에 기재된 방법에 따라서 하기 구조식으로 표시되는 화합물(IV):



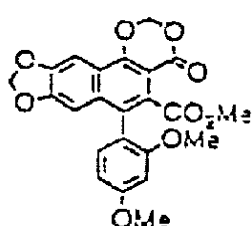
IV-6



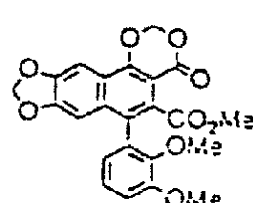
IV-7



IV-8



IV-9



IV-10

를 각각 합성한다.

이들 본 발명 화합물의 원료물질의 물성치를 하기에 나타낸다.

· XV-6 : 융점 : 172~173°C (염화메틸렌-메탄올)

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCI<sub>3</sub>) 3.56(3H, s) 3.85(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.32(3H, s) 6.80~6.95(4H, m) 7.89(1H, s) 12.31(1H, s) ppm.

· XV-7 : 융점 : 120~121°C (염화메틸렌-메탄올)

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCI<sub>3</sub>) 1.25(3H, d, J=2.4Hz) 1.28(3H, d, J=2.4Hz) 1.42(6H, d, J=9Hz) 3.57(3H, s) 3.84(3H, s) 3.93(3H, s) 3.96(3H, s) 4.29~4.41(1H, m) 4.65~4.77(1H, m) 6.79(1H, s) 6.83~6.95(3H, m) 7.80(1H, s) 12.29(1H, s) ppm.

· XV-8 : 융점 : 145~146°C (염화메틸렌-메탄올)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.26(3H, s) 3.47(3H, s) 3.67(3H, s) 3.85(3H, s) 3.88(3H, s) 3.96(3H, s) 4.02(3H, s) 6.43~6.48(2H, m) 7.01~7.06(1H, m) 7.65(1H, s) 12.40(1H, s) ppm.

· XV-9 : 융점 : 176~177°C (염화메틸렌-메탄올)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.53(3H, s) 3.67(3H, s) 3.92(6H, s) 6.03(3H, s) 6.04(2H, d, J=1.6Hz) 6.51(3H, s) 6.64(1H, s) 7.04(1H, d, J=9Hz) 7.74(1H, s) 12.20(1H, s) ppm.

· XV-10 : 융점 : 234~236°C (염화메틸렌-메탄올)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.56(3H, s) 3.60(3H, s) 3.92(6H, s) 6.03(2H, s) 6.66(1H, s) 6.73~6.77(1H, m) 6.97~7.13(2H, m) 7.74(1H, s) 12.22(1H, s) ppm.

참고예 11(IV-6) : 융점 : 228~289°C

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.67(3H, s) 3.85(3H, s) 3.95(3H, s) 4.35(4H, s) 5.86(2H, s) 6.84~6.95(3H, m) 7.05(1H, s) 7.67(1H, s) ppm.

참고예 12(IV-7) : 융점 : 201~203°C

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.28(3H, d, J=1.8Hz) 1.28(3H, d, J=1.8Hz) 1.44(6H, d, J=6.2Hz) 3.68(3H, s) 3.85(3H, s) 3.96(3H, s) 4.32~4.44(1H, m) 4.64~4.76(1H, m) 5.86(2H, s) 6.87~6.94(4H, m) 7.54(1H, s) ppm.

참고예 13(IV-8) : 융점 : 178~180°C

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.67(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 4.02(3H, s) 5.82~5.91(2H, m) 6.45~6.50(2H, m) 7.04~7.09(1H, m) 7.39(1H, s) ppm.

참고예 14(IV-9) : 융점 : 225~227°C

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.64(3H, s) 3.67(3H, s) 3.87(3H, s) 5.82~5.89(2H, m) 6.07~6.09(2H, m) 6.54~6.58(2H, m) 6.76(1H, s) 7.04~7.08(1H, m) 7.49(1H, s) ppm.

참고예 15(IV-10) : 융점 : 229~230°C

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.62(3H, s) 3.66(3H, s) 3.93(3H, s) 5.83~5.91(2H, m) 6.07(2H, s) 6.74~6.78(2H, m) 6.99~7.15(2H, m) 7.50(1H, s) ppm.

[실시에 32 내지 34]

화합물(IV-4 : 참고예 9)을 사용하여 실시예 1B의 방법에 따라 반응을 수행하여 하기 화합물을 합성한다.

실시에 32 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-메틸렌디옥시-3-(1-옥소프로필)나프탈렌

실시에 33 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-에틸-1-옥소부틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-(메틸렌디옥시)나프탈렌

실시에 34 : 3-(4-클로로벤조일)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-(메틸렌디옥시)나프탈렌

상기 화합물들의 구조를 하기 표 10에 요약하고, 또한 그의 물성치를 하기 표 13에 기재하였다.

[실시에 35 내지 37]

화합물(IV-6 : 참고예 11)을 사용하여 실시예 1B의 방법에 따라 반응을 수행하여 하기 화합물을 합성한다.

실시에 35 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-6,7-메틸렌디옥시-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(1-옥소프로필)나프탈렌

실시에 36 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-6,7-메틸렌디옥시-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-(메톡시카보닐)나프탈렌

실시에 37 : 3-(4-클로로벤조일)-1-(3,4-디메톡시페닐)-6,7-메틸렌디옥시-4-하이드록시-2-(메톡시카보닐)나프탈렌

상기 화합물들의 구조를 이하의 표 10에 요약하였으며, 또한 그의 물성치는 하기 표 13에 기재하였다.

[실시에 38 내지 40]

화합물(IV-7 : 참고예 12)을 사용하여 실시예 1B의 방법에 따라 반응을 수행하여 하기 화합물들을 합성한다.

실시에 38 : 6,7-비스(2-프로필옥시)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(1-옥소프로필)나프탈렌

실시에 39 : 6,7-비스(2-프로필옥시)-1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-(메톡

시카보닐)나프탈렌

실시에 40 : 6,7-비스(2-프로필옥시)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]나프탈렌

상기 화합물의 구조를 하기 표 10에 정리하였으며, 또한 그의 물성치를 하기 표 14에 기재하였다.

[실시에 41 내지 43]

화합물(IV-8 : 참고예 13)을 사용하여 실시에 1B의 방법에 따라 반응을 수행하여 하기 화합물들을 합성한다.

실시에 41 : 1-(2,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-(1-옥소프로필)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

실시에 42 : 1-(2,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

실시에 43 : 1-(2,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-3-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

상기 화합물의 구조를 하기 표 11에 정리하였으며, 또한 그의 물성치를 하기 표 15에 기재하였다.

[실시에 44 내지 46]

화합물(IV-9 : 참고예 14)을 사용하여 실시에 1의 B 방법에 따라 반응을 수행하여 하기 화합물들을 합성한다.

실시에 44 : 1-(2,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-메틸렌디옥시-3-(1-옥소프로필)나프탈렌

실시에 45 : 1-(2,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-(메틸렌디옥시)나프탈렌

실시에 46 : 1-(2,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-메틸렌디옥시-3-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]나프탈렌

상기 화합물의 구조를 하기 표 12에 정리하였으며, 또한 그의 물성치를 하기 표 16에 기재하였다.

[실시에 47 내지 49]

화합물(IV-10 : 참고예 15)을 사용하여 실시에 1B의 방법에 따라 반응을 수행하여 하기 화합물들을 합성한다.

실시에 47 : 1-(2,3-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-메틸렌디옥시-3-(1-옥소프로필)나프탈렌

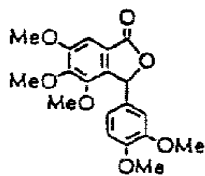
실시에 48 : 1-(2,3-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-(메틸렌디옥시)나프탈렌

실시에 49 : 1-(2,3-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7-메틸렌디옥시-3-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]나프탈렌

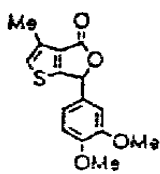
상기 화합물의 구조를 하기 표 12에 정리하였으며, 또한 그의 물성치를 하기 표 17에 기재하였다.

다음에는, C 방법에 따라 본 발명의 화합물을 제조하는 방법을 설명한다. 우선, 하기에 나타난 원료 화합물을 제조하였다.

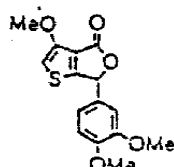
[VI]



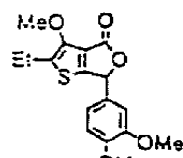
VI-1



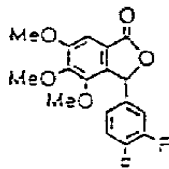
VI-2



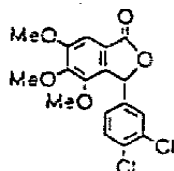
VI-3



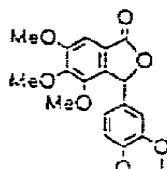
VI-4



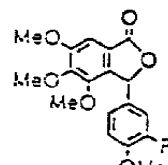
VI-5



VI-6

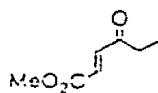


VI-7

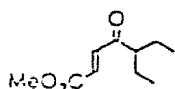


VI-8

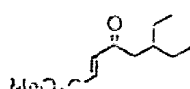
[VII]



VII-1



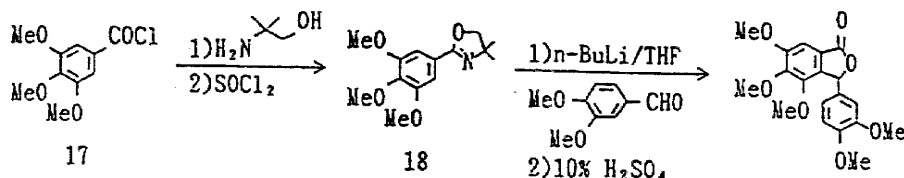
VII-2



VII-3

[참고예 16]

3-(3,4-디메톡시페닐)-4,5,6-트리메톡시-1(3H)-이소벤조푸라논; VI-1의 합성



공정-1 (4,4-디메틸-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-옥사졸린; 18)

2-아미노-2-메틸-1-프로판올 12.5g(140mmol)의 건조 염화 메틸렌 50ml 용액에 빙냉하에 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드(17) 16.2g(70mmol)의 건조 염화메틸렌 40ml 용액을 30분간 적하하였다. 적하가 끝난후, 다시 45분간 교반하여 반응액을 유리필터로 여과하였다. 여과물을 염화메틸렌으로 세정하고 여과액과 세정액을 혼합하여 감압 농축하였다. 잔사를 건조 톨루엔 30ml에 용해하고 빙냉하에 염화티오닐 6.64ml(91.0mmol)을 적하했다. 실온으로 만들면서 다시 45분간 교반한후, 얼음(20g) 및 수산화나트륨 수용액 (NaOH 18g/물 60ml)을 가하여 톨루엔으로 추출하였다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압농축한 잔사를 n-헥산 70ml에 의해 결정화하여 목적 화합물 18을 16.8g(90.6%) 수득하였다.

융점 : 87 내지 89℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCI<sub>3</sub>) 1.39(6H, s) 3.88(3H, s) 3.91(6H, s) 4.10(2H, s) 7.20(2H, s) ppm.

공정-2 (VI-1의 합성)

질소기류하, -30℃의 냉매로 냉각한 화합물 18(16.8g, 63.4mmol)의 건조 THF 100ml 용액에, 1.68N n-BuLi-n-헥산용액 40.0ml(97.2mmol)을 15분간 교반한 후, -78℃로 냉각하고, 3,4-디메톡시벤즈 알데히드 11.6g(69.7mmol)의 건조 THF 30ml 용액을 적하했다. 실온이 되도록 하면서 1시간 교반한 후, 포화 염화 암모늄 수용액(20ml)과 물(20ml)을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압농축한 잔사를 10% 황산 70ml에 용해하여 30분간 가열 환류 시켰다.

반응액에 빙수를 가하고, 염화 메틸렌으로 추출했다. 추출액을 무수황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축한 잔사를 메탄올 80ml에 의해 결정화하여 목적 화합물(VI-1)을 20.6g (90.4%) 수득했다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.52(3H, s) 3.83(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.32(1H, s) 6.72(1H, s) 6.86(2H, s) 7.21(1H, s) ppm.

[참고예 17 내지 20]

참고예 16과 동일하게 반응을 수행하여 화합물 VI-5,6,7,8을 수득하였다. 이하에 각각의 수율과 물성치를 나타내었다.

참고예 17(VI-5); 수율 80%(2 공정의 통산)

융점 107 내지 108 $^{\circ}\text{C}$ (에테르)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.60(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.29(1H, s) 7.02~7.18(3H, s) 7.20(1H, s) ppm.

참고예 18(VI-6); 수율 79%(2 공정의 통산)

융점 125 내지 127 $^{\circ}\text{C}$ (에테르)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.62(3H, s) 3.91(3H, s) 3.95(3H, s) 6.28(1H, s) 7.15(1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ) 7.20(1H, s) 7.39(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ) 7.45(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) ppm.

참고예 19(VI-7); 수율 88%(2 공정의 통산)

융점 119 내지 121 $^{\circ}\text{C}$ (에테르)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.56(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.24(4H, s) 6.25(1H, s) 6.72~6.88(3H, m) 7.19(1H, s) ppm.

참고예 20(VI-8); 수율 82%(2 공정의 통산)

융점 121 내지 122.5 $^{\circ}\text{C}$ (에테르)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.56(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 3.95(3H, s) 6.28(1H, s) 6.89~7.09(3H, s) 7.20(1H, s) ppm.

[참고예 21]

4,6-디하이드로-6-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸-4-옥소티오펜[2,3-c]푸란; VI-2의 합성

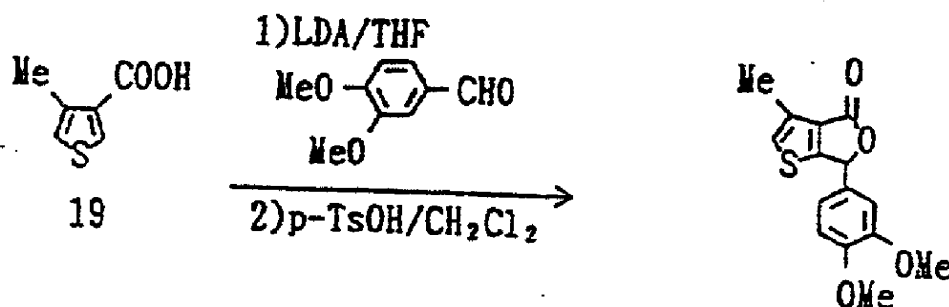
공정-1 (4-메틸티오펜-3-카복실산 : 19)

3-시아노-4-메틸티오펜[J.W. Terpstra and A.M. Von Leusen, J. Org. Chem., 51, 230(1986)] 8.30g(67.4mmol)과 농염산 83ml의 혼합물을 40시간 가열환류하였다. 냉각후, 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출액을 물, 포화 식염수로 세정한후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류 제거한 후 잔사를 석유 에테르로 세정하고, 목적 화합물 19를 6.40g 수득했다. 다시, 세정액의 용매를 증류 제거하고 물 5ml, 아세트산 5ml, 농황산 5ml를 가하고, 135 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3.5시간 교반했다. 냉각후, 에테르로 추출하였다. 이 에테르층을 10% 수산화 나트륨 수용액으로 추출하고, 이 수층을 회염산으로 산성화한 후, 다시 에테르로 추출하였다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류 제거하고 잔사를 석유 에테르로 세정하여 목적 화합물 19를 1.57g 수득하였다(합계 수율 : 83%).

융점 : 137~138 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.49(3H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ) 6.94~6.98(1H, m) 8.24(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ) ppm.

공정2-(VI-2)



VI-2

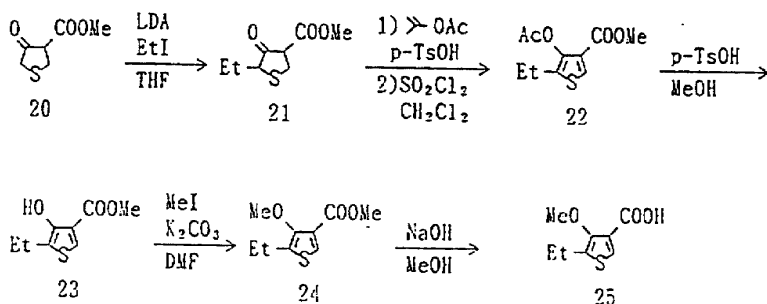
질소기류하,  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 디이소프로필아민 11.6g(114mmol)의 건조 THF 150ml 용액에, 1.66M n-BuLi-n-헥산용액 68.9ml(114mmol)을 적하하였다. 적하가 끝난후,  $0^{\circ}\text{C}$ 로 하여 다시 30분간 교반한 다음  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각했다. 냉각한 반응액에 상기 4-에틸-3-티오펜카복실산 19(7.40g, 52.0mmol)의 건조 THF 50ml 용액을 적하한 후,  $0^{\circ}\text{C}$ 로 하여 30분간 교반하고 다시  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각했다. 냉각한 반응액에 3,4-디메톡시벤즈알데하이드 8.65(52.1mmol)의 건조 THF 50ml 용액을 10분간 적하했다. 적하가 끝난후, 동일온도로 하여 다시 100분간 교반했다. 반응액에 얼음과 6N 염산을 가하여 산성으로 한후, 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류제거하고 잔사를 건조 염화 메틸렌 50ml에 용해한 후 p-톨루엔 설폰산 1 수화물 740mg(3.87mmol)을 가하고 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 물로 세정한후 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압농축한 잔사를 석유 에테르로 세정하고 목적하는 락톤체 VI-2를 13.5g(89%) 수득했다.

