

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2021-0004643

(43) 공개일자 2021년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

*C07D 311/30* (2006.01) *A61K 31/352* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*C07D 311/30* (2013.01)*A61K 31/352* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0081377

(22) 출원일자 2019년07월05일

심사청구일자 2019년07월05일

(71) 출원인

대구가톨릭대학교산학협력단

경상북도 경산시 하양읍 하양로 13-13

(72) 발명자

강동욱

서울특별시 마포구 마포대로 195, 104동 1701호(아현동, 마포 래미안 푸르지오)

장중윤

경상북도 의성군 구천면 내산1길 44

(74) 대리인

특허법인 피씨알

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 케르세틴 유도체, 이를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 이의 합성 방법

**(57) 요약**

본 발명은 케르세틴의 4'-히드록시기가 치환된 신규 케르세틴 유도체, 이를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 이의 합성 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61P 35/00** (2018.01)

---

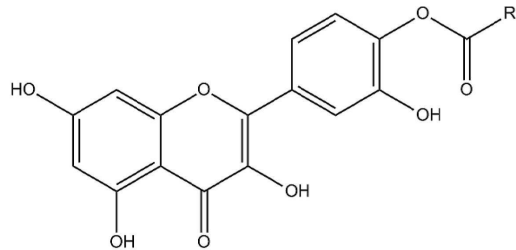
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물:

[화학식 I]



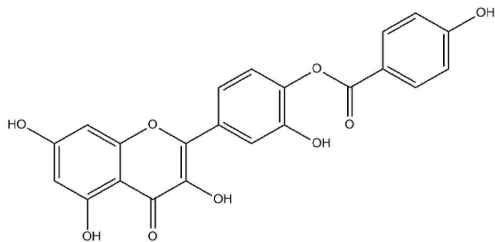
상기 화학식 I에서 R은 1개 내지 3개의 히드록시기로 치환된 페닐기; 1 개 내지 4개의 히드록시기로 치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클릭기; 또는 C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub>의 알케닐기이다.

#### 청구항 2

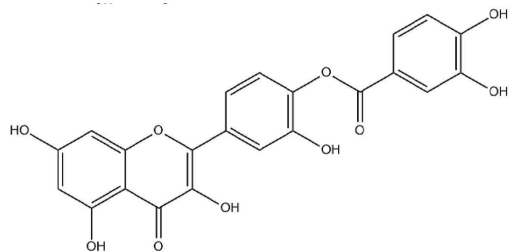
제1항에 있어서,

하기 화합물 중 어느 하나인 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물:

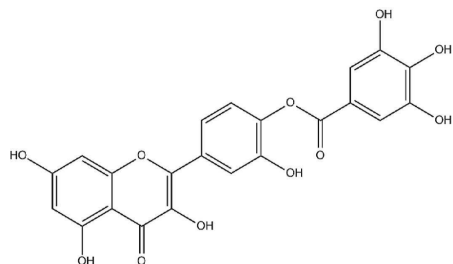
[화합물 I-1]



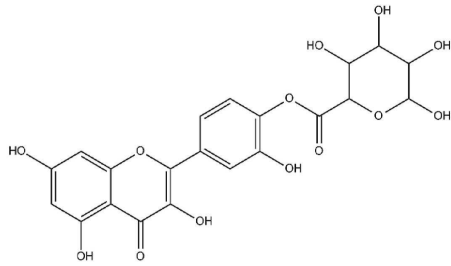
[화합물 I-2]



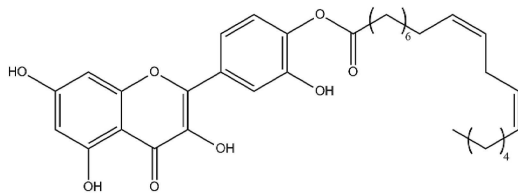
[화합물 I-3]



[화합물 I-4]



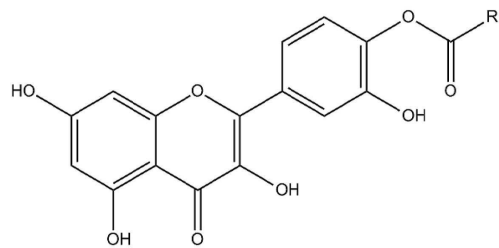
[화합물 I-5]



### 청구항 3

하기 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 I]



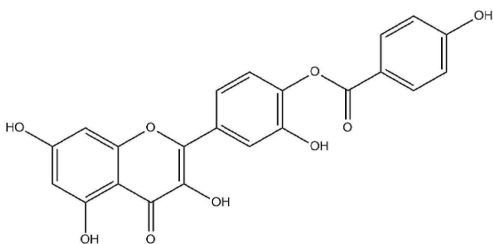
상기 화학식 I에서 R은 1개 내지 3개의 히드록시기로 치환된 페닐기; 1 개 내지 4개의 히드록시기로 치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클릭기; 또는 C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub>의 알케닐기이다.

### 청구항 4

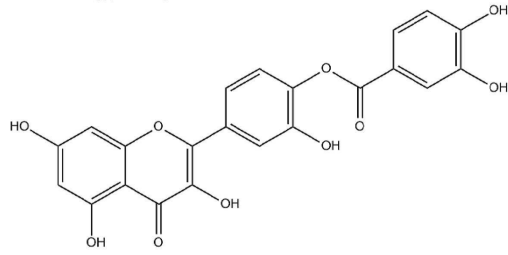
제3항에 있어서,

하기 화합물 중 어느 하나인 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

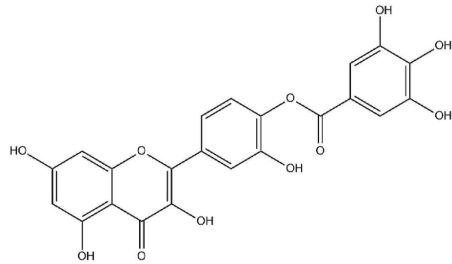
[화합물 I-1]



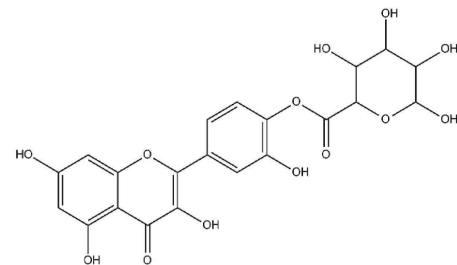
[화합물 I-2]



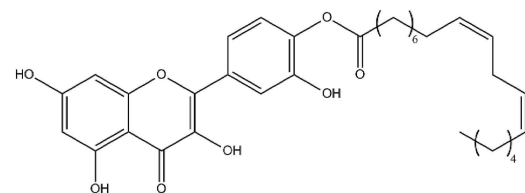
[화합물 I-3]



[화합물 I-4]



[화합물 I-5]



