



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년04월22일
(11) 등록번호 10-0819576
(24) 등록일자 2008년03월28일

(51) Int. Cl.

C07D 311/86 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7002798

(22) 출원일자 2002년02월28일

심사청구일자 2005년08월25일

번역문제출일자 2002년02월28일

(65) 공개번호 10-2002-0031598

(43) 공개일자 2002년05월02일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2000/008366

국제출원일자 2000년08월28일

(87) 국제공개번호 WO 2001/17988

국제공개일자 2001년03월15일

(30) 우선권주장

9920910.8 1999년09월03일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

EP0419132

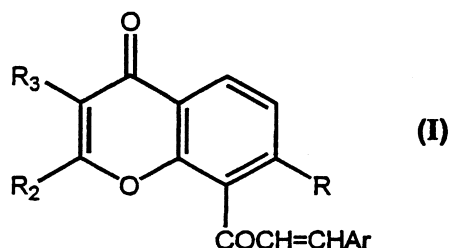
전체 청구항 수 : 총 25 항

심사관 : 김범수

(54) 신규 착색 화합물

(57) 요약

일반식 (I)의 구조를 가진 신규 착색 유도체들이 공개되어있다. 그 화합물들은 항 증식작용이 있고, 특히 자궁, 난소 또는 유방에 있는 신생물(neoplasms)의 치료 또는 예방을 위한 의약품의 제조에 유용하다. 본 발명의 화합물들은 또한 폐경기 증후군 및 골다공증의 치료 또는 예방을 위한 의약품의 제조에 유용하다.



(81) 지정국

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

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

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

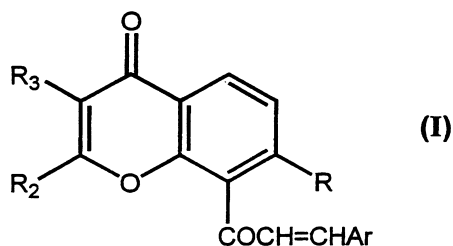
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스

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

특허청구의 범위

청구항 1

일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.



상기 식에서,

Ar은 치환되어 있거나 치환되지 않은, 방향족 탄소고리 또는 방향족 헤테로고리 기를 나타내는데, 페닐, 티에닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-후틸 및 인돌릴 중에서 선택되며, Ar 기에 있는 치환기는 하기와 같이 구성되어 있는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고:

(a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) C₁₋₄ 알킬, (h) SCH₃, (i) NHCOCH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), 여기서 R⁶ 및 R⁸은 같거나 서로 다르고, 각각은 H 또는 C₁₋₄ 알킬을 나타내며, (k) OR¹⁰, 여기서 R¹⁰은 포화 또는 불포화 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 기를 나타내고,

및 (l) -OCOR¹¹, 여기서 R¹¹은 포화 또는 불포화 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 기 또는 페닐기, 및 (m) CN기를 나타내고;

R은 OR¹⁰을 나타내고, 여기서 R¹⁰은 상기에서 정의된 바와 같으며;

(A) R² 및 R³는 각각 하기로부터 독립적으로 선택되며:

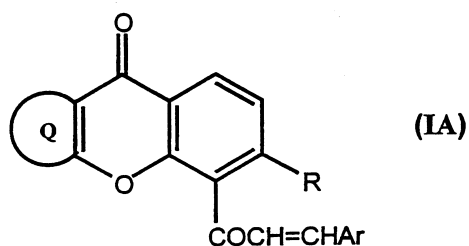
(i) 페닐, (ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 알킬, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ 및 (xii) OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기에서 정의된 바와 같으며;

또는

(B) R² 및 R³는 그들이 결합되어있는 탄소원자와 함께 페닐 환을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 일반식 (I)의 화합물로서 구조식 (IA)를 가지는 화합물:



상기 식에서, 치환기 R 및 Ar은 특허청구범위 1항에서 정의한 바와 같으며, 상기 Q환은 페닐 환이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 일반식 (I)의 화합물로서 R 및 Ar이 특허청구범위 1항에서 정의된 바와 같고, R^2 및 R^3 는 각각 하기로부터 독립적으로 선택된 화합물:

(i) 페닐, (ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO_2 , (vii) C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, (viii) NHCOCH_3 , (ix) $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, (x) SR^{10} , (xi) OR^{10} 및 (xii) OCOR^{11} , 여기서 R^6 , R^8 , R^{10} 및 R^{11} 은 특허청구범위 1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 4

제3항에 있어서, R^2 는 페닐인 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서, R^3 는 하기와 같이 구성되어 있는 그룹으로부터 선택된 화합물:

Cl, Br, F, OH, NO_2 , C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알킬 기이다.

청구항 6

삭제

청구항 7

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , C_{1-4} 알킬, SCH_3 , NHCOCH_3 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^8)$, OR^{10} 및 OCOR^{11} (여기서 R^6 , R^8 , R^{10} 및 R^{11} 은 특허청구범위 1항에서 정의된 바와 같다.)로부터 선택된 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R^3 가 C_{1-4} 알킬 기인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, R^3 가 메틸인 화합물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 및 R^{11} 이 포화 또는 불포화 C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 탄화수소기를 나타내는 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, R^{10} 및 R^{11} 이 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필로부터 선택된 화합물.

청구항 15

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, R 기가 $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2CMe=CH_2$, $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C\equiv CH$ 를 나타내는 화합물.

청구항 16

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, Ar기가 페닐기를 나타내는데, 이 페닐기는 치환되어있지 않거나, 또는 Cl, Br, F, OH, NO_2 , CF_3 , C_{1-4} 알킬, SCH_3 , $NHCOCH_3$, $N(R^6)(R^8)$, CN, OR^{10} 및 $OCOR^{11}$ (여기서 R^6 , R^8 , R^{10} 및 R^{11} 은 특허청구범위 1항에서 정의된 바와 같다.)로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환된 화합물.

청구항 17

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, Ar이 페닐 또는 1, 2, 또는 3개의 메톡시기로 치환된 페닐, 할로젠으로 치환된 페닐, $-SCH_3$ 로 치환된 페닐 또는 시아노로 치환된 페닐을 나타내는 화합물.

청구항 18

청구항 1에 있어서, Ar이 트리메톡시페닐, 3-피리딜(3-pyridyl), 4-피리딜 및 3-인돌릴(3-indolyl)로부터 선택되고; R이 $OCH_2CH=CH_2$, $OCH_2CMe=CH_2$, $OCH_2CH=CH_2$ 및 $OCH_2C\equiv CH$ 로부터 선택된 화합물.

청구항 19

상기 특허청구범위 제1항에 있어서,
Ar은 치환되어있지 않거나, 또는 하기로부터 독립적으로 선택된 하나, 둘 또는 세 치환기로 치환되어있는 페닐:
Cl, Br, F, OMe, NO_2 , CF_3 , C_{1-4} 알킬, CN, NMe_2 , NEt_2 , SCH_3 및 $NHCOCH_3$;

티에닐(thienyl), 2-후릴(2-furyl), 3-피리딜, 4-피리딜 또는 인돌릴을 나타내고,
R은 OCH_2R^1 을 나타내는데, 여기서 R^1 은 $-CH=CH_2$, $-CMe=CH_2$, $-CH=CH_2$ 및 $-C\equiv CH$ 로부터 선택되는 화합물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, Ar 기가 3-피리딜, 4-피리딜, 3-인돌릴, 4-디메틸아미노페닐 및 4-아세트아미도페닐로 구성된 그룹으로부터 선택된 화합물.

