



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0156562
(43) 공개일자 2024년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 311/04 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) C07D 407/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) C07D 493/04 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 311/04 (2013.01)
A61K 31/352 (2023.05)

(21) 출원번호 10-2024-0051686

(22) 출원일자 2024년04월17일

심사청구일자 2024년04월17일

(30) 우선권주장

1020230052961 2023년04월21일 대한민국(KR)

(71) 출원인

재단법인 아산사회복지재단

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93(무거동)

재단법인 대구경북첨단의료산업진흥재단

대구광역시 동구 동내로 88 (동내동, 커뮤니티센터)

(72) 발명자

송영섭

서울특별시 송파구 올림픽로4길 42, 8동 1306호

장성은

서울특별시 송파구 올림픽로 435, 117동 3202호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이명진

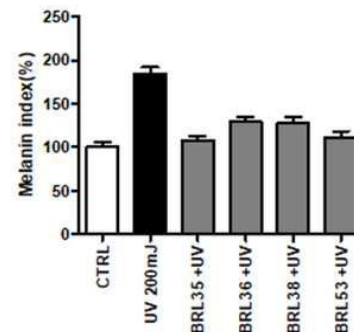
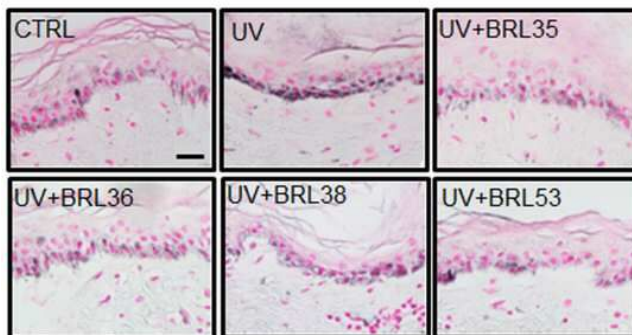
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 신규 로틀레린 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 피부 색소침착의 예방, 치료, 또는 개선용 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규 로틀레린 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 유효성분으로 포함하는 피부 색소침착의 예방, 치료, 또는 개선용 조성물에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 로틀레린 유도체는 로틀레린과 유사한 멜라닌 생성 억제 효과를 나타내면서 로틀레린에 비해 세포 독성은 현저히 낮은 것으로 확인되었다. 이에, 본 발명에 따른 로틀레린 유도체 또는 이들의 염을 유효성분으로 포함하는 조성물은 피부 색소침착 질환의 예방, 개선, 또는 치료 용도로 사용할 수 있을 뿐 아니라, 피부 색소침착 개선을 통한 피부 미백 등 피부 미용 분야에도 다양하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

A61K 31/5386 (2013.01)
A61K 8/498 (2013.01)
A61P 17/00 (2018.01)
C07D 405/04 (2013.01)
C07D 405/06 (2013.01)
C07D 407/06 (2013.01)
C07D 409/06 (2013.01)
C07D 493/04 (2013.01)
C07D 498/08 (2013.01)

(72) 발명자

안홍찬

대구광역시 동구 침북로 80, 신약개발지원센터(동내동)

김소영

대구광역시 동구 침북로 80, 신약개발지원센터(동내동)

정민선

대구광역시 동구 침북로 80, 신약개발지원센터(동내동)

김민아

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88, 울산대학교 의과대학 의생명과학교실

황지선

대구광역시 동구 침북로 80, 신약개발지원센터(동내동)

황하영

대구광역시 동구 침북로 80, 신약개발지원센터(동내동)

최예린

대구광역시 동구 침북로 80, 신약개발지원센터(동내동)

강정은

대구광역시 동구 침북로 80, 신약개발지원센터(동내동)

김정윤

경기도 남양주시 순화궁로 18, 4110동 201호

이승진

강원특별자치도 강릉시 하슬라로 123-25, 202호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제교유번호	1711159957
과제번호	2020R1A4A4079708
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원
연구과제명	항염증 색소조절 국소약물 발굴 및 의약화학적 최적화 연구실
과제수행기관명	울산대학교
연구기간	2022.03.01 ~ 2023.02.28

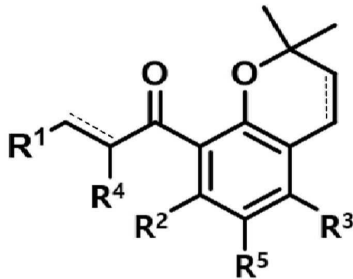
명세서

청구범위

청구항 1

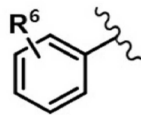
하기 화학식 1로 표시되는 로틀레린(Rottlerin) 유도체 또는 이의 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

----- 는 탄소-탄소 단일 결합 또는 탄소-탄소 이중 결합을 나타내고,

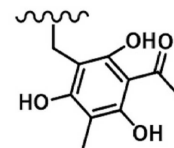


R^1 은 페닐기(Ph), , 또는 헤테로사이클로알케닐기이고,

여기서 R^6 는 하나 이상의 할로젠 원소, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬기이며,

R^2 는 하이드록시기(OH) 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기이고,

R^3 는 하이드록시기(OH), 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기, 치환 또는 비치환된 아미노기(NH_2), 하나 이상의



고리를 가지는 헤테로사이클로알킬기, 또는 0이고; R^5 는 H, $CH=CH-C(CH_3)_2-$, 또는 이되, R^3 가 0

일 때 R^5 는 $CH=CH-C(CH_3)_2-$ 이며 서로 연결되어 헤테로고리를 형성하고,

R^4 는 H 또는 할로젠 원소이고,

상기 '치환 또는 비치환된'은 C_1-C_6 알킬기, 할로젠 원소, C_1-C_6 알콕시기, 및 벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것임.)

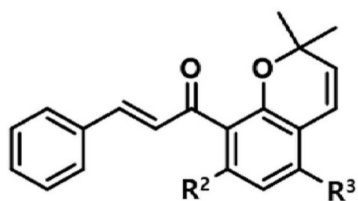
청구항 2

제1항에 있어서,

상기 로틀레린 유도체는 하기 화학식 2 내지 11 중 어느 하나로 표시되는 것을 특징으로 하는, 로틀레린 유도체

또는 이의 염:

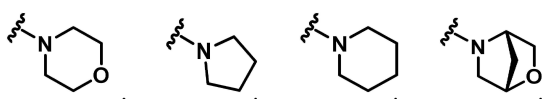
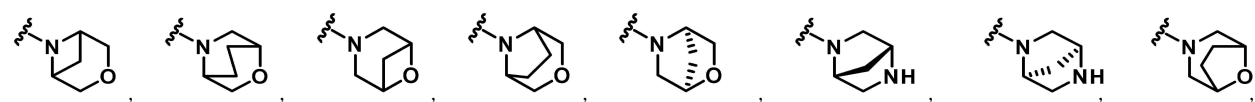
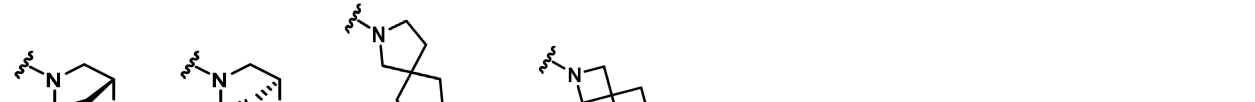
[화학식 2]



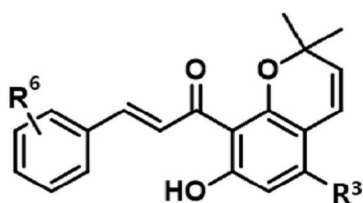
(상기 화학식 2에서,

R^2 는 하이드록시기(OH), 메톡시기(OMe), 에톡시기(OEt), 이소프로폭시기(Oi-Pr), 또는 벤질옥시기(OBn)이고,

R^3 는 하이드록시기(OH), 메톡시메톡시기(OMOM), 벤질옥시기(OBn), 아미노기(NH₂), 메틸아미노기(NHMe), 디메틸

아미노기(NMe₂), 에틸아미노기(NHEt), 디에틸아미노기(NEt₂),



 , 또는  임.)

[화학식 3]

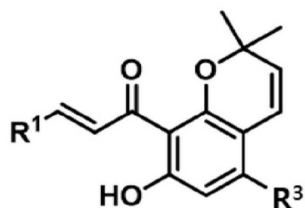


(상기 화학식 3에서,

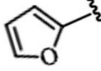
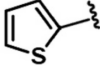
R^3 는 하이드록시기(OH) 또는 메톡시메톡시기(OMOM)이고,

R^6 는 하나 이상의 플루오린(F), 하나 이상의 염소(Cl), 메톡시기(OMe), 메틸기(CH₃), 및 트리플루오로메틸기(CF₃)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상임.)

[화학식 4]

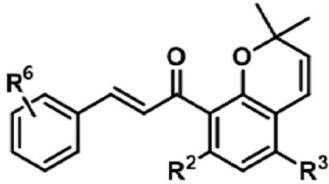


(상기 화학식 4에서,

R^1 은 페닐기(Ph), , , 또는  이고,

R^3 는 하이드록시기(OH) 또는 메톡시메톡시기(OMOM)임.)

[화학식 5]



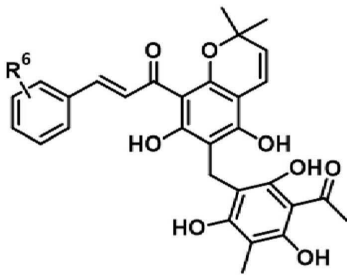
(상기 화학식 5에서,

R^2 는 하이드록시기(OH) 또는 메톡시기(OMe)이고,

R^3 는 하이드록시기(OH)이고,

R^6 는 플루오린(F) 또는 염소(Cl)임.)

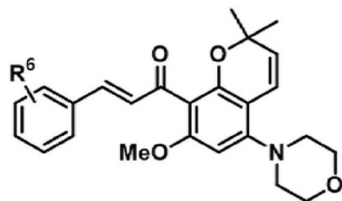
[화학식 6]



(상기 화학식 6에서,

R^6 는 플루오린(F) 또는 염소(Cl)임.)

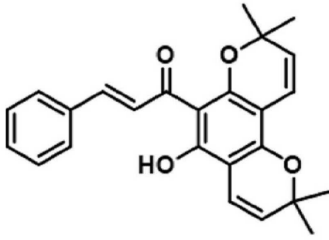
[화학식 7]



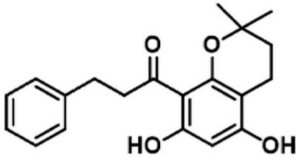
(상기 화학식 7에서,

R^6 는 플루오린(F) 또는 염소(Cl)임.)

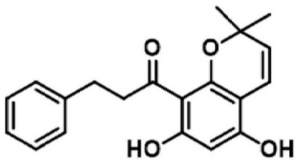
[화학식 8]



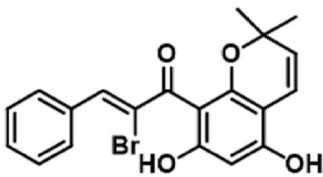
[화학식 9]



[화학식 10]



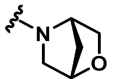
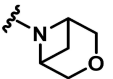
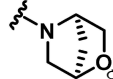
[화학식 11]



청구항 3

제2항에 있어서,

상기 로틀레린 유도체는 상기 화학식 2에서, R^2 는 메톡시기(OMe) 또는 에톡시기(OEt)이고, R^3 는 하이드록시기

(OH), 아미노기(NH₂), 에틸아미노기(NHEt), , , 또는 인 것; 또는

상기 화학식 5에서, R^2 는 메톡시기(OMe)이고, R^3 는 하이드록시기(OH)이고, R^6 는 플루오린(F)인 것을 특징으로 하는, 로틀레린 유도체 또는 이의 염.

청구항 4

제1항의 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 피부 색소침착은 기미, 주근깨, 흑자, 검버섯, 점, 밀크커피 반점, 오타모반, 청색모반, 과다 색소침착 반점, 약물 사용 후의 과다 색소침착, 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 상처 또는 피부염으로 인한 염증 후 과다 색소침착, 노인성 색소반, 이상색소침착, 및 일광흑색증(solar lentigines)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 멜라닌 생성을 억제하는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 전신 적용 또는 국소 적용 약학적 조성물인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 8

제1항의 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 화장료 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 화장료 조성물은 세럼, 화장수, 페이스트, 패치, 젤, 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 크림, 마사지크림, 영양크림, 미스트, 모이스처 크림, 핸드크림, 핸드로션, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 오일, 파운데이션, 메이크업 베이스, 왁스, 스프레이, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 클렌징오일, 클렌징밤, 바디로션, 및 바디클렌저로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제형인 것을 특징으로 하는, 화장료 조성물.

청구항 10

제1항의 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 식품 조성물.

청구항 11

제1항의 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 의약품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 신규 로틀레린 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 피부 색소침착의 예방, 치료, 또는 개선용 조

[0001]

성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 인간의 피부색은 태양 자외선, 피로, 스트레스 등의 환경 조건 또는 생리적 조건의 영향을 받으나, 근본적으로는 피부 내 멜라닌, 헤모글로빈 및 카로티노이드와 같은 다양한 발색단의 구성 및 분포에 의해 결정된다. 멜라닌(melanin)은 멜라닌세포(melanocyte)에 의해 합성되는 흑갈색의 폴리머 색소로, 티로시네이스(tyrosinase) 효소가 티로신(tyrosine)을 DOPA로 전환시킨 후 일련의 산화과정을 일으켜 멜라닌을 합성한다. 멜라닌을 포함한 멜라닌소체(melanosome)는 인접한 각질세포로 이동하여 표피층에 멜라닌을 분포시키고, 멜라닌의 구성과 분포에 따라 인간의 피부색은 제어된다. 멜라닌의 양이 많을수록 검은 피부색을 띤다.
- [0004] 멜라닌은 자외선을 흡수하여 자외선의 피부 침투를 차단하는 역할을 하지만, 과도한 멜라닌 축적은 과색소침착과 같은 과색소성 피부 질환을 유발한다. 색소침착(pigmentation) 또는 과색소침착(hyperpigmentation)은 피부나 손발톱, 구강이나 비강 등을 둘러싸고 있는 점막 등에서 멜라닌이 증가하여 피부 등이 검은색을 띠게 되는 증상으로, 유전질환, 약물, 염증, 외상, 자외선 노출, 및 기미 등의 과색소성 피부 질환과 같은 다양한 원인에 의해서 발생할 수 있다. 피부 색소침착은 정신적인 스트레스를 유발하여 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있기 때문에 사회적으로 중요한 질병으로 간주된다.
- [0005] 종래 색소침착 치료를 위한 방법으로 화학 필링, 레이저 수술, 약물 요법 및 미용 시술과 같은 다양한 접근 방법이 있지만, 부작용 및 비용의 문제가 있으며, 코지산(kojic acid), 알부틴(Arbutin) 등과 같은 티로시네이스(tyrosinase) 효소활성을 억제하는 물질 등이 약물로 사용되고 있으나 피부 자극 등 안정성의 문제가 있다. 특히, 하이드로퀴논(hydroquinone)은 단독으로 또는 다른 약물과 병용하여 피부 색소 관련 질환에서 일반적으로 사용되고 있으나, 알레르기나 암과 같은 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 인체에 부작용을 일으키지 않으면서 색소침착을 효과적으로 예방, 개선, 및 치료할 수 있는 물질의 개발이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-2008-0069177호

발명의 내용

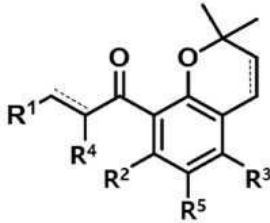
해결하려는 과제

- [0008] 본 발명자들은 인체에 부작용을 유발하지 않으면서 피부의 색소침착을 효과적으로 억제할 수 있는 물질을 발굴하기 위한 연구를 수행한 결과, 천연물 로틀레린(Rottlerin)의 말단 폴리페놀을 제거하여 단순화된 크로멘 골격을 포함한 신규한 로틀레린 유도체가 로틀레린과 유사한 멜라닌 생성 억제 효과를 나타내면서, 세포 독성은 로틀레린에 비해 현저히 낮은 것을 확인하였는 바, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.
- [0009] 이에, 본 발명의 목적은 로틀레린 유도체 또는 이의 염을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 다른 목적은 본 발명에 따른 로틀레린 유도체 또는 이의 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착의 예방, 치료, 또는 개선용 조성물 또는 국소 적용 제제를 제공하는 것이다.
- [0012] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

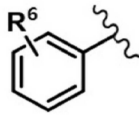
[0014] 상기와 같은 목적을 달성하기 위해 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 로틀레린(Rottlerin) 유도체 또는 이의 염을 제공한다.

[0015] [화학식 1]



[0017] (상기 화학식 1에서,

[0018] ----- 는 탄소-탄소 단일 결합 또는 탄소-탄소 이중 결합을 나타내고,

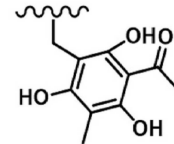


[0019] R¹은 페닐기(Ph), , 또는 헤테로사이클로알케닐기이고,

[0020] 여기서 R⁶는 하나 이상의 할로겐 원소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알콕시기, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬기이며,

[0021] R²는 하이드록시기(OH) 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알콕시기이고,

[0022] R³는 하이드록시기(OH), 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알콕시기, 치환 또는 비치환된 아미노기(NH₂), 하나 이상의



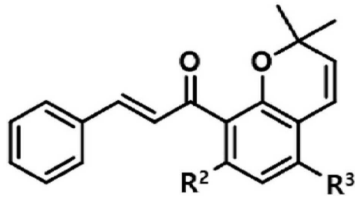
고리를 가지는 헤테로사이클로알킬기, 또는 O이고; R⁵는 H, CH=CH-C(CH₃)₂-, 또는 이되, R³가 O 일 때 R⁵는 CH=CH-C(CH₃)₂-이며 서로 연결되어 헤테로고리를 형성하고,

[0023] R⁴는 H 또는 할로겐 원소이고,

[0024] 상기 '치환 또는 비치환된'은 C₁-C₆ 알킬기, 할로겐 원소, C₁-C₆ 알콕시기, 및 벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것임.)

[0025] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 로틀레린 유도체는 하기 화학식 2 내지 11 중 어느 하나로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0027] [화학식 2]

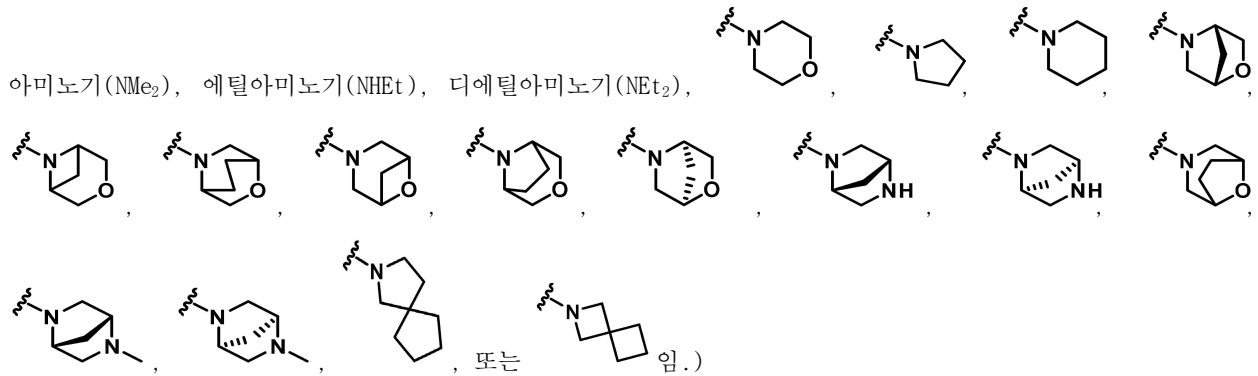


[0028]

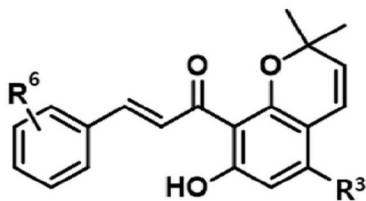
[0029] (상기 화학식 2에서,

[0030] R^2 는 하이드록시기(OH), 메톡시기(OMe), 에톡시기(OEt), 이소프로폭시기(Oi-Pr), 또는 벤질옥시기(OBn)이고,

[0031] R^3 는 하이드록시기(OH), 메톡시메톡시기(OMOM), 벤질옥시기(OBn), 아미노기(NH₂), 메틸아미노기(NHMe), 디메틸



[0033] [화학식 3]



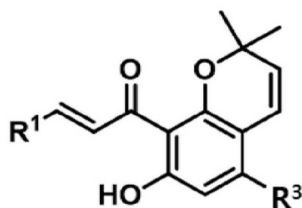
[0034]

[0035] (상기 화학식 3에서,

[0036] R^3 는 하이드록시기(OH) 또는 메톡시메톡시기(OMOM)이고,

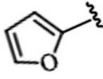
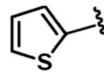
[0037] R^6 는 하나 이상의 플루오린(F), 하나 이상의 염소(Cl), 메톡시기(OMe), 메틸기(CH₃), 및 트리플루오로메틸기(CF₃)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상임.)

[0039] [화학식 4]



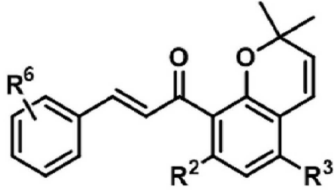
[0040]

[0041] (상기 화학식 4에서,

[0042] R^1 은 페닐기(Ph), , , 또는  이고,

[0043] R^3 는 하이드록시기(OH) 또는 메톡시메톡시기(OMOM)임.)

[0045] [화학식 5]



[0046]

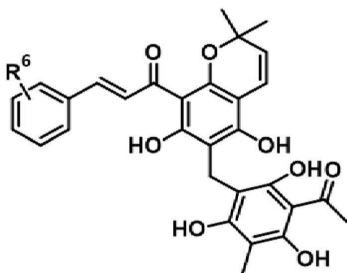
[0047] (상기 화학식 5에서,

[0048] R^2 는 하이드록시기(OH) 또는 메톡시기(OMe)이고,

[0049] R^3 는 하이드록시기(OH)이고,

[0050] R^6 는 플루오린(F) 또는 염소(Cl)임.)

[0052] [화학식 6]

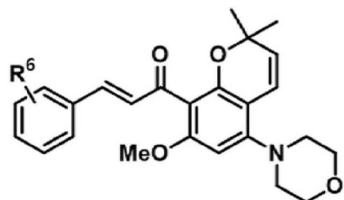


[0053]

[0054] (상기 화학식 6에서,

[0055] R^6 는 플루오린(F) 또는 염소(Cl)임.)

[0057] [화학식 7]

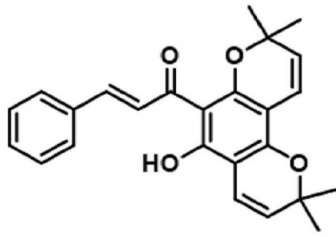


[0058]

[0059] (상기 화학식 7에서,

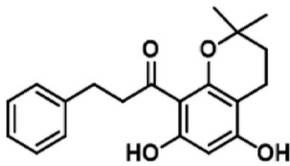
[0060] R^6 는 플루오린(F) 또는 염소(Cl)임.)

[0062] [화학식 8]



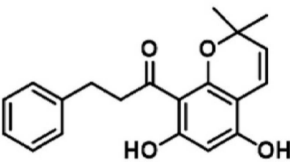
[0063]

[0065] [화학식 9]



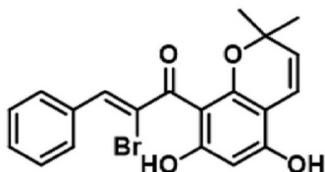
[0066]

[0068] [화학식 10]



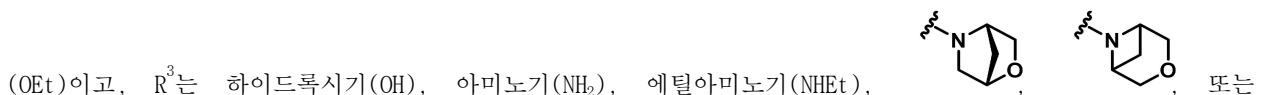
[0069]

[0071] [화학식 11]



[0072]

[0074] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 로틀레린 유도체는 상기 화학식 2에서, R^2 는 메톡시기(OMe) 또는 에톡시기(OEt)이고, R^3 는 하이드록시기(OH), 아미노기(NH₂), 에틸아미노기(NHEt),



인 것; 또는

[0075] 상기 화학식 5에서, R^2 는 메톡시기(OMe)이고, R^3 는 하이드록시기(OH)이고, R^6 는 플루오린(F)인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0076] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0077] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 화장품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.

- [0078] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0079] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 의약품 조성물을 제공한다.
- [0080] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 피부 색소침착은 기미, 주근깨, 흑자, 검버섯, 점, 밀크커피 반점, 오타모반, 청색모반, 과다 색소침착 반점, 약물 사용 후의 과다 색소침착, 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 상처 또는 피부염으로 인한 염증 후 과다 색소침착, 노인성 색소반, 이상색소침착, 및 일광흑색종(solar lentigines)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0081] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 염은 멜라닌 생성을 억제할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0082] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 약학적 조성물은 전신 적용 또는 국소 적용 약학적 조성물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0083] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 화장료 조성물은 세럼, 화장수, 페이스트, 패치, 젤, 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 크림, 마사지크림, 영양크림, 미스트, 모이스처 크림, 핸드크림, 핸드로션, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 오일, 파운데이션, 메이크업 베이스, 왁스, 스프레이, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 클렌징오일, 클렌징밤, 바디로션, 및 바디클렌저로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 제형일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0084] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 염; 또는 이를 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 피부 색소침착의 예방, 치료, 또는 개선 방법을 제공한다.
- [0085] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 염; 또는 이를 유효성분으로 포함하는 조성물의 피부 색소침착 예방, 치료, 또는 개선 용도를 제공한다.
- [0086] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 염; 또는 이를 유효성분으로 포함하는 조성물의, 피부 색소침착 예방, 치료, 또는 개선을 위한 제제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

발명의 효과

- [0088] 본 발명에 따른 로틀레린 유도체는 로틀레린과 유사한 멜라닌 생성 억제 효과를 나타내면서 로틀레린에 비해 세포 독성은 현저히 낮은 것으로 확인되었다. 이에, 본 발명에 따른 로틀레린 유도체 또는 이들의 염을 유효성분으로 포함하는 조성물은 피부 색소침착 질환의 예방, 개선, 또는 치료 용도로 사용할 수 있을 뿐 아니라, 피부 색소침착 개선을 통한 피부 미백 등 피부 미용 분야에도 다양하게 활용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0090] 도 1a 및 1b는 본 발명의 일 구현예에 따른 마우스 멜라닌 세포주에 로틀레린 유도체들을 농도별로 처리한 후 세포 생존율을 확인한 도면이다.
- 도 2는 본 발명의 일 구현예에 따른 인간 1차 멜라닌 세포주에 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 41, 43, 45, 50, 53, 59, 60, 61, 67, 69, 70, 및 71을 농도별로 처리한 후 세포 생존율을 확인한 도면이다.
- 도 3a 및 3b는 본 발명의 일 구현예에 따른 마우스 멜라닌 세포주에 로틀레린 유도체들을 농도별로 처리한 후 멜라닌 함량을 측정된 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 4는 본 발명의 일 구현예에 따른 인간 1차 멜라닌 세포주에 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 41, 43, 45, 50, 53, 59, 60, 61, 69, 및 71을 농도별로 처리한 후 멜라닌 함량을 측정된 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 5는 본 발명의 일 구현예에 따른 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 41, 50, 및 53의 피부 투과도를 PAMPA를 이용하여 확인한 결과를 나타낸 도면이다.
- 도 6은 본 발명의 일 구현예에 따른 인간 피부 조직에 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 및 53을 처리한 후 UV

자외선에 의한 멜라닌 침착의 억제 효과를 확인한 결과를 나타낸 도면이다.

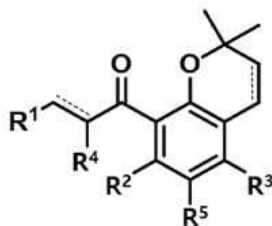
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0091] 본 발명의 일 실험예에서는 마우스 멜라닌 세포주인 Mel-Ab 및 인간 1차 멜라닌 세포 NHM에 로틀레린 유도체를 처리한 후 세포 생존율을 확인한 결과, Mel-Ab에서 로틀레린을 10 μ M 처리하였을 때 세포 생존율이 35 %로 감소한 반면, 로틀레린 유도체의 경우 BRL 1 내지 BRL 77중 몇가지를 제외하고는 대부분 로틀레린에 비해 세포 생존율이 높은 것을 확인하였으며, NHM에서는 로틀레린 1 μ M 농도 처리 시에도 14 %의 낮은 세포 생존율을 나타낸 반면, 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 41, 43, 45, 50, 53, 59, 60, 61, 67, 69, 70, 및 71은 1 μ M에서 독성이 거의 없었고, BRL 35, 36, 38, 41, 59, 60, 61, 67, 69, 70, 및 71은 10 μ M 농도에서도 50~100 %의 생존율을 유지하는 것을 확인하였다(실험예 1 참조).
- [0092] 본 발명의 다른 실험예에서는 마우스 멜라닌 세포주인 Mel-Ab 및 인간 1차 멜라닌 세포 NHM에 로틀레린 유도체를 처리한 후 멜라닌 생성 억제 효과를 확인한 결과, Mel-Ab에서 BRL 35, 36, 38, 41, 43, 45, 50, 53, 59~63, 65, 67~72, 및 75~77을 10 μ M 처리 시 세포 생존율이 거의 80 % 이상으로 로틀레린에 비해 2배 이상 높으면서, 로틀레린과 유사한 멜라닌 생성 억제 효과를 보이는 것을 확인하였으며, NHM에서 BRL 35, 36, 38, 41, 59, 60, 61, 69, 및 71 처리 시 농도 의존적으로 멜라닌 생성 억제 효과가 높게 나타나는 것을 확인하였다(실험예 2 참조).
- [0093] 본 발명의 또 다른 실험예에서는 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 41, 43, 45, 50, 및 53의 피부 투과도를 PAMPA를 이용하여 확인한 결과, 로틀레린의 피부 투과도는 매우 낮을 것으로 예측되는 반면, 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 41, 50, 및 53은 로틀레린에 비해 피부 투과도가 매우 높을 것으로 예측되었다(실험예 3 참조).
- [0094] 본 발명의 또 다른 실험예에서는 ex vivo 사람 피부 조직에서 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 및 53 처리 시 UV 자외선에 의한 멜라닌 침착의 증가가 효율적으로 억제되는 것을 확인하였다(실험예 4 참조).

[0096] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0098] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 로틀레린(Rottlerin) 유도체 또는 이의 염을 제공한다.

