

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012년 8월 2일 (02.08.2012)



(10) 국제공개번호
WO 2012/102560 A2

(51) 국제특허분류:

C07C 43/205 (2006.01) C07D 261/06 (2006.01)
C07C 39/04 (2006.01) A61K 31/05 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07C 69/017 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2012/000616

(22) 국제출원일: 2012년 1월 26일 (26.01.2012)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2011-0007844 2011년 1월 26일 (26.01.2011) KR

(71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **주식회사 바이오랜드 (BIOLAND LTD.)** [KR/KR]; 충청남도 천안시 병천면 송정리 39-4 번지, 330-863 Chungcheongnam-do (KR).

(72) 발명자: **김**

(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **한상배 (HAN, Sang-Bae)** [KR/KR]; 충청북도 청주시 흥덕구 산남동 397 번지 301 호, 361-160 Chungcheongbuk-do (KR). **정재경 (JUNG, Jae-Kyung)** [KR/KR]; 충청북도 청주시 흥덕구 가경동 한라비발디아파트 307 동 902 호, 361-260 Chungcheongbuk-do (KR). **곽영신 (KWAK, Young-Shin)** [KR/KR]; 경상북도 포항시 남구 지곡동 교수아파트 9 동 902 호, 790-751 Gyeongsangbuk-do (KR). **서승용 (SEO, Seung-Yong)** [KR/KR]; 전라북도 완주군 삼례읍 후정리 대림아파트 201 호, 565-805 Jeollabuk-do (KR). **이기호 (LEE, Ki Ho)** [KR/KR]; 서울특별시 은평구 진관동 은평뉴타운 상림마을 826-1302 호, 122-738 Seoul (KR). **송석길 (SONG, Suk Gil)** [KR/KR]; 충청북도 청

주시 흥덕구 복대동 지웰씨티 1 차 103 동 1901 호, 361-270 Chungcheongbuk-do (KR). **홍진태 (HONG, Jin Tae)** [KR/KR]; 충청북도 청주시 상당구 사천동 신동아 아파트 9 동 205 호, 360-774 Chungcheongbuk-do (KR).

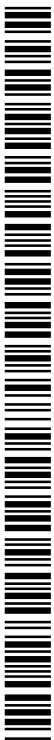
(74) 대리인: **이문섭 (LEE, Moon-Sup)**; 서울특별시 관악구 인현동 1659-2 청동빌딩 301 호, 151-832 Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))



WO 2012/102560 A2

(54) Title: NOVEL 4-O-METHYLHONOKIOL DERIVATIVE AND COMPOSITION CONTAINING SAME AS ACTIVE INGREDIENT FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES

(54) 발명의 명칭: 신규한 4-O-메틸호노키올 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증질환 치료용 조성물

(57) Abstract: The present invention provides a novel methylhonokiol derivative and a composition containing the same as an active ingredient for the treatment, prevention or improvement of inflammatory diseases. The methylhonokiol derivative of the invention inhibits COX-2(Cyclooxygenase-2) activities, thereby ensuring anti-inflammatory activities. Therefore, the methylhonokiol derivative of the invention can be developed as a therapeutic agent for various inflammatory diseases and as an active component of functional health foods.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 메틸호노키올 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증질환의 치료, 예방 또는 개선용 조성물을 제공한다. 본 발명의 메틸호노키올 유도체는 COX-2(Cyclooxygenase-2)의 활성 억제함으로써, 항염증 활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 메틸호노키올 유도체는 다양한 염증질환의 치료제 및 건강 기능성 식품의 활성성분으로 개발될 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

신규한 4-O-메틸호노키올 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증질환 치료용 조성물

【기술분야】

<1> 본 발명은 신규한 4-O-메틸호노키올 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증질환 치료용 조성물에 관한 것이다.

<2>

【배경기술】

<3> 4-O-메틸호노키올은 3' , 5-디알릴-4' -메톡시비페닐-2-올의 일반명칭으로, 최근 목련종(*Magnolia species*)로부터 분리되었고, 고리형 산소화 효소를 억제하여 항염증효과를 나타내며, 뿐만 아니라 기억력 장애 개선 작용이 보고된 매우 유용한 물질이다(1, 2). 한편, 한국등록특허 제10-932962호, 한국공개특허 제2009-94916호, 한국공개특허 2008-104760호에는 후박(*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils)의 줄기 및 잎으로부터 추출한 4-O-메틸호노키올이 아밀로이드 관련성 질환의 치료, 탈모 방지 및 모발의 생장의 촉진, 피부 미백 용도로 사용될 수 있음이 개시되어 있다.

<4> 현재까지 목련 종의 뿌리 및 줄기의 수피가 다양한 질환의 치료용도의 전통 의약으로 사용되어 왔고, 목련 속에 속하는 주요 생물학적 활성 화합물은 호노키올(honokiol), 매그놀롤(magnolol) 및 오보바톨(obovato)과 같은 비페닐-네오리그난 계열의 화합물들이다(2). 흥미롭게도 4-O-메틸호노키올은 호노키올이나 다른 다양한 호노키올 유사체보다도 항-염증활성이 더 높은 것으로 나타났는데, COX-2에 대한 IC50 값이 0.06 μ M이었다(3). 또한, 4-O-메틸호노키올은 최근에 신경친화성 및 기억력 향상 활성을 나타내는 것으로 확인되었다(4). 4-O-메틸호노키올의 화학 구조상의 특징은 A환의 C2 위치의 히드록실기와 B환의 C4 위치에서의 메톡시기를 갖는 비대칭성의 5, 3' -디알릴-비페닐이다. 그러나, 4-O-메틸호노키올의 흥미로운 생물학적 활성에도 불구하고, 동질체, 호노키올 및 오보바톨의 합성은 보고되어 있는 반면, 이 화합물의 유도체의 합성은 당업계에서 아직 보고되어 있지 않으며(3, 5), 유도체의 다양한 활성에 대해서도 보고된 바 없다.

<5>

<6> 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시

되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

<7>

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

<8>

본 발명자들은 항염증 및 항치매 효능 등 다양한 생리활성을 갖는 것으로 알려진 메틸호노키올(methylhonokiol) 화합물의 보다 개선된 활성을 갖는 유도체 화합물을 개발하기 위해 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 메틸호노키올의 다양한 유도체들을 합성하는데 성공하였고, 이들이 COX-2(Cyclooxygenase-2)의 활성을 억제하는 항염증 활성을 갖는다는 것을 실험적으로 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

<9>

<10>

따라서, 본 발명의 목적은 신규 메틸호노키올 유도체를 제공하는 것에 있다.

<11>

본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규 메틸호노키올 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증질환 치료용 조성물을 제공하는 것에 있다.

<12>

<13>

본 발명의 목적 및 장점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구의 범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

<14>

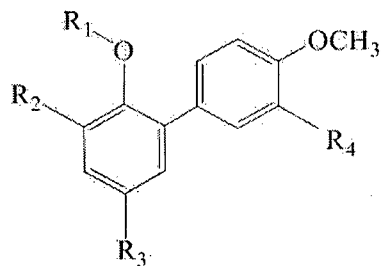
【기술적 해결방법】

<15>

본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 메틸호노키올 유도체 화합물을 제공한다.

<16>

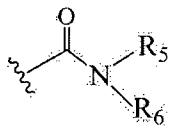
【화학식 1】



<17>

<18>

상기 화학식 1에서, R₁은 H, C₁-C₇ 알킬, C₂-C₇ 알케닐, -CO(CH₂)_nCH₃, 또는



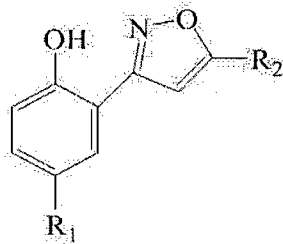
이고,

<19> R_2 는 H, 또는 할로이고;

<20> R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 C_1 - C_7 알킬, C_2 - C_7 알케닐, C_1 - C_7 히드록시알킬, 또는 C_3 - C_8 시클로알킬, C_3 - C_8 헤테로시클로알킬, (C_3 - C_8 헤테로시클로알킬) C_1 - C_7 알킬이고;

<21> 상기 R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로, H, C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알케닐, C_6 - C_{10} 아릴, C_6 - C_{10} 할로아릴, (C_6 - C_{10} 아릴) C_1 - C_7 알킬, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, 또는 서로 연결되어 C_3 - C_8 헤테로시클로알킬을 형성하고, 상기 n 은 0-4의 정수이다;

<22> 【화학식 2】



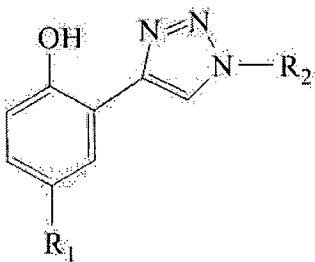
<23>

<24> 상기 화학식 2에서,

<25> R_1 은 C_1 - C_7 알킬, C_2 - C_7 알케닐, 또는 할로이고;

<26> R_2 는 C_1 - C_7 알킬, C_2 - C_7 알케닐, 또는 C_1 - C_7 히드록시알킬이다;

<27> 【화학식 3】



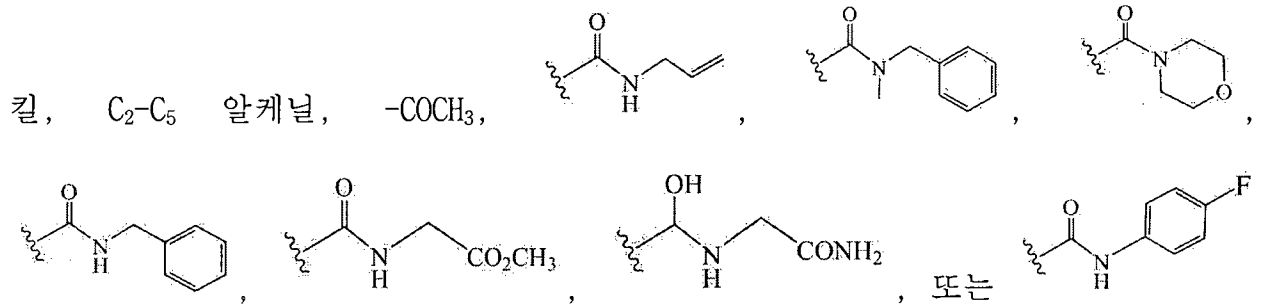
<28>

<29> 상기 화학식 3에서,

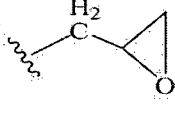
<30> R_1 은 C_1 - C_7 알킬, 또는 C_2 - C_7 알케닐이고;

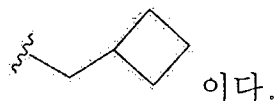
<31> R_2 는 C_1 - C_7 알킬, C_2 - C_7 알케닐, C_3 - C_8 시클로알킬, 또는 (C_3 - C_8 시클로알킬) C_1 - C_7 알킬이다.

<32> 본 발명의 바람직한 구현예에 의하면, 상기 화학식 1에서, R_1 은 H, C_1 - C_5 알



이고; R_2 는 H, Br 또는 Cl이고; R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 C_1 - C_5 알킬, C_2 - C_5 알

케닐, , 또는 C_1 - C_5 히드록시알킬이고; 상기 화학식 2에서, R_1 은 C_1 - C_7 알킬, C_2 - C_7 알케닐, 또는 Br이고; R_2 는 C_1 - C_7 알킬, 또는 C_1 - C_7 히드록시알킬이
고; 상기 화학식 3에서, R_1 은 C_1 - C_7 알킬이고; R_2 는 C_2 - C_7 알케닐, 또는



<33> 본 발명의 상기 화학식 1, 2 및 3에서 용어 "알킬"은 지정된 탄소수의 직쇄 또는 가지쇄 포화 지방족 탄화수소기를 의미한다. 예를 들어, " C_1 - C_3 알킬"은 직쇄형 n-프로필기 뿐만 아니라 가지쇄형의 이소프로필기를 포함하며, " C_1 - C_4 알킬"은 n-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함한다.