청구항 23

청구항 1에 있어서, 하기로부터 선택된 일반식 (I)의 화합물:
1-[3-(3-메틸부트-2-에닐옥시)잔텐-9-온-4-일]-3-페닐-프로펜-1-온,
1-[3-(3-메틸부트-2-에닐옥시)잔텐-9-온-4-일]-3-(3-메톡시-페닐)-프로펜-1-온,
1-[3-(3-메틸부트-2-에닐옥시)잔텐-9-온-4-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-프로펜-1-온,
1-[3-(알릴옥시)잔텐-9-온-4-일]-3-페닐-프로펜-1-온,
1-[3-메틸-7-(3-메틸부트-2-에닐옥시)플라본-8-일]-3-페닐-프로펜-1-온,

1-[3-메틸-7-(3-메틸부트-2-에닐옥시)플라본-8-일]-3-(3-메톡시)페닐-프로펜-1-온,
 1-[3-메틸-7-(3-메틸부트-2-에닐옥시)플라본-8-일]-3-(3,4,5-트리메톡시)페닐-프로펜-1-온,
 1-[3-메틸-7-(알릴옥시)플라본-8-일]-3-페닐-프로펜-1-온,
 1-[3-메틸-7-(알릴옥시)플라본-8-일]-3-(3-메톡시페닐)-프로펜-1-온,
 1-[3-메틸-7-(알릴옥시)플라본-8-일]-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)프로펜-1-온,
 1-[3-메틸-7-(2-메틸알릴옥시)플라본-8-일]-3-페닐프로펜-1-온,
 1-[3-메틸-7-(2-메틸알릴옥시)플라본-8-일]-3-(3-메톡시-페닐)-프로펜-1-온,
 1-[3-메틸-7-(2-메틸알릴옥시)플라본-8-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-프로펜-1-온,
 1-[3-메틸-7-(프로-2-이닐옥시)플라본-8-일]-3-페닐-프로펜-1-온, 및
 1-[3-메틸-7-(프로-2-이닐옥시)플라본-8-일]-3-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-프로펜-1-온.

청구항 24

청구항 1 내지 5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물로 구성된 항종양제 (antiproliferative medicament).

청구항 25

유효성분으로 청구항 1에 정의된 일반식 (I)의 화합물로 구성된 종양(neoplasms)의 치료 또는 예방을 위한 항종양제.

청구항 26

삭제

청구항 27

제25항에 있어서, 종양(neoplasms)이 자궁, 난소 또는 유방에 존재하는 종양인 항종양제.

청구항 28

유효성분으로 청구항 1에 정의된 일반식 (I) 화합물로 구성된, 파클리탁셀- 및 도세탁셀-저항성 암세포의 치료를 위한 약제.

청구항 29

유효성분으로 청구항 1에 정의된 일반식 (I) 화합물로 구성된 종양치료에 있어서 병용요법을 위한 항종양제 (antiproliferative medicine).

청구항 30

청구항 25, 27, 28 및 29 중 어느 한 항에 있어서, 추가로 파클리탁셀 또는 도세탁셀로 구성된 항종양제.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물 하나 또는 그 이상을 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 구성된 종양 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 34

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물 하나 또는 그 이상으로 구성되며, 추가하여 파클리탁셀 또는 도세탁셀로 구성된 종양 치료 또는 예방을 위한 약제 조성물.

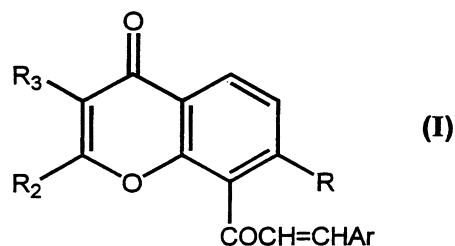
청구항 35

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

- <1> 본 발명은 천연 및 합성 찰콘에 관련된 구조를 가진 신규 화합물, 그 제조방법 및 약제학적 제제에 관한 것이다.
- <2> 1,3-디페닐-2-프로펜-1-온(1,3-diphenyl-2-propene-1-one) 화합물은 일반명 "찰콘(chalcone)"으로 알려져 있다. 많은 천연 플라보노이드(flavonoids)가 찰콘과 유사한 구조를 가지고 있어서 "찰콘류(chalcones)"라는 속명으로 불린다. 또한 이렇게 찰콘으로 분류된 화합물을 포함한 일단의 플라보노이드들은 항암활성(Cancer Research 48, 5754, 1988) 및 일부 암종에 대한 암예방작용(J. Nat. Prod. 53, 23, 1990)을 가지고 있음이 최근에 밝혀졌다.
- <3> 특히, 식물에 존재하는 플라보노이드인 퀘세틴(quercetin)은 인체 백혈병세포의 증식 (Br. J. Haematology, 75, 489, 1990) 및 기타 세포주 (Br. J. Cancer, 62, 94, 942, 1990; Int. J. Cancer, 46, 112, 1990; Gynaecologic Oncology, 45, 13, 1992)에 대한 작용 및 통상적인 세균발육억제제와의 상승작용을 가지고 있음이 알려져 있다.
- <4> 이와 더불어, 우리의 국제특허공고 WO 91/17749호 및 국제특허공고 WO 96/19209호(배일러 의과대학)에 기재된 일종의 천연 및 합성 찰콘들은 여러 종류의 다양한 세포주에 대한 항증식작용이 매우 크다는 점이 밝혀졌다.
- <5> 플라보노이드 및 찰콘의 항증식작용에 대한 작용 메커니즘은 아직 알려져 있지 않지만, 이러한 화합물들이 제2형 에스트로겐 수용체와 연관되어 작용한다고 믿어진다.
- <6> 이러한 폴리페놀 물질들의 생체내(*in vivo*) 작용은 훨씬 더 복잡함이 분명하다. 이 모든 화합물들은 물에 전혀 녹지 않고, 폐놀의 빠른 대사 및 지질과 단백질에 대한 큰 친화력에 기인하는 아주 낮은 생체내이용률(bioavailability)을 보이는 일반적인 특징을 가지고 있다.
- <7> 놀랍게도, 일종의 신규 찰콘 화합물, 찰콘 유도체(derivatives) 및 찰콘 유사체(analogues), 특히 페닐 고리의 1번 위치가 하나 또는 그 이상의 헤테로원자로 치환(substituted)되거나 대체된(replaced) 화합물이 민감성 암 세포 및 가장 최근의 항신생물제제인 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)을 포함하는 통상의 화학요법에 대한 저항성 세포 양쪽 모두에 더 큰 항증식작용이 있음이 새로 밝혀졌다.
- <8> 따라서 본 발명의 일면에 따르면, 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물(solvate)이 제공되어 있다:



<9>

<10> 상기 식에서,

<11> Ar은 치환되어 있거나 치환되지 않은, (바람직하게는 방향족인), 탄소고리 또는 헤테로고리 기를 나타내는데, 상기 탄소고리 또는 헤테로고리 기는 5 내지 10 개의 고리원자를 함유하고, 상기 고리원자는 하나 또는 두 개의 고리를 형성하며, 여기서 그 고리 또는 각각의 고리는 5 또는 6개의 고리원자를 함유하고, 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 선택되며, Ar 기에 있는 치환기는 하기와 같이 구성되어 있는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고(특히, 페닐, 티에닐, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-후릴 및 인돌릴 중에서 선택되며):