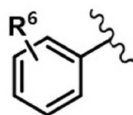
[0099] [화학식 1]



[0100]

[0101] (상기 화학식 1에서,

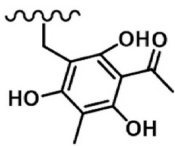
[0102] ----- 는 탄소-탄소 단일 결합 또는 탄소-탄소 이중 결합을 나타내고,



[0103] R¹은 페닐기(Ph), , 또는 헤테로사이클로알케닐기이고,

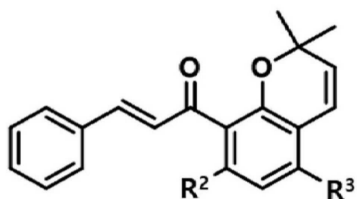
[0104] 여기서 R⁶은 하나 이상의 할로겐 원소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알콕시기, 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬기이며,

[0105] R²은 하이드록시기(OH) 또는 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알콕시기이고,

- [0106] R^3 는 하이드록시기(OH), 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알콕시기, 치환 또는 비치환된 아미노기(NH_2), 하나 이상의 고리를 가지는 헤테로사이클로알킬기, 또는 O이고; R^5 는 H, $CH=CH-C(CH_3)_2-$, 또는 이되, R^3 가 O일 때 R^5 는 $CH=CH-C(CH_3)_2-$ 이며 서로 연결되어 헤테로고리를 형성하고,
- 
- [0107] R^4 는 H 또는 할로젠 원소이고,
- [0108] 상기 '치환 또는 비치환된'은 C_1-C_6 알킬기, 할로젠 원소, C_1-C_6 알콕시기, 벤질기, 및 벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 것임.)
- [0110] 본 발명에 있어서, " C_1-C_6 알킬기"는 탄소원자수 1 내지 6의 1가 알킬기를 의미한다. 이 용어는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *i*-부틸, *tert*-부틸, *n*-헥실 등과 같은 기능기를 예로 들 수 있다. 본 발명에 기재된 알킬, 및 그 외 알킬 부분을 포함하는 치환체는 직쇄 또는 분쇄 형태를 모두 포함한다. "치환된 C_1-C_6 알킬기"는 수소원자 중 하나 이상의 수소원자가 다른 치환기로 치환된 것을 의미하는 것으로, 치환기는 제한되지는 않으나, C_1-C_6 알킬기, 할로젠 원소, C_1-C_6 알콕시기, 또는 벤젠 등을 포함한다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 치환된 C_1-C_6 알킬기는 트리플루오로메틸기(CF_3)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0111] 본 발명에 있어서, "치환"은 단일치환, 이중치환, 삼중치환, 사중치환 등을 포함한다.
- [0112] 본 발명에 있어서, "할로젠 원소"는 플루오린(F), 염소(Cl), 브로민(Br), 및 요오드(I)를 포함할 수 있고, 본 발명의 일 실시예에 따르면 플루오린, 염소, 또는 브로민일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0113] 본 발명에 있어서, " C_1-C_6 알콕시기"는 알킬 에테르기로 -O-R기를 의미하며, 여기서 R은 " C_1-C_6 알킬"을 의미한다. 상기 알콕시기는 예컨대 메톡시(OMe), 에톡시(OEt), *n*-프로폭시(*On*-Pr), 아이소프로폭시(*Oi*-Pr), *n*-부톡시(*On*-Bu), 아이소-부톡시(*Oi*-Bu), *sec*-부톡시(*Osec*-Bu), *tert*-부톡시(*Otert*-Bu), *n*-펜톡시(*On*-Pen) 등을 포함할 수 있고, 본 발명의 일 실시예에 따르면 메톡시, 에톡시, 또는 아이소프로폭시일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 치환된 C_1-C_6 알콕시기는 -O-(C_1-C_6 알킬)의 C_1-C_6 알킬기에서 수소원자 중 하나 이상의 수소원자가 다른 치환기로 치환된 것을 의미하는 것으로, 치환기는 제한되지는 않으나, C_1-C_6 알킬기, 할로젠 원소, C_1-C_6 알콕시기, 벤질기, 또는 벤젠 등을 포함한다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 치환된 C_1-C_6 알콕시기는 메톡시메톡시기(OCH_2OCH_2 , OMOM) 또는 벤질옥시기($OCH_2C_6H_5$, OBn)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0114] 본 발명에 있어서, "헤테로사이클로알킬기"는 하나 이상의 헤테로원자에 의해 치환된 하나 이상의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬기를 의미한다. 예컨대, 하나 이상의 헤테로원자는 O, S, N, P, B, Si, 및 Se를 포함할 수 있고, 본 발명의 일 실시예에 따르면 O, S, 또는 N일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 헤테로사이클로알킬기는 임의로 치환될 수 있다. 본 발명에 있어서, 헤테로사이클로알킬은 5원 또는 6원의 단일고리이거나, 스피로(spiro)고리, 다리(bridged)고리 또는 융합(fused)고리와 같은 다중고리일 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.
- [0115] 본 발명에 있어서, "헤테로사이클로알케닐기"는 본질적으로 헤테로사이클로알킬 고리 내에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고, 하나 이상의 헤테로원자에 의해 치환된 하나 이상의 탄소 원자를 갖는 것을 의미한다. 예컨대, 하나 이상의 헤테로원자는 O, S, N, P, B, Si, 및 Se를 포함할 수 있고, 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 헤테로사이클로알케닐기는 O, S, 또는 N을 포함하는 5원 또는 6원의 헤테로고리일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0116] 본 발명에 있어서, "헤테로고리"는 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원의 고리일 수 있으며, 고리 내에 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함할 수 있고, 본 발명의 일 실시예에 따르면 O를 포함하는 6원의 헤테로고리일 수 있으며, 이는 임의로 치환될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0118] 본 발명에 있어서, 상기 로틀레린 유도체는 하기 화학식 2 내지 11 중 어느 하나로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0119] [화학식 2]

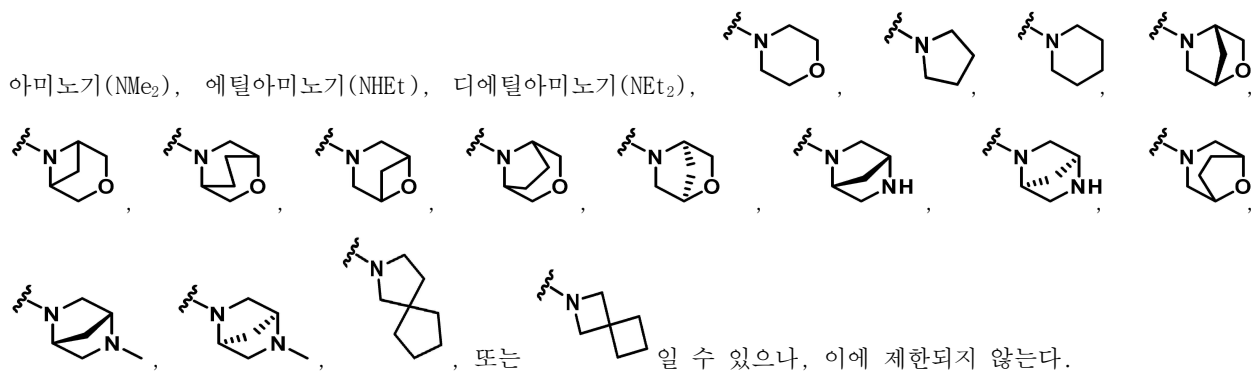


[0120]

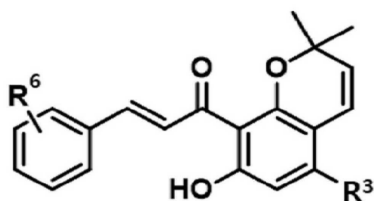
[0121] 상기 화학식 2에서,

[0122] R^2 는 하이드록시기(OH), 메톡시기(OMe), 에톡시기(OEt), 이소프로폭시기(Oi-Pr), 또는 벤질옥시기(OBn)이고,

[0123] R^3 는 하이드록시기(OH), 메톡시메톡시기(OMOM), 벤질옥시기(OBn), 아미노기(NH₂), 메틸아미노기(NHMe), 디메틸



[0125] [화학식 3]



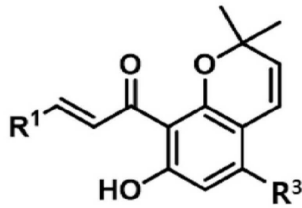
[0126]

[0127] 상기 화학식 3에서,

[0128] R^3 는 하이드록시기(OH) 또는 메톡시메톡시기(OMOM)이고,

[0129] R^6 는 하나 이상의 플루오린(F), 하나 이상의 염소(Cl), 메톡시기(OMe), 메틸기(CH₃), 및 트리플루오로메틸기(CF₃)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이때, 상기 R^6 는 2번 내지 6번 탄소 위치 중 어느 하나 이상에 종류 및 횟수에 제한 없이 치환될 수 있다. 예컨대, 상기 R^6 는 4-OMe, 4-Me, 4-CF₃, 4-Cl, 4-F, 3-Cl, 3-F, 2-Cl, 2-F, 3-CF₃, 2-CF₃, 2-Cl 및 3-F, 2-F 및 3-Cl, 2,3-di-F, 2,3-di-Cl, 2,6-di-Cl, 2,6-di-F, 2-Cl 및 6-F, 3,5-di-F, 3-Cl 및 5-F, 및 2,6-di-Cl 및 3-F로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

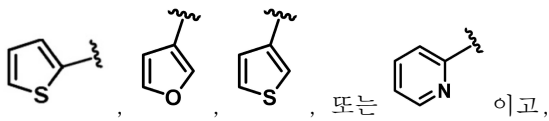
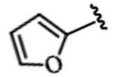
[0131] [화학식 4]



[0132]

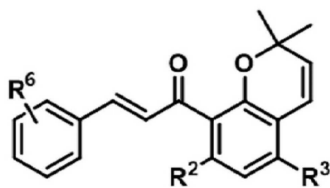
[0133] 상기 화학식 4에서,

[0134] R¹은 페닐기(Ph) 또는 헤테로사이클로알케닐기일 수 있고, 상기 헤테로사이클로알케닐기는 예컨대



[0135] R³는 하이드록시기(OH) 또는 메톡시메톡시기(OMOM)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0137] [화학식 5]



[0138]

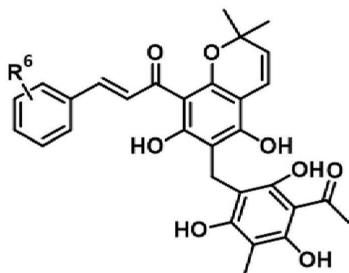
[0139] 상기 화학식 5에서,

[0140] R²는 하이드록시기(OH) 또는 메톡시기(OMe)이고,

[0141] R³는 하이드록시기(OH)이고,

[0142] R⁶는 플루오린(F) 또는 염소(Cl)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 상기 R⁶는 3-F, 2-Cl, 또는 2-F일 수 있다.

[0144] [화학식 6]

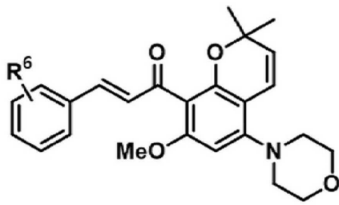


[0145]

[0146] 상기 화학식 6에서,

[0147] R⁶는 플루오린(F) 또는 염소(Cl)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 상기 R⁶는 3-F, 2-Cl, 또는 2-F일 수 있다.

[0149] [화학식 7]

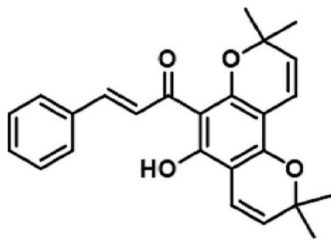


[0150]

[0151] 상기 화학식 7에서,

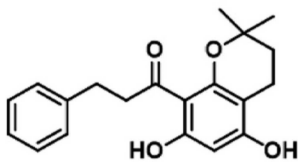
[0152] R^6 는 플루오린(F) 또는 염소(Cl)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 상기 R^6 는 3-F, 2-Cl, 또는 2-F일 수 있다.

[0154] [화학식 8]



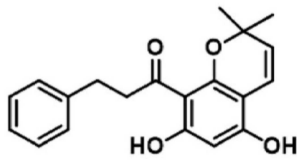
[0155]

[0157] [화학식 9]



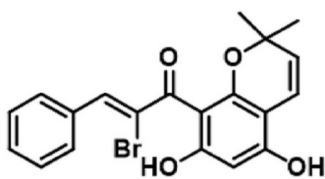
[0158]

[0160] [화학식 10]

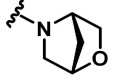
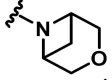
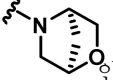


[0161]

[0163] [화학식 11]



[0164]

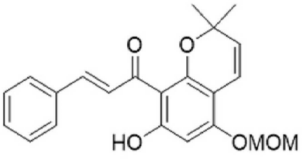
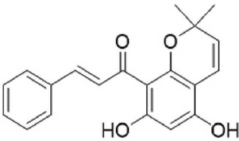
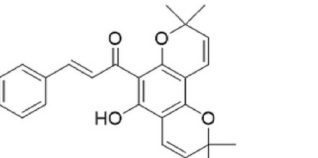
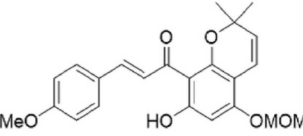
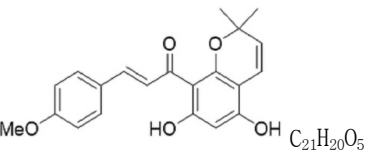
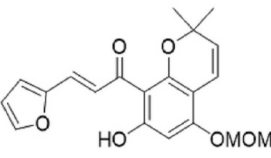
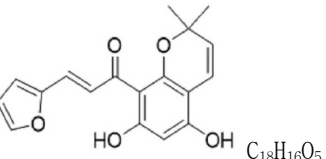
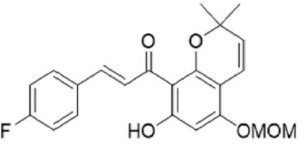
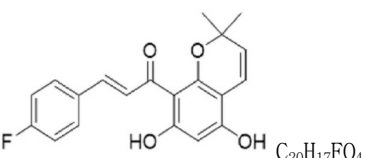
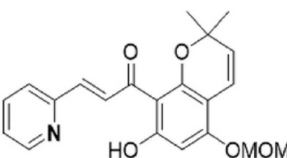
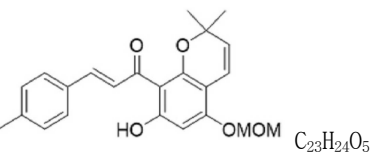
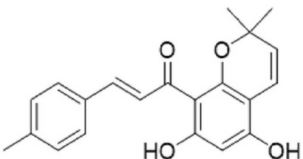
[0166] 본 발명에 있어서, 상기 로틀레린 유도체는 상기 화학식 2에서, R^2 는 메톡시기(OMe) 또는 에톡시기(OEt)이고, R^3 는 하이드록시기(OH), 아미노기(NH₂), 에틸아미노기(NHEt), , , 또는 인 것; 또는

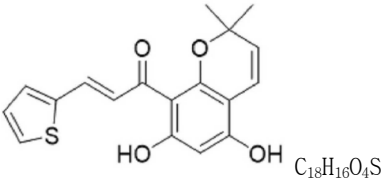
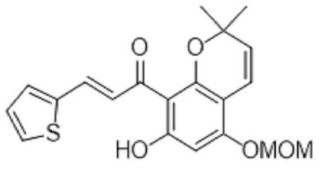
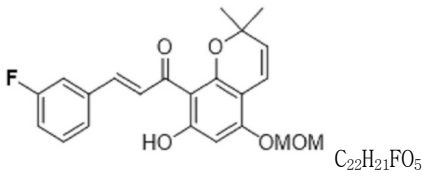
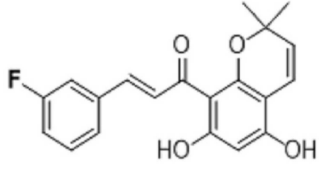
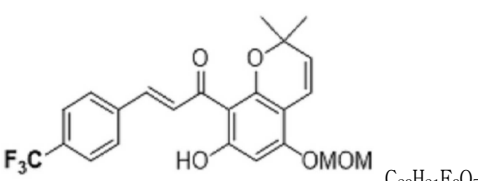
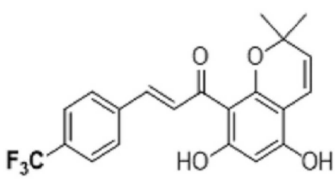
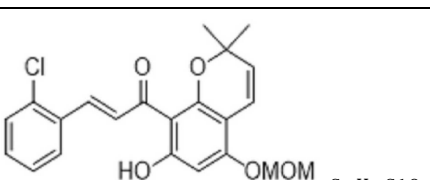
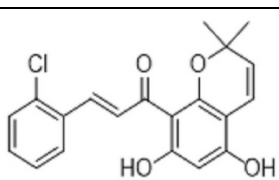
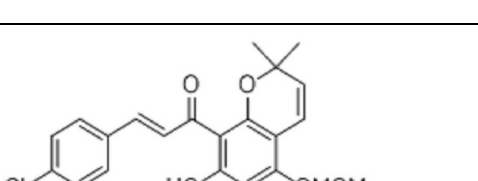
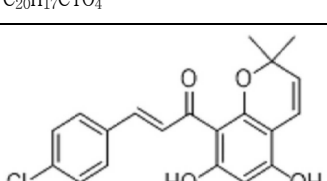
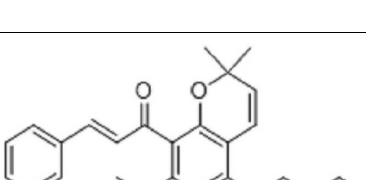
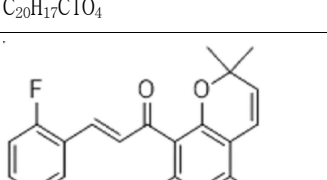
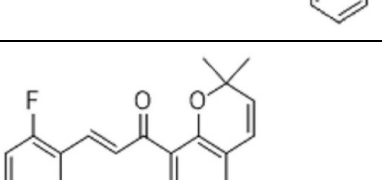
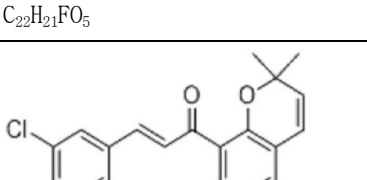
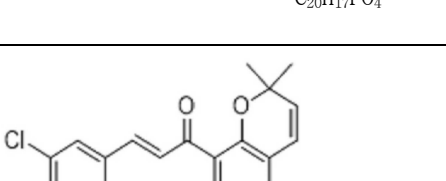
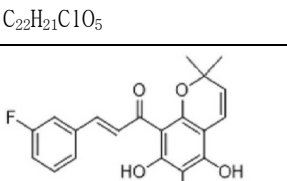
[0167] 상기 화학식 5에서, R^2 는 메톡시기(OMe)이고, R^3 는 하이드록시기(OH)이고, R^6 는 플루오린(F)인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

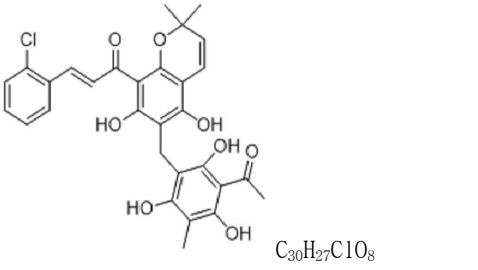
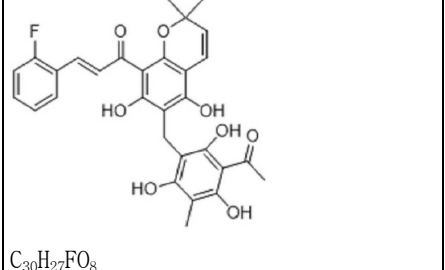
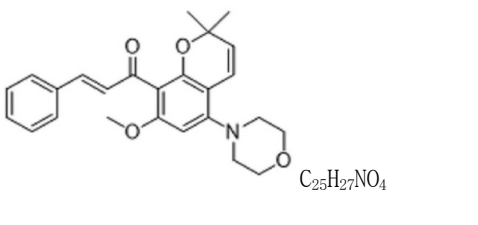
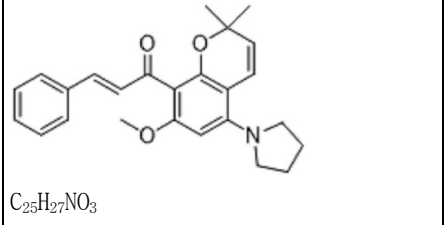
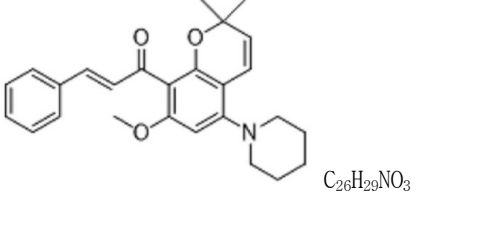
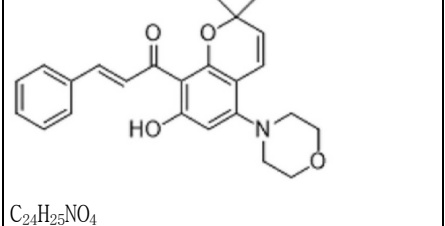
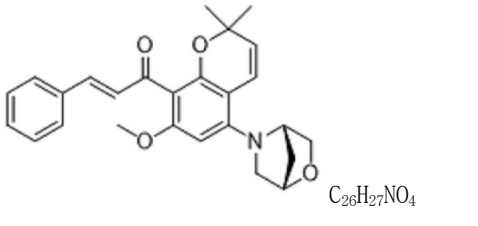
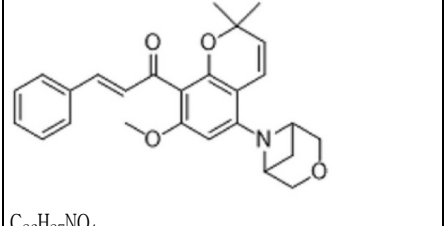
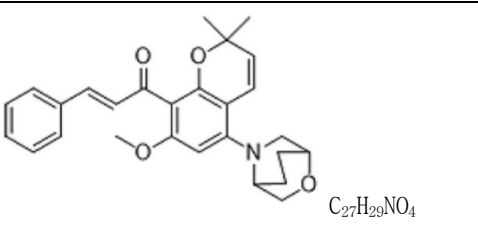
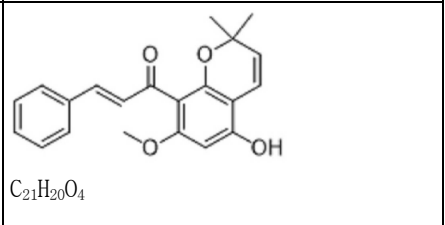
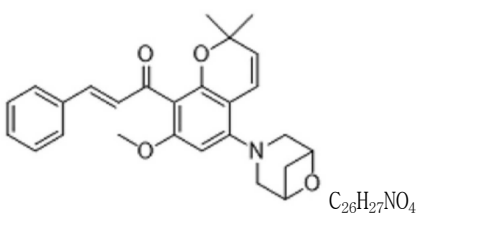
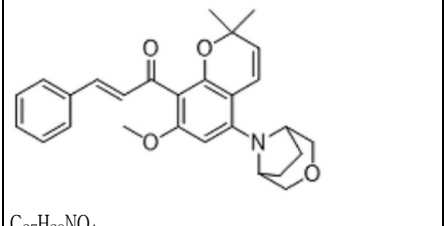
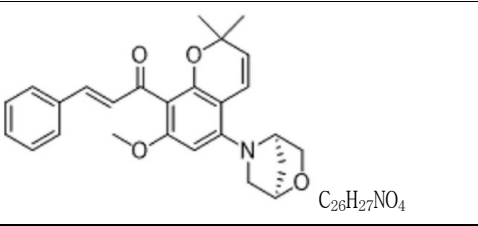
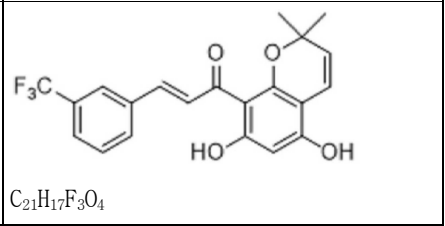
[0169] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 로틀레린 유도체의 바람직한 구현예는 하기 표 1과 같다.

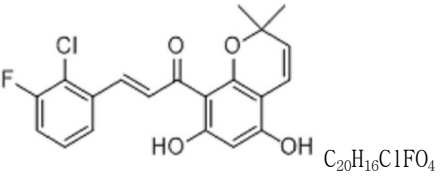
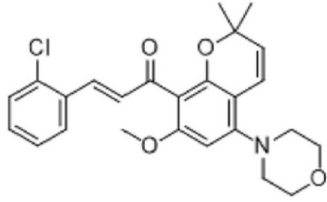
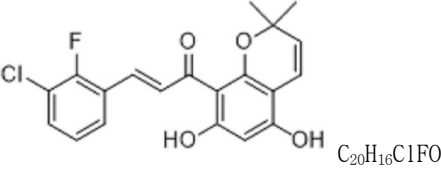
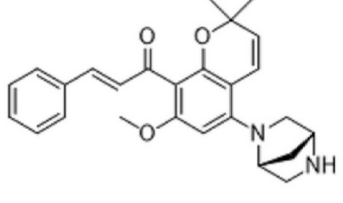
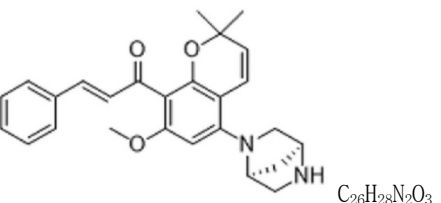
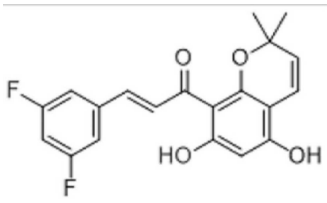
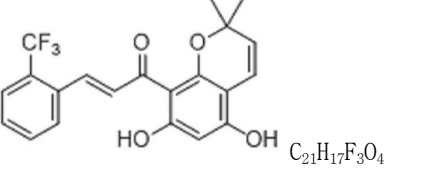
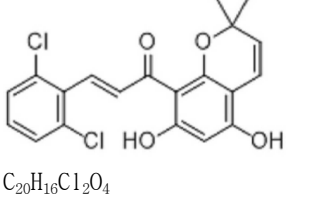
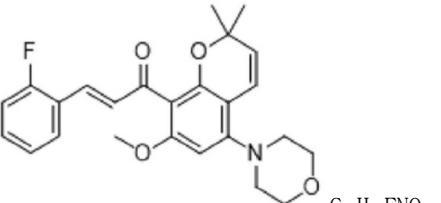
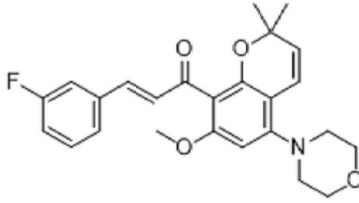
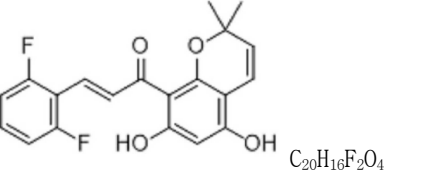
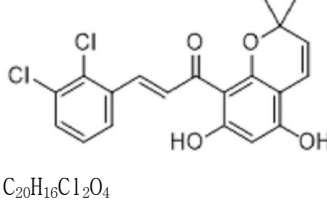
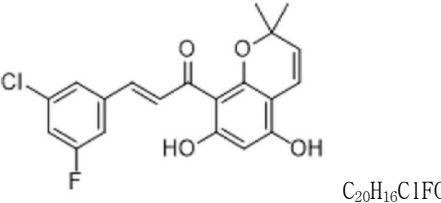
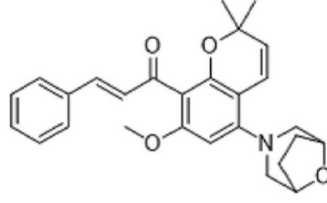
표 1

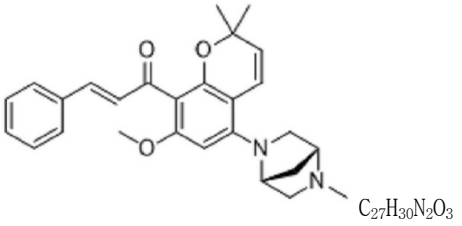
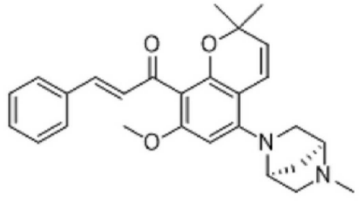
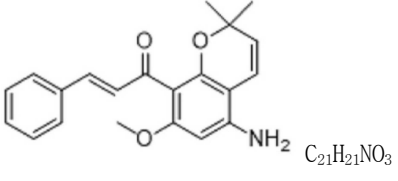
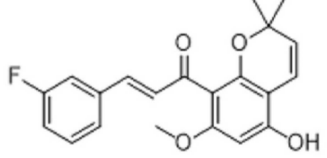
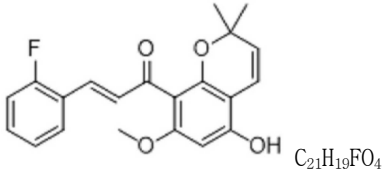
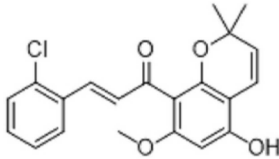
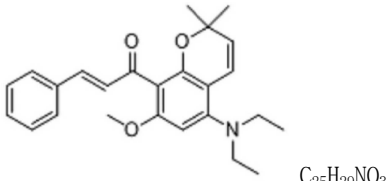
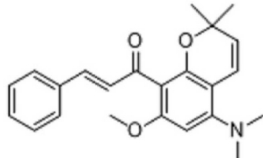
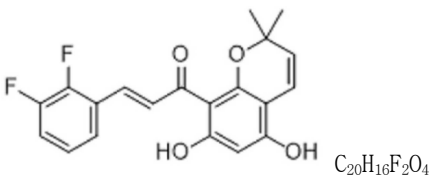
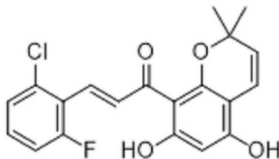
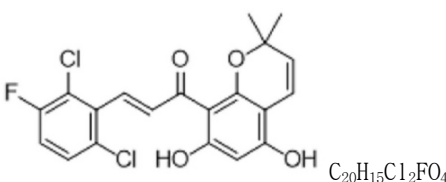
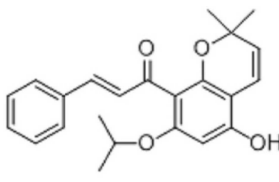
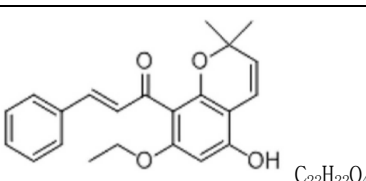
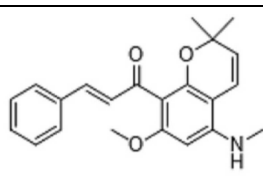
[0170]

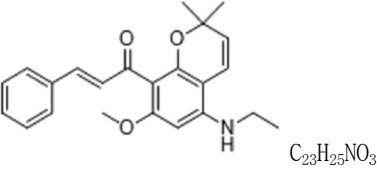
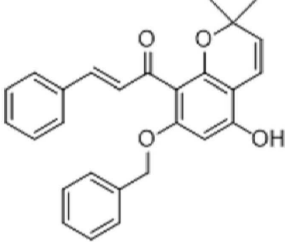
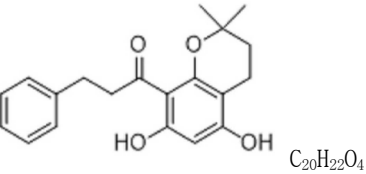
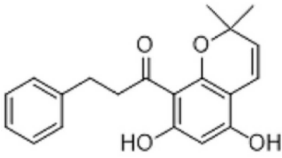
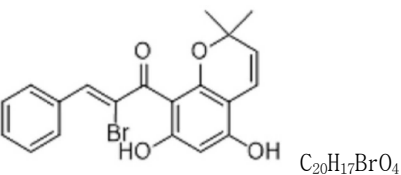
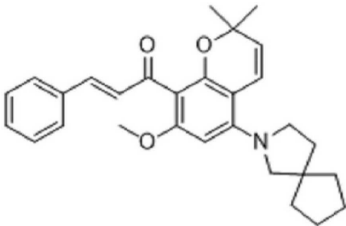
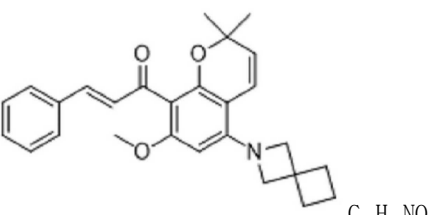
BRL 1	 C ₂₂ H ₂₂ O ₅	BRL 2	 C ₂₀ H ₁₈ O ₄
BRL 3	 C ₂₅ H ₂₄ O ₄	BRL 4	 C ₂₃ H ₂₄ O ₆
BRL 5	 C ₂₁ H ₂₀ O ₅	BRL 6	 C ₂₀ H ₂₀ O ₆
BRL 7	 C ₁₈ H ₁₆ O ₅	BRL 8	 C ₂₂ H ₂₁ FO ₅
BRL 9	 C ₂₀ H ₁₇ FO ₄	BRL 10	 C ₂₁ H ₂₁ NO ₅
BRL 11	 C ₂₃ H ₂₄ O ₅	BRL 12	 C ₂₁ H ₂₀ O ₄

BRL 13	 C ₁₈ H ₁₆ O ₄ S	BRL 14	 C ₂₀ H ₂₀ O ₅ S
BRL 15	 C ₂₂ H ₂₁ FO ₅	BRL 16	 C ₂₀ H ₁₇ FO ₄
BRL 17	 C ₂₃ H ₂₁ F ₃ O ₅	BRL 18	 C ₂₁ H ₁₇ F ₃ O ₄
BRL 19	 C ₂₂ H ₂₁ ClO ₅	BRL 20	 C ₂₀ H ₁₇ ClO ₄
BRL 21	 C ₂₂ H ₂₁ ClO ₅	BRL 22	 C ₂₀ H ₁₇ ClO ₄
BRL 23	 C ₂₈ H ₂₆ O ₄	BRL 24	 C ₂₂ H ₂₁ FO ₅
BRL 25	 C ₂₀ H ₁₇ FO ₄	BRL 26	 C ₂₂ H ₂₁ ClO ₅
BRL 27	 C ₂₀ H ₁₇ ClO ₄	BRL 28	 C ₃₀ H ₂₇ FO ₈

BRL 29	 C ₃₀ H ₂₇ ClO ₈	BRL 30	 C ₃₀ H ₂₇ FO ₈
BRL 31	 C ₂₅ H ₂₇ NO ₄	BRL 32	 C ₂₅ H ₂₇ NO ₃
BRL 33	 C ₂₆ H ₂₉ NO ₃	BRL 34	 C ₂₄ H ₂₅ NO ₄
BRL 35	 C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	BRL 36	 C ₂₆ H ₂₇ NO ₄
BRL 37	 C ₂₇ H ₂₉ NO ₄	BRL 38	 C ₂₁ H ₂₀ O ₄
BRL 39	 C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	BRL 40	 C ₂₇ H ₂₉ NO ₄
BRL 41	 C ₂₆ H ₂₇ NO ₄	BRL 42	 C ₂₁ H ₁₇ F ₃ O ₄

BRL 43	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4ccc(F)c(Cl)c4</chem> $C_{20}H_{16}ClFO_4$	BRL 44	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4ccccc4Cl</chem> $C_{25}H_{26}ClNO_4$
BRL 45	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4ccc(F)c(Cl)c4</chem> $C_{20}H_{16}ClFO_4$	BRL 46	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4ccccc4</chem> $C_{26}H_{28}N_2O_3$
BRL 47	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4ccccc4</chem> $C_{26}H_{28}N_2O_3$	BRL 48	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4cc(F)cc(F)c4</chem> $C_{20}H_{16}F_2O_4$
BRL 49	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4cc(C(F)(F)F)ccc4</chem> $C_{21}H_{17}F_3O_4$	BRL 50	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4cc(Cl)c(Cl)cc4</chem> $C_{20}H_{16}Cl_2O_4$
BRL 51	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4ccccc4F</chem> $C_{25}H_{26}FNO_4$	BRL 52	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4ccccc4F</chem> $C_{25}H_{26}FNO_4$
BRL 53	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4cc(F)c(F)cc4</chem> $C_{20}H_{16}F_2O_4$	BRL 54	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4cc(Cl)c(Cl)cc4</chem> $C_{20}H_{16}Cl_2O_4$
BRL 55	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4ccc(F)c(Cl)c4</chem> $C_{20}H_{16}ClFO_4$	BRL 56	 <chem>Cc1cc2c(c1)oc(=O)c3cc(O)c(O)c(OC)c3c2C=Cc4ccccc4</chem> $C_{27}H_{29}NO_4$

BRL 57	 C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃	BRL 58	 C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃
BRL 59	 C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	BRL 60	 C ₂₁ H ₁₉ FO ₄
BRL 61	 C ₂₁ H ₁₉ FO ₄	BRL 62	 C ₂₁ H ₁₉ ClO ₄
BRL 63	 C ₂₅ H ₂₉ NO ₃	BRL 64	 C ₂₃ H ₂₅ NO ₃
BRL 65	 C ₂₀ H ₁₆ F ₂ O ₄	BRL 66	 C ₂₀ H ₁₆ ClFO ₄
BRL 67	 C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ FO ₄	BRL 68	 C ₂₃ H ₂₄ O ₄
BRL 69	 C ₂₂ H ₂₂ O ₄	BRL 70	 C ₂₂ H ₂₃ NO ₃

BRL 71	 C ₂₃ H ₂₅ NO ₃	BRL 72	 C ₂₇ H ₂₄ O ₄
BRL 73	 C ₂₀ H ₂₂ O ₄	BRL 74	 C ₂₀ H ₂₀ O ₄
BRL 75	 C ₂₀ H ₁₇ BrO ₄	BRL 76	 C ₂₉ H ₃₃ NO ₃
BRL 77	 C ₂₇ H ₂₉ NO ₃		

[0172] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0173] 본 발명에 있어서, “로틀레린(Rottlerin)”은 아시아 카말라 나무 Mallotus philippensis에서 분리된 천연 폴리페놀 물질로서, 단백질 키나아제 C-δ (PKC-δ) 억제제로 사용된다.