용점 :  $155.5\sim 158^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.44(3H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ) 3.85(3H, s) 3.89(3H, s) 6.43(1H, s) 6.77~7.04(4H, m) ppm.

[참고예 22 및 23]

VI-3,4의 합성



공정-1 (테트라하이드로-5-에틸-4-옥소티오펜-3-카복실산메틸 : 21)

질소기류하,  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한 디이소프로필아민 33.4g(330mmol)의 건조 THF 300ml 용액에 1.66M n-BuLi-n-헥산용액 199ml(330mmol)을 적하했다. 적하가 끝난후,  $0^{\circ}\text{C}$ 로 하여 다시 30분간 교반한후,  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각했다. 냉각한 반응액에 테트라하이드로-4-옥소티오펜-3-카복실산메틸 20[0, Hromatka, D. Binder and K. Eichinger, Monatsh. Chem., 104, 1520(1973) 24.0g(150mmol)의 건조 THF 30ml 용액을 적하한후,  $-30^{\circ}\text{C}$ 로 하여 30분간 교반하고, 동일온도에서 요오드화에틸 23.4g(150mmol)을 10분간 걸쳐 적하했다. 적하가 끝난후,  $-20^{\circ}\text{C}$ 로 하여 다시 2시간 교반했다. 반응액에 얼음과 6N 염산을 가하여 산성을 만든후, 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한후, 무수황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류제거한 후 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(에틸 아세테이트 : n-헥산=4 : 1) 하고 목적 화합물 21을 유상물질로서 13.6g(48%) 수득했다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.00(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ) 1.63~2.12(2H, m) 3.66~3.70(2H, m) 3.77(3H, s) 4.12~4.22(1H, m) 10.98(1H, s) ppm.

공정-3 (5-에틸-4-하이드록시티오펜-3-카복실산메틸 : 23)

상기 화합물 22(14.8g, 64.9mmol)의 건조 메탄올 41ml 용액에 p-톨루엔설폰산 1 수화물 250mg을 가하고, 22 시간 가열 환류했다. 감압하에서 메탄올을 증류 제거한후, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출액을 물로 세정한후, 무수황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에 용매를 증류제거하여 목적 화합물 23을 유상물질로서 10.4g(86%) 수득했다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.25(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ) 2.74(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ) 3.90(3H, s) 7.71(1H, s) 8.52(1H, s) ppm.

공정-4 (5-에틸-4-메톡시티오펜-3-카복실산메틸 : 24)

상기 화합물 23(10.1g, 50.0mmol)의 건조 DMF 100ml 용액에 탄산칼륨 9.71g(70.3mmol), 요오드화 메틸 9.97g(70.0mmol)을 가하고,  $70^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 가열 교반했다. 냉각후, 희염산, 얼음의 혼합물 중에 붓고 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출액을 물로 세정한후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류제거한 후 잔사를 감압 증류하여 목적 화합물 24를 유상물질로서 6.36g(59%) 수득했다.

비점 :  $86\sim 93^{\circ}\text{C}$  (3mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.26(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) 2.78(2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ) 3.83(3H, s) 3.86(3H, s) 7.81(1H, s) ppm.

공정-5 (5-에틸-4-메톡시티오펜-3-카복실산 : 25)

상기 화합물 24(6.36g, 31.8mmol)의 메탄올 50ml 용액에 10% 수산화나트륨 수용액 20ml를 가하여 35분간 가열환류했다. 냉각후, 희염산, 얼음을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 이 추출액을 물로 세정한후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류제거한후 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(염화 메틸렌 : 메탄올 = 19 : 1)하여 목적 화합물 25를 4.74g(80%) 수득했다.



용점 : 109~112℃

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.29(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ) 2.72(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ) 3.89(3H, s) 7.99(1H, s) ppm.

공정-6

참고예 21의 공정-2와 동일하게 반응을 수행하여, 4-메톡시-3-티오펜카복실산(J.B. Press, C.M. Hofmann and S.R. Safir. J. Org. Chem., 44, 3292(1979)), 5-에틸-4-메톡시티오펜-3-카복실산 25에 의해 화합물 VI-3, VI-4를 각각 수득하였다. 이하에 각각의 화합물의 수율과 물성을 나타내었다.

참고예 22(VI-3); 수율 : 45%(2 공정의 통산)

용점 : 158.5~160.5℃(에테르)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.85(3H, s) 3.89(3H, s) 3.94(3H, s) 6.34(2H, s) 6.76~6.96(3H, m) ppm.

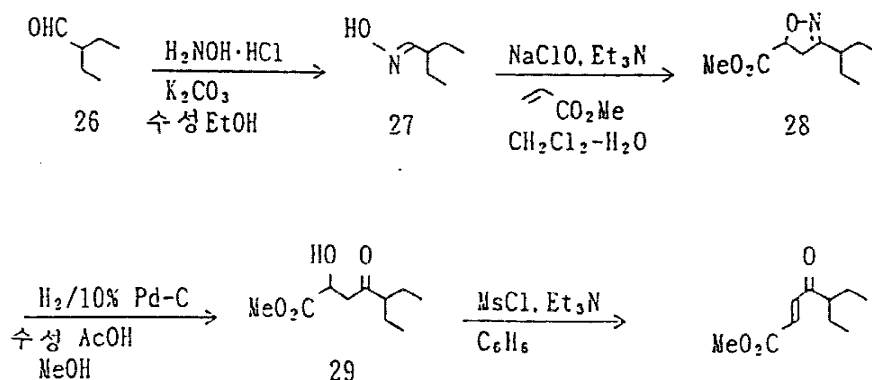
참고예 23(VI-4); 수율 : 86%(2 공정의 통산)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.24(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ) 2.68~2.83(2H, m) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 4.13(3H, s) 6.30(1H, s) 6.78~6.94(3H, m) ppm.

다음에는, 화합물(VII)을 제조하기 위한 참고예를 나타내었다.

[참고예 24]

(E)-5-에틸-4-옥소-2-헵텐산메틸 : VII-2의 합성



## VII-2

공정-1 ((2-에틸부틸리덴)아잔올 : 27)

하이드록시아민·염산염 30.6g(440mmol)과 탄산 칼륨 33.1g(240mmol)의 250ml 수용액에, 빙냉하에(2-에틸) 부틸알데하이드 40.0g(400mmol)의 99% 에탄올 250ml 용액을 적하였다. 적하가 끝난후, 실온으로 하면서 1.5 시간동안 교반한 후, 반응액에 빙수 500ml를 가하고 에테르로 추출했다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 감압농축하여 목적 화합물 27의 조생성물을 유상물질로서 48.1g얻었다. 이를 정제하지 않고 다음 반응에 사용한다.

공정-2 (3-(1-에틸)프로필-5-(메톡시카보닐)-2-이소옥사졸린 : 28)

빙냉하, 약 10% 차아염소산 나트륨 수용액 400ml(약 600mmol) 및, 아크릴산메틸 40.0ml(440mmol)과 트리 에틸아민 5.57ml(40mmol)의 염화메틸렌 150ml 용액의 혼합물에, 격렬하게 교반하면서 상기 옥심 27의 조생성물 48.1g의 염화메틸렌 150ml 용액을 적하였다. 적하가 끝난후 실온으로 되돌리면서 2시간 교반한후, 반응액에 빙수를 가하고, 염화 메틸렌으로 추출했다. 추출액을 무수황산 마그네슘으로 건조시키고 감압 농축한 잔사를 감압 증류하여 목적 화합물 28을 유상물질로서 60.2g(75.7%, 2 공정의 합계) 얻었다.

비점 : 95~97℃(1mmHg)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.88(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ) 0.89(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ) 1.33~1.71(4H, m) 2.36~2.53(1H, m) 3.13(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ) 3.14(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ) 3.79(3H, s) 4.99(1H, dd,  $J=9.6\text{Hz}$ , 7.8Hz) ppm.

공정-3 (5-에틸-2-하이드록시-4-옥소헵탄산메틸 : 29)

상기 이소옥사졸린 28(45.5g, 228mmol)을 메탄올 200ml, 물 40ml, 아세트산 40ml의 혼합용매에 용해하고, 10% 팔라듐-탄소 1.36g을 가하여 수소 분위기하, 실온에서 5시간 교반한다. 팔라듐-탄소를 여과하여 분리한 반응액에 물 200ml를 가하고, 에테르로 추출하였다. 추출액을 물, 포화탄산수소나트륨 수용액, 포화식염수로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조시킨후, 감압농축하여 목적화합물 29의 조생성물을 유상물질로서 42.3g 얻었다. 이것은 정제하지 않고 다음 반응에 사용한다.

공정-4(VII-2)

상기 하이드록시케톤 29의 조생성물 42.3g과 트리에틸아민 139ml(838mmol)의 건조 벤젠 200ml 용액에, 빙

냉하, 염화메탄설폰 24.3mL(24.3mL)을 가하고 실온으로 하여 하룻밤 교반했다. 반응액에 물 300mL을 가하여 에틸 아세테이트로 추출하고 추출액을 물, 2N 염산, 물, 포화식염수로 세정했다. 무수 황산마그네슘으로 건조후, 감압농축한 잔사를 감압증류하여 목적화합물 VII-2를 유상물질로서 32.1g(76.5%, 2 공정의 통산) 수득했다.

비점 : 64~67°C (0.5mmHg)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.86(6H, t, J=7.4Hz) 1.42~1.80(4H, m) 2.51~2.70(1H, m) 3.82(3H, s) 6.72(1H, d, J=15.8Hz) 7.19(1H, d, J=15.8Hz) ppm.

[참고예 25 및 26]

VII-1 및 VII-3

참고예 24와 동일하게 반응을 수행하여 화합물 VII-1, 3을 얻었다. 이하에 각각 물성을 나타내었다.

참고예 25(VII-1) ; 비점 : 87~90°C (8mmHg)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.14(3H, t, J=7.2Hz) 2.67(2H, q, J=7.2Hz) 3.81(3H, s) 6.69(1H, d, J=16.0Hz) 7.09(1H, d, J=16.0Hz) ppm.

참고예 26(VII-3) ; 비점 : 75~76°C (0.8mmHg)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.86(6H, t, J=7.2Hz) 1.19~1.50(4H, m) 1.79~1.96(1H, m) 2.54(2H, d, J=6.6Hz) 3.82(3H, s) 6.67(1H, d, J=15.8Hz) 7.09(1H, d, J=15.8Hz) ppm.

[실시에 50]

실시에 1에서 제조된 화합물(I-1)의 C 방법에 의한 합성에

공정-1 (1,2-디하이드로-1,4-디하이드록시-1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-2-메톡시카보닐)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : VIII-1)

질소기류하, (TMS)<sub>2</sub>NH 10.6mL(50.4mmol)의 건조 THF 35mL 용액에 빙냉하에서 1.68M n-BuLi-n-헥산 용액 30 mL(50.4mmol)를 적하했다. 적하가 끝난후, 동일온도로 하여 다시 20분간 교반한후, -78°C로 냉각했다. 냉각한 반응액에 참고예 16에서 제조한 락톤 VI-1(9.00g, 25.0mmol)의 건조 염화메틸렌 25mL 용액을 25분에 걸쳐 적하했다. 다시 25분간 교반한후, 참고예 26에서 제조된 불포화 케토에스테르 VII-3(5.45g, 27.5mmol)의 건조 THF 20mL 용액을 20분간 적하했다. 적하가 끝난후, HMPA 8.8mL(27.5mmol)을 가하여 0°C 까지 승온시켰다. 빙냉하에 2.5 시간 교반한 반응액과 2N 염산 50mL를 가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출액을, 물, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압농축한 잔사를 메탄올 35mL에 의해 결정화하고 수득한 결정을 다시 메탄올 30mL로 2회 재결정을 행하고 목적 화합물 VIII-1을 8.93g(63.9%)을 얻었다.

용점 : 132~133°C

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 0.65(3H, t, J=7.2Hz) 0.69(3H, t, J=7.2Hz) 0.80~1.29(5H, m) 2.03(1H, dd, J=14.0Hz, 7.0Hz) 2.31(1H, dd, J=14.0Hz, 6.4Hz) 3.40(3H, s) 3.67(3H, s) 3.81(3H, s) 3.86(3H, s) 3.88(1H, s) 3.94(3H, s) 3.99(3H, s) 5.73(1H, s) 6.43(1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz) 6.64(1H, d, J=8.4Hz) 7.14(1H, d, J=2.2Hz) 7.54(1H, s) ppm.

공정-2(I-1)

질소분위기하, 상기 화합물 VIII-1(8.93g, 160mmol)의 건조 염화메틸렌 40mL 용액에, 빙냉하에 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (2.56mL, 208mmol)의 건조 염화메틸렌 7mL 용액을 10분간 적하하고 동일온도로 하여 다시 17분간 교반했다. 반응액에 트리에틸아민 4.0mL(28.8mmol)을 가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응액에 물을 가하고, 염화 메틸렌으로 추출했다. 추출액을 1N 염산, 물, 포화식염수로 세정한후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압농축한 잔사를 메탄올 30mL로 결정화하고, 수득된 결정을 다시 메탄올 30mL로 재결정하여 목적 화합물 I-1을 8.32g(96.3%)을 얻었다.

용점 : 127.5~128.5°C

[실시에 51]

실시에 4에서 제조한 화합물(I-4)의 C 방법에 의한 합성에

공정-1

(1,2-디하이드로-1,4-디하이드록시-1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-에틸-1-옥소부틸)-2-(메톡시카보닐)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : VIII-4)

질소기류하, (TMS)<sub>2</sub>NH 21.2mL(50.0mmol, 2.0 당량)의 건조 THF 10mL 용액에, 빙냉하 1.68Mn-BuLi-n 헥산 용액 59.6mL(50.0mmol, 2.0 당량)를 적하했다. 적하 종료후, 동일온도로 하여 다시 20분간 교반한후, -78°C로 냉각했다. 냉각한 반응액에 참고예 16으로 합성한 락톤 VI-1(18.0g, 50.0mmol)의 건조 DMF 80mL 용액을 30분간 적하했다. 다시 20분간 교반후, 참고예 24에 의해 합성한 불포화 케토에스테르 VII-2(11.0g, 60.0mmol, 1.2 당량)의 건조 THF 40mL 용액을 12분에 걸쳐 적하했다. 적하가 끝난후, 동일온도로 하여 다시 25분간 교반한후, 35분간 0°C 까지 승온시켰다. 빙냉하, 3.5 시간 교반한 반응액에 알코올과 2N 염산 100mL를 가하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한후, 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압농축한 잔사를 메탄올 100mL에 의해 결정화하여, 수득된 결정을 다시 메탄올 100mL

로 재결정하여 목적화합물 VIII-4를 15.1g(55.4%) 얻었다.

용점 : 156~157℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCI<sub>3</sub>) 0.19(3H, t, J=7.4Hz) 0.75(3H, t, J=7.4Hz) 1.13~1.72(4H, m) 2.35~2.51(1H, m) 3.42(3H, s) 3.65(3H, s) 3.79(3H, s) 3.86(3H, s) 3.94(3H, s) 3.96(1H, s) 3.99(3H, s) 5.76(1H, s) 6.42(1H, dd, J=8.4Hz, 2.2Hz) 6.64(1H, d, J=8.4Hz) 7.14(1H, d, J=2.2Hz) 7.56(1H, s) ppm.

공정-2 (화합물 I-4)

질소분위기하, 상기 화합물 VIII-4(15.1g, 27.7mmol)의 건조 염화메틸렌 150ml 용액에, 냉각하 BF<sub>3</sub>·OEt 4.43ml(36.0mmol, 1.3 당량)의 건조 염화메틸렌 20ml 용액을 7분간 적하하여, 동일 온도로 다시 10분간 교반했다. 반응액에 트리에틸아민 9.64ml(69.3mmol, 2.5 당량)를 가하고, 실온에서 5분간 교반했다. 반응액에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출액을 1N 염산, 물, 포화 식염수로 세정한후 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다.

감압 농축한 잔사를 90% 함수 에탄올 60ml에 의해 결정화하고 수득된 결정을 다시 80% 함수 에탄올 50ml에 의해 재결정하여 목적 화합물 I-4를 11.3g(77.3%) 수득했다.