<12> (a) Cl, (b) Br, (c) F, (d) OH, (e) NO₂, (f) CF₃, (g) C₁₋₄ 저급알킬 (특히 CH₃), (h) SCH₃, (i) NHC(=O)CH₃, (j) N(R⁶)(R⁸), 여기서 R⁶ 및 R⁸은 같거나 서로 다르고, 각각은 H 또는 저급 C₁₋₄ 알킬을 나타내고, (k) OR¹⁰, 여기서 R¹⁰은 포화 또는 불포화 저급 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 기를 나타내고, 그 탄화수소 기는 치환되어있지 않거나 또는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되어 있으며,

<13> Cl, Br, F, OMe, NO₂ 및 CF₃, 및 (l) -OCOR¹¹, 여기서 R¹¹은 포화 또는 불포화 저급 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 기 또는 페닐기, 및 (m) CN기를 나타내며;

<14> R은 OH, OR¹⁰ 또는 OCOR¹¹을 나타내고, 여기서 R¹⁰ 및 R¹¹은 상기에서 정의된 바와 같으며;

<15> (A) R² 및 R³는 각각 하기로부터 독립적으로 선택되며:

<16> (i) 치환되어 있거나 치환되지 않고, 바람직하게는 방향족으로, 5 내지 10개의 고리원자를 함유하는 탄소고리 또는 헤테로고리 기로서, 상기 고리원자는 하나 또는 두 개의 고리를 형성하며, 여기서 그 고리 또는 각각의 고리는 5 또는 6개의 고리원자를 함유하고, 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 선택되며, 치환기는 하기와 같이 구성되어 있는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며(특히, 페닐이며):

<17> Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, C₁₋₄ 저급알킬 (특히 CH₃), SCH₃, NHC(=O)CH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ 및 OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기에서 정의된 바와 같고,

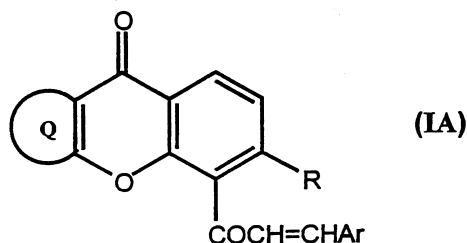
<18> (ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) 포화 또는 불포화 저급 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 기 (특히, 알킬)로서, 그 탄화수소 기는 치환되어있지 않거나 또는 Cl, Br, F, OMe, NO₂ 및 CF₃로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되어 있으며, (viii) NHC(=O)CH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ 및 (xii) OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기에서 정의된 바와 같고;

<19> 또는

<20> (B) R² 및 R³는 그들이 결합되어있는 탄소원자와 함께 5 또는 6개의 고리원자를 함유하는 탄소고리(특히, 페닐) 또는 헤테로고리를 형성하고, 헤테로원자는 N, O 또는 S로부터 선택되며, 상기 탄소고리 또는 헤테로고리는 포화 또는 불포화되어있고, 치환되어있지 않거나 또는 Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, C₁₋₆ 저급알킬, SCH₃, NHC(=O)CH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ 및 OCOR¹¹ (여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기에서 정의된 바와 같다.)로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환되어있는데,

단, R이 OH이고 R² 및 R³가 모두 메틸인 화합물의 경우, Ar 기는 다음과 같은 기를 나타내지 않는다: 페닐, 4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 2-클로로페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 4-(N,N-디메틸아미노)페닐, 2-하이드록시페닐 또는 2-하이드록시-1-나프틸.

<21> R² 및 R³가 그들이 결합되어있는 탄소원자와 함께 고리를 형성하는 상기 기술된 화합물은 일반식 (IA)로 나타낼 수 있다:



<22>

<23> 상기 식에서 치환기 R 및 Ar은 상기 정의된 바와 같으며, R² 및 R³는 같이 Q환으로 나타냈고, 상기 Q환은 5 또는 6각형이며, 바람직하게는 방향족인 탄소고리(특히, 페닐) 또는 헤테로고리 구조이고, 헤테로원자는 N, O 또는 S로부터 선택되며, 상기 고리는 불포화 또는 포화되어있고, 상기 탄소고리 또는 헤테로고리는 치환되어있지 않거나 또는 Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, C₁₋₄ 저급알킬, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ 및 OCOR¹¹ (여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 일반식 (I)에서 정의된 바와 같다.)로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환되어있다.

<24> 일반식 (IA) 구조를 가지는 발명의 화합물은 본 발명의 잔톤(xanthone) 유도체를 나타낸다.

<25> 본 발명은 또한 일반식 (I)의 화합물로서 R 및 Ar이 상기 일반식 (I)에서 정의된 바와 같고 R² 및 R³는 각각 하기로부터 독립적으로 선택된 화합물을 포함한다:

<26> (i) 치환되어 있거나 치환되지 않고, 바람직하게는 방향족으로, 5 내지 10개의 고리원자를 함유하는 탄소고리 또는 헤테로고리 기로서, 상기 고리원자는 하나 또는 두 개의 고리를 형성하며, 여기서 그 고리 또는 각각의 고리는 5 또는 6개의 고리원자를 함유하고, 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 선택되며, 치환기는 하기와 같이 구성되어 있는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

<27> Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, C₁₋₄ 저급알킬 (특히 CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ 및 OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기에서 정의된 바와 같으며,

<28> (ii) Cl, (iii) Br, (iv) F, (v) OH, (vi) NO₂, (vii) 포화 또는 불포화 저급 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 기 (특히, 알킬)로서, 그 탄화수소 기는 치환되어있지 않거나 또는 Cl, Br, F, OMe, NO₂ 및 CF₃로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되어 있고, (viii) NHCOCH₃, (ix) N(R⁶)(R⁸), (x) SR¹⁰, (xi) OR¹⁰ 및 (xii) OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기에서 정의된 바와 같다.

<29> 그러한 화합물은 본 발명에 따른 플라본(flavone) 유도체를 포함한다. 일반식 (I)에 따른 하나의 바람직한 화합물류는 본 발명에 따른 플라본 유도체를 나타내는 화합물인데, 여기서 Ar, R 및 R³는 상기 단락에서 정의된 바와 같고, R²는 하기에 언급한 기를 나타낸다:

<30> 치환되어 있거나 치환되지 않고, 바람직하게는 방향족으로, 5 내지 10개의 고리원자를 함유하는 탄소고리(특히, 페닐) 또는 헤테로고리 기로서, 상기 고리원자는 하나 또는 두 개의 고리를 형성하며, 여기서 그 고리 또는 각각의 고리는 5 또는 6개의 고리원자를 함유하고, 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 선택되며, 치환기는 하기와 같

이 구성되어 있는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다:

<31> Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, C₁₋₄ 저급알킬 (특히 CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ 및 OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 일반식 (I)에서 정의된 바와 같다.

<32> 상기 기술된 화합물로서 바람직하게는, R³는 하기와 같이 구성되어 있는 그룹으로부터 선택된다:

<33> Cl, Br, F, OH, NO₂, 포화 또는 불포화 저급 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 기(특히, 알킬)로서, 그 탄화수소 기는 치환되어있지 않거나 또는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되어 있는 기:

<34> Cl, Br, F, OMe, NO₂ 및 CF₃;

<35> NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ 및 OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 일반식 (I)에서 정의된 바와 같다.