[0174] 본 발명에 있어서, "약학적으로 허용 가능한 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다.

[0175] 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 글루콘산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수혼화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 동물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[0176] 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리토 금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이 때, 금속염으로서 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

- [0177] 본 발명에 있어서, “피부 색소침착(pigmentation)”은 피부의 변색(색소침착) 또는 비정상적으로 착색된 세포의 증식으로 유발된 피부의 모든 질환 또는 질병을 의미하며, “과색소침착(hyperpigmentation)”이나 저색소증과 동반되는 “이상색소침착 (dyspigmentation)”과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 피부 색소침착은 과다하거나 원치 않는 색소침착을 포함한다. 노화, 환경 스트레스 및 UV 노출과 같은 요인은 피부 색소침착의 잠재적인 원인이 될 수 있다. 본 발명의 피부 색소침착은 환자의 기본적인 색소 침착에 비해 피부 및/또는 모낭에서 생합성되고 모발 또는 피부에 침착된 하나 이상의 다양한 종류의 멜라닌의 증가에 기인할 수 있으며, 구체적인 예로는 기미, 주근깨, 흑자, 검버섯, 점, 밀크커피 반점, 오타모반, 청색모반, 과다 색소침착 반점, 약물 사용 후의 과다 색소침착, 임신성 갈색반(gravidic chloasma), 상처 또는 피부염으로 인한 염증 후 과다 색소침착, 노인성 색소반, 이상색소침착, 및 일광흑색종(solar lentigines)으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0178] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체는 멜라닌 생성을 억제할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0179] 본 발명에 있어서, “멜라닌(melanin)”은 동물의 피부나 눈 등의 조직에 존재하는 흑색 또는 갈색 색소를 총칭한다. 특히 멜라닌은 사람의 피부색을 결정하는 중요한 요소로써 인종에 따라서 멜라닌 발현 유전자가 다르고, 이에 따라 멜라닌 세포의 양 및 분포가 조절되어 피부색이 결정된다. 멜라닌은 자외선을 차단하여 피부를 보호하는 역할을 하지만, 과도한 멜라닌 생성은 기미, 주근깨, 피부 반점 등 다양한 피부 색소침착의 원인이 되며, 더 나아가 피부암 유발의 정도와 관련이 있다.
- [0180] 본 발명에 있어서, 상기 약학적 조성물은 전신 적용 또는 국소 적용 약학적 조성물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0181] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 부형제는 예를 들어, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 흡착제, 보습제, 필름-코팅 물질, 및 제어방출첨가제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0182] 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 서방형 과립제, 장용과립제, 액제, 점안제, 엘실릭제, 유제, 현탁액제, 주정제, 트로키제, 방향수제, 리모나이드제, 정제, 서방형정제, 장용정제, 설하정, 경질캡셀제, 연질캡셀제, 서방캡셀제, 장용캡셀제, 환제, 틸크제, 연조엑스제, 건조엑스제, 유동엑스제, 주사제, 캡슐제, 관류액, 경고제, 로션제, 파스타제, 분무제, 흡입제, 패취제, 멸균주사용액, 또는 에어로졸 등의 외용제 등의 형태로 제형화하여 사용될 수 있으며, 상기 외용제는 크림, 젤, 패치, 분무제, 연고제, 경고제, 로션제, 리니먼트제, 파스타제 또는 카타플라스마제 등의 제형을 가질 수 있다.
- [0183] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 올리고당, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.
- [0184] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.
- [0185] 본 발명에 따른 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 트로키제의 첨가제로 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 유당, 백당, 포도당, 과당, 디-만니톨, 침강탄산칼슘, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 황산칼슘, 염화나트륨, 탄산수소나트륨, 정제 라놀린, 미결정셀룰로오스, 텍스트린, 알긴산나트륨, 메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 카올린, 요소, 콜로이드성실리카겔, 히드록시프로필스타치, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(HPMC) 1928, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910, 프로필렌글리콜, 카제인, 젖산칼슘, 프리모젤 등 부형제; 젤라틴, 아라비아고무, 에탄올, 한천가루, 초산탈산셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 포도당, 정제수, 카제인나트륨, 글리세린, 스테아린산, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스나트륨, 메칠셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 텍스트린, 히드록시셀룰로오스, 히드록시프로필스타치, 히드록시메칠셀룰로오스, 정제셀라, 전분호, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제가 사용될 수 있으며, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 옥수수전분, 한천가루, 메칠셀룰로오스, 벤토나이트, 히드록시프로필스타치, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 알긴산나트륨, 카르복시메칠셀룰로오스칼슘, 구연산칼슘, 라우릴황산나트륨, 무수규산, 1-히드록시프로필셀룰로오스, 텍스트란, 이온교환수지, 초산폴리비닐, 포름알데히드처리 카제인 및 젤라틴, 알긴산, 아밀로오스, 구아르고무

(Guar gum), 중조, 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 겔화전분, 아라비아고무, 아밀로펙틴, 펙틴, 폴리인산나트륨, 에칠셀룰로오스, 백당, 규산마그네슘알루미늄, 디-소르비톨액, 경질무수규산 등 봉해제; 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 스테아린산, 수소화식물유(Hydrogenated vegetable oil), 탈크, 석송자, 카올린, 바셀린, 스테아린산나트륨, 카카오지, 살리실산나트륨, 살리실산마그네슘, 폴리에틸렌글리콜(PEG) 4000, PEG 6000, 유동파라핀, 수소첨가대두유(Lubri wax), 스테아린산알루미늄, 스테아린산아연, 라우릴황산나트륨, 산화마그네슘, 마크로골(Macrogol), 합성규산알루미늄, 무수규산, 고급지방산, 고급알코올, 실리콘유, 파라핀유, 폴리에틸렌글리콜 지방산에테르, 전분, 염화나트륨, 초산나트륨, 올레인산나트륨, dl-로이신, 경질무수규산 등의 활택제;가 사용될 수 있다.

[0186] 본 발명에 따른 액제의 첨가제로는 물, 묽은 염산, 묽은 황산, 구연산나트륨, 모노스테아린산슈크로스류, 폴리옥시에틸렌소르비톨지방산에스테르류(트윈에스테르), 폴리옥시에틸렌모노알킬에테르류, 라놀린에테르류, 라놀린에스테르류, 초산, 염산, 암모니아수, 탄산암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤아민, 폴리비닐피롤리돈, 에칠셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 등이 사용될 수 있다.

[0187] 본 발명에 따른 시럽제에는 백당의 용액, 다른 당류 혹은 감미제 등이 사용될 수 있으며, 필요에 따라 방향제, 착색제, 보존제, 안정제, 현탁화제, 유화제, 점조제 등이 사용될 수 있다.

[0188] 본 발명에 따른 유제에는 정제수가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 유화제, 보존제, 안정제, 방향제 등이 사용될 수 있다.

[0189] 본 발명에 따른 현탁제에는 아카시아, 트라가칸타, 메칠셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 미결정셀룰로오스, 알긴산나트륨, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), HPMC 1828, HPMC 2906, HPMC 2910 등 현탁화제가 사용될 수 있으며, 필요에 따라 계면활성제, 보존제, 안정제, 착색제, 방향제가 사용될 수 있다.

[0190] 본 발명에 따른 주사제에는 주사용 증류수, 0.9%염화나트륨주사액, 링겔주사액, 텍스트로스주사액, 텍스트로스+염화나트륨주사액, 피이지(PEG), 락테이트 링겔주사액, 에탄올, 프로필렌글리콜, 비휘발성유-참기름, 면실유, 낙화생유, 콩기름, 옥수수기름, 올레인산에칠, 미리스트산 이소프로필, 안식향산벤젠과 같은 용제; 안식향산나트륨, 살리실산나트륨, 초산나트륨, 요소, 우레탄, 모노에칠아세트아마이드, 부타졸리딘, 프로필렌글리콜, 트윈류, 니정팅산아미드, 헥사민, 디메틸아세트아마이드와 같은 용해보조제; 약산 및 그 염(초산과 초산나트륨), 약염기 및 그 염(암모니아 및 초산암모늄), 유기화합물, 단백질, 알부민, 펩톤, 검류와 같은 완충제; 염화나트륨과 같은 등장화제; 중아황산나트륨(NaHSO_3) 이산화탄소가스, 메타중아황산나트륨($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), 아황산나트륨(Na_2SO_3), 질소가스(N_2), 에틸렌디아민테트라초산과 같은 안정제; 소듐비셀파이드 0.1%, 소듐포름알데히드설폭실레이트, 치오우레아, 에틸렌디아민테트라초산디나트륨, 아세톤소듐비셀파이드와 같은 황산화제; 벤질알코올, 클로로부탄올, 염산프로카인, 포도당, 글루콘산칼슘과 같은 무통화제; 시엠시나트륨, 알긴산나트륨, 트윈 80, 모노스테아린산알루미늄과 같은 현탁화제를 포함할 수 있다.

[0191] 본 발명에 따른 좌제에는 카카오지, 라놀린, 위템솔, 폴리에틸렌글리콜, 글리세로젤라틴, 메칠셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 스테아린산과 올레인산의 혼합물, 수바날(Subanal), 면실유, 낙화생유, 야자유, 카카오버터+콜레스테롤, 레시틴, 라네트왁스, 모노스테아린산글리세롤, 트윈 또는 스팬, 임하우젠(Imhausen), 모놀렌(모노스테아린산프로필렌글리콜), 글리세린, 아덱스솔리두스(Adeps solidus), 부티룸 테고-G(Buytyrum Tego-G), 세베스파마 16 (Cebes Pharma 16), 헥사라이드베이스 95, 코토마(Cotomar), 히드록코테 SP, S-70-XXA, S-70-XX75(S-70-XX95), 히드록코테(Hydrokote) 25, 히드록코테 711, 이드로포스탈 (Idropostal), 마사에스트라리움(Massa estrarium, A, AS, B, C, D, E, I, T), 마사-MF, 마수폴, 마수폴-15, 네오수포스탈-엔, 파라마운드-B, 수포시로(OSI, OSIX, A, B, C, D, H, L), 좌제기제 IV 타입 (AB, B, A, BC, BBG, E, BGF, C, D, 299), 수포스탈 (N, Es), 웨코비 (W, R, S, M, Fs), 테제스터 트리글리세라이드 기제 (TG-95, MA, 57)와 같은 기제가 사용될 수 있다.

[0192] 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 추출물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 슈크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.

[0193] 경구 투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다.

- [0194] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0195] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 본 발명이 속하는 기술분야에 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0196] 본 발명의 약학적 조성물은 개체에게 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구 복용, 피하 주사, 복강 투여, 정맥 주사, 근육 주사, 척수 주위 공간(경막내) 주사, 설하 투여, 볼점막 투여, 직장 내 삽입, 질 내 삽입, 안구 투여, 귀 투여, 비강 투여, 흡입, 입 또는 코를 통한 분무, 피부 투여, 경피 투여 등에 따라 투여될 수 있다.
- [0197] 본 발명의 약학적 조성물은 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별, 체중 및 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자와 함께 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.
- [0198] 본 발명에서 “개체”란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.
- [0199] 본 발명에서 “투여”란 임의의 적절한 방법으로 개체에게 소정의 본 발명의 조성물을 제공하는 것을 의미한다. 따라서, 본 발명에서 “투여”란 개체에 주사하거나 섭취시키는 것은 물론, 도포하는 것도 포함하는 개념이다.
- [0200] 본 발명에서 “예방”이란 목적하는 질환의 발병을 억제하거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, “치료”란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 그에 따른 대사 이상 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하며, “개선”이란 본 발명에 따른 조성물의 투여에 의해 목적하는 질환과 관련된 파라미터, 예를 들면 증상의 정도를 감소시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0201] 본 발명에 있어서, 본 발명에 따른 로틀레린 유도체 또는 이의 염은 전체 조성물에 대하여 0.5 내지 15 μM , 0.5 내지 12 μM , 0.5 내지 11 μM , 0.5 내지 10 μM , 0.7 내지 15 μM , 0.7 내지 12 μM , 0.7 내지 11 μM , 0.7 내지 10 μM , 1 내지 15 μM , 1 내지 12 μM , 1 내지 11 μM , 1 내지 10 μM , 0.5 내지 3 μM , 0.5 내지 2 μM , 0.5 내지 1 μM , 7 내지 12 μM , 7 내지 11 μM , 7 내지 10 μM , 1 μM , 또는 10 μM 의 농도로 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 농도는 조성물의 투여 시 개체에서 나타나는 농도일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 로틀레린 유도체는 1 내지 10 μM 의 농도일 때 로틀레린에 비해 세포 독성이 낮으면서 유사한 피부 색소침착 억제 활성을 나타낼 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0203] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 화합물학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 화장품 조성물을 제공한다.
- [0204] 본 발명에 있어서 "화합물학적으로 허용 가능한 염"이란 화합물학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 구체적인 예는 상술한 염의 예를 포함하며, 하드로브로마이드, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 (메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트 (토실레이트)염 등을 추가로 들 수 있다.
- [0205] 본 발명에 따른 화장품 조성물의 제형은 세럼, 화장수, 페이스트, 패치, 젤, 스킨로션, 스킨소프너, 스킨토너, 아스트린젠트, 로션, 밀크로션, 모이스처 로션, 영양로션, 크림, 맛사지크림, 영양크림, 미스트, 모이스처 크림, 핸드크림, 핸드로션, 파운데이션, 에센스, 영양에센스, 팩, 비누, 오일, 파운데이션, 메이크업 베이스, 왁스, 스프레이, 클렌징폼, 클렌징로션, 클렌징크림, 클렌징오일, 클렌징밤, 바디로션 또는 바디클렌저 제형일 수 있다.
- [0206] 본 발명의 화장품 조성물은 수용성 비타민, 유용성 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당, 및 스펅고 지질로 이

루어진 군에서 선택된 조성물을 더 포함할 수 있다.

- [0207] 수용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B6, 피리독신, 엽산피리독신, 비타민 B12, 판토텐산, 니코틴산, 니코틴산아미드, 엽산, 비타민 C, 비타민 H 등을 들 수 있으며, 그들의 염 (티아민염산염, 아스코르빈산나트륨염 등)이나 유도체 (아스코르빈산-2-인산나트륨염, 아스코르빈산-2-인산마그네슘염 등)도 본 발명에서 사용할 수 있는 수용성 비타민에 포함된다. 수용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 수득할 수 있다.
- [0208] 유용성 비타민으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 비타민 A, 카로틴, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E (d1-알파 토크페롤, d-알파 토크페롤, d-알파 토크페롤) 등을 들 수 있으며, 그들의 유도체 (팔미틴산아스코르빈, 스테아르산아스코르빈, 디팔미틴산아스코르빈, 아세트산d1-알파 토크페롤, 니코틴산d1-알파 토크페롤비타민 E, DL-판토텐닐알코올, D-판토텐닐알코올, 판토텐닐에틸에테르 등) 등도 본 발명에서 사용되는 유용성 비타민에 포함된다. 유용성 비타민은 미생물 변환법, 미생물의 배양물로부터의 정제법, 효소 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 취득할 수 있다.
- [0209] 고분자 펩티드로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 콜라겐, 가수 분해 콜라겐, 젤라틴, 엘라스틴, 가수 분해 엘라스틴, 케라틴 등을 들 수 있다. 고분자 펩티드는 미생물의 배양액으로부터의 정제법, 효소법 또는 화학 합성법 등의 통상의 방법에 의해 정제 취득할 수 있으며, 또는 통상 돼지나 소 등의 진피, 누에의 견섬유 등의 천연물로부터 정제하여 사용할 수 있다.
- [0210] 고분자 다당으로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 히드록시에틸셀룰로오스, 크산탄검, 히알루론산나트륨, 콘드로이틴 황산 또는 그 염 (나트륨염 등) 등을 들 수 있다. 예를 들어, 콘드로이틴 황산 또는 그 염 등은 통상 포유 동물이나 어류로부터 정제하여 사용할 수 있다.
- [0211] 스펅고 지질로서는 화장품에 배합 가능한 것이라면 어떠한 것이라도 되지만, 예를 들어 세라미드, 피토스펙고신, 스펅고당지질 등을 들 수 있다. 스펅고 지질은 통상 포유류, 어류, 패류, 효모 또는 식물 등으로부터 통상의 방법에 의해 정제하거나 화학 합성법에 의해 취득할 수 있다.
- [0212] 본 발명의 화장료 조성물에는 상기 필수 성분과 더불어 필요에 따라 통상 화장품에 배합되는 다른 성분을 배합해도 된다.
- [0213] 이외에 첨가해도 되는 배합 성분으로서의 유지 성분, 보습제, 에몰리엔트제, 계면 활성제, 유기 및 무기 안료, 유기 분체, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, 식물 추출물, pH 조정제, 알콜, 색소, 향료, 혈행 촉진제, 냉감제, 제한(制汗)제, 정제수 등을 들 수 있다.
- [0214] 유지 성분으로서의 에스테르계 유지, 탄화수소계 유지, 실리콘계 유지, 불소계 유지, 동물 유지, 식물 유지 등을 들 수 있다.
- [0215] 에스테르계 유지로서는 트리2-에틸헥산산글리세릴, 2-에틸헥산산세틸, 미리스틴산이소프로필, 미리스틴산부틸, 팔미틴산이소프로필, 스테아르산에틸, 팔미틴산옥틸, 이소스테아르산이소세틸, 스테아르산부틸, 리놀레산에틸, 리놀레산이소프로필, 올레인산에틸, 미리스틴산이소세틸, 미리스틴산이소스테아릴, 팔미틴산이소스테아릴, 미리스틴산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 세바신산디에틸, 아디핀산디이소프로필, 네오펜탄산이소알킬, 트리(카프릴, 카프린산)글리세릴, 트리2-에틸헥산산트리메틸올프로판, 트리아이소스테아르산트리메틸올프로판, 테트라2-에틸헥산산펜타엘리슬리톨, 카프릴산세틸, 라우린산데실, 라우린산헥실, 미리스틴산데실, 미리스틴산미리틸, 미리스틴산세틸, 스테아르산스테아릴, 올레인산데실, 리시노올레인산세틸, 라우린산이소스테아릴, 미리스틴산이소트리데실, 팔미틴산이소세틸, 스테아르산옥틸, 스테아르산이소세틸, 올레인산이소데실, 올레인산옥틸도데실, 리놀레산옥틸도데실, 이소스테아르산이소프로필, 2-에틸헥산산세토스테아릴, 2-에틸헥산산스테아릴, 이소스테아르산헥실, 디옥탄산에틸렌글리콜, 디올레인산에틸렌글리콜, 디카프린산프로필렌글리콜, 디(카프릴, 카프린산)프로필렌글리콜, 디카프릴산프로필렌글리콜, 디카프린산네오펜틸글리콜, 디옥탄산네오펜틸글리콜, 트리카프릴산글리세릴, 트리올데실산글리세릴, 트리아이소팔미틴산글리세릴, 트리아이소스테아르산글리세릴, 네오펜탄산옥틸도데실, 옥탄산이소스테아릴, 이소노난산옥틸, 네오펜탄산헥실데실, 네오펜탄산옥틸도데실, 이소스테아르산이소세틸, 이소스테아르산이소스테아릴, 이소스테아르산옥틸데실, 폴리글리세린올레인산에스테르, 폴리글리세린이소스테아르산에스테르, 시트르산트리이소세틸, 시트르산트리이소알킬, 시트르산트리이소옥틸, 락트산라우릴, 락트산미리틸, 락트산세틸, 락트산옥틸데실, 시트르산트리에틸, 시트르산아세틸트리에틸, 시트르산아세틸트리부틸, 시트르산트리옥틸, 말산디이소스테아릴, 히드록시스테아르산 2-에틸헥실, 숙신산디2-에틸헥실,

아디핀산디이소부틸, 세바신산디이소프로필, 세바신산디옥틸, 스테아르산콜레스테릴, 이소스테아르산콜레스테릴, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 올레인산콜레스테릴, 올레인산디히드로콜레스테릴, 이소스테아르산피트스테릴, 올레인산피트스테릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소세틸, 12-스테알로일히드록시스테아르산스테아릴, 12-스테알로일히드록시스테아르산이소스테아릴 등의 에스테르계 등을 들 수 있다.

[0216] 탄화 수소계 유지로서는 스쿠알렌, 유동 파라핀, 알파-올레핀올리고머, 이소파라핀, 세레신, 파라핀, 유동 이소파라핀, 폴리부텐, 마이크로크리스탈린왁스, 와셀린 등의 탄화 수소계 유지 등을 들 수 있다.

[0217] 실리콘계 유지로서는 폴리메틸실리콘, 메틸페닐실리콘, 메틸시클로폴리실록산, 옥타메틸폴리실록산, 데카메틸폴리실록산, 도데카메틸시클로실록산, 디메틸실록산·메틸세틸옥시실록산 공중합체, 디메틸실록산·메틸스테알록시실록산 공중합체, 알킬 변성 실리콘유, 아미노 변성 실리콘유 등을 들 수 있다.

[0218] 불소계 유지로서는 퍼플루오로폴리에테르 등을 들 수 있다.

[0219] 동물 또는 식물 유지로서는 아보카도유, 아르몬드유, 올리브유, 참깨유, 쌀겨유, 새플라워유, 대두유, 옥수수유, 유채유, 행인(杏仁)유, 팜핵유, 팜유, 피마자유, 해바라기유, 포도종자유, 면실유, 야자유, 쿠쿠이너트유, 소맥배아유, 쌀 배아유, 시아버터, 월견초유, 마커테이미아너트유, 메도홍유, 난황유, 우지(牛脂), 마유, 밍크유, 오렌지라피유, 호호바유, 캔테리러왁스, 카르나바왁스, 액상 라놀린, 경화피마자유 등의 동물 또는 식물 유지를 들 수 있다.

[0220] 보습제로서는 수용성 저분자 보습제, 지용성 분자 보습제, 수용성 고분자, 지용성 고분자 등을 들 수 있다.

[0221] 수용성 저분자 보습제로서는 세린, 글루타민, 솔비톨, 만니톨, 피롤리돈-카르복실산나트륨, 글리세린, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 에틸렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜B(중합도 $n=2$ 이상), 폴리프로필렌글리콜(중합도 $n=2$ 이상), 폴리글리세린B(중합도 $n=2$ 이상), 락트산, 락트산염 등을 들 수 있다.

[0222] 지용성 저분자 보습제로서는 콜레스테롤, 콜레스테롤에스테르 등을 들 수 있다.

[0223] 수용성 고분자로서는 카르복시비닐폴리머, 폴리아스파라긴산염, 트라가칸트, 크산탄검, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 수용성 키티, 키토산, 텍스트린 등을 들 수 있다.

[0224] 지용성 고분자로서는 폴리비닐피롤리돈·에이코센 공중합체, 폴리비닐피롤리돈·헥사데센 공중합체, 니트로셀룰로오스, 텍스트린지방산에스테르, 고분자 실리콘 등을 들 수 있다.

[0225] 에멀리엔트제로서는 장쇄아실글루타민산콜레스테릴에스테르, 히드록시스테아르산콜레스테릴, 12-히드록시스테아르산, 스테아르산, 로진산, 라놀린지방산콜레스테릴에스테르 등을 들 수 있다.

[0226] 계면 활성제로서는 비이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 양이온성 계면 활성제, 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.

[0227] 비이온성 계면 활성제로서는 자기 유화형 모노스테아르산글리세린, 프로필렌글리콜지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르, 폴리글리세린지방산에스테르, 솔비탄지방산에스테르, POE(폴리옥시에틸렌)솔비탄지방산에스테르, POE 솔비트지방산에스테르, POE 글리세린지방산에스테르, POE 알킬에테르, POE 지방산에스테르, POE 경화피마자유, POE 피마자유, POE·POP(폴리옥시에틸렌·폴리옥시프로필렌) 공중합체, POE·POP 알킬에테르, 폴리에테르변성실리콘, 라우린산알카놀아미드, 알킬아민옥시드, 수소첨가대두인지질 등을 들 수 있다.

[0228] 음이온성 계면 활성제로서는 지방산비누, 알파-아실술폰산염, 알킬술폰산염, 알킬알릴술폰산염, 알킬나프탈렌술폰산염, 알킬황산염, POE 알킬에테르황산염, 알킬아미드황산염, 알킬인산염, POE 알킬인산염, 알킬아미드인산염, 알킬로일알킬타우린염, N-아실아미노산염, POE 알킬에테르카르복실산염, 알킬술포옥신산염, 알킬술포아세트산나트륨, 아실화 가수분해 콜라겐펩티드염, 퍼플루오로알킬인산에스테르 등을 들 수 있다.

[0229] 양이온성 계면 활성제로서는 염화알킬트리메틸암모늄, 염화스테아릴트리메틸암모늄, 브롬화스테아릴트리메틸암모늄, 염화세토스테아릴트리메틸암모늄, 염화디스테아릴디메틸암모늄, 염화스테아릴디메틸벤질암모늄, 브롬화베헤닐트리메틸암모늄, 염화벤잘코늄, 스테아르산디에틸아미노에틸아미드, 스테아르산디메틸아미노프로필아미드, 라놀린 유도체 제 4급 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0230] 양성 계면 활성제로서는 카르복시베타인형, 아미드베타인형, 술포베타인형, 히드록시술포베타인형, 아미드술포

베타인형, 포스포베타인형, 아미노카복실산염형, 이미다졸린 유도체형, 아미드아민형 등의 양성 계면 활성제 등을 들 수 있다.

[0231] 유기 및 무기 안료로서는 규산, 무수규산, 규산마그네슘, 텔크, 세리사이트, 마이카, 카올린, 벵갈라, 클레이, 벤토나이트, 티탄피막운모, 옥시염화비스무트, 산화지르코늄, 산화마그네슘, 산화아연, 산화티탄, 산화알루미늄, 황산칼슘, 황산바륨, 황산마그네슘, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 산화철, 군청, 산화크롬, 수산화크롬, 칼라민 및 이들의 복합체등의 무기 안료; 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 폴리스티렌, 폴리우레탄, 비닐수지, 요소수지, 페놀수지, 불소수지, 규소수지, 아크릴수지, 멜라민수지, 에폭시수지, 폴리카보네이트수지, 디비닐벤젠·스티렌 공중합체, 실크파우더, 셀룰로오스, CI 피그먼트옐로우, CI 피그먼트오렌지 등의 유기 안료 및 이들의 무기 안료와 유기 안료의 복합 안료 등을 들 수 있다.

[0232] 유기 분체로서는 스테아르산칼슘 등의 금속비누; 세틸린산아연나트륨, 라우릴린산아연, 라우릴린산칼슘 등의 알킬인산금속염 ; N-라우로일-베타-알라닌칼슘, N-라우로일-베타-알라닌아연, N-라우로일글리신칼슘 등의 아실아미노산 다가금속염 ; N-라우로일-타우린칼슘, N-팔미토일-타우린칼슘 등의 아미드술포산 다가금속염 ; N-엡실론-라우로일-L-리진, N-엡실론-팔미토일리진, N-알파-파리토일올니틴, N-알파-라우로일아르기닌, N-알파-경화우지 지방산아실아르기닌 등의 N-아실염기성아미노산 ; N-라우로일글리실글리신 등의 N-아실폴리펩티드 ; 알파-아미노카프릴산, 알파-아미노라우린산 등의 알파-아미노지방산 ; 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 나일론, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리스티렌, 디비닐벤젠·스티렌 공중합체, 사불화에틸렌 등을 들 수 있다.

[0233] 자외선 흡수제로서는 파라아미노벤조산, 파라아미노벤조산에틸, 파라아미노벤조산아밀, 파라아미노벤조산옥틸, 살리실산에틸렌글리콜, 살리신산페닐, 살리신산옥틸, 살리신산벤질, 살리신산부틸페닐, 살리신산호모멘틸, 계피산벤질, 파라메톡시계피산-2-에톡시에틸, 파라메톡시계피산옥틸, 디파라메톡시계피산모노-2-에틸헥산글리세릴, 파라메톡시계피산이소프로필, 디이소프로필·디이소프로필계피산에스테르 혼합물, 우로카닌산, 우로카닌산에틸, 히드록시메톡시벤조페논, 히드록시메톡시벤조페논술포산 및 그 염, 디히드록시메톡시벤조페논, 디히드록시메톡시벤조페논디술포산나트륨, 디히드록시벤조페논, 테트라히드록시벤조페논, 4-tert-부틸-4'-메톡시디벤조일메탄, 2,4,6-트리아닐리노-p-(카르보-2'-에틸헥실-1'-옥시)-1,3,5-트리아진, 2-(2-히드록시-5-메틸페닐)벤조트리아졸 등을 들 수 있다.

[0234] 살균제로서는 히노키티올, 트리클로산, 트리클로로히드록시디페닐에테르, 크로르헥시딘글루콘산염, 페녹시에탄올, 레조르신, 이소프로필메틸페놀, 아줄렌, 살리칠산, 진크필리티온, 염화벤잘코늄, 감광소 301 호, 모노니트로파이어콜나트륨, 운데시렌산 등을 들 수 있다.

[0235] 산화 방지제로서는 부틸히드록시아니솔, 갈릭산프로필, 엘리스르빈산 등을 들 수 있다. pH 조정제로서는 시트르산, 시트르산나트륨, 말산, 말산나트륨, 프말산, 프말산나트륨, 숙신산, 숙신산나트륨, 수산화나트륨, 인산일수소나트륨 등을 들 수 있다. 알코올로서는 세틸알코올 등의 고급 알코올을 들 수 있다.

[0236] 또한, 이외에 첨가해도 되는 배합 성분은 이에 한정되는 것은 아니며, 또, 상기 어느 성분도 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 배합 가능하지만, 총중량에 대하여 0.01-5% 중량 백분율 또는 0.01-3% 중량 백분율로 배합될 수 있다.

[0237] 본 발명의 제형이 로션, 페이스트, 크림 또는 겔인 경우에는 담체 성분으로서 동물섬유, 식물섬유, 왁스, 파라핀, 전분, 트라칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 실리카, 탈크 또는 산화아연 등이 이용될 수 있다.

[0238] 본 발명의 제형이 파우더 또는 스프레이인 경우에는 담체 성분으로서 락토스, 탈크, 실리카, 알루미늄 히드록시드, 칼슘 실리케이트 또는 폴리아미드 파우더가 이용될 수 있고, 특히 스프레이인 경우에는 추가적으로 클로로플루오로히드로카본, 프로판/부탄 또는 디메틸 에테르와 같은 추진체를 포함할 수 있다.

[0239] 본 발명의 제형이 용액 또는 유탁액의 경우에는 담체 성분으로서 용매, 용매화제 또는 유탁화제가 이용되고, 예컨대 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸글리콜 오일, 글리세롤 지방족 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 또는 소르비탄의 지방산 에스테르가 있다.

[0240] 본 발명의 제형이 현탁액인 경우에는 담체 성분으로서 물, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 액상 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르와 같은 현탁제, 미소결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가 또는 트라칸트 등이 이용될 수

있다.

- [0241] 본 발명의 제형이 계면-활성제 함유 클렌징인 경우에는 담체 성분으로서 지방족 알코올 설페이트, 지방족 알코올 에테르 설페이트, 설포숙신산 모노에스테르, 이세티오네이트, 이미다졸리늄 유도체, 메틸타우레이트, 사르코시네이트, 지방산 아미드 에테르 설페이트, 알킬아미도베타인, 지방족 알코올, 지방산 글리세리드, 지방산 디에탄올아미드, 식물성 유, 리놀린 유도체 또는 에톡실화 글리세롤 지방산 에스테르 등이 이용될 수 있다.
- [0242] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화장료 조성물을 이를 필요로 하는 개체의 피부에 적용하는 단계를 포함하는, 피부 색소침착을 예방 또는 개선하기 위한 피부 미용방법을 제공한다. 본 발명에 있어서 “적용”이란 투여, 주사, 또는 도포 등 화장료 조성물을 피부에 가할 수 있는 모든 수단을 포함한다.
- [0244] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방, 치료, 또는 개선용 전신 적용 제제 또는 국소 적용 제제를 제공한다.
- [0245] 본 발명에 있어서, 상기 국소 적용 제제는 크림, 젤, 로션, 파우더, 파우더 스프레이, 오일, 롤-온 제형, 연고, 폼, 스프레이, 스틱 또는 팅처(tincture) 형태일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0247] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 식품 조성물을 제공한다.
- [0248] 본 발명에 있어서, 상기 식품 조성물은 건강기능식품 조성물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0249] 본 발명에 있어서, “식품학적으로 허용 가능한 염”이란 식품학적으로 허용되는 유기산, 무기산, 또는 염기로 부터 유도된 염을 포함한다.
- [0250] 본 발명의 로틀레린 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 로틀레린 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시 본 발명의 로틀레린 유도체 또는 이의 식품학적으로 허용 가능한 염은 원료에 대하여 15 중량% 이하, 또는 10 중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.
- [0251] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품을 모두 포함한다.
- [0252] 본 발명에 따른 건강음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당 및 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스 및 수크로오스와 같은 디사카라이드, 텍스트린 및 시클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 및 자일리톨, 소르비톨 및 에리트리톨 등의 당알콜이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나, 사카린, 아스파르탐과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 mL당 일반적으로 약 0.01-0.20g, 또는 약 0.04-0.10g 이다.
- [0253] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 조성물은 천연 과일주스, 과일주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0.01-0.20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.
- [0254] 본 발명에 있어서, “건강기능식품”이란 특정보건용 식품(food for special health use, FoSHU)와 동일한 용어

로, 영양 공급 외에도 생체조절기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료효과가 높은 식품을 의미하는데, 상기 식품은 비만의 예방 또는 개선에 유용한 효과를 얻기 위하여 정제, 캡슐, 분말, 과립, 액상, 환 등의 다양한 형태로 제조될 수 있다.

