(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0014365
(43) 공개일자 2008년02월14일

(51) Int. Cl.
C07C 65/40 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-0075964
(22) 출원일자 2006년08월11일
심사청구일자 2006년08월11일

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 궁동 220번지 충남대학교
(72) 발명자
정상헌
대전 유성구 신성동 대림두레아파트 102-804
양현모
충남 천안시 안서동 87번지
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김원준

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 인터루킨-5 저해효과를 갖는 신규 찰콘계 유도체

(57) 요 약

본 발명은 만성 알레르기성 염증 치료효과를 갖는 IL-5 저해제로서 저분자이면서 비펩타이드 계열 물질인 새로운 찰콘계 유도체 및 그의 제조방법, 인터루킨-5 (IL-5) 저해제로서의 용도에 관한 것이다.

본 발명에 의한 신규 찰콘계 유도체는 저분자의 비펩타이드 계열 물질이기 때문에 종래 알려진 알르레기성 염증 치료제와는 달리 단백질에 대한 비특이적 반응이 없기 때문에 알르레기 억제제로 유용하게 활용될 수 있다.

(72) 발명자

신혜림

대전 동구 용전동 140-31 진성빌라 1-32

김영수

충북 청주시 흥덕구 개신동 삼익아파트 204-504

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 찰콘 유도체.



(일반식 1)

[여기서 R_1 = 벤질, 사이클로헥실메틸, 수소, 메틸, 또는 에틸

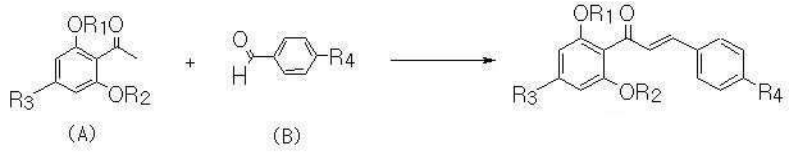
R_2 = 벤질, 사이클로헥실메틸, 수소, 메틸, 또는 에틸

R_3 = 메톡시 또는 H

R_4 = Cl, $-NHCOCH_3$, $-COOCH_3$, CH_2OH, -CHO, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, 또는 -COOH]

청구항 2

하기 도식 1의 경로에 따라 화합물 (A)와 화합물 (B)을 염기 존재하에서 알콜을 용매로 축합 반응하여 제 1 항에 의한 화학식 1의 찰콘 유도체를 제조하는 방법.



(도식 1)

청구항 3

제 1 항에 의한 화학식 1의 찰콘 유도체의 인터루킨-5(IL-5) 저해제로서의 용도.

명 세 서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<1> 본 발명은 신규 찰콘계 유도체 및 그의 제조방법, 인터루킨-5 (IL-5) 저해제로서의 용도에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 만성 알레르기성 염증 치료효과를 갖는 IL-5 저해제로서 저분자이면서 비펩타이드 계열 물질인 신규 찰콘계 유도체 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

<2> 알레르기 질환으로는 기관지 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 두드러기 등이 잘 알려져 있다. 매우 높은 발병율의 알레르기 질환은 적절한 치료법이 없어 대부분이 만성적인 경과를 취하므로 고통, 경제적 손실 등 문제가 커서 미국 NIH에서는 21 세기에 극복해야할 5대 질환의 하나로 지목되고 있다.

<3> 알레르기는 조기반응에 의해 가려움과 같은 증상을 나타내고 후기 반응을 통해 표적장기의 상피세포가 박탈되어 과민성 국소 염증이 일어난다. 기존에 임상에 사용되고 있는 약물은 비만세포의 막 안정화 제제로 개발된 cromoglycate, 항히스타민제, 스테로이드 등을 주로 사용하고 있으며, 천식의 경우 기관지 확장 약물인 adrenergic β_2 agonist(salmetrol 등), anticholinergic 약물(ipratropium 등), xanthine 유도체 (theophylline 등) 등을 사용하고 있으나 증상을 완화시킬 뿐 근본적인 치료를 기대할 수는 없다.

<4> 알레르기는 과민성 질환으로 염증반응이 동반되는데 항원에 반복적으로 노출된 후 일어나는 염증반응은 비만세포(mast cell), 호산구, Th2 세포 등의 염증관련 세포와 혈관내피세포, 섬유아세포, 상피세포와 같은 구조성 세

포간의 복합적인 상호작용에 의해 일어난다.

<5> 항원은 macrophage 등의 항원제시세포에 포획되어 processing을 거친 뒤 APC(Antigen-presenting cells)표면으로 나온다. APC로부터 항원을 제시받은 T-cell은 인터루킨-4(IL-4) 등의 cytokine을 분비해 B cell을 활성화시키고 이에 B cell은 항체로서 Ig E를 생산하게 된다. 이 Ig E가 표면에 Ig E 수용체를 갖는 비만세포에 혼합된다. 항원과 결합하게 되면 비만세포가 활성화되어 histamine, prostaglandin(PG), leukotriene(LT) 등의 화학물질을 방출하여 병적 증상을 일으키게 된다. 이에 급성 알레르기성 염증이 나타나게 된다.

