



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0026266
(43) 공개일자 2014년03월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 311/22 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0096864
(22) 출원일자 2013년08월14일
심사청구일자 2013년08월14일
(30) 우선권주장
1020120092724 2012년08월24일 대한민국(KR)

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
정상현
대전광역시 유성구 가정로 65, 102동 804호 (신성동, 두레아파트)
김영수
충북 청주시 흥덕구 예체로67번길 87, 105동 101호 (사창동, 사창대원칸타빌아파트)
(74) 대리인
백경업

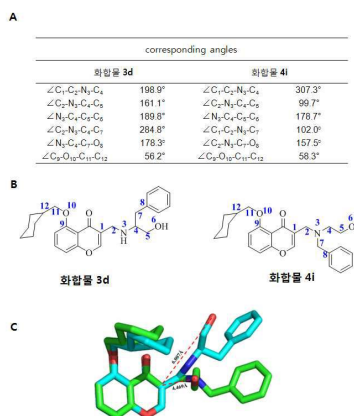
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 인터루킨-5 저해효과를 갖는 신규 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체

(57) 요약

본 발명은 신규 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체, 이의 제조방법, 또는 상기 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 함유하는 알레르기 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체는 저분자의 비펩타이드 계열 물질이기에, 종래 알려진 알레르기 질환의 치료제와는 달리 단백질에 대한 비특이적 반응이 없다. 또한, 본 발명의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체는 아민 형태의 화합물로서 종래에 제조되어 있던 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체와 비교하였을 때 수용성이 크게 증가하였을 뿐만 아니라, 화학적 구조의 상이함으로 인해, 인터루킨-5의 저해효과가 더 높기에, 본 발명의 화합물은 알레르기 질환의 억제제로 유용하게 활용될 수 있다. 게다가, 기존의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체에는 비대칭 중심(chiral center)이 있어, 화합물 제조시 이성체의 유무 등을 확인해야 하는 번거로움이 있으나, 본 발명에서는 이와 같은 문제가 해결되어 화합물을 용이하게 제조할 수 있다는 장점이 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0014889

부처명 교육부

연구사업명 지역대학우수과학자

연구과제명 새로운 아이소플라본의 하이브리드 유도체 설계, 합성 및 인터류킨-5 저해효과 평가

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교

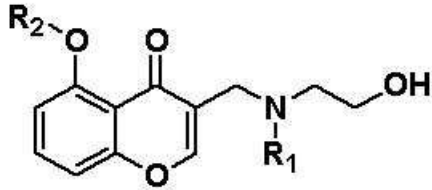
연구기간 2011.05.01 ~ 2014.04.30

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체.

[화학식 1]



상기 식에서, R₁ = C₁~C₈의 알킬;

페닐;

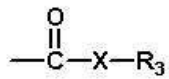
벤질;

4-위치가 알킬, 알콕시, 할로젠 및 하이드록시기

중에서 선택되어 치환된 벤질;

피리딘메틸;

페닐에틸;



에서,

X가 NH일 때, R₃ = C₁~C₆ 알킬,

사이클로알킬,

페닐,

할로젠 또는

알콕시로 치환된 페닐,

벤질,

페닐에틸,

페닐프로필이고,

X가 CH₂일 때, R₃ = C₁~C₆ 알킬,

페닐,

할로젠 또는

알콕시로 치환된 페닐이고,

X가 O일때, R₃ = C₁~C₆ 알킬,

페닐;이다.

R₂ = 사이클로헥실메틸;

C₁~C₁₀ 알킬;이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은,

- 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4a),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-((에틸(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4b),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(프로필)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4c),
 3-((부틸(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4d),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(이소프로필)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4e),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(페닐)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4f),
 3-((사이클로헥실(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4g),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((사이클로헥실메틸)(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4h),
 3-((벤질(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4i),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(4-메틸벤질)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4j),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((4-하이드록시벤질)(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4k),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(4-메톡시벤질)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4l),
 3-(((4-클로로벤질)(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4m),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4n),
 3-((비스(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)크로멘-4-온 (화합물 4o),
 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(펜에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4p),
 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-3-에틸-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8a),
 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-이소프로필우레아 (화합물 8b),
 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-프로필우레아 (화합물 8c),
 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐우레아 (화합물 8d),
 3-사이클로헥실-1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8e),
 3-(4-클로로페닐)-1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8f),
 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-(4-메톡시페닐)우레아 (화합물 8g),
 3-벤질-1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8h),
 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-펜에틸우레아 (화합물 8i),
 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아 (화합물 8j),
 에틸(5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸)카바메이트 (화합물 8k),
 페닐(5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸)카바메이트 (화합물 8l),

N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)프로피온아미드 (화합물 8m),
 N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)부티르아미드 (화합물 8n),
 N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8o),
 2-(4-클로로페닐)-N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)아세트아미드 (화합물 8p),
 N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(4-메톡시페닐)아세트아미드 (화합물 8q),
 1-((5-(3,3-디메틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐우레아 (화합물 8r),
 페닐(5-(3,3-디메틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸)카바메이트 (화합물 8s),
 N-((5-(3,3-디메틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8t),
 1-(2-하이드록시에틸)-1-((5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-3-페닐우레아 (화합물 8u),
 페닐2-하이드록시에틸((5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 8v),
 N-(2-하이드록시에틸)-N-((5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8w),
 1-((5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐우레아 (화합물 8x),
 페닐(5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸) (화합물 8y), 및,
 N-((5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8z)
 중에서 선택되는 화합물인 것을 특징으로 하는 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체.

청구항 3

제1항 또는 제2항의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 함유하는 것을 특징으로 하는 알레르기 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

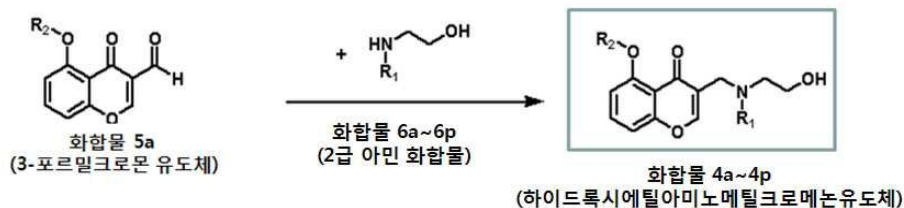
청구항 4

제3항에 있어서,

상기 알레르기 질환은 기관지 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염 및 두드러기로 이루어진 군에서 선택되는 질환인 것을 특징으로 하는 알레르기 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

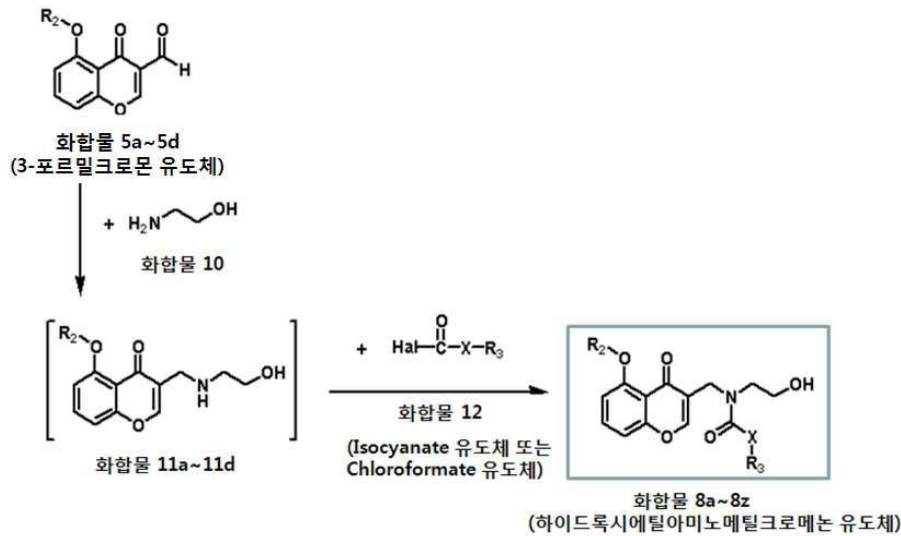
하기 반응식과 같이, 유기용매 조건하에서 3-포르밀크로몬 유도체(화합물 5a)와 2급 아민 화합물(화합물 6a~6p)을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(sodium triacetoxymethylborohydride) 존재하에 반응시켜 청구항 1항의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체(화합물 4a~4p)를 제조하는 방법.



청구항 6

하기 반응식과 같이, 알코올 용매 조건하에서 3-포르밀크로몬 유도체(화합물 5a~5d)와 에탄올 아민(화합물 10)

을 반응시킨 다음, 유기용매 조건에서 수소화붕소나트륨(sodium borohydride)을 가하여 반응시켜 화합물 11a~11d를 얻은 후, 화합물 11a~11d에 화합물 12(isocyanate, chloroformate 또는 acyl chloride)를 반응시켜 청구항 1항의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체(화합물 8a~8z)를 제조하는 방법.



명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체에 관한 것이다. 자세하게는 신규 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체 및 이의 제조방법과 상기 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 함유하는 알레르기 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 알레르기 질환으로는 기관지 천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 두드러기 등이 잘 알려져 있는데, 높은 발병율에 비해 적절한 치료법이 없어 대부분이 만성질환으로 증상이 진행되고, 알레르기 질환을 통해 환자들이 겪는 고통이나 치료 비용에 따른 경제적 손실 등의 문제가 커서 미국 NIH에서는 21세기에 극복해야할 5대 질환의 하나로 지목되고 있다.

[0003] 알레르기는 발병 초기에는 가려움과 같은 증상이 나타나며 후기 반응으로 갈수록 표적장기의 상피세포가 박탈되어 과민성 국소 염증이 일어난다. 알레르기 치료제로서 잘 알려져 있는 약물은 비만세포의 막 안정화 제제로 개발된 크로글리케이트(cromoglycate), 항히스타민제, 스테로이드 등이 있으며, 천식의 경우 기관지 확장 약물인 아드레날린 β2 길항제(adrenergic β2 agonist : salmetrol 등), 항콜린제 (anticholinergic 약물 : ipratropium 등), 잔틴 유도체(xanthine 유도체 : theophylline 등) 등이 있으나, 이들은 알레르기 증상을 완화시키는 효과가 있을 뿐 근본적인 치료까지는 그 효과를 기대하기는 어려운 수준이다.

[0004] 한편, 알레르기 질환에는 염증 반응이 동반될 수 있는데, 항원에 반복적으로 노출된 후 일어나는 염증 반응은 비만세포(mast cell), 호산구(eosinophil), Th2 세포 등의 염증 관련 세포와 혈관내피세포, 섬유아세포, 상피세포와 같은 구조성 세포 간의 복합적인 상호작용에 의해 일어난다. 이러한 염증 반응을 보다 구체적으로 확인하면, 항원이 대식세포(macrophage) 등의 APC(antigen-presenting cells, 항원제시세포)에 포획되어 가공(processing)을 거친 뒤 APC 표면으로 나오게 되며, 상기 APC로부터 항원을 제시받은 T세포(T cell)는 인터루킨-4(interleukin-4, IL-4) 등의 사이토카인(cytokine)을 분비해 B세포(B cell)를 활성화시킨다. 이 후, B세포가 IgE 항체를 생산하게 되고, 이 IgE가 표면에 IgE 수용체를 갖는 비만세포에 혼합된 후, 항원과 결합하게 되면 비만세포가 활성화되어 히스타민(histamine), 프로스타글란딘(prostaglandin, PG), 류코트리엔(leukotriene, LT) 등의 화학물질을 방출하여 병적 증상을 일으키게 되면서, 급성 알레르기성 염증이 나타나게 된다.

