



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0016926
(43) 공개일자 2012년02월27일

(51) Int. Cl.

C07C 259/06 (2006.01) C07D 317/14 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01) A61P 25/36 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0079463

(22) 출원일자 2010년08월17일

심사청구일자 2010년08월17일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동)

(72) 발명자

오세관

서울특별시 강서구 양천로75길 57, 101동 703호 (염창동, 현대아파트)

정만길

서울특별시 서대문구 증가로 191, 삼성아파트 103동 302호 (남가좌동)

정재철

충청남도 천안시 서북구 봉서산곶길 65, 주공9단지아파트 410동 201호 (쌍용동)

(74) 대리인

손민

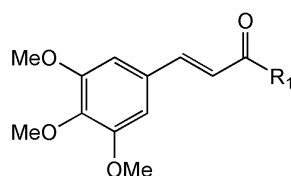
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 새로운 신남산 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물

(57) 요약

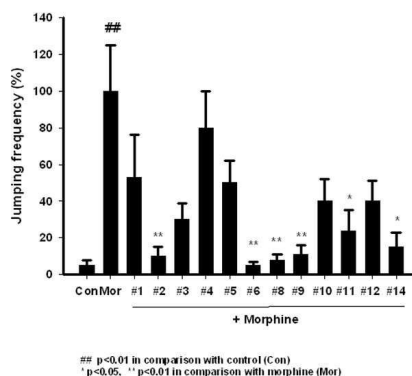
본 발명은 마약 중독에 대한 탁월한 저해 활성을 나타내는 신규한 신남산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 마약 중독의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 하기 화학식 1의 화합물은 항마약 효능이 뛰어나기 때문에, 마약 중독의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[화학식 1]



상기 식에서 R₁은 본 발명에서 정의된 바와 같다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 20070301-034-026-007-04

부처명 농촌진흥청

연구관리전문기관 바이오그린 21 사업단

연구사업명 생물신소재개발

연구과제명 국내산 농산물유래 뇌질환개선 기능성 소재개발

기여율 1/2

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2007.04.01 ~ 2010.12.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A085136

부처명 보건복지가족부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 선도형 연구중심병원

연구과제명 단삼 추출물인 LAB의 동맥경화성 혈관 치료제 개발을 위한 공정 및 응용연구

기여율 1/2

주관기관 연세대학교 산학협력단

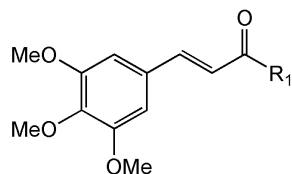
연구기간 2008.12.01 ~ 2013.11.30

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

R_1 은 C_{1-3} 알킬; 페닐; NR_2R_3 ; 비치환되거나, 또는 벤질 또는 1-2개의 알콕시로 치환된 페닐로 치환된 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 원소를 함유하는 5-6원의 헤테로사이클로알킬; 또는 OR_4 이고,

R_2 는 수소; 또는 C_{1-3} 알킬이고,

R_3 은 C_{1-3} 알콕시; 퓨란 또는 테트라하이드로퓨란으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 또는 C_{1-3} 알킬로 치환된 페닐이고,

R_4 는 C_{1-3} 알킬; 페닐 또는 벤질이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R_1 은 메틸; 페닐; NR_2R_3 ; 피롤리디닐; 몰폴리노; 티오몰폴리노; 벤질로 치환된 피페리디닐; 3,5-디메톡시페닐로 치환된 피페라진일; 또는 OR_4 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 R_1 은 메틸; 페닐; NR_2R_3 ; 1-피롤리디닐; 1-몰폴리노; 1-티오몰폴리노; 4-벤질피페리딘-1-일; 4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일; 또는 OR_4 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 R_2 는 수소 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 R_3 은 메톡시; 퓨란 또는 테트라하이드로퓨란으로 치환된 메틸; 또는 에틸로 치환된 페닐인 것을 특징으로