<6> 한편 항원에 노출된 Th2세포는 IL-5, IL-3, GM-CSF 등의 cytokine을 방출한다. 특히 IL-5는 골수 세포가 호산구로 분화되는 것을 증가시키고 호산구 대 혈관 내피세포간의 부착을 증가시켜 호산구가 표적장기로 이동하는 것을 증가시키고, 호산구의 세포사멸을 억제하며 또한 호산구를 활성화시키는 특성으로 인하여 알레르기 반응에 중요한 역할을 한다. 활성화된 호산구에서는 major basic protein(MBP), eosinophil cationic protein(ECP)의 독성 단백질이 방출된다. 이 독성 단백질들은 lipid mediator, cytokines, chemokines을 유도함으로써 과민성 원인에 의해 알레르기 표적장기의 상피세포를 박탈하게 된다. 이에 병적 증상인 기관지 천식등의 만성 알레르기성 염증이 나타나게 된다. 일반 염증은 호중구(neutrophils)가 주도하는 반면 알레르기의 과민성 염증은 호산구(eosinophils)가 주도한다. 따라서 IL-5를 억제함으로서 만성 알레르기성 염증을 치료할 수 있을 것으로 잘알려져 있다.

<7> 호산구와 IL-5의 억제를 목표로 한 약물 개발을 위해 Schering-Plough사에서는 사람 IL-5의 단일 항체를 알레르기 치료제로 개발하기 위한 임상을 실시하고 있고, Roche사에서는 IL-5를 저해하는 isothiazolone 유도체(Devos et. al., Europ. J. Biochem., 1994, 225, 635)를 합성하였으나, 다른 단백질에 대한 비특이적 반응을 일으켜 의약품으로 개발하는데 한계점에 부딪치고 있다.

<8> 따라서 IL-5의 생리활성을 조절할 수 있는 알레르기 치료제로 비펩타이드 계열의 저분자이면서 IL-5에 대한 선택성과 저해활성을 갖는 물질로 경구 투여 가능한 물질의 개발이 필요하다. 이에 본 발명자 등은 저분자이면서 비펩타이드 계열 물질로 IL-5 저해효과가 있는 신규 찰콘계 유도체 및 그 제조방법에 관해서 대한민국 등록특허 제541222호 에 발표한 바 있다. 이에 보다 더 효과가 큰 화합물을 얻기 위하여 연구를 계속한 결과 IL-5 저해제로서 보다 유효한 신규 찰콘계 유도체 및 그 제조방법을 발굴하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<9> 본 발명은 상기와 같은 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로, 비펩타이드 계열의 저분자이면서 IL-5에 대한 선택성과 저해활성을 갖는 신규한 화합물 및 그의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<10> 본 발명의 다른 목적은 상기 화합물을 이용한 IL-5 저해제를 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

<11> 전술한 목적을 달성하기 위한 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규 찰콘계 유도체, 그의 제조 방법 및 IL-5 저해제로서의 용도에 관한 것이다.

<12> 

(화학식 1)

<13> [여기서 R_1 = 벤질, 임으로 치환된 벤질, 사이클로헥실메틸, 임으로 치환된 사이클로헥실메틸, 수소, 메틸, 또는 에틸

<14> R_2 = 벤질, 임으로 치환된 벤질, 사이클로헥실메틸, 임으로 치환된 사이클로헥실메틸, 수소, 메틸, 또는 에틸

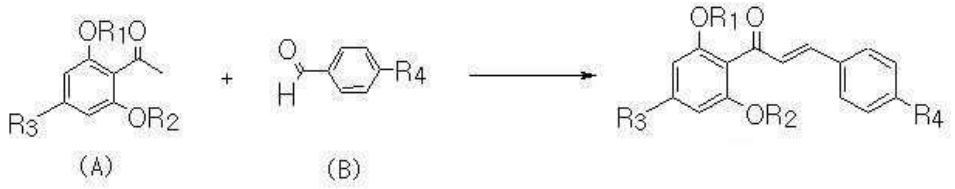
<15> R_3 = 메톡시 또는 H

<16> R_4 = Cl, $-NHCOCH_3$, $-COOCH_3$, CH_2OH, $-CHO$, $-SO_2NH_2$, $-NO_2$, 또는 $-COOH$]

<17> 이하 본 발명을 각 유도체의 제조 방법, IL-5 저해효능의 측정 별로 상세히 설명한다.

<18> (1) 신규 찰콘계 유도체의 제조

<19> 화학식 1의 화합물은 화합물 (A)와 화합물 (B)를 염기 존재 하에서 알콜을 용매로 사용하여 축합 반응하여 제조할 수 있다. 도식 1은 화학식 1의 화합물을 제조하는 반응식이다. 화합물 (A) 및 화합물 (B)에서 R_1, R_2, R_3 및 R_4는 화학식 1에서 정의된 것과 동일하다.