## 청구항 5

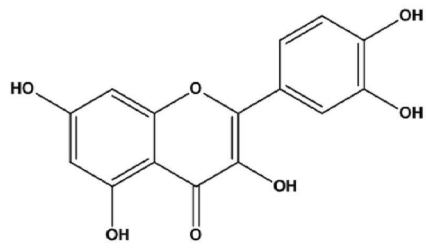
제3항에 있어서,

상기 압은 간압, 피부압 또는 유방압 중 1종 이상인 압 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

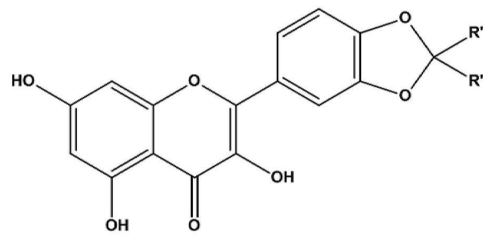
## 청구항 6

- 케르세틴을 아세탈화하여 화학식 A의 화합물을 얻는 단계;
- 상기 화학식 A의 화합물을 식 P-X의 화합물과 반응시켜 히드록시기가 보호된 화학식 B의 화합물을 얻는 단계;
- 상기 화학식 B의 화합물을 탈아세탈화하고, 무수아세트산과 반응시켜 화학식 C의 화합물을 얻는 단계;
- 상기 화학식 C의 화합물을 식 P-X의 화합물과 반응시켜 히드록시기를 보호하고, 가수분해하여 화학식 D의 화합물을 얻는 단계; 및
- 상기 화학식 D의 화합물을 식 R-COOH의 화합물과 반응시켜 에스테르화한 후, 탈보호하는 단계;를 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법;

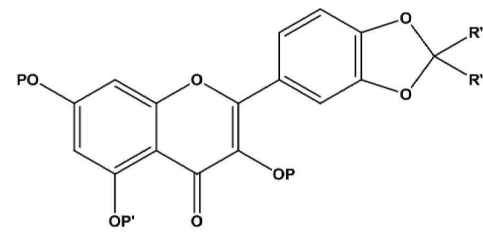
quercetin



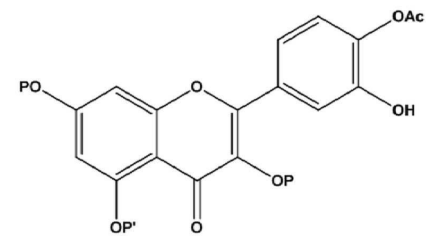
[화학식 A]



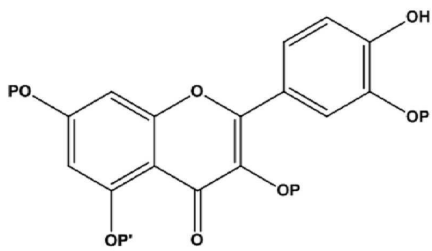
[화학식 B]



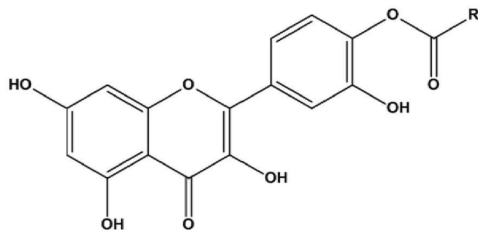
[화학식 C]



[화학식 D]



[화학식 I]



상기 화학식들에서,

X는 할로겐 원자이고,

R은 1개 내지 3개의 히드록시기로 치환된 페닐기; 1 개 내지 4개의 히드록시기로 치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클릭기; 또는 C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub>의 알케닐기이며,

R'는 수소 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 또는 치환 또는 비치환 아릴기;이고,

P는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 치환 또는 비치환 벤질기; t-부틸다이메틸실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; MeSO<sub>2</sub>; 또는 p-TsSO<sub>2</sub>;이며,

P'는 수소 원자; 또는 상기 P이고,

상기 치환 알킬기, 치환 아릴기 및 치환 벤질기에 있어서, 상기 치환기는 할로겐 원자; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬기; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시기; 또는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 티오알킬기;이다.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

상기 R'는 페닐기이고, 상기 P는 벤질기인 화학식 I의 화합물의 합성 방법.

**청구항 8**

제6항에 있어서,

상기 (b) 단계 및 (d) 단계는 염기 조건 하에서 수행되는 것인 화학식 I의 화합물의 합성 방법.

**청구항 9**

제6항에 있어서,

상기 (c) 단계의 탈아세탈화는 산 조건하에서 수행되는 것인 화학식 I의 화합물의 합성 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 케르세틴의 4'-히드록시기가 치환된 신규 케르세틴 유도체, 이의 약학적 용도 및 이의 합성 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 식물의 이차 대사 산물인 플라보노이드는 박테리아, 바이러스, 암, 알레르기 등에 저항하는 효과가 있고, 몸 안에서 일어나는 산화 작용을 방지해주는 효과가 있어, 다양한 질병의 치료제 개발 목적으로 연구 중인 물질이다.

[0004] 한편, 식물유래 플라보노이드계 화합물인 케르세틴은 항산화 효과, 항암 효과, 항바이러스 효과를 비롯한 여러

가지 다양한 생리활성을 갖는 것으로 공지되어 있다. 그러나, 수용액에서의 불안정성, 낮은 수용성, 낮은 세포 흡수율, 그리고 빠른 대사 작용으로 인해 케르세틴은 낮은 생체이용률 (bioavailability)을 보이는 문제점을 가지고 있다.

[0005] 이에, 다양한 환경에서의 불안정성 및 낮은 생체이용률 등의 문제를 극복할 수 있는 우수한 케르세틴 유도체가 필요한 실정이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 신규한 케르세틴 유도체를 제공하는 것이다.

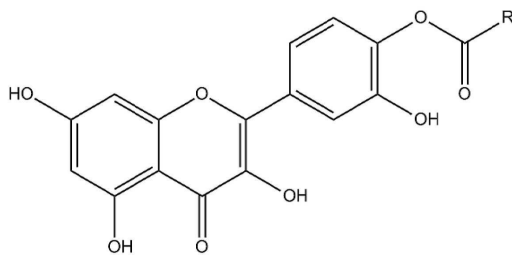
[0008] 본 발명의 다른 목적은 암 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 케르세틴 유도체의 합성 방법을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 일 실시상태는 하기 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물을 제공한다:

[0012] [화학식 I]



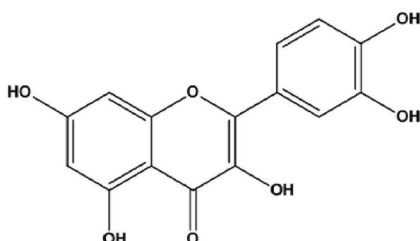
[0013]

[0014] 상기 화학식 I에서 R은 1개 내지 3개의 히드록시기로 치환된 페닐기; 1 개 내지 4개의 히드록시기로 치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클릭기; 또는 C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub>의 알케닐기이다.