용점 : 113~114℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCI<sub>3</sub>) 0.82(3H, t, J=8Hz) 0.83(3H, t, J=8Hz) 1.42~1.60(2H, m) 1.64~1.81(2H, m) 2.78~2.90(1H, m) 3.24(3H, s) 3.42(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81~6.87(3H, m) 7.72(1H, s) 14.18(1H, s) ppm.

[실시에 52 내지 61]

실시에 50의 C 방법에 따라 하기 실시에 화합물을 합성하였다.

실시에 52 : 7-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-6-메톡시카보닐-3-메틸-5-(1-옥소프로필)벤조[b]티오펜 화합물 VI-2(참고예 21) 및 화합물 VII-1(참고예 25)를 사용하여 표제 화합물을 얻었다.

실시에 53 : 7-(3,4-디메톡시페닐)-5-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-6-메톡시카보닐-3-메틸벤조[b]티오펜

화합물 VI-2(참고예 21) 및 화합물 VII-3(참고예 26)을 사용하여, 표제화합물을 얻었다. 상기 화합물의 구조를 하기 표 10에 정리하고, 그의 물성치를 표 18에 나타내었다.

실시에 54 : 7-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-3-메톡시-6-메톡시카보닐-5-(1-옥소프로필)벤조[b]티오펜

화합물 VI-3(참고예 22) 및 화합물 VII-1(참고예 25)를 사용하여, 표제 화합물을 수득했다.

실시에 55 : 7-(3,4-디메톡시페닐)-5-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-3-메톡시-6-(메톡시카보닐)벤조[b]티오펜

화합물 VI-3(참고예 22) 및 화합물 VII-3(참고예 26)을 사용하여 표제 화합물을 수득했다.

실시에 56 : 7-(3,4-디메톡시페닐)-2-에틸-4-하이드록시-3-메톡시-6-메톡시카보닐-5-(1-옥소프로필)벤조[b]티오펜

화합물 VI-4(참고예 23) 및 화합물 VII-3(참고예 25)을 사용하여 표제 화합물을 수득했다.

실시에 57 : 7-(3,4-디메톡시페닐)-2-에틸-5-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-3-메톡시-6-(메톡시카보닐)벤조[b]티오펜

화합물 VI-4(참고예 23) 및 화합물 VII-3(참고예 26)을 사용하여 표제 화합물을 수득했다. 상기 화합물의 구조를 하기의 표 10에 정리하고, 또한 그의 물성치를 표 19에 기재하였다.

실시에 58 : 1-(3,4-디플루오로페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

화합물 VI-5(참고예 17) 및 화합물 VII-3(참고예 26)을 사용하여 표제 화합물을 수득했다.

실시에 59 : 1-(3,4-디플루오로페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

화합물 VI-6(참고예 18) 및 화합물 VII-3(참고예 26)을 사용하여 표제 화합물을 수득했다.

실시에 60 : 1-[3,4-(에틸렌디옥시)페닐]-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

화합물 VI-7(참고예 19) 및 화합물 VII-3(참고예 26)을 사용하여 표제 화합물을 얻었다.

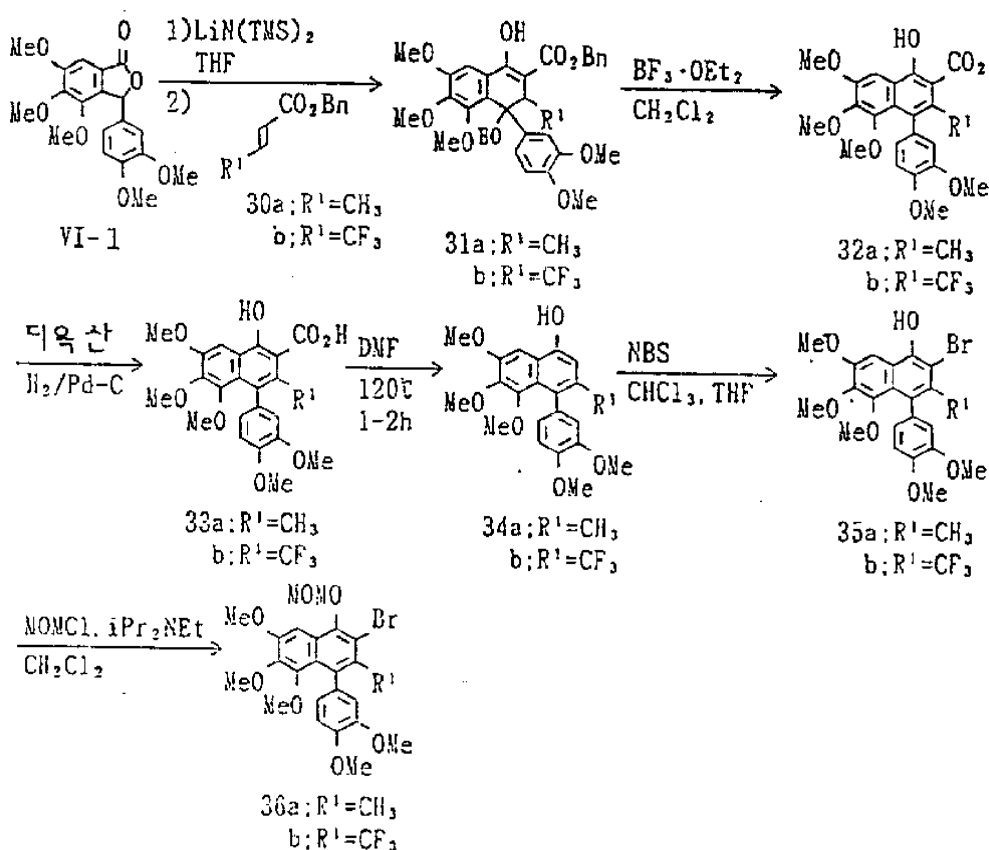
실시에 61 : 3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-1-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

화합물 VI-8(참고예 20) 및 화합물 VII-3(참고예 26)을 사용하여 표제 화합물을 얻었다. 상기 화합물의 구조를 하기 표 11에 정리하고, 또한 그의 물성치를 하기 표 20에 나타내었다.

다음에, 별개의 방법으로 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법을 설명한다.

[참고예 27]

3-브로모-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-메톡시메톡시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 36a의 합성



공정-1 (3-(벤질옥시)카보닐-1,2-디하이드로-1,4-디하이드록시-1-(3,4-디메톡시페닐)-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 31a)

질소기류하, (TMS)<sub>2</sub>NH(34.7ml, 165mmol)의 건조 THF 100ml 용액에, 1.65M n-BuLi-n 헥산 용액 100ml (165mmol)를 병냉하에 적하했다. 적하한후, 같은 온도로 다시 20분간 교반한후, -78℃로 냉각했다. 냉각한 반응액에 참고예 16에서 제조한 락톤 VI-1(29.7g, 82.5mmol)의 건조 염화메틸렌 100ml 용액을 15분간 걸쳐 적하했다. 다시 10분간 교반한후, 크로톤산 벤질 30a(14.4g, 82.5mmol)의 건조 THF 35ml 용액을 10분에 걸쳐 적하했다. 적하한후 0℃까지 승온시키고, 병냉하에 2.5시간 교반한다. 반응액에 얼음과 2N 염산 50ml를 가하고, 아세트산에틸로 추출했다. 추출액을 물, 포화 식염수로 세정한후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고 감압농축하여 목적하는 화합물 31a의 조생성물을 유상물질로서 35g 수득한다. 이것을 정제없이 다음의 반응에 이용한다.

공정-2 (3-(벤질옥시)카보닐-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 32a)

질소분위기하에서 상기 수득한 화합물 31a의 조생성물 35g의 건조 염화메틸렌 400ml 용액에 BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (20.3ml, 165mmol)를 병냉하에 가하고, 실온으로 하면서 최종액체를 교반한다. 반응액에 트리메틸아민 23ml를 가하고 실온에서 10분간 교반한후, 물을 가해 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 1N 염산, 포화 식염수로 세정한후, 무수 황산마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 염화메틸렌-메탄올로 결정화하고, 목적하는 화합물 32a를 37.4g(87.3%) 수득한다.

용점 : 153~154℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 2.18(3H, s) 3.24(3H, s) 3.83(3H, s) 3.86(3H, s) 3.93(3H, s) 4.01(3H, s) 5.44(2H, s) 6.67~6.74(2H, m) 6.88(1H, d, J=8.2Hz) 7.32~7.50(5H, m) 7.62(1H, s) 12.25(1H, s) ppm.

공정-3 (1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시-3-나프토포산 : 33a)

수소분위기하에서 화합물 32a(36.9g, 71.1mmol)의 1,3-디옥산 300ml 용액에 10% 팔라듐-탄소 1.0g을 가하고, 실온에서 1시간 10분간 교반한다. 팔라듐-탄소를 여과하여 분리한 반응액을 감압농축시키고, 메탄올로 결정화하여 목적하는 화합물 33a를 29.6g(97.3%) 수득한다.

용점 : 185~187(분해)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 2.28(3H, s) 3.26(3H, s) 3.88(3H, s), 3.96(3H, s) 4.02(3H, s) 6.70~6.77(2H, m), 6.93(1H, d, J=9.0Hz), 7.65(1H, s), 12.29(1H, s) ppm.

공정-4 (1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 34a)

질소분위기하에서 화합물 33a(25.5g, 59.6mmol)의 건조 DMF 100mL 용액을 125℃ 에서 1시간 50분간 교반한다. 반응액에 물 200mL를 서서히 가하고, 석출한 결정을 여과하여 수집한다. 수득한 결정을 다시 THF-메탄올로 재결정하여 목적하는 화합물 34a를 20.5g(89.6%) 수득한다.

용점 : 201~202℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 2.02(3H, s) 3.29(3H, s) 3.84(3H, s) 3.86(3H, s) 3.95(3H, s) 3.99(3H, s) 5.56(1H, br. s) 6.68(1H, s) 6.72~6.78(2H, m) 6.91(1H, d, J=8.8Hz) 7.37(1H, s) ppm.

공정-5 (3-브로모-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 35a

질소분위기하에서 화합물 34a(8.00g, 20.8mmol)의 클로로 포름 80mL-THF 40mL 혼합용액에 -78℃에서 N-브로모숙신산아미드 3.71g(20.8mmol)을 가한다. 동온에서 35분간 교반한후, 실온으로 되돌리면서 다시 1시간 40분간 교반한다. 반응액에 티오황산 나트륨 수용액을 가하고, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압 농축시켜 목적하는 화합물 35a의 조 생성물을 유상물질로서 10.5g 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

공정-6 (3-브로모-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-메톡시메톡시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 36a)

상기 수득한 화합물 35a의 조생성물의 염화메틸렌 150mL 용액에 디이소프로필에틸아민 7.96mL(45.8mmol)과 클로로메틸메틸 에테르 3.20mL(41.6mmol)을 가하고, 최종 액체를 교반한다. 그 반응액에 메탄올 10mL를 가한후, 감압하에 염화메틸렌을 제거한다. 잔사를 아세트산에틸로 용해하고, 물, 포화식염수로 세정한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 중압 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카겔 200g : 아세트산에틸 : n-헥산=1,2)하여 목적하는 화합물 36a를 유상물질로서 10.3g(97.9%) 수득한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 2.18(3H, s) 3.27(3H, s) 3.79(3H, s) 3.84(6H, s) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 5.27(2H, s) 6.69~6.76(2H, m) 6.92(1H, d, J=8.6Hz) 7.44(1H, s) ppm.

[참고예 28]

3-브로모-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-메톡시메톡시-2-(트리플루오로메틸)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 36b의 합성

상기 참고예 27과 동일한 반응을 통해 화합물 36b를 수득한다. 화합물 36b와 그 합성중간체의 물성값을 하기에 나타낸다.

· 32b : 수율 80.9%(2 공정 통산)

용점 : 147~148℃(메탄올)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.20(3H, s) 3.82(3H, s) 3.86(3H, s) 3.94(3H, s) 4.03(3H, s) 5.39(2H, s) 6.81(1H, s) 6.85(2H, s) 7.35~7.49(5H, m) 7.61(1H, s) 10.54(1H, s) ppm.

· 33b : 수율 : 정량적

용점 : 154~156℃(분해)(THF-이소프로필에테르)

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.24(3H, s) 3.85(3H, s) 3.89(3H, s) 3.96(3H, s) 4.05(3H, s) 6.85(1H, br. s) 6.89(2H, s) 7.65(1H, s) 10.82(1H, s) ppm.

· 34 b : 수율 74.2%

용점 : 230~231℃(THF-메탄올)

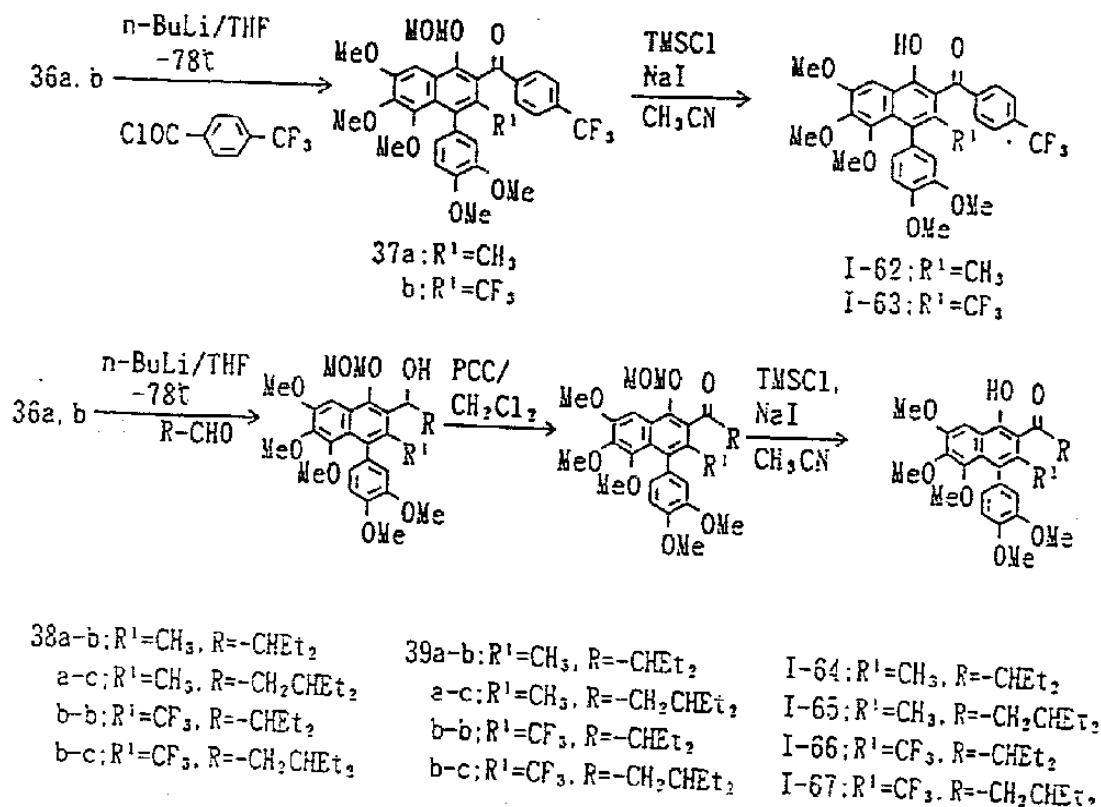
<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.28(3H, s) 3.84(3H, s) 3.85(3H, s) 3.95(3H, s) 4.03(3H, s) 6.07(12H, br. s) 6.79~6.91(3H, m) 7.07(1H, s) 7.43(1H, s) ppm.

· 36b : 수율 64.0%(2 공정통산) 유상물질

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.21(3H, s) 3.79(3H, s) 3.84(3H, s) 3.85(3H, s) 3.94(3H, s) 4.03(3H, s) 5.30(2H, s) 6.75~6.90(3H, m) 7.52(1H, s) ppm.

[실시에 62]

1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메틸-3-[4-(트리플루오로메틸벤조일)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : I-62의 합성



공정-1 (1-(3,4-디메톡시페닐)-4-메톡시메톡시-2-메틸-3-[(4-트리플루오로메틸)벤조일]-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 37a)

질소기류하에서 참고예 27로 제조한 화합물 36a(2.42g, 4.77mmol)의 건조 THF 50ml 용액에 1.66M n-BuLi-n-헥산 용액 3.74ml(6.21mmol)를 -78°C에서 적하한다. 적하한 후, 같은 온도로 다시 30분간 교반한 후, 4-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드 2.00g(9.54mmol)를 가한다. 다시 30분간 교반한 후, 실온으로 승온하면서 30분간 교반한다. 반응액에 포화염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 감압농축하여 목적하는 화합물 37a의 조생성물을 유상 물질로서 2.9g 수득한다. 이것을 정제없이 다음 반응에 이용한다.