<36> 본 발명에 따른 더 바람직한 화합물 그룹에서, R²는 하기에 언급한 기를 나타내며:

<37> 치환되어 있거나 치환되지 않고, 바람직하게는 방향족으로, 5 내지 10개의 고리원자를 함유하는 탄소고리 또는 헤테로고리 기로서, 상기 고리원자는 하나 또는 두 개의 고리를 형성하며, 여기서 그 고리 또는 각각의 고리는 5 또는 6개의 고리원자를 함유하고, 헤테로원자는 N, O 및 S로부터 선택되며, 치환기는 하기와 같이 구성되어 있는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

<38> Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, C₁₋₄ 저급알킬 (특히 CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ 및 OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 1항에서 정의된 바와 같으며,

<39> R³는 하기와 같이 구성되어 있는 그룹으로부터 선택된다:

<40> Cl, Br, F, OH, NO₂, 포화 또는 불포화 저급 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 탄화수소기로서, 그 탄화수소 기는 치환되어있지 않거나 또는 하기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환되어 있는 기:

<41> Cl, Br, F, OMe, NO₂ 및 CF₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), SR¹⁰, OR¹⁰ 및 OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기에서 정의된 바와 같다.

<42> 본 발명에 따른 다른 하나의 더 바람직한 화합물 그룹은 하기 화합물을 포함하는데, 여기서 R³는 하기로부터 선택된다:

<43> Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, C₁₋₄ 저급알킬, SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ 및 OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 일반식 (I)에서 정의된 바와 같다.

<44> 특히 바람직한 R³ 기는 C₁₋₄ 저급알킬, 특히 메틸이다.

<45> 다른 하나의 더 바람직한 화합물류에서, 바람직한 R²는 치환되어 있거나 치환되어 있지 않고 (바람직하게는 방향족으로) 5 내지 10개의 고리원자를 함유하는 탄소고리 기를 나타내는데, 상기 고리원자는 하나 또는 두 개의 고리를 형성하며, 여기서 그 고리 또는 각각의 고리는 5 또는 6개의 고리원자를 함유하고, 치환기는 하기와 같이 구성되어 있는 그룹으로부터 독립적으로 선택된다:

<46> Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, C₁₋₄ 저급알킬 (특히 CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ 및 OCOR¹¹, 여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 정의된 바와 같다.

- <47> 이중, 바람직한 R^2 는 치환되어 있지 않으면서, 바람직하게는 방향족으로, 5 내지 10개의 고리원자를 함유하는 탄소고리 기를 나타내는데, 상기 고리원자는 하나 또는 두 개의 고리를 형성한다. 특히 바람직한 R^2 기는 페닐이다.
- <48> 일반식 (I)의 화합물에서, Ar은 바람직하게는 페닐을 나타내는데, 이것은 치환되어있지 않거나, 또는 Cl, Br, F, OH, NO₂, CF₃, C₁₋₄ 저급알킬 (특히 CH₃), SCH₃, NHCOCH₃, N(R⁶)(R⁸), OR¹⁰ 및 OCOR¹¹ (여기서 R⁶, R⁸, R¹⁰ 및 R¹¹은 일반식 (I)에서 정의된 바와 같다.)로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환되어있다.
- <49> 특히 바람직한 Ar 기는 페닐 또는 1, 2, 또는 3개의 메톡시 기로 치환된 페닐, 할로젠으로 치환된 페닐, -SCH₃로 치환된 페닐 또는 시아노로 치환된 페닐을 포함한다.
- <50> 일반식 (I)의 Ar, R² 및 R³ 기의 경우, R¹⁰ 및 R¹¹ 기는 바람직하게는 포화 또는 불포화 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 기이다. 특히 바람직한 기는 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필을 포함한다. 더 특히 바람직한 기는 메틸이다.
- <51> 본 발명의 화합물의 R 기는 바람직하게는 OR¹⁰ 기를 나타낸다. 이러한 화합물 그룹 내에서, 바람직한 OR¹⁰ 기는 -OCH₂CH=CMe₂, -OCH₂CMe=CH₂, -OCH₂CH=CH₂ 및 -OCH₂C≡CH를 포함한다.
- <52> 본 발명의 다른 하나의 더 바람직한 화합물 그룹은 일반식 (I)의 화합물로서, 여기서 Ar은 치환되어있지 않거나, 또는 하기로부터 독립적으로 선택된 하나, 둘 또는 세개의 치환기로 치환되어있는 페닐:
- <53> Cl, Br, F, OMe, NO₂, CF₃, C₁₋₄ 저급알킬 (특히 CH₃), CN, NMe₂, NEt₂, SCH₃ 및 NHCOCH₃;
- <54> 티에닐(thienyl), 2-퓨릴(2-furyl), 3-피리딜(3-pyridyl), 4-피리딜 또는 인돌릴(indolyl)을 나타내고,
- <55> R은 OH 또는 OCH₂R¹을 나타내는데, 여기서 R¹은 -CH=CMe₂, -CMe=CH₂, -CH=CH₂ 및 -C≡CH로부터 선택된다.
- <56> 이러한 화합물 그룹 내에서, Ar은 바람직하게는 트리메톡시페닐, 3-피리딜, 4-피리딜 및 3-인돌릴로부터 선택되고, R은 바람직하게는 OCH₂CH=CMe₂, OCH₂CMe=CH₂, OCH₂CH=CH₂ 및 OCH₂C≡CH로부터 선택된다.
- <57> 바람직한 화합물류에서, Ar은 예를 들어 화합물 내에 존재하는 헤테로고리 질소 고리원자로 인한 염기성 질소 기능을 포함하고 있거나, 또는 Ar이 아민과 같은 염기성 질소를 가진 치환기 또는 아세트아미도(acetamido) 기능을 포함하고 있을 수 있다. 따라서, 바람직한 Ar 기는 치환되어 있거나 치환되지 않은 바람직하게는 방향족인 헤테로고리 기로서, 그 헤테로고리 기는 5 내지 10개의 고리원자를 함유하고 그중 최소한 하나는 질소원자이며, 상기 고리원자는 하나 또는 두 개의 고리를 형성하고 그 고리 또는 각각의 고리는 5 또는 6개의 고리원자를 함유하는데, 여기서 고리에 있는 치환기는 일반식 (I)에서 정의된 바와 같다. 더 바람직한 화합물그룹은 Ar 기가 NHCOCH₃ 또는 N(R⁶)(R⁸)로부터 선택된 최소한 하나의 치환기로 치환되어있는데, 여기서 R⁶ 및 R⁸은 같거나 다르고 각각은 H 또는 저급 C₁₋₄ 알킬을 나타낸다.
- <58> 염기성 질소 기능을 포함하고 있는 특히 바람직한 Ar 기는 3-피리딜, 4-피리딜, 3-인돌릴, 4-디메틸아미노페닐 및 4-아세트아미도페닐을 포함한다.
- <59> 염기성 아미노 기능을 포함하고 있는 일반식 (I)의 화합물은 약리학적으로 허용가능한 산, 예를 들어 염산 및

인산에 의해 산부가 염으로 전환될 수 있음이 인정될 것이다. 그러한 염도 또한 본 발명에 포함된다.

<60> 본 발명은 또한 유효성분으로 위에서 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물로 구성된 종양의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제공한다.