[0255] 본 발명의 건강기능식품은 당업계에서 통상적으로 사용되는 방법에 의하여 제조가능하며, 상기 제조 시에는 당업계에서 통상적으로 첨가하는 원료 및 성분을 첨가하여 제조할 수 있다. 또한 일반 약품과는 달리 식품을 원료로 하여 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있고, 휴대성이 뛰어날 수 있다.

[0256] 상기 건강기능식품은 이너뷰티 푸드(inner beauty) 형태로 섭취함으로써 더욱 우수한 효과를 갖는 장점을 가진다. 상기 이너뷰티(inner beauty)는 '먹는 화장품 또는 뷰티 푸드'로 일컬어지는 푸드로, 피부에 좋은 여러 가지 성분을 몸속으로 흡수시켜 피부 체질을 건강하게 바꾸는 식품을 지칭하며, 피부 타입에 맞는 화장품을 고르듯 피부 컨디션과 라이프스타일을 고려해 개개인에게 맞는 이너뷰티 푸드를 선택하여 섭취할 수 있다. 예를 들면, 상기 화장료 조성물을 포함하는 화장품과 로틀레린 유도체 또는 이의 염을 포함하는 이너뷰티 푸드를 혼용할 경우, 화장품 또는 약제만 사용하는 것에 비해 효과가 월등히 높아져 더욱 효과적인 피부 색소침착 예방 또는 개선 효과는 물론 미백 효과를 볼 수 있는 장점을 가질 수 있다.

[0258] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 약학적 조성물, 화장료 조성물, 국소 적용 제제 또는 식품 조성물을 포함하는, 피부 색소침착의 예방 또는 개선용 키트를 제공한다.

[0259] 본 발명에 따른 “키트”는 본 발명의 목적, 즉, 피부 색소침착의 예방, 개선, 또는 치료; 피부미백; 또는 피부 미용 등의 달성에 필요한 당 업계에 공지된 도구 및/또는 시약 등을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 키트는 피부 색소침착을 예방 또는 개선하기 위한 피부 미용방법이 기재된 지시서를 더 포함하거나, 또는, 본 발명에 따른 조성물을 투여, 도포, 또는 흡수시키는데 필요한 기구, 예컨대 주사기, 스푼, 면봉, 시트지 등을 더 포함할 수 있다.

[0261] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 피부 색소침착(pigmentation)의 예방 또는 개선용 의약품 조성물을 제공한다.

[0262] 본 발명에서 사용되는 용어, "의약품"은 사람이나 동물의 질병을 진단, 치료, 개선, 경감, 처치 또는 예방할 목적으로 사용되는 물품들 중 의약품보다 작용이 경미한 물품들을 의미하는 것으로, 예를 들어 약사법에 따르면 의약품이란 의약품의 용도로 사용되는 물품을 제외한 것으로, 사람·동물의 질병 치료나 예방에 쓰이는 제품, 인체에 대한 작용이 경미하거나 직접 작용하지 않는 제품 등이 포함된다.

[0263] 본 발명의 로틀레린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의약품 첨가물로 사용하는 경우, 이를 그대로 첨가하거나 다른 의약품 또는 의약품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 함께 사용되는 다른 성분들과의 혼합비율은 사용 목적(예를 들어, 예방, 개선 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[0264] 본 발명의 의약품 조성물의 예로는 마스크, 연고제, 크림, 로션, 에센스, 스프레이, 샴푸, 린스 등의 두피 모발 케어 조성물, 바디 클렌저, 폼, 비누 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0265] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 염; 또는 이를 유효성분으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 피부 색소침착의 예방, 치료, 또는 개선 방법을 제공한다.

[0266] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 염; 또는 이를 유효성분으로 포함하는 조성물의 피부 색소침착 예방, 치료, 또는 개선 용도를 제공한다.

[0267] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 로틀레린 유도체 또는 이의 염; 또는 이를 유효성분으로 포함하는 조성물의, 피부 색소침착 예방, 치료, 또는 개선을 위한 제제의 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0269] 본 발명에 있어서, “포함하는”이라는 용어가 사용될 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본 발명 전체에서 사용되는 정도의 용어 “하는) 단계” 또는 “의 단계”는 “를 위한 단계”를 의미하지 않는다.

[0271] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예 또는 실험예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예 또는 실험예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예 또는 실험예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0273] **[실험방법]**

[0274] **1. 세포 배양**

[0275] 마우스 멜라닌 세포주인 Mel-Ab 세포는 10 % FBS, 1 % 페니실린/스트렙토마이신, 100 nM TPA(Tissue type plasminogen activator), 및 1 nM CT(Cefixime Tellurite)를 함유한 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium) 배지로 배양하였다. 실험을 위해 100 mm 디쉬(dish)에 7×10^5 개 세포를 씨딩(seeding)한 후 37 °C 및 5 % CO₂ 조건에서 6일 동안 배양하였으며, 배양 기간 동안 48 내지 72시간 마다 기존 배지를 새로운 배지로 교체하였다.

[0276] 인간 1차 멜라닌세포(normal human melanocytes; NHM)는 인간 멜라닌세포 성장 보조제(Human Melanocyte Growth Supplement; Gibco)를 첨가한 Medium 254(Gibco) 배지에서 배양하였다. 37 °C 및 5 % CO₂ 조건에서 배양하였으며, 2 내지 3일마다 배지를 교체했다. 세포의 컨플루언시(confluency)가 70 % 이상에 도달하였을 때 실험을 진행하였다.

[0278] **2. 멜라닌 함량 측정**

[0279] 10 μM의 FSK(Forskolin)로 1시간 전처리 또는 전처리 하지 않은 Mel-Ab, NHM에 1 μM의 로틀레린(rottlerin) 또는 0.1, 1, 또는 10 μM의 로틀레린 유도체 화합물을 처리하였으며, 72 시간 배양하였다. 멜라닌 함량을 측정하기 전 현미경(Olympus, Tokyo, Japan)으로 세포를 확인하여 세포의 상태를 확인 후, 세포배양액을 제거하고 PBS로 세척한 세포를 550 μl의 1 N NaOH에 용해시키고 100 °C에서 30분 동안 가열하였다. 이후 실온에서 잠시 식힌 뒤, 5분 동안 13,000 rpm에서 원심분리 하였다. 마이크로플레이트 리더를 사용하여 405 nm에서 상층액의 흡광도를 측정하였다. 세포 내 멜라닌 함량은 로틀레린 또는 로틀레린 유도체 화합물 및 FSK를 처리하지 않은 세포 대조군(CTRL)에 대한 백분율로 표시하였다.

[0281] **3. 세포 독성 분석**

[0282] Mel-Ab 세포는 1.2×10^5 세포/웰로 6 웰 세포 배양 플레이트에 시딩하였다. 24시간 후, 10 % FBS, 1 % A.A(antibiotic antimycotic)가 포함된 DMEM 배지로 교체하고 1시간 후 약물을 처리하였다. Mel-Ab 세포는 3×10^5 세포/웰로 6 웰 세포 배양 플레이트에 시딩하였다. 이후 1×PBS로 세척한 후 CT(Cefixime Tellurite) 및 TPA(Tissue type plasminogen activator)가 빠진 10 % FBS, 1 % A.A가 포함된 DMEM 배지로 교체하였으며, 1시간 후 약물을 처리하였다.

[0283] NHM 세포는 6.0×10^5 세포/웰로 6 웰 세포 배양 플레이트에 시딩하였다. 24시간 후 HMGS(Human Melanocyte Growth Supplement) 및 1 % A.A가 포함된 Media 254 배지로 교체하였으며, 1시간 후 약물을 처리하고, 약물 처리 후 72시간 동안 배양하였다.

[0284] 세포 생존력은 MTT 분석을 이용하여 측정하였다. 약물 처리 72시간 후 배지를 제거하고 PBS로 세척하였고, 이후 PBS에 녹인 MTT 용액을 배지에 2.5 mg/ml이 되도록 첨가하였으며, 37 °C, 5 % CO₂ 환경에서 2시간 배양하였다. 그런 다음, 생성된 포르마잔 크리스탈(formazan crystals)을 DMSO에 용해시키고, 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 565 nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포 생존력은 약물을 처리하지 않은 세포 대조군에 대한 백분율로 표시하였다.

[0286] **4. 인공 지질 막 투과도 분석(PAMPA; Parallel artificial membrane permeability assay)**

[0287] 로틀레린 유도체의 피부 투과도를 측정하기 위하여 SKIN PAMPA Explorer Test system(Pion Inc.)을 제조사의 설명에 따라 사용하였다.

[0288] 구체적으로, acceptor plate의 막을 hydration buffer(Pion Inc., #120706)로 상온에서 15-18시간 동안 인큐베이션하고, Deep 웰 플레이트에 pH 7.4의 PRISMA HT buffer(Pion Inc., #110151)를 분주하고 25 μ M의 시험 물질(로틀레린 유도체)을 섞어서 준비하였다. PRISMA HT buffer를 U.V 플레이트에 웰당 150 μ l씩 분주한 후 흡광도를 측정하여 blank 값을 얻고, Deep 웰 플레이트에 있는 혼합물을 웰당 150 μ l씩 U.V 플레이트로 분주한 후 흡광도를 측정하여 initial 값을 얻었다.

[0289] 그런 다음, Stirwell PAMPA sandwich(Pion Inc., #120657)의 donor plate에 acceptor plate의 혼합물을 200 μ l씩 분주하고 acceptor plate에 PRISMA HT buffer를 200 μ l씩 각 웰에 분주하였다. 그리고 나서, acceptor plate와 donor plate를 합치고 25 $^{\circ}$ C에서 5시간 인큐베이션한 후 acceptor plate와 donor plate를 분리한 다음 각각 150 μ l씩 U.V 플레이트로 옮긴 후 흡광도를 측정하여 donor 값과 acceptor 값을 얻었다. 그 후 마이크로 플레이트 리더를 통해 각 샘플들의 흡광도를 측정한 후 PAMPA explorer program을 이용하여 투과도 값(Pe, 10^{-6} cm/sec)을 분석하고 Microsoft excel 프로그램을 이용하여 replicates(n=3)의 평균, 표준편차를 계산하였다.

[0291] 5. 인간 피부 조직에서 UV에 의한 멜라닌 침착 분석

[0292] 서울아산병원 성형외과로부터 얻은 사람의 피부 조직(IRB Number 2020-0091)은 지방을 최대한 제거하여 피부조직만 남게 하였다. 지방을 제거한 조직은 100 %, 70 % EtOH에 행귀주고, PBS를 담은 petri dish에서 2cm² 크기로 잘라주었다. 자른 조직은 철망을 이용하여 6-웰 플레이트에 올린 다음, UV-B 처리 군의 경우 200 mJ로 2회 처리하였다. 그 다음 10 % FBS, 10 % 페니실린/스트렙토마이신을 첨가한 DMEM에서 vehicle 또는 5 μ M의 로틀레린 유도체를 포함한 배양액에 조직이 완전히 잠기지 않을 정도로 배양하였고, EtOH과 propylene glycol을 7:3으로 섞은 vehicle 또는 10 μ M의 로틀레린 유도체를 포함한 혼합물을 이용해 표피에 약물을 처리한 뒤 72시간 동안 배양하였다. Fontana-Masson stain의 melanin index 분석은 phase-contrast microscope(BX53, Olympus, Tokyo, 일본)로 촬영한 사진을 이용하여, 표피 구역을 범위로 지정한 뒤 Image J(National Institute of Health, Bethesda, MA, 미국) 프로그램을 통해 멜라닌 양을 퍼센트로 변환하여 분석하였다.

[0294] [실시예]

[0295] 실시예 1. 로틀레린 유도체의 합성 과정

[0296] 1-1. 케톤(ketone) 및 벤즈알데하이드(benzaldehyde)의 축합을 위한 일반 절차 A

[0297] 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(1.0 equiv.)이 함유된 에탄올(0.12 M)을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 그런 다음 30 % KOH(1.0 equiv.)를 천천히 첨가하고, 벤즈알데하이드(1.5 equiv.)를 첨가하였으며, 반응물을 50 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 이를 실온으로 냉각한 후, 반응물을 2 N HCl로 퀀칭(quenching)하고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조하였으며 감압 하에 농축하였다. 그런 다음, 조 화합물을 MPLC로 정제하였다.

[0299] 1-2. MOM-그룹의 탈보호를 위한 일반 절차 B

[0300] 화합물 칼콘(chalcone)이 함유된 용매(MeOH:THF(4:1, 0.024 M) 또는 MeOH(0.03 M))를 2 N HCl(4.0 equiv. 또는 2.5 equiv.)에 0 $^{\circ}$ C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 6시간 동안 60 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 그런 다음, 혼합물을 차가운 NaHCO₃(aq)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였으며 감압 하에 농축하였다. 그 후, 조 생성물을 MPLC 또는 prep-HPLC로 정제하였다.

[0302] 1-3. 알킬화에 대한 일반 절차 C

[0303] 7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromene(1.0 equiv.) 및 K₂CO₃(3.0 equiv.)의 혼합물이 함유

된 아세톤(0.5 M)에 알킬 요오다이드(alkyl iodide) 또는 브로마이드(bromide)(5.0 equiv.)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 40 °C에서 4일 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물에 물을 처리하였으며, 1 N HCl 용액으로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하였으며, 이를 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 MPLC로 정제하였다.

[0305] 1-4. 페놀-알데하이드 축합에 대한 일반 절차 D

[0306] 1-(2,4,6-trihydroxy-3-methylphenyl)ethan-1-one(1.0 equiv.) 및 칼콘(1.0 equiv.)의 혼합물이 함유된 EtOH(0.15 M)에 포름알데히드(30.0 equiv.) 및 농축된 H₂SO₄(15.0 equiv.)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 교반한 후, 포화 NaHCO₃를 첨가하여 중화시키고 EtOAc를 추출물에 첨가하였다. 그런 다음, 유기층을 결합한 후 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 MPLC 또는 prep-HPLC로 정제하였다.

[0308] 1-5. 벤조페논 이민(benzophenone imine) 탈보호에 대한 일반 절차 E

[0309] (E)-1-(5-((diphenylmethylene)amino)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv.)이 함유된 THF의 용액에 2 M HCl(1.46 equiv.)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였으며, 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 EtOAc로 희석하고 염수로 세척한 다음 Na₂SO₄로 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0311] 1-6. 알킬 치환에 대한 일반 절차 F

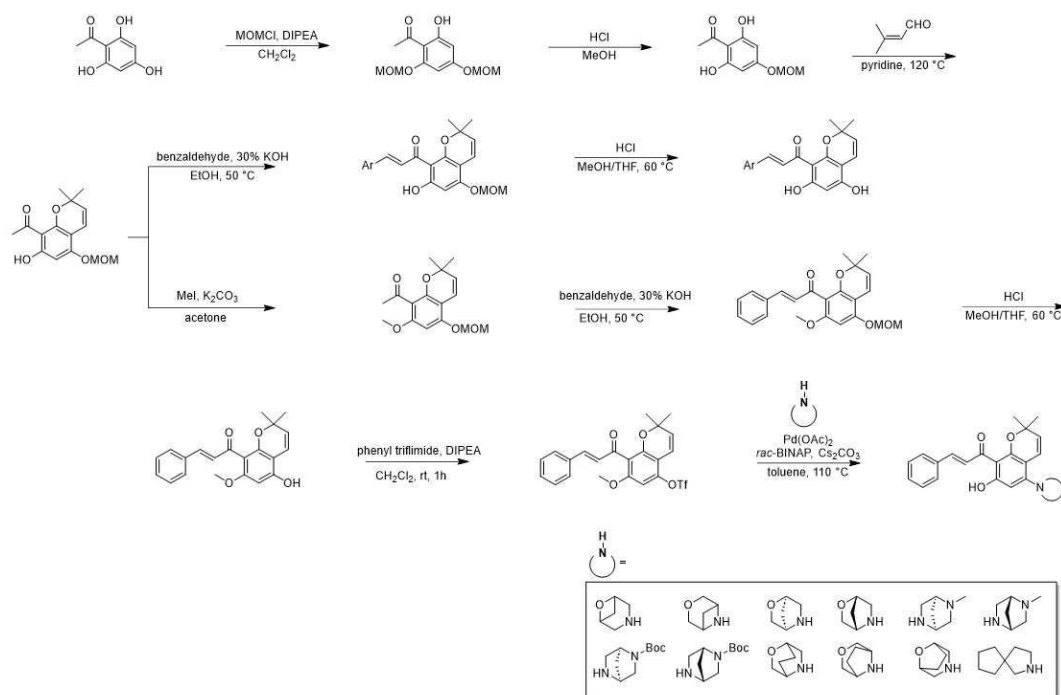
[0312] (E)-1-(5-amino-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv.) 및 K₂CO₃(6.7 equiv.)가 함유된 EtOH의 용액에 MeI(18.0 equiv.)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 75 °C에서 24시간 동안 교반하였으며, 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 CH₂Cl₂로 희석하고 염수로 세척한 다음 Na₂SO₄로 건조하고 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0314] 1-7. Buchwald-Hartwig 아미노화에 대한 일반 절차 G

[0315] 7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv.)가 함유된 톨루엔(0.1 M)의 용액에 아민(2.0 equiv.), 팔라듐(palladium) 촉매(Pd₂(dba)₃(0.8 equiv.) 또는 Pd(OAc)₂(0.05 equiv.), 리간드(XPhos(1.6 equiv.), RuPhos(1.6 equiv.), 또는 *Rac*-BINAP(0.1 equiv.)), 및 염기(NaHMDS(2.0 equiv.), K₂CO₃(2.0 equiv.), Cs₂CO₃(2.0 equiv.), 또는 NaOt-Bu(2.0 equiv.))를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 110 °C에서 24시간 동안 교반하였으며, 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 EtOAc로 희석하고 염수로 세척한 다음 Na₂SO₄로 건조하고 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0317] 실시예 2. 로틀레린 유도체의 종류별 합성(반응식 1)

[0318] [반응식 1]



[0319]

[0321] 2-1. 1-(2-hydroxy-4,6-bis(methoxymethoxy)phenyl)ethan-1-one

[0322] [화합물 1-1]

[0323]

[0324] 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)ethan-1-one(1.0 equiv., 3 g, 17.84 mmol) 및 DIPEA(5.0 equiv., 15.58 ml, 89 mmol)의 혼합물이 함유된 CH_2Cl_2 (0.143 M, 125 ml)에 클로로메틸 메틸 에테르(2.5 equiv., 3.39 ml, 44.6 mmol)를 한방울씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 물 및 DCM을 첨가하였다. 그런 다음, 결합된 유기 추출물을 포화 NH_4Cl 용액으로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조하고 여과한 다음 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 MPLC(EtOAc/n -헥산 = 1:6)로 정제하여 3.02 g(66 %)의 생성물을 아이보리색 고체로 얻었다;

[0325] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (s, 1H), 6.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

[0327] 2-2. 1-(2,6-dihydroxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)ethan-1-one

[0328] [화합물 1-2]

[0329]

[0330] 1-(2-hydroxy-4,6-bis(methoxymethoxy)phenyl)ethanone(1.0 equiv., 2.64 g, 10.30 mmol)이 함유된 MeOH(0.2 M, 103 ml)의 혼합물에 4 M HCl이 함유된 다이옥산(dioxane)(2.0 equiv., 5.15 ml, 20.60 mmol)을 0 °C에서 한방울씩 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 NaHCO_3 용액을 첨가(중화)하였으며, 수

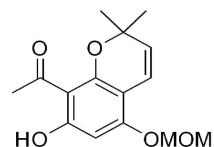
성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 1.36 g(62 %)의 생성물을 백색 고체로 얻었다;

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₁₀H₁₂O₅ [M + H]⁺ 213.07; found 213.00.

2-3. 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one

[화합물 1-3]



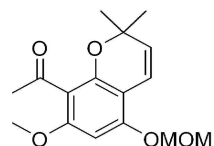
1-(2,6-dihydroxy-4-(methoxymethoxy)phenyl)ethanone(1.0 equiv., 980.8 mg, 4.62 mmol)이 함유된 피리딘 (0.5 M, 9.24 ml)의 혼합물에 3-methyl-2-butenal(1.5 equiv., 663 μl, 6.93 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 16시간 동안 120 °C로 가열한 다음, 혼합물을 냉각시키고 피리딘을 감압 하에 증류함으로써 제거하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 1 N HCl에 부었다. 유기 상을 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조하고 여과한 다음 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:20)로 정제하여 824 mg(64 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₁₅H₁₈O₅ [M + H]⁺ 279.12; found 279.05.

2-4. 1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one

[화합물 1-4]



상기 실시예 1-3의 일반 절차 C를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(1.0 equiv., 200 mg, 0.719 mmol) 및 iodomethane(5.0 equiv., 225 μl, 3.59 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 202 mg(96 %)의 생성물을 무색 오일로 얻었다;

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

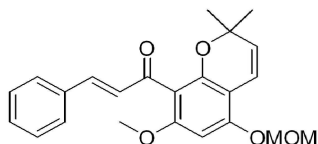
¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 157.50, 154.41, 151.68, 127.11, 116.36, 114.46, 104.96, 94.76, 90.99, 56.26, 55.86, 32.67, 27.76.

MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀O₅ [M + H]⁺ 293.13; found 293.21.

HPLC 순도: 93.8 %, 머무름 시간(retention time) = 2.98분(Thermo 30 % method).

2-5. (E)-1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one

[0351] [화합물 1-5]



[0352]

[0353] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(1.0 equiv., 438.8 mg, 1.50 mmol), benzaldehyde(1.5 equiv., 228 μ l, 2.25 mmol), 및 KOH(1.0 equiv., 281 mg, 1.50 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 371.5 mg(65 %)의 생성물을 황색 검(gum)으로 얻었다;

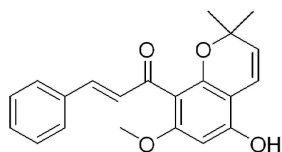
[0354] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 4H), 6.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

[0355] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 380.44; found 381.06 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0356] HPLC 순도: 98.9 %, 머무름 시간(retention time) = 2.69분(Thermo 30 % method).

[0358] 2-6. (E)-1-(5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-038)

[0359] [화합물 1-6]



[0360]

[0361] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 413.3 mg, 1.08 mmol) 및 HCl(2.5 equiv., 1.3 mL, 2.72 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 365 mg(52 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

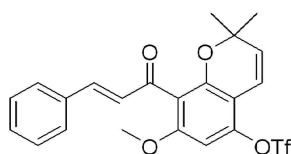
[0362] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.53 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 3H), 6.99 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

[0363] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 336.14; found 337.16 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0364] HPLC 순도: 97.5 %, 머무름 시간(retention time) = 3.70분(Thermo 30 % method).

[0366] 2-7. 8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate

[0367] [화합물 1-7]



[0368]

[0369] (E)-1-(5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 528.5 mg, 1.57 mmol)이 함유된 *N,N*-dimethylformamide(0.15 M, 17 ml) 용액에 1,1,1-트리플루오로-*N*-phenyl-*N*-((트리플루오르메틸)sulfonyl)methanesulfonamide(2.2 equiv., 1.2 g, 3.46 mmol) 및 K_2CO_3 (2.2 equiv., 478

mg, 3.46 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 13시간 동안 교반한 다음 반응물을 물로 퀀칭(quenching)하고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조한 다음 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 683.3 mg(86 %)의 생성물을 연한 황색 겔으로 얻었다;

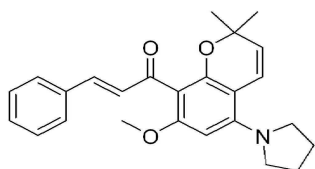
[0370] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.55 - 7.53 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

[0371] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₂H₁₉F₃O₆S 468.44; found 469.15 (M + H)⁺.

[0372] HPLC 순도: 92.9 %, 머무름 시간(retention time) = 2.82분(Thermo 30 % method).

[0374] 2-8. (E)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-(pyrrolidin-1-yl)-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-032)

[0375] [화합물 1-8]



[0376]

[0377] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 38.2 mg, 0.08 mmol)에 피롤리딘(2.0 equiv., 11.6 mg, 0.16 mmol), Pd(OAc)₂(0.05 equiv., 0.91 mg, 4.08 μmol), *Rac*-BINAP(0.1 equiv., 5.08 mg, 8.15 μmol), 및 NaOt-Bu(2.0 equiv., 15.67 mg, 0.16 mmol)이 첨가된 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5)로 정제하여 2.7 mg(8 %)의 생성물을 황색 겔으로 얻었다;

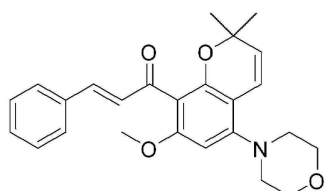
[0378] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40 - 3.37 (m, 4H), 1.97 - 1.94 (m, 4H), 1.38 (s, 6H).

[0379] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₅H₂₇NO₃ 389.20; found 390.24 (M + H)⁺.

[0380] HPLC 순도: 97.5 %, 머무름 시간(retention time) = 4.19분(Thermo 30 % method).

[0382] 2-9. (E)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-031)

[0383] [화합물 1-9]



[0384]

[0385] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 26.8 mg, 0.05 mmol), morpholine(2.0 equiv., 9.87 mL, 0.11 mmol), Pd(OAc)₂(0.05 equiv., 0.64 mg, 2.86 μmol), *Rac*-BINAP(0.1 equiv., 3.56 mg, 5.72 μmol), 및 Cs₂CO₃(2.0 equiv., 37.3 mg, 0.11 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 12.4 mg(52 %)의 생성물을 황색 겔으로 얻었다;

[0386] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.67 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.25 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.61 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.98 - 2.96 (m, 4H), 1.27 (s, 6H).

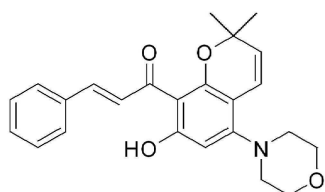
[0387] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 193.27, 158.04, 151.98, 151.39, 144.11, 134.84, 130.93, 129.48, 129.39, 128.85, 127.27, 119.28, 112.84, 107.98, 94.97, 75.99, 66.75, 56.14, 52.68, 27.28.

[0388] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ 405.19; found 406.18 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0389] HPLC 순도: 97.3 %, 머무름 시간(retention time) = 4.29분(Thermo 30 % method).

[0391] 2-10. (E)-1-(7-hydroxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-034)

[0392] [화합물 1-10]



[0393]

[0394] (E)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 12.6 mg, 0.03 mmol)이 함유된 MeOH(0.32 M)의 용액에 BCl_3 (3.0 equiv., 93 μl , 0.09 mmol)를 -78°C 에서 Ar 하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반한 후 유기 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 EtOAc로 희석하였으며, 염수로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조한 다음 여과 및 농축하였다. 잔류물을 MPLC(EtOAc/ n -헥산 = 1:2)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.7 mg(13 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

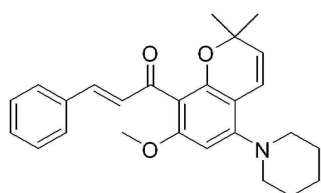
[0395] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 13.30 (s, 1H), 7.84 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 6.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.96 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 1.43 (s, 6H).

[0396] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ 391.18; found 392.15 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0397] HPLC 순도: 96.7 %, 머무름 시간(retention time) = 2.89분(Thermo 30 % method).

[0399] 2-11. (E)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-(piperidin-1-yl)-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-033)

[0400] [화합물 1-11]



[0401]

[0402] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 25 mg, 0.05 mmol), 피페리딘(2.0 equiv., 10.5 mL, 0.10 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 equiv., 0.59 mg, 2.67 μmol), Rac -BINAP(0.1 equiv., 3.32 mg, 5.34 μmol), 및 Cs_2CO_3 (2.0 equiv., 34.8 mg, 0.16 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/ n -헥산 = 1:8)로 정제하여 8 mg(36 %)의 생성물을 황

색 검으로 얻었다;

[0403] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.67 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.25 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.94 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.68 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.56 - 1.55 (m, 2H), 1.27 (s, 6H).

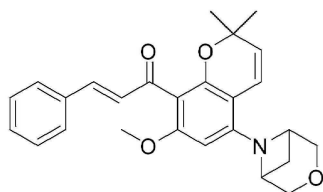
[0404] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 193.29, 157.97, 152.67, 151.89, 143.93, 134.85, 130.92, 129.49, 129.45, 128.85, 126.89, 119.45, 112.28, 107.99, 94.94, 75.89, 56.01, 53.58, 27.28, 26.28, 24.35.

[0405] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ 403.21; found 404.16 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0406] HPLC 순도: 98.2 %, 머무름 시간(retention time) = 2.63분(Thermo 30 % method).

[0408] **2-12. (E)-1-(5-(3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptan-6-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-036)**

[0409] [화합물 1-12]



[0410]

[0411] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 15 mg, 0.02 mmol), 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptane [HCl](1.0 equiv., 6.1 mg, 0.14 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.8 equiv., 4.08 mg, 0.01 mmol), *Rac*-BINAP(0.1 equiv., 22.6 mg, 0.03 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2.0 equiv., 14.8 mg, 0.08 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 5.8 mg(58 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0412] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.42 - 7.41 (m, 3H), 7.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 1.84 - 1.79 (m, 1H), 1.27 (s, 6H).

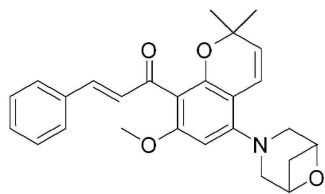
[0413] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 192.39, 158.24, 152.47, 147.08, 142.69, 135.00, 130.75, 129.69, 129.48, 128.75, 128.17, 126.08, 119.44, 109.96, 103.00, 92.65, 75.63, 64.17, 63.88, 56.07, 27.13.

[0414] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ 417.19; found 418.41 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0415] HPLC 순도: 95.7 %, 머무름 시간(retention time) = 3.18분(Thermo 30 % method).

[0417] **2-13. (E)-1-(5-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-039)**

[0418] [화합물 1-13]



[0419]

[0420] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 15 mg, 0.03 mmol), 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptane [HCl](2.0 equiv., 8.6 mg, 0.06 mmol), Pd(OAc)₂(0.4 equiv., 2.88 mg, 0.01 mmol), *Rac*-BINAP(0.8 equiv., 15.9 mg, 0.02 mmol), 및 Cs₂CO₃(2.0 equiv., 20.8 mg, 0.06 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 2.3 mg(17 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0421] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.45 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.40 - 2.37 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H).

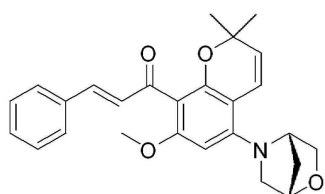
[0422] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 193.08, 158.29, 152.40, 150.56, 143.76, 134.90, 130.89, 129.49, 128.83, 126.20, 120.50, 112.00, 107.61, 95.32, 78.82, 78.75, 75.74, 56.11, 54.03, 30.91, 27.10.

[0423] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₆H₂₇NO₄ 417.19; found 418.33 (M + H)⁺.

[0424] HPLC 순도: 98.8 %, 머무름 시간(retention time) = 3.91분(Thermo 30 % method).

[0426] 2-14. (E)-1-(5-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-035)

[0427] [화합물 1-14]



[0428]

[0429] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 15 mg, 0.02 mmol), (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane(2.0 equiv., 4.5 mg, 0.04 mmol), Pd(OAc)₂(0.8 equiv., 4.08 mg, 0.01 mmol), *Rac*-BINAP(1.6 equiv., 22.6 mg, 0.03 mmol), 및 Cs₂CO₃(2.0 equiv., 14.8 mg, 0.04 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 6.7 mg(67 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0430] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 3.11 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.83 (m, 1H), 1.29 (s, 6H).

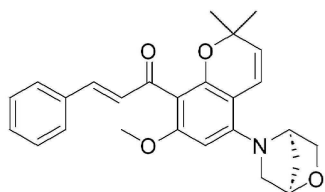
[0431] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 192.53, 158.19, 152.82, 148.96, 142.89, 135.02, 130.74, 129.74, 129.48, 128.72, 124.59, 120.91, 109.87, 104.30, 92.36, 76.29, 75.46, 71.83, 62.56, 60.25, 56.07, 36.35, 27.84, 26.18.

[0432] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₆H₂₇NO₄ 417.19; found 418.30 (M + H)⁺.

[0433] HPLC 순도: 95.4 %, 머무름 시간(retention time) = 3.25분(Thermo 30 % method).

[0435] 2-15. (E)-1-(5-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-041)

[0436] [화합물 1-15]



[0437]

[0438] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 15 mg, 0.03 mmol), (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane [HCl](2.0 equiv., 8.6 mg, 0.06 mmol), Pd(OAc)₂(0.4 equiv., 2.88 mg, 0.01 mmol), *Rac*-BINAP (0.8 equiv., 15.9 mg, 0.02 mmol), 및 Cs₂CO₃(2.0 equiv., 20.8 mg, 0.06 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:1)로 정제하여 4.6 mg(34 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0439] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.67 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.41 (m, 3H), 7.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.29 (s, 6H).