[0015] 본 발명의 다른 실시상태는 상기 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0016] 본 발명의 또 다른 실시상태는 (a) 케르세틴을 아세탈화하여 화학식 A의 화합물을 얻는 단계; (b) 상기 화학식 A의 화합물을 식 P-X의 화합물과 반응시켜 히드록시기가 보호된 화학식 B의 화합물을 얻는 단계; (c) 상기 화학식 B의 화합물을 탈아세탈화하고, 무수아세트산과 반응시켜 화학식 C의 화합물을 얻는 단계; (d) 상기 화학식 C의 화합물을 식 P-X의 화합물과 반응시켜 히드록시기를 보호하고, 가수분해하여 화학식 D의 화합물을 얻는 단계; 및 (e) 상기 화학식 D의 화합물을 식 R-COOH의 화합물과 반응시켜 에스테르화한 후, 탈보호하는 단계;를 포함하는 화학식 I의 화합물의 합성 방법을 제공한다:

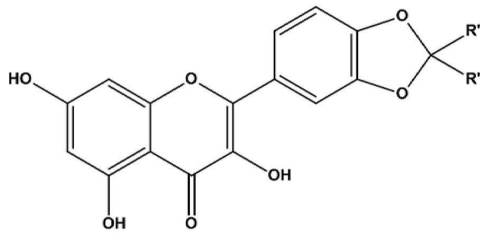
quercetin



[0017]

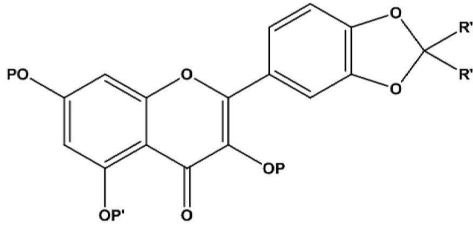


[화학식 A]



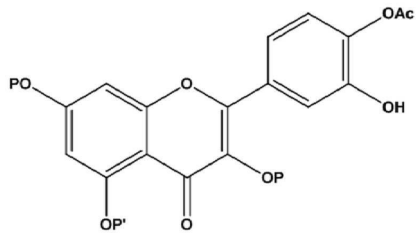
[0018]

[화학식 B]



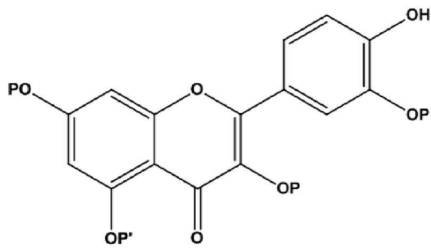
[0019]

[화학식 C]



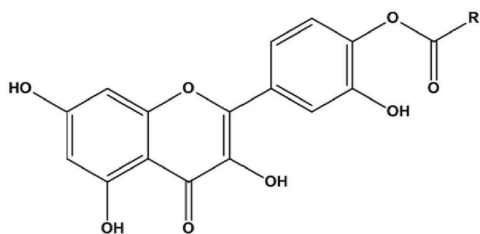
[0020]

[화학식 D]



[0021]

[화학식 I]



[0022]

[0023] 상기 화학식들에서,

[0024] X는 할로겐 원자이고,

[0025] R은 1개 내지 3개의 히드록시기로 치환된 페닐기; 1 개 내지 4개의 히드록시기로 치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클릭기;

또는  $C_{15}$ - $C_{20}$ 의 알케닐기이며,

[0026]  $R'$ 는 수소 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1$ - $C_6$  알킬기; 또는 치환 또는 비치환 아릴기;이고,

[0027]  $P$ 는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄  $C_1$ - $C_6$  알킬기; 치환 또는 비치환 벤질기;  $t$ -부틸다이메틸실릴기;  $t$ -부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기;  $MeSO_2$ ; 또는  $p-TsSO_2$ ;이며,

[0028]  $P'$ 는 수소 원자; 또는 상기  $P$ 이고,

[0029] 상기 치환 알킬기, 치환 아릴기 및 치환 벤질기에 있어서, 상기 치환기는 할로겐 원자; 직쇄 또는 분지쇄  $C_1$ - $C_5$  알킬기; 직쇄 또는 분지쇄  $C_1$ - $C_5$  알콕시기; 또는 직쇄 또는 분지쇄  $C_1$ - $C_3$  티오알킬기;이다.

### 발명의 효과

[0031] 본 발명의 일 실시상태에 따르면 안정성이 뛰어나고 생체이용률이 높은 케르세틴 유도체를 간단한 방법으로 제공할 수 있다.

[0032] 본 발명의 일 실시상태에 따른 케르세틴 유도체를 포함하는 약학적 조성물은 암 예방 또는 치료에 효과적이다.

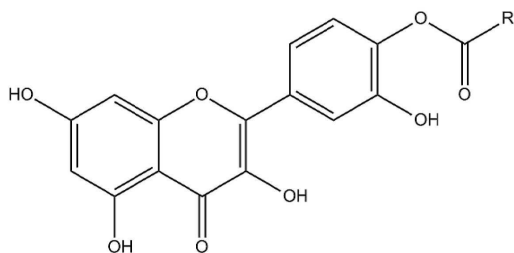
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0036] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.

[0038] 본 발명의 일 실시상태는 하기 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물을 제공한다:

[0039] [화학식 I]



[0040]

[0041] 상기 화학식 I에서  $R$ 은 1개 내지 3개의 히드록시기로 치환된 페닐기; 1 개 내지 4개의 히드록시기로 치환된  $C_4$ - $C_7$  헤테로시클릭기; 또는  $C_{15}$ - $C_{20}$ 의 알케닐기이다.

[0042] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화학식 I의 화합물이 유리산과 함께 염을 형성하여, 산 부가염으로 존재할 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물은 당해 기술분야에 공지된 통상의 방법에 따라 약학적으로 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있다. 상기 유리산으로는 유기산 또는 무기산을 사용할 수 있고, 상기 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 또는 인산 등을 사용할 수 있고, 상기 유기산으로는 구연산(citric acid), 초산, 젖산, 주석산(tartaric acid), 말레인산, 푸마르산(fumaric acid), 포름산, 프로피온산(propionic acid), 옥살산, 트리플루오로아세트산, 벤조산, 글루콘산, 메탄술폰산, 글리콜산, 숙신산, 4-톨루엔술폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루

탐산 또는 아스파르트산 등을 사용할 수 있다.