본 발명의 화합물은 특히 자궁, 난소 또는 유방에 있는 종양(neoplasms)의 치료 또는 예방을 위한 의약품의 제조에 특히 유용할 것이다.

특히, 그 화합물은 파클리탁셀(paclitaxel) 및 도세탁셀(docetaxel)에 저항성이 있는 암세포의 처치를 위한 의약품의 제조에 유용할 것이다.

<61> 일반식 (I)의 화합물은 이 화합물과 다른 항신생물제제, 특히 파클리탁셀 또는 도세탁셀과의 병용을 포함하는 병용요법에 유리하게 사용될 수 있다. 그러한 병용요법은 일반식 (I)의 화합물 및 항신생물제제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 과정을 포함할 수 있다. 그러한 병용요법은 본 발명의 또 다른 면을 구성한다.

<62> 더하여 본 발명의 화합물은 폐경기 증후군 및 골다공증의 치료 또는 예방을 위한 의약품의 제조에 사용될 수 있다.

이에 더하여 본 발명은 상기에서 정의된 바와 같은 일반식 (I)의 화합물로서 단, R이 OH이고 R² 및 R³가 모두 메틸인 화합물의 경우, Ar 기는 다음과 같은 기: 페닐, 4-클로로페닐, 4-메틸페닐, 2-클로로페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 4-(N,N-디메틸아미노페닐), 2-하이드록시페닐 또는 2-하이드록시-1-나프틸을 나타내지 않는 화합물 하나 또는 그 이상을 약제학적으로 허용가능한 부형제 하나 또는 그 이상과 병용으로 사용하는 것으로 구성되어있는 약제학적 조성물을 포함한다.

<63> 삭제

<64> 하기 예시된 실시예와 그에 첨부된 구조식 그림을 참조하여 본 발명을 더 기술한다.

<65> 실시예

<66> **실시예 1. 찰콘을 얻기 위한 일반적인 조건.**

<67> **방법 A.**

<68> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 아세트페논(0.0075 mol) 및 알데히드(0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 에탄올에서 결정화하거나 또는 먼저 크로마토그래피로 분리한 다음 이어서 에탄올에서 결정화한다.

<69> **방법 B.**

<70> 아세트페논(0.0075 mol), 알데히드(0.0075 mol), 피페리딘(15 ml) 및 초산(75 ml)의 95% 에틸알코올 용액(80 ml)을 5 시간동안 역류(countercurrent) 가열한다. 물을 제거하기 위해 분자 시브(molecular sieve)를 용액에 가하고 전체를 하룻밤 방치한다. 일반적으로 얻어지는 침전물을 모아서 결정화한다. 이러한 조건에서 침전물이 형성되지 않는다면 용매를 감압 증류하고 잔사를 실리카겔 컬럼에서 크로마토그래피에 의해 정제한다.

<71> **실시예 2. 1-[3-(3-메틸-2-부텐일옥시)잔텐-9-온-4-일]-3-페닐프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 176 참조).**

<72> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 3-(3-메틸-2-부텐일옥시)-4-아세틸잔텐-9-온(2.4 g, 0.0075 mol) 및 벤즈알데히드(0.8 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하

룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.1 g을 얻는다.

m.p. 116-118°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (s,

3H); 1.72 (s, 3H); 4.71 (d, 2H, J = 6.5); 5.38-5.40 (m, 1H); 7.05-7.10 (m, 2H); 7.08 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 7.10 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.30-7.48 (m, 6H); 7.50-7.58 (m, 2H); 7.65-7.60 (m, 1H) 8.30-8.33(m, 1H); 8.42 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<73>

<74>

실시예 3.

<75>

1-[3-(3-메틸-2-부텐일옥시)잔텐-9-온-4-일]-3-(3-메톡시페닐)프로펜-1-온(첨부된 구조식 그림 VIB 177 참조).

<76>

50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 3-(3-메틸-2-부텐일옥시)-4-아세틸잔텐-9-온(2.4 g, 0.0075 mol) 및 3-메톡시벤즈알데히드(1.01 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 1.9 g을 얻는다.

m.p. 134-36°C, ¹H-NMR

(CDCl₃) δ: 1.69 (s, 3H); 1.72 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 4.71 (d, 2H, J = 6.5); 5.38-5.40 (m, 1H); 6.95-6.98 (m, 1H); 7.05-7.15 (m, 2H); 7.08 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 7.09 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.23-7.42 (m, 4H); 7.65-7.72 (m, 1H); 8.32-8 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 8.42(d, 1H, J = 8.9 Hz).

<77>

<78>

실시예 4. 1-[3-(3-메틸-2-부텐일옥시)잔텐-9-온-4-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 178 참조).

<79>

50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 3-(3-메틸-2-부텐일옥시)-4-아세틸잔텐-9-온(2.4 g, 0.0075 mol) 및 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드(1.47 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.2 g을 얻는다.

m.p. 153-55°C, ¹H NMR

(CDCl₃) δ: 1.69 (s, 3H); 1.72 (s, 3H); 3.85-3.91 (m, 9H); 4.73 (d, 2H, J = 6.5); 5.38-5.40 (m, 1H); 6.78 (s, 2H); 7.03 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.09 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 7.23-7.42 (m, 2H); 7.27 (d, 1H J=16 Hz); 7.80-7.87; (m, 1H) ; 8.32 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 8.44 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<80>

<81>

실시예 5. 1-[3-(알릴옥시)잔텐-9-온-4-일]-3-페닐프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 175 참조).

<82>

50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 3-알릴옥시-4-아세틸잔텐-9-온(2.2 g, 0.0075 mol) 및 벤즈알데히드(0.8 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2 g을 얻는다.

m.p. 150-152°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.73-4.74 (m, 2H); 5.25-5.42 (m, 2H); 5.92-6.05 (m, 1H); 7.07 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.13 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.36-7.44 (m, 6H); 7.52-7.60(m, 2H); 8.31-8.36 (m, 1H); 8.43 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<83>

실시예 6. 1-[3-메틸-7-(3-메틸-2-부텐일옥시)플라본-8-일]-3-페닐프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 166 참조).

<84>

50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(3-메틸-2-부텐일옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.71 g, 0.0075 mol) 및 벤즈알데히드(0.8 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.3 g을 얻는다.

<85>

m.p. 83-84°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ:1.67 (s,

3H); 1.70 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 4.68 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 5.30-5.38 (m, 1H); 7.00 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.02 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.24 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.30-7.45 (m, 6H); 7.48-7.54 (m, 4H); 8.30 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<86>

실시예 7. 1-[3-메틸-7-(3-메틸-2-부텐일옥시)플라본-8-일]-3-(3-메톡시페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 170 참조).

<87>

50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(3-메틸-2-부텐일옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.71 g, 0.0075 mol) 및 3-메톡시벤즈알데히드(1.01 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.2 g을 얻는다.

<88>

m.p. 134-36°C, ¹H-NMR

(CDCl₃) δ:1.67 (s, 3H); 1.70 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 3.82 (s, 3H) 4.68 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 5.30-5.38 (m, 1H); 6.93 (d, 1H, J = 16 Hz); 6.96-7.18 (m, 3H); 7.09 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.20 (d, 1H, J = 16 Hz) 7.23-7.30 (m, 1H); 7.35-7.45 (m, 3H); 8.30 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<89>

실시예 8. 1-[3-메틸-7-(3-메틸-2-부텐일옥시)플라본-8-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 173 참조).