하는 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 R₃은 메톡시; 퓨란-2-일메틸; 테트라하이드로퓨란-2-일메틸; 또는 에틸로 치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 R₂는 수소이고, 상기 R₃는 퓨란 또는 테트라하이드로퓨란으로 치환된 C₁₋₃ 알킬; 또는 C₁₋₃ 알킬로 치환된 페닐이거나, 또는

상기 R₂는 C₁₋₃ 알킬이고, 상기 R₃는 C₁₋₃ 알콕시인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 R₄는 에틸; 페닐 또는 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물은

- 1) (E)-N-메틸-N-메톡시-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴아마이드,
- 2) (E)-N-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸-3,4,5-트리메톡시신남아미드,
- 3) (E)-N-(퓨란-2-일메틸)-3,4,5-트리메톡시신남아미드,
- 4) (E)-N-4-에틸페닐-3,4,5-트리메톡시신남아미드,
- 5) (E)-1-(피롤리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- 6) (E)-1-(모폴린-4-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- 7) (E)-1-티오몰폴리노-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- 8) (E)-1-(4-벤질피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- 9) (E)-1-[4-(3,5-다이메톡시페닐)피페라진-1-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- 10) (E)-에틸 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴레이트,
- 11) (E)-페닐 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴레이트,
- 12) (E)-벤질 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴레이트,
- 13) (E)-4-(3,4,5-트리메톡시페닐)-3-엔-2-온, 및
- 14) (E)-1-페닐-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로-2-엔-1-온

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물을 유효성분으로 함유하는 마약 중독의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 마약 중독을 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있는 신남산 유도체 및 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 일반적으로, "마약(narcotics)"은 아편 및 이의 유도체와 유사한 효과를 갖는 화합물을 의미하고, 사전적으로는 모르핀, 코데인, 노스카핀, 파파베린, 테바인, 헤로인 등의 습관성 또는 중독성 약물을 포함하는, 양귀비 식물로부터 유래된 자연 배합물인 아편성 약물 또는 아편 유사 약물로 정의된다(Stedman's Medical Dictionary, 26th edition, Williams & Wilkins Publ., 1995). 특정 화합물이 마약으로 분류되기 위해서는 "감정 및 행동의 중대한 변화"를 유발할 수 있어야 하고, "혼수의 무통"의 상태를 유발할 수 있어야 하며, 의존성, 내성 및/또는 중독과 같은 심각한 위험을 나타낼 수 있음을 입증하여야 한다.

[0003] 대부분의 마약 중독자들은 처음에는 진통을 목적으로 마약성 물질을 투여하게 되지만, 점차적으로 마약성 물질에 중독되면서 좀 더 강력한 마약을 찾게 된다. 이들 마약 중독자들의 공통적인 병리학적 증세로는 피로, 정서적 불안정, 반-혼수 상태, 구토 등을 예로 들 수 있고, 상기 증세가 심화되면 반사회적, 반윤리적인 행동을 취하게 되어, 결과적으로는 사회적인 문제를 발생시킨다. 이에, 마약 중독자를 치료하기 위한 노력이 범 국가적인 차원에서 수행되고 있으나, 대다수의 마약 중독자들이 완전히 치료되지 않고 있는 실정이다. 이는 마약류의 중독기전이 복잡하고, 환경, 유전, 인종, 투약 형태, 약물 종류 등의 다양한 요인이 관여하기 때문이다.

[0004] 마약 중독을 치료하기 위해서, 금단 증상의 완화 및 재투약의 억제가 필수적인데, 금단 증상은 특별한 치료약이 없고 대증요법을 실시하는 형편이다. 또한, 재투약을 완화시키는 치료의 측면에서는 중독의 생리적인 기능의 이해가 중요하다. 중독이라는 상태가 나타나는 원인에 대해서는 여러 가지 이론이 있지만, 가장 일반적으로 받아들여지는 것은 섭취 욕구(craving)의 증가이다. 이는 마약 중독의 주요한 현상이고, 단약을 하고 수년이 지난 뒤에도 쉽게 재투약을 하는 원인이기 때문에 치료의 주목표가 되고 있다.