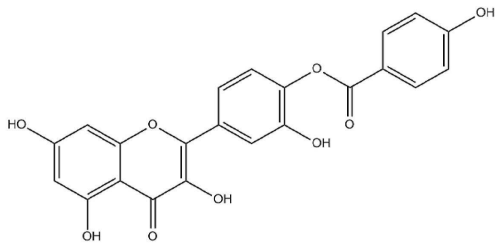
[0043] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화학식 I의 화합물의 무기염으로 존재할 수 있다. 상기 화학식 I의 화합물은 당해 기술분야에 공지된 통상의 방법에 따라 약학적으로 허용되는 무기염을 형성할 수 있다. 상기 무기염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철, 리튬, 마그네슘, 망간, 칼륨, 나트륨, 또는 아연과의 염이 있으나 이에 한정되지 않으며, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 또는 나트륨염이 바람직하다.

[0044] 또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물을 포함한 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

[0045] 본 발명의 일 실시상태에 따른 화학식 I의 화합물은 항암 또는 항바이러스 효과를 가질 수 있다.

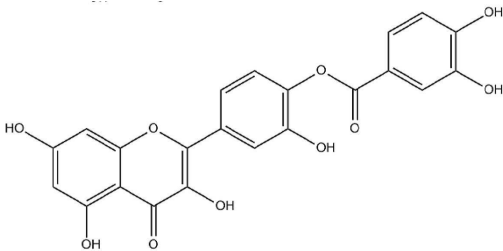
[0046] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나일 수 있다:

[0047] [화합물 I-1]



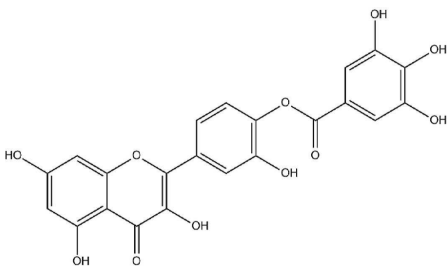
[0048]

[0049] [화합물 I-2]



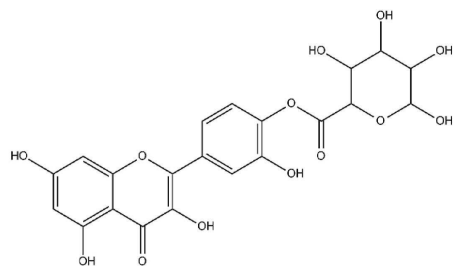
[0050]

[0051] [화합물 I-3]



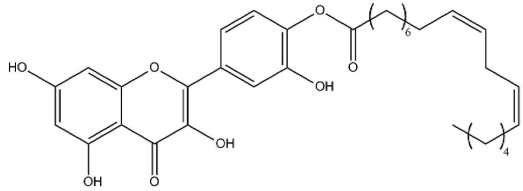
[0052]

[0053] [화합물 I-4]



[0054]

[0055] [화합물 I-5]



[0056]

[0057]

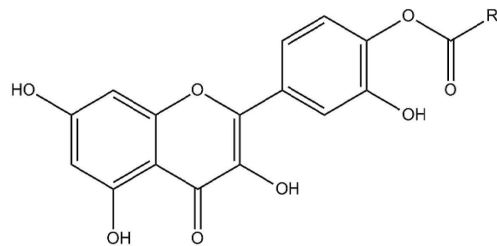
케르세틴은 수용액에서의 불안정성, 낮은 수용성, 낮은 세포흡수율, 그리고 낮은 생체이용률을 보이는 문제점이 있으나, 본 발명의 일 실시상태에 따른 케르세틴 유도체는 안정성이 우수하고 생체이용률이 높다.

[0059]

본 발명의 다른 실시상태는 하기 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0060]

[화학식 I]



[0061]

[0062]

상기 화학식 I에서 R은 1개 내지 3개의 히드록시기로 치환된 페닐기; 1 개 내지 4개의 히드록시기로 치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클릭기; 또는 C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub>의 알케닐기이다.

[0063]

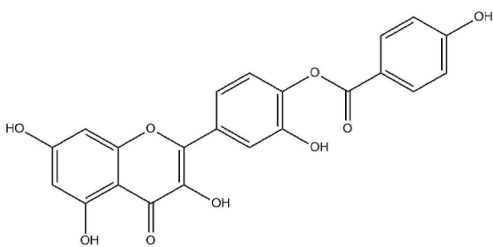
본 발명의 일 실시상태에 따른 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물을 포함하는 약학적 조성물은 암 예방 또는 치료 용도로 사용될 수 있다.

[0064]

본 발명의 일 실시상태에 따르면, 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 그의 용매화물을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나일 수 있다:

[0065]

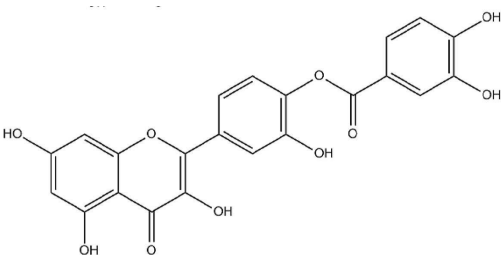
[화합물 I-1]



[0066]

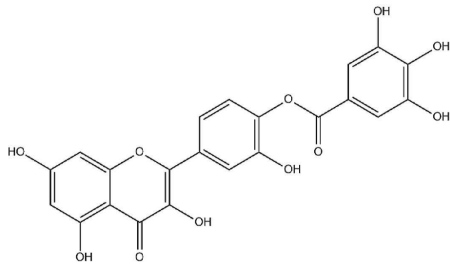
[0067]

[화합물 I-2]



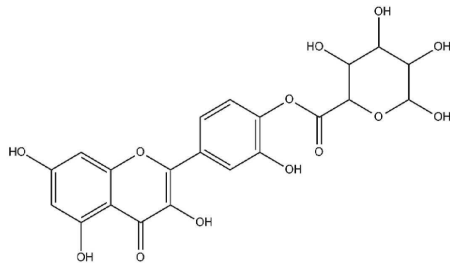
[0068]

[0069] [화합물 I-3]



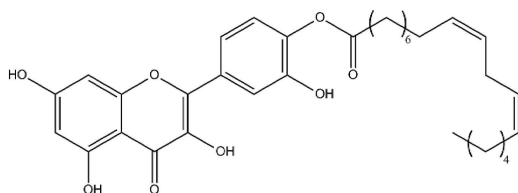
[0070]

[0071] [화합물 I-4]



[0072]

[0073] [화합물 I-5]



[0074]

[0076] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 압은 간압, 피부압 또는 유방압 중 1종 이상일 수 있다.

[0077] 상기 약학 조성물은 당해 기술분야에 공지되어 있는 통상적인 약제학적 제형으로 제제화될 수 있다. 상기 제형은 경구투여제제, 주사제, 좌제, 경피투여제제, 및 경비투여제제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 임의의 제형으로 제제화되어 투여될 수도 있으나, 바람직하게는 경구 투여용 제제 및 주사제로 제제화될 수 있다.