<90>

50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(3-메틸-2-부텐일옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.71 g, 0.0075 mol) 및 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드(1.47 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2 g을 얻는다.

<91>

m.p. 153-55°C, ¹H-NMR (CDCl₃)

δ:1.70 (s, 3H); 1.72 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 3.86-3.91 (m, 9H); 4.70 (d, 2H, J = 6.4 Hz); 5.34-5.42 (m, 1H); 6.73 (s, 2H); 6.93 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.09 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.22 (d, 1H, J = 16 Hz); 6.96-7.18 (m, 3H); 7.52-7.58 (m, 2H); 8.32 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<92>

- <93> 실시예 9. 1-[3-메틸-7-(알릴옥시)플라본-8-일]-3-페닐프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 164 참조).
- <94> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-알릴옥시-8-아세틸-3-메틸플라본(2.5 g, 0.0075 mol) 및 벤즈알데히드(0.8 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.3 g을 얻는다.
- m.p. 145-47°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.77 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 4.73 (d, 2H, J = 5.1 Hz); 5.25-5.45 (m, 2H); 5.91-6.02 (m, 1H); 7.05 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.11 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.38-7.48 (m, 7H); 7.53-7.59 (m, 4H); 8.34 (d, 1H, J = 8.9 Hz).
- <95>
- <96> 실시예 10. 1-[3-메틸-7-(알릴옥시)플라본-8-일]-3-(3-메톡시페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 168 참조).
- <97> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-알릴옥시-8-아세틸-3-메틸플라본(2.5 g, 0.0075 mol) 및 3-메톡시벤즈알데히드(1.01 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.4 g을 얻는다.
- m.p. 90-92°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 4.74 (d, 2H, J = 5.1 Hz); 5.1-5.3 (m, 2H); 5.91-6.02 (m, 1H); 6.96-7.18 (m, 4H); 7.31 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.32-7.35 (m, 1H); 7.36-7.43 (m, 3H); 7.55-7.59 (m, 2H); 8.34 (d, 1H, J = 8.9 Hz).
- <98>
- <99> 실시예 11. 1-[3-메틸-7-(알릴옥시)플라본-8-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 171 참조).
- <100> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-알릴옥시-8-아세틸-3-메틸플라본(2.5 g, 0.0075 mol) 및 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드(1.47 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.4 g을 얻는다.
- m.p. 121-23°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20 (s, 3H); 3.87 (m, 9H); 4.73 (d, 2H, J = 5.1 Hz); 5.25-5.45 (m, 2H); 5.91-6.02 (m, 1H); 6.75 (s, 2H); 6.96 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.10 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.30 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.42-7.46 (m, 3H); 7.55-7.59 (m, 2H); 8.34 (d, 1H, J = 8.9 Hz).
- <101>
- <102> 실시예 12. 1-[3-메틸-7-(2-메틸알릴옥시)플라본-8-일]-3-페닐프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 165 참조).
- <103> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(2-메틸알릴옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.61 g, 0.0075 mol) 및 벤즈알데히드(0.8 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.8 g을 얻는다.

m.p. 145-47°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 4.62 (s, 2H); 4.98 (d, 2H, J = 18 Hz); 7.06 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.09 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.35-7.45 (m, 7H); 7.50-7.55 (m, 4H); 8.32 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<104>

실시예 13.

1-[3-메틸-7-(2-메틸알릴옥시)플라본-8-일]-3-(3-메톡시페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 169 참조).

<106>

50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(2-메틸알릴옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.61 g, 0.0075 mol) 및 3-메톡시벤즈알데히드(1.01 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.4 g을 얻는다.

<107>

m.p. 131-34°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.62 (s, 2H); 5.05 (d, 2H, J = 18 Hz); 6.95-7.10 (m, 3H); 7.09 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.10 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.31 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.40-7.45 (m, 3H); 7.55-7.58 (m, 2H); 7.31 (s, 2H); 8.32 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<108>

실시예 14. 1-[3-메틸-7-(2-메틸알릴옥시)플라본-8-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 172 참조).

<109>

50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(2-메틸알릴옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.61 g, 0.0075 mol) 및 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드(1.47 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.4 g을 얻는다.

<110>

m.p. 82-84°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.76 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 3.82 (s, 3H); 4.62 (s, 2H); 5.05 (d, 2H, J = 18 Hz); 6.95-7.10 (m, 3H); 7.09 (d, 1H); 7.10 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.31 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.40-7.45 (m, 3H); 7.55-7.58 (m, 2H); 7.31 (s, 2H); 8.32 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<111>

실시예 15. 1-[3-메틸-7-(2-프로필일옥시)플라본-8-일]-3-페닐프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 167 참조).

<112>

50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(2-프로필일옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.49 g, 0.0075 mol) 및 벤즈알데히드(0.8 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.8 g을 얻는다.

<113>

m.p. 157-59°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.20 (s, 3H); 2.56 (s, 1H); 4.86 (d, 2H, J = 2.2 Hz); 7.05 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.23 (d, 1H, J = 8.9 Hz); 7.31-7.50 (m, 7H); 7.50-7.57 (m, H); 8.34 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<114>

<115> 실시예 16. 1-[3-메틸-7-(2-프로핀일옥시)플라본-8-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 174 참조).

<116> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(2-프로핀일옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.49 g, 0.0075 mol) 및 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드(1.47 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.8 g을 얻는다.

m.p. 152-54°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.02 (s, 3H), 2.56 (m, 1H); 3.86 (m, 9H); 4.86 (d, 2H, J = 2.2 Hz); 6.75 (s, 2H); 6.98 (d, 1H, J = 16 Hz); 7.24-7.43 (m, 4H); 7.53-7.56 (m, 3H); 8.36 (d, 1H, J = 8.9 Hz).

<117>

<118> 실시예 17.

<119> 1-[3-메틸-7-(3-메틸-2-부텐일옥시)플라본-8-일]-3-(2-티에닐)프로펜-1-온(첨부된 구조식 그림 VIB 238 참조).

<120> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(3-메틸-2-부텐일옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.71 g, 0.0075 mol) 및 2-티오펜-카르복시알데히드(0.84 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.5 g을 얻는다.

m.p. 158-160°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.58 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 4.6 (d, J=6.6 Hz, 2H), 5.3 (m, 1H), 6.65-818 (m, 12H).

<121>

<122> 실시예 18. 1-[3-메틸-7-메톡시플라본-8-일]-3-(4-시아노페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 247 참조).

<123> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-메톡시-8-아세틸-3-메틸플라본(2.31 g, 0.0075 mol) 및 4-시아노벤즈알데히드(0.98 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.1 g을 얻는다.

m.p. 223-224°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.18 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.04-8.36 (m, 13H).

<124>

<125> 실시예 19. 1-(2-메틸알릴옥시-잔텐-9-온-4-일)-3-(4-플루오로페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 245 참조).

<126> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 3-(2-메틸알릴옥시)-4-아세틸-잔텐-9-온(2.31 g, 0.0075 mol) 및 4-플루오로벤즈알데히드(0.93 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.2 g을 얻는다.

m.p. 135-137°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.7 (m, 3H), 4.5 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 7.0-8.45 (m, 12H).

<127>

<128> 실시예 20. 1-(2-알릴옥시-잔텐-9-온-4-일)-3-(4-메틸티오펜일)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 244 참조).