[0005] 한편, 항원에 노출된 Th2세포는 인터루킨-5(interleukin-5, IL-5), 인터루킨-3(interleukin-3, IL-3), GM-

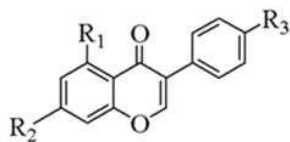
CSF(granulocyte colony stimulating factor) 등의 사이토카인(cytokine)을 방출한다. 특히 인터루킨-5는 골수 세포가 호산구로 분화, 증식되는 것을 유도하고, 성숙 및 활성화 등을 유도하는 역할을 하며, 호산구 대 혈관 내 피세포간의 부착을 증가시켜 호산구가 표적장기로 이동하는 것을 증가시킨다. 또한, 호산구의 세포사멸을 억제 하며, 호산구를 활성화시키는 특성으로 인하여 알레르기 반응에 중요한 역할을 한다. 한편, 활성화된 호산구에 서는 MBP(major basic protein), ECP(eosinophil cationic protein)의 독성 단백질이 방출되는데, 이 독성 단백질들은 지질 매개체, 사이토카인, 케모카인 등을 유도함으로써 과민성 원인에 의해 알레르기 표적 장기의 상 피세포를 박탈시키며, 기관지 천식 등의 만성 알레르기성 염증을 일으키게 된다.

[0006] 한편, 염증반응과 면역세포의 작용에 있어서, 일반 염증은 호중구(neutrophils)가 주도하는 반면 알레르기성 염증은 호산구(eosinophils)가 주도하는 것으로 알려져 있기에, 인터루킨-5가 호산구에 작용하는 것을 억제하게 되면 알레르기성 염증 또한 치료가 되는 것으로 잘 알려져 있다.

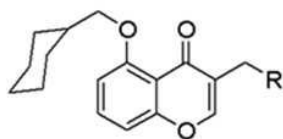
[0007] 이에, 인터루킨-5로 유도되는 호산구의 증식, 성숙 등을 억제하기 위해, 인터루킨-5의 억제를 목표로 한 약물 개발을 위해 Schering-Plough사에서는 사람 인터루킨-5의 단일 항체를 알레르기 치료제로 개발하기 위한 임상을 실시하고 있고, Roche사에서는 인터루킨-5를 저해하는 이소티아졸론(isothiazolone) 유도체(Europ. J. Biochem., 1994, 225, 635~640)를 합성한 바 있으나, 상기 치료제들이 다른 단백질에 대한 비특이적 반응을 일으켜 이들을 의약품으로 개발하는 데에는 한계가 있는 것으로 확인된 바 있다.

[0008] 따라서 인터루킨-5의 생리활성을 조절할 수 있는 알레르기 치료제에 대한 새로운 연구개발이 필요한 실정이다.

[0009] [참고도 1]



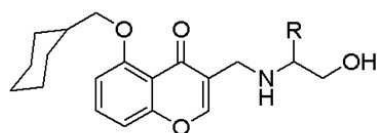
화합물 1a : Sophoricoside R₁, R₂ = OH, R₃ = OGlu
 화합물 1b : R₁ = benzyloxy, R₂ = H, R₃ = OH
 화합물 1c : R₁ = H, R₂ = benzyloxy, R₃ = OH
 화합물 1d : R₁ = cyclohexylmethoxy, R₂ = H, R₃ = OH



화합물 2a : R₁ = C₆H₅OH
 화합물 2b : R₁ = OH

[0010]

[0011] [참고도 2]



화합물 3a : R = H 화합물 3c : R = 
 화합물 3b : R =  화합물 3d : R = 

[0012]

[0013] 인터루킨-5 저해제(인터루킨-5로 인한 면역세포의 생성, 분화, 숙성 및 활성화 억제 효과가 있는 화합물)로 알려져 있는 대표적인 화합물로서, 상기 참고도 1 및 2의 플라보노이드 계열의 소포리코사이드(sophoricoside) 및 이의 유도체(화합물 1a~1d), 크로메논 유도체(화합물 2a 및 2b), 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체(화

합물 3a~3d)들이 알려져 있다(Planta. Med., 1999, 65, 408-412 ; Eur. J. Med. Chem., 2003, 38, 537-545 ; Arch. Pharm. Res., 2007, 30, 950-954 ; Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 4625). 한편, 상기 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체에는 비대칭 중심(chiral center)이 있어, 화합물 제조시 이성체의 유무 등을 확인해야 하는 번거로움이 있다.

[0014] 이에, 본 발명자들은 이와 같은 화합물들의 유도체들을 이용하여 인터루킨-5 저해제에 관한 연구를 계속하던 중 본 발명의 신규 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체가 인터루킨-5 저해 효과가 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성할 수 있었다.

[0015] 한편, 본 발명의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체는 상기 참고도 1의 화합물 2a 및 2b, 참고도 2의 화합물 3a~3d와 비교하여 화학적 구조가 다르고, 인터루킨-5 저해 활성이 더 좋은 화합물이기에 본 발명의 화합물이 상기 참고도 1 및 2의 화합물과는 다른 화합물이라고 할 수 있다. 특히 상기 참고도 2의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체(화합물 3a~3d)(Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 4625)와 비교하여, 본 발명의 화합물이 제조하기에 용이하고, 화합물 3a~3d는 라세믹 화합물인데 반하여 본 발명의 단일 화합물이라는 장점이 있으며, 인터루킨-5 저해 활성 또한 본 발명의 화합물이 현저하게 높기에, 본 발명은 상기 참고도 2의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체(화합물 3a~3d)와는 다른 발명이라고 할 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 기존의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체에 있던 비대칭 중심(chiral center)이 없기에, 화합물 제조시 이성체의 유무 등을 확인해야 하는 번거로움이 해결되었다는 장점이 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0016] (비특허문헌 0001) Devos et. al., Covalent modification of the interleukin-5 receptor by isothiazolones leads to inhibition of the binding of interleukin-5., 1994, 225, 635~640.

(비특허문헌 0002) Min et. al., Sophoricoside analogs as the IL-5 inhibitors from Sophora japonica., Planta. Med., 1999, 65, 408-412.

(비특허문헌 0003) Jung et. al., Structural requirement of isoflavonones for the inhibitory activity of interleukin-5., Eur. J. Med. Chem., 2003, 38, 537-545.

(비특허문헌 0004) Yang et. al., The role of alkoxy group on the A ring of isoflavones in the inhibition of interleukin-5., Arch. Pharm. Res., 2007, 30, 950-954.

(비특허문헌 0005) Thanigaimalai et. al., Design and synthesis of novel hydroxyalkylaminomethylchromones for their IL-5 inhibitory activity., Bioorg. Med. Chem., 2010, 18, 4625.

발명의 내용

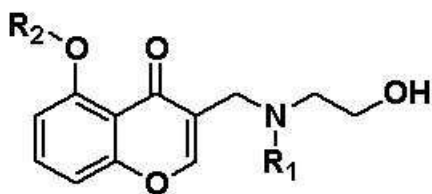
해결하려는 과제

[0017] 본 발명의 목적은 신규 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 제공하는 데에 있다. 자세하게는 본 발명의 목적은 신규 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체 및 이의 제조방법과 상기 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 함유하는 알레르기 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0018] 본 발명은 하기 화학식 1의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체에 관한 것이다.

[화학식 1]



상기 식에서, $R_1 = C_1 \sim C_8$ 의 알킬;

페닐;

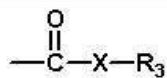
벤질;

4-위치가 알킬, 알콕시, 할로젠 및 하이드록시기

중에서 선택되어 치환된 벤질;

피리딘메틸;

페닐에틸;



에서

X가 NH일 때, $R_3 = C_1 \sim C_6$ 알킬,

사이클로알킬,

페닐,

할로젠 또는

알콕시로 치환된 페닐,

벤질,

페닐에틸,

페닐프로필이고,

X가 CH_2 일 때, $R_3 = C_1 \sim C_6$ 알킬,

페닐,

할로젠 또는

알콕시로 치환된 페닐이고,

X가 O일때, $R_3 = C_1 \sim C_6$ 알킬,

페닐;이다.

$R_2 =$ 사이클로헥실메틸;

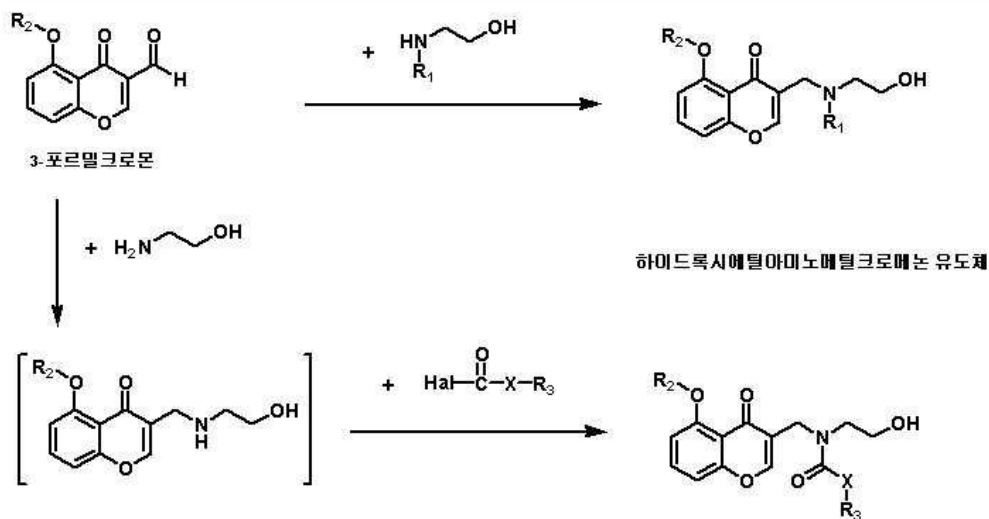
$C_1 \sim C_{10}$ 알킬;이다.

상기 화학식 1의 화합물은, 바람직하게는,

5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4a),

- [0047] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-((에틸(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4b),
- [0048] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(프로필)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4c),
- [0049] 3-((부틸(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4d),
- [0050] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(이소프로필)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4e),
- [0051] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(페닐)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4f),
- [0052] 3-((사이클로헥실(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4g),
- [0053] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((사이클로헥실메틸)(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4h),
- [0054] 3-((벤질(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4i),
- [0055] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(4-메틸벤질)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4j),
- [0056] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((4-하이드록시벤질)(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4k),
- [0057] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(4-메톡시벤질)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4l),
- [0058] 3-(((4-클로로벤질)(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4m),
- [0059] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4n),
- [0060] 3-((비스(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)크로멘-4-온 (화합물 4o),
- [0061] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(펜에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4p),
- [0062] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-3-에틸-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8a),
- [0063] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-이소프로필우레아 (화합물 8b),
- [0064] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-프로필우레아 (화합물 8c),
- [0065] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐우레아 (화합물 8d),
- [0066] 3-사이클로헥실-1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8e),
- [0067] 3-(4-클로로페닐)-1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8f),
- [0068] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-(4-메톡시페닐)우레아 (화합물 8g),
- [0069] 3-벤질-1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8h),
- [0070] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-펜에틸우레아 (화합물 8i),
- [0071] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아 (화합물 8j),
- [0072] 에틸(5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸)카바메이트 (화합물 8k),
- [0073] 페닐(5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸)카바메이트 (화합물 8l),
- [0074] N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)프로피온아미드 (화합물 8m),
- [0075] N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)부티르아미드 (화합물 8n),
- [0076] N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8o),
- [0077] 2-(4-클로로페닐)-N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)아세트아미드 (화합물 8p),

- [0078] N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(4-메톡시페닐)아세트아미드 (화합물 8q),
- [0079] 1-((5-(3,3-디메틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐우레아 (화합물 8r),
- [0080] 페닐(5-(3,3-디메틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸)카바메이트 (화합물 8s),
- [0081] N-((5-(3,3-디메틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8t),
- [0082] 1-(2-하이드록시에틸)-1-((5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-3-페닐우레아 (화합물 8u),
- [0083] 페닐2-하이드록시에틸((5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 8v),
- [0084] N-(2-하이드록시에틸)-N-((5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8w),
- [0085] 1-((5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐우레아 (화합물 8x),
- [0086] 페닐(5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸) (화합물 8y), 및,
- [0087] N-((5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8z)
- [0088] 중에서 선택되는 화합물일 수 있다.
- [0089] [반응식 1]



- [0090]
- [0091] 상기 식에서, $R_1 = C_1 \sim C_8$ 의 알킬;
- [0092] 페닐;
- [0093] 벤질;
- [0094] 4-위치가 알킬, 알콕시, 할로젠 및 하이드록시기
- [0095] 중에서 선택되어 치환된 벤질;
- [0096] 피리딘메틸;
- [0097] 페닐에틸;



- [0099] X가 NH일 때, $R_3 = C_1 \sim C_6$ 알킬,

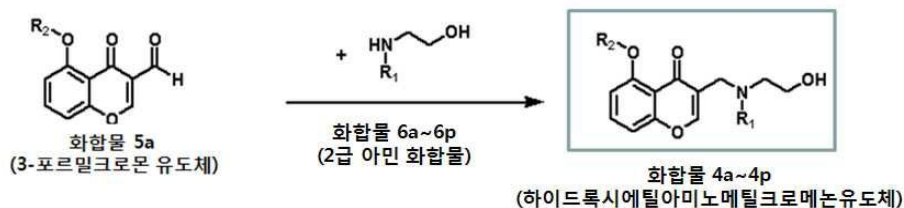
- [0100] 사이클로알킬,
 [0101] 페닐,
 [0102] 할로젠 또는
 [0103] 알콕시로 치환된 페닐,
 [0104] 벤질,
 [0105] 페닐에틸,
 [0106] 페닐프로필이고,
 [0107] X가 CH₂일 때, R₃ = C₁~C₆ 알킬,
 [0108] 페닐,
 [0109] 할로젠 또는
 [0110] 알콕시로 치환된 페닐이고,
 [0111] X가 O일때, R₃ = C₁~C₆ 알킬,
 [0112] 페닐;이다.