공정-2 (I-62)

질소기류하에서 상기 화합물 37a의 조생성물과 요오드화나트륨 1.43g(9.53mmol)의 건조 아세트니트릴 40ml 용액에 염화트리메틸실란 1.20ml(9.53mmol)를 빙냉하에 가하고, 50분간 교반한다. 반응액에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 티오황산나트륨수용액, 포화식염수로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 컬럼크로마토그래피정제(메르카사, 로버컬럼, 사이즈 C; 아세톤 : n-헥산 = 1 : 2)하고, 다시 이소프로필에테르로 결정화하여 목적하는 화합물 I-62를 1.2g(46.3%, 2 공정통산) 수득한다.

본 실시예 화합물의 구조를 표 21에, 그리고 그 물성치를 하기 표 22에 도시한다.

[실시예 63]

1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)-3-[4-(트리플루오로메틸)벤조일]-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : I-63의 합성

실시예 62에서의 화합물 I-62의 합성시와 동일한 반응을 수행하고, 참고예 28에서 제조한 화합물 36b로부터 화합물 I-63을 수득한다.

본 실시예 화합물의 구조를 표 21에, 그리고 그 물성치를 이하의 표 22에 도시한다.

[실시예 64]

1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-에틸-1-옥소부틸)-4-하이드록시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : I-64의 합성

공정-1 (1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-에틸-1-하이드록시부틸)-4-메톡시메톡시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 38a-b)

질소기류하에서 참고예 27에서 합성한 화합물 36a(4.90g, 9.66mmol)의 건조 THF 200ml 용액에 -78°C에서 1.66M n-BuLi-n-헥산용액 7.57ml(12.6mmol)를 적하한다. 적하한 후, 같은 온도에서 다시 30분간 교반한 후, 2-(에틸)부틸알데하이드 2.37ml(19.3mmol)를 가한다. 다시 15분간 교반한 후, 실온으로 승온시키면서 1시간 40분간 교반한다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 중압 컬럼 크로마토그래피

정제(실리카겔 200g; 아세트산 에틸 : n-헥산=1 : 3~1.2)하여 목적하는 화합물 38a-b를 3.91g(76.5%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.73(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ) 0.99(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ) 1.03~1.20(2H, m) 1.50~1.97(3H, m) 2.14 & 2.15(total 3H, each s) 2.12~2.32(1H, m) 3.28(3H, s) 3.72(3H, s) 3.84(6H, s) 3.95(3H, s) 3.99(3H, s) 5.03~5.25(3H, m) 6.68~6.77(2H, m) 6.92(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) 7.18(1H, s) ppm.

공정-2 (1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-에틸-1-옥소부틸)-4-메톡시메톡시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 39a-b)

상기 화합물 38a-b(3.20g, 7.37mmol)의 염화메틸렌 100mL 용액에 피리딘 클로로크로메이트(PCC) 4.78g(22.1mmol)을 가하고, 실온에서 2시간 교반한다. 에테르 200mL를 가한 반응액을 셀라이트 여과한다. 감압 농축한 잔사를 중압컬럼크로마토그래피 정제(실리카겔 200g : 아세트산에틸 : n-헥산=1 : 3)하여 목적하는 화합물 39a-b를 유상물질로서 2.88g(90.0%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.96(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ) 0.97(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ) 1.48~1.95(4H, m) 1.90(3H, s) 2.83~2.92(1H, m) 3.29(3H, s) 3.64(3H, s) 3.85(3H, s) 3.86(3H, s) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 5.06(2H, s) 6.70~6.78(2H, m) 6.92(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) 7.46(1H, s) ppm.

공정-3 (1-64의 합성)

질소기류하에서 상기 화합물 39a-b(2.88g, 5.44mmol)와 요오드화나트륨 2.45g(16.3mmol)의 건조 아세토니트릴 60mL 용액에 염화트리메틸실란 2.06mL(16.4mmol)를 빙냉하에 가하고, 20분간 교반한다.

반응액에 물을 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 티오황산 나트륨수용액, 포화식염수로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조한다. 감압농축한 잔사를 컬럼크로마토그래피정제(메르크, 로버컬럼, 사이즈 C(2개); 아세트산에틸 : n-헥산=1:3)하고, 다시 n-헥산으로부터 결정화하여 목적하는 화합물 1-64를 1.30g(49.2%) 수득한다.

본 실시예 화합물의 구조를 표 21에, 그리고 그 물성치를 표 22에 도시한다.

[실시에 65 내지 67]

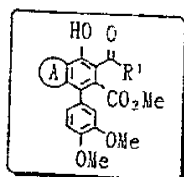
실시에 64와 동일한 반응을 수행하여 참고예 27 또는 28에서 합성한 화합물 36a 또는 36b로부터 이하의 실시예 화합물을 합성했다. 또한, 이들 화합물의 구조를 표 21에 정리하고, 그 물성치를 표 23에 도시한다.

실시에 65 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

실시에 66 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

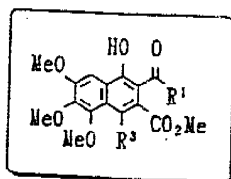
실시에 67 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-(트리플루오로메틸)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌

[표 10]



(합성법 A) R <sup>1</sup>	-Et	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> t <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Et <sub>2</sub>		
(B)	실시예 32	실시예 33		실시예 34	
(B)	실시예 35		실시예 36	실시예 37	
(B)	실시예 38		실시예 39		실시예 40
(C)	실시예 52		실시예 53		
(C)	실시예 54		실시예 55		
(C)	실시예 56		실시예 57		


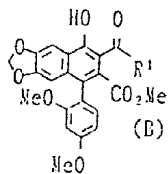
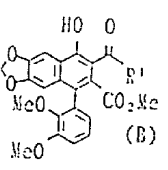
[표 11]



(합성법) R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	-Et	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Et <sub>2</sub>	
(C)			실시예 58	
(C)			실시예 59	
(C)			실시예 60	
(C)			실시예 61	
(B)		실시예 41	실시예 42	실시예 43



[표 12]

(합성법)	R <sup>1</sup>		
	-Et	-CH <sub>2</sub> CHEt <sub>2</sub>	
 (B)	실시예 44	실시예 45	실시예 46
 (B)	실시예 47	실시예 48	실시예 49

[표 13]

실시예번호	용점 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
32	169~170 염화메틸렌-에탄올	1.19(3H, t, J=7.2Hz), 2.81~2.91(2H, m), 3.52(3H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 6.06(2H, s), 6.72(1H, s), 6.79~6.92(3H, m), 7.81(1H, s), 14.36(1H, s)	1724, 1619, 1582, 1459, 1175, 1038, 1025
33	151~152 염화메틸렌-에탄올	0.84(3H, t, J=7.2Hz), 1.45~1.80(4H, m), 3.49(3H, s), 3.86(3H, s), 3.96(3H, s), 6.06(2H, s), 6.75~6.97(4H, m), 7.80(1H, s), 13.98(1H, s)	1725, 1618, 1583, 1515, 1459, 1039, 1027
34	201~202 염화메틸렌-에탄올	2.86(3H, s), 3.83(3H, s), 3.93(3H, s), 6.08(2H, s), 6.72~6.95(4H, m), 7.35~7.62(4H, m), 7.82(1H, s), 12.12(1H, s)	1732, 1714, 1618, 1590, 1516, 1459, 1039, 1027
35	158~159 에탄올	1.18(3H, t, J=7.2Hz), 2.79~2.90(2H, m), 3.52(3H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 4.32(4H, s), 6.79~6.95(4H, m), 7.95(1H, s), 14.57(1H, s)	1722, 1612, 1581, 1503, 1422, 1180
36	159~160 에탄올	0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.24~1.38(4H, m), 1.20~2.12(1H, m), 2.72(2H, d, J=7.2Hz), 3.51(3H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 4.33(4H, s), 6.86(1H, s), 6.82~6.93(3H, m), 7.95(1H, s), 14.37(1H, s)	1725, 1613, 1581, 1503, 1423, 1178, 1069, 1024
37	159~161 염화메틸렌-에탄올	2.86(3H, s), 3.83(3H, s), 3.93(3H, s), 4.35(4H, s), 6.72~6.93(3H, m), 6.99(1H, s), 7.35~7.61(4H, m), 7.96(1H, s), 12.43(1H, s)	1732, 1714, 1590, 1565, 1423, 1368, 1291, 1066

[표 14]

생시여번호	용점 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
38	120~121 원화 메틸렌-에탄올	1.19(3H, t, J=7.2Hz), 1.25(3H, d, J=1.6Hz), 1.27(3H, t, J=1.6Hz), 1.42(6H, d, J=6.0Hz), 2.80~2.91(2H, m), 3.53(3H, s), 3.85(3H, s), 3.96(3H, s), 4.28~4.40(1H, m), 4.66~4.78(1H, m), 6.75(1H, s), 6.82~6.98(3H, m), 7.85(1H, s), 14.49(1H, s)	1721, 1699, 1575, 1512, 1495, 1495, 1461, 1437, 1418, 1375, 1187
39	146~147 원화 메틸렌-에탄올	0.83(6H, t, J=7.4Hz), 1.25~1.45(16H, m), 2.00~2.13(1H, m), 2.73(2H, d, J=6.6Hz), 3.52(3H, s), 3.86(3H, s), 3.97(3H, s), 4.28~4.40(1H, m), 4.66~4.78(1H, m), 6.78(1H, s), 6.82~6.95(3H, m), 7.85(1H, s), 14.29(1H, s)	1722, 1608, 1575, 1512, 1495, 1461, 1437, 1417, 1374
40	137~138 이소프로필에테르-n-헥산)	1.29(6H, d, J=6Hz), 1.46(6H, d, J=6.0Hz), 2.77(3H, s), 3.83(3H, s), 3.94(3H, s), 4.31~4.43(1H, m), 4.70~4.82(1H, m), 6.76~6.95(4H, m), 7.64~7.76(4H, m), 7.88(1H, s), 12.60(1H, s)	1732, 1713, 1605, 1578, 1513, 1490, 1463, 1437, 1409, 1370, 1321, 1172, 1136

[표 15]

실시예번호	용점 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ(CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
4 1	127~128 융화 메틸렌-메틸올	1.16(3H, t, J=7.2Hz), 2.82~2.92(2H, m), 3.24(3H, s), 3.43(3H, s), 3.70(3H, s), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 4.02(3H, s), 6.42~6.51(2H, m), 6.98(1H, d, J=8.2Hz), 7.72(1H, s), 14.60(1H, s)	1721, 1608, 1579, 1507, 1459, 1435, 1412, 1121
4 2	133~134 메탄올	1.83(3H, t, J=7.4Hz), 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.00~1.35(4H, m), 1.98~2.10(1H, m), 2.73(1H, d, J=1.6Hz), 2.76(1H, d, J=1.0Hz), 3.24(3H, s), 3.43(3H, s), 3.71(3H, s), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 4.02(3H, s), 6.45~6.50(2H, m), 6.98(2H, d, J=4.2Hz), 7.71(1H, s), 14.40(1H, s)	1724, 1608, 1580, 1507, 1487, 1460, 1434, 1412, 1376, 1141, 1066
4 3	136~137 에틸- 산- 에틸- 산	2.79(3H, s), 3.24(3H, s), 3.74(3H, s), 3.81(3H, s), 3.91(3H, s), 4.05(3H, s), 6.36~6.49(2H, m), 6.84(1H, d, J=8.1Hz), 7.62~7.76(5H, m), 12.56(1H, s)	1734, 1710, 1608, 1591, 1508, 1486, 1460, 1321, 1134

[표 16]

검시예번호	용액 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
44	145~146 열화 메틸렌-메탄올	1.17(3H, t, J=7.0Hz), 2.80~2.91(2H, m), 3.50(3H, s), 3.69(3H, s), 3.88(3H, s), 6.03~6.05(2H, m), 6.50~6.57(2H, m), 6.62(1H, s), 6.93~7.02(1H, m), 7.79(1H, s), 14.33(1H, s)	1725, 1611, 1581, 1510, 1459, 1378, 1040
45	123~124 열화 메틸렌-메탄올	0.82(3H, t, J=7.4Hz), 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.40(4H, m), 1.97~2.09(1H, m), 2.72(2H, d, J=6.2Hz), 3.50(3H, s), 3.69(3H, s), 3.87(3H, s), 6.04(2H, d, J=0.4Hz), 6.53~6.57(2H, m), 6.64(1H, s), 7.01(1H, d, J=8.5Hz), 7.26(1H, s), 14.11(1H, s)	1726, 1611, 1581, 1510, 1459, 1379, 1173, 1040
46	119~120 열화 메틸렌-메탄올	2.78(3H, s), 3.68(3H, s), 3.85(3H, s), 6.03(2H, s), 6.50~6.55(2H, m), 6.79(1H, s), 6.96(1H, d, J=9.0Hz), 7.63~7.78(4H, m), 7.82(1H, s), 12.36(1H, s)	1732, 1611, 1586, 1510, 1459, 1406, 1367, 1321, 1133

[표 17]

실시예 번호	용점 (°C)	$^1\text{H-NMR}$ $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR $\nu_{\text{max}}$ (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
47	152~153 열화 메틸렌-에탄올	1.18(3H, t, J=7.4Hz), 2.79~2.90(2H, m), 3.53(3H, s), 3.63(3H, s), 3.94(3H, s), 6.04(2H, s), 6.65(1H, s), 6.69~6.72(1H, m), 6.93~7.14(2H, m), 7.80(1H, s), 14.20(1H, s)	1726, 1620, 1579, 1496, 1459, 1379, 1076, 1040
48	109~110 열화 메틸렌-에탄올	0.79(3H, t, J=7.4Hz), 0.83(3H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.18(4H, m), 1.95~2.08(1H, m), 3.53(3H, s), 3.63(3H, s), 3.94(3H, s), 6.03(2H, s), 6.67~6.72(2H, m), 6.98~7.10(2H, m), 7.79(1H, s), 13.92(1H, s)	1726, 1620, 1597, 1579, 1497, 1455, 1436, 1402, 1377, 1075, 1039
49	156~157 열화 메틸렌-에탄올	2.80(3H, s), 3.66(3H, s), 3.92(3H, s), 6.08(2H, s), 6.07~6.65(1H, m), 6.76(1H, s), 6.95~7.11(2H, m), 7.62~7.77(4H, m), 7.83(1H, s), 12.30(1H, s)	1730, 1621, 1597, 1578, 1498, 1459, 1367, 1320, 1074

[표 18]

실사예번호	용점(°C)	$^1\text{H-NMR}$ $\delta$ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR $\nu_{\text{max}}$ (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
5 2	145~146 액탄올	1.19(3H, t, J=7.0Hz), 2.69(3H, d, J=1.3Hz), 2.85(2H, q, J=7.0Hz), 3.58(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 6.90~6.94(3H, m), 6.98(1H, d, J=1.3Hz), 13.83(1H, s)	3350~2382, 1724, 1619
5 3	124~126 메탄올	0.83(6H, t, J=7.3Hz), 1.18~1.38(4H, m), 1.93~2.11(4H, m), 2.69(3H, d, J=1.2Hz), 2.72(2H, d, J=6.8Hz), 3.57(3H, s), 3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 6.91~6.93(3H, m), 6.98(1H, d, J=1.2Hz), 13.57(1H, s)	3420~2400, 1725, 1619

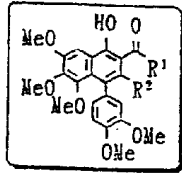
실험예번호	용점(°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ(CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) cm <sup>-1</sup>
54	180~182	1.22(3H, t, J=7.2Hz), 3.05(2H, q, J=7.2Hz), 3.58(3H, s), 3.86(3H, s), 3.94(3H, s), 4.05(3H, s), 5.33(1H, s), 5.80~6.99(3H, m), 9.59(1H, s)	3446, 1722, 1673
55	127~129	0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.31~1.49(4H, m), 1.92~2.14(1H, m), 2.97(2H, d, J=6.8Hz), 3.57(3H, s), 3.86(3H, s), 3.93(3H, s), 4.06(3H, s), 6.37(1H, s), 6.89~6.99(3H, m), 9.65(1H, s)	3440, 1725, 1672
56	115~117	1.21(3H, t, J=7.4Hz), 1.28(3H, t, J=7.4Hz), 2.86(2H, q, J=7.4Hz), 2.96(2H, q, J=7.4Hz), 3.57(3H, s), 3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 3.98(3H, s), 5.88~6.94(3H, m), 11.43(1H, s)	3410, 1722, 1621
57	유상물질	0.86(6H, t, J=7.4Hz), 1.23~1.43(7H, m), 1.94~2.13(1H, m), 2.80~2.93(4H, m), 3.57(3H, s), 3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 3.98(3H, s), 5.90~6.94(3H, m), 11.39(1H, s)	3404, 3260~2380, 1725, 1659, 1621


[표 20]