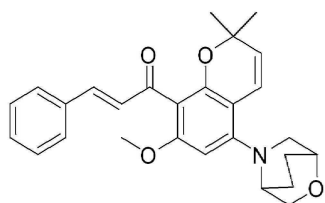
[0440] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 192.52, 158.20, 152.82, 148.96, 142.88, 135.02, 130.73, 129.74, 129.48, 128.72, 124.60, 120.90, 109.89, 104.31, 92.37, 76.30, 75.46, 71.84, 62.54, 60.27, 56.08, 36.36, 27.84, 26.19.

[0441] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₆H₂₇NO₄ 417.19; found 418.28 (M + H)⁺.

[0442] HPLC 순도: 98.0 %, 머무름 시간(retention time) = 3.94분(Thermo 30 % method).

[0444] 2-16. (E)-1-(5-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octan-5-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-037)

[0445] [화합물 1-16]



[0446]

[0447] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 15 mg, 0.02 mmol), 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.2]octane, oxalic acid(2.0 equiv., 9.2 mg, 0.04 mmol), Pd(OAc)₂(0.8 equiv., 4.08 mg, 0.01 mmol), *Rac*-BINAP(1.6 equiv., 22.6 mg, 0.03 mmol), 및 Cs₂CO₃(2.0 equiv., 14.8 mg, 0.04 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 5.3 mg(52 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

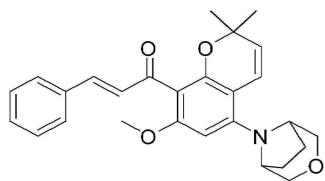
[0448] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, δ 7.67 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.39 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.29 (d, J = 4.1 Hz, 6H).

[0449] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ 431.21; found 432.32 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0450] HPLC 순도: 97.0 %, 머무름 시간(retention time) = 3.43분(Thermo 30 % method).

[0452] 2-17. (E)-1-(5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-040)

[0453] [화합물 1-17]



[0454]

[0455] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 15 mg, 0.03 mmol), 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octane [HCl](2.0 equiv., 9.5 mg, 0.06 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.4 equiv., 2.88 mg, 0.01 mmol), *Rac*-BINAP(0.8 equiv., 15.9 mg, 0.02 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2.0 equiv., 20.8 mg, 0.06 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 2.2 mg(16 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0456] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.24 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.88 (s, 4H), 1.27 (s, 6H).

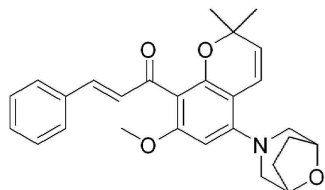
[0457] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 192.95, 158.11, 152.45, 149.58, 143.68, 134.87, 130.88, 129.48, 128.82, 126.12, 120.24, 111.53, 106.32, 92.77, 75.71, 72.65, 61.06, 56.06, 27.11, 26.32.

[0458] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ 431.20; found 432.34 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0459] HPLC 순도: 99.1 %, 머무름 시간(retention time) = 4.09분(Thermo 30 % method).

[0461] 2-18. (E)-1-(5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-056)

[0462] [화합물 1-18]



[0463]

[0464] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 32.7 mg, 0.07 mmol) and 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane [HCl](2.0 equiv., 15.8 mg, 0.14 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.8 equiv., 51.1 mg, 0.05 mmol), RuPhos(1.6 equiv.,

52.1 mg, 0.11 mmol), 및 K_2CO_3 (2.0 equiv., 19.2 mg, 0.14 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 7 mg(23 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0465] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.41 (m, 3H), 7.25 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.01 - 2.91 (m, 4H), 2.05 - 2.03 (m, 2H), 1.89 - 1.87 (m, 2H), 1.27 (s, 6H).

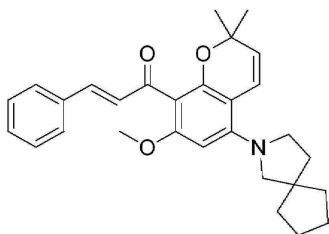
[0466] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 193.27, 158.06, 152.01, 151.24, 144.10, 134.83, 130.94, 129.48, 129.38, 128.85, 127.20, 119.25, 112.76, 107.90, 95.26, 75.89, 74.04, 57.21, 56.08, 28.40, 27.20.

[0467] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $C_{27}H_{29}NO_4$ 431.53; found 432.33 (M + H) $^+$.

[0468] HPLC 순도: 98.9 %, 머무름 시간(retention time) = 3.59분(Thermo 30 % method).

[0470] **2-19. (E)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-(2-azaspiro[4.4]nonan-2-yl)-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-076)**

[0471] [화합물 1-19]



[0472]

[0473] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 20 mg, 0.04 mmol), 2-azaspiro[4.4]nonane(2.0 equiv., 10.69 mg, 0.08 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.4 equiv., 3.83 mg, 0.01 mmol), *Rac*-BINAP(0.8 equiv., 21.2 mg, 0.03 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2.0 equiv., 27.8 mg, 0.08 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 7.3 mg(37 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

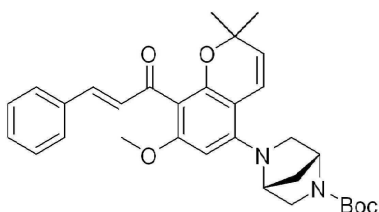
[0474] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ - 7.64 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.27 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 1.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 8H), 1.30 (s, 6H).

[0475] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $C_{29}H_{33}NO_3$ 443.24; found 444.23(M + H) $^+$.

[0476] HPLC 순도: 97.6 %, 머무름 시간(retention time) = 3.25 분(Thermo 30 % method).

[0478] **2-20. tert-butyl(1R,4R)-5-(8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate**

[0479] [화합물 1-20]



[0480]

[0481] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 20 mg, 0.03 mmol), *tert*-butyl (1*R*,4*R*)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate(2.0 equiv., 12.0 mg, 0.06 mmol), Pd(OAc)₂(0.8 equiv., 5.44 mg, 0.02 mmol), *Rac*-BINAP(1.6 equiv., 30.2 mg, 0.04 mmol), 및 Cs₂CO₃(2.0 equiv., 19.7 mg, 0.06 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 12.2 mg(78 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

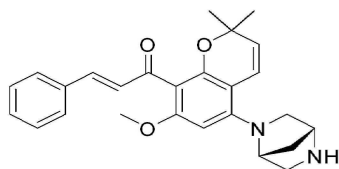
[0482] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 9H), 1.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H).

[0483] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₃₁H₃₆N₂O₅ 516.26; found 517.21 (M + H)⁺.

[0484] HPLC 순도: 95.5 %, 머무름 시간(retention time) = 4.01분(Thermo 30 % method).

[0486] 2-21. (E)-1-(5-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-046)

[0487] [화합물 1-21]



[0488]

[0489] *tert*-butyl (1*R*,4*R*)-5-(8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate(1.0 equiv., 17 mg, 0.03 mmol)가 함유된 CH₂Cl₂(0.1 M)의 용액에 TFA(10.0 equiv., 25.4 μl, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 유기 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 EtOAc로 희석하였으며, 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조한 다음 여과 및 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(TFA 함유 30 % 내지 60 % 아세토니트릴 + TFA 함유 물)로 정제하여 2.9 mg(21 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

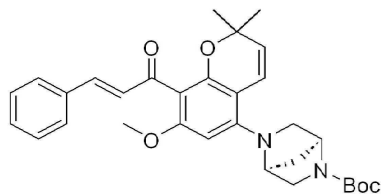
[0490] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).

[0491] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₆H₂₈N₂O₃ 416.21; found 417.26 (M + H)⁺.

[0492] HPLC 순도: 98.6 %, 머무름 시간(retention time) = 2.28분(Thermo 30 % method).

[0494] 2-22. *tert*-butyl(1*S*,4*S*)-5-(8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

[0495] [화합물 1-22]



[0496]

[0497] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 63.6 mg, 0.09 mmol), *tert*-butyl (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate(2.0 equiv., 36.1 mg, 0.18 mmol), Pd₂(dba)₃(0.8 equiv., 70.5 mg, 0.07 mmol), XPhos(1.6 equiv., 73.4 mg, 0.15 mmol), 및 NaHMDS(2.0 equiv., 192 μ l, 0.19 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:1)로 정제하여 30.6 mg(62 %)의 생성물을 황색 겔으로 얻었다;

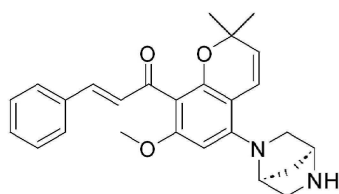
[0498] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.49 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.12 (dd, *J* = 15.4, 9.1 Hz, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 9H), 1.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 6H).

[0499] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₃₁H₃₆N₂O₅ 516.26; found 517.44 (M + H)⁺.

[0500] HPLC 순도: 70.0 %, 머무름 시간(retention time) = 3.72분(Thermo 30 % method).

[0502] 2-23. (E)-1-(5-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-047)

[0503] [화합물 1-23]



[0504]

[0505] *tert*-butyl (1S,4S)-5-(8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate(1.0 equiv., 14.8 mg, 0.02 mmol)가 함유된 CH₂Cl₂(0.1 M)의 용액에 TFA(10.0 equiv., 22 μ l, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 유기 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 EtOAc로 희석하였으며, 염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조한 다음 여과 및 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC(TFA 함유 30 % 내지 60 % 아세토니트릴 + TFA 함유 물)로 정제하여 2.5 mg(21 %)의 생성물을 황색 겔으로 얻었다;

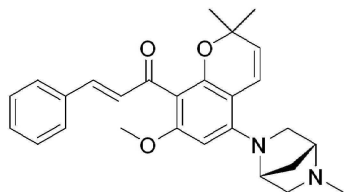
[0506] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 2H), 7.43 - 7.42 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.78 - 3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.16 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.91 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.30 (s, 6H).

[0507] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₆H₂₈N₂O₃ 416.52; found 417.33 (M + H)⁺.

[0508] HPLC 순도: 98.9 %, 머무름 시간(retention time) = 2.32분(Thermo 30 % method).

[0510] 2-24. (E)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-((1R,4R)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-057)

[0511] [화합물 1-24]



[0512]

[0513] *tert*-butyl (E)-1-(5-((1R,4R)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 30 mg, 0.05 mmol)이 함유된 CH₂Cl₂(0.07 M)의 용액에 파라포름알데히드(1.5 equiv., 2.62 mg, 0.08 mmol), 아세트산(1.0 equiv., 3.32 μ l, 0.05 mmol), 및 트리에틸아민(1.0 equiv., 8.09 μ l, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 사용하여 40 °C에서 1시간 동안 처리하였다. 그런 다음, NaBH(OAc)₃를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며, 유기 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 EtOAc로 희석하고 염수로 세척한 다음 Na₂SO₄로 건조하고 여과 및 농축하였다. 잔류물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 18.1 mg(72 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0514] ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (dd, *J* = 10.8, 2.6 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.13 (dd, *J* = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.20 (q, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H).

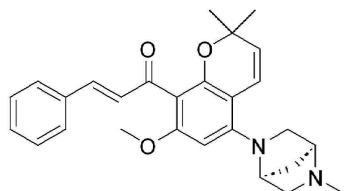
[0515] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 194.84, 158.52, 153.26, 148.20, 144.43, 134.77, 130.20, 128.71, 127.95, 124.78, 119.97, 110.06, 105.07, 91.52, 75.46, 65.32, 60.61, 60.29, 55.47, 54.91, 40.53, 33.40, 26.45, 25.06.

[0516] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₇H₃₀N₂O₃ 430.22; found 431.35 (M + H)⁺.

[0517] HPLC 순도: 98.1 %, 머무름 시간(retention time) = 2.36분(Thermo 30 % method).

[0519] 2-25. (E)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-((1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-058)

[0520] [화합물 1-25]



[0521]

[0522] *tert*-butyl (1S,4S)-5-(8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate(1.0 equiv., 19.9 mg, 0.03 mmol)가 함유된 CH₂Cl₂(0.07 M)의 용액에 파라포름알데히드(1.5 equiv., 1.73 mg, 0.05 mmol), 아세트산(1.0 equiv., 2.20 μ l, 0.03 mmol), 및 트리에틸아민(1.0 equiv., 5.37 μ l, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 마이크로웨이브를 사용하여 40 °C에서 1시간 동안 처리하였다. 그런 다음 NaBH(OAc)₃를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 교반하였으며, 유기 용매를 감압 하에 제거하고 조 생성물을 EtOAc로 희석하고 염수로 세척한 다음 Na₂SO₄로 건조하고 여과 및 농축하였다. 잔류물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 11.5 mg(68 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0523] ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 3H), 7.36 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.52 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.09 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.16 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H).

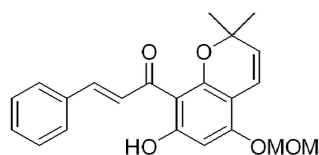
[0524] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 193.28, 157.03, 151.78, 146.85, 142.80, 133.27, 128.66, 127.19, 126.42, 123.10, 118.53, 108.40, 103.40, 89.89, 73.91, 63.49, 58.92, 54.17, 53.36, 39.03, 31.95, 24.97, 23.48.

[0525] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ 430.22; found 431.10 (M + H) $^+$.

[0526] HPLC 순도: 97.9 %, 머무름 시간(retention time) = 2.36분(Thermo 30 % method).

[0528] **2-26. (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-001)**

[0529] [화합물 1-26]



[0530]

[0531] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(31.4 mg, 0.113 mmol) 및 benzaldehyde(13.7 μl , 0.135 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/ n -헥산 = 1:20)로 정제하여 25.8 mg(60 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0532] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.98 (s, 1H), 8.11 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 6.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

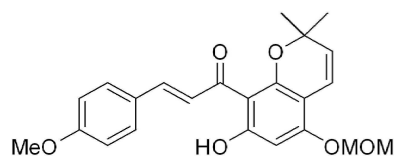
[0533] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.2, 167.0, 158.9, 156.1, 142.5, 135.8, 130.3, 129.1, 128.4, 127.6, 125.1, 116.9, 107.2, 103.8, 95.4, 94.5, 78.2, 56.7, 28.2.

[0534] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5$ [M + H] $^+$ 367.15; found 367.02.

[0535] HPLC 순도: 95.7 %, 머무름 시간(retention time) = 3.89분(Thermo 30 % method).

[0537] **2-27. (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (BRL-004)**

[0538] [화합물 1-27]



[0539]

[0540] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(68 mg, 0.244 mmol) 및 p -anisaldehyde(35.6 μl , 0.293 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/ n -헥산 = 1:4)로 정제하여 58.2 mg(60 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0541] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.12 (s, 1H), 8.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.57

(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

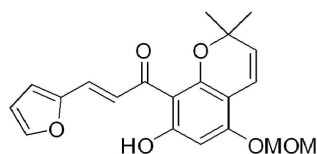
[0542] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.1, 167.0, 161.5, 158.6, 156.0, 142.6, 130.2, 128.5, 125.3, 125.0, 117.0, 114.6, 107.1, 103.7, 95.4, 94.5, 78.1, 56.7, 55.6, 28.2.

[0543] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 397.16; found 397.14.

[0544] HPLC 순도: 99.8 %, 머무름 시간(retention time) = 3.92분(Thermo 30 % method).

[0546] 2-28. (E)-3-(furan-2-yl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-006)

[0547] [화합물 1-28]



[0548]

[0549] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30.6 mg, 0.110 mmol) 및 furfural(18.2 μl , 0.220 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/n -헥산 = 1:2)로 정제하여 16.6 mg(41 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0550] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.05 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

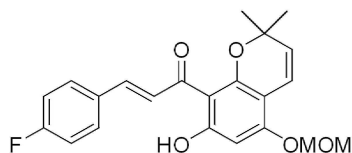
[0551] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.6, 167.0, 158.8, 156.1, 152.5, 144.9, 128.9, 125.3, 125.2, 116.8, 115.5, 112.7, 107.1, 103.8, 95.3, 94.5, 78.3, 56.7, 28.0.

[0552] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 357.13; found 357.10.

[0553] HPLC 순도: 96.2 %, 머무름 시간(retention time) = 3.77분(Thermo 30 % method).

[0555] 2-29. (E)-3-(4-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-008)

[0556] [화합물 1-29]



[0557]

[0558] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 4-fluorobenzaldehyde(22.9 μl , 0.216 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/n -헥산 = 1:3) 및 prep-HPLC로 정제하여 3 mg(7 %)의 생성물을 붉은색 오일로 얻었다;

[0559] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.94 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.49 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

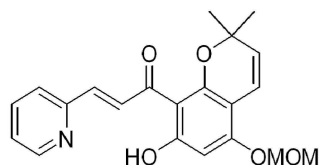
[0560] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.9, 167.0, 165.2, 162.7, 158.9, 156.0, 141.2, 132.0, 132.0, 130.2, 130.2, 127.4, 127.4, 125.0, 116.9, 116.4, 116.2, 107.1, 103.8, 95.4, 94.5, 78.2, 56.7, 28.2.

[0561] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 385.14; found 385.10.

[0562] HPLC 순도: 99.2 %, 머무름 시간(retention time) = 3.96분(Thermo 30 % method).

[0564] 2-30. (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (BRL-010)

[0565] [화합물 1-30]



[0566]

[0567] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 pyridine-2-carboxaldehyde(17.3 mg, 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/n -헥산 = 1:4)로 정제하여 10.4 mg(26 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[0568] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.81 (s, 1H), 8.68 – 8.66 (m, 1H), 8.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).

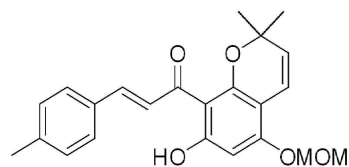
[0569] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.6, 166.8, 159.0, 156.4, 154.2, 150.4, 140.2, 136.7, 132.1, 125.4, 124.5, 124.0, 116.6, 107.3, 103.9, 95.2, 94.5, 78.4, 56.7, 27.9.

[0570] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 368.14; found 368.09.

[0571] HPLC 순도: 100 %, 머무름 시간(retention time) = 2.80분(Thermo 30 % method).

[0573] 2-31. (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one (BRL-011)

[0574] [화합물 1-31]



[0575]

[0576] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 *p*-tolualdehyde(19.1 μl , 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/n -헥산 = 1:4)로 정제하여 19 mg(44 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0577] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.04 (s, 1H), 8.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

[0578] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.2, 167.0, 158.7, 156.0, 142.7, 140.8, 133.0, 129.9, 128.45, 126.6,

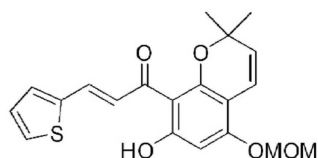
125.0, 116.9, 107.1, 103.7, 95.4, 94.5, 78.1, 56.7, 28.2, 21.7.

[0579] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₃H₂₄O₅ [M + H]⁺ 381.16; found 381.20.

[0580] HPLC 순도: 95.1 %, 머무름 시간(retention time) = 3.94분(Thermo 50 % method).

[0582] **2-32. (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one (BRL-014)**

[0583] [화합물 1-32]



[0584]

[0585] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 thiophene-2-carboxaldehyde(15.1 μ l, 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5)로 정제하여 17.1 mg(43 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0586] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 14.05 (s, 1H), 8.0 - 7.91 (m, 2H), 7.39 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

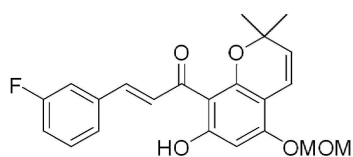
[0587] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 192.4, 167.1, 158.8, 156.0, 141.6, 135.3, 131.9, 128.5, 128.4, 126.6, 125.1, 116.8, 107.0, 103.7, 95.4, 94.4, 78.3, 56.7, 28.1.

[0588] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₀H₂₀O₅S [M + H]⁺ 373.10; found 373.16.

[0589] HPLC 순도: 95 %, 머무름 시간(retention time) = 2.88분(Thermo 70 % method).

[0591] **2-33. (E)-3-(3-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-015)**

[0592] [화합물 1-33]



[0593]

[0594] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 3-fluorobenzaldehyde(17.2 μ l, 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5)로 정제하여 6.4 mg(15 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0595] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 13.88 (s, 1H), 8.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

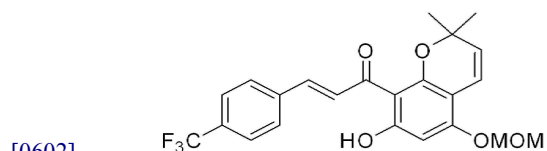
[0596] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 192.8, 167.0, 159.0, 156.0, 140.8, 140.8, 138.0, 130.7, 130.6, 128.9, 125.1, 124.5, 124.5, 117.2, 117.0, 116.9, 114.5, 114.2, 103.8, 95.4, 94.5, 78.3, 56.7, 28.2.

[0597] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₂H₂₁FO₅ [M + H]⁺ 385.14; found 385.20.

[0598] HPLC 순도: 98.9 %, 머무름 시간(retention time) = 3.01분(Thermo 70 % method).

[0600] 2-34. (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one (BRL-017)

[0601] [화합물 1-34]



[0603] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde(18.8 mg, 0.108 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 11.9 mg(24 %)의 생성물을 레드오렌지색 고체로 얻었다;

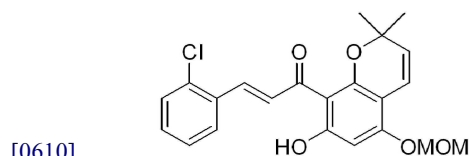
[0604] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 13.81 (s, 1H), 8.14 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 4H), 6.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

[0605] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₃H₂₁F₃O₅ [M + H]⁺ 435.13; found 435.21.

[0606] HPLC 순도: 96.4 %, 머무름 시간(retention time) = 3.26분(Thermo 70 % method).

[0608] 2-35. (E)-3-(2-chlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-019)

[0609] [화합물 1-35]



[0611] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 2-chlorobenzaldehyde(18.2 μ l, 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:7) 및 prep-HPLC로 정제하여 16.2 mg(38 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0612] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 13.92 (s, 1H), 8.18 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

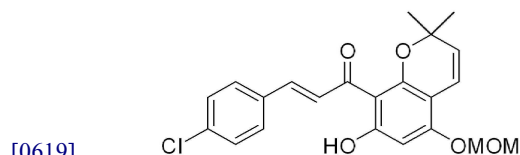
[0613] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 192.8, 167.0, 159.0, 156.0, 138.0, 135.7, 133.9, 130.9, 130.5, 130.0, 127.5, 127.2, 125.1, 116.9, 107.1, 103.8, 95.4, 94.5, 78.3, 56.7, 28.2.

[0614] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₂H₂₁ClO₅ [M + H]⁺ 401.11; found 401.22.

[0615] HPLC 순도: 100 %, 머무름 시간(retention time) = 3.31분(Thermo 70 % method).

[0617] 2-36. (E)-3-(4-chlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-021)

[0618] [화합물 1-36]



[0620] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 4-chlorobenzaldehyde(39.4 mg, 0.280 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9) 및 prep-HPLC로 정제하여 13.6 mg(32 %)의 생성물을 레드오렌지색 고체로 얻었다;

[0621] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.90 (s, 1H), 8.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.54 (s, 6H).

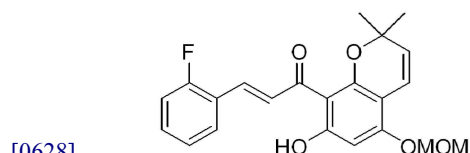
[0622] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.9, 167.0, 159.0, 156.0, 140.9, 136.1, 134.2, 129.5, 129.4, 128.2, 125.0, 116.9, 107.1, 103.8, 95.4, 94.5, 78.2, 56.7, 28.2.

[0623] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 401.11; found 401.24.

[0624] HPLC 순도: 100 %, 머무름 시간(retention time) = 3.30분(Thermo 70 % method).

[0626] 2-37. (E)-3-(2-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-024)

[0627] [화합물 1-37]



[0629] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 2-fluorobenzaldehyde(17.0 μl , 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 32.9 mg(77 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0630] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.99 (s, 1H), 8.25 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (tdd, J = 7.5, 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 11.1, 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

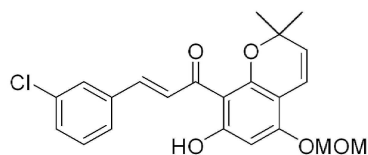
[0631] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.1, 167.1, 163.2, 160.7, 158.9, 156.1, 135.6, 131.5, 131.4, 130.5, 130.4, 130.3, 130.3, 125.2, 124.7, 124.6, 123.8, 123.7, 116.8, 116.6, 116.4, 107.1, 103.8, 95.4, 94.5, 78.4, 56.7, 28.0.

[0632] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 385.14; found 385.21.

[0633] HPLC 순도: 96.5 %, 머무름 시간(retention time) = 2.88분(Thermo 70 % method).

[0635] 2-38. (E)-3-(3-chlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-026)

[0636] [화합물 1-38]



[0637]

[0638] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethanone(30 mg, 0.108 mmol) 및 3-chlorobenzaldehyde(18.5 μ l, 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 14.3 mg(32 %)의 생성물을 레드오렌지색 고체로 얻었다;

[0639] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.87 (s, 1H), 8.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

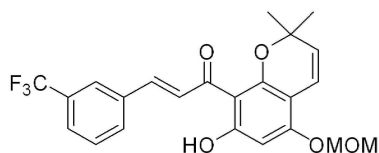
[0640] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.8, 167.0, 159.0, 156.1, 140.5, 137.6, 135.1, 130.3, 130.0, 129.0, 128.0, 126.6, 125.1, 116.9, 107.1, 103.9, 95.4, 94.5, 78.3, 56.7, 28.2.

[0641] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 401.11; found 401.25.

[0642] HPLC 순도: 97.8 %, 머무름 시간(retention time) = 3.36분(Thermo 70 % method).

[0644] 2-39. (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

[0645] [화합물 1-39]



[0646]

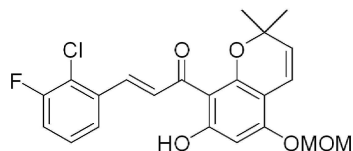
[0647] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(33 mg, 0.119 mmol) 및 3-(trifluoromethyl)benzaldehyde(47.6 μ L, 0.356 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:13)로 정제하여 21.4 mg(42 %)의 생성물을 오렌지색 고체로 얻었다;

[0648] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.88 (s, 1H), 8.18 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

[0649] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 435.13; found 435.39.

[0651] 2-40. (E)-3-(2-chloro-3-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one

[0652] [화합물 1-40]



[0653]

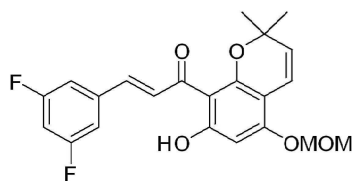
[0654] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(30 mg, 0.108 mmol) 및 2-chloro-3-fluorobenzaldehyde(25.6 mg, 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 13.8 mg(31 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0655] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.83 (s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.17 (td, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

[0656] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 419.10; found 419.11.

[0658] **2-41. (E)-3-(3,5-difluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one**

[0659] [화합물 1-41]



[0660]

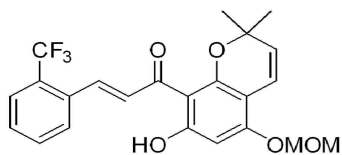
[0661] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(60 mg, 0.216 mmol) 및 3,5-difluorobenzaldehyde(35.5 μL , 0.323 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 12.8 mg(15 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0662] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.78 (s, 1H), 8.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 2H), 6.84 (tt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

[0663] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 403.13; found 403.14.

[0665] **2-42. (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one**

[0666] [화합물 1-42]



[0667]

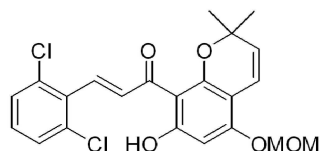
[0668] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(31.7 mg, 0.114 mmol) 및 2-(trifluoromethyl)benzaldehyde(22.5 μL , 0.171 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:13)로 정제하여 29.6 mg(60 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0669] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.82 (s, 1H), 8.12 – 7.01 (m, 2H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

[0670] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435.13; found 435.27.

[0672] 2-43. (E)-3-(2,6-dichlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one

[0673] [화합물 1-43]



[0674]

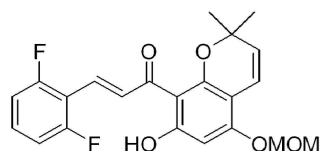
[0675] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(31.5 mg, 0.113 mmol) 및 2,6-dichlorobenzaldehyde(29.7 mg, 0.170 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/ n -헥산 = 1:19)로 정제하여 32.3 mg(66 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0676] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.98 (s, 1H), 8.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).

[0677] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 435.07; found 435.21.

[0679] 2-44. (E)-3-(2,6-difluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one

[0680] [화합물 1-44]



[0681]

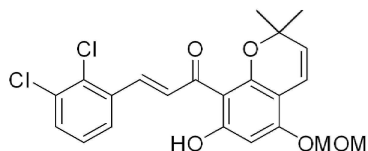
[0682] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(30 mg, 0.108 mmol) 및 2,6-difluorobenzaldehyde(17.5 μL , 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/ n -헥산 = 1:13) 및 prep-HPLC로 정제하여 20.4 mg(47 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0683] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.00 (s, 1H), 8.41 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.31 (tt, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.54 (s, 6H).

[0684] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 403.13; found 403.13.

[0686] 2-45. (E)-3-(2,3-dichlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one

[0687] [화합물 1-45]



[0688]

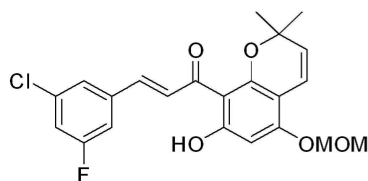
[0689] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(30 mg, 0.108 mmol) 및 2,3-dichlorobenzaldehyde(28.3 mg, 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:19)로 정제하여 22.2 mg(47 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0690] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.82 (s, 1H), 8.15 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

[0691] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 435.07; found 435.50.

[0693] **2-46. (E)-3-(3-chloro-5-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one**

[0694] [화합물 1-46]



[0695]

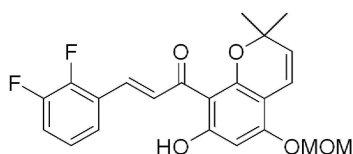
[0696] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(30 mg, 0.108 mmol) 및 3-chloro-5-fluorobenzaldehyde(25.6 mg, 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:19) 및 prep-HPLC로 정제하여 4.7 mg(10 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0697] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.78 (s, 1H), 8.07 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (dt, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

[0698] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 419.10; found 419.19.

[0700] **2-47. (E)-3-(2,3-difluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one**

[0701] [화합물 1-47]



[0702]

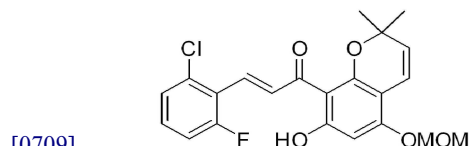
[0703] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(19.3 mg, 0.069 mmol) 및 2,3-difluorobenzaldehyde(11.4 μl , 0.104 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:19) 및 prep-HPLC로 정제하여 7.2 mg(26 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0704] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.89 (s, 1H), 8.25 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.32 (ddt, J = 7.7, 6.1, 1.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 6.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.54 (s, 6H).

[0705] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 403.13; found 403.31.

[0707] 2-48. (E)-3-(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one

[0708] [화합물 1-48]



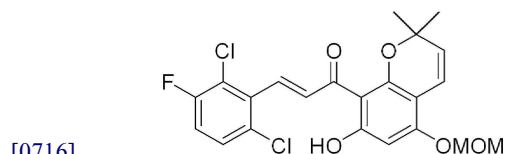
[0710] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(19.3 mg, 0.069 mmol) 및 2-chloro-6-fluorobenzaldehyde(16.5 mg, 0.104 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/ n -헥산 = 1:19)로 정제하여 11.7 mg(40 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0711] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.98 (s, 1H), 8.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.08 (ddd, J = 11.1, 7.3, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

[0712] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClFO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 419.10; found 419.20.

[0714] 2-49. (E)-3-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one

[0715] [화합물 1-49]



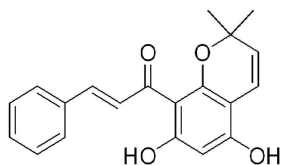
[0717] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(30 mg, 0.108 mmol) 및 2,6-dichloro-3-fluorobenzaldehyde(31.2 mg, 0.162 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/ n -헥산 = 1:19)로 정제하여 13.2 mg(27 %)의 생성물을 붉은색 오일로 얻었다;

[0718] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.89 (s, 1H), 8.25 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).

[0719] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 453.06; found 453.37.

[0721] 2-50. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-002)

[0722] [화합물 1-50]



[0723]

[0724] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(20.4 mg, 0.056 mmol) 및 2N HCl(464 μ l, 0.928 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 4.2 mg(23 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0725] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.05 (s, 1H), 8.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H).

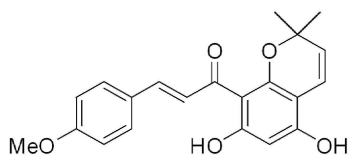
[0726] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.1, 166.7, 157.9, 156.9, 142.5, 135.7, 130.3, 129.1, 128.4, 127.6, 125.1, 116.5, 106.9, 102.4, 96.6, 78.4, 28.2.

[0727] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 323.12; found 323.00.

[0728] HPLC 순도: 98.6 %, 머무름 시간(retention time) = 3.92분(Thermo 30 % method).

[0730] 2-51. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (BRL-005)

[0731] [화합물 1-51]



[0732]

[0733] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one(21.5 mg, 0.054 mmol) 및 0.5 N HCl(1.86 ml, 0.928 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2) 및 prep-HPLC로 정제하여 1.7 mg(9 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0734] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.16 (s, 1H), 8.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

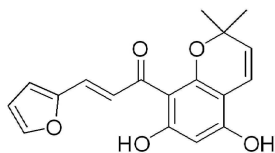
[0735] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.0, 166.7, 161.6, 157.5, 156.7, 142.7, 130.2, 128.5, 125.2, 125.0, 116.5, 114.6, 106.9, 102.3, 96.5, 78.3, 55.6, 28.2.

[0736] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 353.13; found 353.05.

[0737] HPLC 순도: 96.9 %, 머무름 시간(retention time) = 3.42분(Thermo 30 % method).