[0113] R₂ = 사이클로헥실메틸;

[0114] C₁~C₁₀ 알킬;이다.

[0115] 또한, 본 발명은 상기 반응식 1의 경로를 따라 3-포르밀크로몬(3-formylchromone)을 이용하여 상기 화학식 1의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0116] 따라서, 바람직하게는, 하기 반응식과 같이, 유기용매 조건하에서 3-포르밀크로몬 유도체(화합물 5a)와 2급 아민 화합물(화합물 6a~6p)을 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(sodium triacetoxyborohydride) 존재하에 반응시켜 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체(화합물 4a~4p)를 제조하는 방법을 제공한다.



[0117]

[0118] 또한, 하기 반응식과 같이, 알코올 용매 조건하에서 3-포르밀크로몬 유도체(화합물 5a~5d)와 에탄올 아민(화합물 10)을 반응시킨 다음, 유기용매 조건에서 수소화붕소나트륨(sodium borohydride)을 가하여 반응시켜 화합물 11a~11d를 얻은 후, 화합물 11a~11d에 화합물 12(isocyanate, chloroformate 또는 acyl chloride)를 반응시켜 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체(화합물 8a~8z)를 제조하는 방법을 제공한다.

의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 투여량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 일반적으로 투여량은 0.01mg/kg/일 내지 대략 2000mg/kg/일의 범위이다. 더 바람직한 투여량은 0.1mg/kg/일 내지 500mg/kg/일이다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 상기 화학식 1의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 함유하는 약학 조성물은 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 주사에 의해 투여될 수 있다.

발명의 효과

[0126] 본 발명은 신규 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체, 이의 제조방법, 또는 상기 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 함유하는 알레르기 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체는 저분자의 비펩타이드 계열 물질이기에, 종래 알려진 알레르기 질환의 치료제와는 달리 단백질에 대한 비특이적 반응이 없다. 또한, 본 발명의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체는 아민 형태의 화합물로서 종래에 제조되어 있던 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체와 비교하였을 때 수용성이 크게 증가하여 생체 이용률이 우수할 뿐만 아니라, 화학적 구조의 상이함으로 인해, 인터루킨-5의 저해효과가 더 높기에, 본 발명의 화합물은 알레르기 질환의 억제제로 유용하게 활용될 수 있다. 게다가, 기존의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체에는 비대칭 중심(chiral center)이 있어, 화합물 제조시 이성체의 유무 등을 확인해야 하는 번거로움이 있으나, 본 발명에서는 이와 같은 문제가 해결되어 화합물을 용이하게 제조할 수 있다는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

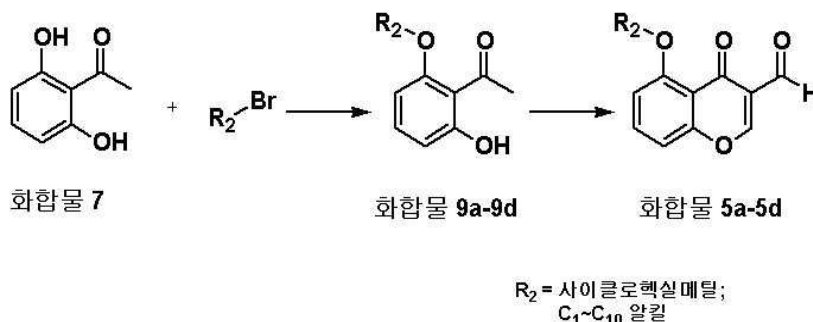
[0127] 도 1은 본 발명의 대표적 화합물 4i와 화합물 3d의 최적 화학적 입체 구조를 비교하여 그 차이를 나타내는 그림이다. 이 때, 도 1A는 화합물 3d 및 4i의 C1-12 및 N3 원자 간의 화학구조상의 토션(torsion) 각도를 나타내며, 도 1B는 화합물 3d 및 4i의 C1-12 및 N3 원자의 위치를 나타내며, 도 1C는 화합물 3d 및 4i의 최적 입체 구조를 겹쳐 놓은 구조로 두 화합물이 최적 입체 구조가 어떻게 다른가를 표현한 것이며, 4i의 하이드록실기의 위치가 크로메논 링의 거의 90° 각도에 위치하는 반면, 3d의 경우에는 거의 일직선상에 위치하는 것을 나타낸다. 또한 각 화합물의 화학 구조에서 C1 탄소와 하이드록실기 그룹의 산소와의 거리를 비교하여 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0128] 이하 본 발명의 바람직한 시험예 및 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있지만, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해질 수 있기 위해 그리고 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0129] <실시예 1. 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체의 합성 및 물리화학적 성질 확인>

[0130] [반응식 2]



[0131]

[0132] 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 합성하기 위해 먼저 화합물 9a~9d와 화합물 5a~5d를 합성하였다.

[0133] 2,6-디하이드록시아세토폰은 용액(2,6-dihydroxyacetophenone, 화합물 7, 1.0 당량), 무수탄산칼륨(anhydrous

potassium carbonate, 2.0 당량), 아세톤에 녹인 브롬화 알킬 혼합물(alkyl bromides, 1.0 당량)을 혼합하여 70~80℃에서 18시간 동안 반응시켰다. 아세톤을 증발시킨 후, 남은 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고 물에 세 번 세척하였다. 이 후 유기층을 모아 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압하에서 농축시켜 조생성물을 얻었으며, 상기 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 9a~9d를 얻었다. 다음으로는 상기 화합물 9a~9d를 이용하여 화합물 5a~5d를 합성하였다.

[0134] 디메틸포름아마이드(DMF, 2 volume)에 녹인 화합물 9a~9d(1.0 당량)에 POCl₃(2.5 당량)를 0℃에서 15분 동안 적 가하였다. 이 후, 상기 반응혼합물을 실온에서 18시간 동안 반응시킨 후, 상기 반응혼합물을 물에 넣고 에틸아 세테이트로 추출하였다. 이 후 유기층을 모아 브라인(brine)으로 세척하였고, 무수 Na₂SO₄로 탈수한 후 감압농축 하여 5a~5d를 얻었다.

[0135] 상기 화합물 9a~9d, 5a~5d의 물리화학적 성질은 하기와 같다.

[0136] **화합물 9a** : 1-(2-(사이클로헥실메톡시)-6-하이드록시페닐)에탄온

[0137] 1-(2-(Cyclohexylmethoxy)-6-hydroxyphenyl)ethanone;

[0138] Yield 50%;

[0139] Yellow colored Solid;

[0140] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 13.20 (s, 1H), 7.29 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.81 (d, J=6.0, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.69 - 1.87 (m, 5H), 1.19 - 1.29 (m, 6H)

[0141] **화합물 9b** : 1-(2-(3,3-디메틸부톡시)-6-하이드록시페닐)에탄온

[0142] 1-(2-(3,3-Dimethylbutoxy)-6-hydroxyphenyl)ethanone;

[0143] Yield 45%;

[0144] Yellow colored Solid;

[0145] ¹H NMR (CDCl₃) δ 13.28 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.39 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.10 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.77 - 1.89 (m, 2H), 1.01 (s, 9H)

[0146] **화합물 9c** : 1-(2-하이드록시-6-(이소펜틸옥시)페닐)에탄온

[0147] 1-(2-Hydroxy-6-(isopentyloxy)phenyl)ethanone;

[0148] Yield 47%;

[0149] Yellow colored solid;

[0150] ¹H NMR (CDCl₃) δ 13.29 (s, 1H), 7.33 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.55 (dd, J=0.8, 8.4Hz, 1H), 6.39 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.07 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.74 - 1.79 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.5Hz, 6H)

[0151] **화합물 9d** : 1-(2-부톡시-6-하이드록시페닐)에탄온

[0152] 1-(2-Butoxy-6-hydroxyphenyl)ethanone;

[0153] Yield 45%;

[0154] Yellow colored solid;

[0155] ¹H NMR (CDCl₃) δ 13.26 (s, 1H), 7.32 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.05 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.81 - 1.89 (m, 2H), 1.50 - 1.55 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.4Hz, 3H)

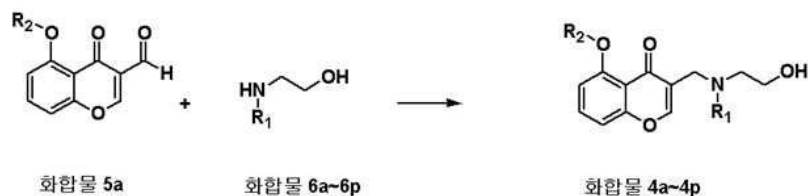
[0156] **화합물 5a** : 5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-카르발데히드

[0157] 5-(Cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde;

[0158] Yield 70%;

- [0159] Yellow colored solid;
- [0160] ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.58 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.69 - 1.87 (m, 6H), 1.19 - 1.29 (m, 5H)
- [0161] **화합물 5b** : 5-(3, 3-디메틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-카르발데히드
- [0162] 5-(3, 3-Dimethylbutoxy)-4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde;
- [0163] Yield 73%;
- [0164] Yellow colored solid;
- [0165] ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.36 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.60 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.18 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.94 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.03 (s, 9H)
- [0166] **화합물 5c** : 5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-카르발데히드
- [0167] 5-(Isopentyloxy)-4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde;
- [0168] Yield 72%;
- [0169] Yellow colored liquid;
- [0170] ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.36 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.15 (t, $J=6.71\text{Hz}$, 2H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 1.83 - 1.88 (m, 2H), 1.01 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 6H)
- [0171] **화합물 5d** : 5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-카르발데히드
- [0172] 5-Butoxy-4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde;
- [0173] Yield 73%;
- [0174] Yellow colored solid;
- [0175] ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.13 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.89 - 1.98 (m, 2H), 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)
- [0176] 이렇게 합성된 상기 화합물 5a~5d를 이용하여 반응식 3 및 4에 따라 실시예 1-1 내지 1-42의 방법으로 42개의 화합물을 합성하였다.
- [0177] 먼저, 하기 반응식 3에 따라 화합물 4a~4p(실시예 1-1 내지 1-16)의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 합성하였다.
- [0178] 1,2-디클로로에탄 하에 3-포르밀크로몬(3-formylchromone, 화합물 5a, 1.0 당량)과 제2급 아민 화합물(화합물 6a~6p, 1.2 당량)와 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(sodium triacetoxymethylborohydride, 1.5 당량)를 더하여 실온에서 12시간 반응시켰다. 이 후 물을 가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 모아 무수 Na_2SO_4 로 탈수한 후 감압하에서 농축시켜 조생성물을 얻었으며, 상기 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 4a~4p를 얻었다.