[0078] 상기 각각의 제형으로 제제화 시, 각각의 제형의 제조에 필요한 약제학적으로 허용 가능한 담체를 추가하여 제조할 수 있다. 본 명세서에서 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 약학적 활성 성분을 제외한 임의의 구성 성분을 지칭하기 위해 사용된다. "약제학적으로 허용 가능한"은 조성물 중에 존재하는 다른 구성 성분들과 상호작용하여 (예를 들면, 담체들 상호 간 또는 약학적 활성 성분과 담체 간의 상호작용) 약제학적으로 바람직하지 않은 변화를 야기하지 않는 성질을 의미한다. 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체의 선택은 특정한 투여 제형의 특성, 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 상기 담체의 효과와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0079] 일 구현예에서, 경구 투여용 약학 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용가능한 담체는 희석제, 결합제, 활택제 (또는 윤활제), 붕해제, 안정화제, 용해보조제, 감미제, 착색제, 착향제로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0080] 희석제(diluent)는 조성물의 부피를 증량하여 제형에 따른 적절한 크기로 만들기 위해 첨가되는 임의의 부형제를 지칭한다. 상기 희석제는, 전분 (예를 들면, 감자전분, 옥수수전분, 밀전분, 전젤라틴화 전분), 미세결정성 셀룰로오스 (예를 들면, 저수화 미세결정셀룰로오스), 유당 (예를 들면, 유당 일수화물, 무수유당, 분무유당), 포도당, 소르비톨, 만니톨, 수크로오스, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜 및 디칼슘포스페이트, 무수인산수소칼슘, 이산화규소 등을 단독으로 또는 혼합물로서 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 부형제는 상기 약학 조성물 총량에 대해 5 중량% 내지 50 중량% 범위로 사용될 수 있으며, 정제화 및 품질 유지를 위해 예를 들면, 조성물 총량에 대해 10 중량% 내지 35 중량%로 사용될 수 있다.

[0081] 결합제(binder)는 분말상의 물질에 점착성을 부여하여 압착을 용이하게 하고 유동성을 개선하기 위해 사용되는

물질을 지칭한다. 상기 결합제는 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 유도체 (예를 들면, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스), 천연검, 합성검, 포비돈, 코포비돈 및 젤라틴으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 결합제는 상기 약학 조성물 총량에 대해 2 중량% 내지 15 중량%로 사용될 수 있으며, 정제화 및 품질 유지를 위해 예를 들면, 1 중량% 내지 3 중량%로 사용될 수 있다.

[0082] 봉해제(disintegrant)는 생체 투여 후 고체 제형의 붕괴 또는 봉해를 용이하게 하기 위해 첨가되는 물질을 지칭한다. 상기 봉해제는 나트륨전분글리콜레이트, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화전분과 같은 전분 또는 변성전분, 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 비검(veegum) 과 같은 클레이(clay), 미세결정성셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스, 알긴산나트륨 또는 알긴산과 같은 알긴류, 크로스카르멜로스(croscarmellose) 나트륨과 같은 가교 셀룰로오스, 구아검, 잔탄검과 같은 검, 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone)과 같은 가교 중합체, 중탄산나트륨, 시트르산과 같은 비등성 제제를 단독 또는 혼합 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 봉해제를 약학 조성물 총량에 대해 2 중량% 내지 15 중량% 내외로 사용할 수 있으며, 예를 들면, 정제화 및 품질 유지를 위해 4 중량% 내지 10 중량%로 사용될 수 있다.

[0083] 활택제(glidant) 또는 윤활제(lubricant)는 압착 설비에 대한 분말의 부착을 방지하고 과립의 유동을 개선시키는 기능을 수행하는 물질을 지칭한다. 상기 활택제는 경질 무수 규산, 탈크, 스테아린산, 스테아린산의 금속염 (마그네슘염 또는 칼슘염 등), 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 푸마르산스테아릴 나트륨, 글리세틸비헤네이트, 글리세틸모노스테아레이트 또는 폴리에틸렌글리콜을 단독 또는 혼합 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 활택제는 약학 조성물 총량에 대해 0.1 중량% 내지 5 중량%로 사용될 수 있으며, 예를 들면, 정제화 및 품질 유지를 위해 1 중량% 내지 3 중량%로 사용될 수 있다.

[0084] 흡착제(adsorbant)는 함수이산화규소, 경질무수규산, 콜로이드알실리콘디옥사이드, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당 또는 가교 폴리비닐피롤리돈을 단독 또는 혼합 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0085] 안정화제(stabilizer)는 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 카로틴, 레티놀, 아스코르빈산, 토코페롤, 토코페롤폴리에틸렌글리콜 숙신산 또는 프로필갈레이트와 같은 항산화제, 사이클로텍스트린, 카르복시에틸 사이클로텍스트린, 히드록시프로필 사이클로텍스트린, 술포부틸에테르 또는 사이클로텍스트린과 같은 당류의 환산화합물, 인산, 젖산, 초산, 구연산, 주석산, 숙신산, 말레인산, 푸마르산, 글리콜산, 프로피온산, 글루콘산 또는 글루쿠론산과 같은 유기산 중 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0086] 선택적으로, 미각을 둔구어 기호성을 증진시키기 위한 공지의 첨가제가 포함될 수 있다. 예를 들면, 수크랄로오스, 수크로오스, 프럭토오스, 에리스리톨, 아세설팜 칼륨, 당 알코올, 벌꿀, 소르비톨 또는 아스파르탐과 같은 감미제를 첨가하여, 쓴맛을 보다 효과적으로 은폐시키고 제제의 안정성 및 품질을 유지할 수 있다. 또한, 구연산, 구연산나트륨과 같은 산미제, 매실향, 레몬향, 파인애플향, 허브향 등의 천연향료, 천연과즙, 클로로필린, 플라보노이드 등의 천연색소가 사용될 수 있다.

[0087] 상기 경구 투여용 약학 조성물은 경구 투여를 위한 고형 제제, 반고형 제제 또는 액상 제제일 수 있다. 경구 투여를 위한 고형 제제는 예를 들면, 정제, 환제, 경질 또는 연질 캡슐제, 산제, 세립, 과립, 용액 또는 현탁액 제구성용 분말, 로젠지, 웨이퍼, 구강필름 (oral strip) 드라제(dragee) 및 씹임검(chewable gum) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 경구 투여를 위한 액상 제제는 액제, 현탁제, 에멀전, 시럽제, 엘릭서제, 주정제, 방향수제, 레모네이드제, 엑스제, 침전제, 탄크제 및 약유제를 포함한다. 반고형 제제는 에어로졸, 크림, 겔(gel) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0088] 상기 본 발명에 따른 약학 조성물은 주사제로서 제제화될 수 있으며, 주사제로 제제화될 경우 혈액과 등장인 무독성 완충용액을 희석제로서 포함할 수 있으며, 예를 들어 pH 7.4의 인산완충용액 등이 있다. 상기 약학 조성물은 완충용액 이외에 기타 다른 희석제 또는 첨가제를 포함할 수 있다.