<20>

<21> (도식 1)

<22> 여기서, 알콜 용매는 C1~C5인 저급 알콜류를 나타내며, 염기는 수산화 나트륨이나, 수산화 칼륨을 사용하는 것이 바람직하다.

<23> (2) IL-5의 저해효과의 검토

<24> 전술한 과정을 통하여 수득된 화합물들의 IL-5에 대한 저해효과를 확인하였다.

<25> 쥐의 Y16 세포와 IL-5를 이용하여 mIL-5에 의존한 Y16의 증식을 지표로 시료의 mIL-5의 저해효과를 흡광도를 사용하여 측정하여 50 μM 농도에서의 저해효과(%)와 IC_{50} 값을 표 1에 표기하였다.

<26> 표 1에서 확인할 수 있듯이 신규 찰콘계 화합물은 50 μM 농도에서 모든 화합물이 80%이상의 저해효과를 나타내었으며, 대부분의 화합물은 99% 이상의 높은 저해효과를 보였다. IC_{50} 값이 10 μM 이상인 등록특허 541222호의 찰콘계 화합물에 비해 본 발명의 찰콘계 화합물은 대부분 5 μM이하로 IL-5의 저해효능이 보다 우수한 것을 확인할 수 있었다.

<27> 이상의 결과에서 확인할 수 있듯이 본 발명의 찰콘계 화합물은 IL-저해제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 찰콘계 화합물이 치료용 약제로 이용되기 위해서는 약제학적 분야에서 공지의 방법에 의하여 제조될 수 있으며, 그 자체 또는 약학적으로 허용되는 담체(carrier), 부형제(forming agent), 희석제 등과 혼합하여 분말, 과립, 정제, 캡슐제 또는 주사제 등의 제형으로 제조되어 사용될 수 있다. 또한, 이들을 경구 또는 비경구로 투여용 제제와 같은 단위투여형 또는 수회투여형 제제로 제형화하여 IL-5 저해효과를 갖는 치료제로 사용할 수 있다.

<28> 이하 실시예를 참고로하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 하기 실시예는 본 발명의 제조방법을 명확히 설명하기 위한 예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되거나 변경되는 것은 아니다. 또한 합리적인 범위내에서 하기 실시예의 각종 조건을 변경하여 적용하는 것은 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식인에게는 용이할 것이며, 이러한 변형 역시 본 발명의 기술적 사상 범위에 포함될 것이다.

<29> **실시예**

<30> **1) 찰콘계 유도체의 제조**

<31> **실시예 1 : (E)-1-(2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시페닐)-3-페닐프로페논(표 1의 1)의 제조**

<32> 2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시아세토페논0.116 g(0.47 mmol)을 90% 에틸알코올에 8.7%가 되도록 수산화나트륨을 녹인 용매 10 ㎖에 용해하였다. 여기에 벤즈알데하이드 0.050 g(0.47 mmol)을 넣고 40-50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물의 용매를 감압 농축하여 제거한 후 증류수 30㎖를 넣고 2N 염산 수용액 10 ㎖로 산성화 시킨 후 디클로로메탄에 용해하였다. 디클로로메탄층을 분리하여 무수 황산 나트륨으로 건조시키고 감압하에서 농축시켜 조생성물을 수득하였다. 이 조생성물을 컬럼크로마토그래피로 분리하여 정제하여 화합물 1 (표 1) 0.091 g을 수득하였다.

<33> 수득률 58 %; 주황색 고체; mp = 94~96 ℃; Rf = 0.29 (hexanes : ethyl acetate = 10 : 1), IR (KBr) 3400, 3100, 2950, 1640 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.01~1.89 (m, 11H), 3.84 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6,59 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.39~7.41 (m, 3H), 7.59~7.61 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 13.07 (s, 1H).

<34> **실시예 2 : 메틸 (E)-4-[3-(2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시페닐)-3-옥소프로펜-1-일]벤조에이트(표의 2)의 제조**

<35> (E)-4-[3-(2-cyclohexylmethoxy-6-hydroxyphenyl)-3-oxoprop-1-enyl]benzoic acid 0.5g (1.3mmol)을 MeOH (250 ml)에 60℃로 가열하면서 녹인 후, Sulfuric acid(2ml)을 천천히 적가하면서 1시간 동안 교반하였다. MeOH을 감압증류하여 제거한 후, dichloromethane (50ml)로 희석한 후, 물로 여러 번 세척하였다. 유기 층을 분리하여 무수 sodium sulfate로 탈수하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축한 후 남은 잔사를 flash column chromatography로 분리 정제하여 화합물 2 (표 1) 0.2 g 을 얻었다.