<129> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 3-(알릴옥시)-4-아세틸잔텐-9-온(2.21 g, 0.0075 mol) 및 4-메틸티오벤즈알데히드(1.13 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.1 g을 얻는다.

m.p. 142-144°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.49 (s, 3H), 4.7 (d, 2H), 5.3 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.03-8.41 (m, 12H).

<130>

<131> 실시예 21. 1-[3-메틸-7-(3-메틸-2-부텐일옥시)플라본-8-일]-3-(4-클로로페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 239 참조).

<132> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 7-(3-메틸-2-부텐일옥시)-8-아세틸-3-메틸플라본(2.71 g, 0.0075 mol) 및 4-클로로벤즈알데히드(1.05 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 1.9 g을 얻는다.

m.p. 130-133°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.65 (d, 2H), 5.31 (m, 1H), 6.97-8.42 (m, 13H).

<133>

<134> 실시예 22. 1-(2-메틸알릴옥시-잔텐-9-온-4-일)-3-(2,6-디클로로페닐)프로펜-1-온 (첨부된 구조식 그림 VIB 246 참조).

<135> 50% KOH 용액(3 ml)을 같은 당량의 3-(2-메틸알릴옥시)-4-아세틸-잔텐-9-온(2.31 g, 0.0075 mol) 및 2,6-디클로로벤즈알데히드(1.31 g, 0.0075 mol)의 95% 에탄올 용액에 상온에서 강하게 교반하면서 가한다. 그 반응을 교반하면서 하룻밤 방치한 다음, 물로 희석하고 산성화한 후, 침전물을 여과 분리하여 감압 건조한다. 화합물을 메탄올에서 결정화하여 생성물 2.1 g을 얻는다.

m.p. 135-137°C, ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.74 (m, 2H), 5.4 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 7.06-8.5 (m, 11H).

<136>

<137> 생물학적 평가

<138> 화합물 VIB 167, VIB 178 및 VIB 173에 대하여 단독으로 그리고 파클리탁셀과의 병용으로 약물-저항성 암세포에 대하여 그 세포독성을 시험하였다. 이러한 연구결과를 아래에 나타내었다.

<139> 단독으로 시험하였을 때, 화합물 VIB 167, VIB 178 및 VIB 173은 약물-저항성 암세포에 대하여 상대적으로 낮은 세포독성(IC₅₀ > 1 μM)을 보였다.

<140> 이어서 그 화합물들을 파클리탁셀과의 병용으로 약물-저항성 유방암 세포인 MDA-435/LCC6-MDR에 대하여 세포증식억제 활성을 측정하였다.

<141> 실험에서, 화합물들은 파클리탁셀과 병용으로 사용되었는데, 파클리탁셀의 농도는 0.3 μM이었다. 단독으로 사용된 파클리탁셀은 426 nM의 IC₅₀를 보인다. 그러나, 표 1의 결과가 보이는 바와 같이, 파클리탁셀의 IC₅₀는 VIB 167, VIB 178 및 VIB 173 각각과 병용으로 사용되었을 때 파클리탁셀 단독사용과 비교해서 5-20 배 감소하는데, 즉 426 nM에서 82-21 nM로 감소한다. 결과적으로, 이 화합물들이 존재할 때 파클리탁셀은 약물-저항성 암세포에

대하여 그 우수한 억제활성을 회복할 수 있다.

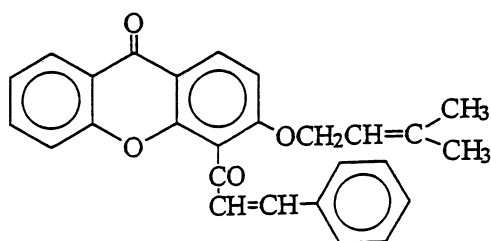
[표 1]

화합물	IC ₅₀ /nM	파클리탁셀 IC ₅₀ 의 % 감소율
파클리탁셀	426	-
VIB 167 + 파클리탁셀	82	80
VIB 178 + 파클리탁셀	50	88
VIB 173 + 파클리탁셀	21	95

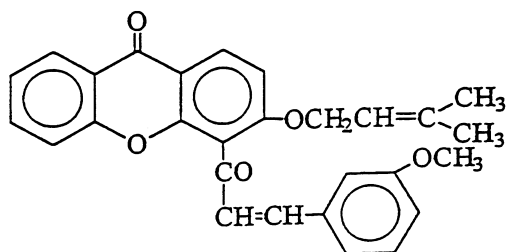
실험

실험은 MDA-435/LCC6-MDR 세포를 활성역전 화합물(reversing agent, 1 μ M)의 존재하 또는 부재시에 파클리탁셀과 72 시간동안 시험관내에서 동시에 접하게 하는 것으로 구성되었다. 세포독성의 평가, 즉 세포증식 억제는 J. Nat. Cancer Inst., 82, 1107, 1990에 게재되어 있는 Skehan 등의 방법에 따라 결정되었다.

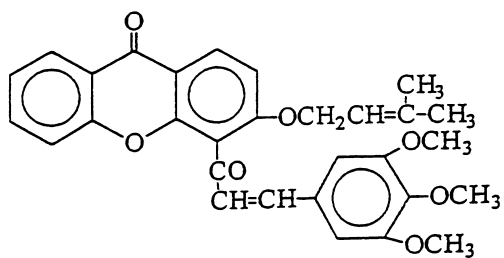
간단히 설명하여, 세포를 96 웰(well) 플레이트에 웰당 400 내지 1200 세포 사이로 입히고, 세포가 부착되도록 약물 처리전 15-18 시간동안 37℃에서 배양하였다. 화합물을 100% DMSO에 용해시킨 다음, 10 mM HEPES를 함유한 RPMI-1640에 희석하였다. 72 시간 배양 후 각 웰에 얼음 냉각한 50% TCA 100 μ l를 가하고, 4℃에서 1 시간동안 배양하였다. 그 후 TCA 및 저분자량 대사물, 혈청 단백질을 제거하기 위해 플레이트를 흐르는 물로 다섯 번 씻었다. 각 웰에 설향로다민 B(Sulforhodamine B, SRB) (0.4%, 50 μ l)를 가하였다. 실온에서 5 분간 배양한 다음, 플레이트를 0.1% 초산으로 다섯 번 세척하고 공기 건조하였다. 흡착 색소를 회전진동기(gyratory shaker)에서 10 mM Tris Base (pH 10.5)로 5 분간 용해하였다. 광학 밀도(optical density)를 570 nm에서 측정하였다.