<34> 상기 용어 "히드록시알킬"은 상기 정의된 알킬기의 하나 이상의 수소원자가 히드록시기로 치환된 알킬기를 의미한다.

<35> 상기 용어 "알케닐"은 최소 하나의 이중 결합을 갖는 지정된 탄소수의 직쇄 또는 가지쇄의 불포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, t-부테닐, n-펜테닐 및 n-헥세닐 등을 포함한다.

<36> 상기 용어 "할로"는 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 또는 요오도(I)를 의미한다.

<37> 상기 용어 "시클로알킬"은 지정된 개수의 고리 탄소 원자를 함유하는 비-방향족 포화 모노시클릭, 융합된 바이시클릭 또는 가교된 폴리시클릭의 고리 탄화수소기를 의미한다. 예를 들어, " C_3 - C_6 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실을 포함한다.

- <38> 상기 용어 "시클로알킬 알킬"은 상기 정의된 알킬기의 하나 이상의 수소원자가 시클로알킬기로 치환된 알킬기를 의미한다.
- <39> 상기 용어 "헤테로시클로알킬"은 상기 정의된 시클로알킬이되, 지정된 고리 탄소원자 중의 하나 이상이 -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂- (여기서, R은 수소, C₁-C₄알킬 또는 질소 보호기임)의 잔기로 대체된 것을 의미한다.
- <40> 상기 용어 "헤테로시클로알킬 알킬"은 상기 정의된 알킬기의 하나 이상의 수소원자가 헤테로시클로알킬기로 치환된 알킬기를 의미한다.
- <41> 상기 용어 "아릴"은 방향족 탄화수소기를 의미한다. 예를 들어 "C₆-C₁₀ 아릴"기는 페닐, α-나프틸, β-나프틸, 비페닐 및 테트라히드로나프틸을 포함한다.
- <42> 상기 용어 "할로아릴"은 상기 아릴기의 수소 원자 중 하나 이상이 할로기로 치환된 아릴기를 의미한다.
- <43> 상기 용어 "아릴 알킬"은 알킬기의 수소 원자 중 하나 이상이 상기 정의된 아릴기로 치환된 알킬기를 의미한다. 예를 들어 (C₆-C₁₄ 아릴)C₁-C₄ 알킬은 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸 등을 포함한다.
- <44> 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 메틸호노키올 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물을 제공한다.
- <45> 본 발명의 또 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 상기 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 메틸호노키올 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증질환의 개선용 기능성 식품 조성물을 제공한다.
- <46> 본 발명의 메틸호노키올 유도체는 하기 본 발명의 구체적인 일 실시예에서 입증되는 바와 같이, COX-2(Cyclooxygenase-2)의 활성을 억제함으로써, 뛰어난 항염증 활성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 메틸호노키올 유도체는 염증질환의 치료, 예방 또는 개선 용도의 활성성분으로 사용될 수 있다.
- <47> 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 염증질환은 아토피 피부염, 엔세팔리티스(encephalitis), 염증성 장염, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐혈병성 쇼크증, 폐섬유증, 미분화 척추관절증, 미분화 관절병증, 관절염, 염증성 골용해, 만성 바이러스 또는 박테리아 감염에 의한 만성 염증질환, 대장염, 염증성 장질환, 타입 1 당뇨병, 타입 2 당뇨병, 류마티스 관절염, 반응성 관절염(Reactive Arthritis), 골관절염, 건선, 공피증, 골다공증, 아테롬성 동맥경화증, 심근염, 심내막염, 심낭

염, 낭성 섬유증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 나병, 매독, 라임 질환 (Lyme), 보렐리아증(Borreliosis), 신경성-보렐리아증, 결핵, 사르코이드증 (Sarcoidosis), 낭창, 원판성 낭창, 동창성 루프스, 루프스 신염, 전신성 홍반성 루프스, 황반변성, 포도막염, 과민대장 증후군, 크로씨병, 쇼그렌 증후군, 섬유근통, 만성피로 증후군, 만성피로 면역부전 증후군, 근육통성 뇌척수염, 근위축성 측삭경화증, 파킨슨병, 다발경화증, 자폐스펙트럼 장애, 주의력결핍 장애 및 주의력 결핍 과잉행동장애 등을 포함한다.

<48> 상기 염증질환은 항염증 활성에 의해 치료, 예방 또는 개선 효과가 나타날 수 있다. 상기 항염증 활성은 COX-2(Cyclooxygenase-2)의 활성을 억제하거나 또는 PGF1a의 생성을 억제함으로써 유도될 수 있음은 본 발명이 속하는 기술분야에 잘 알려져 있다 (Seibert K, Masferrer JL., *Receptor*. 1994 Spring 4(1):17-23; A K Black, et al., *Br J Clin Pharmacol*. 1982 March 13(3):351-354; Koh-ichi Yuhki, et al., *JPET* December 2004 vol.311 no.3:1218-1224).

<49> 상기 본 발명의 약제학적 조성물은 (a) 상기 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 메틸호노키올 유도체의 약제학적 유효량; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 염증질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물의 형태로 제공될 수 있다.

<50> 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.

<51> 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량(약제학적 유효량)은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 한편, 본 발명의 약제학적 조성물의 경구 투여량은 바람직하게는 1일 당 0.001-100mg/kg (체중)이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구로 투여되는 경우, 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투

여 등으로 투여할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 적용되는 질환의 종류에 따라, 투여 경로가 결정되는 것이 바람직하다. 본 발명의 약제학적 조성물에서 유효성분의 농도는 치료 목적, 환자의 상태, 필요기간 등을 고려하여 결정할 수 있으며 특정 범위의 농도로 한정되지 않는다.

<52> 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

<53> 본 발명은 상기 화학식 1, 화학식 2, 또는 화학식 3으로 표시되는 메틸호노키올 유도체를 유효성분으로 포함하는 염증질환의 개선용 기능성 식품 조성물을 제공한다.

<54> 본 발명의 기능성 식품 조성물은 식품 제조 시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함하며, 예를 들어, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소 및 조미제를 포함한다. 예컨대, 드링크제로 제조되는 경우에는 유효성분으로서 메틸호노키올 유도체 이외에 향미제 또는 천연 탄수화물을 추가 성분으로서 포함시킬 수 있다. 예를 들어, 천연 탄수화물은 모노사카라이드(예컨대, 글루코오스, 프럭토오스 등); 디사카라이드(예컨대, 말토스, 수크로오스 등); 올리고당; 폴리사카라이드(예컨대, 덱스트린, 시클로덱스트린 등); 및 당알코올(예컨대, 자일리톨, 소르비톨, 에리쓰리톨 등)을 포함한다. 향미제로서 천연 향미제(예컨대, 타우마틴, 스테비아 추출물 등) 및 합성 향미제(예컨대, 사카린, 아스파르탐 등)를 이용할 수 있다.

<55> 본 발명의 또 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 상기 청구항 1 또는 청구항 2에 기재된 메틸호노키올 유도체 화합물의 염증질환 치료 또는 예방을 위한 용도를 제공한다.

<56> 본 발명의 또 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 상기 청구항 1 또는 청구항 2에 기재된 메틸호노키올 유도체 화합물의 약제학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 염증질환의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

<57>

<58> 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

<59> (i) 본 발명은 신규의 메틸호노키올 유도체 화합물을 제공한다.

<60> (ii) 본 발명의 신규 메틸호노키올 유도체는 RAW 264.7 대식세포에서 COX-2

의 활성을 억제함으로써 항염증 활성을 나타내었다.

<61> (iii) 본 발명의 신규 메틸호노키올 유도체는 염증질환의 치료 또는 예방용 약물로 개발될 수 있다.

<62>

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

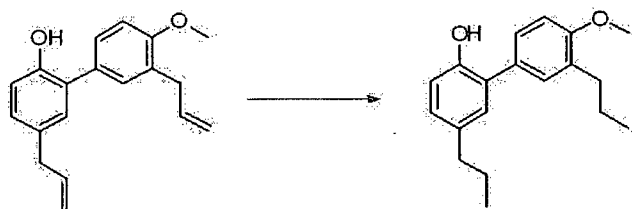
<63> 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

<64>

<65> 실시예

<66> 제조예 1: 유도체 1의 제조

<67> [반응식 1]



<68>

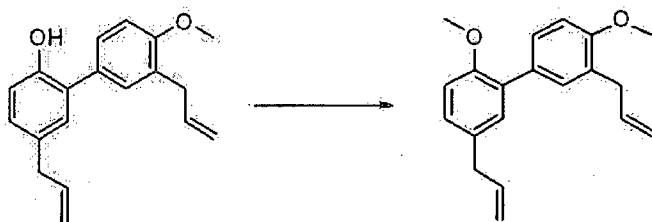
<69> 메틸호노키올(Methylhonokiol)의 에탄올 용액에 Pd/C을 넣고 감압하였다. 감압 후 H₂기류 하에서 1 시간 반응시켰다. 반응을 종료한 후 셀라이트 여과(celite filter)하였다. 감압 농축하여 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(flash column chromatography) (EtOAc : Hexane = 1 : 13)로 정제하여 생성물을 얻었다. 수율은 98%, 30 mg이었다. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.27 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.3 Hz, Ar-H), 7.23 (ds, 1H, *J* = 2.2 Hz, Ar-H), 7.05-7.03 (m, 2H, Ar-H), 6.95 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 6.89(d, 1H, *J* = 7.9 Hz, Ar-H), 5.16 (s, 1H, Ar-OH), 3.87 (s, 3H, Ar-OCH₃), 2.64 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ar-CH₂CH₂CH₃), 2.55 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ar-CH₂CH₂CH₃), 1.68-1.61 (m, 4H, Ar-CH₂CH₂CH₃), 0.99-0.94 (m, 6H, Ar-CH₂CH₂CH₃).

<70>

<71> 제조예 2: 유도체 2의 제조

<72>

[반응식 2]



<73>

<74>

질소 기류 하에서 메틸호노키올(1.0 eq)를 무수 DMF에 녹인 후, 포타슘 카보네이트(potassium carbonate)(3.0 eq)를 넣고 30분간 교반하였다. 30분 후 메틸요오드(3.0 eq)를 적가한 후 3 시간 반응시켰다. 1N HCl로 1 회 세정한 후 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 감압 농축한 후 플래쉬 컬럼크로마토그래피(flash column chromatography)(EtOAc : Hexane = 1 : 8) 정제하여 생성물을 얻었다. 수율은 98%, 51 mg이었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.37 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.2$ Hz, Ar-H), 7.31 (ds, 1H, $J = 2.2$ Hz, Ar-H), 7.12 (ds, 1H, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 7.10 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.3$ Hz, Ar-H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 6.08-5.93 (m, 2H, Ar-CH₂CHCH₂), 5.12-5.02 (m, 4H, Ar-CH₂CHCH₂), 3.86 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.43 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, Ar-CH₂CHCH₂), 3.37 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz, Ar-CH₂CHCH₂).