[0179] [반응식 3]



Comp. No.	R ₁	R ₂	Comp. No.	R ₁	R ₂
화합물 4a	-CH ₃	Cyclohexyl methyl	화합물 4i		Cyclohexyl methyl
화합물 4b	-CH ₂ CH ₃	Cyclohexyl methyl	화합물 4g		Cyclohexyl methyl
화합물 4c	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Cyclohexyl methyl	화합물 4k		Cyclohexyl methyl
화합물 4d	-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cyclohexyl methyl	화합물 4l		Cyclohexyl methyl
화합물 4e	-CH(CH ₃) ₂	Cyclohexyl methyl	화합물 4m		Cyclohexyl methyl
화합물 4f		Cyclohexyl methyl	화합물 4n		Cyclohexyl methyl
화합물 4g		Cyclohexyl methyl	화합물 4o	-CH ₂ CH ₂ OH	Cyclohexyl methyl
화합물 4h		Cyclohexyl methyl	화합물 4p		Cyclohexyl methyl

[0180]

[0181] 상기 화합물 4a~4p의 물리화학적 성질은 하기와 같다.

[0182] **실시예 1-1**

[0183] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4a)

[0184] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-(((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;

[0185] Yield 37%;

[0186] Yellow oil;

[0187] R_f:0.32 (MeOH:CH₂Cl₂=1:15);

[0188] IR (KBr) 3407, 2920, 1743, 1650, 1269, 1065 cm⁻¹;

[0189] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.05-2.05 (m, 11H), 2.30 (s, 3H), 2.64 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.71 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.85 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (s, 1H);

[0190] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 177.36, 159.86, 158.63, 152.44, 133.72, 121.39, 114.86, 109.62, 107.22, 74.82, 58.74, 58.70, 51.39, 42.12, 37.35, 29.75, 26.46, 25.173;

[0191] HRMS: calculated for $C_{20}H_{27}NO_4$: m/z 345.1940, Found: 345.1935.

[0192] 실시예 1-2

[0193] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-((에틸(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4b)

[0194] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-((ethyl(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;

[0195] Yield 42%;

[0196] Yellow oil;

[0197] R_f : 0.33 (MeOH:CH₂Cl₂=1:15);

[0198] IR (KBr) 3442, 2923, 1656, 1269, 1068 cm⁻¹;

[0199] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.05 (t, J=6.4Hz, 3H), 1.09-2.05 (m, 11H), 2.61 (q, J=6.8Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.67 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.86 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.78 (s, 1H);

[0200] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 177.29, 159.80, 158.57, 153.29, 133.80, 120.87, 114.74, 109.70, 107.32, 74.85, 58.65, 54.80, 48.01, 47.85, 37.31, 29.73, 26.44, 25.71, 10.82;

[0201] HRMS: calculated for $C_{21}H_{29}NO_4$: m/z 359.2097, Found: 359.2090.

[0202] 실시예 1-3

[0203] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(프로필)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4c)

[0204] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-(((2-hydroxyethyl)(propyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;

[0205] Yield 31%;

[0206] Yellow oil;

[0207] R_f : 0.34 (MeOH:CH₂Cl₂=1:15);

[0208] IR (KBr) 3390, 2922, 1734, 1657, 1268, 1061 cm⁻¹;

[0209] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.85 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.05-2.05 (m, 13H), 2.48 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.67 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.86 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H);

[0210] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 177.45, 159.82, 158.60, 152.04, 133.59, 122.24, 114.82, 109.62, 107.19, 74.83, 59.17, 56.01, 55.61, 48.86, 37.35, 29.72, 26.44, 25.72, 19.80, 11.60;

[0211] HRMS: calculated for $C_{22}H_{31}NO_4$: m/z 373.2253, Found: 373.2248.

[0212] 실시예 1-4

[0213] 3-((부틸(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4d)

[0214] 3-((butyl(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-5-(cyclohexylmethoxy)-4H-chromen-4-one;

[0215] Yield 39%;

- [0216] Yellow oil;
- [0217] R_f : 0.34 (MeOH:CH₂Cl₂=1:15);
- [0218] IR (KBr) 3446, 2922, 1732, 1657, 1268, 1061 cm⁻¹;
- [0219] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.87 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.09-2.21 (m, 15H), 2.51 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.68 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.67 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.86 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.79 (s, 1H);
- [0220] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 177.44, 159.82, 158.60, 152.14, 133.61, 122.14, 114.81, 109.65, 107.21, 74.84, 59.12, 55.59, 53.84, 48.84, 37.37, 29.73, 28.72, 26.46, 25.73, 20.39, 13.88;
- [0221] HRMS: calculated for C₂₃H₃₃NO₄: m/z 387.2410, Found:387.2404.
- [0222] **실시예 1-5**
- [0223] **5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(이소프로필)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4e)**
- [0224] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-(((2-hydroxyethyl)(isopropyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;
- [0225] Yield 41%;
- [0226] Yellow oil;
- [0227] R_f : 0.33 (MeOH:CH₂Cl₂=1:15);
- [0228] IR (KBr) 3478, 2922, 1737, 1650, 1267, 1061 cm⁻¹;
- [0229] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.05 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.07-2.05 (m, 11H), 2.65 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.69 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.60 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.86 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H);
- [0230] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 177.67, 159.92, 158.74, 152.17, 133.70, 120.96, 122.98, 114.83, 109.80, 107.24, 74.96, 59.46, 50.62, 50.32, 45.59, 37.49, 29.88, 26.58, 25.85, 17.88;
- [0231] HRMS: calculated for C₂₂H₃₁NO₄: m/z 373.2253, Found:373.2249.
- [0232] **실시예 1-6**
- [0233] **5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(페닐)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4f)**
- [0234] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-(((2-hydroxyethyl)(phenyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;
- [0235] Yield 35%;
- [0236] Yellow solid;
- [0237] R_f : 0.27 (MeOH:CH₂Cl₂=1:30);
- [0238] IR (KBr) 3447, 2904, 1644, 1273, 1081 cm⁻¹;
- [0239] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.06-2.07 (m, 11H), 2.69 (m, 2H), 3.59 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 6.71-6.78 (m, 4H), 6.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H);

[0240] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 177.97, 159.67, 158.70, 150.95, 148.11, 133.67, 129.41, 120.39, 117.27, 114.49, 112.81, 109.86, 106.93, 74.75, 60.36, 53.74, 47.48, 37.40, 29.79, 26.46, 25.74;

[0241] HRMS: calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: m/z 407.2097, Found:407.2091.

[0242] 실시예 1-7

[0243] 3-((사이클로헥실(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4g)

[0244] 3-((cyclohexyl(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-5-(cyclohexylmethoxy)-4H-chromen-4-one;

[0245] Yield 32%;

[0246] Yellow solid;

[0247] R_f : 0.29 ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:30$);

[0248] IR (KBr) 3444, 2934, 1735, 1651, 1274, 1061 cm^{-1} ;

[0249] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.03-2.09 (m, 21H), 2.70 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.57 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.86 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H);

[0250] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 177.45, 159.85, 158.59, 151.83, 133.83, 122.45, 114.86, 109.62, 107.26, 74.87, 61.37, 59.21, 56.15, 49.56, 37.40, 35.63, 31.59, 29.70, 26.62, 26.45, 25.94, 25.75;

[0251] HRMS: calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_4$: m/z 413.2566, Found:413.2561.

[0252] 실시예 1-8

[0253] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((사이클로헥실메틸)(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4h)

[0254] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-(((cyclohexylmethyl)(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;

[0255] Yield 29%;

[0256] Yellow oil;

[0257] R_f : 0.30 ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2=1:30$);

[0258] IR (KBr) 3461, 2927, 1730, 1649, 1273, 1061 cm^{-1} ;

[0259] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 1.05-2.06 (m, 22H), 2.25 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.63 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.67 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.86 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H);

[0260] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 177.72, 159.92, 158.74, 151.89, 133.66, 114.86, 114.83, 109.80, 107.17, 74.92, 59.70, 59.60, 51.71, 45.82, 37.50, 29.88, 28.79, 26.58, 26.24, 26.11, 25.86;

[0261] HRMS: calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_4$: m/z427.2723, Found:427.2717.

[0262] 실시예 1-9

[0263] 3-((벤질(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4i)

[0264] 3-((benzyl(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-5-(cyclohexylmethoxy)-4H-chromen-4-one;

- [0265] Yield 27%;
- [0266] Yellow oil;
- [0267] R_f : 0.28 (MeOH:CH₂Cl₂=1:30);
- [0268] IR (KBr) 3412, 2923, 1730, 1657, 1269, 1066 cm⁻¹;
- [0269] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.07-2.06 (m, 11H), 2.25 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.69 (t, J=4.0Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.69 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.87 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 5H), 7.48 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.75 (s, 1H);
- [0270] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 177.61, 159.96, 158.69, 152.46, 133.78, 129.00, 128.56, 127.36, 115.01, 110.86, 109.73, 107.44, 75.01, 59.47, 58.70, 55.63, 48.94, 37.49, 29.84, 26.58, 25.86;
- [0271] HRMS: calculated for C₂₆H₃₁NO₄: m/z 421.2253, Found:421.2246.
- [0272] **실시예 1-10**
- [0273] **5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(4-메틸벤질)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4j)**
- [0274] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-(((2-hydroxyethyl)(4-methylbenzyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;
- [0275] Yield 37%;
- [0276] Yellow solid;
- [0277] R_f : 0.21 (MeOH:CH₂Cl₂=1:30);
- [0278] IR (KBr) 3479, 2904, 1658, 1280, 1066 cm⁻¹;
- [0279] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.07-2.06 (m, 11H), 2.29 (s, 3H), 2.68 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.67 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.87 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.22 (s, 4H), 7.48 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (s, 1H);
- [0280] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 177.51, 159.82, 158.56, 151.92, 136.69, 135.79, 133.55, 129.06, 128.73, 122.41, 114.89, 109.57, 107.21, 74.86, 59.43, 58.27, 55.40, 48.65, 37.37, 29.72, 26.46, 25.75, 20.97;
- [0281] HRMS: calculated for C₂₇H₃₃NO₄: m/z 435.2410, Found:435.2405.
- [0282] **실시예 1-11**
- [0283] **5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((4-하이드록시벤질)(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4k)**
- [0284] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-(((4-hydroxybenzyl)(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;
- [0285] Yield 32%;
- [0286] Yellow solid;
- [0287] R_f : 0.37 (MeOH:CH₂Cl₂=1:15);
- [0288] IR (KBr) 3470, 2928, 1733, 1650, 1272, 1066 cm⁻¹;
- [0289] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.07-2.02 (m, 11H), 2.65 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.68 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.86 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.71 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz,

1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.49 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (s, 1H);

[0290] ^{13}C -NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) δ 177.58, 159.73, 158.60, 156.44, 152.26, 133.65, 129.97, 129.52, 122.64, 115.36, 114.77, 109.74, 107.24, 74.80, 59.60, 58.22, 55.67, 48.71, 37.42, 29.72, 26.47, 25.78;

[0291] HRMS: calculated for C₂₆H₃₁NO₅: m/z 437.2202, Found: 437.2196.

[0292] 실시예 1-12

[0293] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(4-메톡시벤질)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 41)

[0294] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-(((2-hydroxyethyl)(4-methoxybenzyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;

[0295] Yield 34%;

[0296] Yellow solid;

[0297] R_f: 0.39 (MeOH:CH₂Cl₂=1:15);

[0298] IR (KBr) 3452, 2918, 1734, 1651, 1278, 1067 cm⁻¹;

[0299] ^1H -NMR (CDCl₃) δ 1.07-2.02 (m, 11H), 2.67 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.67 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.87 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.74 (s, 1H);

[0300] ^{13}C -NMR (CDCl₃) δ 177.51, 159.84, 158.74, 158.57, 151.93, 133.58, 130.86, 129.93, 122.42, 114.90, 113.74, 109.58, 107.23, 74.87, 59.41, 57.93, 55.32, 55.18, 48.62, 37.38, 29.73, 26.46, 25.75;

[0301] HRMS: calculated for C₂₇H₃₃NO₅: m/z 451.2359, Found: 451.2355.