<36> 수득률 40 %; 진한 노란색 고체; mp = 118~119 ℃; Rf = 0.22 (hexanes : ethylacetate = 8 : 1), IR (KBr) 3450, 3100, 2950, 1720, 1610 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.04~1.88 (m, 11H), 3.86 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 3.95 (s, 3H), 6.40 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 8.07 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 13.07 (s, 1H).

<37> **실시예 3 : (E)-3-(4-클로로페닐)-1-(2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시페닐)프로페논(표 1의 3)의 제조**

<38> 실시예 1과 동일한 조건에서 2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시아세토페논(1 g, 4 mmol)과 4-클로로벤즈알데하이드(1.14g, 8 mmol)를 축합반응하여 화합물3 (표 1) 0.8 g을 제조하였다.

<39> 수득률 53.7 %; mp = 120~122 ℃; 진한 주황색 고체; Rf = 0.29 (hexanes : ethyl acetate = 10 : 1); IR (KBr) 3400, 3100, 2950, 1640 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.01~1.88 (m, 11H), 3.85 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.33 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.09 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 13.05 (s, 1H).

<40> **실시예 4 : N-(E)-4-[3-(2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시페닐)-3-옥소프로펜-1-일]페닐아세트아마이드(표1의 4) 의 제조**

<41> 실시예 1과 동일한 조건에서 2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시아세토페논(3 g, 4 mmol)과 4-아세트아미도벤즈알데하이드(2 g, 12 mmol)를 축합반응하여 화합물 4 (표 1) 3.0 g을 제조하였다.

<42> 수득률 64%; 노란색 고체; mp=203~205 ℃; Rf = 0.21 (hexanes : ethyl acetate = 6 : 1); IR (KBr) 3300, 3100, 2950, 1680 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.05~1.89 (m, 11H), 2.21 (s, 3H), 3.85 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.75 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.88 (d, 1H, 15.6 Hz), 13.07 (s, 1H).

<43> **실시예 5 : (E)-1-(2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시페닐)-3-(4-에틸페닐)프로페논(표 1의 5)의 제조**

<44> 실시예 1과 동일한 조건에서 4-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시아세토페논(2g, 8.1 mmol)과 4-에틸벤즈알데하이드(0.87g, 8.2 mmol)를 축합반응하여 화합물 5 (표 1) 2 g을 제조하였다.

<45> 수득률 69 %; 주황색 고체; mp = 81~83 ℃; Rf = 0.29 (hexanes : ethyl acetate = 10 : 1); IR (KBr) 3100, 2950, 1640 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.03~1.27 (m, 8H), 1.66 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.88 (m, 3H), 2.68 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 3.85 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.22 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.31 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 13.07 (s, 1H).

<46> **실시예 6 : (E)-1-(2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시페닐)-3-[4-(하이드록시메틸)페닐]프로페논(표의 6)의 제조**

<47> 실시예 1과 동일한 조건에서 4-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시아세토페논(0.2 g, 0.81 mmol)과 4-하이드록시메틸벤즈알데하이드(0.136 g, 2.42 mmol)를 축합반응하여 화합물 6 (표 1) 0.2 g을 제조하였다.

<48> 수득률 66 %; 주황색 고체; mp = 93 ℃; Rf = 0.45 (hexanes : ethyl acetate = 2 : 1), IR (KBr) 3300, 3100, 2930, 2850, 1640 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.08~1.89 (m, 11H), 3.87 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 4.75 (s, 2H), 6.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.59 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.33 (t, 1H, J=8.4 Hz), 7.40 (d, 2H, J = 8.0

Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 13.20 (s, 1H).

<49> **실시예 7 : (E)-4-[3-(2-사이클로헥실메톡시-6-하이드로시페닐)-3-옥소프로펜-1-일]벤즈알데하이드(표의 7)의 제조**

<50> 실시예 1과 동일한 조건에서 4-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시아세토페논(0.126 g, 0.5 mmol)과 테레프탈알데하이드(0.068 g, 0.5 mmol)를 축합반응하여 화합물 7 (표 1) 0.11 g을 제조하였다.

<51> 수득률 60 %; 적색 고체; mp = 116~118 ℃; Rf = 0.19 (hexanes : ethyl acetate = 8 : 1), IR (KBr) 3450, 3100, 2950, 1700, 1640 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.00~1.87 (m, 11H), 3.86 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 10.04 (s, 1H), 13.05 (s, 1H).

<52> **실시예 8 : (E)-4-[3-(2-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시페닐)-3-옥소프로펜-1-일]벤젠설폰아마이드(표의 8)의 제조**

<53> 실시예 1과 동일한 조건에서 4-사이클로헥실메톡시-6-하이드록시아세토페논(0.10 g, 0.4 mmol)과 4-펌일벤젠설폰아마이드(0.075 g, 0.41 mmol)를 축합반응하여 화합물 8 (표 1) 0.092 g을 제조하였다.