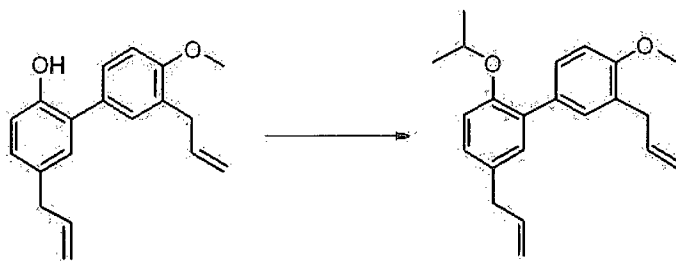
<75>

<76>

제조예 3: 유도체 3의 제조

<77>

[반응식 3]



<78>

<79>

질소 기류 하에서 메틸호노키올(1.0 eq)를 무수 DMF에 녹인 후 포타슘 카보네이트(3.0 eq)를 넣고 30분간 교반하였다. 30분 후 2-브로모프로판(1.5 eq)를 적가한 후 4시간 반응시켰다. 1N HCl로 1회 세정한 후 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 감압 농축한 후 플래쉬 컬럼크로마토그래피(EtOAc : Hexane = 1 : 25)로 정제하여 생성물을 얻었다. 수율은 60%, 21 mg이었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.40 (ds, 1H, $J = 2.2$ Hz, Ar-H), 7.37 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.3$ Hz, Ar-H),

7.13 (ds, 1H, $J = 2.3$ Hz, Ar-H), 7.04 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.3$ Hz, Ar-H), 6.89 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.07-5.94 (m, 2H, Ar-CH₂CHCH₂), 5.11-5.03 (m, 4H, Ar-CH₂CHCH₂), 4.41-4.33 (m, 1H, Ar-OCH(CH₃)₂), 3.86 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.42 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz, Ar-CH₂CHCH₂), 3.36 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz, Ar-CH₂CHCH₂), 1.23 (d, 6H, $J = 6$ Hz, Ar-OCH(CH₃)₂).

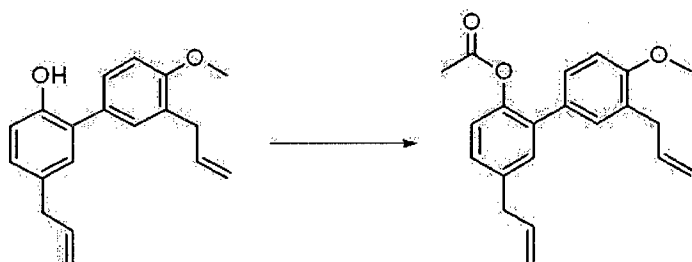
<80>

<81>

제조예 4: 유도체 4의 제조

<82>

[반응식 4]



<83>

<84>

메틸호노키올(1.0 eq)의 메틸렌디클로라이드(methylene dichloride) 용액에 디메틸아미노피리딘(dimethyl amino pyridine)(0.2 eq), 트리에틸아민(5.0 eq), 아세트산무수물(1.2 eq)를 넣고 실온에서 반응시켰다. 20분 간 교반한 후 반응을 종료시키고, 소듐바이카보네이트(NaHCO₃)를 사용하여 중화시켰다. 그 다음 에틸 아세테이트로 3회 추출한 후 감압 농축하여 플래쉬 컬럼크로마토그래피(flash column chromatography)(EtOAc : Hexane = 1 : 10)로 정제하여 생성물을 얻었다. 수율은 93%, 54 mg이었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.2$ Hz, Ar-H), 7.21 (ds, 1H, $J = 2.2$ Hz, Ar-H), 7.20 (ds, 1H, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 7.14 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Hz, Ar-H), 7.02 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz, Ar-H), 6.89 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz, Ar-H), 6.06-5.93 (m, 2H, Ar-CH₂CHCH₂), 5.14-5.02 (m, 4H, Ar-CH₂CHCH₂), 3.86 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.42-3.39 (m, 4H, Ar-CH₂CH₂CH₃), 2.09 (s, 3H, Ar-OCOCH₃).

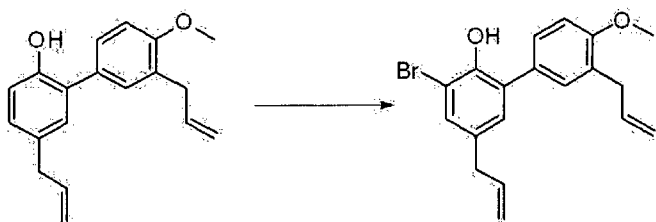
<85>

<86>

제조예 5: 유도체 5의 제조

<87>

[반응식 5]



<88>

<89>

질소 기류 하에서 메틸호노키올(1.0 eq)을 무수 THF에 녹인 후, 이소프로필 마그네슘 클로라이드(isopropyl magnesium chloride)(디에틸에테르내 2.0 M 용액, 1.2 eq)을 -78°C 에서 가하였다. -78°C 에서 30분간 교반한 후 실온에서 10분 가량 더 교반하였다. 10분 교반한 후 DBDMH(0.8 eq)을 가한 후에 2시간 반응시켰다. 반응을 종료한 후 수용성 NH_4Cl 로 세정한 후 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 추출 후 감압 농축하여 플래쉬 컬럼크로마토그래피($\text{EtOAc} : \text{Hexane} = 1 : 15$)로 정제하여 생성물을 얻었다. 수율은 64%, 41 mg이었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.34 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.3$ Hz, Ar-H), 7.28 (ds, 1H, $J = 2.2$ Hz, Ar-H), 7.26 (ds, 1H, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 7.02 (ds, 1H, $J = 2.0$ Hz, Ar-H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.07–5.89 (m, 2H, Ar- CH_2CHCH_2), 5.55 (s, 1H, Ar-OH), 5.13–5.03 (m, 4H, Ar- CH_2CHCH_2), 3.87 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.43 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, Ar- CH_2CHCH_2), 3.32 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz, Ar- CH_2CHCH_2).

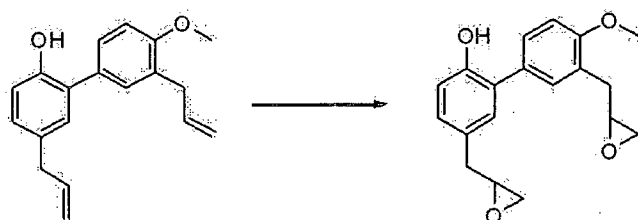
<90>

<91>

제조예 6: 유도체 6의 제조

<92>

[반응식 6]



<93>

<94>

메틸호노키올(1.0 eq)을 무수 메틸렌디클로라이드(methylene dichloride)에 녹인 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조인산(meta-chloroperoxybenzoic acid)(3 eq)와 NaHCO_3 (5.0 eq)을 넣은 후 상온에서 1일간 교반하였다. 에틸아세테이트로 3회 추출 후 감압농축하여 플래쉬 컬럼크로마토그래피($\text{EtOAc} : \text{Hexane} = 1 : 2$)로 정제하여

생성물을 얻었다. 수율은 53%, 30 mg이었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.33 (dd, 1H, $J = 8.3, 2.2$ Hz, Ar-H), 7.30 (ds, 1H, $J = 2.2$ Hz, Ar-H), 7.12-7.09 (m, 2H, Ar-H), 6.97 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, Ar-H).

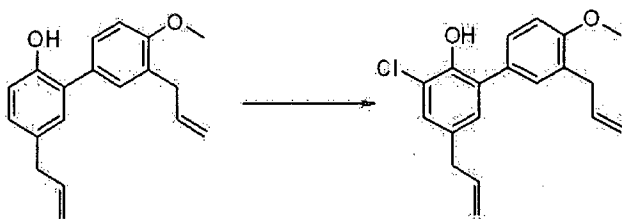
<95>

<96>

제조예 7: 유도체 7의 제조

<97>

[반응식 7]



<98>

<99>

질소 기류하에서 메틸호노키올(1.0 eq)을 무수 THF에 녹인 후 이소프로필 마그네슘클로라이드(디에틸에테르내의 2.0 M 용액, 1.2 eq)를 -78°C 에서 가하였다. -78°C 에서 30분간 교반한 후 실온에서 10분 가량 더 교반하였다. 10분간 교반한 후에 DCDMH(0.8 eq)을 가한 후에 2시간 반응시켰다. 반응을 종료한 후 수용성 NH_4Cl 로 세정한 후 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 추출 후 감압농축하여 플래쉬 컬럼크로마토그래피($\text{EtOAc} : \text{Hexane} = 1 : 10$)로 정제하여 생성물을 얻었다. 수율은 30%, 17 mg이었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.36 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.3$ Hz, Ar-H), 7.29 (ds, 1H, $J = 2.3$ Hz, Ar-H), 7.11 (ds, 1H, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 6.99 (ds, 1H, $J = 2.1$ Hz, Ar-H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 6.05-5.89 (m, 2H, Ar- CH_2CHCH_2), 5.56 (s, 1H, Ar-OH), 5.12-5.03 (m, 4H, Ar- CH_2CHCH_2), 3.87 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.42 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, Ar- CH_2CHCH_2), 3.32 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz, Ar- CH_2CHCH_2).

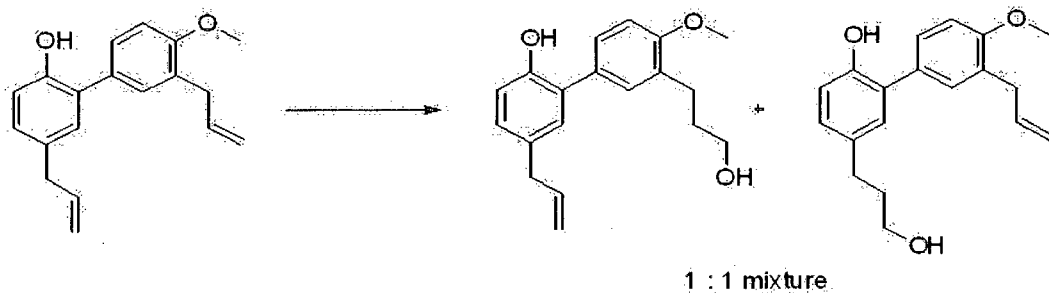
<100>

<101>

제조예 8: 유도체 8의 제조

<102>

[반응식 8]



<103>

<104>

무수 THF에 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (15 eq)을 얼음수조(ice bath)상에서 적가한 후 THF에 녹인 메틸호노키올을 5분여에 걸쳐 천천히 주가하였다. 그 후 상온에서 2시간 교반하였다. 교반한 후 10°C 에서 3N NaOH와 H_2O_2 를 과량 가한 후, 70°C 에서 2시간 동안 반응시켰다. 에테르(ether)로 3회 추출한 후 감압 농축하여, 플래쉬 컬럼크로마토그래피(EtOAc : Hexane = 1 : 1)로 정제하여 생성물을 얻었다. 수율은 36%, 77 mg이었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.29–7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.24 (ds, 1H, J = 2.2 Hz, Ar-H), 7.22 (ds, 1H, J = 2.3 Hz, Ar-H), 7.06–7.02 (m, 4H, Ar-H), 6.95 (d, 2H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 6.91–6.88 (m, 2H, Ar-H), 6.04–5.93 (m, 2H, Ar- CH_2CHCH_2), 5.18 (s, 2H, Ar-OH), 5.11–5.03 (m, 4H, Ar- CH_2CHCH_2), 3.88 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.87 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.69 (t, 2H, J = 6.5 Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.64 (t, 2H, J = 6.2 Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.42 (d, 2H, J = 6.7 Hz, Ar- CH_2CHCH_2), 3.35 (d, 2H, J = 6.8 Hz, Ar- CH_2CHCH_2), 2.76 (t, 2H, J = 7.3 Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.66 (t, 2H, J = 7.5 Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.91–1.85 (m, 4H, Ar- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$).