[0005] 마약류의 지속적인 투여로 뇌 보상계(brain reward system: 특히 도파민 신경계)의 활성화가 일어나고, 약물의 중단으로 갑작스런 도파민 신경계 자극 물질의 부재로 인한 중추신경계 도파민 신경계의 억제가 일어난다. 이러한 이중성 때문에 기존의 마약 중독 치료 시에 도파민 신경계 효능약이나 길항약이 이용되었다. 구체적으로, 도파민 수용체 효능약들은 단약 후 기면증이나 불쾌감 등은 완화시키지만, 하나의 조건 자극(마약을 투약할 때와 비슷한 시간, 장소, 스트레스 등에 노출되면 중독자들은 약물의 섭취욕구가 증대된다)과 같은 작용이 있어서 약물 투여의 재발을 일으킬 위험이 있고, 그 치료약 자체가 중독의 위험을 가지고 있다. 반면, 도파민 수용체 길항약들은 조건 자극에 대한 반응과 마약 자체의 보상(rewarding) 성질을 줄이지만, 감정의 무덤, 불쾌감, 파킨슨 병이나 만발성 운동 이상증 등 전형적인 도파민 신경계 억제 증상들인 부작용을 나타내기 때문에, 이러한 단점을 극복할 수 있는 치료제를 개발하려는 노력이 계속되고 있으나, 아직까지는 별다른 성과가 없는 실정이다.

[0006] 상기와 같이, 종래에 개발된 도파민 신경계 효능약이나 길항약이 심각한 부작용을 유발시키기 때문에, 치료 효과가 저하되더라도 부작용을 최소화할 수 있는 치료제에 대한 필요성에 따라, 천연물로부터 추출된 추출물 또는 이들의 혼합조성물에 대한 연구도 진행되고 있다.

[0007] 일례로, 대한민국 공개특허 제1988-1296호에는 계지, 생강, 대추, 작약, 시호, 반하, 복령, 황금, 인삼, 대황,

감초, 교태, 모려 및 용골을 혼합한 후, 열수추출 및 농축하여 제조한, 습관성 마약 뿐만 아니라, 담배, 커피 등의 중독을 완화시킬 수 있는 조성물의 제조방법이 개시되어 있고, 대한민국 공개특허 제1990-2793호에는 부자, 계피, 박하, 길초근, 감초, 후추, 작약, 백단, 백지, 현호색, 복령, 익모초, 현초 및 인삼을 혼합한 후, 이를 열수추출 및 농축하여 제조한, 부작용이 없는 마약해독제가 개시되어 있다. 또한, 대한민국 공개특허 제1992-3986호에는 유향, 부자분말, 가리운모분말 및 백반분말의 혼합물을 장시간동안 고온으로 가열한 다음, 물에 침지 및 여과하여 여과액을 수득하고, 이를 건조시켜서 건조분말을 수득한 다음, 감초분말, 인삼분말 및 용례와 혼합하여 제조된 마약 중독증 치료제 및 그의 제조방법이 개시되어 있으며, 대한민국 특허 제54246호에는 산자고, 산두근, 대극, 속수자, 천산갑, 당귀, 천궁, 지황 및 백작약의 분말혼합물의 에탄올 추출물, 인삼 분말 및 산조인 분말을 혼합하여 제조한 약물 중독 해독제가 개시되어 있다. 또한, 대한민국 특허 제313454호에는 강호리, 인삼, 현호색, 부자, 마, 오아리, 천마썩, 황기, 인동덩굴, 게루기, 흰삼주, 계피 및 박하의 혼합물로부터 수득한 마약, 알콜 및 담배에 대한 금단증세를 억제하는 조성물 및 그의 제조 방법이 개시되어 있다. 그러나, 상기와 같은 천연물로부터의 추출물 또는 이들의 혼합 조성물은 안전성이 우수하고 치명적인 부작용을 나타내지는 않지만, 마약 중독을 치료하는 효과는 극히 미약하기 때문에 실질적인 마약 중독에 이용되지 못하고 있는 실정이다.