[0739] 2-52. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(furan-2-yl)prop-2-en-1-one (BRL-007)

[0740] [화합물 1-52]



[0741]

[0742] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(furan-2-yl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(16 mg, 0.045 mmol) 및 2N HCl(374 μ l, 0.748 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2) 및 prep-HPLC로 정제하여 1.3 mg(9 %)의 생성물을 오렌지색 고체로 얻었다;

[0743] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.09 (s, 1H), 8.04 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 1.57 (s, 6H).

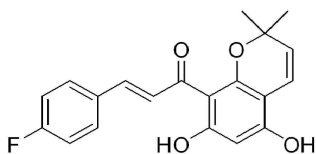
[0744] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.6, 166.7, 157.7, 156.8, 152.5, 144.9, 129.0, 125.3, 125.2, 116.3, 115.5, 112.7, 106.9, 102.3, 96.5, 78.5, 28.0.

[0745] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 313.10; found 313.05.

[0746] HPLC 순도: 98.0 %, 머무름 시간(retention time) = 3.26분(Thermo 30 % method).

[0748] 2-53. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-one (BRL-009)

[0749] [화합물 1-53]



[0750]

[0751] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(4-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(15.3 mg, 0.040 mmol) 및 2N HCl(166 μ l, 0.332 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 3.3 mg(23 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0752] ^1H NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 14.01 (s, 1H), 8.02 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H).

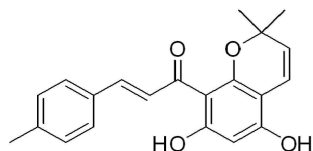
[0753] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.9, 166.7, 165.2, 162.7, 157.9, 156.8, 141.2, 132.0, 132.0, 130.2, 130.2, 127.3, 127.3, 125.1, 116.5, 116.4, 116.2, 106.8, 102.4, 96.6, 78.4, 28.2.

[0754] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 341.11; found 341.04.

[0755] HPLC 순도: 95.4 %, 머무름 시간(retention time) = 3.47분(Thermo 30 % method).

[0757] 2-54. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one (BRL-012)

[0758] [화합물 1-54]



[0759]

[0760] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(p-tolyl)prop-2-en-1-one(17 mg, 0.045 mmol) 및 2N HCl(186 μ l, 0.372 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2)로 정제하여 1.1 mg(7 %)의 생성물을 오렌지색 고체로 얻었다;

[0761] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.09 (s, 1H), 8.07 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.56 (s, 6H).

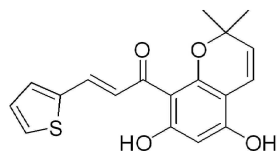
[0762] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.2, 166.7, 157.6, 156.8, 142.7, 140.8, 133.0, 129.9, 128.5, 126.5, 125.1, 116.5, 106.9, 102.3, 96.5, 78.3, 28.2, 21.7.

[0763] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 337.14; found 337.18.

[0764] HPLC 순도: 97.2 %, 머무름 시간(retention time) = 3.25분(Thermo 50 % method).

[0766] 2-55. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one (BRL-013)

[0767] [화합물 1-55]



[0768]

[0769] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(thiophen-2-yl)prop-2-en-1-one(16.7 mg, 0.045 mmol) 및 2N HCl(187 μ l, 0.374 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 5.2 mg(34 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0770] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.13 (s, 1H), 7.98 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 6H).

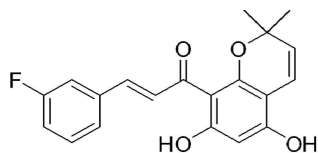
[0771] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 410 MHz) δ 192.3, 166.7, 157.9, 156.8, 141.6, 135.4, 132.0, 128.5, 128.4, 126.5, 125.2, 116.4, 106.7, 102.4, 96.5, 78.5, 28.1.

[0772] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 329.08; found 329.08.

[0773] HPLC 순도: 95.5 %, 머무름 시간(retention time) = 1.76분(Thermo 70 % method).

[0775] 2-56. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(3-fluorophenyl)prop-2-en-1-one (BRL-016)

[0776] [화합물 1-56]



[0777]

[0778] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(3-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(5.1 mg, 0.013 mmol) 및 2N HCl(56 μ l, 0.112 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 2.6 mg(56 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0779] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.92 (s, 1H), 8.07 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 1.56 (s, 6H).

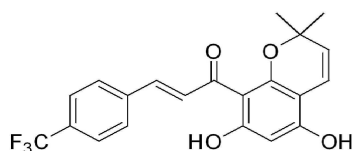
[0780] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.8, 166.7, 164.5, 162.0, 158.0, 156.9, 140.9, 140.8, 138.1, 138.0, 130.7, 130.6, 128.8, 125.1, 124.5, 124.5, 117.2, 117.0, 116.4, 114.5, 114.2, 106.8, 102.4, 96.6, 78.5, 28.2.

[0781] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 341.11; found 341.17.

[0782] HPLC 순도: 96.4 %, 머무름 시간(retention time) = 2.09분(Thermo 70 % method).

[0784] 2-57. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one (BRL-018)

[0785] [화합물 1-57]



[0786]

[0787] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one(11 mg, 0.025 mmol) 및 2N HCl(106 μ l, 0.212 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 4.8 mg(47 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0788] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.87 (s, 1H), 8.13 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 4H), 6.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H).

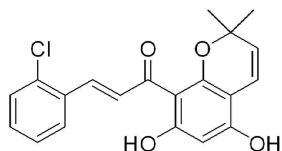
[0789] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.7, 166.7, 158.3, 156.9, 140.2, 139.1, 131.8, 131.4, 130.0, 128.4, 128.1, 126.1, 126.1, 126.1, 126.0, 125.4, 125.1, 112.0, 116.5, 106.8, 102.5, 96.6, 78.5, 28.2.

[0790] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 391.11; found 391.23.

[0791] HPLC 순도: 97.8 %, 머무름 시간(retention time) = 2.16분(Thermo 50 % method).

[0793] 2-58. (E)-3-(2-chlorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-020)

[0794] [화합물 1-58]



[0795]

[0796] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2-chlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(29 mg, 0.072 mmol) 및 2N HCl(145 μ l, 0.289 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5) 및 prep-HPLC로 정제하여 5.1 mg(19 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0797] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.02 (s, 1H), 8.17 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H).

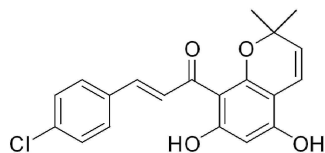
[0798] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.8, 166.7, 158.2, 156.9, 138.1, 135.7, 133.9, 130.9, 130.5, 129.9, 127.5, 127.2, 125.1, 116.5, 106.8, 102.5, 96.6, 78.5, 28.2.

[0799] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 357.08; found 357.07.

[0800] HPLC 순도: 98 %, 머무름 시간(retention time) = 2.24분(Thermo 50 % method).

[0802] 2-59. (E)-3-(4-chlorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-022)

[0803] [화합물 1-59]



[0804]

[0805] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(4-chlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(10.7 mg, 0.027 mmol) 및 2N HCl(111 μ l, 0.222 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5) 및 prep-HPLC로 정제하여 1.6 mg(17 %)의 생성물을 브라운색 고체로 얻었다;

[0806] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.94 (s, 1H), 8.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H).

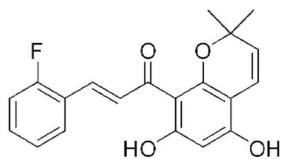
[0807] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.8, 166.7, 157.9, 156.8, 140.9, 136.1, 134.2, 129.5, 129.4, 128.1, 125.1, 116.5, 106.9, 102.4, 96.6, 78.4, 28.2.

[0808] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 357.08; found 357.01.

[0809] HPLC 순도: 98.3 %, 머무름 시간(retention time) = 2.41분(Thermo 70 % method).

[0811] 2-60. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(2-fluorophenyl)prop-2-en-1-one (BRL-025)

[0812] [화합물 1-60]



[0813]

[0814] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(39.9 mg, 0.104 mmol) 및 2N HCl(208 μ l, 0.415 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5)로 정제하여 12.4 mg(33 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0815] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.14 (s, 1H), 8.24 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 11.1, 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H).

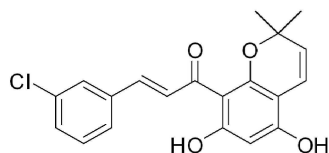
[0816] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.2, 166.7, 163.2, 160.7, 158.3, 157.0, 135.7, 131.5, 131.5, 130.5, 130.5, 130.3, 130.2, 125.2, 124.7, 124.6, 123.8, 123.7, 116.6, 116.4, 116.4 106.8, 102.6, 96.6, 78.6, 28.0.

[0817] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 341.11; found 341.13.

[0818] HPLC 순도: 95.3 %, 머무름 시간(retention time) = 3.33분(Agilent 80 % method).

[0820] 2-61. (E)-3-(3-chlorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-027)

[0821] [화합물 1-61]



[0822]

[0823] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(3-chlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(9.2 mg, 0.023 mmol) 및 2N HCl(45.9 μ l, 0.092 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5)로 정제하여 2.9 mg(34 %)의 생성물을 레드오렌지색 고체로 얻었다;

[0824] ^1H NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.93 (s, 1H), 8.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H).

[0825] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.7, 166.7, 158.1, 156.9, 140.5, 137.6, 135.1, 130.4, 130.0, 129.0, 128.0, 126.6, 125.2, 116.5, 106.9, 102.4, 96.6, 78.5, 28.2.

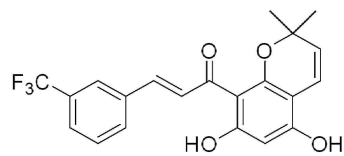
[0826] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 357.08; found 357.14.

[0827] HPLC 순도: 97.0 %, 머무름 시간(retention time) = 2.42분(Thermo 70 % method).

[0829] 2-62. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one

(BRL-042)

[화합물 1-62]



상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one(21.4 mg, 0.049 mmol) 및 2N HCl(99 μ l, 0.197 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5)로 정제하여 7.9 mg(39 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

^1H NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.99 (s, 1H), 8.17 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H).

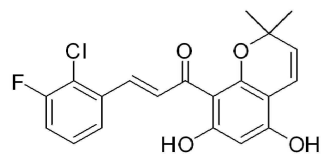
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.6, 166.7, 158.3, 156.9, 140.3, 136.5, 132.1, 131.9, 131.7, 131.4, 131.1, 129.7, 129.3, 126.6, 126.5, 126.5, 126.5, 125.4, 125.1, 124.2, 124.2, 124.1, 124.1, 122.7, 116.4, 106.7, 102.5, 96.6, 78.6, 28.1.

MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 391.11; found 391.23.

HPLC 순도: 95.2 %, 머무름 시간(retention time) = 2.17분(Thermo 50 % method).

2-63. (E)-3-(2-chloro-3-fluorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-043)

[화합물 1-63]



상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2-chloro-3-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(13.8 mg, 0.033 mmol) 및 2N HCl(65.9 μ l, 0.132 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5) 및 prep-HPLC로 정제하여 1.1 mg(9 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.88 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.17 (td, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.5, 166.7, 160.2, 158.3, 157.7, 156.9, 136.7, 136.6, 136.2, 131.1, 127.7, 127.6, 125.1, 122.7, 122.6, 122.6, 122.5, 117.4, 117.2, 116.5, 106.8, 102.5, 96.6, 78.6, 28.2.

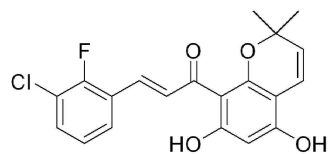
MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 375.07; found 375.14.

HPLC 순도: 97.5 %, 머무름 시간(retention time) = 2.22분(Thermo 50 % method).

2-64. (E)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one

(BRL-045)

[화합물 1-64]



상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(26 mg, 0.062 mmol) 및 2N HCl(124 μ l, 0.248 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5) 및 prep-HPLC로 정제하여 6.3 mg(26 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.01 (s, 1H), 8.23 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.9, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (td, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H).

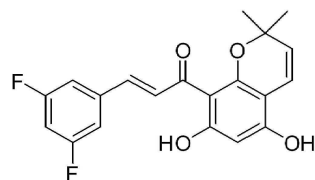
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.7, 166.7, 158.4, 158.4, 157.0, 155.9, 134.4, 131.8, 131.3, 131.2, 128.4, 128.4, 125.3, 125.3, 125.2, 124.9, 124.9, 122.4, 122.3, 116.3, 106.7, 102.5, 96.5, 78.7, 28.0.

MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 375.07; found 375.10.

HPLC 순도: 96.8 %, 머무름 시간(retention time) = 2.56분(Thermo 70 % method).

2-65. (E)-3-(3,5-difluorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-048)

[화합물 1-65]



상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(3,5-difluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(7 mg, 0.017 mmol) 및 2N HCl(34.8 μ l, 0.070 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 2.9 mg(46 %)의 생성물을 레드오렌지색 고체로 얻었다;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.83 (s, 1H), 8.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 2H), 6.84 (tt, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H).

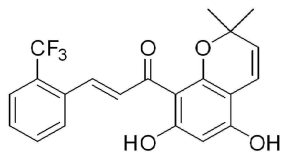
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.5, 166.7, 164.7, 164.6, 162.2, 162.1, 158.3, 156.9, 139.4, 139.4, 139.4, 139.1, 139.1, 139.0, 130.1, 125.1, 116.4, 110.9, 110.9, 110.7, 110.7, 106.8, 105.5, 105.3, 105.0, 102.5, 96.6, 78.6, 28.2.

MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 359.10; found 359.20

HPLC 순도: 97.8 %, 머무름 시간(retention time) = 2.22분(Thermo 70 % method).

[0865] 2-66. (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one (BRL-049)

[0866] [화합물 1-66]



[0867]

[0868] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-en-1-one(29.6 mg, 0.068 mmol) 및 2N HCl(136 μ l, 0.273 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 9.7 mg(35 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0869] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.98 (s, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 8.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.51 (s, 6H).

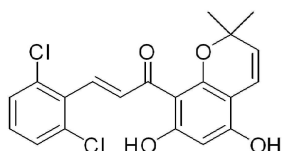
[0870] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.5, 166.6, 158.4, 156.9, 137.3, 137.3, 137.3, 137.3, 134.7, 132.1, 131.5, 129.5, 129.5, 129.2, 128.9, 128.2, 127.6, 126.5, 126.5, 126.4, 126.4, 125.5, 125.1, 122.8, 120.1, 116.5, 106.7, 102.6, 96.6, 78.5, 28.1.

[0871] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 391.11; found 391.29.

[0872] HPLC 순도: 95 %, 머무름 시간(retention time) = 2.32분(Thermo 70 % method).

[0874] 2-67. (E)-3-(2,6-dichlorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-050)

[0875] [화합물 1-67]



[0876]

[0877] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2,6-dichlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(31.9 mg, 0.073 mmol) 및 2N HCl(147 μ l, 0.293 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 14.1 mg(47 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0878] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.13 (s, 1H), 8.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.48 (s, 6H).

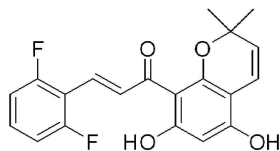
[0879] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.5, 166.9, 158.5, 157.0, 136.2, 135.3, 134.9, 133.1, 129.8, 129.0, 125.3, 116.3, 106.7, 102.5, 96.6, 78.7, 28.0.

[0880] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 391.04; found 391.17.

[0881] HPLC 순도: 95.1 %, 머무름 시간(retention time) = 2.62분(Thermo 70 % method).

[0883] 2-68. (E)-3-(2,6-difluorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-053)

[0884] [화합물 1-68]



[0885]

[0886] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2,6-difluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(20.1 mg, 0.050 mmol) 및 2N HCl(100 μ l, 0.200 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 7.5 mg(40 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0887] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.14 (s, 1H), 8.41 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.31 (tt, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 6H).

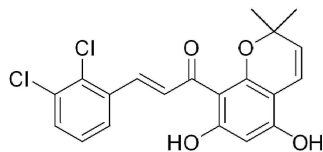
[0888] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.1, 166.8, 163.4, 163.3, 160.9, 160.8, 158.3, 157.0, 132.8, 132.7, 132.6, 131.1, 131.0, 130.9, 128.6, 128.6, 125.4, 116.2, 113.7, 113.6, 113.4, 112.2, 112.1, 112.1, 112.0, 111.9, 111.9, 106.8, 102.5, 96.5, 78.8, 27.7.

[0889] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 359.10; found 359.14.

[0890] HPLC 순도: 95.9 %, 머무름 시간(retention time) = 2.14분(Thermo 50 % method).

[0892] 2-69. (E)-3-(2,3-dichlorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-054)

[0893] [화합물 1-69]



[0894]

[0895] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2,3-dichlorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(22 mg, 0.051 mmol) 및 2N HCl(101 μ l, 0.202 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 6.7 mg(32 %)의 생성물을 레드브라운색 고체로 얻었다;

[0896] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 13.91 (s, 1H), 8.14 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.52 (s, 6H).

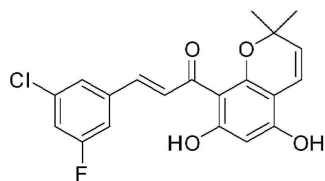
[0897] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.5, 166.7, 158.3, 156.9, 137.9, 136.3, 134.3, 133.7, 131.4, 131.1, 127.4, 125.6, 125.1, 116.5, 106.8, 102.5, 96.6, 78.6, 28.2.

[0898] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₀H₁₆Cl₂O₄ [M + H]⁺ 391.04; found 390.90.

[0899] HPLC 순도: 95 %, 머무름 시간(retention time) = 2.36분(Thermo 50 % method).

[0901] 2-70. (E)-3-(3-chloro-5-fluorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-055)

[0902] [화합물 1-70]



[0903]

[0904] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(3-chloro-5-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(9.6 mg, 0.023 mmol) 및 2N HCl(45.8 μ l, 0.092 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 2.3 mg(26 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0905] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 13.81 (s, 1H), 8.06 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (dt, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dt, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H).

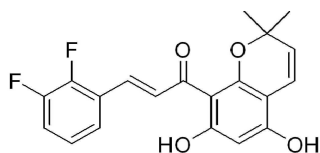
[0906] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 192.4, 166.7, 164.3, 161.8, 158.3, 156.9, 139.1, 139.1, 139.1, 139.0, 135.9, 135.8, 130.2, 125.2, 124.3, 124.3, 117.6, 117.3, 116.4, 113.2, 113.0, 106.8, 102.5, 96.6, 78.6, 28.2.

[0907] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₀H₁₆ClFO₄ [M + H]⁺ 375.07; found 375.14.

[0908] HPLC 순도: 95.3 %, 머무름 시간(retention time) = 2.27분(Thermo 50 % method).

[0910] 2-71. (E)-3-(2,3-difluorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-065)

[0911] [화합물 1-71]



[0912]

[0913] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2,3-difluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(7.6 mg, 0.019 mmol) 및 2N HCl(37.8 μ l, 0.076 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 1.8 mg(27 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0914] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 13.93 (s, 1H), 8.24 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 6.56 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.49 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H).

[0915] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 192.7, 166.8, 158.2, 157.0, 134.4, 134.3, 131.5, 131.4, 126.0, 125.9,

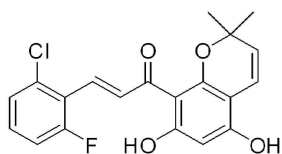
125.3, 125.1, 124.5, 124.4, 124.4, 124.4, 118.4, 118.3, 116.3, 106.8, 102.4, 96.6, 78.7, 28.0.

[0916] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₀H₁₆F₂O₄ [M + H]⁺ 359.10; found 359.20.

[0917] HPLC 순도: 100 %, 머무름 시간(retention time) = 2.55분(Agilent 80 % method).

[0919] **2-72. (E)-3-(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-066)**

[0920] [화합물 1-72]



[0921]

[0922] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(10.9 mg, 0.026 mmol) 및 2N HCl(52.0 μ l, 0.104 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 3.4 mg(33 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0923] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 14.05 (s, 1H), 8.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.08 (ddd, J = 11.1, 7.3, 2.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H).

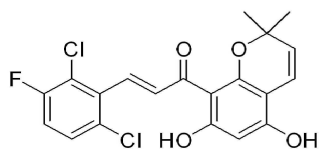
[0924] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 193.0, 166.9, 163.6, 161.1, 158.3, 157.0, 136.9, 136.9, 133.8, 133.6, 132.6, 132.6, 130.6, 130.5, 126.3, 126.3, 125.4, 122.8, 122.6, 116.3, 115.1, 114.9, 106.8, 102.5, 96.5, 78.8, 27.8.

[0925] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₀H₁₆ClFO₄ [M + H]⁺ 375.07; found 375.06.

[0926] HPLC 순도: 95 %, 머무름 시간(retention time) = 2.25분(Thermo 50 % method).

[0928] **2-73. (E)-3-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-067)**

[0929] [화합물 1-73]



[0930]

[0931] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2,6-dichloro-3-fluorophenyl)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(13.2 mg, 0.029 mmol) 및 2N HCl(58.2 μ l, 0.116 mmol)이 함유된 MeOH:THF(4:1, 0.024 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9) 및 prep-HPLC로 정제하여 3.5 mg(28 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[0932] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 13.95 (s, 1H), 8.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.46 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 6H).

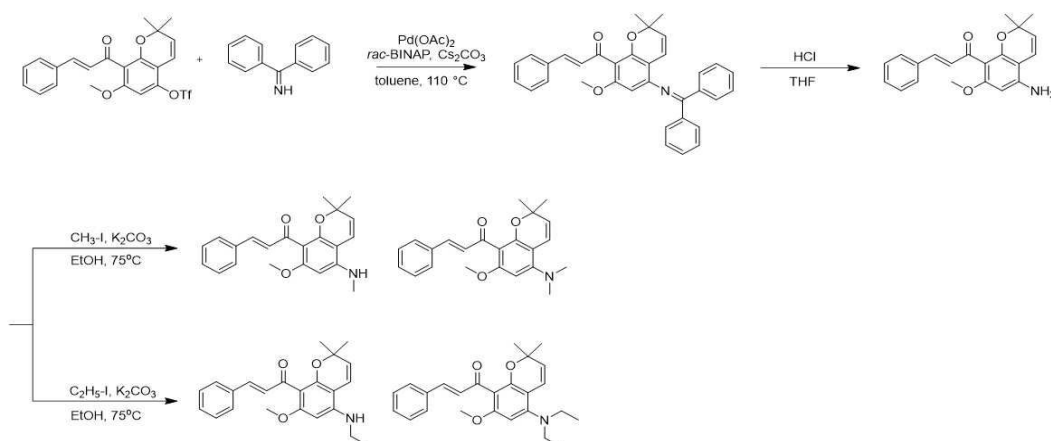
[0933] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 192.2, 167.0, 158.7, 158.5, 157.0, 156.2, 135.7, 135.2, 135.1, 134.9, 130.0, 129.3, 129.2, 125.4, 122.6, 122.4, 116.9, 116.7, 116.2, 106.7, 102.4, 96.6, 78.7, 28.0.

[0934] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 409.03; found 409.11.

[0935] HPLC 순도: 95.4 %, 머무름 시간(retention time) = 2.32분(Thermo 50 % method).

[0937] 실시예 3. 로틀레린 유도체의 종류별 합성(반응식 2)

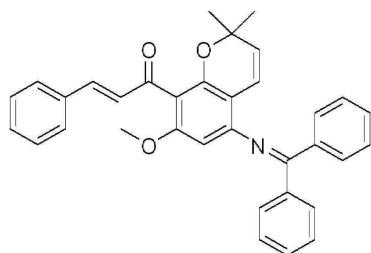
[0938] [반응식 2]



[0939]

[0941] 3-1. (E)-1-(5-((diphenylmethylene)amino)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one

[0942] [화합물 2-1]

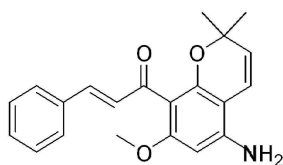


[0943]

[0944] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 (E)-8-cinnamoyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 72 mg, 0.15 mmol), benzophenone imine(2.0 equiv., 55.7 mg, 0.30 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.4 equiv., 13.8 mg, 0.06 mmol), *Rac*-BINAP(0.8 equiv., 77 mg, 0.12 mmol), 및 Cs_2CO_3 (2 equiv., 100 mg, 0.30 mmol)의 반응에 이어 별도의 정제 과정 없이 생성물을 황색 검으로 얻었다.

[0946] 3-2. (E)-1-(5-amino-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-059)

[0947] [화합물 2-2]



[0948]

[0949] 상기 실시예 1-5의 일반 절차 E를 통한 (E)-1-(5-((diphenylmethylene)amino)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv.)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 2:1)로 정제하여 12.2 mg(23 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0950] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 3H), 7.26 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 5.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).

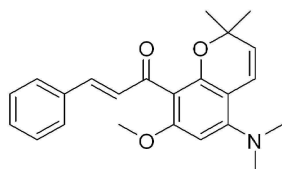
[0951] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 192.34, 158.69, 152.47, 147.38, 142.10, 135.20, 130.53, 130.19, 129.45, 128.58, 125.03, 118.05, 107.70, 99.75, 90.98, 75.92, 55.60, 27.67.

[0952] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 335.15; found 336.20 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0953] HPLC 순도: 97.7 %, 머무름 시간(retention time) = 2.83분(Thermo 30 % method).

[0955] **3-3. (E)-1-(5-(dimethylamino)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-064)**

[0956] [화합물 2-3]



[0957]

[0958] 상기 실시예 1-6의 일반 절차 F를 통한 (E)-1-(5-amino-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 22 mg, 0.06 mmol) 및 iodomethane(18.0 equiv., 73.5 μL , 1.18 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 9 mg(37 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[0959] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.25 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.78 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).

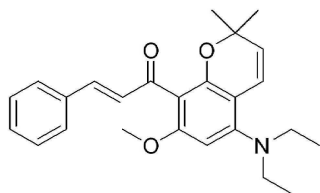
[0960] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 193.11, 158.02, 152.73, 152.15, 143.68, 134.92, 130.84, 129.56, 129.48, 128.78, 126.15, 120.12, 111.68, 107.07, 94.24, 75.73, 56.03, 44.28, 27.17.

[0961] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 363.18; found 364.16 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0962] HPLC 순도: 97.6 %, 머무름 시간(retention time) = 2.05분(Thermo 30 % method).

[0964] **3-4. (E)-1-(5-(dimethylamino)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-063)**

[0965] [화합물 2-4]



[0966]

[0967] 상기 실시예 1-6의 일반 절차 F를 통한 (E)-1-(5-amino-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-

phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 22 mg, 0.06 mmol) 및 iodoethane(18.0 equiv., 95 μ L, 1.18 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 12.6 mg(48 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.67 - 7.64 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.58 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.27 (s, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

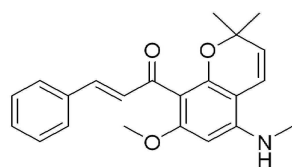
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 193.17, 157.74, 151.99, 150.33, 143.73, 134.86, 130.88, 129.48, 129.44, 128.81, 126.78, 119.83, 112.60, 109.84, 97.21, 75.85, 56.10, 46.97, 27.33, 12.82.

MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₅H₂₉NO₃ 391.21; found 392.20 (M + H)⁺.

HPLC 순도: 97.3 %, 머무름 시간(retention time) = 3.63분(Thermo 30 % method).

3-5. (E)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-(methylamino)-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-070)

[화합물 2-5]



상기 실시예 1-6의 일반 절차 F를 통한 (E)-1-(5-amino-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 23.1 mg, 0.06 mmol) 및 iodomethane(7.5 equiv., 32.2 μ L, 0.51 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 8 mg(32 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H).

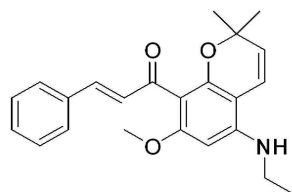
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 192.43, 159.31, 152.00, 147.78, 142.18, 135.18, 130.55, 130.20, 129.46, 128.59, 125.28, 117.60, 99.84, 86.87, 75.76, 55.82, 30.21, 27.50.

MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₂H₂₃NO₃ 349.17; found 350.09 (M + H)⁺.

HPLC 순도: 97.4 %, 머무름 시간(retention time) = 3.09분(Thermo 30 % method).

3-6. (E)-1-(5-(ethylamino)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-071)

[화합물 2-6]



상기 실시예 1-6의 일반 절차 F를 통한 (E)-1-(5-amino-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 23.1 mg, 0.06 mmol) 및 iodoethane(6.0 equiv., 12.8 μ L, 0.41 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 4.6 mg(17 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[0986] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.65 - 7.63 (m, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 3H), 7.26 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.46 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

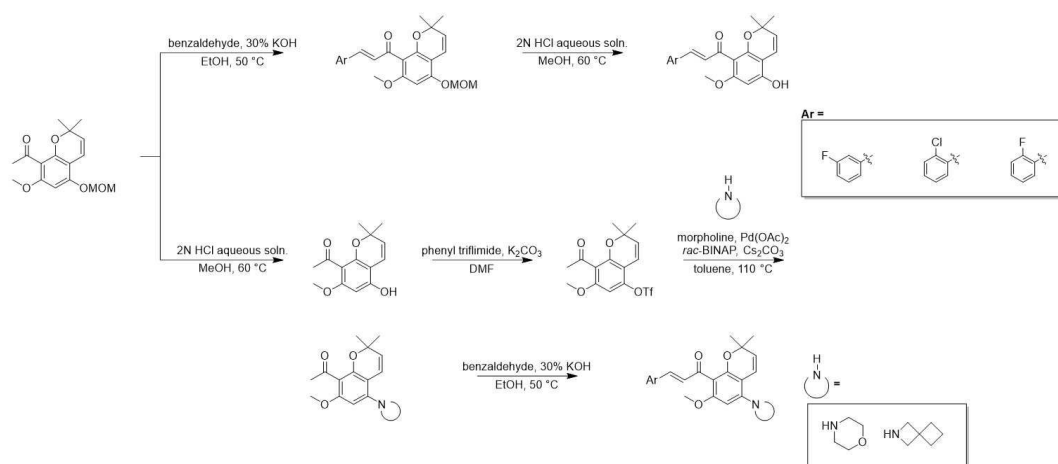
[0987] ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 159.22, 152.14, 146.83, 142.14, 135.18, 130.56, 130.17, 129.46, 128.60, 125.12, 117.85, 107.58, 99.96, 87.24, 75.71, 55.80, 37.84, 27.51, 14.82.

[0988] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ 363.18; found 364.12 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[0989] HPLC 순도: 95.1 %, 머무름 시간(retention time) = 3.15분(Thermo 30 % method).

[0991] 실시예 4. 로틀레린 유도체의 종류별 합성(반응식 3)

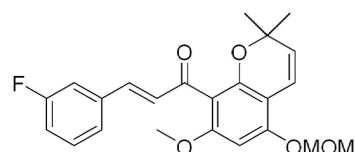
[0992] [반응식 3]



[0993]

[0995] 4-1. (E)-3-(3-fluorophenyl)-1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one

[0996] [화합물 3-1]



[0997]

[0998] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(28 mg, 0.096 mmol) 및 3-fluorobenzaldehyde(15.2 μL , 0.144 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/ n -헥산 = 1:5)로 정제하여 26.4 mg(69 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

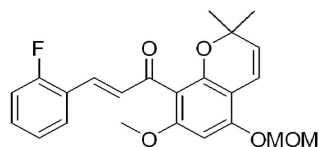
[0999] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.21 (dt, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (tdd, J = 8.1, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

[1000] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 399.15; found 399.00.

[1002] 4-2. (E)-3-(2-fluorophenyl)-1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-

one

[화합물 3-2]



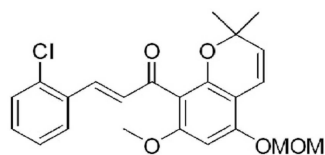
상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(30.9 mg, 0.106 mmol) 및 2-fluorobenzaldehyde(16.7 μ L, 0.159 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 37.1 mg(88 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.16 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 399.15; found 399.26.

4-3. (E)-3-(2-chlorophenyl)-1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one

[화합물 3-3]



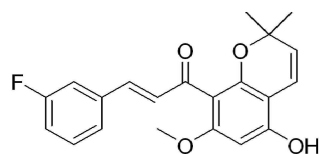
상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(29.7 mg, 0.102 mmol) 및 2-chlorobenzaldehyde(17.2 μ L, 0.152 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 33.1 mg(79 %)의 생성물을 황색 오일로 얻었다;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 6.96 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 415.12; found 415.21.

4-4. (E)-3-(3-fluorophenyl)-1-(5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-060)

[화합물 3-4]



상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(3-fluorophenyl)-1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(26.4 mg, 0.066 mmol) 및 2N HCl(133 μ L, 0.265 mmol)이 함유된 MeOH(0.03 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2) 및 prep-HPLC로 정제하여 5.3 mg(23 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1020] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (dt, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

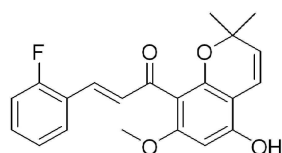
[1021] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.9, 164.4, 162.0, 158.6, 154.5, 153.2, 142.5, 142.5, 137.6, 137.5, 130.6, 130.5, 130.2, 126.8, 124.4, 124.4, 117.3, 117.1, 116.2, 114.7, 114.5, 110.8, 103.1, 92.3, 77.2, 55.7, 28.0.

[1022] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 355.13; found 355.15.

[1023] HPLC 순도: 100 %, 머무름 시간(retention time) = 3.34분(Agilent 50 % method).

[1025] 4-5. (E)-3-(2-fluorophenyl)-1-(5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-061)

[1026] [화합물 3-5]



[1027]

[1028] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2-fluorophenyl)-1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(34.8 mg, 0.087 mmol) 및 2N HCl(175 μl , 0.349 mmol)이 함유된 MeOH(0.03 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2) 및 prep-HPLC로 정제하여 7 mg(22 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1029] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (tdd, J = 7.4, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.58 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

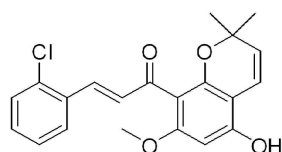
[1030] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 194.2, 162.9, 160.3, 158.7, 154.5, 153.2, 136.5, 136.4, 131.7, 131.7, 131.4, 131.3, 129.4, 129.4, 126.8, 124.6, 124.6, 123.3, 123.2, 116.4, 116.2, 110.9, 103.2, 92.3, 77.2, 55.7, 27.9.