[0302] 실시예 1-13

[0303] 3-(((4-클로로벤질)(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4m)

[0304] 3-(((4-chlorobenzyl)(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-5-(cyclohexylmethoxy)-4H-chromen-4-one;

[0305] Yield 40%;

[0306] Yellow oil;

[0307] R_f: 0.30 (MeOH:CH₂Cl₂=1:30);

[0308] IR (KBr) 3439, 2922, 1735, 1657, 1268, 1062 cm⁻¹;

[0309] ^1H -NMR (CDCl₃) δ 1.07-2.06 (m, 11H), 2.65 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.70 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.88 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22 (s, 4H), 7.49 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.72 (s, 1H);

[0310] ^{13}C -NMR (CDCl₃) δ 177.60, 159.96, 158.69, 152.01, 133.80, 133.82, 132.81, 130.13, 128.59, 122.37, 115.02, 109.68, 107.44, 74.99, 59.62, 58.07, 55.58, 49.03, 37.52, 29.84, 26.58, 25.88;

[0311] HRMS: calculated for C₂₆H₃₀ClNO₄: m/z 455.1863, Found: 455.1859.

[0312] 실시예 1-14

- [0313] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(피리딘-4-일메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4n)
- [0314] 5-(cyclohexylmethoxy)-3-(((2-hydroxyethyl)(pyridin-4-ylmethyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;
- [0315] Yield 35%;
- [0316] Yellow oil;
- [0317] R_f : 0.29 (MeOH:CH₂Cl₂=1:15);
- [0318] IR (KBr) 3408, 2921, 1744, 1657, 1268, 1064 cm⁻¹;
- [0319] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.07-2.06 (m, 11H), 2.67 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.75 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.93 (d, J=5.6Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.50 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.47 (d, J=6.4Hz, 2H);
- [0320] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 177.49, 159.86, 158.57, 151.89, 149.79, 148.71, 132.82, 123.50, 122.01, 114.87, 109.53, 107.40, 74.87, 59.53, 57.60, 55.76, 49.09, 37.40, 29.68, 26.43, 25.75;
- [0321] HRMS: calculated for C₂₅H₃₀N₂O₄: m/z422.2206, Found:422.2200.
- [0322] **실시예 1-15**
- [0323] 3-((비스(2-하이드록시에틸)아미노)메틸)-5-(사이클로헥실메톡시)크로멘-4-온 (화합물 4o)
- [0324] 3-((bis(2-hydroxyethyl)amino)methyl)-5-(cyclohexylmethoxy)chromen-4-one;
- [0325] Yield 39%;
- [0326] Yellow solid;
- [0327] R_f : 0.21 (MeOH:CH₂Cl₂=1:15);
- [0328] IR (KBr) 3409, 2910, 1735, 1650, 1273, 1065 cm⁻¹;
- [0329] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.06-2.07 (m, 11H), 2.25 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.69 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.68 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.86 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H);
- [0330] ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 178.16, 160.10, 158.87, 152.45, 134.06, 122.03, 115.11, 109.70, 107.60, 75.03, 59.36, 55.33, 50.00, 37.54, 29.79, 26.56, 25.85;
- [0331] **실시예 1-16**
- [0332] 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(펜에틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온 (화합물 4p)
- [0333] 5-(Cyclohexylmethoxy)-3-(((2-hydroxyethyl)(phenethyl)amino)methyl)-4H-chromen-4-one;
- [0334] Yield 40%;
- [0335] Yellow colored oil;
- [0336] R_f : 0.52 (only Ethyl acetate);
- [0337] IR (cm⁻¹): 3264, 2923, 1653, 1605, 1455, 1065;
- [0338] ¹H NMR (DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.60 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.11 - 7.30 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92

(d, J=8.2Hz, 1H), 4.39 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.38 - 3.56 (m, 4H), 2.65 - 2.80 (m, 4H), 2.61 (t, J=6.1Hz, 2H), 1.61 - 1.94 (m, 5H), 1.06 - 1.35 (m, 6H);

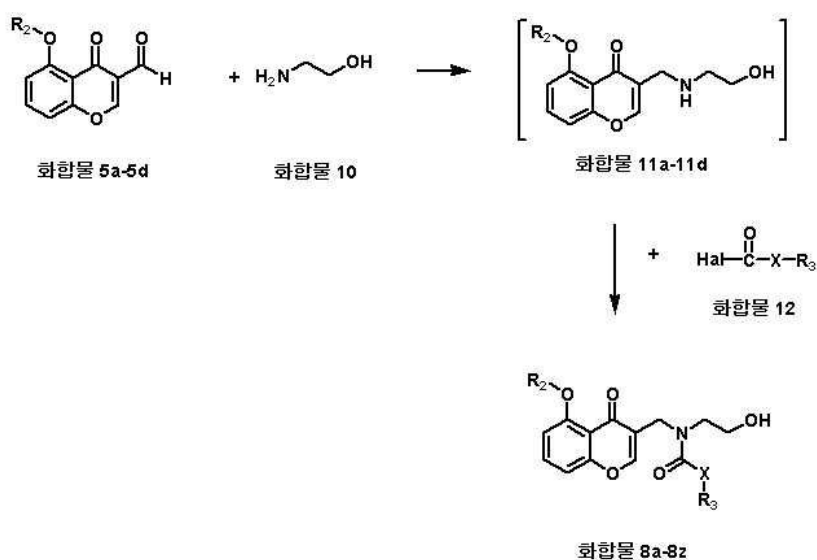
[0339] ^{13}C NMR (DMSO) δ 180.7, 164.2, 163.0, 142.4, 140.2, 134.1, 133.8, 132.0, 120.0, 118.9, 114.9, 114.8, 113.6, 79.2, 60.7, 59.5, 58.8, 53.0, 45.3, 42.3, 34.3, 31.3, 30.5;

[0340] HRMS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_4$: m/z 435.2410, Found: 435.2404.

[0341] 다음으로, 하기 반응식 4에 따라 화합물 8a~8z(실시에 1-17 내지 1-42)의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체를 합성하였다.

[0342] 메탄올(5 volume)에 녹인 3-포밀크로몬(3-formyl chromone, 화합물 5a~5d, 1.0 당량)을 화합물 10(amine, 1.0 당량)과 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 다음으로 0~5℃에서 10분 동안 수소화붕소나트륨(sodium borohydride, 1.5 당량)을 가하여 반응시켰으며, 이후에는 실온 조건에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 이후에는 메탄올을 증발시키고, 1N-HCl 용액과 에테르(ether)로 층분리하였다. 탄산칼륨 용액으로 수분층(aqueous layer)의 pH를 9~10으로 조절한 뒤, 에틸아세테이트로 2회 추출하고 이를 무수 Na_2SO_4 로 탈수한 후 감압농축하여 화합물 11a~11d를 얻었다. THF(tetrahydrofuran)에 녹인 화합물 11a~11d(1.0 당량)에 0℃에서 화합물 12인 acyl halide 유도체(isocyanate 유도체 또는 chloroformate 유도체도 반응가능)를 가해 3시간 동안 교반하고 반응물을 증발시켰으며, 에틸아세테이트와 물로 세척한 뒤, 이를 무수 Na_2SO_4 로 탈수하여 화합물 8a~8z를 얻었다.

[0343] [반응식 4]



[0344]

[0345] 상기 화합물 8a~8z의 물리화학적 성질은 하기와 같다.

[0346] 실시예 1-17

[0347] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-3-에틸-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8a)

[0348] 1-((5-(Cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-3-ethyl-1-(2-hydroxyethyl)urea;

[0349] Yield 35%;

[0350] Yellow colored oil;

- [0351] R_f : 0.48 (only Ethyl acetate);
- [0352] IR (cm^{-1}): 3265, 2922, 1650, 1605, 1644, 1077;
- [0353] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.55 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.40 (br. s, 1H), 6.99 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.60 (br. s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.79 (br. s., 2H), 3.34 - 3.38 (m, 2H), 3.12 - 3.27 (m, 2H), 1.69 - 2.08 (m, 5H), 1.09 - 1.37 (m, 6H), 1.02 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H);
- [0354] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177.0, 159.6, 158.6, 153.6, 133.8, 120.8, 114.9, 109.8, 107.4, 74.9, 62.14, 45.14, 45.96, 39.23, 37.32, 29.85, 29.70, 26.54, 25.78;
- [0355] HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 402.4840, Found: 402.4836.
- [0356] **실시예 1-18**
- [0357] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-이소프로필우레아 (화합물 8b)
- [0358] 1-((5-(Cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)-3-isopropylurea;
- [0359] Yield 41%;
- [0360] Light yellow colored oil;
- [0361] R_f : 0.33 (only Ethyl acetate);
- [0362] IR (cm^{-1}): 3288, 2922, 1644, 1606, 1543, 1070;
- [0363] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H), 7.55 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.74 (br. s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.88 - 3.93 (m, 1H), 3.86 (d, 2H), 3.77 (br. s, 2H), 3.28 - 3.39 (m, 2H), 1.66 - 2.09 (m, 5H), 1.28 - 1.37 (m, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.13 - 1.21 (m, 3H);
- [0364] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 178.1, 160.7, 159.8, 158.5, 152.6, 134.4, 121.2, 114.5, 109.5, 107.2, 74.6, 61.5, 48.4, 43.8, 42.7, 37.7, 29.7, 26.4, 25.8, 23.1;
- [0365] HRMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 416.5106, Found: 416.5103.
- [0366] **실시예 1-19**
- [0367] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-프로필우레아 (화합물 8c)
- [0368] 1-((5-(Cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)-3-propylurea;
- [0369] Yield 45%;
- [0370] Brown colored oil;
- [0371] R_f : 0.38 (only Ethyl acetate);
- [0372] IR (cm^{-1}): 3270, 2922, 1650, 1605, 1543, 1069;
- [0373] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.55 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 6.99 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.60 (br. s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.79 (br. s, 2H), 3.35 - 3.39 (m, 2H), 3.12 - 3.27 (m, 2H), 1.69 - 2.08 (m, 5H), 1.64 - 1.68 (m, 2H), 1.09 - 1.37 (m, 6H), 1.00 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H);

[0374] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 178.1, 161.4, 159.8, 158.6, 152.7, 134.4, 121.3, 114.6, 109.6, 107.4, 74.8, 61.6, 48.7, 43.8, 42.9, 37.6, 29.8, 26.5, 25.8, 23.1, 11.7;

[0375] HRMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 416.5106, Found: 416.5101.

[0376] 실시예 1-20

[0377] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐우레아 (화합물 8d)

[0378] 1-((5-(Cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)-3-phenylurea;

[0379] Yield 47%;

[0380] Yellow colored oil;

[0381] R_f : 0.47 (only Ethyl acetate);

[0382] IR (cm^{-1}): 3362, 2922, 1650, 1606, 1555, 1067;

[0383] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 10.18 (br. s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 3H), 7.30 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 6.83 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.38 (br. s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.89 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.82 - 3.88 (m, 2H), 3.42 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 1.71 - 2.04 (m, 5H), 1.15 - 1.45 (m, 6H);

[0384] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 178.8, 160.0, 159.0, 158.8, 153.4, 140.26, 134.8, 128.9, 122.4, 121.0, 119.6, 114.5, 109.6, 107.5, 74.8, 61.5, 48.2, 44.2, 37.8, 29.8, 26.5, 25.9;

[0385] HRMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 450.5268, Found: 450.5262.

[0386] 실시예 1-21

[0387] 3-사이클로헥실-1-((5-(사이클로헥실메톡시)-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8e)

[0388] 3-Cyclohexyl-1-((5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)urea;

[0389] Yield 42%;

[0390] Yellow colored oil;

[0391] R_f : 0.43 (only Ethyl acetate);

[0392] IR (cm^{-1}): 3275, 2924, 1650, 1605, 1456, 1066;

[0393] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H), 7.55 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.79 (br. s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.85 - 3.87 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.72 - 3.82 (m, 2H), 3.58 (td, $J=3.5, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.28 - 3.40 (m, 2H), 1.71 - 2.06 (m, 9H), 1.12 - 1.41 (m, 12H);

[0394] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 178.1, 160.8, 159.8, 158.6, 152.7, 134.4, 121.2, 114.5, 109.6, 107.3, 74.7, 61.5, 49.7, 48.4, 43.9, 37.7, 33.6, 29.8, 26.5, 25.9, 25.8, 25.1;

[0395] HRMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 456.5744, Found: 456.5739.