합시예번호	용점 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
58	110~112 에탄올	0.73~0.89(6H, m), 1.20~1.40(4H, m), 1.96~2.13 (1H, m), 2.70(2H, d, J=6.6Hz), 3.27(3H, s), 3.48(3H, s), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 6.93~7.22(3H, m), 7.73(1H, s), 14.31(1H, s)	2940, 2840, 1729, 1603, 1572, 1514, 1487, 1460, 1432, 1411, 1377, 1126, 1114, 1057
59	122~124 에탄올	0.89(6H, t, J=7.3Hz), 1.18~1.42(4H, m), 1.95~ 2.13(1H, m), 2.70(2H, d, J=6.6Hz), 3.27(3H, s), 3.48 (3H, s), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 7.13(1H, dd, J= 8.0Hz, 2.0Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.42(1H, d, J= 8.0Hz), 7.72(1H, s), 14.31(1H, s)	2960, 2940, 1730, 1605, 1572, 1489, 1460, 1433, 1412, 1380, 1144, 1126, 1105, 1061, 1030
60	139~141 에탄올	0.82(6H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.41(4H, m), 1.95~ 2.13(1H, m), 2.72(2H, d, J=6.6Hz), 3.29(3H, s), 3.48 (3H, s), 3.89(3H, s), 4.03(3H, s), 4.29(4H, s), 6.70~ 6.87(3H, m), 7.71(1H, s), 14.31(1H, s)	2960, 2935, 1728, 1605, 1582, 1503, 1488, 1460, 1432, 1410, 1375, 1300, 1280, 1131, 1069
61	121.5~123 에탄올	0.76~0.90(6H, m), 1.21~1.42(4H, m), 1.94~2.13 (1H, m), 2.71(2H, d, J=6.6Hz), 3.26(3H, s), 3.47(3H, s), 3.89(3H, s), 3.94(3H, s), 4.03(3H, s), 6.87~ 7.14(3H, m), 7.72(1H, s), 14.32(1H, s)	2965, 2940, 1730, 1619, 1605, 1576, 1514, 1450, 1402, 1435, 1412, 1377, 1261, 1137, 1122, 1108, 1061, 1031



[표 21]



(합성법) R <sup>2</sup> \ R <sup>1</sup>		-CH <sub>2</sub> Et <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Et <sub>2</sub>	 -CF <sub>3</sub>
-	-Me	실시예 64	실시예 65	실시예 62
-	-CF <sub>3</sub>	실시예 66	실시예 67	실시예 63

[표 22]

실시예 번호	용액(°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ(CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
3 2	139~140 이소프로필에테르	1.61(3H, s), 3.31(3H, s), 3.83(3H, s), 3.90(3H, s), 3.92(3H, s), 4.03(3H, s), 6.67(1H, d, J=8.2Hz), 1.81(z), 6.74(1H, dd, J=8.2Hz, 1.81z), 6.90(1H, d, J=8.2Hz), 7.65(1H, s), 7.72(2H, d, J=8.01z), 7.81 (2H, d, J=8.01z), 11.39(1H, s)	1606, 1581, 1512, 1485, 1463, 1426, 1364, 1324, 1170, 1135, 1070
6 3	215~217 메틸렌	3.33(3H, s), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 3.94(3H, s), 4.06(3H, s), 6.77~6.91(3H, m), 7.63(1H, s), 7.71 (2H, d, J=8.01z), 7.79(2H, d, J=8.01z), 10.08(1H, s)	1630, 1605, 1579, 1513, 1487, 1462, 1420, 1371, 1324, 1137, 1064, 1050
6 4	108~109 (n-헥산)	0.84(3H, t, J=7.41Hz), 0.88(3H, t, J=7.4Hz), 1.50~ 1.88(4H, m), 2.18(3H, s), 3.12~3.29(1H, m), 3.28 (3H, s), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 4.01 (3H, s), 6.69~6.81(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.21Hz), 7.60(1H, s), 12.00(1H, s)	2964, 1608, 1582, 1513, 1486, 1463, 1411, 1359, 1136, 1070, 1036

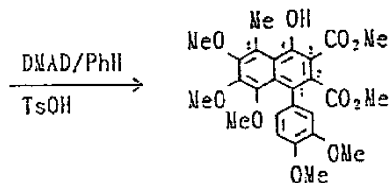
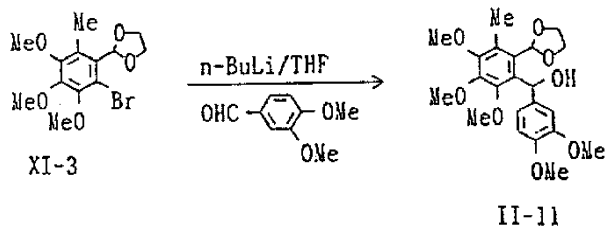
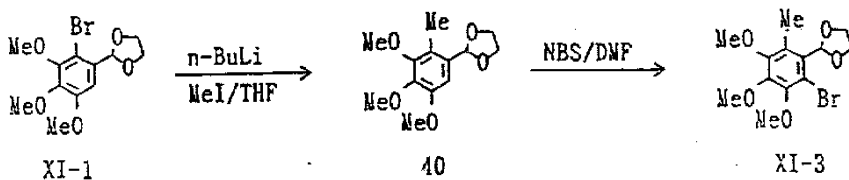
[표 23]

실시예번호	용점(°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ(CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>
6 5		0.84(3H, t, J=7.4Hz), 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.20~1.43(4H, m), 1.93~2.10(1H, m), 2.18(3H, s), 2.86(2H, d, J=6.8Hz), 3.28(3H, s), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 4.91(3H, s), 6.70~6.89(2H, m), 6.93(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, s), 12.57(1H, s)	3008, 2956, 2930, 1660, 1582, 1513, 1485, 1462, 1411, 1358, 1236, 1134, 1069
6 6	92~94 (n-헥산)	0.78(3H, t, J=7.4Hz), 0.85(3H, t, J=7.6Hz), 1.39~1.79(4H, m), 2.90~3.07(1H, m), 3.28(3H, s), 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 3.95(3H, s), 4.04(3H, s), 6.81(1H, s), 6.88(2H, s), 7.61(1H, s), 10.79(1H, s)	2962, 1640, 1606, 1578, 1514, 1488, 1462, 1413, 1371, 1359, 1128, 1056, 1026
6 7	93~94 (n-헥산)	0.78(3H, t, J=7.4Hz), 0.81(3H, t, J=7.4Hz), 1.17~1.35(4H, m), 1.76~1.90(1H, m), 2.80(2H, d, J=6.6Hz), 3.28(3H, s), 3.84(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(3H, s), 4.04(3H, s), 6.81(1H, s), 6.89(2H, s), 7.63(1H, s), 11.07(1H, s)	2960, 1635, 1604, 1589, 1512, 1488, 1462, 1411, 1371, 1158, 1124, 1056, 1025

다음으로, A환 5 위치에 치환기를 갖는 본 발명 화합물의 제조방법에 대하여 설명한다.

[참고예 29]

6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시카보닐-10-메틸-7,8,9-트리메톡시-4H-나프토[1,2-d][1,3]디옥신-4-온: IV-11의 합성



화합물(XV-11)

공정-1 (2-메틸-3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드 에틸렌디옥시아세탈 : 40)

질소기류하에서 참고예 3의 공정-1에서 제조한 화합물(XI-1)(20.0g, 62.7mmol)의 건조 THF 200ml 용액에 1.68M n-BuLi-n-헥산용액 44.7ml(75.2mmol, 1.2 당량)를 -78℃에서 적하한다. 적하한 후, 같은 온도에서 다시 1시간 교반한후, 요오드화메틸 10.7g(75.2ml, 1.2 당량)을 가하고, 다시 30분간 교반한다. 반응액을 -20℃로 승온시키고 1시간 동안 교반한 후, 포화염화암모늄 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압농축한 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카겔 200g; 아세트산 에틸 : n-헥산=1 : 5)하여 목적하는 화합물 40을 유상 물질로서 12.0g(75%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.25(3H, s) 3.83(3H, s) 3.86(6H, s) 4.00~4.20(4H, m) 5.89(1H, s) 6.92(1H, s) ppm.

공정-2 (2-브로모-6-메틸-3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드 에틸렌디옥시아세탈 : XI-3)

상기 아세탈 40(12.0g, 47.2mmol)의 건조 DMF 60ml 용액에 N-브로모숙신산 이미드(NBS) 10.1g(56.6mmol, 1.2 당량)를 가하고, 60℃에서 3시간 교반한다. 반응액에 빙수를 가하고 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압농축한 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카겔 300g; 아세트산 에틸 : n-헥산=1:5)하고, 다시 n-헥산으로 부터 결정화를 수행하여 목적하는 화합물 XI-3을 결정으로서 8.25g(52%) 수득한다.

융점 : 84~85℃

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.33(3H, s) 3.81(3H, s) 3.84(3H, s) 3.92(3H, s) 4.00~4.08(2H, m) 4.19~4.25(2H, m) 6.35(1H, s) ppm.

공정-3 (2,3-비스(메톡시카보닐)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-5-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : XV-11)

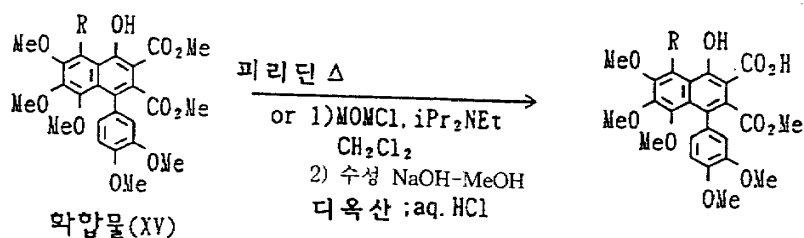
i) 질소기류하에서 상기 분화물 XI-3(21.2g, 63.5mmol)의 건조 THF 200ml 용액에 1.68M n-BuLi-n-헥산용액 41.6ml(69.8mmol, 1.1 당량)를 -78℃에서 적하한다. 적하한 후, 같은 온도에서 1시간 동안 교반한후, 3,4-디메톡시벤즈알데하이드 11.6g(69.8mmol, 1.1 당량)의 건조 THF 20ml 용액을 적하한다. 다시 1시간 교반한 후 포화염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산 에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한 후, 감압농축하여 목적하는 아세탈 알콜 II-11의 조생성물을 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

ii) 상기 수득한 화합물 II-11의 건조 벤젠 200ml 용액에 아세틸렌 디카복실산디메틸(DMAD) 1.08g(76.3mmol, 1.2 당량)와 p-톨루엔 설폰산 15mg을 가하고, 2시간동안 가열환류한다. 감압농축한 반응액 잔사를 이소프로필 에테르로 부터 결정화하고, 다시 메탄올로 부터 재결정하여 목적하는 에스테르 XV-11을 23.1g(73%) 수득한다.

융점 : 132~133℃

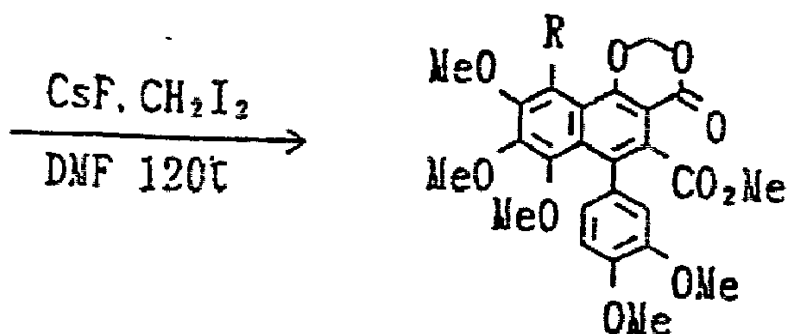
$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.87(3H, s) 3.20(3H, s) 3.46(3H, s) 3.84(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(6H, s) 3.92(3H,

s) 6.78~6.85(3H, m) 13.03(1H, s) ppm, IR: v (nujol) 1736, 1654, 1574, 1028, 1013, 989 $\text{cm}^{-1}$ .



XV-11: R=Me  
 XV-12: R=OMe  
 XV-14: R=CH<sub>2</sub>OMe  
 XV-13: R=CH<sub>2</sub>OH  
 XV-16: R=CH<sub>2</sub>OTHP

XVI-11: R=Me  
 XVI-12: R=OMe  
 XVI-14: R=CH<sub>2</sub>OMe  
 XVI-16: R=CH<sub>2</sub>OTHP



### 화합물 (IV)

IV-11: R=Me  
 IV-12: R=OMe  
 IV-14: R=CH<sub>2</sub>OMe  
 IV-16: R=CH<sub>2</sub>OTHP

공정-4 (1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-(메톡시카보닐)-5-메틸-6,7,8-트리메톡시-3-나프토에산: XVI-11)

i) 상기 에스테르 XV-11(6.53g, 13.1mmol)의 건조염화메틸렌 65mL 용액에 디이소프로필에틸아민 5.56g(43.1mmol, 3.3 당량)와 클로로메틸메틸에테르 3.16g(39.2mmol, 3.0 당량)을 가하고, 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응액에 빙수와 1N 염산을 가하고, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고 무수황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 농축하여 목적하는 MOM 에테르를 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

ii) 상기 수득한 MOM 에테르의 조생성물의 디옥산 30mL에 용해하고, 수산화칼륨 6.58g(11.7mmol, 9 당량), 물 19.7mL, 메탄올 25mL를 가하고, 실온에서 40시간 동안 교반한다. 반응액에 농염산 16mL를 가하여 실온에서 1.5 시간 교반한 후, 감압농축한다. 반응액 잔사에 물을 가하고, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압농축한 잔사를 이소프로필에테르에서 결정화하여 목적하는 나프토에산 XVI-11을 6.06g(65%) 수득한다.

용점 : 176~178°C (분해)

<sup>1</sup>H-NMR :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.86(3H, s) 3.20(3H, s) 3.47(3H, s) 3.84(3H, s) 3.86(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 6.80~6.85(3H, m) 12.91(1H, s) ppm.

공정-5 (IV-11의 합성)

질소기류하에서 화합물 XVI-11(16.0g, 32.9mmol)의 건조 DMF 128mL 용액에 불화 세슘 15.0g(98.7mmol, 3.0 당량) 및 요오도화메틸렌 13.2g(49.3mmol, 1.5 당량)를 가하고, 120°C에서 3시간 동안 교반한다. 반응액에 빙수를 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 티오황산나트륨 수용액, 포화식염수로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압농축한 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제(실리

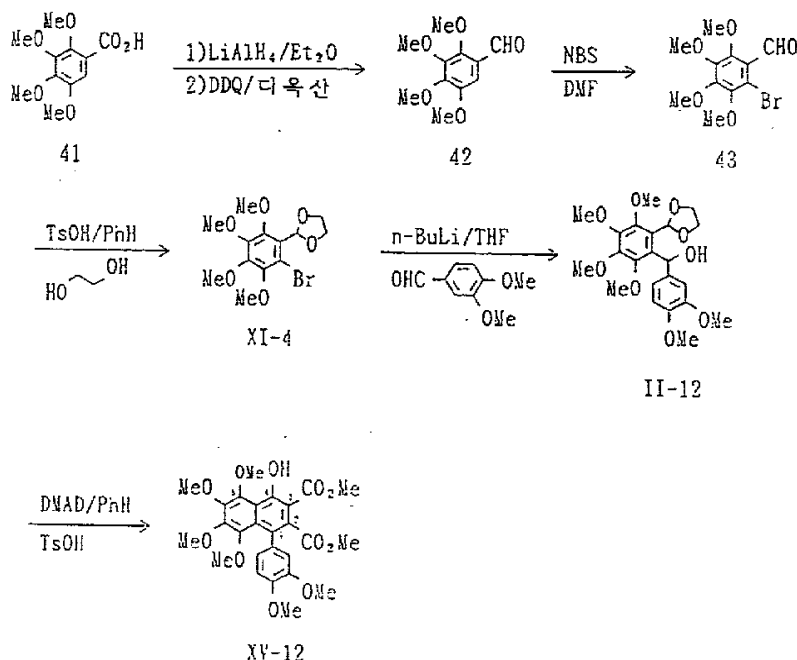
카겔 220g; 아세트산에틸 : n-헥산=1 : 2)하고, 다시 아세트산 에틸-이소프로필에테르에서 결정화를 수행하여 목적하는 락톤(IV-11)을 결정으로 하여 7.50(46%) 수득한다.

용점 : 125~126℃

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.76(3H, s) 3.22(3H, s) 3.57(3H, s) 3.84(3H, s) 3.88(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 5.78(1H, d ABtype,  $J=7.2\text{Hz}$ ) 5.80(1H, d ABtype,  $J=7.2\text{Hz}$ ) 6.77~6.87(3H, m) ppm.