[1031] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 355.13; found 355.14.

[1032] HPLC 순도: 95.6 %, 머무름 시간(retention time) = 1.87분(Thermo 50 % method).

[1034] 4-6. (E)-3-(2-chlorophenyl)-1-(5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-062)

[1035] [화합물 3-6]



[1036]

[1037] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-3-(2-chlorophenyl)-1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(33.1 mg, 0.080 mmol) 및 2N HCl(160 μl , 0.319 mmol)이 함유된 MeOH(0.03 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2) 및 prep-HPLC로 정제하여 7.2 mg(24 %)의 생성물을 황

색 고체로 얻었다;

[1038] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.67 (m, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.37 (s, 6H).

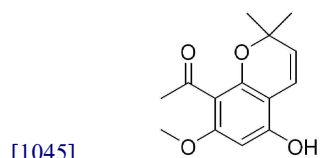
[1039] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 194.2, 158.6, 154.8, 153.2, 139.7, 135.4, 133.4, 131.3, 131.1, 130.4, 127.8, 127.2, 126.6, 116.3, 110.5, 103.2, 92.2, 77.2, 55.6, 28.0.

[1040] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 371.10; found 371.18.

[1041] HPLC 순도: 96.9 %, 머무름 시간(retention time) = 1.96분(Thermo 50 % method).

[1043] 4-7. 1-(5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one

[1044] [화합물 3-7]



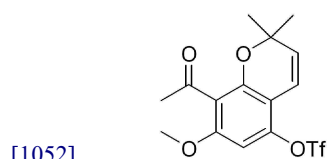
[1046] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 1-(7-methoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(268 mg, 0.916 mmol) 및 2N HCl(916 μl , 1.832 mmol)이 함유된 MeOH(0.03 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:1)로 정제하여 96.4 mg(42 %)의 생성물을 백색 고체로 얻었다;

[1047] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.13 (s, 1H), 6.54 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

[1048] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 249.10; found 249.23.

[1050] 4-8. Synthetic procedure 8-acetyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate

[1051] [화합물 3-8]



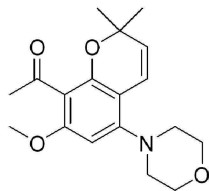
[1053] 1-(5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(1.0 equiv., 86 mg, 0.346 mmol) 및 K_2CO_3 (2.2 equiv., 105 mg, 0.762 mmol)의 혼합물이 함유된 *N,N*-dimethylformamide(0.15 M, 2.31 ml)에 *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide)(2.2 equiv., 272 μl , 0.762 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 잔류물을 EtOAc로 추출하였다. 그런 다음, 결합된 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조한 후 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 생성된 잔류물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:1)로 정제하여 112 mg(85 %)의 생성물을 연황색 오일로 얻었다;

[1054] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.69 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.43 (s, 6H).

[1055] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₁₅H₁₅F₃O₆S [M + H]⁺ 381.05; found 381.02.

[1057] 4-9. 1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one

[1058] [화합물 3-9]



[1059]

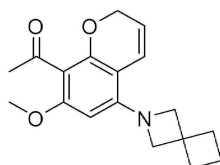
[1060] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 8-acetyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 20 mg, 0.053 mmol), morpholine(2.0 equiv., 9.16 μ l, 0.105 mmol), *Rac*-BINAP(0.1 equiv., 3.27 mg, 5.26 μ mol), Cs₂CO₃(2.0 equiv., 34.3 mg, 0.105 mmol), 및 palladium acetate(0.05 equiv., 0.590 mg, 2.63 μ mol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 10.8 mg(63 %)의 생성물을 연황색 오일로 얻었다;

[1061] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.84 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.98 - 2.96 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

[1062] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₁₈H₂₃NO₄ [M + H]⁺ 318.16; found 318.16.

[1064] 4-10. 1-(7-methoxy-5-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one

[1065] [화합물 3-10]



[1066]

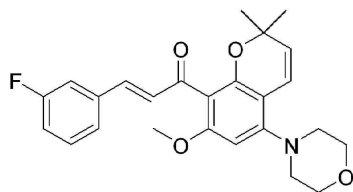
[1067] 상기 실시예 1-7의 일반 절차 G를 통한 8-acetyl-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-5-yl trifluoromethanesulfonate(1.0 equiv., 33.3 mg, 0.08 mmol), 2-azaspiro[3.3]heptane[oxalic acid](2.0 equiv., 17.0 mg, 0.17 mmol), *Rac*-BINAP(0.8 equiv., 43.6 mg, 0.07 mmol), Cs₂CO₃(3.0 equiv., 86 mg, 0.26 mmol), 및 palladium acetate(0.4 equiv., 7.86 mg, 0.03 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2)로 정제하여 19.1 mg(66 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[1068] ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 2.16 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.80 - 1.79 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).

[1069] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₀H₂₅NO₃ 327.18; found 328.09 (M + H)⁺.

[1071] 4-11. (E)-3-(3-fluorophenyl)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-052)

[1072] [화합물 3-11]



[1073]

[1074] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(11.4 mg, 0.036 mmol) 및 3-fluorobenzaldehyde(5.70 μ L, 0.054 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2)로 정제하여 11.1 mg(70 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1075] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.21 (dt, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.51 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.03 - 3.01 (m, 4H), 1.36 (s, 6H).

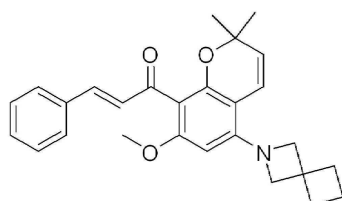
[1076] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.6, 164.4, 161.9, 158.5, 152.9, 151.6, 142.3, 142.3, 137.6, 137.5, 130.5, 130.4, 130.2, 127.0, 124.3, 124.3, 119.0, 117.1, 116.9, 114.7, 114.4, 113.1, 108.5, 93.9, 76.1, 67.2, 56.0, 52.7, 27.4.

[1077] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 424.18; found 424.31.

[1078] HPLC 순도: 95.4 %, 머무름 시간(retention time) = 2.21분(Thermo 50 % method).

[1080] 4-12. (E)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-077)

[1081] [화합물 3-12]



[1082]

[1083] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-yl)-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(19.1 mg, 0.05 mmol) 및 benzaldehyde(17.8 μ L, 0.17 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 12.6 mg(51 %)의 생성물을 황색 김으로 얻었다;

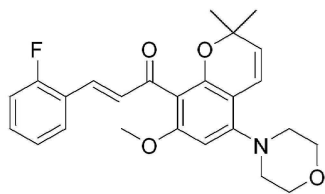
[1084] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ - 7.64 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.25 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.19 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.26 (s, 6H).

[1085] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ 415.21; found 416($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

[1086] HPLC 순도: 99.3 %, 머무름 시간(retention time) = 3.54분(Thermo 50 % method).

[1088] 4-13. (E)-3-(2-fluorophenyl)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-051)

[1089] [화합물 3-13]



[1090]

[1091] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(23.6 mg, 0.074 mmol) 및 2-fluorobenzaldehyde(11.8 μ L, 0.112 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2)로 정제하여 27 mg(82 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1092] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.34 (dddd, J = 8.5, 7.1, 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.87 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.03 - 3.01 (m, 4H), 1.36 (s, 6H).

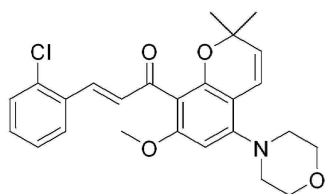
[1093] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.9, 162.8, 160.2, 158.5, 152.9, 151.5, 136.2, 136.2, 131.6, 131.6, 131.4, 131.3, 129.3, 129.2, 127.0, 124.6, 124.5, 123.4, 123.3, 119.1, 116.4, 116.2, 113.2, 108.5, 94.0, 76.1, 67.3, 56.0, 52.7, 27.4.

[1094] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 424.18; found 424.33.

[1095] HPLC 순도: 95.5 %, 머무름 시간(retention time) = 1.56분(Thermo 80 % method).

[1097] 4-14. (E)-3-(2-chlorophenyl)-1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one (BRL-044)

[1098] [화합물 3-14]



[1099]

[1100] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(7-methoxy-2,2-dimethyl-5-morpholino-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(10.8 mg, 0.034 mmol) 및 2-chlorobenzaldehyde(7.17 mg, 0.051 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3) 및 prep-HPLC로 정제하여 7.7 mg(50 %)의 생성물을 황색 오일로 얻었다;

[1101] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.82 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.03 - 3.00 (m, 4H), 1.36 (s, 6H).

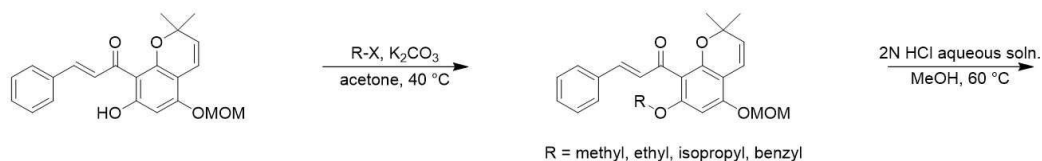
[1102] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.8, 158.4, 152.9, 151.5, 139.6, 135.2, 133.5, 131.3, 131.0, 130.3, 127.8, 127.2, 127.0, 119.1, 113.1, 108.5, 93.9, 76.1, 67.3, 56.0, 52.7, 27.4.

[1103] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 440.16; found 440.28.

[1104] HPLC 순도: 97.2 %, 머무름 시간(retention time) = 2.33분(Thermo 50 % method).

[1106] 실시예 5. 로틀레린 유도체의 종류별 합성(반응식 4)

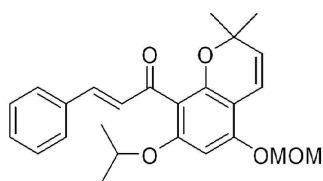
[1107] [반응식 4]



[1108] R = methyl, ethyl, isopropyl, benzyl

[1110] 5-1. (E)-1-(7-isopropoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one

[1111] [화합물 4-1]



[1112]

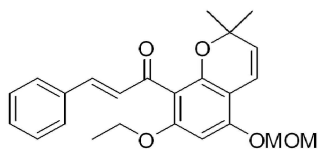
[1113] 상기 실시예 1-3의 일반 절차 C를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(30mg, 0.082 mmol) 및 2-iodopropane(40.9 μ l, 0.409 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 25.8 mg(77 %)의 생성물을 황색 오일로 얻었다;

[1114] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.52 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 4H), 6.95 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.49 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.24 (d, J = 6.1 Hz, 6H).

[1115] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 409.19; found 409.18.

[1117] 5-2. (E)-1-(7-ethoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one

[1118] [화합물 4-2]



[1119]

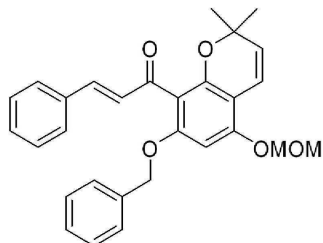
[1120] 상기 실시예 1-3의 일반 절차 C를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(30 mg, 0.082 mmol) 및 iodoethane(32.9 μ l, 0.409 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 27.4 mg(85 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1121] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 4H), 6.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.35 (s, 6H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1122] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₄H₂₆O₅ [M + H]⁺ 395.18; found 394.90.

[1124] 5-3. (E)-1-(7-(benzyloxy)-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one

[1125] [화합물 4-3]



[1126]

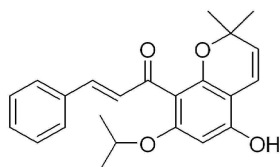
[1127] 상기 실시예 1-3의 일반 절차 C를 통한 (E)-1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(10.5 mg, 0.029 mmol) 및 benzyl bromide(1.5 equiv., 5.11 μ l, 0.043 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 12.1 mg(92 %)의 생성물을 연황색 고체로 얻었다;

[1128] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 6H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 6.99 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

[1129] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₉H₂₈O₅ [M + H]⁺ 457.19; found 457.18.

[1131] 5-4. (E)-1-(5-hydroxy-7-isopropoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-068)

[1132] [화합물 4-4]



[1133]

[1134] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-isopropoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(25.8 mg, 0.063 mmol) 및 2N HCl(126 μ l, 0.253 mmol)이 함유된 MeOH(0.03 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 5.2 mg(22 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1135] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 4H), 6.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.36 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

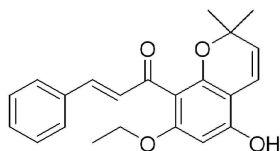
[1136] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 194.4, 156.8, 153.3, 152.8, 144.1, 135.3, 130.2, 129.4, 129.0, 128.4, 127.1, 116.0, 112.8, 103.2, 94.5, 76.9, 71.3, 27.9, 22.1.

[1137] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₃H₂₄O₄ [M + H]⁺ 365.17; found 365.11.

[1138] HPLC 순도: 97.8 %, 머무름 시간(retention time) = 2.03분(Thermo 50 % method).

[1140] 5-5. (E)-1-(7-ethoxy-5-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-069)

[1141] [화합물 4-5]



[1142]

[1143] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-ethoxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(25.8 mg, 0.065 mmol) 및 2N HCl(131 μ l, 0.262 mmol)이 함유된 MeOH(0.03 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4) 및 prep-HPLC로 정제하여 8.3 mg(35 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1144] ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 9.99 (s, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 7.26 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.18 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

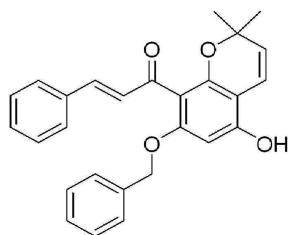
[1145] ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz) δ 192.6, 156.9, 154.7, 151.5, 143.1, 134.5, 130.3, 129.2, 129.0, 128.3, 126.0, 116.6, 110.0, 102.5, 92.8, 76.1, 63.5, 27.3, 14.5.

[1146] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 351.15; found 351.11.

[1147] HPLC 순도: 96.2 %, 머무름 시간(retention time) = 1.97분(Thermo 50 % method).

[1149] **5-6. (E)-1-(7-(benzyloxy)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-072)**

[1150] [화합물 4-6]



[1151]

[1152] 상기 실시예 1-2의 일반 절차 B를 통한 (E)-1-(7-(benzyloxy)-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(12.1 mg, 0.027 mmol) 및 2N HCl(53.0 μ l, 0.106 mmol)이 함유된 MeOH(0.03 M)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 2.2 mg(20 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1153] ^1H NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 7.51 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 5H), 7.02 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.45 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.35 (s, 6H).

[1154] ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 4H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.00 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.32 (s, 6H).

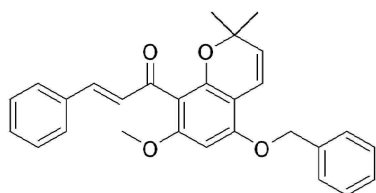
[1155] ^{13}C NMR (MeOD, 100 MHz) δ 196.8, 158.7, 156.7, 153.8, 146.4, 138.1, 136.1, 131.6, 130.2, 130.1, 129.5, 129.4, 128.8, 128.3, 127.3, 117.7, 111.6, 104.7, 94.2, 77.9, 71.3, 28.1.

[1156] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 413.17; found 413.16.

[1157] HPLC 순도: 97.1 %, 머무름 시간(retention time) = 2.82분(Thermo 50 % method).

[1159] 5-7. (E)-1-(5-(benzyloxy)-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-023)

[1160] [화합물 4-7]



[1161]

[1162] 상기 실시예 1-3의 일반 절차 C를 통한 (E)-1-(5-hydroxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(7.5 mg, 0.022 mmol) 및 benzyl bromide(1.77 μ l, 0.015 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5) 및 prep-HPLC로 정제하여 2.1 mg(32 %)의 생성물을 연황색 고체로 얻었다;

[1163] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.52 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 9H), 6.99 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.46 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

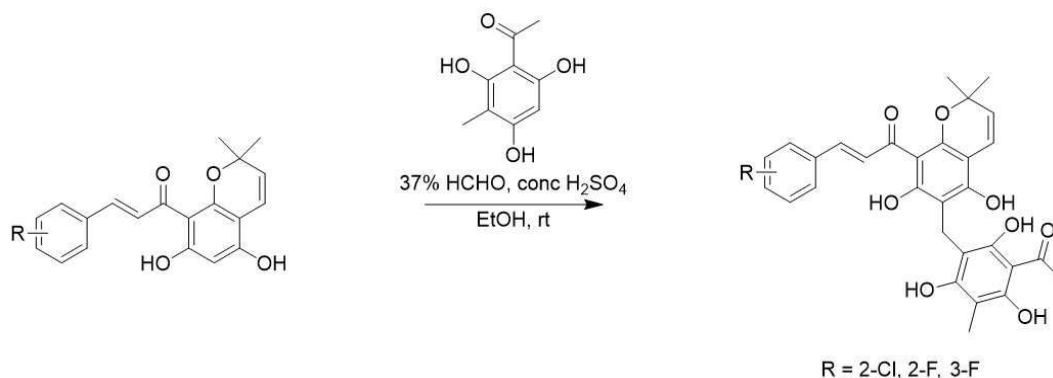
[1164] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.9, 158.5, 156.0, 152.5, 144.2, 136.8, 135.3, 130.3, 129.3, 129.0, 128.8, 128.4, 128.3, 127.5, 127.0, 116.6, 112.0, 104.8, 89.7, 77.0, 70.7, 56.1, 28.0.

[1165] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 427.18; found 427.34.

[1166] HPLC 순도: 95.2 %, 머무름 시간(retention time) = 3.46분(Agilent 80 % method).

[1168] 실시예 6. 로틀레린 유도체의 종류별 합성(반응식 5)

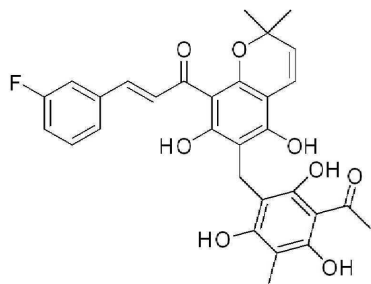
[1169] [반응식 5]



[1170]

[1172] 6-1. (E)-1-(6-(3-acetyl-2,4,6-trihydroxy-5-methylbenzyl)-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(3-fluorophenyl)prop-2-en-1-one (BRL-028)

[1173] [화합물 5-1]



[1174]

[1175] 상기 실시예 1-4의 일반 절차 D를 통한 (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(3-fluorophenyl)prop-2-en-1-one(13.7 mg, 0.040 mmol) 및 1-(2,4,6-trihydroxy-3-methylphenyl)ethan-1-one(7.33 mg, 0.040 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3) 및 prep-HPLC로 정제하여 2.7 mg(12 %)의 생성물을 오렌지색 고체로 얻었다;

[1176] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 15.58 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.16 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 3H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

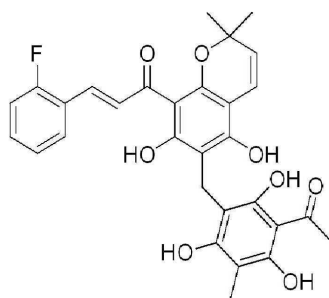
[1177] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 204.2, 192.7, 164.5, 162.9, 162.0, 159.8, 159.2, 155.6, 141.7, 138.0, 137.9, 130.7, 130.6, 128.3, 125.3, 124.6, 124.5, 117.4, 117.3, 117.2, 114.6, 114.4, 106.7, 106.1, 105.4, 104.0, 102.0, 78.4, 32.7, 28.2, 16.0, 7.6.

[1178] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{FO}_8$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 535.17; found 535.24.

[1179] HPLC 순도: 97.3 %, 머무름 시간(retention time) = 3.47분(Agilent 90 % method).

[1181] 6-2. (E)-1-(6-(3-acetyl-2,4,6-trihydroxy-5-methylbenzyl)-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(2-fluorophenyl)prop-2-en-1-one (BRL-030)

[1182] [화합물 5-2]



[1183]

[1184] 상기 실시예 1-4의 일반 절차 D를 통한 (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(2-fluorophenyl)prop-2-en-1-one(51.4 mg, 0.151 mmol) 및 1-(2,4,6-trihydroxy-3-methylphenyl)ethan-1-one(27.5 mg, 0.151 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3) 및 prep-HPLC로 정제하여 7.4 mg(9 %)의 생성물을 레드오렌지색 고체로 얻었다;

[1185] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 15.51 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (tdd, J = 7.3, 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 11.0, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

[1186] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 204.2, 193.0, 163.2, 163.0, 160.7, 159.7, 159.1, 155.7, 136.6, 131.8,

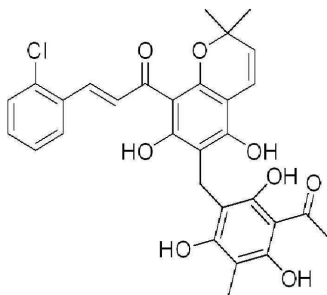
131.7, 130.5, 130.5, 129.7, 129.6, 125.4, 124.7, 124.7, 123.7, 123.6, 117.2, 116.6, 116.4, 106.6, 106.1, 105.5, 104.3, 103.9, 102.1, 78.5, 32.7, 28.0, 16.0, 7.6.

[1187] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₃₀H₂₇FO₈ [M + H]⁺ 535.17; found 535.30.

[1188] HPLC 순도: 98.4 %, 머무름 시간(retention time) = 2.01분(Thermo 80 % method).

[1190] 6-3. (E)-1-(6-(3-acetyl-2,4,6-trihydroxy-5-methylbenzyl)-5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-(2-chlorophenyl)prop-2-en-1-one (BRL-029)

[1191] [화합물 5-3]



[1192]

[1193] 상기 실시예 1-4의 일반 절차 D를 통한 (E)-3-(2-chlorophenyl)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)prop-2-en-1-one(40.2 mg, 0.113 mmol) 및 1-(2,4,6-trihydroxy-3-methylphenyl)ethan-1-one(20.5 mg, 0.113 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:1) 및 prep-HPLC로 정제하여 6.6 mg(11 %)의 생성물을 붉은 색 고체로 얻었다;

[1194] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 15.57 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

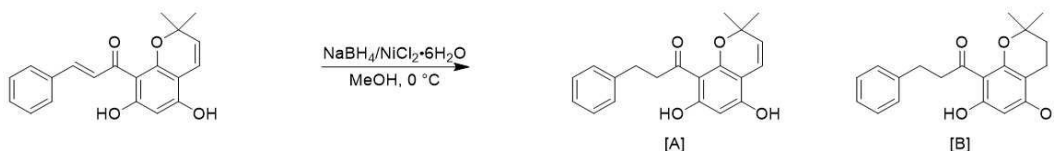
[1195] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 204.2, 192.7, 162.9, 160.8, 159.9, 159.7, 159.1, 155.6, 138.9, 135.8, 133.8, 131.1, 130.6, 129.3, 127.6, 127.2, 125.3, 117.4, 106.7, 106.1, 105.4, 104.3, 103.9, 102.1, 78.4, 32.7, 28.2, 16.0, 7.6.

[1196] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₃₀H₂₇ClO₈ [M + H]⁺ 551.14; found 551.20.

[1197] HPLC 순도: 99.4 %, 머무름 시간(retention time) = 3.786분(Agilent 90 % method).

[1199] 실시예 7. 로틀레린 유도체의 종류별 합성(반응식 6)

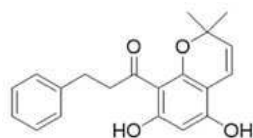
[1200] [반응식 6]



[1201]

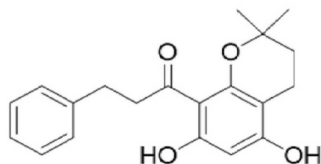
[1203] 7-1. 1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylpropan-1-one (BRL-074) 및 1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethylchroman-8-yl)-3-phenylpropan-1-one (BRL-073)

[1204] [화합물 6-1] (BRL-074)



[1205]

[1206] [화합물 6-2] (BRL-073)



[1207]

[1208] (E)-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 16.8 mg, 0.052 mmol)이 함유된 MeOH(0.02 M, 2.61 ml)의 교반 용액에 nickel(II) chloride hexahydrate(1.0 equiv., 12.39 mg, 0.052 mmol)를 실온에서 서서히 첨가하였다. 전체 반응 혼합물을 0 °C로 만들고, sodium borohydride(3.0 equiv., 5.91 mg, 0.156 mmol)를 조금씩 첨가하였다. NaBH₄를 첨가한 후, 전체 용액을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 진공으로 제거한 후, 반응 혼합물을 EtOAc에 녹이고 1 N HCl 용액으로 중화한 다음 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압 하에서 증발시켰다. 생성된 잔류물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5)로 정제하여 화합물 6-1에 대해 1 mg(66 %), 화합물 6-2에 대해 7.8 mg(44 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1209] [화합물 6-1] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 13.79 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 5.44 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 3.04 (dd, *J* = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H).

[1210] [화합물 6-1] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 205.0, 165.8, 157.8, 157.2, 141.6, 128.6, 128.4, 126.1, 125.0, 116.4, 106.2, 102.2, 96.4, 78.5, 45.4, 30.5, 28.1.

[1211] [화합물 6-1] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₀H₂₀O₄ [M + H]⁺ 325.14; found 325.04.

[1212] [화합물 6-1] HPLC 순도: 96.6 %, 머무름 시간(retention time) = 2.98분(Thermo 50 % method).

[1213] [화합물 6-2] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 13.87 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 2H), 3.04 - 3.00 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.79 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H).

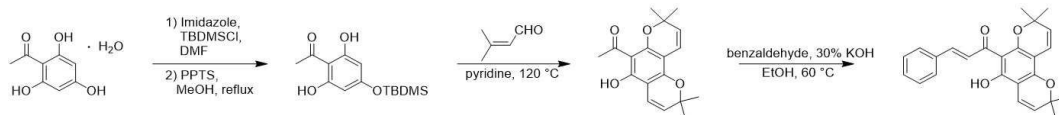
[1214] [화합물 6-2] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 205.1, 165.0, 160.5, 157.5, 141.8, 128.5, 128.4, 126.0, 106.2, 99.8, 95.5, 76.3, 45.5, 31.6, 30.7, 26.9, 16.5.

[1215] [화합물 6-2] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₂₀H₂₂O₄ [M + H]⁺ 327.15; found 327.02.

[1216] [화합물 6-2] HPLC 순도: 97.3 %, 머무름 시간(retention time) = 2.99분(Thermo 50 % method).

[1218] 실시예 8. 로틀레린 유도체의 종류별 합성(반응식 7)

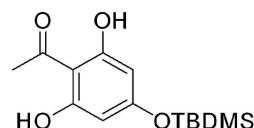
[1219] [반응식 7]



[1220]

[1222] 8-1. 1-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dihydroxyphenyl)ethanone

[1223] [화합물 7-1]



[1224]

[1225] 2',4',6'-trihydroxyacetophenone monohydrate(1.0 equiv., 1.5 g, 8.06 mmol)가 함유된 dimethylformamide(0.5 M, 16 ml)의 용액에 imidazole(2.5 equiv., 1.37 g, 20.1 mmol) 및 TBDMSCl(1.0 equiv., 3.04 g, 20.1 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한 다음, 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 그런 다음, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 MeOH(0.5 M, 16ml)에 용해시키고 PPTS(1.0 equiv., 2.03 g, 8.06 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하고, 용매를 진공에서 제거한 다음, 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고 진공에서 증발시켰다. 그 후, 조 생성물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5)로 정제하여 1.64 g(70 %)의 생성물을 회백색 고체로 얻었다;

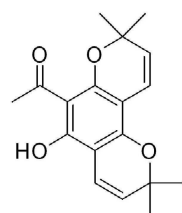
[1226] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.87 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

[1227] MS (ESI⁺) *m/z* calcd for C₁₄H₂₂O₄Si [M + H]⁺ 283.13; found 283.12.

[1228] HPLC 순도: 97.6 %, 머무름 시간(retention time) = 3.46분(Thermo 30 % method).

[1230] 8-2. 1-(5-hydroxy-2,2,8,8-tetramethyl-2,8-dihydropyrano[2,3-*f*]chromen-6-yl)ethanone

[1231] [화합물 7-2]



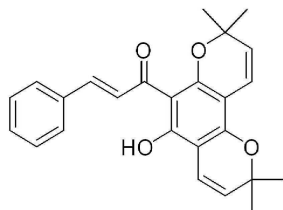
[1232]

[1233] 1-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,6-dihydroxyphenyl)ethanone(1.0 equiv., 100 mg, 0.354 mmol)이 함유된 pyridine(0.5 M, 708 μl)에 3-methyl-2-butenal(1.5 equiv., 50.8 μl, 0.531 mmol)을 3-methyl-2-butenal(1.5 equiv., 50.8 μl, 0.531 mmol)에 첨가하였다. 상기 반응물을 16시간 동안 120 °C로 가열하였으며, 혼합물을 냉각시키고 pyridine을 감압 증류에 의해 제거하였다. 잔류물을 DCM에 용해시키고 1 N HCl에 부었다. 그런 다음, 유기 상을 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 감압 하에 농축하였다. 그 후, 조 생성물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:5)로 정제하여 40.2 mg(38 %)의 생성물을 연황색 오일로 얻었다;

[1234] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 14.00 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.44 (s, 6H).

[1236] 8-3. (E)-1-(5-hydroxy-2,2,8,8-tetramethyl-2,8-dihydropyrano[2,3-f]chromen-6-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-003)

[1237] [화합물 7-3]



[1238]

[1239] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(5-hydroxy-2,2,8,8-tetramethyl-2,8-dihydropyrano[2,3-f]chromen-6-yl)ethanone(10 mg, 0.033 mmol) 및 benzaldehyde(5.19 μ l, 0.051 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:19)로 정제하여 5.2 mg(39 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[1240] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 14.37 (s, 1H), 8.10 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 6.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.46 (s, 6H).

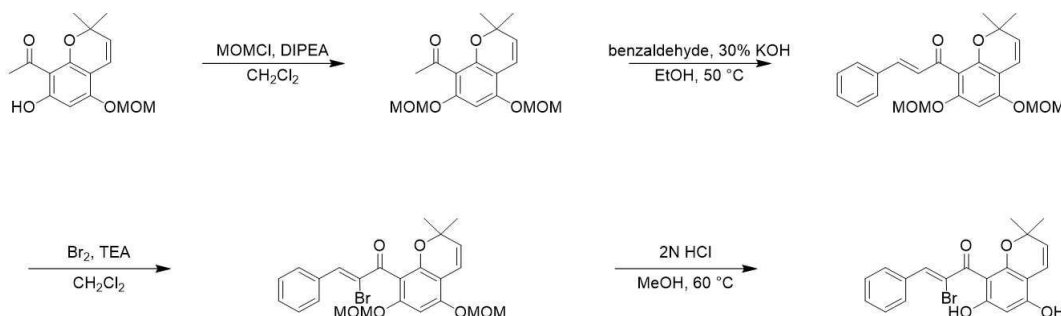
[1241] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 193.1, 161.6, 156.4, 155.5, 142.2, 135.8, 130.2, 129.1, 128.4, 127.8, 125.5, 124.9, 116.8, 116.4, 106.1, 102.8, 102.7, 78.5, 78.4, 28.6, 28.3.

[1242] MS (ESI $^+$) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 389.17; found 389.07.

[1243] HPLC 순도: 98.1 %, 머무름 시간(retention time) = 7.75분(Shimadzu 30 % method).

[1245] 실시예 9. 로틀레린 유도체의 종류별 합성(반응식 8)

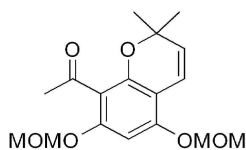
[1246] [반응식 8]



[1247]

[1249] 9-1. 1-(5,7-bis(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one

[1250] [화합물 8-1]



[1251]

[1252] 1-(7-hydroxy-5-(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(1.0 equiv., 1.5 g, 5.39 mmol) 및 DIPEA(3.0 equiv., 2.82 ml, 16.2 mmol)의 혼합물이 함유된 CH_2Cl_2 (0.1M, 53.9 ml)에 chloromethyl methyl ether(2 equiv., 0.819 ml, 10.8 mmol)를 한방울씩 떨어뜨려 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 16시간

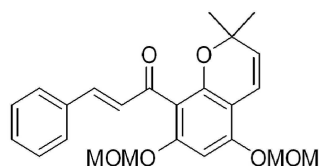
동안 교반하고, 물 및 DCM을 첨가하였다. 그런 다음, 결합된 유기 추출물을 포화 NH_4Cl 용액으로 세척하고, 유기상을 sodium sulfate로 건조하고 여과한 후 감압 하에 농축하였다. 그 후, 잔류물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:2)로 정제하여 1.34 g(77 %)의 생성물을 연황색 고체로 얻었다;

[1253] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.59 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

[1254] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 323.14; found 323.03.

[1256] **9-2. (E)-1-(5,7-bis(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one**

[1257] [화합물 8-2]



[1258]

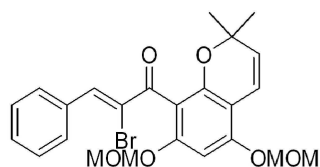
[1259] 상기 실시예 1-1의 일반 절차 A를 통한 1-(5,7-bis(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)ethan-1-one(700 mg, 2.172 mmol) 및 benzaldehyde(0.330 ml, 3.26 mmol)의 반응에 이어 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:4)로 정제하여 887 mg(100 %)의 생성물을 황색 고체로 얻었다;

[1260] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.52 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 4H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.49 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

[1261] MS (ESI^+) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 411.17; found 411.08.