[0089] 상기 언급된 제제에 사용되는 담체와 제제의 제조방법은 당해 기술분야에 널리 알려져 바에 따라 선택하고 제조할 수 있으며, 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Science 최신판에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0090] 상기 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여량 및 투여시기는 투여대상의 나이, 성별, 질병의 종류, 상태, 체중, 투여경로, 투여 횟수, 약의 형태에 따라서 달라질 수 있다. 일일 투여량은 약 0.1-1000 mg/kg이고, 바람직하게

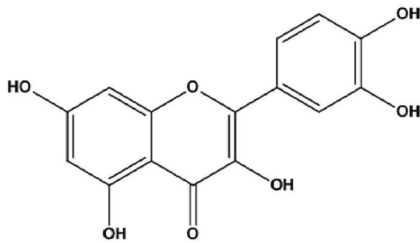
는 1 mg/kg 내지 100mg/kg 이다. 상기 투여량은 질환이 종류, 암의 진행 정도, 투여 경로, 성별, 나이, 체중 등에 따라 적절히 증감될 수 있다.

[0091] 상기 본 발명에 따른 약학 조성물은 암, 예를 들어, 간암, 피부암 또는 유방암 등의 예방 또는 치료 효과를 얻기 위하여, 유효성분으로서 성인을 기준으로 1 일 총 투여량이 화합물로서 0.1-1000 mg/kg이 되도록 임의로 수회 나누어서 투여할 수 있다. 상기 투여량은 치료 또는 예방하고자 하는 질병의 종류, 질병의 진행 정도, 투여 경로, 성별, 나이, 체중, 건강상태 등에 따라 적절히 증감될 수 있다.

[0092] 상기 본 발명에 따른 약학 조성물은 본 발명에 따른 상기 화학식 I의 화합물을 전체 조성물 총 중량에 대해 약 0.0001 ~ 10 중량%, 바람직하게는 0.001 ~ 1 중량%의 양으로 함유할 수 있다.

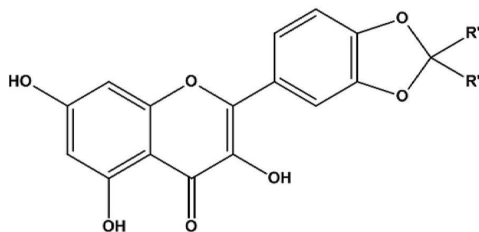
[0093] 본 발명의 또 다른 실시상태는 상기 화학식 I의 화합물의 합성 방법을 제공한다. 화학식 I의 화합물의 합성 방법은 (a) 케르세틴을 아세탈화하여 화학식 A의 화합물을 얻는 단계; (b) 상기 화학식 A의 화합물을 식 P-X의 화합물과 반응시켜 히드록시기가 보호된 화학식 B의 화합물을 얻는 단계; (c) 상기 화학식 B의 화합물을 탈아세탈화하고, 무수아세트산과 반응시켜 화학식 C의 화합물을 얻는 단계; (d) 상기 화학식 C의 화합물을 식 P-X의 화합물과 반응시켜 히드록시기를 보호하고, 가수분해하여 화학식 D의 화합물을 얻는 단계; 및 (e) 상기 화학식 D의 화합물을 식 R-COOH의 화합물과 반응시켜 에스테르화한 후, 탈보호하는 단계;를 포함하며,

quercetin



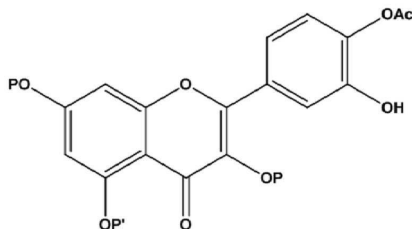
[0094]

[화학식 A]



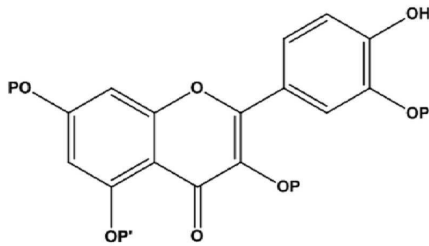
[0095]

[화학식 C]



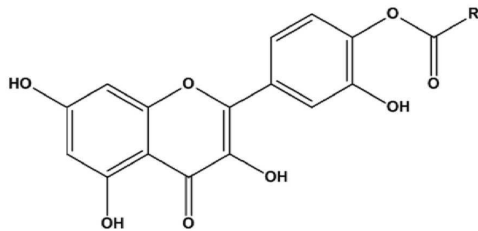
[0096]

[화학식 D]



[0097]

[화학식 I]



[0098]

[0099]

상기 화학식들에서,

[0100]

X는 할로겐 원자이고,

[0101]

R은 1개 내지 3개의 히드록시기로 치환된 페닐기; 1 개 내지 4개의 히드록시기로 치환된 C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> 헤테로시클릭기; 또는 C<sub>15</sub>-C<sub>20</sub>의 알케닐기이며,

[0102]

R'는 수소 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 또는 치환 또는 비치환 아릴기;이고,

[0103]

P는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기; 치환 또는 비치환 벤질기; t-부틸다이메틸실릴기; t-부틸다이페닐실릴기; 메틸페닐실릴기; 트리메틸페닐실릴기; MeSO<sub>2</sub>; 또는 p-TsSO<sub>2</sub>;이며,

[0104]

P'는 수소 원자; 또는 상기 P이고,

[0105]

상기 치환 알킬기, 치환 아릴기 및 치환 벤질기에 있어서, 상기 치환기는 할로겐 원자; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬기; 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알콕시기; 또는 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 티오알킬기;이다.

[0106]

본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 R'는 페닐기이고, 상기 P는 벤질기일 수 있다.

[0107]

본 발명의 일 실시상태에 따라 화학식 I의 화합물을 합성하는 경우, 케르세틴의 4'-히드록시기의 에스테르화를 효과적으로 할 수 있다. 즉, 케르세틴의 히드록시기들 중 4'-히드록시기의 반응성을 높일 수 있다. 본 발명의 일 실시상태에 따른 화학식 I의 화합물의 합성 방법을 통하여, 상기 화합물 I-1 내지 I-5를 효과적으로 제조할 수 있다.

[0109]

이하, 본 발명의 일 실시상태에 따른 화학식 I의 화합물의 합성 방법을 각 단계별로 더욱 상세하게 설명하고자 한다.

[0110]

본 발명의 일 실시상태에 따른 화학식 I의 화합물의 합성 방법은 각 반응물들을 화학양론적 당량으로 반응시켜 화합물들을 제조하는 것일 수 있다.

[0112]

본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 (a) 단계는 예를 들어, 디페닐에테르에 케르세틴을 녹이고, 알데히드, 케톤 또는 메틸렌클로라이드 유도체, 예를 들어, 디클로로디페닐메탄을 첨가한 후, 교반하면서 170-180 °C의 온도에서 30 분 동안 반응시켜 케르세틴을 아세탈화 하는 것일 수 있다.