<54> 수득률 56 %; 진한 노란색 고체; mp = 130 ℃; Rf = 0.33 (hexanes : ethyl acetate = 23 : 1); IR (KBr) 3400, 3330, 3100, 2950, 1640 cm^{-1}; NMR (DMSO-d_6) δ 1.03-1.87 (m, 11H), 3.79 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 8.0 Hz) ,6.56 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.26 (t, 1H,J = 8.4 Hz) 7.39 (d, 2H, J = 6.4 Hz), 7.45 (s, 2H), 7.82-7.88 (m, 4H), 10.63(s, 1H).

<55> **실시예 9 : (E)-4-[3-(2-벤질옥시-6-하이드록시페닐1)-3-옥소프로펜-1-일]벤젠설폰아마이드(표 1의 9)의 제조**

<56> 실시예 1과 동일한 조건에서 4-벤질옥시-6-하이드록시아세토페논(0.10g, 0.41 mmol)과 4-펌일벤젠설폰아마이드(0.076 g, 0.41 mmol)를 출발물질로하여 화합물 9 (표 1) 0.087 g을 제조하였다.

<57> 수득률 52 %; 진한 노란색 고체; mp = 182-183 ℃; Rf = 0.33(hexanes : ethyl acetate = 2 : 1); IR (KBr) 3400, 3330, 3100, 1640 cm^{-1}; NMR (DMSO-d_6) δ 5.13(s, 2H), 6.57 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.26 (t, 1H,J = 8.4 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.44-7.72 (m, 7H), 7.78 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 10.65 (s, 1H).

<58> **실시예 10 : N-(E)-4-[3-(2,6-디메톡시페닐)-3-옥소프로펜-1-일]페닐 아세트아마이드(표 1의 10)의 제조**

<59> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디메톡시아세토페논(1g, 5.54 mmol)과 4-아세트아미도벤즈알데하이드(1.08 g, 6.65 mmol)를 축합반응하여 화합물 10 (표 1) 1.20 g을 제조하였다.

<60> 수득률 67 %; 황토색 고체; mp = 221~222 ℃; Rf = 0.15 (hexanes : ethyl acetate = 1 : 2); IR (KBr) 3390, 3050. 2950, 1700, 1650 cm^{-1}; NMR (Acetone-d_6) δ 2.09 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 6.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.85 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.71 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

<61> **실시예 11 : (E)-1-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-에틸페닐)프로페논(표 1의 11)의 제조**

<62> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디메톡시아세토페논(0.5g, 2.77 mmol)과 4-에틸벤즈알데하이드(0.45 g, 3.32 mmol)를 축합반응하여 화합물 11 (표 1) 0.62 g을 제조하였다.

<63> 수득률 75 %; 연한 노란색 고체; mp = 55~57 ℃; Rf = 0.10 (hexanes : ethyl acetate = 10 : 1); IR (KBr) 3050, 2950, 1650 cm^{-1}; NMR (Acetone-d_6) δ 1.20 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.64 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 3.74 (s, 6H), 6.72 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.25 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.26 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 8.0 Hz).

<64> **실시예 12 : (E)-1-(2,6-디메톡시페닐)-3-[4-(하이드록시메틸)페닐]프로페논(표 1의 12)의 제조**

<65> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디메톡시아세토페논(0.26 g, 1.44 mmol)과 4-하이드로시메틸벤즈알데하이드

(0.2 g, 1.41 mmol)를 축합반응하여 화합물 12 (표 1) 0.30 g을 제조하였다.

<66> 수득률 70 %; 노란색 액체; Rf = 0.14 (hexanes : ethyl acetate = 1 : 1); IR (film) 3450(OH), 3150(Alkene), 2950(Alkane), 1630(C=O), 1600(Ar), 1240(C-O), NMR(CDCl3) =2.57(s, 1H), 3.76(s, 6H), 4.68(s, 2H), 6.60(d, 2H, J=8.0Hz), 6.91(d, 1H, J=16.4Hz), 7.29(d, 2H, J=8.0Hz), 7.33(t, 1H, J=8.0Hz), 7.34(d, 2H, J=8.0Hz), 7.47(d, 2H, J=8.0Hz).

<67> **실시예 13 : (E)-4-[3-(2,6-디메톡시페닐)-3-옥소프로펜-1-일]벤젠설폰아마이드(표 1의 13)의 제조**

<68> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디메톡시아세토페논(0.1 g, 0.56 mmol)과 4-펌일벤젠설폰아마이드(0.095 g, 1.70 mmol)를 축합반응하여 화합물 13 (표 1) 0.12 g을 제조하였다.

<69> 수득률 62 %; 노란색 고체; mp = 180-181 ℃; Rf = 0.33(hexanes : ethyl acetate = 3 : 1); IR (KBr) 3420, 3200, 2950, 1650 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 3.78 (s, 6H), 6.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

<70> **실시예 14 : (E)-1-(2,6-디메톡시페닐)-3-(4-나이트로페닐)프로페논(표 1의 14)의 제조**

<71> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디메톡시아세토페논(3 g, 17 mmol)과 4-나이트로벤즈알데하이드(2.5 g, 17 mmol)를 축합반응하여 화합물 14 (표 1) 4.03 g을 제조하였다.