[1263] **9-3. (Z)-1-(5,7-bis(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-2-bromo-3-phenylprop-2-en-1-one**

[1264] [화합물 8-3]



[1265]

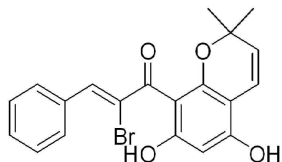
[1266] (E)-1-(5,7-bis(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 65 mg, 0.158 mmol)이 함유된 CH_2Cl_2 (0.1M, 1.58 ml)의 교반 용액에 bromine(1.0 equiv., 8.16 μl , 0.158 mmol)을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 한방울씩 떨어뜨려 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, triethylamine(1.5 equiv., 33.1 μl , 0.238 mmol)을 상기 용액에 한방울씩 떨어뜨려 첨가한 다음 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 수성상을 CH_2Cl_2 로 추출하고 결합된 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하였다. 그리고 나서, 상기 혼합물을 여과하고 진공에서 농축하였다. 그 후 생성된 잔류물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:3)로 정제하여 29.9 mg(39 %)의 생성물을 황색 검으로 얻었다;

[1267] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.54 - 7.51 (m, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.47 (s, 6H).

[1268] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₄H₂₅BrO₆ [M + H]⁺ 489.08; found 490.74.

[1270] 9-4. (Z)-2-bromo-1-(5,7-dihydroxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (BRL-075)

[1271] [화합물 8-4]



[1272]

[1273] (Z)-1-(5,7-bis(methoxymethoxy)-2,2-dimethyl-2H-chromen-8-yl)-2-bromo-3-phenylprop-2-en-1-one(1.0 equiv., 29.9 mg, 0.061 mmol)이 함유된 MeOH(0.02 M, 2.55 ml)를 0 °C에서 2 N HCl(6.0 equiv., 183 μ l, 0.367 mmol)에 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 60 °C에서 7시간 동안 가열한 다음, 차가운 NaHCO₃(aq)에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 결합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 감압 하에 농축하였다. 그 후 조 생성물을 MPLC(EtOAc/*n*-헥산 = 1:9)로 정제하여 8.8 mg(35 %)의 생성물을 붉은색 고체로 얻었다;

[1274] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 14.17 (s, 1H), 8.00 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 5.0, 2.1 Hz, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 1.66 (s, 6H).

[1275] ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 192.9, 166.7, 157.5, 155.2, 143.1, 135.5, 130.5, 129.2, 128.5, 127.0, 120.0, 118.6, 106.5, 103.8, 97.1, 81.8, 26.8.

[1276] MS (ESI⁺) m/z calcd for C₂₀H₁₇BrO₄ [M + H]⁺ 401.03; found 401.03.

[1277] HPLC 순도: 98.2 %, 머무름 시간(retention time) = 3.47분(Thermo 50 % method).

[1279] [실험예]

[1280] 실험예 1. 로틀레린 유도체의 세포 독성 확인

[1281] 1-1. Me1-Ab 세포에서의 세포 독성 확인

[1282] 마우스 멜라닌 세포주인 Me1-Ab 세포에 대한 로틀레린 유도체 BRL 1 내지 BRL 77의 세포 독성을 MTT 분석을 통해 확인하였다.

[1283] 그 결과, 도 1a, 1b, 및 하기 표 2에 나타난 바와 같이, Me1-Ab 세포에서 로틀레린 10 μ M 처리 시 세포 생존율이 35 %로 감소하였으나, 로틀레린 유도체 BRL 1~9, 11~16, 18~20, 22~25, 27~29, 31~33, 35~39, 41~43, 45~51, 53, 54~57, 및 59~77이 10 μ M 처리 시 로틀레린에 비해 세포 생존율이 높게 나타나는 것을 확인하였다.

표 2

MTT(Melab)	CTRL	0.1	1	10	Rot 1
BRL 1	100.0	98.6	101.5	66.1	98.2
BRL 2	100.0	99.5	100.5	99.5	98.2
BRL 3	100.0	98.2	102.6	85.5	98.2
BRL 4	100.0	101.6	101.8	99.5	98.2
BRL 5	100.0	99.0	93.4	98.3	98.2
BRL 6	100.0	100.8	99.4	97.3	98.2
BRL 7	100.0	100.1	99.9	91.4	98.2
BRL 8	100.0	99.1	100.0	42.2	98.2
BRL 9	100.0	100.4	96.7	84.4	98.2
BRL 11	100.0	96.4	99.5	95.1	100.1
BRL 12	100.0	98.1	98.0	100.0	100.1
BRL 13	100.0	100.6	99.4	94.1	100.1
BRL 14	100.0	98.2	96.2	96.0	100.1
BRL 15	100.0	99.3	100.9	60.8	100.1
BRL 16	100.0	99.8	99.6	99.7	100.1
BRL 18	100.0	99.8	101.5	56.8	100.1
BRL 19	100.0	99.6	100.1	69.1	100.1
BRL 20	100.0	97.9	98.8	92.7	100.1

[1284]

MTT(Melab)	CTRL	0.1	1	10	Rot 1
BRL 22	100.0	99.3	99.4	74.8	98.8
BRL 23	100.0	98.9	100.3	75.5	98.8
BRL 24	100.0	100.5	97.9	64.7	98.8
BRL 25	100.0	100.6	99.2	99.7	98.8
BRL 27	100.0	99.0	99.4	69.2	98.8
BRL 28	100.0	99.9	100.3	49.1	98.8
BRL 29	100.0	100.8	98.4	47.8	98.8
BRL 31	100.0	99.6	100.3	59.4	99.9
BRL 32	100.0	98.8	101.0	73.3	99.9
BRL 33	100.0	101.6	100.9	48.3	99.9
BRL 35	100.0	97.2	96.2	82.7	98.6
BRL 36	100.0	100.8	99.2	87.3	98.6
BRL 37	100.0	102.3	102.4	91.6	98.6
BRL 38	100.0	99.2	101.3	87.2	98.6
BRL 39	100.0	99.0	101.9	56.4	98.6
BRL 41	100.0	100.7	99.3	87.9	99.8
BRL 42	100.0	100.7	99.0	52.0	99.8
BRL 43	100.0	99.6	100.9	86.6	99.8
BRL 45	100.0	100.7	98.1	79.2	99.8
BRL 46	100.0	99.3	99.6	84.9	99.8
BRL 47	100.0	100.4	100.1	73.3	99.8
BRL 48	100.0	99.9	100.3	59.6	99.8
BRL 49	100.0	100.4	99.3	98.6	99.8
BRL 50	100.0	101.2	100.1	81.9	99.8
BRL 51	100.0	100.7	98.2	36.4	99.8
BRL 53	100.0	100.8	98.5	97.5	99.8
Rottlerin	100.0	99.7	99.8	35.4	99.8

[1285]

Mel-Ab				
MTT	CTRL	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M
BRL54	100.0	92.6	102.7	70.5
BRL55	100.0	96.8	103.9	44.6
BRL56	100.0	96.9	99.1	116.4
BRL57	100.0	110.1	108.4	62.7
BRL59	100.0	97.8	94.7	92.9
BRL60	100.0	96.4	95.7	84.8
BRL61	100.0	99.4	99.0	82.4
BRL62	100.0	97.5	98.1	93.1
BRL63	100.0	107.6	106.3	103.8
BRL64	100.0	106.2	103.6	100.3
BRL65	100.0	103.2	98.3	106.5
BRL66	100.0	99.9	100.6	91.1
BRL67	100.0	95.7	95.1	82.6
BRL68	100.0	98.0	100.3	98.9
BRL69	100.0	101.5	100.5	91.1
BRL70	100.0	98.8	102.8	106.5
BRL71	100.0	96.0	98.3	95.7
BRL72	100.0	97.0	96.2	98.6
BRL73	100.0	99.5	99.6	113.6
BRL74	100.0	98.0	98.1	109.6
BRL75	100.0	97.2	100.0	101.4
BRL76	100.0	107.1	100.7	108.5
BRL77	100.0	97.5	99.0	85.3
Rottlerin	100.0	94.5	98.7	35.7

[1286]

[1288] 1-2. NHM 세포에서의 세포 독성 확인

[1289] 인간 1차 멜라닌 세포 NHM에 대한 로틀레린 유도체 BRL 1 내지 BRL 77의 세포 독성을 MTT 분석을 통해 확인하였다.

[1290] 그 결과, 도 2 및 하기 표 3에 나타난 바와 같이, NHM 세포에서 로틀레린은 1 μ M 농도 처리 시에도 14 %의 낮은 세포 생존율을 보여, 인간 멜라닌 세포에서 강한 독성을 나타낸 반면, 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 41, 43, 45, 50, 53, 59, 60, 61, 67, 69, 70, 및 71은 1 μ M에서 독성이 거의 없었으며, BRL 35, 36, 38, 41, 59, 60, 61, 67, 69, 70, 및 71은 10 μ M 농도에서도 50~100 %의 생존율을 유지하는 것을 확인하였다.

표 3

NHM				
MTT	CTRL	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M
BRL35	100.0	100.4	114.6	60.9
BRL36	100.0	97.7	107.9	115.9
BRL38	100.0	100.6	106.3	57.2
BRL41	100.0	98.1	101.0	51.0
BRL43	100.0	94.8	100.2	7.3
BRL45	100.0	95.7	102.1	7.1
BRL50	100.0	96.3	95.3	7.0
BRL53	100.0	94.8	104.0	7.6
BRL59	100.0	97.2	105.7	124.6
BRL60	100.0	104.5	106.8	88.5
BRL61	100.0	99.4	101.6	105.2
BRL67	100.0	97.0	93.2	100.9
BRL69	100.0	96.5	100.5	106.1
BRL70	100.0	102.0	110.2	109.9
BRL71	100.0	99.6	107.7	70.2
Rottlerin	100.0	89.0	14.0	15.2

[1291]

[1293] **실험예 2. 로틀레린 유도체의 멜라닌 생성 억제 효과 확인**

[1294] **2-1. Me1-Ab 세포에서의 멜라닌 생성 억제 효과 확인**

[1295] 마우스 멜라닌 세포주인 Me1-Ab 세포에서 로틀레린 유도체 BRL 1 내지 BRL 77의 멜라닌 생성 억제 효과를 확인하고 도 3a, 3b, 및 표 4에 나타내었다.

[1296] 도 3a, 3b, 및 표 4에서 CTRL은 기저 대조군, FSK는 FSK 처리군, 0.1+는 FSK+0.1 μ M 로틀레린 유도체 처리군, 1+는 FSK+1 μ M 로틀레린 유도체 처리군, 10+는 FSK+10 μ M 로틀레린 유도체 처리군, 및 Rot 1+는 FSK+1 μ M 로틀레린 처리군을 의미한다.

[1297] 도 3a, 3b, 및 하기 표 4에 나타난 바와 같이, 로틀레린 유도체 BRL 1 내지 BRL 77의 멜라닌 생성 억제 효과를 확인한 결과, BRL 35, 36, 38, 41, 43, 45, 50, 53, 59~63, 65, 67~72, 및 75~77의 경우 10 μ M 처리 시 세포 생존율이 거의 80 % 이상으로 로틀레린에 비해 2배 이상 높으면서, 10 μ M의 농도에서 로틀레린 1 μ M 또는 10 μ M와 유사한 멜라닌 생성 억제 효과를 보이는 것을 확인하였다.

표 4

Mel-ab	CTRL	FSK	0.1+	1+	10+	Rot 1+
BRL 1	100.0	158.5	163.4	147.5	72.6	124.5
BRL 3	100.0	153.4	147.1	146.9	102.2	114.1
BRL 9	100.0	158.5	154.2	144.9	116.7	124.5
BRL 10	100.0	153.4	155.8	138.6	105.7	114.1
BRL 11	100.0	153.4	154.1	139.7	90.0	114.1
BRL 12	100.0	158.5	154.0	148.6	119.4	124.5
BRL 15	100.0	153.4	146.3	132.3	85.4	114.1
BRL 16	100.0	153.4	148.1	136.3	104.2	114.1
BRL 17	100.0	153.4	161.2	142.0	100.6	114.1
BRL 18	100.0	153.4	148.9	131.4	87.6	114.1
BRL 19	100.0	153.4	158.5	133.5	84.6	114.1
BRL 20	100.0	163.9	164.0	153.2	94.2	120.3
BRL 21	100.0	161.2	162.6	157.4	63.0	112.3
BRL 22	100.0	161.2	168.0	160.3	101.7	112.3
BRL 23	100.0	152.2	146.1	135.2	86.5	107.3
BRL 24	100.0	161.2	163.4	149.2	67.7	112.3
BRL 25	100.0	152.2	150.9	140.5	93.3	107.3
BRL 26	100.0	151.0	150.3	137.4	67.4	98.0
BRL 27	100.0	161.2	161.9	142.8	76.2	112.3
BRL 28	100.0	151.0	148.0	112.7	66.6	98.0
BRL 29	100.0	151.0	147.5	109.5	69.4	98.0
BRL 30	100.0	161.2	158.6	125.7	80.1	112.3

[1298]

Mel-ab	CTRL	FSK	0.1+	1+	10+	Rot 1+
BRL 31	100.0	146.0	149.7	129.0	106.6	117.1
BRL 32	100.0	147.3	148.6	133.4	83.9	95.4
BRL 33	100.0	147.3	143.3	126.0	68.6	95.4
BRL 34	100.0	147.3	144.3	124.9	70.7	95.4
BRL 35	100.0	149.6	149.4	123.5	71.8	112.8
BRL 36	100.0	149.6	155.6	126.5	78.3	112.8
BRL 37	100.0	159.9	162.5	144.3	96.9	117.1
BRL 38	100.0	149.6	144.6	121.2	73.9	112.8
BRL 39	100.0	159.9	162.0	136.6	111.0	117.1
BRL 40	100.0	171.5	176.4	152.5	104.8	129.6
BRL 41	100.0	149.6	142.1	122.9	72.3	112.8
BRL 42	100.0	171.5	169.8	158.5	86.1	129.6
BRL 43	100.0	149.6	144.6	125.9	91.0	112.8
BRL 44	100.0	171.5	151.7	118.6	97.8	129.6
BRL 45	100.0	149.6	142.1	124.6	75.0	112.8
BRL 47	100.0	149.6	141.4	129.8	99.0	112.8
BRL 48	100.0	171.5	172.5	144.4	87.6	129.6
BRL 49	100.0	149.6	146.4	138.2	111.5	112.8
BRL 50	100.0	171.5	159.2	138.5	83.2	129.6
BRL 51	100.0	171.5	157.2	129.3	108.3	129.6
BRL 52	100.0	171.5	140.1	115.1	95.7	129.6
BRL 53	100.0	149.6	144.9	125.6	94.0	112.8
Rotlenn	100.0	158.5	164.5	124.5	76.6	

Mel-Ab	CTRL	FSK	FSK+0.1 uM	FSK+1 uM	FSK+10 uM	FSK+Rot 1uM
Melanin content						
BRL55	100.0	143.6	135.3	123.0	99.5	113.3
BRL57	100.0	138.4	135.4	123.3	102.1	115.1
BRL58	100.0	151.9	130.5	128.8	96.9	108.6
BRL59	100.0	159.0	135.0	122.5	104.4	118.3
BRL60	100.0	140.1	133.8	125.0	105.5	117.3
BRL61	100.0	156.9	138.2	125.5	109.6	122.9
BRL62	100.0	154.4	147.4	137.8	112.8	126.3
BRL63	100.0	139.4	124.0	116.4	100.3	107.6
BRL65	100.0	143.6	135.3	123.0	99.5	113.3
BRL67	100.0	138.4	135.4	123.3	102.1	115.1
BRL68	100.0	151.9	130.5	128.8	96.9	108.6
BRL69	100.0	159.0	135.0	122.5	104.4	118.3
BRL70	100.0	140.1	133.8	125.0	105.5	117.3
BRL71	100.0	156.9	138.2	125.5	109.6	122.9
BRL72	100.0	154.4	147.4	137.8	112.8	126.3
BRL75	100.0	153.5	152.6	149.0	114.4	124.6
BRL76	100.0	156.0	150.0	151.7	93.5	125.6
BRL77	100.0	170.2	149.3	142.1	94.3	126.1

2-2. NHM 세포에서의 멜라닌 생성 억제 효과 확인

인간 1차 멜라닌 세포 NHM에서 로틀레린 유도체 BRL 1 내지 BRL 77의 멜라닌 생성 억제 효과를 확인하였다.

그 결과, 도 4 및 하기 표 5에 나타낸 바와 같이, 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 41, 59, 60, 61, 69, 및 71에서 농도 의존적으로 멜라닌 생성 억제 효과가 높게 나타나는 것을 확인하였으며, BRL 43, 45, 50, 및 53의 10 μ M 농도 및 로틀레린의 1 μ M 및 10 μ M 농도에서는 세포 독성으로 인해 멜라닌 세포가 거의 다 사멸하여 멜라닌 양이 적게 나타났다.

표 5

NHM				
Melanin content	CTRL	0.1 uM	1 uM	10 uM
BRL35	100.0	96.2	85.9	68.3
BRL36	100.0	96.6	93.0	77.2
BRL38	100.0	96.4	91.1	75.2
BRL41	100.0	98.8	93.8	62.4
BRL43	100.0	101.1	88.7	
BRL45	100.0	100.6	89.5	
BRL50	100.0	102.6	90.8	
BRL53	100.0	102.3	91.6	
BRL59	100.0	99.5	90.4	73.3
BRL60	100.0	97.2	95.5	86.5
BRL61	100.0	99.0	94.6	75.2
BRL69	100.0	95.3	91.6	81.1
BRL71	100.0	104.4	95.8	82.0
Rottlerin	100.0	92.2		

[1305]

[1307] 상기와 같은 인간 1차 멜라닌 세포에서의 세포 생존율 및 멜라닌 생성 억제 효과를 고려하였을 때, 로틀레린 유도체 중 BRL 35, 36, 38, 41, 59~61, 65, 68, 69, 71, 72, 및 75~77이 로틀레린에 비해 독성이 낮으면서 뛰어난 멜라닌 생성 억제 효과를 나타내는 것을 알 수 있었다.

[1309] 실험예 3. 로틀레린 유도체의 피부 투과도 향상 효과 확인

[1310] 스킨 PAMPA 분석 결과, 도 5에 나타난 바와 같이 로틀레린의 피부 투과도는 매우 낮은 것으로 예측되는 반면, 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 41, 50, 및 53은 로틀레린에 비해 피부 투과도가 매우 높을 것으로 예측되었다.

[1312] 실험예 4. 인간 피부 조직에서 UV에 의한 멜라닌 침착 억제 효과 확인

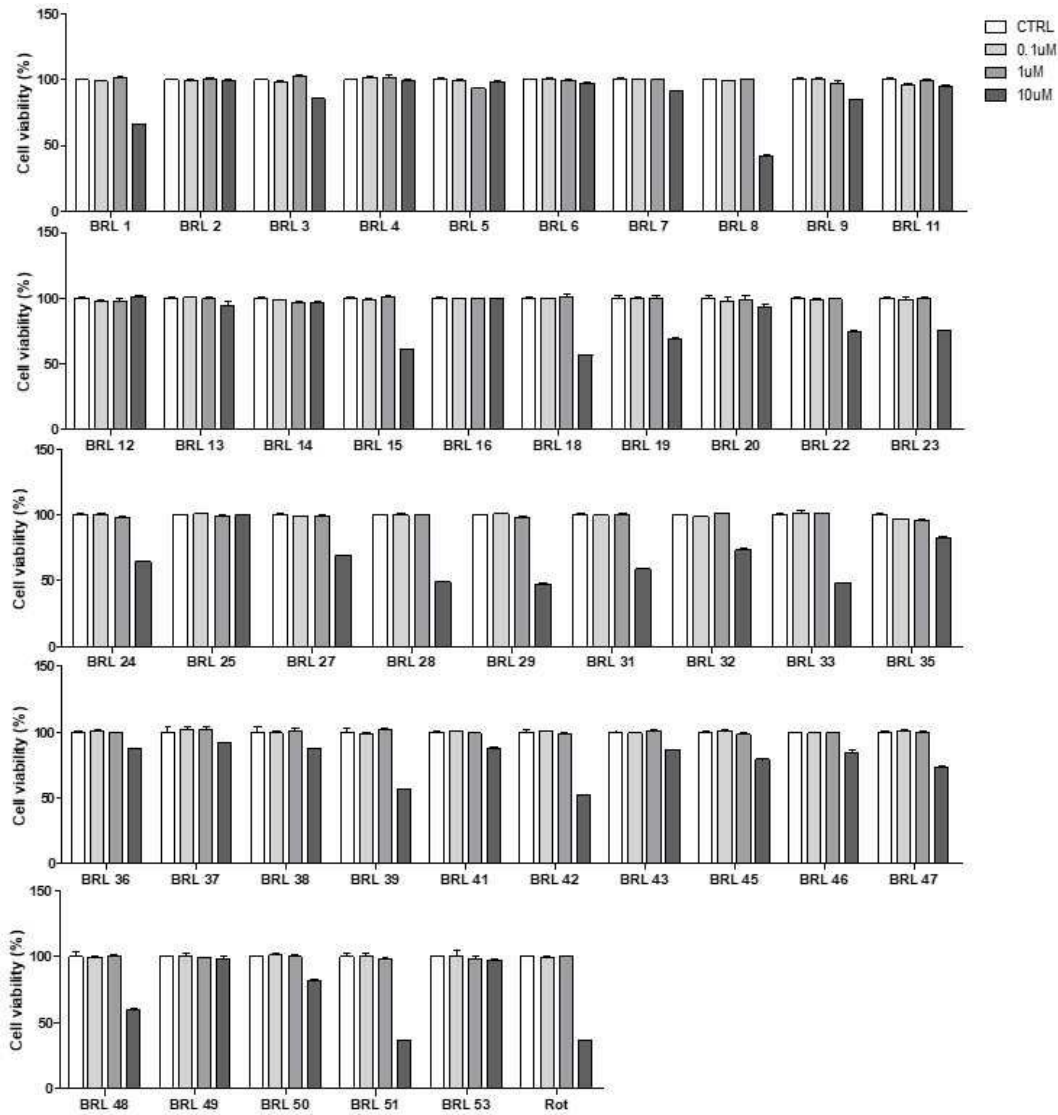
[1313] Ex vivo 사람 피부 조직에서 UV에 의한 멜라닌 침착의 억제 효과를 확인하였다.

[1314] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이 로틀레린 유도체 BRL 35, 36, 38, 및 53은 UV에 의한 멜라닌 침착의 증가를 효율적으로 억제하는 것을 확인하였다.

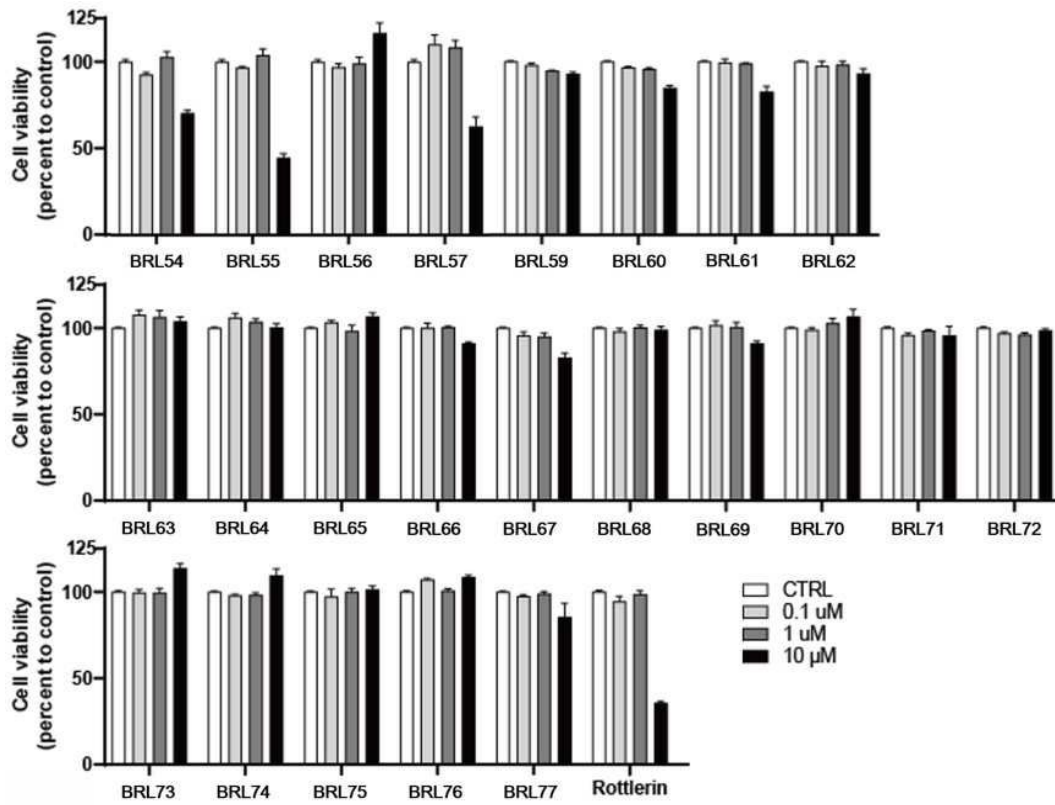
[1316] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야 한다.

도면

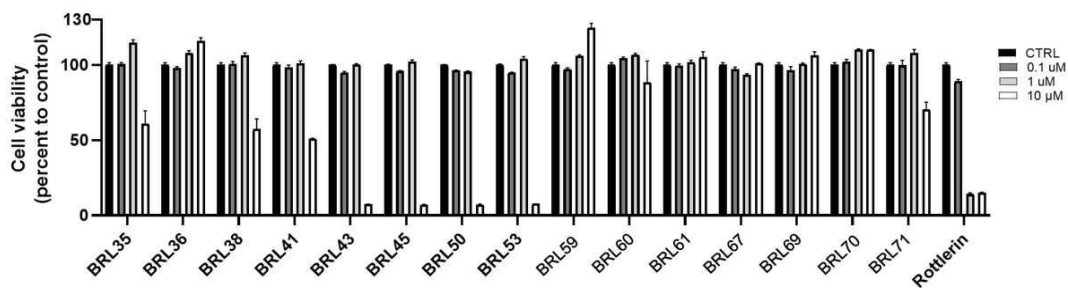
도면1a



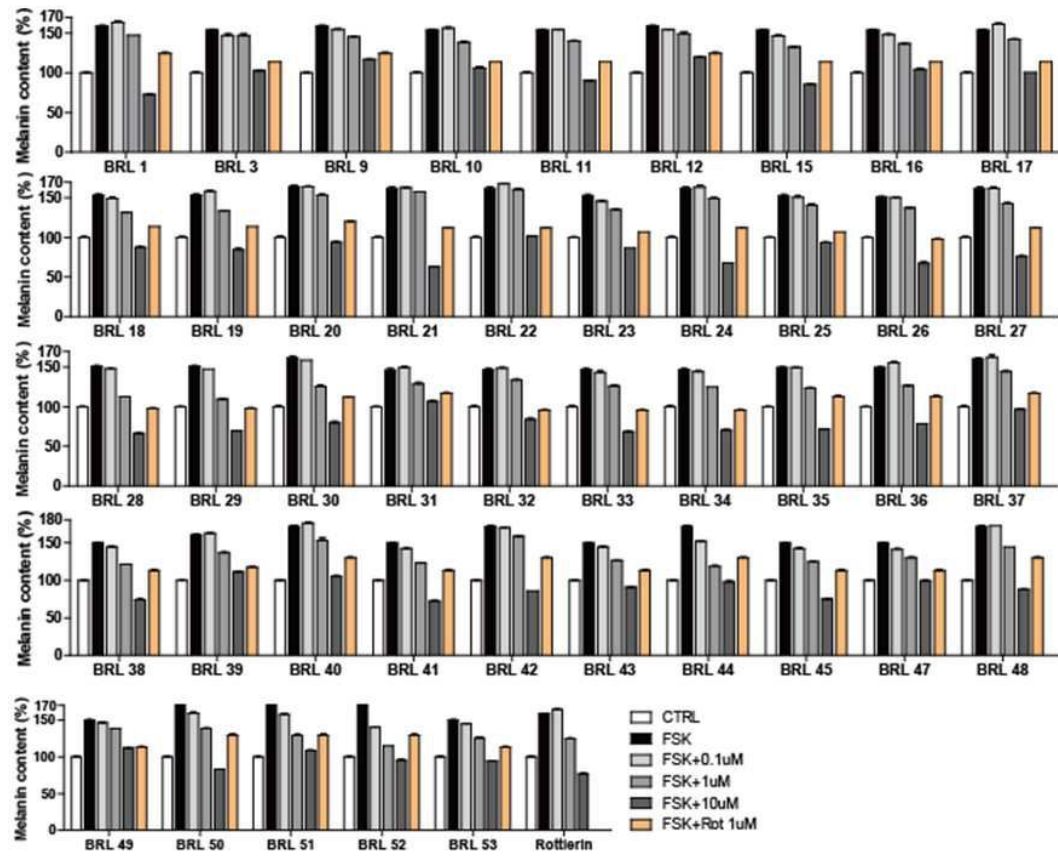
도면1b



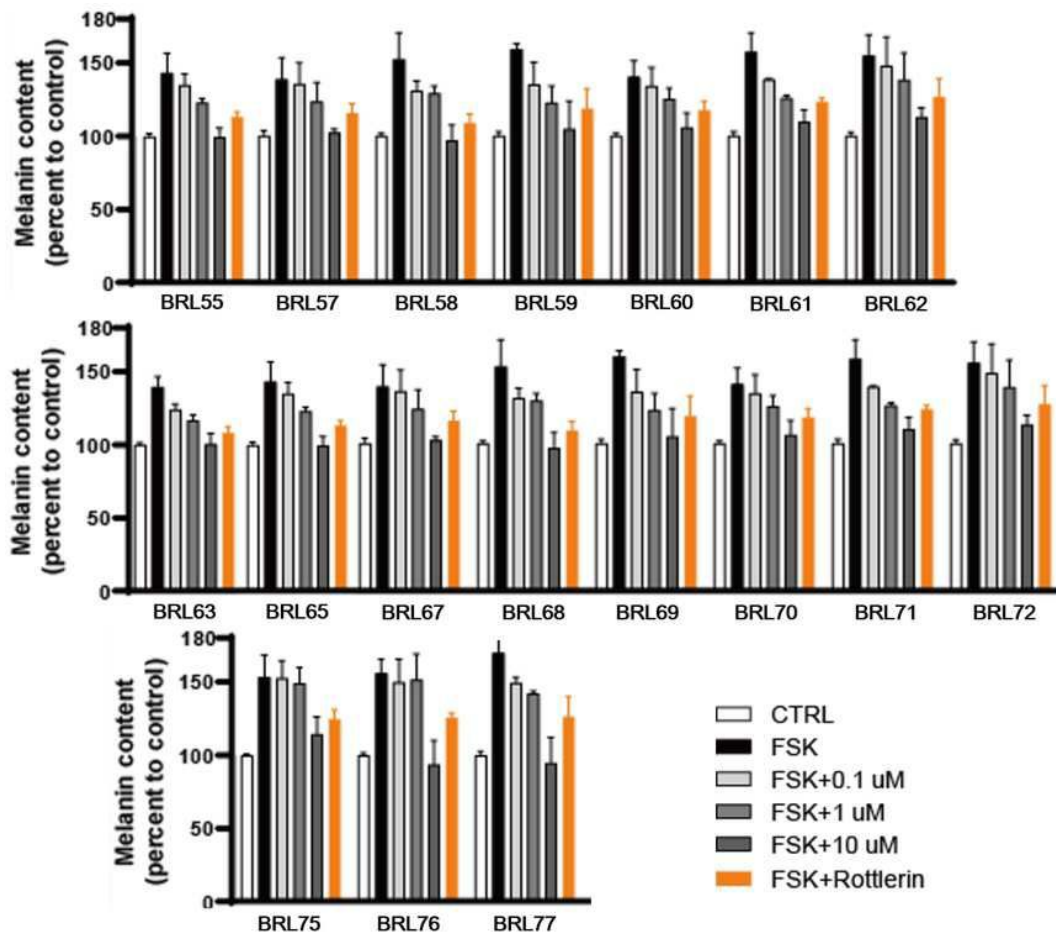
도면2



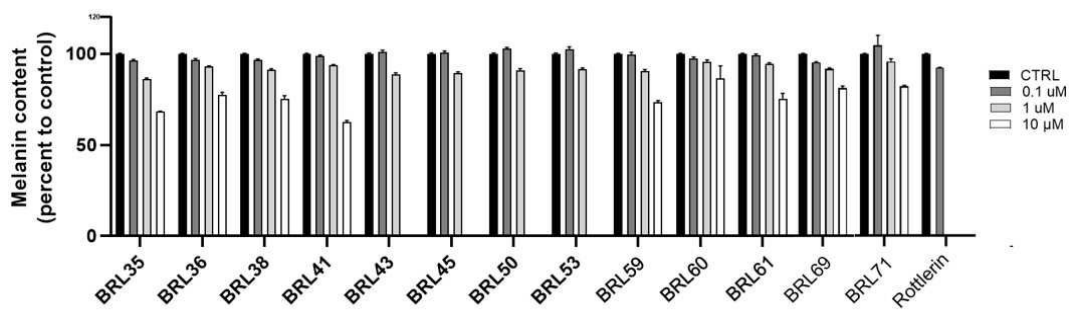
도면3a



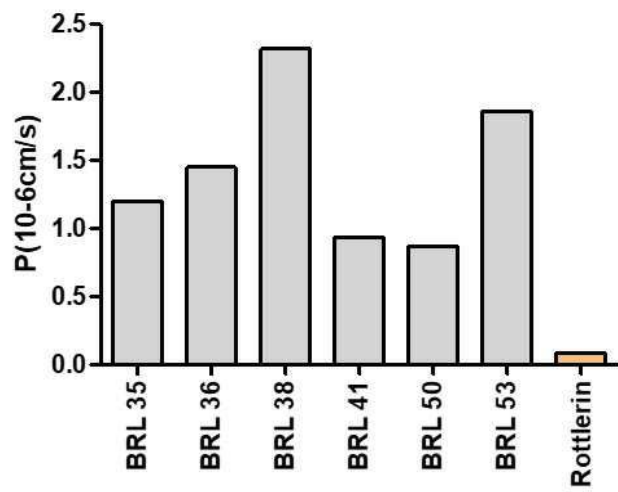
도면3b



도면4



도면5



도면6