[0008] 따라서, 치명적인 부작용이 없으면서도, 일정 수준으로 마약 중독을 치료하는 효과를 나타내는 치료제를 개발하여야 할 필요성이 끊임없이 대두되었다.

[0009] 한편, 신남산 및 그의 유도체들은 항염증 효과, 항암 효과, 항균 효과, 항바이러스 효과와 같은 생리 효능이 우수한 것으로 알려졌다. 나아가 허혈증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 및 헌팅톤병과 같은 중추신경계(CNS, central nervous system)에 작용하는 정신질환에도 효과가 있는 것으로 알려지고 있다.

[0010] 이에, 본 발명자들은 신남산 유도체들에 대한 다양한 약리효능을 연구하던 중, 이들이 마약 중독에 대한 탁월한 저해 활성을 나타내어 마약 중독의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

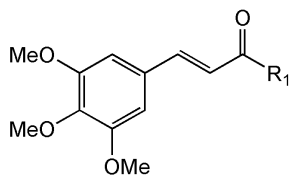
해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 마약 중독에 대한 탁월한 저해 활성을 나타내는 신규한 신남산 유도체, 그의 제조방법 및 이를 유효 성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기의 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

[0015] 상기 화학식에서, R₁은 C₁₋₃ 알킬; 페닐; NR₂R₃; 비치환되거나, 또는 벤질 또는 1-2개의 알콕시로 치환된 페닐로 치환된 질소, 산소 및 황 원자로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상의 원소를 함유하는 5-6원의 헤테로사이클로알킬; 또는 OR₄이고,

- [0016] R_2 는 수소; 또는 C_{1-3} 알킬이고,
- [0017] R_3 은 C_{1-3} 알콕시; 퓨란 또는 테트라하이드로퓨란으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 또는 C_{1-3} 알킬로 치환된 페닐이고,
- [0018] R_4 는 C_{1-3} 알킬; 페닐 또는 벤질이다.
- [0019] 바람직하게는, 상기 R_1 은 메틸; 페닐; NR_2R_3 ; 피롤리디닐; 몰폴리노; 티오몰폴리노; 벤질로 치환된 피페리디닐; 3,5-디메톡시페닐로 치환된 피페라진일; 또는 OR_4 인 것이 바람직하다.
- [0020] 보다 바람직하게는, 상기 R_1 은 메틸; 페닐; NR_2R_3 ; 1-피롤리디닐; 1-몰폴리노; 1-티오몰폴리노; 4-벤질피페리딘-1-일; 4-(3,5-디메톡시페닐)피페라진-1-일; 또는 OR_4 인 것이 바람직하다.
- [0021] 또한 바람직하게는, 상기 R_2 는 수소 또는 메틸인 것이 바람직하다.
- [0022] 또한 바람직하게는, 상기 R_3 은 메톡시; 퓨란 또는 테트라하이드로퓨란으로 치환된 메틸; 또는 에틸로 치환된 페닐인 것이 바람직하다.
- [0023] 보다 바람직하게는, 상기 R_3 은 메톡시; 퓨란-2-일메틸; 테트라하이드로퓨란-2-일메틸; 또는 에틸로 치환된 페닐인 것이 바람직하다.
- [0024] 상기 R_2 와 R_3 는 질소와 함께 아민인 R_1 을 구성하게 되며, 바람직하게는 상기 R_2 는 수소이고, 상기 R_3 는 퓨란 또는 테트라하이드로퓨란으로 치환된 C_{1-3} 알킬; 또는 C_{1-3} 알킬로 치환된 페닐이거나; 또는 상기 R_2 는 C_{1-3} 알킬이고, 상기 R_3 는 C_{1-3} 알콕시인 것이 바람직하다.
- [0025] 또한 바람직하게는, 상기 R_4 는 에틸; 페닐 또는 벤질인 것이 바람직하다.
- [0026] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것이 바람직하다.
- [0027] 1) (E)-N-메틸-N-메톡시-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴아마이드,
- [0028] 2) (E)-N-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸-3,4,5-트리메톡시신남아미드,
- [0029] 3) (E)-N-(퓨란-2-일메틸)-3,4,5-트리메톡시신남아미드,
- [0030] 4) (E)-N-4-에틸페닐-3,4,5-트리메톡시신남아미드,
- [0031] 5) (E)-1-(피롤리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- [0032] 6) (E)-1-(모폴린-4-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- [0033] 7) (E)-1-티오몰폴리노-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- [0034] 8) (E)-1-(4-벤질피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- [0035] 9) (E)-1-[4-(3,5-다이메톡시페닐)피페라진-1-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온,
- [0036] 10) (E)-에틸 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴레이트,
- [0037] 11) (E)-페닐 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴레이트,