[참고예 30]

6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시카보닐-7,8,9,10-테트라메톡시-4H-나프토[1,2-d][1,3]디옥신-4-온: IV-12의 합성



공정-1 (2,3,4,5-테트라메톡시벤즈알데하이드; 42)

질소기류하에서 수소화 알루미늄리튬 2.12g(55.8mmol)의 건조 THF 90ml 현탁액에 카복실산 41(A. I. Meyers, Joseph R. Flisak and R. Alan Aitken, J. Am. Chem. Soc. 109 5446(1987)) 9.00g(37.2mmol)의 건조 THF 45ml 용액을 빙냉하에서 적하한다. 적하한 후, 60℃에서 45분간 교반한 후 빙냉하고 물 2ml, 10% 수산화나트륨 수용액 2ml, 물 6ml를 차례로 가하고, 실온으로 되돌리면서 1시간 동안 교반한다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압농축한 잔사를 건조 디옥산 45ml에 용해하고, DDQ 10.1(44.6mmol, 1.2 당량)을 가하고, 최종액체를 교반한다.

반응액을 여과한 후, 여과물을 n-헥산으로 세척한다. 여과액과 세정액을 혼합하여 감압농축한 잔사를 에테르에 용해하고, 1N 수산화나트륨수용액, 물, 포화식염수로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카겔 160g; 아세트산에틸: n-헥산 = 1 : 5) 하여 목적하는 알데하이드 42를 유상물질로서 6.54g(78%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.88(3H, s) 3.94(3H, s) 3.98(3H, s) 4.00(3H, s) 7.11(1H, s) 10.30(1H, s) ppm.

공정-2 (2-브로모-3,4,5,6-테트라메톡시벤즈알데하이드; 43)

화합물 XI-3(참고예 29의 공정-2)의 합성시와 동일하게 반응을 수행하여, 알데하이드 42로 부터 브롬화물 43을 유상물질로서 수율 86%로 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.86(3H, s) 3.92(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 10.28(1H, s) ppm.

공정-3 (2-브로모-3,4,5,6-테트라메톡시벤즈알데하이드에틸렌디옥시아세탈 : XI-4)

상기 브롬화물 43(2.00g, 6.56mmol)의 벤젠 10ml 용액에 에틸렌 글리콜 813mg(13.1mmol, 2.0 당량)와 p-톨루엔설폰산 25mg(0.13mmol)을 가하고, 분자체 4A를 채워넣은 딘·스타크관으로 탈수하면서 30분간 가열 환류한다. 반응액에 포화탄산수소나트륨 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하여 목적하는 아세탈 XI-4의 조생성물을 유상물질로서 2.26g 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.83(3H, s), 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 3.94(3H, s), 4.00~4.08(2H, m), 4.26~4.30(2H, m), 6.34(1H, s) ppm.

공정-4 (2,3-비스(메톡시카보닐)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-5,6,7,8-테트라메톡시나프탈렌; XV-12)

화합물 XV-11(참고예 29의 공정-3)의 합성시와 동일하게 반응을 수행하여 상기 브롬화물 XI-4(9.85g)로부터 에스테르 XV-12를 결정으로서 9.60g(66%) 수득한다.

용점 : 115~116℃(아세트산 에틸-이소프로필에테르)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.19(3H, s) 3.46(3H, s) 3.83(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.02(6H, s) 6.78~6.83(3H, m) 12.31(1H, s) ppm.

IR :  $\nu$  (뉴줄) 3226, 1731, 1596, 1235, 1205, 1168, 1096, 1064, 1026 $\text{cm}^{-1}$

공정-5 (1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-(메톡시카보닐)-5,6,7,8-테트라메톡시-3-나프토에산; XVI-12)

화합물 XVI-11(참고예 29의 공정-4)의 합성시와 동일하게 반응을 수행하여, 에스테르 XV-12(6.83g)로부터 나프토에산 XVI-12를 결정으로서 6.24g(94%) 수득한다.

용점 : 133~135℃(메탄올)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.21(3H, s) 3.53(3H, s) 3.83(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(3H, s) 4.04(3H, s) 4.17(3H, s) 6.80~6.83(3H, m) 12.45(1H, s) ppm.

공정-6 (IV-12의 합성)

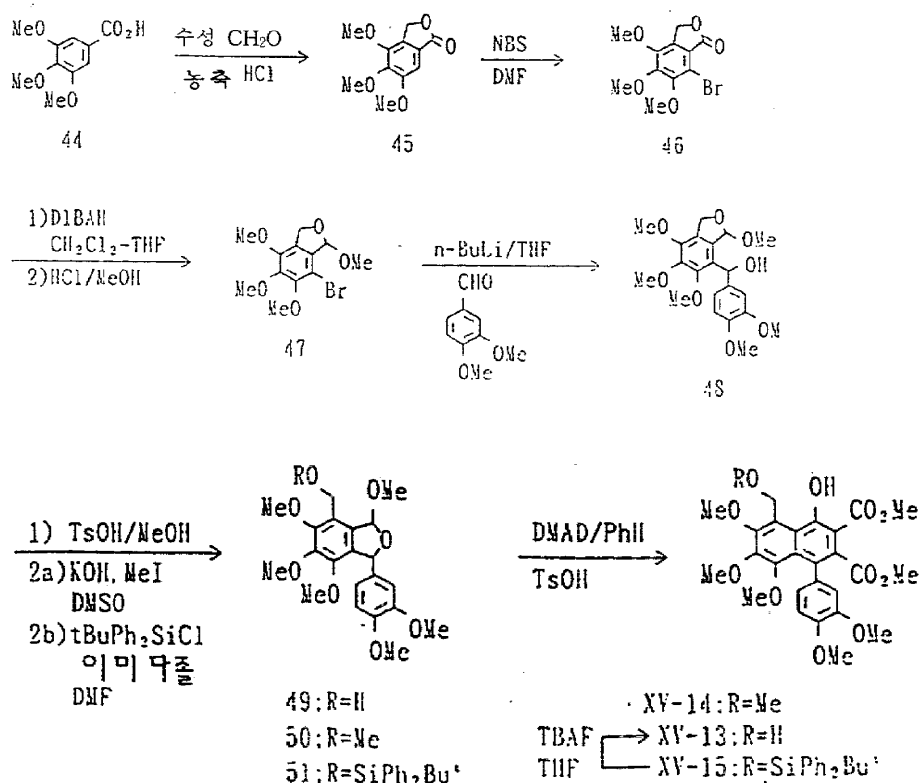
화합물(IV-11)(참고예 29의 공정 5)의 합성시와 동일하게 반응을 수행하여, 나프토에산 XVI-12(9.36g)로부터 락톤(IV-12)을 결정으로서 4.84g(51%) 수득한다.

용점 : 175~176℃(염화메틸렌-이소프로필에테르)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.21(3H, s) 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.93(3H, s) 3.94(3H, s) 3.96(3H, s) 4.04(3H, s) 5.83(1H, d ABtype,  $J=7.2\text{Hz}$ ) 5.85(1H, d ABtype,  $J=7.2\text{Hz}$ ) 6.78~6.88(3H, m) ppm.

[참고예 31]

6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시카보닐-10-메톡시메틸-7,8,9-트리메톡시-4H-나프토[1,2-d][1,3] 디옥신-4-온; IV-14의 합성



공정-1 (4,5,6-트리메톡시프탈라이드; 45)

일본 특허공개공보 제 87-000080호에 따른 방법으로 카복실산 44(60.0g)로부터 프탈라이드 45를 결정으로서 36.4g(57%) 수득한다.

용점 : 136~138℃

공정-2 (7-브로모-4,5,6-트리메톡시프탈라이드; 46)

참고예 29의 공정-2와 동일한 반응을 수행하여 화합물 45(21.6g)로부터 브롬화물 46를 결정으로서

28.2g(91%) 수득한다.

용점 : 106~108℃

공정-3 (7-브로모-1,3-디하이드로-1,4,5,6-테트라메톡시 이소벤조푸란; 47)

(i) 질소분위기하에서 상기 브롬화물 46(28.2g, 93.0mmol)의 건조 염화메틸렌 232ml 용액에, -78℃에서 1.5M 디이소부틸알루미늄 하이드라이드-톨루엔용액 68ml(102mmol, 1.1 당량)를 30분간 적하하고, 다시 같은 온도에서 1시간동안 교반한다. 반응액에 포화염화암모늄 수용액을 가한 후, 아세트산 수용액속에서 염화메틸렌으로 추출한다. 추출액을 물, 포화탄산수소나트륨 수용액, 포화식염수로 세척하고, 무수황산마그네슘으로 건조한 후, 감압농축하여 목적하는 헤미아세탈의 조생성물을 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

ii) 상기 수득한 헤미아세탈 조생성물의 메탄올 30ml 용액을 빙냉하에서 0.37M 염산메탄올 용액 100ml에서 서서히 가하고, 실온에서 30분간 교반한다. 반응액에 포화탄산수소나트륨 수용액을 가한 후, 에테르로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한 후, 감압농축하여 목적하는 아세탈 47의 조생성물을 28.6g(97% 화합물 46으로부터 2 공정 통산) 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCl<sub>3</sub>) 3.52(3H, s) 3.89(3H, s) 3.90(3H, s) 3.90(3H, s) 5.09(1H, d ABtype, J=12.8Hz) 5.28(1H, dd ABXtype, J=12.8 and 2.0Hz) 6.01(1H, d ABtype) ppm.

공정-4 (2,3-비스(메톡시카보닐-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-5-메톡시메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌; XV-14)

i) 참고예 29의 공정-3(i)과 동일한 반응을 수행하고, 상기의 디하이드로이소벤조푸란 47(5.09, 16.0mmol)로 부터 알콜 48을 유상물질로서 수득했다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

ii) 알콜 48의 조생성물의 메탄올 50ml 용액에 p-톨루엔 설폰산 25mg을 가하고, 실온에서 45분간 교반한다. 반응액에 포화탄산수소나트륨 수용액을 가한 후, 에테르로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고 무수황산마그네슘으로 건조한 후, 감압농축하여 알콜 49를 유상물질로서 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

iii) 상기 수득한 알콜 49의 조생성물 DMSO 30ml 용액에, 수소화칼륨 3.70g(65.7mmol, 4.1 당량)를 가하고, 실온에서 5분간 교반한 후, 요오드화메틸 4.68g(33.0mmol, 2.1 당량)를 가하고, 다시 실온에서 30분간 교반한다. 반응액에 빙수를 가하여 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축하여 목적하는 에테르 50을 유상물질로서 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

iv) 상기 수득한 에테르 50의 조생성물의 벤젠 50ml 용액에 아세틸렌디카복실산디메틸(DMAD) 2.81g(19.8mmol, 1.2 당량)과 p-톨루엔설폰산 20mg을 가하고, 1시간동안 가열 환류한다. 반응액을 포화탄산수소나트륨수용액, 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산마그네슘으로 건조한 후, 감압 농축한다. 잔사를 메탄올로 세척하고, 다시 메탄올로 부터 재결정하여 목적하는 에스테르 XV-14를 3.82g(통산수율 44%) 수득한다.

용점 : 142~144℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ(CDCl<sub>3</sub>) 3.21(3H, s) 3.46(3H, s) 3.53(3H, s) 3.84(3H, s) 3.88(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 3.96(3H, s) 5.17(2H, s) 6.73-6.86(3H, m) 13.04(1H, s) ppm.

IR : ν(뉴졸) 3270~2380, 1729, 1662cm<sup>-1</sup>.

공정-5 (1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5-메톡시메틸-6,7,8-트리메톡시-3-나프토에산 : XVI-14)

상기 에스테르 XV-14(7.80g, 14.7mmol)의 피리딘 40ml 용액을 4 시간동안 가열 환류한다. 반응액에 빙수와 1N 염산을 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 이소프로필에테르로 결정화하고, 다시 염화메틸렌-이소프로필에테르로 재결정하여 목적하는 나프토에산 XVI-14를 5.80g(76%) 수득한다.

용점 : 147℃(분해)

공정-6 (IV-14의 합성)

참고예 29의 공정-5와 동일한 반응을 수행하여, 나프토에산 XVI-14(5.80g)로 부터 락톤(IV-14)를 결정으로 3.58g(60%) 수득한다.

용점 : 120~123℃

[참고예 32]

6-(3,4-디메톡시페닐)-5-메톡시카보닐-10[(테트라하이드로피라닐)옥시]메틸-7,8,9-트리메톡시-4H-나프토[1,2-d][1,3]디옥신-4-온: IV-16의 합성

공정-1 (2,3-비스(메톡시카보닐)-5-(t-부틸디페닐실록시)메틸-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : XV-15)

i) 화합물 XV-14(참고예 31의 공정 -4)의 합성시와 동일하게 반응을 수행하여, 디하이드로이소벤조푸란 47(15.4g, 48.5mmol)로 부터 알콜 49를 유상물질로서 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.



다.

ii) 상기 수득한 알콜 49의 조생성물의 DMF 80ml 용액에 이미다졸 8.26g(121mmol, 2.5 당량) t-부틸클로로디페닐실란 16.0g (58.2mmol, 1.2 당량)을 가품 실온에서 20분간 교반한다. 반응액에 방수를 가하여 에테르로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축하여 목적하는 실릴에테르 51을 유상물로서 수득한다. 이것은 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

iii) 화합물 XV-14(참고예 31의 공정-4)의 합성시와 동일하게 반응을 수행하여, 상기 수득한 실릴에테르 51의 조생성물로부터 목적하는 에스테르 XV-15를 11.8g(통산 수율 32%) 수득한다.

용점 : 155~156℃(메탄올)

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.05(9H, s) 3.23(3H, s) 3.47(3H, s) 3.76(3H, s) 3.84(3H, s) 3.85(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 5.47(2H, s) 6.77~6.87(3H, m) 7.31~7.52(3H, m) 7.71~7.79(3H, m) 12.72(1H, s) ppm.

공정-2 (2,3-비스(메톡시카보닐)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-5-하이드록시메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : XV-13)

상기 실릴에테르 XV-15(1.80g, 2.35mmol)의 THF 15ml 용액에, 1M 불화 테트라부틸암모늄플루오로- THF 용액 2.81ml(2.81mmol, 1.2 당량)를 가하고, 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응액에 방수를 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피 정제(실리카겔 40g; 메탄올: 염화메틸렌=1:24) 하고, 다시 메탄올로부터 결정화를 수행하여 목적하는 알콜 XV-13을 결정으로서 1.12g(93%) 수득한다.

용점 : 157~158.5℃

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.23(3H, s) 3.47(3H, s) 3.84(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.94(6H, s) 3.98(3H, s) 5.23(2H, s) 6.74~6.86(3H, m) 13.63(1H, s) ppm.

IR :  $\nu$  (뉴졸) 3270~2370, 1730, 1660cm<sup>-1</sup>.

공정-3 (2,3-비스(메톡시카보닐)-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-5-[(테트라하이드로피라닐)옥시]메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : XV-16)

상기 에스테르 XV-13(9.40, 18.2mmol)의 건조염화메틸렌 50ml 용액에 디하이드로피란 4.59g(54.6mmol, 3.0 당량)과 p-톨루엔설폰산 피리딘염 91mg(0.36mmol, 0.02 당량)을 가하고 4 시간동안 가열 환류한다. 반응액을 포화탄산수소나트륨 수용액, 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 90% 수함유 메탄올로부터 결정화하여 THP 에테르 XV-16을 9.70g(89%) 수득한다.

용점 : 131~133℃

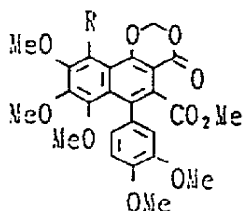
공정-4 ((IV-16의 합성)

i) 화합물 XVI-14(참고예 31의 공정-5)의 합성시와 동일하게 반응을 수행하여, 상기 에스테르 XV-16(9.70g, 16.1mmol)로부터 나프토포산 XVI-16을 포상 물질로서 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

ii) 상기 수득한 나프토포산 XVI-16의 조생성물을 이용하고, 화합물(IV-11)(참고예 29의 공정-5)의 합성시와 동일하게 반응을 수행하여, 락톤(IV-16)을 결정으로서 5.27g(통산 수율 55%) 수득한다.

용점 : 157~159℃

$^1\text{H-NMR}$  :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.47~1.82(6H, s) 3.25(3H, s) 3.42~3.72(2H, m), 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.91(3H, s) 3.93(3H, s) 3.98(3H, s) 4.73~4.86(1H, m) 5.05(1H, d ABtype, J=10.2Hz) 4.44(1H, dd ABXtype, J=10.2 and 2.4Hz) 5.76~5.87(2H, m) 6.76~6.92(3H, m) ppm.