[0113] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 (b) 단계는 염기 조건 하에서 수행되는 것일 수 있다. 염기 조건은 탄산나트륨( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), 탄산리튬( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ), 탄산칼륨( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), 탄산수소나트륨( $\text{NaHCO}_3$ ), 탄산수소칼륨( $\text{KHCO}_3$ ), 트리에틸아민 및 피리딘 중에서 선택된 1종 이상의 약한 염기성 화합물의 첨가에 의한 것일 수 있다.

[0114] 상기 (b) 단계는 DMF에 화학식 A의 화합물을 녹이고, 식 P-X의 화합물 (예를 들어, 벤질클로라이드, 벤질브로마이드, t-부틸다이메틸실릴 클로라이드, t-부틸다이페닐실릴 클로라이드, 메틸페닐실릴 클로라이드, 트리메틸페닐실릴 클로라이드,  $\text{MeSO}_2\text{Br}$  등) 및 염기성 화합물을 첨가한 후, 상온에서 12 시간 동안 반응시켜 히드록시기가 보호된 화학식 B의 화합물을 얻는 것일 수 있다.

[0115] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 (c) 단계의 탈아세탈화는 산 조건하에서 수행되는 것일 수 있다. 상기 (c) 단계는 예를 들어, 아세트산과 물을 80:20 부피비로 혼합한 용액에 화학식 B의 화합물을 첨가한 후, 140-180 °C의 온도에서 반응시켜 아세탈기가 제거된 화합물을 수득하고, 피리딘에 상기 아세탈기가 제거된 화합물을 녹이고, 무수아세트산을 첨가한 후, 70 °C의 온도에서 3 시간 동안 반응시켜 화학식 C의 화합물을 얻는 것일 수 있다.

[0116] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 (d) 단계는 염기 조건 하에서 수행되는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 (d) 단계는 DMF에 화학식 C의 화합물을 녹이고, 식 P-X의 화합물 (예를 들어, 벤질클로라이드, 벤질브로마이드, t-부틸다이메틸실릴 클로라이드, t-부틸다이페닐실릴 클로라이드, 메틸페닐실릴 클로라이드, 트리메틸페닐실릴 클로라이드,  $\text{MeSO}_2\text{Br}$  등) 및 염기성 화합물을 첨가한 후, 상온에서 반응시켜 히드록시기를 보호하고, 가수분해하여 화학식 D의 화합물을 얻는 것일 수 있다.

[0117] 본 발명의 일 실시상태에 따르면, 상기 (e) 단계는 예를 들어, 화학식 D의 화합물에 식  $\text{R-COOH}$ 의 화합물, 예를 들어, 트리벤질 에테르 갈릭산을 첨가한 후 상온에서 반응시켜 상기 화학식 D의 화합물의 4'-히드록시기를 에스테르화 한 후, Pd/C, 수소 하에서 6 시간 동안 환원시켜 상기 화학식 D의 화합물의 보호기 및 트리벤질 에테르 갈릭산의 벤질기를 수소화 즉, 탈보호하는 것일 수 있다.

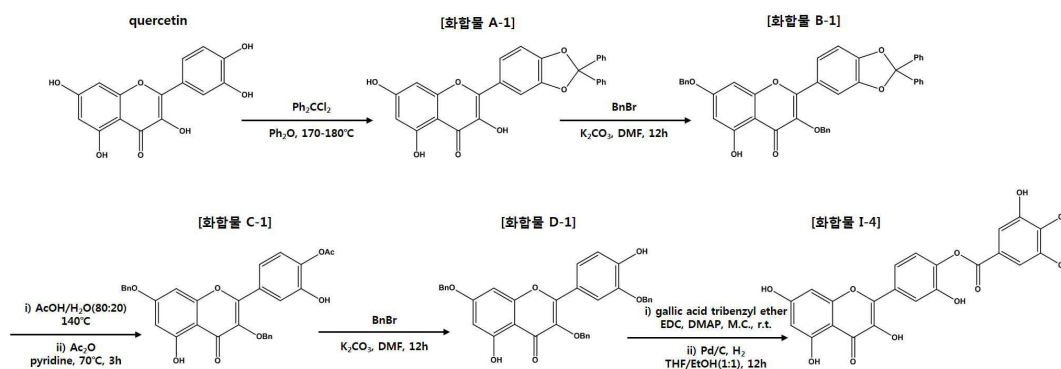
[0118] 본 발명의 일 실시상태에 따르면 케르세틴 유도체인 화학식 I의 화합물을 간단한 방법으로 제조할 수 있다.

[0120] 이하 하나 이상의 실시상태를 제조예 및 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 제조예 및 실시예는 하나 이상의 실시상태를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 제조예 및 실시예에 한정되는 것은 아니다.

## [0122] 실시예 1 (화합물 I-4의 합성)

[0123] 화합물 I-4을 하기 반응식 1에 기재된 조건 및 방법으로 합성하였다.

[0124] [반응식 1]



[0127] 화합물 A-1의 제조:

[0128] 디페닐에테르 30 mL(도쿄 케미칼 인더스트리 社)에 케르세틴 1.0 g(3.48 mmol, 시그마 알드리치 社)을 녹이고,

디클로로디페닐메탄 1.38 mL(6.96 mmol, 알파 에이사 社)를 첨가한 후, 교반하면서 170-180 °C의 온도에서 30 분 동안 반응시켜 케르세틴을 아세탈화 한 후, 상온까지 냉각하였다. 그리고 페트롤륨에테르 200 mL를 첨가하여 고체를 석출시키고 용매를 제거한 후, 고체를 컬럼 크로마토그래피로 정제(n-헥산과 에틸아세테이트의 혼합용액 (4:1의 부피비)을 사용)하여 화합물 A-1을 수득하였다(Yield: 86 %).

[0129] 수득한 화합물 A-1에 대한  $^1\text{H-NMR}$ (JMTC-400/54/JJ/YH, JEOL 社) 결과는 하기와 같다.

[0130]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 6.19(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 6-H), 6.47(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 8-H), 7.23(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 5'-H), 7.47(10H, m, aromatic H), 7.57(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 6'-H), 7.58(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 2'-H), 9.68(1H, s, 3-OH), 10.85(1H, s, 7-OH), 12.38(1H, s, 5-OH); HRMS(ESI+) calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{O}_7$  467.1131, found 467.1102.