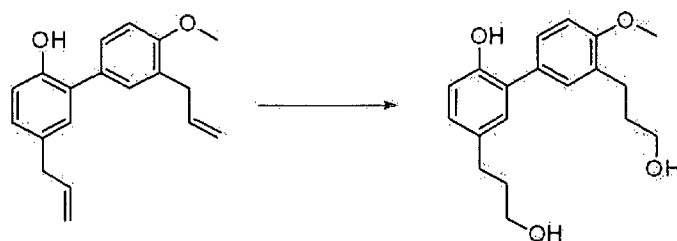
<105>

<106>

제조예 9: 유도체 9의 제조

<107>

[반응식 9]



<108>

<109>

무수 THF에 $\text{BH}_3\text{-THF}$ (15.0 eq)을 얼음수조(ice bath)상에서 적가한 후 THF에 녹인 메틸호노키올을 5분여에 걸쳐 천천히 추가하였다. 그 후 상온에서 2 시간 교반하였다. 교반한 후 10℃에서 3N NaOH와 H_2O_2 를 과량 가한 후 70℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 에테르(ether)로 3회 추출한 후 감압 농축하여 플래쉬 컬럼크로마토그래피(EtOAc : Hexane = 1 : 1)로 정제하여 생성물을 얻었다. 수율은 45%, 103 mg이었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.28 (dd, 1H, J = 8.3, 2.3 Hz, Ar-H), 7.24 (ds, 1H, J = 2.2 Hz, Ar-H), 7.06-7.04 (m, 2H, Ar-H), 6.95 (d, 1H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 6.88 (d, 1H, J = 8.2 Hz, Ar-H), 3.88 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.69 (t, 2H, J = 6.4 Hz, Ar-CH₂CH₂CH₂OH), 3.64 (t, 2H, J = 6.2 Hz, Ar-CH₂CH₂CH₂OH), 2.77 (t, 2H, J = 7.3 Hz, Ar-CH₂CH₂CH₂OH), 2.67 (t, 2H, J = 7.4 Hz, Ar-CH₂CH₂CH₂OH), 1.92-1.84 (m, 4H, Ar-CH₂CH₂CH₂OH).

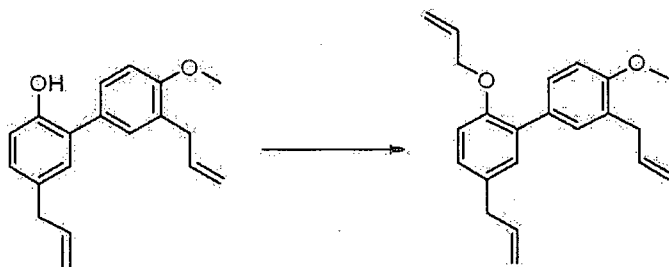
<110>

<111>

제조예 10: 유도체 10의 제조

<112>

[반응식 10]



<113>

<114>

질소기류하에서 메틸호노키올(1.0 eq)을 무수 DMF에 녹인 후 포타슘카보네이트(potassium carbonate)(3.0 eq)을 넣고 30분간 교반하였다. 30분간 교반한 후, 알릴브로마이드(allylbromide)(3.0 eq)를 적가하고 3시간 동안 반응시켰다. 1N HCl로 세정한 후 에틸아세테이트로 3회 추출하였다. 추출한 후 감압농축하여 플래쉬컬럼크로마토그래피(EtOAc : Hexane = 1 : 20)로 정제하여 생성물을 얻었다. 수율은 98%, 56 mg이었다. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.39 (dd, 1H, J = 8.3, 2.3 Hz, Ar-H), 7.37 (ds, 1H, J = 2.0 Hz, Ar-H), 7.13 (ds, 1H, J = 2.3 Hz, Ar-H), 7.06 (dd, 1H, J = 8.2, 2.2 Hz, Ar-H), 6.89 (d, 1H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 6.88 (d, 1H, J = 8.3 Hz, Ar-H), 6.06-5.93 (m, 3H, Ar-CHCH₂), 5.35-5.30 (m, 1H, Ar-OCH₂CHCH₂), 5.20-5.17 (m, 1H, Ar-OCH₂CHCH₂), 5.10-5.01 (m, 4H, Ar-CH₂CHCH₂),

4.51-4.49 (m, 2H, Ar-OCH₂CHCH₂), 3.86 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.42 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, Ar-CH₂CHCH₂), 3.36 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, Ar-CH₂CHCH₂).

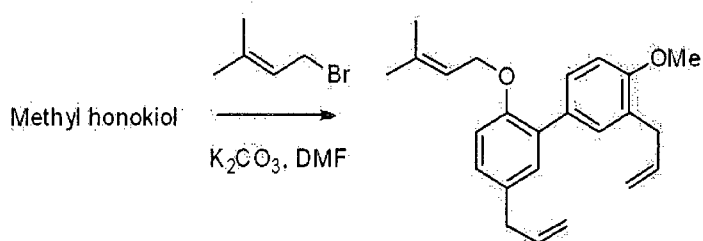
<115>

<116>

제조예 11: 유도체 11의 제조

<117>

[반응식 11]



<118>

<119>

메틸호노키올(56 mg, 0.20 mmol)의 아세톤 용액(1 mL)에 K₂CO₃ (55 mg, 0.40 mmol) 및 3,3-디메틸알릴브로마이드(47 mg, 0.32 mmol)를 넣었다. 5시간 동안 환류 하였고, 감압 농축한 후 에틸아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후 MgSO₄로 건조하고 여과한 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate: n-Hexane = 1 : 10)를 행하여 생성물을 얻었다. 수율은 60 mg, 86% 이었다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (m, 2H), 7.15 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J* = 8.3 and 2.4 Hz), 6.93 (m, 2H), 6.05 (m, 2H), 5.45 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz), 5.08 (m, 4H), 4.50 (d, 2H, *J* = 2.3 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.44 (d, 2H, *J* = 6.3), 3.39 (d, 2H, *J* = 6.8), 1.81 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 154.1, 137.8, 137.0, 136.6, 132.3, 131.1, 130.88, 130.84, 130.7, 128.1, 127.77, 127.72, 120.3, 115.4, 115.2, 113.3, 109.8, 65.7, 55.4, 39.4, 34.2, 25.6, 18.1.

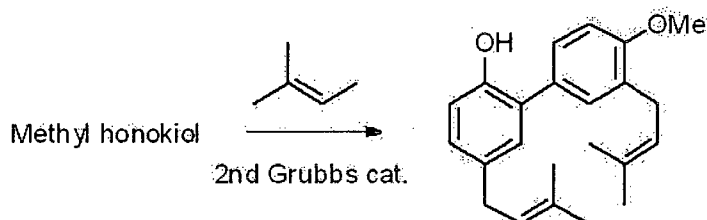
<120>

<121>

제조예 12: 유도체 12의 제조

<122>

[반응식 12]



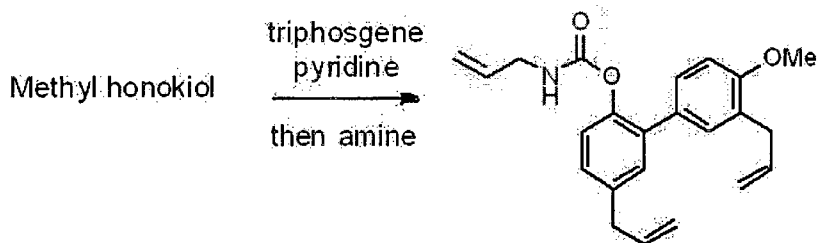
<123>

<124> 메틸호노키올(28 mg, 0.1 mmol), 2-메틸-2-부텐(1.2 mL), 디클로로메탄(0.5 mL)가 담긴 밀봉된 튜브에 2nd 그룹스 촉매(Grubbs catalyst)(4 mg, mmol)을 넣었다. 24시간 동안 환류하며 교반한 후 감압증류하였고, 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 9)를 행하여 생성물을 얻었다. 수율은 32 mg, 95%이었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.49 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.51 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 3.45 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 1.88 (m, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 157.0, 150.5, 133.8, 132.9, 132.2, 131.1, 129.9, 129.8, 128.9, 128.3, 127.8, 127.4, 123.5, 121.9, 115.3, 110.7, 55.4, 33.4, 28.4, 25.8, 25.7, 17.7.

<125>

<126> 제조예 13: 유도체 13의 제조

<127> [반응식 13]



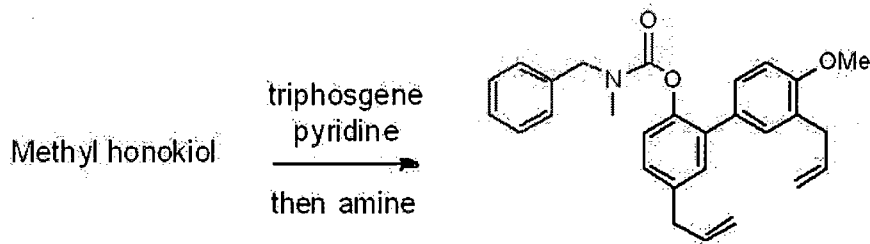
<128>

<129> 메틸호노키올(42 mg, 0.15 mmol) 및 피리딘(pyridine)(80 mg, 1 mmol)의 디클로로메탄 용액(1 mL)에 트리포스젠(triphosgene)(89 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후에 알릴아민(allylamine)(20 mg, 0.35 mmol)을 넣었다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄으로 희석하고 포화 NH_4Cl 와 물로 세척하였다. 염수(brine)으로 세척한 후, MgSO_4 로 건조하고 여과한 후 감압증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate: n-Hexane = 1 : 6) 조건에서 행하여 생성물을 얻었다. 수율은 35 mg, 65%이었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.01 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.09 (m, 6H), 4.87 (b, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (t, 2H, J = 5.8), 3.37 (d, 4H, J = 6.3).

<130>

<131> 제조예 14: 유도체 14의 제조

<132> [반응식 14]



<133>

<134>

메틸호노키올(42 mg, 0.15 mmol) 및 피리딘(pyridine) (80 mg, 1 mmol)의 디클로로메탄 용액(1 mL)에 트리포스젠(triphosgene)(89 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 2 시간 동안 실온에서 교반한 후에 N-벤질메틸아민(N-benzylmethylamine)(36 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후에, 디클로로메탄으로 희석하고 포화 NH_4Cl 과 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후에 MgSO_4 로 건조하고 여과한 후에 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 3)을 행하여 생성물을 얻었다. 수율은 38 mg, 59%이었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (m, 5H), 7.13 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 5.99 (m, 2H), 5.09 (m, 4H), 4.41 및 4.35 (S6, 2H), (S6, 2H), 3.82 (S, 3H), 3.38 (m, 4H), 2.79 (S, 3H).

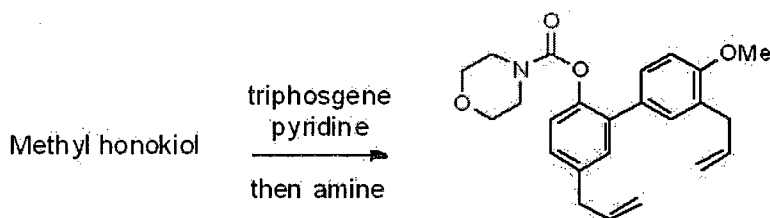
<135>

<136>

제조예 15: 유도체 15의 제조

<137>

[반응식 15]



<138>

<139>

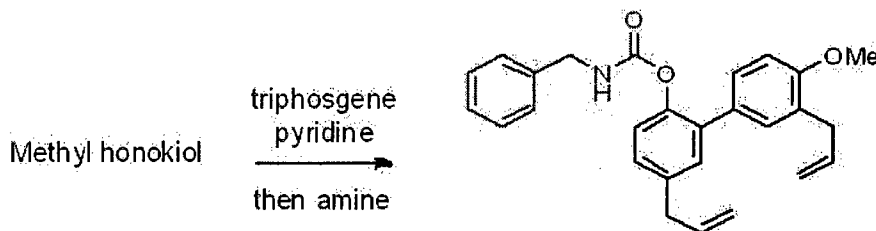
메틸호노키올(42 mg, 0.15 mmol) 및 피리딘(pyridine)(80 mg, 1 mmol)의 디클로로메탄 용액(1 mL)에 트리포스젠(triphosgene)(89 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 2 시간 동안 실온에서 교반한 후에 모르폴린(morpholine)(26 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 실온에서 12시간 교반한 후, 디클로로메탄으로 희석하고 포화 NH_4Cl 와 물로 세척하였다. 염수(brine)으로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 여과한 후에 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate: n-Hexane = 1 : 2)를 행하여 생성물을 얻었다. 수율은 40 mg, 68% 이었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (m, 5H), 7.04 (d, 1H, $J = 8.2$), 6.20 (m, 2H), 5.28 (m, 4H), 4.01 (S, 3H), 3.76 (m,

4H), 3.59 (m, 4H), 3.56 (d, 4H, $J = 6.3$).