<72> 수득률 77 %; 노란색 고체; mp = 164~166 ℃; Rf = 0.18 (hexanes : ethyl acetate = 3 : 1); IR (KBr) 3100, 2950, 1690 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 6H), 6.63 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.22 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

<73> **실시예 15 : (E)-3-(4-클로로페닐)-1-(2,6-디에톡시페닐)프로페논(표 1의 15)의 제조**

<74> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디에톡시아세토페논(0.1 g, 0.56 mmol)과 4-클로로벤즈알데하이드(0.072 g, 0.56 mmol)를 축합반응하여 화합물 15 (표 1) 0.089 g을 제조하였다.

<75> 수득률 48 %; 연한 노란색 고체; mp = 92 ℃; Rf = 0.35 (hexanes : ethyl acetate = 6 : 1), IR (KBr) 3100, 2950, 1690 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (t, 6H, J = 8.4 Hz), 4.04 (q, 4H, J = 8.4 Hz), 6.57 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.45 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

<76> **실시예 16 : N-(E)-4-[3-(2,6-디에톡시페닐)-3-옥소프로펜-1-일]페닐 아세트아마이드(표 1의 16)의 제조**

<77> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디에톡시아세토페논(0.5 g, 2.57 mmol)과 4-아세트아미도벤즈알데하이드(0.42 g, 8.02 mmol)를 축합반응하여 화합물 16 (표 1) 0.535 g을 제조하였다.

<78> 수득률 59 %; 진한 노란색 고체; mp = 175 ℃; Rf = 0.23 (hexanes : ethyl acetate = 1 : 1); IR (KBr) 3390, 3050. 2950, 1700 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (t, 6H, J=8.4 Hz), 2.19 (s, 3H), 4.04 (q, 4H, J = 8.4 Hz), 6.57 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.27 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.54 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

<79> **실시예 17 : (E)-4-[3-(2,6-디에톡시페닐)-3-옥소프로펜-1-일)벤젠설폰아마이드(표 1의 17)의 제조**

<80> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디에톡시아세토페논(0.1 g, 0.56 mmol)과 4-펌일벤젠설폰아마이드(0.095 g, 1.70 mmol)를 축합반응하여 화합물 17 (표 1) 0.13 g을 제조하였다.

<81> 수득률 62 %; 노란색 고체; mp = 62 ℃; Rf = 0.33 (hexanes : ethyl acetate = 3 : 1); IR (KBr) 3420, 3200, 2950, 1650 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (t, 6H, J = 8.4 Hz), 4.04 (q, 4H, J = 8.4 Hz), 4.91 (s, 2H), 6.59 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

<82> **실시예 18 : (E)-1-(2,6-디에톡시페닐)-3-(4-나이트로페닐)프로페논(표 1의 18)의 제조**

<83> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디에톡시아세토페논(0.1 g, 0.56 mmol)과 4-나이트로벤즈알데하이드(0.095 g, 0.56 mmol)를 축합반응하여 화합물 18 (표 1) 0.126 g을 제조하였다.

<84> 수득률 66 %; 노란색 고체; mp = 108 ℃; Rf = 0.44 (hexanes : ethyl acetate = 6 : 1); IR (KBr) 3100, 2950, 1690 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (t, 6H, J = 8.4 Hz), 4.04 (q, 4H, J = 8.4 Hz), 6.59 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.23 (d, 2H,J = 8.8 Hz).

<85> **실시예 19 : (E)-1-(2,6-디에톡시페닐)-3-페닐프로페논(표 1의 19)의 제조**

<86> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디에톡시아세토페논(0.1 g, 0.56 mmol)과 벤즈알데하이드(0.080 g, 1.43 mmol)를 축합반응하여 화합물 19 (표 1) 0.129 g을 제조하였다.

<87> 수득률 78 %; 연한 노란색 고체; mp = 71-72 ℃; Rf = 0.32 (hexanes : ethyl acetate = 7 : 1); IR (KBr) 3100, 2970, 1650 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 1.33 (t, 6H, J = 8.4 Hz), 4.04(q, 4H, J = 8.4 Hz), 6.56 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.37 (m, 3H), 7.52 (m, 2H).

<88> **실시예 20 : (E)-4-[3-(2,4,6-트리메톡시페닐)-3-옥소프로펜-1-일]벤젠설폰아마이드(표 1의 20)의 제조**

<89> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,4,6-트리메톡시아세토페논(0.1 g, 0.48 mmol)과 4-폼일벤젠설폰아마이드(0.088 g, 0.48 mmol)를 축합반응하여 화합물 20 (표 1) 0.144 g을 제조하였다.