[0396] 실시예 1-22

- [0397] 3-(4-클로로페닐)-1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8f)
- [0398] 3-(4-Chlorophenyl)-1-((5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)urea;
- [0399] Yield 44%;
- [0400] Gray colored oil;
- [0401] R_f : 0.56 (only Ethyl acetate);
- [0402] IR (cm^{-1}): 3262, 2925, 1650, 1603, 1545, 1065;
- [0403] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.34 (br. s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.16 (br. s., 1H), 3.81 - 3.92 (m, 4H), 3.42 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 1.74 - 2.13 (m, 5H), 1.14 - 1.44 (m, 6H);
- [0404] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 178.7, 159.9, 158.7, 158.6, 153.3, 138.9, 134.8, 128.7, 127.0, 120.8, 120.6, 114.4, 109.6, 107.5, 74.8, 61.5, 48.2, 44.2, 37.8, 29.9, 26.5, 25.9;
- [0405] HRMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$: m/z 484.9719, Found: 484.9714.
- [0406] 실시예 1-23
- [0407] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-(4-메톡시페닐)우레아 (화합물 8g)
- [0408] 1-((5-(Cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)-3-(4-methoxyphenyl)urea;
- [0409] Yield 43%;
- [0410] Dark yellow colored oil;
- [0411] R_f : 0.46 (only Ethyl acetate);
- [0412] IR (cm^{-1}): 3244, 2924, 1650, 1604, 1555, 1066;
- [0413] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.00 (br. s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.98 - 7.05 (m, 1H), 6.81 - 6.90 (m, 3H), 4.41 (br. s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.90 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.82 - 3.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 1.95 - 2.12 (m, 5H), 1.73 - 1.90 (m, 6H);
- [0414] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 178.6, 159.9, 159.2, 158.6, 155.1, 153.2, 134.7, 133.3, 121.1, 121.0, 114.4, 114.1, 109.6, 107.4, 74.8, 61.5, 55.6, 48.3, 44.2, 37.8, 29.9, 26.5, 26.0;
- [0415] HRMS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$: m/z 480.5528, Found: 480.5524.
- [0416] 실시예 1-24
- [0417] 3-벤질-1-((5-(사이클로헥실메톡시)-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)우레아 (화합물 8h)
- [0418] 3-Benzyl-1-((5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)urea;
- [0419] Yield 43%;
- [0420] Dark yellow colored oil;
- [0421] R_f : 0.51 (only Ethyl acetate);

- [0422] IR (cm^{-1}): 3278, 2923, 1650, 1604, 1541, 1065;
- [0423] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.63 (br. s, 1H), 7.54 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.31 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 6.96 - 7.00 (m, 1H), 6.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.24 (br. s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 2H), 1.68 - 2.00 (m, 5H), 1.07 - 1.35 (m, 6H);
- [0424] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 178.1, 161.1, 159.8, 158.6, 152.9, 139.8, 134.3, 128.5, 127.5, 126.9, 121.3, 114.6, 109.6, 107.5, 74.8, 61.7, 49.0, 44.9, 43.8, 37.5, 29.8, 26.5, 25.8;
- [0425] HRMS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 464.5534, Found: 464.5528.

[0426] **실시예 1-25**

[0427] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-펜에틸우레아 (화합물 8i)

[0428] 1-((5-(Cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)-3-phenethylurea;

[0429] Yield 46%;

[0430] Brown colored oil;

[0431] R_f : 0.48 (only Ethyl acetate);

[0432] IR (cm^{-1}): 3283, 2923, 1650, 1603, 1555, 1065;

[0433] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H), 7.55 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 - 7.29 (m, 2H), 7.24 (br. s, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 6.99 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.23 (br. s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.76 (br. s, 2H), 3.43 - 3.51 (m, 2H), 3.38 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.61 - 2.06 (m, 5H), 1.09 - 1.82 (m, 6H), 1.09 - 1.39 (m, 16H);

[0434] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 178.0, 161.0, 159.8, 158.6, 152.7, 139.6, 134.3, 128.8, 128.4, 126.1, 121.2, 114.6, 109.6, 107.4, 74.8, 61.8, 49.2, 43.8, 42.6, 37.6, 36.3, 29.8, 26.5, 25.8;

[0435] HRMS calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 478.5800, Found: 478.51795.

[0436] **실시예 1-26**

[0437] 1-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-(3-페닐프로필)우레아 (화합물 8j)

[0438] 1-((5-(Cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)-3-(3-phenylpropyl)urea;

[0439] Yield 47%;

[0440] Yellow colored oil;

[0441] R_f : 0.40 (only Ethyl acetate);

[0442] IR (cm^{-1}): 3277, 2923, 1650, 1605, 1555, 1065;

[0443] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.55 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.36 (br. s, 1H), 7.14 - 7.25 (m, 5H), 6.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.85 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.37 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.25 - 3.30 (m, 2H), 2.72 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 1.64 - 2.00 (m, 5H),

1.05 - 1.29 (m, 6H);

[0444] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 178.1, 161.3, 159.8, 158.6, 152.8, 142.0, 134.4, 128.5, 128.3, 125.7, 121.3, 114.6, 109.6, 107.4, 74.8, 61.6, 48.8, 43.8, 40.7, 37.5, 33.5, 31.6, 29.7, 26.5, 25.7;

[0445] HRMS calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 492.6065, Found: 492.6061.

[0446] **실시예 1-27**

[0447] **에틸(5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸)카바메이트 (화합물 8k)**

[0448] Ethyl(5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl(2-hydroxyethyl)carbamate;

[0449] Yield 42%;

[0450] Light yellow colored oil;

[0451] R_f : 0.62 (only Ethyl acetate);

[0452] IR (cm^{-1}): 3446, 2924, 1650, 1606, 1458, 1064 ;

[0453] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.32 (d, J=8.4Hz, 4H), 4.10 - 4.20 (m, 4H), 3.87 (d, J=6.1Hz, 4H), 3.80 (s, 4H), 3.62 - 3.66 (m, 4H), 3.03 (br. s, 1H), 2.70 (br. s, 1H) 1.70 - 1.98 (m, 10H), 1.04 - 1.40 (m, 12H);

[0454] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 177.15, 177.13, 159.7, 158.5, 154.3, 152.0, 133.8, 133.7, 121.9, 121.8, 115.0, 114.7, 109.7, 109.6, 107.3, 74.9, 62.4, 61.9, 51.6, 51.3, 44.2, 44.0, 37.4, 29.8, 26.5, 25.8, 14.7; HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: m/z 403.4688, Found: 403.4682.

[0455] **실시예 1-28**

[0456] **페닐(5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸)카바메이트 (화합물 8l)**

[0457] Phenyl(5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl(2-hydroxyethyl)carbamate;

[0458] Yield 44%;

[0459] Light yellow colored oil;

[0460] R_f : 0.69 (only Ethyl acetate);

[0461] IR (cm^{-1}): 3423, 2923, 1650, 1605, 1456, 1067;

[0462] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.33 - 7.38 (m, 4H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.07 - 7.10 (m, 4H), 6.94 - 7.00 (m, 2H), 6.76 - 6.82 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.91 - 3.95 (m, 2H), 3.90 (br. s, 4H), 3.88 (br. s, 4H), 3.73 - 3.78 (m, 2H), 2.88 (br. s, 1H), 2.83 (br. s, 1H), 1.69 - 2.04(m, 10H), 1.08 - 1.41 (m, 12H);

[0463] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 178.1, 177.3, 159.93, 159.90, 158.7, 155.6, 155.3, 152.6, 152.5, 151.3, 151.2, 134.1, 134.0, 129.6, 129.5, 125.8, 125.6, 121.9, 121.8, 115.1, 114.8, 109.9, 109.8, 107.5, 107.4, 74.9, 62.2, 62.1, 52.2, 52.1, 45.0, 44.7, 37.4, 29.9, 26.6, 25.8;

[0464] HRMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: m/z 451.5116, Found: 451.5110.

[0465] 실시예 1-29

[0466] N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)프로피온아미드 (화합물 8m)

[0467] N-((5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-N-(2-hydroxyethyl)propionamide;

[0468] Yield 41%;

[0469] Yellow colored oil;

[0470] R_f : 0.45 (only Ethyl acetate);

[0471] IR (cm^{-1}): 3424, 2923, 1650, 1605, 1568, 1066;

[0472] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 6.96 - 6.99 (m, 2H), 6.75 - 6.81 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.88 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 4H), 3.85 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.78 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.60 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.22 (br. s, 1H), 2.66 (br. s, 1H), 2.37 - 2.46 (m, 4H), 1.72 - 2.03 (m, 10H), 1.31 - 1.40 (m, 12H), 1.11 - 1.17 (m, 6H);

[0473] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177.8, 176.8, 176.8, 175.2, 159.7, 159.7, 158.6, 158.5, 155.1, 150.1, 134.1, 133.7, 121.7, 120.9, 115.0, 114.2, 109.8, 109.6, 107.3, 107.2, 74.9, 74.8, 62.3, 61.1, 51.1, 50.2, 45.5, 41.7, 37.5, 37.4, 29.8, 29.7, 26.53, 26.52, 26.3, 25.8, 9.4, 9.3;

[0474] HRMS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_5$: m/z 387.4694, Found: 387.4689.

[0475] 실시예 1-30

[0476] N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)부티르아미드 (화합물 8n)

[0477] N-((5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-N-(2-hydroxyethyl)butyramide;

[0478] Yield 43%;

[0479] Colorless oil;

[0480] R_f : 0.56 (only Ethyl acetate);

[0481] IR (cm^{-1}): 3445, 2923, 1650, 1606, 1570, 1065;

[0482] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 2H), 6.96 - 7.00 (m, 2H), 6.74 - 6.82 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.88 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 4H), 3.82 - 3.86 (m, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 3.66 - 3.71 (m, 2H), 3.57 - 3.61 (m, 2H), 3.34 (br. s, 1H), 2.90 (br. s, 1H), 2.33 - 2.39 (m, 4H), 1.70 - 2.04 (m, 10H), 1.58 - 1.70 (m, 4H), 1.04 - 1.41 (m, 12H), 0.90 - 0.97 (m, 6H);

[0483] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177.7, 176.8, 176.0, 174.5, 159.7, 159.6, 158.6, 158.4, 154.9, 150.1, 134.1, 133.7, 121.7, 120.9, 114.9, 114.2, 109.8, 109.6, 107.3, 107.2, 74.9, 74.8, 62.2, 61.0, 51.1, 50.1, 45.6, 41.5, 37.5, 37.4, 35.3, 34.9, 29.8, 26.5, 25.8, 18.7, 18.6, 13.9, 13.8;

[0484] HRMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: m/z 401.4959, Found: 401.4955.