<140>

<141> 제조예 16: 유도체 16의 제조

<142> [반응식 16]



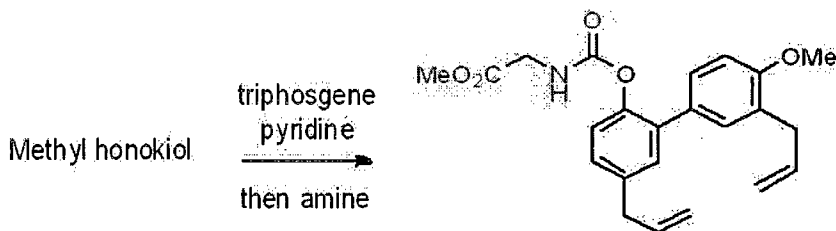
<143>

<144> 메틸호노키올(42 mg, 0.15 mmol) 및 피리딘(80 mg, 1 mmol)의 디클로로메탄 용액(1 mL)에 트리포스젠(triphosgene)(89 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후에 벤질아민(benzylamine)(32 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 실온에서 12시간 교반한 후에, 디클로로메탄으로 희석하고 포화 NH_4Cl 와 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후에 MgSO_4 로 건조하고 여과한 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate: n-Hexane = 1 : 4)를 행하여 생성물을 얻었다. 수율은 50 mg, 81%이었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, $J = 8.2$), 5.98 (m, 2H), 5.12 (m, 4H), 4.29 (d, 2H, $J = 6.3$), 3.81 (s, 3H), 3.37(d, 2H, $J = 6.8$), 3.33 (d, 2H, $J = 6.3$).

<145>

<146> 제조예 17: 유도체 17의 제조

<147> [반응식 17]



<148>

<149> 메틸호노키올(42 mg, 0.15 mmol) 및 피리딘(80 mg, 1 mmol)의 디클로로메탄 용액(1 mL)에 트리포스젠(triphosgene)(89 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후에 글리신 메틸에스테르(glycine methyl ester)(14 mg, 3.0 mmol)을 넣었다. 실온에서 12시간 교반한 후에, 디클로로메탄으로 희석하고 포화 NH_4Cl 와 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 여과한 후 감압

증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate: n-Hexane = 1 : 2)를 행하여 생성물을 얻었다. 수율은 26 mg, 44%이었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 - 7.06 (m, 5H), 6.85 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.99 - (m, 2H), 5.35 (bt, 1H, $J = 5.2$), 5.09 (m, 4H), 3.91 (d, 2H, $J = 5.3$), 3.8 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.36 (d, 4H, $J = 6.3$).

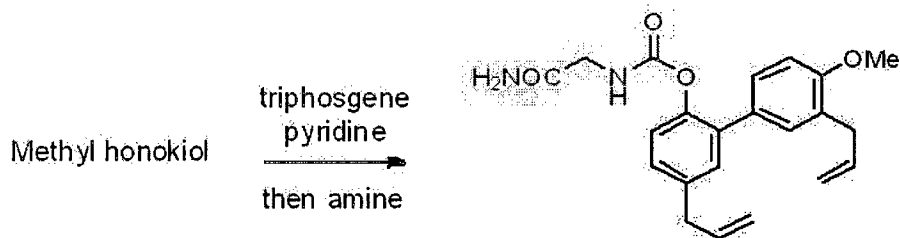
<150>

<151>

제조예 18: 유도체 18의 제조

<152>

[반응식 18]



<153>

<154>

메틸호노키올(42 mg, 0.15 mmol) 및 피리딘(80 mg, 1 mmol)의 디클로로메탄 용액(1 mL)에 트리포스젠(triphosgene)(89 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후에 글리신아미드(glycinamide)(22 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 실온에서 12시간 교반한 후에, 디클로로메탄으로 희석하고 포화 NH_4Cl 와 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후에 MgSO_4 로 건조하고 여과한 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 2)을 행하여 생성물을 얻었다. 수율은 32 mg, 57% 이었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (m, 5H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.3$), 6.03 (m, 2H), 5.19 (t, 1H, $J = 5.5$), 5.14 - 5.03 (m, 4H), 4.08 (d, 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.85 (s, 3H), 3.42 (d, 4H, $J = 5.8$).

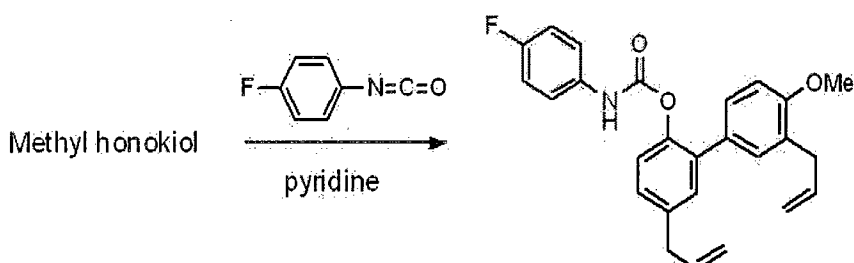
<155>

<156>

제조예 19: 유도체 19의 제조

<157>

[반응식 19]



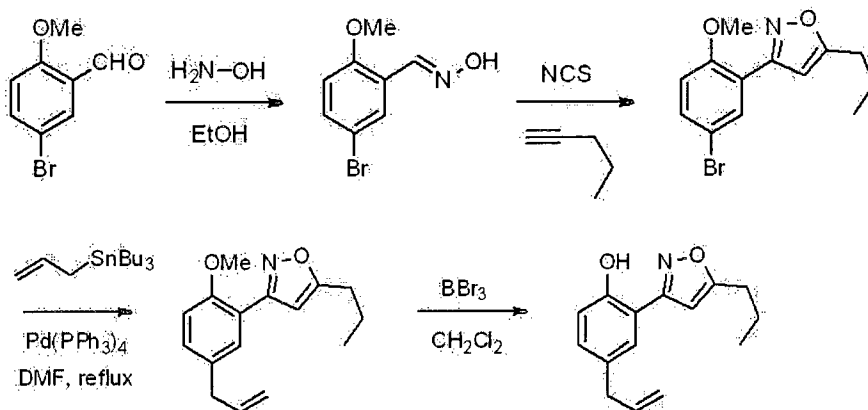
<158>

<159> 메틸호노키올(42 mg, 0.15 mmol) 및 피리딘(80 mg, 1 mmol)의 디클로로메탄 용액(1 mL)에 0℃에서 4-플루오로페닐 클로로포르메이트(4-fluorophenyl chloroformate)(52 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 실온에서 12시간 교반한 후, 디클로로메탄으로 희석하고 포화 NH₄Cl와 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후 MgSO₄로 건조하고 여과한 후 감압증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 5)을 행하여 생성물을 얻었다. 수율은 35 mg, 59%이었다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 5H), 7.09 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, *J* = 8.3) 6.95 (bS, 1H), 6.14 (m, 2H), 5.25 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.53 (d, 2H, *J* = 6.3), 3.49 (d, 2H, *J* = 6.8).

<160>

<161> 제조예 20: 유도체 20의 제조

<162> [반응식 20]



<163>

<164>

<165> 단계 1: 알독심(aldoxime) 화합물의 생성

<166> 5-브로모-2-아니스알데히드(5-bromo-2-anisaldehyde)(2.15 g, 10 mmol)의 피리딘(pyridine)(5 mL) 및 디클로로메탄 용액(50 mL)에 히드록실아민 하이드로클로라이드(hydroxylamine hydrochloride)(764 mg, 11 mmol)를 넣었다. 12시간 동안 환류한 후에 실온에서 냉각하고 약간의 용매를 절반 정도로 감압 농축하였다. 얼음물에 붓고 생긴 고체를 필터하여 노란색 고체로 얻었다.

<167> 단계 2: 이소자졸(isoxazole) 화합물의 생성

<168> [방법 A]

<169> 알독심(aldoxime)(92 mg, 0.4 mmol)의 클로로포름 용액(1 mL)에 NCS(58 mg, 0.44 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 3시간 동안 실온에서 교반한 후에 반응이 진행됨을 확인한 후, 펜틴(pentyne)(40 mg, 0.6 mmol) 및 트리에틸아민(0.11 mL, 0.8

mmol)을 첨가하였다. 실온에서 50℃ 까지 서서히 가열해주고 12시간 교반한 후 감압 농축하였다. 잔사를 에틸아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터한 후 감압증류 하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 10)를 행하여 이속사졸(isoxazole) 화합물의 생성물을 75 mg, 63%의 수율로 얻었다.

<170> [방법 B]

<171> 알독심(aldoxime)(92 mg, 0.4 mmol)의 클로로포름 용액 (1 mL)에 NCS(58 mg, 0.44 mmol)을 0℃에서 넣었다. 3시간 동안 실온에서 교반한 후에 반응이 진행됨을 확인한 후에 얼음물에 반응액을 부었다. 에틸아세테이트로 추출한 다음 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축하였다. 바로 다음 반응에 사용하기 위해 플라스크에 넣었고, 펜틴(pentyne)(40 mg, 0.6 mmol) 및 트리에틸아민(0.11 mL, 0.8 mmol)을 넣었다. 실온에서 50℃까지로 서서히 가열해주고 12시간 교반한 후 감압 농축하였다. 잔사를 에틸아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 염수(brine)으로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 10)를 행하여 생성물을 얻었다.

<172> $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, 1H, $J = 2.4$), 7.44 (dd, 1H, $J = 8.8$ and 2.9), 8.83 (d, 1H, $J = 8.8$), 6.43 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.75 (t, 2H, $J = 7.8$), 1.79 (m, 2H), 1.00 (t, 3H, $J = 7.8$).

<173> 단계 3: 알릴(allyl) 화합물의 제조

<174> 단계 2에서 얻은 이속사졸(isoxazole) 화합물(46 mg, 0.16 mmol) 및 알릴트리부틸틴(allyltributyltin)(103 mg, 0.31 mmol)의 DMF 용액(1 mL)에 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)(10 mg, 7.8 μmol)을 첨가하였다. 5시간 동안 90℃에서 교반한 후에 실온으로 냉각하였다. 에틸아세테이트로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 염수(brine)으로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터한 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 10)를 행하여 생성물을 30 mg, 71%의 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, 1H, $J = 2.6$), 7.22 (dd, 1H, $J = 2.4$ and 8.2), 6.93 (d, 1H, $J = 8.8$), 6.47 (s, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.37 (d, 2H, $J = 6.3$), 2.78 (t, 2H, $J = 7.3$), 1.82(m, 2H), 1.04 (t, 3H, $J = 7.3$).