<90> 수득률 80 %; 연한 노란색 고체; mp = 65 ℃; Rf = 0.18 (hexanes : ethyl acetate = 2 : 1); IR (KBr) 3420, 3100, 2950, 1650 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 3.78 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.16 (s, 2H), 7.01 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz).

<91> **실시예 21 : (E)-1-(2,4,6-트리메톡시페닐)-3-(4-나이트로페닐)프로페논(표 1의 21)의 제조**

<92> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,4,6-트리메톡시아세토페논(0.1 g, 0.48 mmol)과 4-나이트로벤즈알데하이드(0.072 g, 0.48 mmol)를 축합반응하여 화합물 21 (표 1) 0.131 g을 제조하였다.

<93> 수득률 80 %; 연한 노란색 고체; mp = 163-164 ℃; Rf = 0.35 (hexanes : ethyl acetate = 4 : 1); IR (KBr) 3100, 2950, 1690 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 3.78 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.17 (s 2H), 7.07 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.67 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.23 (d, 2H, J = 8.8 Hz).

<94> **실시예 22 : (E)-1-(2,6-디클로로페닐)-3-(4-나이트로페닐)프로페논(표 1의 22)의 제조**

<95> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디클로로아세토페논(0.2 g, 1.05 mmol)과 4-나이트로벤즈알데하이드(0.19 g, 1.2 mmol)를 축합반응하여 화합물 22 (표 1) 0.131 g을 제조하였다.

<96> 수득률 38 %; 연한 노란색 고체; mp = 145~146 ℃; Rf = 0.18 (hexanes : ethyl acetate = 8 : 1); IR (KBr) 3100, 2950, 1690 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 7.04(d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.35~7.41 (m, 3H), 7.70 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.26 (d, 2H, J = 8.0 Hz).

<97> **실시예 23; (E)-4-[3-(2,6-디클로로페닐)-3-옥소프로펜-1-일]벤젠설폰아마이드(표 1의 23)의 제조**

<98> 실시예 1과 동일한 조건에서 2,6-디클로로아세토페논(0.1 g, 0.56 mmol)과 4-폼일벤젠설폰아마이드(0.103 g, 0.56 mmol)를 축합반응하여 화합물 23 (표 1) 0.078 g을 제조하였다.

<99> 수득률 42 %; 연한 노란색 고체; mp = 141-142 ℃; Rf = 0.33 (hexanes : ethyl acetate = 3 : 1); IR (KBr) 3420, 3100, 2950, 1650 cm^{-1}; NMR ($CDCl_3$) δ 7.22 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.86 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.0 Hz).

<100> **2) IL-5 저해효과의 측정**

<101> **(1) 시료용해 및 희석**

<102> 실시예 1~23에서 제조한 찰콘계 화합물의 시료는 100% DMSO에 100mg/㎖의 농도 되도록 각각 용해하여 사용하였다.

<103>

<104> **(2) 세포주 Y16의 계대배양**

<105> 실험에 사용된 Y16 cell은 배지에 부유하여 증식하는 floating cell로 RPMI-8% FBS배지로 1×10^5 cells/㎖ 이 되도록 희석한 후 petri dish에 1 ㎖씩 분주하고 9 ㎖의 RPMI-8% FBS 배지와 최종농도 5 U/㎖의 mIL-5를 첨가한 후 5% CO_2, 37 ℃에서 48 시간 배양하였다. 세포를 1500 rpm, 4℃에서 원심분리하여 침전시키고 배지 1 ㎖에 현탁하여 trypan blue로 염색한 후 세포수를 계수하여 산정하였다.

<106> **(3) mIL-5에 의존한 Y16 cell 의 증식도 측정**

<107> Y16 세포 1×10^5 cells/㎖을 96 well microplate의 well 당 100 ㎕씩 분주하고 mIL-5를 100 unit에서 0.003 unit 까지 1/3씩 계열 희석하여 well당 100 ㎕씩 가한 후 5% CO_2, 37 ℃에서 48 시간 배양하였다. 48시간 후 위의 plate에 WST-1용액을 well당 20 ㎕씩 가하고 5% CO_2, 37℃에서 3-4시간 방치 후 microplate reader로 파장 690 nm를 대조로 하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

<108> **(4) 시료에 의한 mIL-5 bioassay 억제도 측정**

<109> mIL-5에 의존한 Y16의 증식을 지표로 하여 시료의 mIL-5의 억제효과를 평가하였다.

<110> Y16세포 1×10^5 cells/㎖을 well당 100 ㎕씩 분주하고, mIL-5 50 ㎕, 시료 50 ㎕ 씩 가하였다. 이때 mIL-5와 시료용액은 RPMI-8% FBS배지로 희석해서 사용하였으며 대조군은 시료대신 배지를, Control은 IL-5와 시료대신 배지를 가하였다. 이렇게 하여 위의 3)과 같은 조건에서 배양 후 흡광도를 측정하였다.