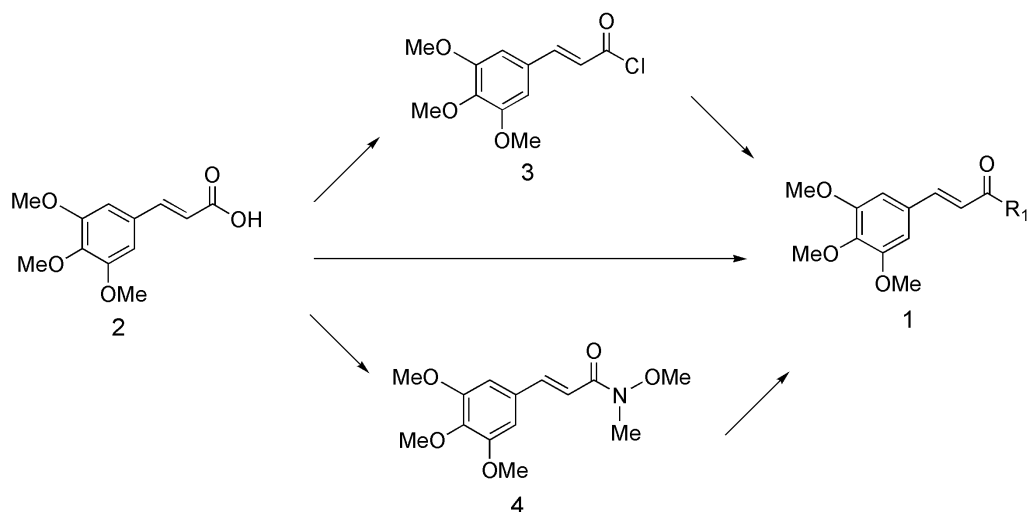
- [0038] 12) (E)-벤질 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴레이트,
 [0039] 13) (E)-4-(3,4,5-트리메톡시페닐)-3-엔-2-온, 및
 [0040] 14) (E)-1-페닐-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로-2-엔-1-온.

[0041] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효성분으로 함유하는 마약 중독의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0042] 본 발명의 실시예에 따르면, 마약의 한 종류인 모르핀에 중독된 마우스에 대해 본 발명의 화합물을 투여한 결과, 모르핀 중독 억제효과가 확인되었는바, 본 발명의 화합물이 마약 중독을 예방하거나 치료할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0043] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 하기 반응식 1과 같이 제공한다. 하기 반응식 1은 문헌(Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(4), 599-602; Synthesis (2007), (8), 1179-1184; Bioorganic & Medicinal Chemistry (2006), 14(22), 7404-7418; Journal of the American Chemical Society (2006), 128(10), 3324-3334; 또는 Angewandte Chemie, International Edition (2006), 45(7), 1099-1102)을 참조할 수 있다.