VIB 176

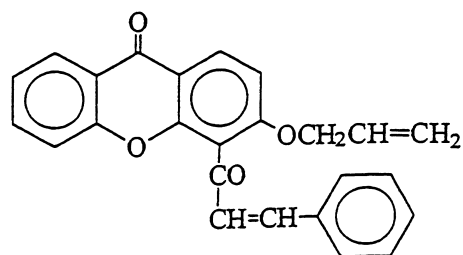


VIB 177



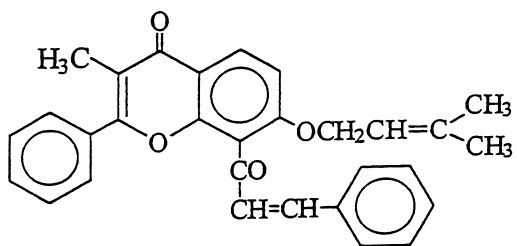
VIB 178

<149>



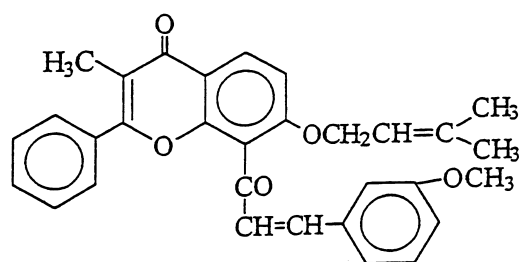
VIB 175

<150>



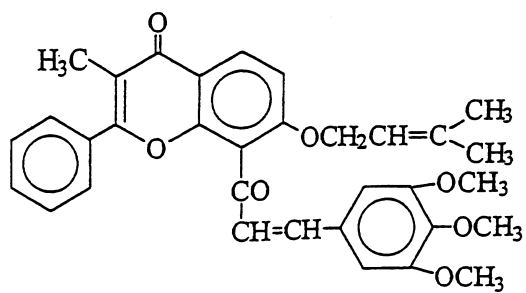
VIB 166

<151>

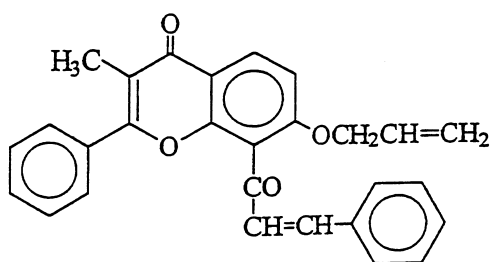


VIB 170

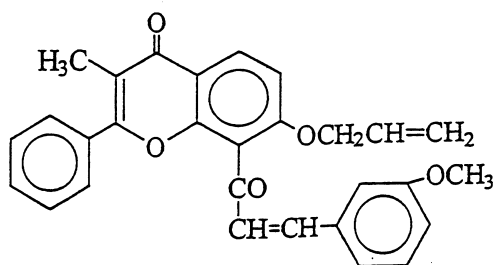
<152>



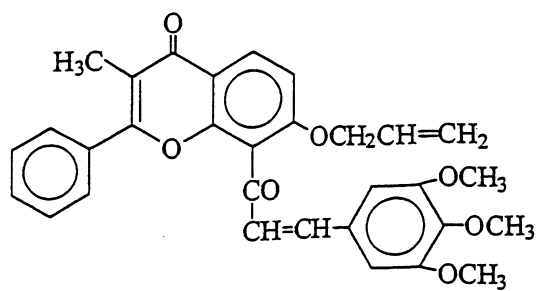
VIB 173



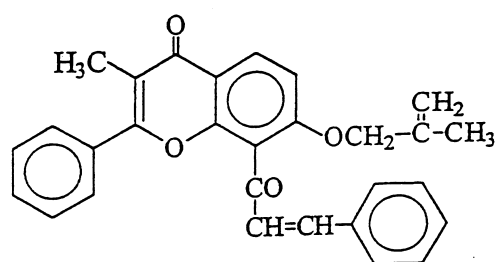
VIB 164



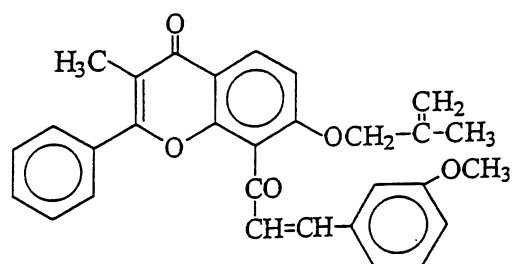
VIB 168



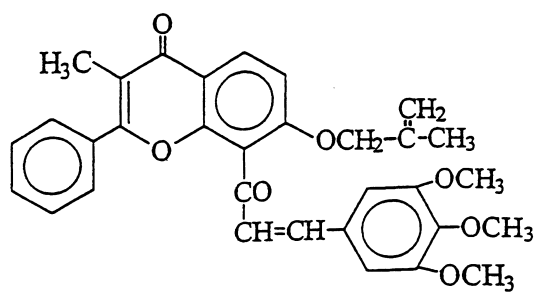
VIB 171



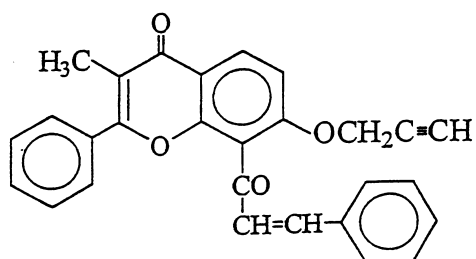
VIB 165



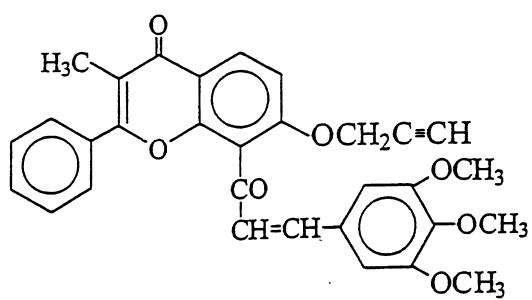
VIB 169



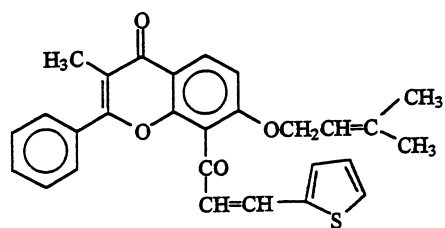
VIB 172



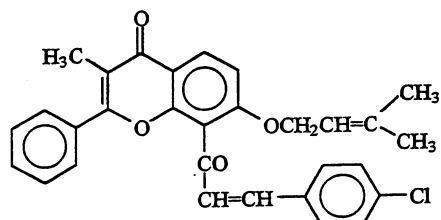
VIB 167



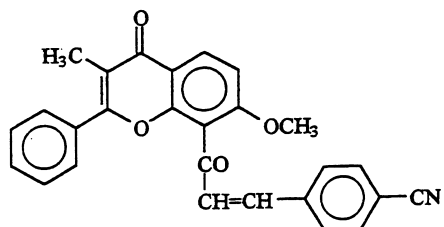
VIB 174



VIB 238

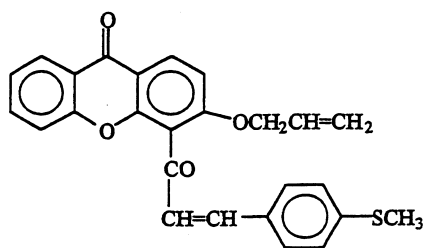


VIB 239

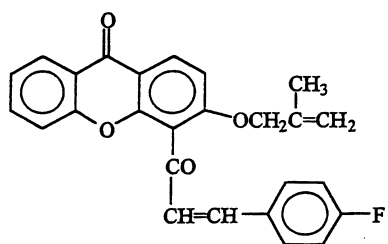


VIB 247

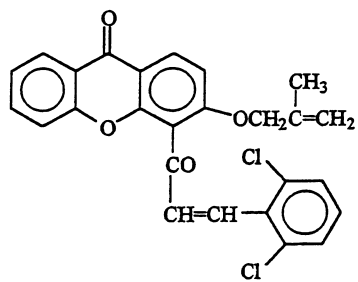
<156>



VIB 244



VIB 245



VIB 246

<157>