[0485] 실시예 1-31

[0486] N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8o)

[0487] N-((5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2-phenylacetamide;

- [0488] Yield 46%;
- [0489] Yellow colored oil;
- [0490] R_f : 0.60 (only Ethyl acetate);
- [0491] IR(cm^{-1}): 3446, 2924, 1650, 1606, 1472, 1068;
- [0492] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.46 – 7.55 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.27 – 7.32 (m, 10H), 6.95 (dd, $J=3.0, 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.76 – 6.80 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.79 – 3.83 (m, 2H), 3.78 (s, 4H), 3.68 – 3.71 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.57 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.24 (br. s, 1H), 2.85 (br. s, 1H), 1.68 – 2.04 (m, 10H), 1.06 – 1.38 (m, 12H);
- [0493] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177.7, 176.6, 173.9, 172.5, 159.7, 159.6, 158.4, 155.0, 150.7, 135.2, 134.7, 134.1, 133.7, 129.0, 128.9, 128.8, 128.6, 127.0, 126.8, 121.5, 120.5, 114.9, 114.3, 109.8, 109.6, 107.4, 107.3, 74.9, 74.9, 62.1, 60.9, 51.3, 49.9, 45.7, 41.6, 40.73, 40.70, 37.5, 37.4, 29.8, 29.7, 26.5, 25.8;
- [0494] HRMS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: m/z 449.5387, Found: 449.5381.
- [0495] **실시예 1-32**
- [0496] **2-(4-클로로페닐)-N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)아세트아미드 (화합물 8p)**
- [0497] 2-(4-Chlorophenyl)-N-((5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-N-(2-hydroxyethyl)acetamide;
- [0498] Yield 42%; Dark yellow colored oil;
- [0499] R_f : 0.62 (only Ethyl acetate);
- [0500] IR (cm^{-1}): 3282, 2924, 1652, 1603, 1148, 1046;
- [0501] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.48 – 7.58 (m, 3H), 7.21 – 7.12 (m, 8H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.88 – 3.90 (m, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.85 (br. s, 1H), 3.78 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.72 – 3.76 (m, 4H), 3.61 (s, 1H), 3.55 – 3.60 (m, 2H), 1.70 – 2.04 (m, 10H), 1.18 – 1.39 (m, 12H);
- [0502] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177.7, 176.6, 173.5, 172.2, 159.7, 159.6, 158.5, 158.4, 155.2, 150.7, 133.8, 133.7, 132.9, 132.7, 130.5, 130.5, 128.8, 128.7, 121.4, 120.5, 114.9, 114.3, 109.8, 109.6, 107.4, 107.3, 74.88, 74.86, 61.9, 60.8, 51.3, 49.7, 45.8, 41.8, 39.79, 39.77, 37.5, 37.3, 29.8, 26.5, 25.8, 25.8;
- [0503] HRMS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5$: m/z 483.9838, Found: 483.9834.
- [0504] **실시예 1-33**
- [0505] **N-((5-(사이클로헥실메톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(4-메톡시페닐)아세트아미드 (화합물 8q)**
- [0506] N-((5-(cyclohexylmethoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2-(4-methoxyphenyl)acetamide;
- [0507] Yield 43%;

- [0508] Yellow colored oil;
- [0509] R_f : 0.55 (only Ethyl acetate);
- [0510] IR (cm^{-1}): 3443, 2923, 1650, 1606, 1456, 1065 ;
- [0511] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.47 – 7.56 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 4H), 6.95 – 6.98 (m, 2H), 6.81 – 6.85 (m, 4H), 6.75 – 6.81 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.79 – 3.85 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 – 3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.56 – 3.59 (m, 2H), 3.25 (br. s, 1H), 2.65 (br. s, 1H), 1.70 – 2.05 (m, 10H), 1.06 – 1.42 (m, 12H);
- [0512] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177.7, 176.6, 174.4, 172.8, 159.66, 159.65, 158.6, 158.4, 155.1, 150.5, 134.1, 133.7, 130.0, 129.97, 127.2, 126.6, 121.5, 120.5, 114.9, 114.3, 114.2, 114.1, 109.8, 109.6, 107.4, 107.3, 74.89, 74.87, 62.2, 61.0, 55.2, 51.3, 50.0, 45.8, 41.7, 39.9, 39.8, 37.5, 37.4, 29.8, 26.5, 25.81, 25.80;
- [0513] HRMS calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_6$: m/z 479.5647, Found: 479.5642.
- [0514] **실시예 1-34**
- [0515] 1-((5-(3,3-데미틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐우레아 (화합물 8r)
- [0516] 1-((5-(3,3-Dimethylbutoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)-3-phenylurea;
- [0517] Yield 45%;
- [0518] Yellow colored oil;
- [0519] R_f : 0.51 (only Ethyl acetate);
- [0520] IR (cm^{-1}): 3291, 2951, 1650, 1605, 1458, 1064 ;
- [0521] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.88 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 – 7.59 (m, 3H), 7.29 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.98 – 7.04 (m, 2H), 6.86 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.06 (br. s, 1H), 3.87 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.46 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 1.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.04 (s, 9H);
- [0522] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 178.5, 159.7, 158.6, 158.6, 153.5, 140.0, 134.6, 128.7, 122.4, 121.2, 119.6, 114.5, 109.8, 107.7, 67.1, 61.7, 48.9, 43.9, 42.1, 29.8;
- [0523] HRMS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 438.5161, Found: 438.5157.
- [0524] **실시예 1-35**
- [0525] 페닐(5-(3,3-디메틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸)카바메이트 (화합물 8s)
- [0526] Phenyl(5-(3,3-dimethylbutoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl(2-hydroxyethyl)carbamate;
- [0527] Yield 45%;
- [0528] Yellow colored oil;
- [0529] R_f : 0.73 (only Ethyl acetate);
- [0530] IR (cm^{-1}): 3392, 2950, 1650, 1605, 1458, 1065;

[0531] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 2H), 7.27 - 7.44 (m, 4H), 7.20 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.05 - 7.14 (m, 2H), 6.96 - 7.02 (m, 2H), 6.82 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.10 - 4.24 (m, 6H), 3.86 - 3.97 (m, 4H), 3.73 - 3.84 (m, 2H), 2.78 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 1.87 - 1.99 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 1.01 (s, 9H);

[0532] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177.9, 177.2, 159.5, 159.4, 158.5, 155.4, 155.2, 153.9, 152.7, 151.1, 134.0, 133.9, 129.4, 129.3, 125.6, 125.4, 121.8, 121.7, 121.3, 120.9, 115.0, 114.9, 110.0, 109.9, 107.3, 107.2, 66.90, 66.87, 62.2, 61.9, 51.9, 46.0, 41.9, 30.0, 29.72, 29.69;

[0533] HRMS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: m/z 439.5009, Found: 439.5003.

[0534] **실시예 1-36**

[0535] **N-((5-(3,3-디메틸부톡시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8t)**

[0536] N-((5-(3,3-dimethylbutoxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2-phenylacetamide;

[0537] Yield 46%;

[0538] Yellow colored oil;

[0539] R_f : 0.55 (only Ethyl acetate);

[0540] IR (cm^{-1}): 3446, 2924, 1650, 1606, 1472, 1068;

[0541] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.17 - 7.37 (m, 9H), 7.12 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.27 - 4.30 (m, 2H), 4.26 (br. s, 4H), 4.16 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 4H), 3.89 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.55 - 3.58 (m, 2H), 1.88 - 1.96 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 1.01 (s, 9H);

[0542] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177.4, 176.5, 172.0, 171.9, 159.45, 159.38, 158.4, 155.0, 150.8, 133.7, 133.6, 129.33, 129.30, 128.86, 128.84, 126.8, 121.5, 120.6, 114.9, 114.4, 110.0, 109.7, 107.4, 107.1, 66.9, 66.8, 62.7, 62.6, 47.4, 45.3, 44.7, 41.9, 41.8, 41.3, 41.1, 29.75, 29.71, 29.69;

[0543] HRMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: m/z 437.5280, Found: 437.5275.

[0544] **실시예 1-37**

[0545] **1-(2-하이드록시에틸)-1-((5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-3-페닐우레아 (화합물 8u)**

[0546] 1-(2-Hydroxyethyl)-1-((5-(isopentyloxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-3-phenylurea;

[0547] Yield 47%;

[0548] Yellow colored oil;

[0549] R_f : 0.52 (only Ethyl acetate);

[0550] IR (cm^{-1}): 3282, 2927, 1650, 1605, 1480, 1068 ;

[0551] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10.02 (br. s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 - 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.30 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.97 - 7.04 (m, 2H), 6.86 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.14 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 3.87 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.44 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.08 - 2.20 (m, 1H), 1.86 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.01 - 1.05 (m, 6H);

- [0552] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 178.5, 159.8, 158.7, 158.6, 153.3, 140.1, 134.7, 128.7, 122.3, 121.1, 119.5, 114.5, 109.7, 107.6, 67.7, 61.6, 48.6, 44.1, 37.8, 24.8, 22.5;
- [0553] HRMS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: m/z 424.4895, Found: 424.4891.
- [0554] **실시예 1-38**
- [0555] **페닐2-하이드록시에틸((5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)카바메이트 (화합물 8v)**
- [0556] Phenyl2-hydroxyethyl((5-(isopentyloxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)carbamate;
- [0557] Yield 44%;
- [0558] Yellow colored oil;
- [0559] R_f : 0.73 (only Ethyl acetate);
- [0560] IR (cm^{-1}): 3447, 2954, 1650, 1606, 1458, 1068 ;
- [0561] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 4H), 7.16 - 7.24 (m, 2H), 7.04 - 7.15 (m, 4H), 6.98 (dd, $J=5.0$, 8.1Hz, 2H), 6.78 - 6.86 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.14 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 3.92 (br. s, 2H), 3.88 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 3.73 - 3.81 (m, 2H), 2.78 - 2.88 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 2H), 1.86 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 0.97 - 1.03 (m, 12H);
- [0562] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 177.9, 177.1, 159.6, 158.5, 155.4, 155.2, 152.6, 151.1, 134.0, 133.9, 129.4, 129.3, 125.6, 125.4, 121.8, 121.7, 121.3, 115.0, 114.8, 110.0, 109.8, 107.5, 107.4, 68.1, 68.0, 62.0, 61.9, 51.9, 44.7, 44.5, 37.6, 25.2, 25.1, 22.6;
- [0563] HRMS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: m/z 425.4743, Found: 425.4738.
- [0564] **실시예 1-39**
- [0565] **N-(2-하이드록시에틸)-N-((5-(이소펜틸옥시)-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8w)**
- [0566] N-(2-hydroxyethyl)-N-((5-(isopentyloxy)-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-2-phenylacetamide;
- [0567] Yield 47%;
- [0568] Yellow colored oil;
- [0569] R_f : 0.55 (only Ethyl acetate);
- [0570] IR (cm^{-1}): 3446, 2924, 1650, 1606, 1472, 1068;
- [0571] ^1H -NMR (CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.17 - 7.37 (m, 9H), 7.12 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.27 - 4.30 (m, 2H), 4.26 (br. s, 4H), 4.16 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 4H), 3.89 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.55 - 3.58 (m, 2H), 1.90 - 1.99 (m, 2H), 1.86 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 0.97 - 1.03 (m, 12H);
- [0572] ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 177.4, 176.5, 172.0, 171.9, 159.45, 159.38, 158.4, 155.0, 150.8, 133.7, 133.6, 129.33, 129.30, 128.86, 128.84, 126.8, 121.5, 120.6, 114.9, 114.4, 110.0, 109.7, 107.4, 107.1, 68.1, 68.0, 62.0, 61.9, 51.9, 45.7, 44.7, 44.5, 37.6, 25.2, 25.1, 22.6;

[0573] HRMS calculated for $C_{25}H_{29}NO_5$: m/z 423.5015, Found: 423.5009.

[0574] 실시예 1-40

[0575] 1-((5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-1-(2-하이드록시에틸)-3-페닐우레아 (화합물 8x)

[0576] 1-((5-Butoxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-1-(2-hydroxyethyl)-3-phenylurea;

[0577] Yield 48%;

[0578] Yellow colored oil;

[0579] R_f : 0.47 (only Ethyl acetate);

[0580] IR (cm^{-1}): 3243, 2929, 1650, 1605, 1458, 1071;

[0581] ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 10.01 (br. s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.29 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.01 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 7.01 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.18 (br. s, 1H), 4.11 - 4.15 (m, 2H), 3.87 (t, J=4.6Hz, 2H), 3.41 - 3.48 (m, 2H), 1.94 (dd, J=6.1, 9.0Hz, 2H), 1.71 (dd, J=7.5, 15.1Hz, 2H), 1.05 (t, J=7.3Hz, 3H);

[0582] ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 178.6, 159.8, 158.7, 158.6, 153.4, 140.1, 134.7, 128.7, 122.3, 121.1, 119.6, 114.5, 109.7, 107.6, 69.2, 61.6, 48.6, 44.0, 31.3, 19.4, 14.0;

[0583] HRMS calculated for $C_{23}H_{26}N_2O_5$: m/z 410.4629, Found: 410.4623.