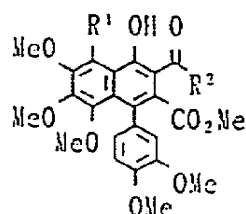
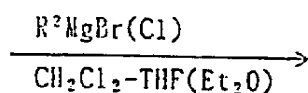


IV-11: R=Me

IV-12: R=OMe

IV-14: R=CH<sub>2</sub>OMe

IV-16: R=CH<sub>2</sub>OTHP



화합물 I

R<sup>2</sup>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Et

I-68: R<sup>1</sup>=Me

I-69: R<sup>1</sup>=OMe

I-70: R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>OMe

AcOH  
수성 THF  $\rightarrow$  I-71: R<sup>1</sup>=CH<sub>2</sub>OH

[실시에 68 내지 79]

실시에 68 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

화합물(IV-11) (참고예 29)을 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 1의 B방법 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

실시에 69 : 1-(3,4-디하이드록시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5,6,7,8-테트라메톡시나프탈렌의 합성

화합물(IV-12) (참고예 30)을 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 1의 B방법 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

실시에 70 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5-메톡시메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

화합물(IV-14) (참고예 31)을 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 1의 B방법 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

실시에 71 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(3-에틸-1-옥소펜틸)-4-하이드록시-5-하이드록시메틸-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

화합물(IV-16) (참고예 32)을 사용하고, 실시에 1의 B방법 처방에 따라 반응을 수행하고, 수득된 케톤체를 아세트산: THF : 물(4:2:1)로 탈 THP 화하여 표제 화합물을 수득한다.

실시에 72 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥소프로필)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5-메틸-6,7,8-테트라메톡시나프탈렌의 합성

에틸마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 68의 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

실시에 73 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥소프로필)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5,6,7,8-테트라메톡시나프탈렌의 합성

에틸마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 69의 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

실시에 74 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥소프로필)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5-메톡시메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

에틸마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤 실시에 70의 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

실시에 75 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥소프로필)-4-하이드록시-5-하이드록시메틸-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

에틸마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 71의 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

실시에 76 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메틸-1-옥소프로필)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

이소프로필마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 68의 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

실시에 77 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(2-메틸-1-옥소프로필)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5,6,7,8-테트라메톡시나프탈렌의 합성

이소프로필마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 69의 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

실시에 78 : 3-벤조일-1-(3,4-디메톡시페닐)-4-하이드록시-2-메톡시카보닐-5-메틸-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

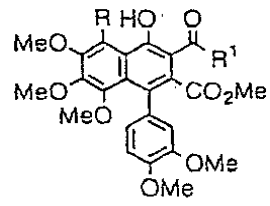
페닐마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 68의 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.


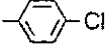
실시에 79 : 1-(3,4-디메톡시페닐)-3-(4-클로로벤조일)-4-하이드록시-5-하이드록시메틸-2-메톡시카보닐-6,7,8-트리메톡시나프탈렌의 합성

4-클로로페닐마그네슘 브로마이드를 사용하는 것을 제외하곤, 실시에 71의 처방에 따라 반응을 수행하고, 표제 화합물을 수득한다.

상기 각 화합물의 구조를 하기 표 24에, 그 물성치를 표 25 및 표 26에 나타낸다.

[표 24]



R \ R <sup>1</sup>	-Et	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHEt <sub>2</sub>		
-Me	실시에 번호 72	실시에 번호 76	실시에 번호 68	실시에 번호 78	
-OMe	실시에 번호 73	실시에 번호 77	실시에 번호 69		
-CH <sub>2</sub> OMe	실시에 번호 74		실시에 번호 70		
CH <sub>2</sub> OH	실시에 번호 75		실시에 번호 71		실시에 번호 79

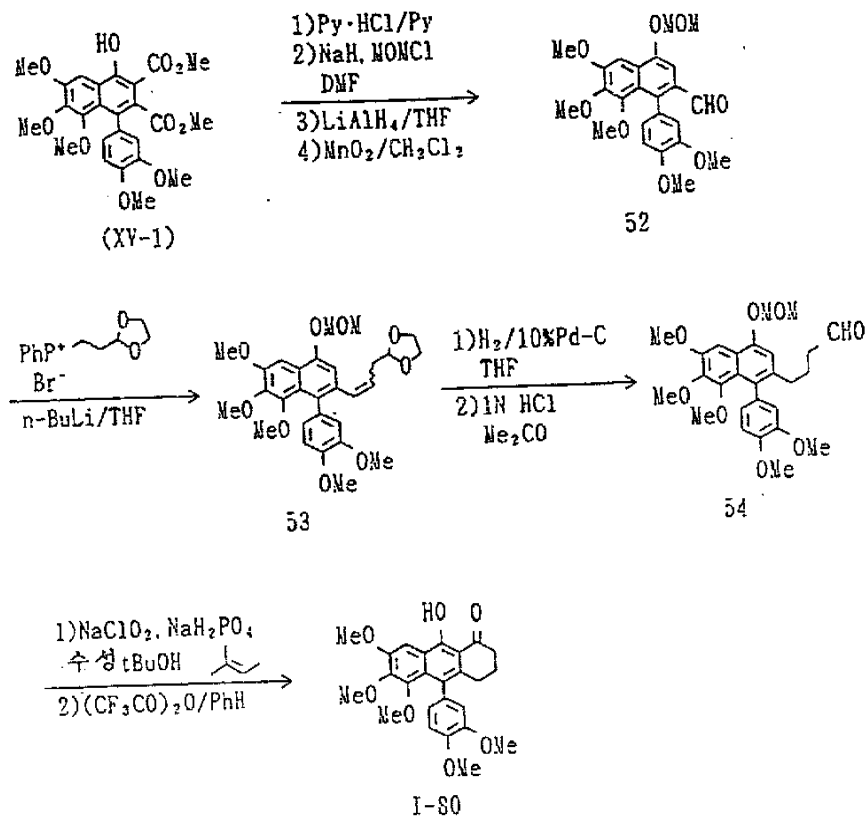
[표 25]

실사예번호	용점(°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ(CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup>
68	무상물 질	0.82(6H, t, J=7Hz) 1.25~1.40(4H, m) 1.98~2.10 (1H, m) 2.70(2H, d, J=6Hz) 2.86(3H, s) 3.17(3H, s) 3.43(3H, s) 3.86(6H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75~6.85(3H, m) 15.19(1H, s)	(CHCl <sub>3</sub> ) 1725, 1635, 1255, 1237, 1219, 1082, 1009
69	103~104 이소프로필에테르 -n-역산)	0.89(6H, t, J=7Hz) 1.32~1.47(4H, m) 1.94~2.08 (1H, m) 3.05(2H, d, J=6Hz) 3.19(3H, s) 3.43(3H, s) 3.82(3H, s) 3.91(3H, s) 3.92(3H, s) 4.02(3H, s) 4.13(3H, s) 6.78~6.81(3H, m) 10.90(1H, s)	(뉴클) 3234, 1714, 1697, 1595, 1295, 1237, 1075, 1054, 1028
70	130~132	0.87(6H, t, J=7.8Hz) 1.28~1.46(4H, m) 2.92(2H, d AB type, J=6.6Hz) 3.23(3H, s) 3.43(3H, s) 3.57 (3H, s) 3.84(3H, s) 3.87(3H, s) 3.91(6H, s) 3.96 (3H, s) 5.07(2H, s) 6.73~6.86(3H, m) 11.93(1H, s)	(뉴클) 3360~2380, 1725
71	107~109 메탄올	0.83(6H, dt, J=7.3Hz, 2.0Hz) 1.22~1.41(4H, m) 1.96~2.13(1H, m) 2.75(2H, d, J=6.4Hz) 3.21(3H, s) 3.44(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 3.97(6H, s) 5.21(2H, s) 6.72~6.88(3H, m) 15.74 (1H, s)	(뉴클) 3558, 1727, 1516
72	117~118 이소프로필에테르-n- 역산)	1.17(3H, t, J=7Hz) 2.77~2.81(2H, m) 2.86(3H, s) 3.18(3H, s) 3.43(3H, s) 3.85(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75~6.85(3H, m) 15.37 (1H, s)	(뉴클) 1729, 1614, 1564, 1154, 1134, 1111, 1045, 1026, 1009

[표 26]

실시예번호	용액 (°C)	<sup>1</sup> H-NMR δ (CDCl <sub>3</sub> ) ppm	IR ν <sub>max</sub> (neqol)cm <sup>-1</sup>
73	114~115 일파 메틸렌- 이소프로필에테르	1.21(3H, t, J=7Hz) 3.34-3.17(2H, m) 3.19(3H, s) 3.44(3H, s) 3.83(3H, s) 3.91(3H, s) 3.93(3H, s) 4.02(3H, s) 4.13(3H, s) 6.81-6.82(3H, m) 10.90 (1H, s)	3240, 1742, 1700, 1335, 1211, 1137, 1115, 1088, 1037, 1046
74	134.5~136.5	1.19(3H, t, J=7.2Hz) 2.93-3.07(2H, m) 3.24(3H, s) 3.43(3H, s) 3.57(3H, s) 3.83(3H, s) 3.87(3H, s) 3.91(6H, s) 3.95(3H, s) 5.06(2H, s) 5.73-5.86 (3H, m) 11.80(1H, s)	3350~2300, 1719
75	144~146	1.18(3H, t, J=7.1Hz) 2.89(2H, q, J=7.1Hz) 3.24 (3H, s) 3.45(3H, s) 3.86(3H, s) 3.90(3H, s) 3.92 (3H, s) 3.97(6H, s) 5.21(2H, s) 6.71-6.87(3H, m) 15.88(1H, s)	3550, 1725, 1518
76	105~106 일파 메틸렌-α-핵산	1.12(3H, t, J=7Hz) 1.15(3H, t, J=7Hz) 2.86(3H, s) 3.06-3.22(1H, m) 3.17(3H, s) 3.42(3H, s) 3.86 (6H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75-6.87(3H, m) 14.56(1H, s)	1716, 1613, 1569, 1239, 1137, 1046, 1028, 1009
77	171~172 일파 메틸렌- 이소프로필에테르	1.22(6H, t, J=7Hz) 3.20(3H, s) 3.42(3H, s) 3.56- 3.70(1H, m) 3.83(3H, s) 3.91(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 4.13(3H, s) 6.75-6.85(3H, m) 10.76 (1H, s)	3276, 1743, 1677, 1592, 1236, 1209, 1072, 1048, 1022
78	140~141 일파 산에틸- 이소프로필에테르	2.70(3H, s) 2.90(3H, s) 3.17(3H, s) 3.32(3H, s) 3.873(3H, s) 3.89(3H, s) 3.92(3H, s) 6.75-6.85 (3H, m) 7.30-7.70(5H, s) 13.41(1H, s)	1705, 1604, 1572, 1219, 1039, 1030, 1013
79	158~160 아세트산에틸- 이소프로필에테르	2.87(3H, s) 3.22(3H, s) 3.83(3H, s) 3.83(3H, s), 3.81(3H, s) 3.93(3H, s) 5.25(2H, s) 6.72~6.82 (3H, s), 7.33(2H, s, J=8.0Hz), 7.63(2H, d, J=8.3Hz), 13.19(1H, s)	3565, 3466~2400, 1735, 1715, 1665

또한, 본 발명 화합물의 다른 합성방법에 대하여 하기에 설명한다.



#### [실시예 80]

3,4-디하이드로-10(3,4-디메톡시페닐)-9-하이드록시-5,6,7-트리메톡시-1(2H)-안트라세논 : I-80의 합성

공정-1 (1-(3,4-디메톡시페닐)-2-포르말-4-(메톡시메톡시)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 52)

i) 질소기류하에서 일본 특허공개공보 제 89-250316 호에 기재된 방법에 의해 수득되는 화합물(XV-1) 6.00g(12.3mmol)의 건조 피리딘 60ml 용액에 피리딘염산염 2.86g(24.7mmol)을 가하고, 4.5시간 동안 가열 환류한다. 반응액을 감압농축하고, 잔사에 물을 가하여 석출하는 결정을 여과하여 수집한다.

이 결정을 염화메틸렌에 용해하고, 수세한 후 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압농축하여 목적하는 탈메톡시카보닐체의 조결정을 5.20g 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

용점 : 223~225℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.26(3H, s) 3.50(3H, s) 3.85(3H, s) 3.88(3H, s) 3.93(3H, s) 4.01(3H, s) 6.46(1H, s) 6.76~6.92(3H, m) 7.07(1H, s) 7.44(1H, s) ppm.

ii) 참고예 2의 공정-2와 동일하게 반응을 수행하여, 상기 수득한 페놀의 조결정 5.20g으로부터 MOM 에테르의 조결정 5.90g을 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

용점 : 128~130℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.26(3H, s) 3.53(3H, s) 3.57(3H, s) 3.84(3H, s) 3.88(3H, s) 3.93(3H, s) 4.03(3H, s) 5.43(2H, s) 6.78~6.90(3H, m) 7.25(1H, s) 7.48(1H, s) ppm.

iii) 참고예 30의 공정-1의 환원반응을 수행했을 때와 동일하게 반응을 수행하고, 상기 수득한 메틸 에스테르의 조결정 5.90g으로부터 알코올의 조생성물을 포상물질로서 5.82g 수득한다.

이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.29(3H, s) 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.86(3H, s) 3.95(3H, s) 4.01(3H, s) 4.40(2H, s) 5.44(2H, s) 6.77~6.95(3H, m) 7.24(1H, s) 7.47(1H, s) ppm.

iv) 질소기류하에서 상기 수득한 알코올의 조생성물 5.82g의 건조염화메틸렌 120ml 용액에 이산화망간 55g(679mmol)을 10분마다 5회에 나누어 가하고, 실온에서 40분간 교반한다. 반응액을 셀라이트 여과하고, 여과물을 염화메틸렌으로 세척한다. 여과액과 세척액을 혼합하여 감압농축한 잔사를 에테르-n-헥산에 의해 결정화하여 목적하는 알데하이드 52를 결정으로서 4.95g(통산 수율 91%) 수득한다.

용점 : 124.5~126℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 3.33(3H, s) 3.58(3H, s) 3.85(3H, s) 3.88(3H, s) 3.96(3H, s) 4.05(3H, s) 4.47(2H,

s) 6.83~6.97(3H, m) 7.53(1H, s) 7.54(1H, s) 9.64(1H, s) ppm.

공정-2 (1-(3,4-디메톡시페닐)-4-(메톡시메톡시)-2-(4-옥소부틸)-6,7,8-트리메톡시나프탈렌 : 54)

i) 질소기류하에서 브롬화[2-(1,3-디옥솔란-2-일)에틸] 트리페닐포스포늄 8.20g(18.5mmol)의 건조 THF 150ml 현탁액에 1.68M n-부틸리튬-n-헥산용액 11.0ml(18.5mmol)을 실온에서 적하한다.

적하종료 후 30분간 교반한 후, 알데하이드 52(5.00g, 11.3mmol)의 건조 THF 60ml 용액을 10분간 적하한다. 30분간 더욱 교반한 후, 반응액에 포화염화 암모늄 수용액을 가하고, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압농축한 잔사를 중앙 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제(실리카겔 250g; 아세트산 에틸: 톨루엔 = 1: 4)하여 목적하는 올레핀 53을 유상물질로서 6.15g 수득한다. 이것을 더 이상 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

ii) 수용분위기하에서 상기 수득한 올레핀 53(6.15g)의 THF 20ml 용액에 10% 팔라듐-탄소 500mg를 가하고, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 팔라듐-탄소를 여과하여 분리한 반응액을 감압 농축하고, 목적하는 수소첨가물을 유상물질로서 6.08g 수득한다.

이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.44~1.72(4H, m) 2.30~2.46(2H, m) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.84(3H, s) 3.73~3.92(4H, m) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 4.69(1H, t, J=4.6Hz) 5.41(2H, s) 6.72~6.81(2H, m) 6.87~6.93(1H, m) 6.98(1H, s) 7.43(1H, s) ppm.

iii) 상기 수득한 아세탈의 조생성물 6.08g의 아세톤 120ml 용액에 1N 염산 30ml를 가하고 실온에서 최종 액체를 교반한다. 반응액에 포화탄산 수소나트륨 수용액을 가하고 중화한 후, 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척한 후, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 중앙 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제(메르크사 로버 컬럼, 사이즈 C(2개) ; 아세트산에틸 : n-헥산=2 : 3)하여 목적하는 알데하이드 54를 유상 물질로서 3.65g(통산 수율 67%) 수득한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.70~1.89(2H, m) 2.23~2.48(4H, m) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.83(3H, s) 3.85(3H, s) 3.95(3H, s) 4.00(3H, s) 5.41(2H, s) 6.72~6.81(2H, m) 6.87~6.94(1H, m) 6.97(1H, s) 7.44(1H, s) 9.62(1H, t, J=1.8Hz) ppm.

공정-3 (화합물 I-80)

i) 알데하이드 54(3.65g 7.54mmol)와 2-메틸-2-부텐(15.2g, 217mmol)의 t-부틸 알콜 50ml 용액에 아염소 산나트륨(3.42g, 37.8mmol)과 인산이수소나트륨 이수화물(4.47g, 28.6mmol)의 수용액(60ml)을 실온에서 가하고, 15분간 교반한다. 반응액에 빙수와 1N 염산을 가하고 산성으로 하여 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한 후, 감압농축시켜 목적하는 카복실산의 조생성물을 4.00g 유상물질로서 수득한다. 이것을 정제하지 않고 다음 반응에 이용한다.