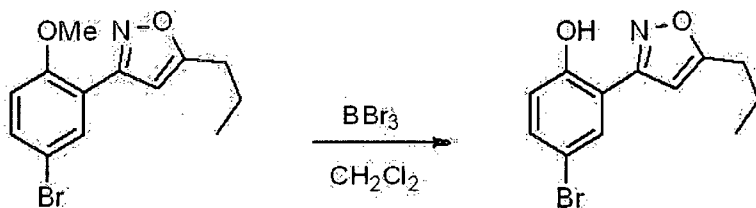
<175> 단계 5: 유도체 1 화합물의 제조

<176> 단계 4에서 얻은 알릴 화합물(70 mg, 0.27 mmol)의 디클로로메탄 용액(2 mL)에 트리브롬화 붕소산(boron tribromide)(디클로로메탄내의 1.0 M 용액, 680 μ L, 0.68 mmol)을 -78°C 에서 천천히 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후 천천히 실온으로 온도를 상승시켰다. 메탄올을 넣어 반응을 종결하였고, 실온에서 30분간 교반한 후 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 15)를 행하여 최종 생성물을 40 mg, 61%의 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.47 (bS, 1H), 7.27 (d, 1H, $J = 1.9$), 7.16 (dd, 1H, $J = 8.3$ and 2.4), 7.01 (d, 1H, $J = 8.3$), 6.4 (S, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.37 (d, 2H, $J = 6.8$) 2.81 (t, 2H, $J = 7.3$) 1.84 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, $J = 7.3$).

<177>

<178> 제조예 21: 유도체 21의 제조

<179> [반응식 21]



<180>

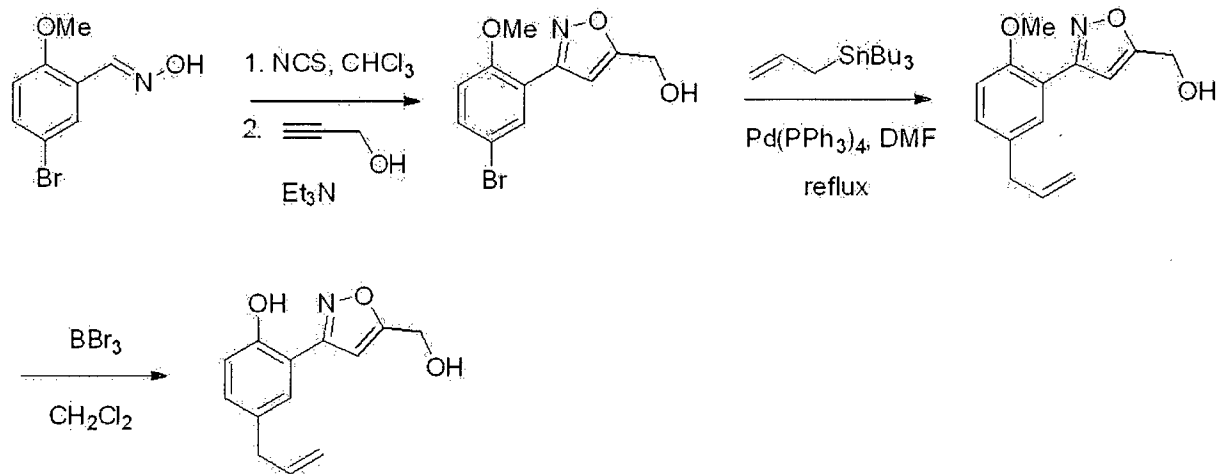
<181> 상기 제조예 2의 단계 2에 의해 얻은 이속사졸 브로마이드 화합물(30 mg, 0.10 mmol)의 디클로로메탄 용액(2 mL)에 트리브롬화 붕소산(boron tribromide)(디클로로메탄내의 1.0 M 용액, 30 μ L, 0.30 mmol)을 -78°C 에서 천천히 넣었다. 1시간 동안 교반한 후 천천히 실온으로 온도를 상승시켰다. 메탄올을 넣어 반응을 종결하였고, 실온에서 30분간 교반한 후 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 15)을 행하여 생성물을 18 mg, 64%의 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (S, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 2.4$), 7.41 (dd, 1H, $J = 2.4$ and 8.7), 6.97 (d, 1H, $J = 8.8$), 6.37 (S, 3H), 2.82 (t, 2H, $J = 7.8$), 1.8 (m, 2H), 1.05 (t, 3H, $J = 7.3$).

<182>

<183> 제조예 22: 유도체 22의 제조

<184>

[반응식 22]



<185>

<186>

단계 1: 이속사졸(isoxazole) 화합물의 제조

<187>

상기 제조예 20의 단계 1의 생성물 알도キシ(aldoxime)화합물(164 mg, 0.76 mmol)의 클로로포름 용액(2 mL)에 NCS(120 mg, 0.9 mmol)을 0℃에서 넣었다. 3시간 동안 실온에서 교반한 후에 반응이 진행됨을 확인한 후에 얼음물에 반응액을 부었다. 에틸아세테이트로 추출한 다음 MgSO₄로 건조하고 감압 농축하여 클로로옥심(chlorooxime)을 얻었다. 바로 다음 반응에 사용하기 위해 클로로옥심을 플라스크에 넣고, 프로파길 알코올(propargyl alcohol)(84 mg, 1.5 mmol) 및 트리에틸아민(264 μL, 1.9 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 50℃로 서서히 가열해주고 12시간 교반한 후에 감압 농축하였다. 잔사를 에틸아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후 MgSO₄로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼 크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 2)를 행하여 생성물을 90 mg, 44% 수율로 얻었다.

<188>

단계 2: 알릴(allyl) 화합물의 제조

<189>

상기 단계 1에서 얻은 이속사졸(isoxazole) 화합물(80 mg, 0.3 mmol) 및 알릴트리부틸틴(allyltributyltin)(148 mg, 0.45 mmol)의 DMF 용액 (1 mL)에 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (17 mg, 15 μmol)을 첨가하였다. 5시간 동안 90℃에서 교반한 후에 실온으로 냉각하였다. 에틸아세테이트로 희석하고 물로 2회 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후 MgSO₄로 건조하고 필터한 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate: n-Hexane = 1 : 2)를 행하여 생성물을 60 mg, 82%의 수율로 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.24 (dd, 1H, *J* = 8.8 and 2.4 Hz), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 6.75

(s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.81 (bs, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.37 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz).

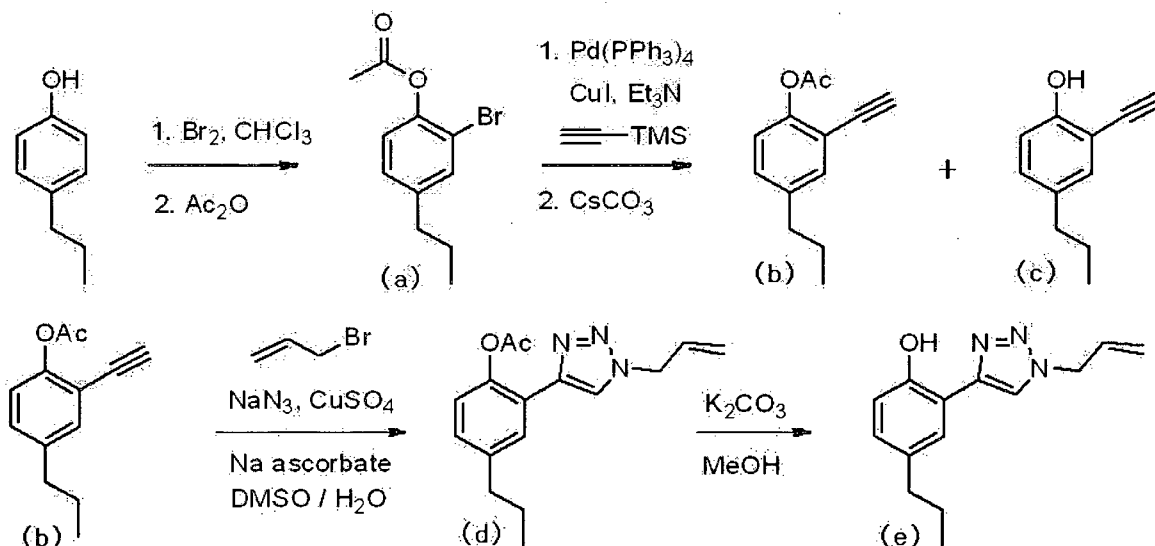
<190> 단계 3: 유도체 22 화합물의 제조

<191> 상기 단계 2에서 얻은 알릴(allyl)화합물(55 mg, 0.22 mmol)의 디클로로메탄 용액(2 mL)에 트리브롬화붕소산(boron tribromide)(디클로로메탄내의 1.0M 용액, 88 μ L, 0.88 mmol)을 -78°C 에서 천천히 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후 천천히 실온으로 온도를 상승시켰다. 메탄올을 첨가하여 반응을 종결하였고, 실온에서 30분간 교반한 후 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 염수(brine)로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 2)를 행하여 최종생성물 35 mg, 69%의 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.32 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.18 (dd, 1H, $J = 8.8$ and 2.4 Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 6.66 (s, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.36 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.37 (bs, 1H).

<192>

<193> 제조예 23: 유도체 23의 제조

<194> [반응식 23]



<195>

<196> 단계 1: 중간화합물 (a)의 제조

<197> 단계 1-1:

<198> 4-프로필페놀(1.36 g, 10 mmol)의 클로로포름 용액(13 mL)에 상온에서 브롬(10 mg, 7.8 μ mol)을 천천히 가하였다. 12시간 동안 상온에서 교반한 후에 NaHSO_3 수용액을 넣어서 반응을 종결하였다. 에테르로 추출하고 물과 염수로 세척한 후

MgSO₄로 건조하고 필터 후 감압 증류하여 농축하였다. 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

<199> 단계 1-2:

<200> 2-브로모-4-프로필페놀(ca 2.15 g, 10 mmol)의 디클로로메탄(20 mL) 용액에 트리에틸아민(2.8 mL, 20 mmol) 및 아세트산무수물(1.4 mL, 15 mmol)을 0℃에서 추가하였다. 2시간 동안 실온에서 교반한 후 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 염수로 세척한 후 MgSO₄로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 12)을 행하여 중간화합물 (a)를 얻었다(2.2 g, 2 단계에 대해 86%).

<201> 단계 2: 중간화합물 (b) 및 (c)의 제조

<202> 단계 2-1:

<203> 상기 단계 1에서 얻은 중간화합물 (a) (1.26 g, 4.9 mmol) 및 에티닐트리메틸실란(ethynyltrimethylsilane)(727 mg, 7.4 mmol)의 트리에틸아민 용액(12 mL)에 bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (172 mg, 0.25 mmol) 및 CuI (48 mg, 0.25 mmol)을 넣었다. 5시간 동안 80℃에서 교반한 후에 실온으로 냉각하였다. 감압 증류한 후에 잔류물을 컬럼크로마토그래피(diethylether : n-Hexane = 1 : 15)를 행하여 생성물을 얻었다(1.09 g, 81%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.14 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 2.57 (dd, 2H, *J* = 15 and 7.8 Hz), 2.31 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 0.96 (dd, 3H, *J* = 15 and 6.8 Hz), 0.23 (s, 9H).

<204> 단계 2-2:

<205> 상기 단계 2-1 에서 얻은 생성물(506 mg, 1.85 mmol)의 아세토니트릴 용액(5 mL)에 Cs₂CO₃ (60 mg, 0.18 mmol)의 수용액(1 mL)을 넣었다. 2시간 동안 상온에서 교반하였고, 감압 농축한 후 에틸아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 염수로 세척한 후 MgSO₄로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(diethyl ether : n-Hexane = 1 : 10)을 행하여 중간화합물 (b)(220 mg, 59%)와, 중간화합물 (c)(74 mg, 25%)를 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.12 (dd, 1H, *J* = 4.4 and 1.9 Hz), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 2.57 (dd, 2H, *J* = 15 and 7.8 Hz), 2.34 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 0.96 (dd, 3H, *J* = 15 and 6.8 Hz).