[0132] **화합물 B-1의 제조:**

[0133] DMF 20 mL에 상기 수득한 화합물 A-1 3.00 g(6.43 mmol)을 녹이고, 벤질브로마이드 2.30 mL(19.31 mmol, 도쿄 케미칼 인터스트리 社) 및 탄산칼륨( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) 2.67 g(19.31 mmol, 삼천 社)을 첨가한 후, 교반하면서 상온에서 12 시간 동안 반응시켜 히드록시기를 벤질기로 보호시켰다. 반응물에 물 200 mL를 첨가하여 희석하고 에틸 아세테이트 200 mL로 2 번 추출한 후, 유기층을 브라인 200 mL로 세척하고 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 그 후, 감압 여과를 통하여 노란 고체인 화합물 B-1을 수득하였다.

[0135] **화합물 C-1의 제조:**

[0136] 아세트산(삼천 社)과 물을 80:20 부피비로 혼합한 용액에 상기 수득한 화합물 B-1을 첨가한 후, 교반하면서 140 °C의 온도에서 6 시간 동안 반응시켰다. 반응물에 물 200 mL를 첨가하여 희석하고 에틸 아세테이트 200 mL로 추출한 후, 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액 100 mL로 세척하고 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 그리고, 감압 여과를 한 후, 메틸렌클로라이드를 이용하여 재결정을 하여 화합물 B-1에서 아세탈이 제거된 화합물을 수득하였다(화합물 A-1로부터 화합물 B-1에서 아세탈이 제거된 화합물까지의 Yield: 91 %).

[0137] 수득한 화합물 B-1에서 아세탈이 제거된 화합물에 대한  $^1\text{H-NMR}$  결과는 하기와 같다.

[0138]  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 5.01(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.24(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.46(1H, s, 6-H), 6.80(1H, s, 8-H), 6.80(1H, s, 8-H), 6.87(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 5'-H), 7.20-7.60(13H, m, aromatic H), 12.73(1H, s, 5-OH); HRMS(ESI+) calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{O}_7$  483.1444, found 483.1365.

[0140] 피리딘 5 mL에 상기 수득한 화합물 B-1에서 아세탈이 제거된 화합물을 녹이고, 무수아세트산 0.08 mL(0.83 mmol, 삼천 社)을 첨가한 후, 교반하면서 70 °C에서 3 시간 동안 반응시켰다. 반응물을 1M HCl 20 mL로 산성화시킨 후, 물 20 mL를 첨가하여 희석하고 에틸 아세테이트 40 mL로 2 번 추출한 후 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 그리고 감압 여과를 한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제(메틸렌 클로라이드를 사용)하여 얻은 노란 고체인 화합물 C-1을 수득하였다(Yield: 48 %).

[0141] 수득한 화합물 C-1에 대한  $^1\text{H-NMR}$  결과는 하기와 같다.

[0142]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 2.36(3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.08(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.12(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.43(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6-H), 6.49(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 8-H), 7.03(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 5'-H), 7.22-7.41(12H, m, aromatic H), 12.64(1H, s, 5-OH).

[0144] **화합물 D-1의 제조:**

[0145] DMF 3 mL에 상기 수득한 화합물 C-1 219 mg(0.42 mmol)을 녹이고, 벤질브로마이드 및 탄산칼륨을 첨가한 후, 교반하면서 상온에서 12 시간 동안 반응시켰다. 반응물에 물 30 mL를 첨가하여 희석하고 에틸 아세테이트 30 mL로

2 번 추출한 후, 유기층을 브라인 30 ml로 세척하고 황산마그네슘으로 수분을 제거하였다. 그 후, 감압 여과를 한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제(메틸렌 클로라이드를 사용)하여 노란 고체인 화합물 D-1을 수득하였다 (Yield: 35 %).

[0146] 수득한 화합물 D-1에 대한  $^1\text{H-NMR}$  및 결과는 하기와 같다.

[0147]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$   $\delta$ : 5.06(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.12(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.18(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.43(1H, d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 6-H), 6.49(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 8-H), 6.95(1H, d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 5'-H), 7.25-7.42(15H, m, aromatic H), 7.62(2H, m, 2'-, 6'-H), 12.64(1H, s, 5-OH); HRMS(ESI+) calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{O}_7$  573.1913, found 573.1903.

[0149] **화합물 I-4의 제조:**

[0150] 메틸렌 클로라이드 5 ml에 상기 수득한 화합물 D-1 69 mg(0.12 mmol)을 녹이고, 트리벤질 에테르 갈릭산 53 mg(0.12 mmol, 시그마 알드리치 社), EDC 25 mg(0.20 mmol, 도쿄 케미칼 인더스트리 社) 및 DMAP 4.9 mg(0.04 mmol, 시그마 알드리치 社)을 첨가한 후, 교반하면서 상온에서 13 시간 동안 반응시켰다. 반응물에 메틸렌 클로라이드 20 ml를 첨가하고, 물 20 ml로 세척한 후, 유기층을 황산마그네슘으로 수분을 제거하고 감압 여과를 하여 노란 고체인 중간체(2-(benzyloxy)-4-(3,7-bis(benzyloxy)-5-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phenyl 3,4,5-tris(benzyloxy)benzoate)를 수득하였다(Yield: 90 %).

[0151] 수득한 중간체에 대한  $^1\text{H-NMR}$  및 결과는 하기와 같다.

[0152]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$   $\delta$ : 5.09(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.10(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.12(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.14(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.16(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.19(2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.43(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6-H), 6.50(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 8-H), 7.03(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 5'-H), 7.25-7.42(30H, m, aromatic H), 7.55(2H, s, 2'-, 6'-H), 7.92(2H, s, gallic acid), 12.65(1H, s, 5-OH).

[0154] 에탄올과 THF 혼합용액(각각 5 ml)에 상기 중간체를 녹이고, 10 % Pd/C 30 mg(도쿄 케미칼 인더스트리 社)을 첨가한 후 격하게 교반하였다. 수소 대기 하에서 12 시간 동안 반응시킨 후, 감압 여과(필터로 셀라이트 이용)를 한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제(메틸렌 클로라이드와 메탄올의 혼합용액(4:1의 부피비)을 사용)하여 얻은 노란 고체인 화합물 I-4를 수득하였다(Yield: 41 %).

[0155] 수득한 화합물에 대한  $^1\text{H-NMR}$  및 결과는 하기와 같다.

[0156]  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$   $\delta$ : 6.15(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 6-H), 6.44(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 8-H), 7.07(3H, m, 5'-H, gallic acid), 7.89(1H, s, 2'-H), 7.94(1H, s, 6'-H), 12.39(1H, s, 5-OH); HRMS calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_{11}$  455.0614, found 455.0608.

[0158] 실시예 1로부터 본 발명의 일 실시상태에 따른 화학식 I의 화합물의 합성 방법을 통하여 간단한 방법으로 화학식 I의 화합물을 높은 수득률로 합성할 수 있음을 알 수 있다. 또한, 본 발명의 일 실시상태에 따른 화학식 I의 화합물의 합성 방법은 케르세틴의 히드록시기들 중 4'-히드록시기를 효과적으로 에스테르화시킬 수 있는 것을 알 수 있다.