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.71~1.90(2H, m) 2.16~2.28(2H, m) 2.33~2.50(2H, m) 3.28(3H, s) 3.58(3H, s) 3.83(3H, s) 3.84(3H, s) 3.94(3H, s) 4.00(3H, s) 5.41(2H, s) 6.73~6.80(2H, m) 6.86~6.93(1H, m) 6.97(1H, s) 7.44(1H, s) ppm.

ii) 질소기류하에서 상기 수득한 카복실산 조생성물 4.00g의 건조벤젠 80ml 용액에 무수트리플루오로 아세트산 6.69g(31.8mmol)을 가하고, 2.5시간동안 가열환류한다. 냉각한 반응액에 포화탄산수소나트륨 수용액을 가하고 아세트산에틸로 추출한다. 추출액을 물, 포화식염수로 세척하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한다. 감압 농축한 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 정제(메르크사 로버 컬럼, 사이즈 C: 아세트산에틸: 톨루엔=1:5)하고, 다시 메탄올로부터 결정화하여 목적하는 화합물 I-80을 결정으로서 1.22g(통산 수율 37%) 수득한다.

용점 : 164~166℃

<sup>1</sup>H-NMR : δ (CDCl<sub>3</sub>) 1.87~2.03(2H, m) 2.50~2.62(2H, m) 2.65~2.76(2H, m) 3.26(3H, s) 3.86(3H, s) 3.89(3H, s) 3.95(3H, s) 4.02(3H, s) 6.70~6.78(2H, m) 6.90~6.96(1H, m) 7.66(1H, s) 14.42(1H, s) ppm.

IR : ν (CHCl<sub>3</sub>) 3010, 2945, 2840, 1615, 1592, 1516, 1490, 1413, 1383, 1138, 1130, 1075, 1032cm<sup>-1</sup>.

다음에 각 시험예를 도시한다.

[시험예 1]

LDL의 산화변성에 대한 억제작용

(시험 및 평가방법)

프로시딩스 오브더 내셔널 아카데미 오브 사이언시즈 유에스에이(Proc. Natl. Acad. Sci, USA)의 제 84권, 5928 페이지(1987)에 기재된 방법에 따라 하기와 같이 수행했다.

우선, 0.5% 콜레스테롤 함유사료를 3주간 섭취시킨 뉴질랜드산 흰토끼의 혈액으로부터 LDL을 분리하고, 인산완충화 생리식염수용액(최종 LDL 농도 0.2mg 단백질/ml)를 조제했다. 이것에 각 피험화합물의 에탄올 용액을 가한 후, 다시 황산동(최종 Cu<sup>2+</sup> 농도 0.5μM)을 가하여 37℃에서 24시간동안 배양했다.

배양후의 각 용액에 대하여, 과산화지질 함량을 티오발비톨산반응물질(TBA 반응물질)로서 측정하고, 화합물 농도와 LDL 산화변성 억제율의 회귀직선으로부터 50% 억제농도(IC<sub>50</sub>)를 구했다. 또한, TBA 반응물질의

정량은 배양후의 용액으로부터 단백질을 제거한 상등액중의 TBA 반응물질을 TBA 법에 의해 측정했다.

결과를 표 29 및 표 30에 도시한다. 어떤 화합물에 대해서도  $IC_{50}$ 은  $10\mu M$ 이하이며, 본 발명 화합물은 LDL 에 대하여 강한 항산화작용을 가지고 있다고 말할 수 있다.

[시험예 2]

콜레스테롤 저하작용

(시험 및 평가방법)

ICR 계 수컷 마우스(체중 30~40g)에 피험화합물을 0.12%첨가(대조군은 무첨가)한 1% 콜레스테롤 및 0.5% 코르산 나트륨함유사료를 7일간 자유섭취시킨 후, 채혈하여 혈청의 총 콜레스테롤량을 클리니칼 케미스트리(Clin. Chem)의 제 20 권, 제 470 페이지(1974년)에 기재된 알라인(Allain) 방법에 의해 측정했다.

또한, VLDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤의 합량은 총 콜레스테롤의 양에서 HDL 콜레스테롤양을 공제하여 산출했다.

HDL 콜레스테롤의 양은 클리니칼 케미스트리(Clin. Chem.)의 제 24 권, 제 2180 페이지(1978년)에 기재된 애쉬(Ash)와 헨츠첼(Hentschel)의 방법에 따라 측정했다.

피험 화합물의 콜레스테롤 적하작용은 다음식에 의해 계산한 콜레스테롤저하율에 의해 평가했다.

식 1

총 콜레스테롤저하율

$$= \left(1 - \frac{(\text{피험화합물 투여군의 총 콜레스테롤량})}{(\text{대조군의 총 콜레스테롤량})}\right) \times 100$$

(VLDL + LDL) 콜레스테롤저하율

$$= \left(1 - \frac{(\text{피험화합물 투여군의 (VLDL+LDL) 콜레스테롤량})}{(\text{대조군의 (VLDL+LDL) 콜레스테롤량})}\right) \times 100$$

이 결과를 표 27 및 표 28에 나타낸다.



[표 27]

실험 번호	LDL 산화억제	총 콜레스테롤	(VLDL+LDL) 콜레스테롤
	IC <sub>50</sub> (μM)	저하율 (%)	저하율 (%)
1	0.40	35	72
2	1.24	22	59
3	0.12	21	57
4	0.65	28	78
5	0.46	22	61
6	0.18	16	55
7	2.58	23	59
8	4.67	17	50
15	7.90	23	43
16	1.85	26	56
18	1.00	13	66
19	1.05	11	58
20	2.50	14	63
22	0.82	12	60
23	1.42	28	74
24	0.98	11	54
25	2.07	16	59
26	0.79	10	54
28	1.52	22	61
29	1.38	20	42
30	2.00	7	44
31	0.85	15	41
33	3.39	19	50
34	1.75	23	53
36	2.21	21	49
38	2.10	26	61
40	4.29	23	56
41	1.7	11	41
42	1.68	5	26
43	2.12	15	59
46	6.20	5	47

[표 28]

실시예 번호	LDL 산화억제 IC <sub>50</sub> (μM)	총 콜레스테롤 저하율 (%)	(VLDL+LDL) 콜레스테롤 저하율 (%)
56	1.28	20	58
60	2.03	6	33
61	4.95	11	43
62	8.98	27	59
63	2.32	20	53
64	7.10	2	39
66	1.47	9	36
69	2.79	10	16
71	5.96	16	44
72	0.59	20	64
73	2.92	13	60
74	6.56	6	41
76	0.54	15	43
77	2.55	18	53
78	0.62	14	42

어떠한 화합물이라도 (VLDL+LDL) 콜레스테롤의 우수한 저하 작용을 가지며 또한 HDL 콜레스테롤의 감소를 나타내지 않았다는 점에서 본 발명 화합물은 강력한 선택적 콜레스테롤 저하작용을 가진다고 할 수 있다.

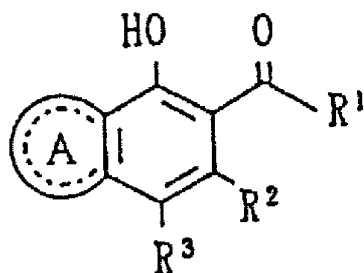
#### [발명의 효과]

본 발명의 화합물은 동맥경화를 촉진시키는 VLDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤에 대하여 선택적으로 저하작용을 가지며, LDL의 산화 변성억제작용도 가지므로, 항지혈증제로서 매우 유용하다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

하기 일반식(I)로 표시되는 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시 아미노기, 티올기 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시 아미노기, 티올기 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 사이클로알킬기; 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시 아미노기, 티올기 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기, 수산기, 할로겐 원자, 할로알킬기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기 및 티올기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 알킬기; 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시기, 수산기, 할로겐 원자, 할로알킬기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기 및 티올기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 아르알킬기이고,

R<sup>2</sup>는 식-COOR' (여기서, R'는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 또는 아르알킬기이다)로 표시되는 기, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 또는 할로겐화 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기이거나, 또는

$R^1$  및  $R^2$  는 함께 트리메틸렌을 형성하고,

$R^3$ 은  $C_1-C_6$  알킬기,  $C_1-C_6$  알콕시기, 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기 및 티올기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐기이고,

A환은  $C_1-C_6$  알킬기,  $C_1-C_6$  알콕시기, 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기 및 티올기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 벤젠화, 또는 S 또는 O를 하나 이상 함유하며  $C_1-C_6$  알킬기,  $C_1-C_6$  알콕시기, 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시 아미노기, 티올기 및  $C_1-C_3$  알킬렌디옥시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 방향족 복소환을 나타낸다.

## 청구항 2

제 1 항에 있어서,

$R^2$ 가 식  $-COOR'$ (여기서,  $R'$ 는 상기 정의한 바와 같다)로 표시되는 기인 화합물.

## 청구항 3

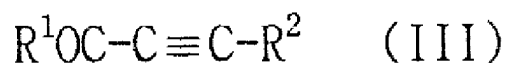
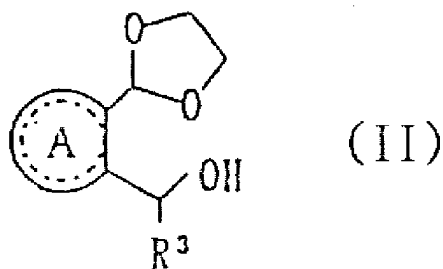
제 1 항에 있어서,

A환이 3개의 메톡시기로 치환된 벤젠환이고,

$R^3$ 이 2개의 메톡시기로 치환된 페닐기인 화합물.

## 청구항 4

하기 일반식(II)로 표시되는 화합물에 하기 일반식(III)으로 표시되는 화합물을 부가 반응시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물의 제조 방법.



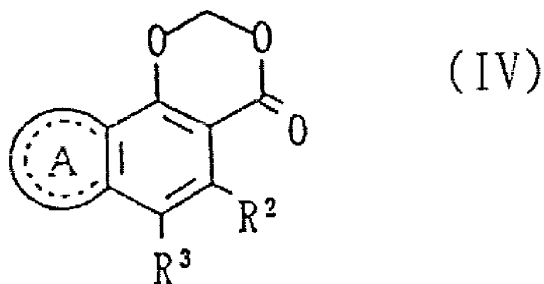
상기 식에서,

A환,  $R^1$  및  $R^3$ 은 상기 정의한 바와 같고,

$R^2$ 는 식  $-COOR'$ (여기서,  $R'$ 는  $C_1-C_6$  알킬기 또는 아르알킬기이다)로 표시되는 기이다.

## 청구항 5

하기 일반식(IV)로 표시되는 화합물에 하기 일반식(V)로 표시되는 화합물을 치환 반응시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물의 제조 방법:



$R^1-M$  (V)

상기 식에서,

A환,  $R^1$  및  $R^3$ 은 상기 정의한 바와 같고,

$R^2$ 는 식  $-COOR^1$ (여기서,  $R^1$ 는  $C_1-C_6$  알킬기 또는 아르알킬기이다)로 표시되는 기이고,

M은 리튬원자 또는 마그네슘 원자-할로겐 원자로 이루어진 기를 나타낸다.

#### 청구항 6

제 1 항에 기재된 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 저비중 리포단백(LDL) 및 초저비중 리포단백(VLDL) 콜레스테롤을 선택적으로 저하시키는 약학 조성물.

#### 청구항 7

제 1 항에 기재된 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, LDL의 산화를 억제하는 약학 조성물.

#### 청구항 8

제 2 항에 기재된 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 저비중 리포단백(LDL) 및 초저비중 리포단백(VLDL) 콜레스테롤을 선택적으로 저하시키는 약학 조성물.

#### 청구항 9

제 3 항에 기재된 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 저비중 리포단백(LDL) 및 초저비중 리포단백(VLDL) 콜레스테롤을 선택적으로 저하시키는 약학 조성물.

#### 청구항 10

제 2 항에 기재된 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, LDL 산화를 억제하는 약학 조성물.

#### 청구항 11

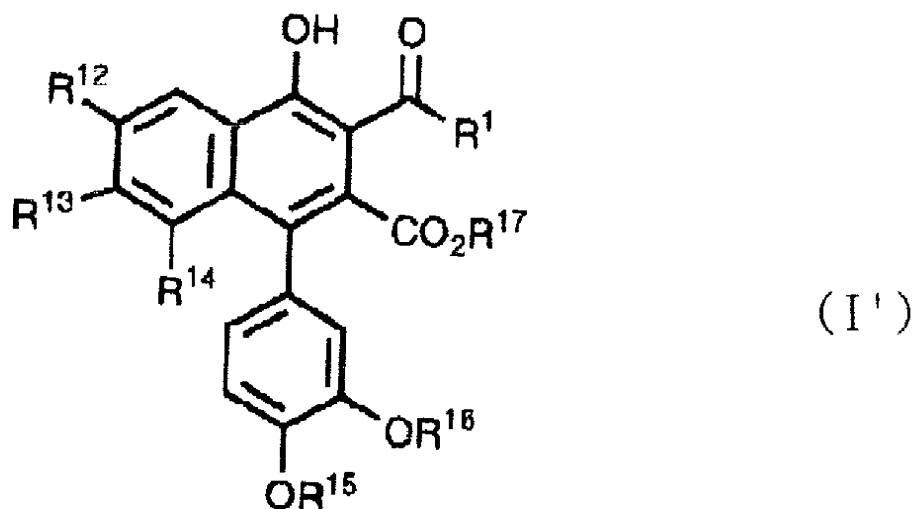
제 3 항에 기재된 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 유효량, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, LDL의 산화를 억제하는 약학 조성물.

#### 청구항 12

제 1 항에 있어서,

하기 일반식(I')로 표시되는

화합물



상기 식에서,

$R^1$ 은 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기, 티올기, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, i-프로폭시기, n-부톡시기, i-부톡시기, s-부톡시기, t-부톡시기, n-펜틸옥시기, i-펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, s-펜틸옥시기, t-펜틸옥시기, n-헥실옥시기, 네오헥실옥시기, i-헥실옥시기, s-헥실옥시기 및 t-헥실옥시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된  $C_1-C_6$  알킬기; 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기, 티올기, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, i-프로폭시기, n-부톡시기, i-부톡시기, s-부톡시기, t-부톡시기, n-펜틸옥시기, i-펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, s-펜틸옥시기, t-펜틸옥시기, n-헥실옥시기, 네오헥실옥시기, i-헥실옥시기, s-헥실옥시기 및 t-헥실옥시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 사이클로알킬기; 수산기, 할로겐 원자, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기, 티올기, 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, i-프로폭시기, n-부톡시기, i-부톡시기, s-부톡시기, t-부톡시기, n-펜틸옥시기, i-펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, s-펜틸옥시기, t-펜틸옥시기, n-헥실옥시기, 네오헥실옥시기, i-헥실옥시기, s-헥실옥시기 및 t-헥실옥시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 사이클로알킬  $C_1-C_6$  알킬기;  $C_1-C_6$  알콕시기, 수산기, 할로겐 원자, 할로알킬기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기 및 티올기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴기; 또는  $C_1-C_6$  알킬기,  $C_1-C_6$  알콕시기, 수산기, 할로겐 원자, 할로알킬기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 니트로소기, 하이드라지노기, 하이드록시아미노기 및 티올기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 아르알킬기이고,

$R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 각각  $C_1-C_6$  알콕시이거나 또는 함께 알킬렌디옥시기를 형성하고,

$R^{14}$ 은  $C_1-C_6$  알콕시기 또는 수소이고,

$R^{15}$  및  $R^{16}$ 은 각각  $C_1-C_6$  알킬기이고,

$R^{17}$ 은  $C_1-C_6$  알킬기이다.

#### 청구항 13

제 12 항에 있어서,

$R^1$ 이 수산기, 할로겐 원자, 아미노기 및  $C_1-C_6$  알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된  $C_1-C_6$  알킬기; 수산기, 할로겐 원자, 아미노기 및  $C_1-C_6$  알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 사이클로알킬기; 수산기, 할로겐 원자, 아미노기 및  $C_1-C_6$  알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환되거나 비치환된 사이클로알킬  $C_1-C_6$  알킬기;  $C_1-C_6$  알킬기,  $C_1-C_6$  알콕시기, 수산기, 할로겐 원자, 할로알킬기 및 아미노기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 아릴기;  $C_1-C_6$  알킬기,  $C_1-C_6$  알콕시기, 수산기, 할로겐 원자, 할로알킬기 및 아미노기로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 비치환된 아르알킬기인

화합물.

#### 청구항 14

제 12 항에 있어서,

$R^1$  이 2-에틸부틸이고.

$R^{12}$ ,  $R^{13}$  및  $R^{14}$  가 각각 메톡시이고,

$R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{17}$  이 각각 메틸인

화합물.