<206> 단계 3: 중간화합물 (d)의 제조

<207> 알릴브로마이드(allyl bromide)(145 mg, 1.2 mmol) 및 소듐아지드(sodium azide)(78 mg, 1.2 mmol)의 DMSO(2 mL) 용액을 밀봉 튜브에 넣고 12 시간 동안 상온에서 교반하였다. 아스코르브산나트륨(Na ascorbate)(25 mg, 0.1 mmol), 황산구리(CuSO_4)(16 mg, 0.05 mmol)의 수용액 (0.5 mL) 및 상기 중간화합물 (b)(200 mg, 1 mmol)를 넣고 1 시간 동안 상온에서 교반하였고, 12 시간 동안 70°C에서 교반하였다. 반응을 종결하기 위해 반응액을 차가운 1N- NH_4OH 수용액에 부었다(잔류 CuN_3 의 건조시 폭발을 방지하기 위해 실시하였다). 에틸 아세테이트로 추출하였고 염수로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼 크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 2)를 행하여 중간화합물 (d)를 얻었다(148 mg, 62%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H, J = 8.2 and 2.4 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.09 (m, 1H), 5.39 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 5.35 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 5.03 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 2.3 (s, 3H), 1.72 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, J = 7.3 Hz).

<208> 단계 4: 유도체 23 화합물의 제조

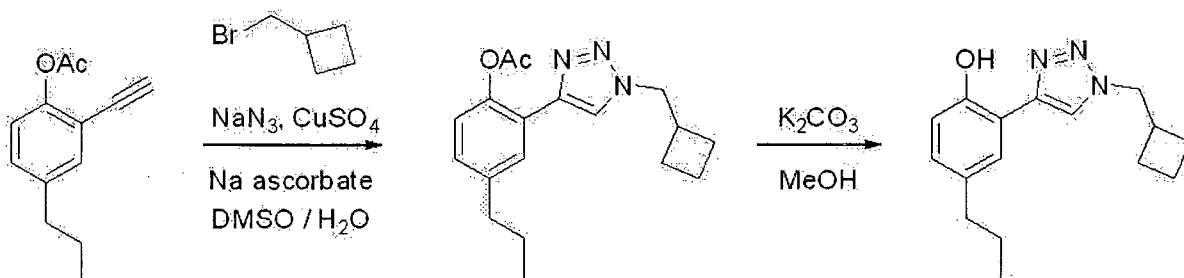
<209> 중간화합물 (d)(18 mg, 0.06 mmol)의 메탄올 용액(1 mL)에 K_2CO_3 (20 mg, 0.15 mmol)을 넣었다. 2시간 동안 50°C에서 교반하였고, 감압 농축한 후 에틸아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 염수로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 1)를 행하여 최종 생성물을 10 mg, 68%의 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.6 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.06 (dd, 1H, J = 2.4 and 8.3 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.12 (m, 1H), 5.44-5.36 (m, 2H), 5.06-5.04 (m, 2H), 2.54 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 1.66-1.57 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 142.8, 137.1, 122.5, 119.7, 118.9, 114.4, 109.7, 107.5, 106.4, 102.4, 42.0, 26.1, 13.7, 27.3.

<210>

<211> 제조예 24: 유도체 24의 제조

<212>

[반응식 24]



<213>

<214>

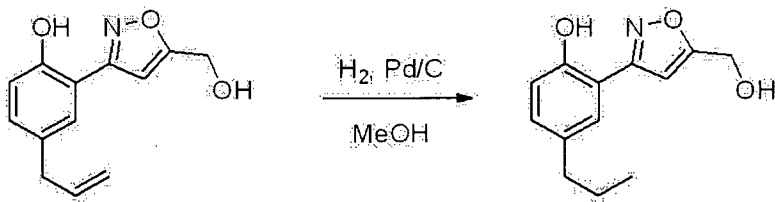
(브로모메틸)시클로부탄((Bromomethyl)cyclobutane)(90 mg, 0.6 mmol) 및 소듐아지드(sodium azide)(40 mg, 0.6 mmol)의 DMSO(1 mL) 용액을 밀봉 튜브에 넣고 12 시간 동안 상온에서 교반하였다. 아스코르브산나트륨(Na ascorbate)(13 mg, 0.05 mmol), 황산구리(CuSO_4)(8 mg, 0.03 mmol)의 수용액 (0.5 mL) 및 알킨(alkyne) 화합물 (100 mg, 0.5 mmol)를 넣고 1 시간 동안 상온에서 교반하였고, 12 시간 동안 70°C 에서 교반하였다. 반응을 종결하기 위해 반응액을 차가운 1N- NH_4OH 수용액에 부었다(잔류 CuN_3 의 건조시 폭발을 방지하기 위해 실시하였다). 에틸 아세테이트로 추출하였고 염수로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 바로 다음 반응에 사용하기 위해 플라스크에 넣었고, 메탄올(1 mL)와 K_2CO_3 (15 mg, 0.1 mmol)을 넣었다. 2시간 동안 50°C 에서 교반하였고, 감압 농축한 후 에틸아세테이트로 희석하고 물로 세척하였다. 염수로 세척한 후 MgSO_4 로 건조하고 필터 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 1)를 행하여 최종 생성물을 90 mg, 67%의 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.6 (bs, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $J = 2.4$ and 8.3 Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 4.44 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.93 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

<215>

<216>

제조예 25: 유도체 25의 제조

<217> [반응식 25]



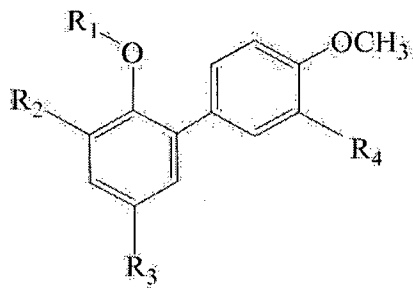
<218>

<219> 알릴(allyl)화합물(35 mg, 0.15 mmol) 및 팔라듐 카본(10% Pd/C)(15mg)의 메탄올 용액(2 mL)을 감압 후에 수소 가스를 치환하였다. 5시간 동안 실온에서 교반한 후 세라이트(celite)로 여과한 후 감압 증류하였다. 컬럼크로마토그래피(ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 2)를 행하여 최종생성물 30 mg, 85%의 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.66 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.32 (bs, 1H), 1.64 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz).

<220>

<221> 상기 실시예에서 합성한 본 발명 유도체 화합물을 정리하면 다음과 같다:

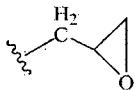
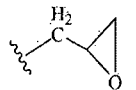
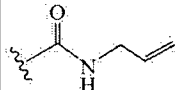
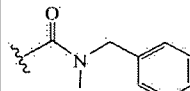
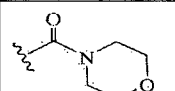
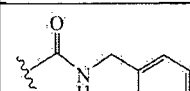
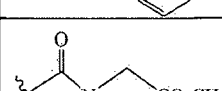
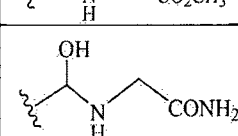
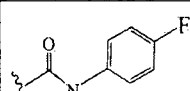
<222> [화학식 1]



<223>

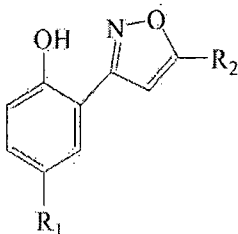
<224>

<225> 【표 1】

유도체	R1	R2	R3	R4
1	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
2	-CH ₃	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
3	-CH(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
4	-COCH ₃	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
5	-H	-Br	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
6	-H	-H		
7	-H	-Cl	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
8	-H	-H	-CH ₂ CH=CH ₂ ; -CH ₂ CH ₂ CH ₂ O H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH; -CH ₂ CH=CH ₂
9	-H	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
10	-CH ₂ CH=CH ₂	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
11	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
12	-H	-H	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂
13		-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
14		-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
15		-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
16		-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
17		-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
18		-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂
19		-H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂

<226>

[화학식 2]



<227>

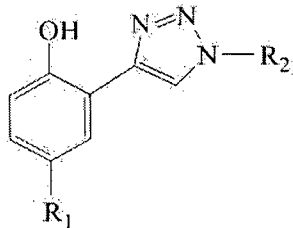
<228>

【표 2】

유도체	R1	R2
20	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
21	-Br	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
22	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ OH
25	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ OH

<229>

[화학식 3]



<230>

<231>

【표 3】

유도체	R1	R2
23	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂
24	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	

<232>

실험예 1: 메틸호노키올 유도체의 항염증효과 측정 실험방법

<233>

1-1. RAW 264.7 대식세포배양

<234>

RAW 264.7 대식세포는 마우스 대식세포로 10% FBS를 함유한 DMEM 배지에서 배양하였다.

<235>

1-2. NO 생성량 분석

<236>

RAW 264.7 대식세포, 수지상세포를 10% FBS를 함유한 DMEM 배지로 희석하여 96웰-플레이트에 웰당 5×10^5 세포/ml로 분주하였다. 1 μ g/ml의 LPS와 시료를 농도별로 처리하였다. 시료를 처리한 후 24시간 동안 배양한 후 상층액 100 μ l에 그리아스(griess) 시약(griess A : griess B = 1 : 1) 100 μ l를 가해주고 실온에서 10 분간 반응시켜 540 nm에서 흡광도를 측정하여 NO 생성량을 정량하였다.

<237>

1-3. MTT 분석

<238>

NO, Mitogen 분석을 진행한 후 남은 배지를 버리고 새로운 배지 200 ml을 넣어준 후 1시간 동안 안정화시켰다. MTT 시약이 0.5 mg/ml이 되도록 첨가한 후 37 $^{\circ}$ C 배양기에서 배양하였다. 세포의 70%가 결정을 형성했을 때 배지 모두 제거한 후 100ml의 DMSO를 넣어 결정을 다 녹였다. 이어서, 550 nm에서 흡광도를 측정하였다.

<239> 1-4. COX-2 효소 억제 분석

<240> 효소분석을 진행하기 위해 COX-2가 불활성 상태인 백그라운드 튜브(background tube)와, 최대의 반응성을 가진 100% 초기활성튜브와, 시료가 포함된 COX-2 억제제(COX-2 inhibitor) 튜브를 준비하였다. 백그라운드 튜브는 COX-2 효소 10 μ l을 3분 100°C에서 불활성화시킨 후, 970 μ l 반응완충액(reaction buffer)과, 10 μ l의 헴(heme)을 넣어주었다. 100% 초기활성튜브(initial activity tube)는 970 μ l의 반응 완충액과 10 μ l의 헴(heme), 10 μ l의 COX-2를 넣어주었다. COX-2 억제제 튜브는 950 μ l 반응 완충액과 10 μ l의 헴(heme), 10 μ l의 COX-2와 20 μ l의 시료를 넣어주었다. 이 세가지 튜브를 37°C 수조에서 10분간 반응시키고, 10 μ l의 아라키돈산(arachidonic acid)을 넣어준 후 볼텍스(vortex)하고 37°C 수조에서 2분간 반응시켰다. 그 후 50 μ l의 1M HCl을 넣어 반응을 중지시키고 100 μ l의 염화제1주석(stannous chloride)용액을 넣고 볼텍스한 후 실온에서 5분간 반응시켰다. 시료를 준비하여 상기 3가지 튜브의 샘플과 추적자(tracer), 항혈청(antiserum)을 50 μ l씩 웰(well)에 넣고 실온에서 18 시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 5회 세척하고 각 웰에 200 μ l의 Ellman's reagent를 넣고 어둡게 한 후 반응시켰다. 기준값의 흡광도값이 412 nm에서 0.3 ~ 0.8 사이일 때 값을 측정하여 분석하였다.