<111> 50 μM 농도에서 시료에 의한 IL-5의 저해효과(%)를 하기 수식에 의해 산출하여 IC_{50} 값과 함께 표 1에 나타내었다.

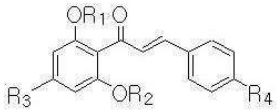
$$\%\ \text{저해효과} = \left(1 - \frac{\text{시료군 450} - \text{대조군 450}}{\text{Control 450} - \text{대조군 450}}\right) \times 100$$

시료군 450 : 시료군의 450 nm에서의 흡광도

대조군 450 : 대조군의 450 nm에서의 흡광도

<112> Control 450 : Control의 450 nm에서의 흡광도

표 1



화합물 번호	R				분자식 / 분자량	저해효과	
	R_1	R_2	R_3	R_4		%(50 uM)	IC_{50} (uM)
1	cyclohexyl methyl	H	H	H	$C_{22}H_{24}O_3$/336.42	99.6±0.0	14.3
2	cyclohexyl methyl	H	H	$COOCH_3$	$C_{24}H_{26}O_4$/394.46	98.6±0.1	3.9
3	cyclohexyl methyl	H	H	Cl	$C_{22}H_{23}ClO_3$/370.87	98.8±0.0	7.1
4	cyclohexyl methyl	H	H	$NHCOCH_3$	$C_{24}H_{27}NO_4$/393.48	99.2±0.1	6.4
5	cyclohexyl methyl	H	H	CH_2CH_3	$C_{24}H_{28}O_3$/364.48	82.3±0.6	27.9
6	cyclohexyl methyl	H	H	CH_2OH	$C_{23}H_{26}O_4$/366.45	100.0±0.4	5.6
7	cyclohexyl methyl	H	H	CHO	$C_{23}H_{24}O_4$/364.43	99.8±0.1	4.5
8	cyclohexyl methyl	H	H	SO_2NH_2	$C_{22}H_{25}NO_5S$/415.50	99.6±0.0	1.8
9	benzyl	H	H	SO_2NH_2	$C_{22}H_{19}NO_5S$/409.46	98.0±0.3	7.0
10	CH_3	CH_3	H	$NHCOCH_3$	$C_{19}H_{19}NO_4$/325.36	94.0±2.9	16.0
11	CH_3	CH_3	H	CH_2CH_3	$C_{19}H_{20}O_3$/364.48	96.0±1.2	11.1
12	CH_3	CH_3	H	CH_2OH	$C_{18}H_{18}O_4$/298.33	95.8±1.5	10.8
13	CH_3	CH_3	H	SO_2NH_2	$C_{17}H_{17}NO_5S$/347.39	99.8±0.2	2.2
14	CH_3	CH_3	H	NO_2	$C_{17}H_{15}NO_5$/313.30	100.0±0.5	0.9
15	CH_2CH_3	CH_2CH_3	H	Cl	$C_{19}H_{19}ClO_3$/332.81	99.8±1.2	4.3
16	CH_2CH_3	CH_2CH_3	H	$NHCOCH_3$	$C_{21}H_{23}NO_4$/353.41	95.0±2.2	13.2
17	CH_2CH_3	CH_2CH_3	H	SO_2NH_2	$C_{19}H_{21}NO_5S$/375.44	99.8±0.5	1.5
18	CH_2CH_3	CH_2CH_3	H	NO_2	$C_{19}H_{19}NO_5$/341.36	100.0±1.5	1.8
19	CH_2CH_3	CH_2CH_3	H	H	$C_{19}H_{20}O_3$/296.36	95.4±1.1	12.3
20	CH_3	CH_3	CH_3	SO_2NH_2	$C_{19}H_{19}NO_6S$/375.4	100.0±1.2	2.5
21	CH_3	CH_3	CH_3	NO_2	$C_{18}H_{18}NO_6$/343.33	100.0±1.3	1.9
22	Cl	Cl	H	NO_2	$C_{15}H_9Cl_2NO_3$/332.14	98.0±10.5	4.4
23	Cl	Cl	H	SO_2NH_2	$C_{15}H_{11}Cl_2O_3S$/332.81	93.2±25	24.1

<113>

<114>

발명의 효과

<115> 이상과 같이 본 발명에 의한 화학식 1로 표시되는 신규 찰콘계 유도체는 천식 반응의 주된 염증세포인 호산구의 기도 내 유입을 억제하며 기도과민성을 향상시켜 천식 증상을 완화하는 천식 증상 조절제 및 염증 반응 억제제로서의 효과가 있다.

<116> 또한 본 발명에 의한 신규 찰콘계 유도체는 저분자의 비펩타이드 계열 물질이기 때문에 종래 알려진 알르레기성 염증 치료제와는 달리 단백질에 대한 비특이적 반응이 없기 때문에 알르레기 억제제로 유용하게 활용될 수 있다.