[0584] 실시예 1-41

[0585] 페닐(5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸(2-하이드록시에틸) (화합물 8y)

[0586] Phenyl (5-butoxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl(2-hydroxyethyl)

[0587] Yield 45%;

[0588] Yellow colored oil;

[0589] R_f : 0.71 (only Ethyl acetate);

[0590] IR (cm^{-1}): 3465, 2928, 1650, 1605, 1458, 1064;

[0591] ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 - 7.59 (m, 2H), 7.35 (q, J=7.8Hz, 4H), 7.16 - 7.25 (m, 2H), 7.03 - 7.15 (m, 4H), 6.94 - 7.02 (m, 2H), 6.76 - 6.85 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.11 (t, J=6.7Hz, 4H), 3.91 - 3.96 (m, 2H), 3.89 (d, J=4.1Hz, 4H), 3.77 (d, J=4.6Hz, 2H), 2.85 (br. s, 2H), 1.93 (m, 4H), 1.54 - 1.64 (m, 4H), 1.02 (t, J=7.3Hz, 6H);

[0592] ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ 177.9, 177.2, 159.6, 158.5, 155.4, 155.2, 152.6, 151.1, 151.0, 134.0, 133.9, 129.4, 129.3, 125.6, 125.4, 121.8, 121.7, 115.0, 114.8, 109.9, 109.8, 107.5, 107.4, 69.2, 62.1, 61.9, 52.0, 44.7, 44.5, 31.0, 19.2, 13.9;

[0593] HRMS calculated for $C_{23}H_{25}NO_6$: m/z 411.4477, Found: 411.4472.

[0594] 실시예 1-42

[0595] N-((5-부톡시-4-옥소-4H-크로멘-3-일)메틸)-N-(2-하이드록시에틸)-2-페닐아세트아미드 (화합물 8z)

- [0596] N-((5-Butoxy-4-oxo-4H-chromen-3-yl)methyl)-N-(2-hydroxyethyl)-2-phenylacetamide;
- [0597] Yield 45%;
- [0598] Yellow colored oil;
- [0599] R_f : 0.54 (only Ethyl acetate);
- [0600] IR (cm^{-1}): 3446, 2924, 1650, 1606, 1472, 1068;
- [0601] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.17 - 7.36 (m, 9H), 7.13 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.76 - 6.83 (m, 2H), 4.25 - 4.31 (m, 8H), 4.07 - 4.14 (m, 4H), 3.84 - 3.90 (m, 4H), 3.56 - 3.59 (m, 2H), 1.87 - 1.97 (m, 4H), 1.50 - 1.59 (m, 4H), 1.01 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 6H);
- [0602] $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 177.4, 176.5, 172.0, 171.9, 159.45, 159.38, 158.4, 155.0, 150.8, 133.7, 133.6, 129.33, 129.30, 128.86, 128.84, 126.8, 121.5, 120.6, 114.9, 114.4, 110.0, 109.7, 107.4, 107.1, 69.2, 62.0, 61.9, 52.0, 45.8, 44.7, 44.5, 31.0, 19.2, 13.9;
- [0603] HRMS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: m/z 409.4749, Found: 409.4745.

[0604] <실시예 2. 인터루킨-5의 저해효과 확인>

[0605] 인터루킨-5는 면역세포인 호산구의 증식, 분화, 성숙 및 활성화 등을 유도하는 역할을 한다. 따라서, 본 발명의 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체가 인터루킨-5로 인해 유도된 호산구(eosinophil cell)의 증식을 얼마나 억제하는지 측정함으로써, 상기 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체의 인터루킨-5 저해 효과를 확인하였다.

[0606] 상기 실시예 1-1 내지 실시예 1-42에서 제조한 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체는 100% DMSO(dimethyl sulfoxide)에 용해한 후, 세포 배양액에 0.1% 이하가 되도록 세포 배양액으로 희석하여 사용하였다.

[0607] 실험에 사용된 Y16 세포(eosinophil cell line)는 배지에 부유하여 증식하는 세포(floating cell)로서, 8% FBS(fetal bovine serum)가 함유된 RPMI 배지에 1×10^5 cells/ml이 되도록 희석한 후, 페트리 디쉬(petri dish)에 1ml씩 분주하였다. 이 후, 9ml의 8% FBS가 함유된 RPMI 배지와 인터루킨-5(mIL-5) $50\mu\text{l}$ (세포 배양액 처리 최종농도 5U/ml), 시료 용액으로 본 발명의 화합물 4a~4p, 8a~8z 및 참고도 2에 개시된 비교화합물 3a~3d $50\mu\text{l}$ (세포 배양액 처리 최종농도 $30\mu\text{M}$)를 첨가한 후 5% CO_2 , 37°C 에서 48시간 동안 배양하였다. 48시간 후 각 플레이트에 WST-1(2-(4-iodophenyl)-3-(nitrophenyl)-5-(2,4-disulphophenyl)-2H tetrazolium sodium salt) 용액을 웰(well)당 $20\mu\text{l}$ 씩 가하고 5% CO_2 , 37°C 에서 3~4시간 방치 후 마이크로플레이트 리더(microplate reader)로 450nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0608] 각각의 화합물 $30\mu\text{M}$ 농도에서 시료에 의한 인터루킨-5의 저해효과(%)를 하기 수식에 의해 산출하여 IC_{50} (the half maximal inhibitory concentration) 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 450nm에서의 흡광도

대조군 450 : 대조군의 450nm에서의 흡광도

Control 450 : Control의 450nm에서의 흡광도

[0609]

[0610] 하기 표 1을 참고하면, 신규 하이드록시에틸아미노메틸크로메논 유도체는 $30\mu\text{M}$ 농도에서 모두 인터루킨-5로 유도된 호산구에 대해 대부분 70% 이상의 증식 억제 효과가 있는 것으로 확인되었다. 특히 화합물 3b, 3c 및 3d에 비해, 동일한 치환기를 갖는 화합물 4f, 4h 및 4i가 인터루킨-5 억제 활성이 보다 더 높음을 알 수 있다.

[0611] 따라서, 본 발명의 화합물은 인터루킨-5의 저해효과로 인한 알레르기 질환의 치료 효과가 뛰어날 것으로 예상된다.

[0612] 한편, 본 발명의 화합물 4a~4p, 8a~8z와 비교군으로 사용된 상기 화합물 3a~3d(참고도 2)가 모두 하이드록시에 틸아미노메틸크로메논 유도체이기는 하지만, 도 1(화합물 4i와 화합물 3d를 대표로 비교함)에서 확인된 바와 같이 그 화학적 구조가 상이함을 확인할 수 있기에, 본 발명의 화합물 4a~4p, 8a~8z가 화합물 3a~3d와는 다른 화합물임을 명백하게 알 수 있다.

표 1

Comp. No.	% 저해율 (30 μ M)	IC ₅₀ (μ M)
화합물 4a	91.0	30.3
화합물 4b	92.2	19.5
화합물 4c	93.7	15.4
화합물 4d	94.0	9.2
화합물 4e	90.2	10.2
화합물 4f	94.4	14.3
화합물 4g	94.5	9.0
화합물 4h	94.7	12.4
화합물 4i	94.8	16.1
화합물 4j	94.3	9.4
화합물 4k	93.7	9.1
화합물 4l	94.1	9.0
화합물 4m	93.4	10.3
화합물 4n	94.0	14.2
화합물 4o	94.0	12.0
화합물 4p	92.0	7.9
화합물 8a	77.0	19.3
화합물 8b	74.8	18.1
화합물 8c	75.9	19.9
화합물 8d	71.8	17.0
화합물 8e	85.0	17.0
화합물 8f	74.6	20.0
화합물 8g	60.5	18.0
화합물 8h	95.4	18.0
화합물 8i	77.5	19.3
화합물 8j	95.7	15.2
화합물 8k	89.4	19.2
화합물 8l	84.5	19.7
화합물 8m	89.3	6.1
화합물 8n	89.4	19.2
화합물 8o	95.6	10.2
화합물 8p	76.7	17.6
화합물 8q	92.3	17.9
화합물 8r	84.4	18.7
화합물 8s	76.3	18.8
화합물 8t	85.5	19.4
화합물 8u	86.7	18.6
화합물 8v	72.5	19.2
화합물 8w	85.4	16.8
화합물 8x	84.7	19.1
화합물 8y	79.4	18.2
화합물 8z	78.6	19.2
Sophoricoside (화합물 1a)	34.2	>50
Budesonide	34.3	>50
화합물 3a	13.2	>50
화합물 3b	88.0	18.5
화합물 3c	93.4	17.3

화합물 3d	72.4	25.7
--------	------	------

[0614] 한편, 본 발명의 화합물을 알레르기성 염증 질환의 치료제로 이용할 경우, 약물의 용해도가 높아져 경구제, 주사제, 흡입제 등으로 이용할 경우, 약물 이용성이 좋아지는 것으로 확인된다. 예를 들어, 기관지 천식 치료제를 투약하는 방법으로서 주로 흡입제(inhalation)를 사용하는데, 약물의 흡입 정도를 용이하게 하기 위해서는, 물에 대한 용해도가 높은 화합물을 치료제로 사용하는 것이 바람직하다. 이 때, 본 발명의 화합물들은 아민 형태의 화합물로서 상기 화합물 3a~3d에 비해 수용성이 크게 증가한 것으로 나타나기에, 상기 화합물들을 천식과 같은 알레르기성 염증 질환의 치료용 제제로 이용하기에 용이하다는 장점이 있다.

[0615] <실시예 3. 독성실험>

[0616] 실시예 3-1. 급성독성

[0617] 본 발명의 화합물을 단기간에 과량을 섭취하였을 때의 급성적(24시간 이내)으로 동물 체내에 미치는 독성을 조사하고, 치사율을 결정하기 위하여 본 실험을 수행하였다. 일반적인 마우스인 ICR 마우스를 20마리를 준비하였고, 각 군별로 10마리씩 배정하였다. 대조군에는 30% PEG-400만을 투여하고, 실험군은 대표적으로 본 발명의 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온(화합물 4a)을 1.0g/kg의 농도로 각각 경구 투여하였다. 투여 24시간 후에 각각의 치사율을 조사한 결과, 대조군과 상기 화합물을 투여한 실험군에서는 모두 생존하였다.

[0618] 실시예 3-2. 실험군 및 대조군의 장기 및 조직 독성 실험

[0619] 장기 독성 실험은 C57BL/6J 생쥐를 대상으로 동물의 각 장기(조직)에 미치는 영향을 조사하기 위하여 화합물인 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온(화합물 4a)을 1.0g/kg의 농도로 투여한 실험군과 용매만을 투여한 대조군의 동물들로부터 8주 후 혈액을 채취하여 GPT(glutamate-pyruvate transferase) 및 BUN(Blood Urea Nitrogen)의 혈액 내 농도를 Select E(Vital Scientific NV, Netherland) 기기를 이용하여 측정하였다. 그 결과, 간독성과 관계있는 것으로 알려진 GPT와 신장독성과 관계있는 것으로 알려진 BUN의 경우, 대조군과 비교하여 실험군은 별다른 차이를 보이지 않았다. 또한, 각 동물로부터 간과 신장을 절취하여 통상적인 조직절편 제작과정을 거쳐 광학현미경으로 조직학적 관찰을 시행하였으며 특이한 이상이 관찰되지 않았다.

[0620] <사용예 1 : 약학적 제제예>

[0621] 1-1. 정제의 제조

[0622] 본 발명의 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온(화합물 4a) 200g을 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

[0623] 1-2. 주사액제의 제조

[0624] 본 발명의 5-(사이클로헥실메톡시)-3-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)-4H-크로멘-4-온(화합물 4a) 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100ml를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.

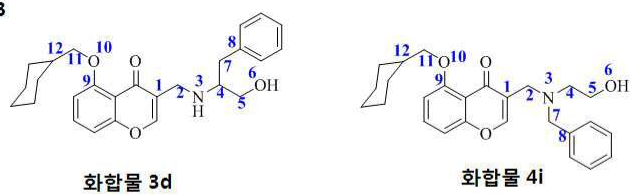
도면

도면1

A

corresponding angles			
화합물 3d		화합물 4i	
$\angle C_1-C_2-N_3-C_4$	198.9°	$\angle C_1-C_2-N_3-C_4$	307.3°
$\angle C_2-N_3-C_4-C_5$	161.1°	$\angle C_2-N_3-C_4-C_5$	99.7°
$\angle N_3-C_4-C_5-C_6$	189.8°	$\angle N_3-C_4-C_5-C_6$	178.7°
$\angle C_2-N_3-C_4-C_7$	284.8°	$\angle C_1-C_2-N_3-C_7$	102.0°
$\angle N_3-C_4-C_7-O_8$	178.3°	$\angle C_2-N_3-C_7-O_8$	157.5°
$\angle C_9-O_{10}-C_{11}-C_{12}$	56.2°	$\angle C_9-O_{10}-C_{11}-C_{12}$	58.3°

B



C