<241> 1-5. RAW 264.7 세포에서 PGF1a 생성억제효과

<242> RAW 264.7 대식세포, 수지상세포를 10%의 FBS를 함유한 DMEM 배지로 희석하여 96웰 플레이트에 웰당 1×10^6 세포/ml로 분주하였다. 1 μ g/ml의 LPS와 시료를 농도별로 처리하였다. 시료처리 후 24시간 동안 배양한 후 상층액을 회수하여 실험에 사용하였다. 각 웰에 상층액, 추적자(tracer), 항혈청(antiserum)을 50 μ l씩 넣고 4°C에서 18시간 반응시켰다. 반응이 끝나면 5회 세척하고 각 웰에 200 μ l의 Ellman's reagent를 넣고 어둡게 한 후 반응시켰다. 기준 값의 흡광도 값이 412 nm에서 0.3 ~ 1.0 사이일 때 값을 측정하여 분석하였다.

<243>

<244> 실험예 2: 메틸호노키올 유도체의 항염증효과 측정 결과

<245> 본 발명의 메틸호노키올 유도체는 20-100 μ M의 IC₅₀을 가지면서 세포독성을 나타내었다. 또한 비슷한 IC₅₀ 값을 가지면서, 대식세포(macrophage)의 NO 생성을 억제하였다. 이는 유도체들이 대식세포에 세포독성을 나타내지만, 낮은 농도에서는 NO 생성을 억제하지 못하고 있음을 의미한다(표 4 참조). 그러나 세포독성이

없는 매우 낮은 농도에서는 COX-2(cyclooxygenase-2)의 활성을 억제하였다. 유도체들을 100 nM의 농도로 세포에 처리한 후 PGF1a의 생성도를 측정하였을 때, 20-60%의 억제도를 보였다(표 5 참조). 또한 COX-2 효소에 100 nM의 농도로 유도체를 직접 처리하였을 때 20-70%의 억제도를 보였다. 이는 본 발명의 메틸호노키올 유도체들이 COX-2 억제효과가 있음을 보여주며, 향후 항염증치료제로의 개발 가능성이 있음을 의미한다.

<246>

【표 4】

화합물	세포독성(μ M, IC ₅₀)	NO 생성(μ M, IC ₅₀)
메틸호노키올	27	18
유도체 1	13	11
유도체 2	>100	40
유도체 3	>100	78
유도체 4	29	24
유도체 5	33	28
유도체 6	64	24
유도체 7	81	40
유도체 8	53	41
유도체 11	>100	>100
유도체 12	15	13
유도체 13	>100	>100
유도체 14	44	33
유도체 15	62	29
유도체 16	>100	>100
유도체 17	74	62
유도체 19	35	30
유도체 20	63	61
유도체 21	81	63
유도체 22	>50	>50
유도체 23	>50	>50
유도체 24	33	>50
유도체 25	36	>50

<247>

【표 5】

화합물	PGF1 α (0.1 μ M에서의 % 억제)	COX-2 효소 (0.1 μ M에서의 % 억제)
메틸호노키올	43	57
유도체 1	55	46
유도체 2	48	46
유도체 3	24	23
유도체 4	45	39
유도체 5	54	52
유도체 6	51	58
유도체 7	48	-
유도체 8	61	-
유도체 11	20	44
유도체 12	40	41
유도체 13	41	48
유도체 14	37	63
유도체 15	41	44
유도체 16	53	65
유도체 17	29	74
유도체 19	61	54
유도체 20	50	35
유도체 21	54	39
유도체 22	29	22
유도체 23	47	29
유도체 24	43	
유도체 25	60	

<248> 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

<249>

【산업상 이용가능성】

<250> 본 발명은 신규한 메틸호노키올 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증 질환의 치료, 예방 또는 개선용 조성물을 제공한다. 본 발명의 메틸호노키올 유도체는 COX-2(Cyclooxygenase-2)의 활성을 억제함으로써, 매우 뛰어난 항염증 활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 메틸호노키올 유도체는 다양한 염증질환의 치료제 및 염증질환 개선용 건강 기능성 식품의 활성성분으로 개발될 수 있다.

<251>

<252> 참고문헌

- <253> 1. Rao, K. V.; Davis T. L. Plant Med. 1982, 45, 57-59.
- <254> 2. (a) Lee, Y. K.; Yuk, D. Y.; Kim, T. I.; Kim, Y. H.; Kim, K. T.; Kim,

K. H.; Lee, B. J.; Nam, S.-Y.; Hong, J. T. J. Nat. Med. 2009, 63, 274-282. (b) Schühly, W.; Khan, S. I.; Fischer, N. H. Inflammopharmacology 2009, 17, 106-110. (c) Oh, J. H.; Kang, L. L.; Ban, J. O.; Kim, Y. H.; Kim, K. H.; Han, S. B.; Hong, J. T. Chem. Biol. Interact. 2009, 180, 506-514. (d) Lee, Y. K.; Choi, I. S.; Kim, Y. H.; Kim, K. H.; Nam, S. Y.; Yun, Y. W.; Lee, M. S.; Oh, K. W.; Hong, J. T. Neurochem. Res. 2009, 34, 2251-2260. (e) Lee, J. W.; Lee, Y. K.; Lee, B. J.; Nam, S. Y.; Lee, S. I.; Kim, Y. H.; Kim, K. H.; Oh, K. W.; Hong, J. T. Pharmacol. Biochem. Behav. 2010, 95, 31-40. (f) Lee, Y. K.; Choi, I. S.; Ban, J. O.; Lee, H. J.; Lee, U. S.; Han, S. B.; Jung, J.-K.; Kim, Y. H.; Kim, K. H.; Oh, K. W.; Hong, J. T. J. Nutr. Biochem. 2010, 21, in press.

<255> 3. (a) Maruyama, Y.; Kuribara, H. CNS Drug Rev. 2000, 6, 35-44. (b) Fukuyama, Y.; Otsoshi, Y.; Miyoshi, K.; Nakamura, K.; Kodama, M.; Nagasawa, M.; Hasegawa, T.; Okazaki, H.; Sugawara, H. Tetrahedron 1992, 48, 377-392. (c) Chen, C.M.; Liu, Y.C. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 1151-1152 and references cited therein.

<256> 4. Schühly, W.; Häfner, A.; Pferschy-Wenzig, E.M.; Prettnner, E.; Adams, M.; Bodensieck, A.; Kunert, O.; Oluwemimo, A.; Haslinger, E.; Bauer, R. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 4459.

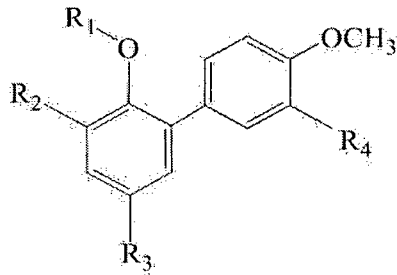
<257> 5. (a) Tekeya, T.; Okubo, T.; Tobinaga, S. Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 2066-2070. (b) Kwak, J.-H.; In, J.-K.; Lee, M.-S.; Choi, E.-H.; Lee, H.; Hong, J. T.; Yun, Y. P.; Lee, S. J.; Seo, S.-Y.; Suh, Y.-G.; Jung, J.-K. Arch. Pharm. Res. 2008, 31, 1559-1563.

【청구의 범위】

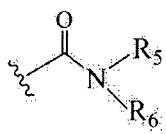
【청구항 1】

하기 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 메틸호노키올 유도체 화합물.

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R₁은 H, C₁-C₇ 알킬, C₂-C₇ 알케닐, -CO(CH₂)_nCH₃, 또는



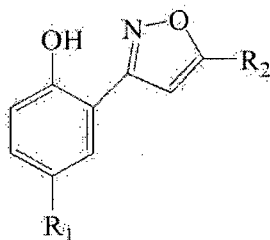
이고,

R₂는 H, 또는 할로이고;

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 C₁-C₇ 알킬, C₂-C₇ 알케닐, C₁-C₇ 히드록시알킬, 또는 C₃-C₈ 시클로알킬, C₃-C₈ 헤테로시클로알킬, (C₃-C₈ 헤테로시클로알킬)C₁-C₇ 알킬이고;

상기 R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로, H, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₆-C₁₀ 아릴, C₆-C₁₀ 할로아릴, (C₆-C₁₀ 아릴)C₁-C₇ 알킬, -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CONH₂, 또는 서로 연결되어 C₃-C₈ 헤테로시클로알킬을 형성하고, 상기 n은 0-4의 정수이다;

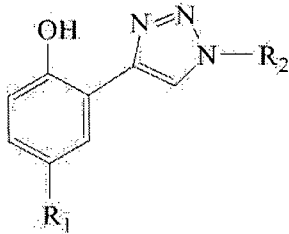
[화학식 2]



상기 화학식 2에서, R₁은 C₁-C₇ 알킬, C₂-C₇ 알케닐, 또는 할로이고; R₂는 C₁-

C₇ 알킬, C₂-C₇ 알케닐, 또는 C₁-C₇ 히드록시알킬이다;

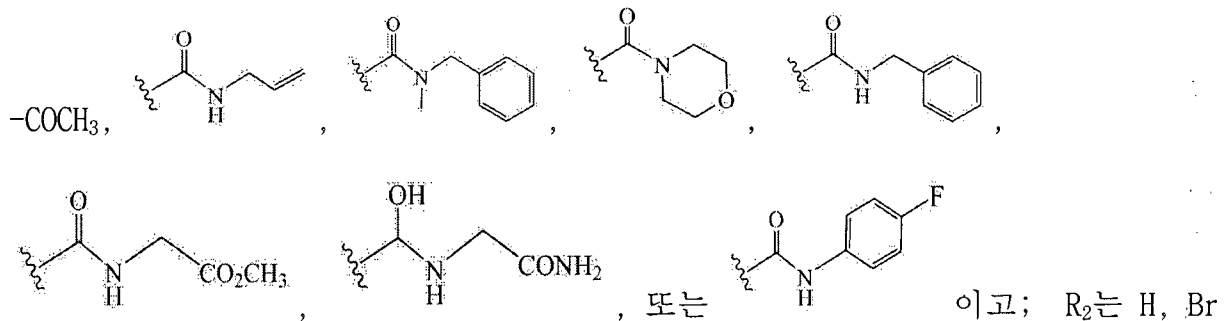
[화학식 3]



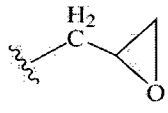
상기 화학식 3에서, R₁은 C₁-C₇ 알킬, 또는 C₂-C₇ 알케닐이고; R₂는 C₁-C₇ 알킬, C₂-C₇ 알케닐, C₃-C₈ 시클로알킬, 또는 (C₃-C₈ 시클로알킬)C₁-C₇ 알킬이다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1에서, R₁은 H, C₁-C₅ 알킬, C₂-C₅ 알케닐,



또는 Cl이고; R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 C₁-C₅ 알킬, C₂-C₅ 알케닐, 또는 C₁-C₅ 히드록시알킬이고; 상기 화학식 2에서, R₁은 C₁-C₇ 알킬, C₂-C₇ 알케닐, 또는 Br이고; R₂는 C₁-C₇ 알킬, 또는 C₁-C₇ 히드록시알킬이고; 상기 화학식 3

에서, R₁은 C₁-C₇ 알킬이고; R₂는 C₂-C₇ 알케닐, 또는  인 것을 특징으로 하는 화합물.

【청구항 3】

상기 청구항 1 또는 청구항 2에 기재된 메틸호노키올 유도체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

【청구항 4】

상기 청구항 1 또는 청구항 2에 기재된 메틸호노키올 유도체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 염증질환의 개선용 기능성 식품 조성물.

【청구항 5】

상기 청구항 1 또는 청구항 2에 기재된 메틸호노키올 유도체 화합물의 염증 질환 치료 또는 예방을 위한 용도.

【청구항 6】

상기 청구항 1 또는 청구항 2에 기재된 메틸호노키올 유도체 화합물의 약제학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 염증질환의 치료 또는 예방 방법.