[0044] [반응식 1]



[0045]
 [0046] 상기 반응식에서, R₁은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0047] 먼저, 본 발명의 화합물은, 화학식 2의 화합물을 SOCl₂로 반응시킨 후, 아민 화합물 또는 알코올 화합물과 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0048] 또한, 축합반응 활성화제를 사용한 제조방법으로서, 출발물질로 사용되는 화학식 2의 화합물을 축합반응 활성화제인 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide; EDCI)와 1-하이드록시 벤조트리아졸(1-hydroxy benzotriazole; HOBt)의 존재 하에, 아민 화합물 또는 알코올 화합물과 반응시켜, 높은 수율로 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[0049] 축합반응 활성화제로 디사이클로카르보다이미드(dicyclohexylcarbodiimide; DCC), [2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄 헥사플루오로 포스페이트(2-(7-aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate; HATU) 및 비스옥(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포닉 클로라이드(bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride; BOPCl)를 사용할 수 있다. 이 중, 에틸(다이메틸아미노프로필)카보다이미드와 1-하이드록시-벤조트리아졸을 사용한 방법이 가장 우수한 수득율을 보였다. 상기 반응에서

사용가능한 유기 용매의 일례로 에틸에테르, 디클로로메탄, 클로로포름, 아세토니트릴, 펜탄, 디메틸포름알데하이드, 디메틸설폭사이드 및 이들의 혼합물과 같은 용매를 들 수 있으며, 이에 한정되지 않는다. 또한 상기 반응은 -78℃ 내지 100℃에서 1시간 내지 200시간 동안 수행하는 것이 바람직하다.

[0050] 또한, 그리냐르 화합물을 사용한 방법으로서, 상기 화학식 2의 화합물을 엔,오-다이메틸하이드록시메틸아민(N,O-dimethylhydroxylamine)과 디클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 유기용매하에서 1 내지 36시간 동안 환류 교반하여 상기 화학식 4로 표시되는 아마이드 화합물을 제조한 후, 그리냐르 화합물(R-MgBr)과 치환반응하여 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다. 상기의 치환반응은 0℃ 내지 60℃에서 1-36시간 동안 수행하는 것이 바람직하다.

[0051] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용가능한 무기산, 유기산 또는 염기와 반응시켜 부가염을 형성할 수 있다. 예를 들면, 염기로서 알칼리 및 알칼리 토금속염인 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등을, 무기산으로서 염산, 황산 등을 유기산으로서 아세트산, 말레산 등을 사용할 수 있다.

[0052] 본 발명의 조성물은 통상적인 방법에 따라 약학 제형으로 제조될 수 있다. 제형의 제조에 있어서, 활성 성분을, 담체와 함께, 혼합 또는 희석하거나, 용기 형태의 담체 내에 봉입시키는 것이 바람직하다. 담체가 희석제로 사용되는 경우에는 활성 성분과 대한 담체, 부형제 또는 매질(media)로 작용하는 고형, 반고형 또는 액상의 물질일 수 있다. 따라서, 제형은 정제, 환제, 분제, 새세이, 엘릭시르, 현탁제, 유제, 용액제, 시럽제, 에어로졸, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐제, 멸균 주사제, 멸균 분제 등의 형태일 수 있다.

[0053] 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광유를 들 수 있다. 제형은 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화될 수 있다.

[0054] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 같은 활성 성분의 투여량은 처리되는 대상, 질병 또는 상태의 경증, 투여의 속도 및 처방 의사의 판단에 따른다. 유효 성분인 화학식 1의 화합물은 사람을 비롯한 포유 동물에 대해 하루 1 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 5 내지 50 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부 경우에 있어서, 상기 언급된 범위보다 적은 투여량이 보다 적합할 수 있고, 해로운 부작용을 일으키지 않으면서도 보다 많은 양이 사용될 수도 있으며, 보다 많은 투여량의 경우는 하루에 걸쳐 수회의 적은 분량으로 분배되어 투여될 수 있다.

발명의 효과

[0055] 본 발명에 따른 화합물은 기존의 신경 세포 독성에 대한 저해활성이 높고, 생물학적으로 안정하므로, 마약 중독의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0056] 도 1은, 본 발명의 화합물의 마약 중독 억제 효능을 확인하기 위하여, 마우스 점핑 반응의 횟수를 30분 동안 측정한 결과를 나타낸 것이다.

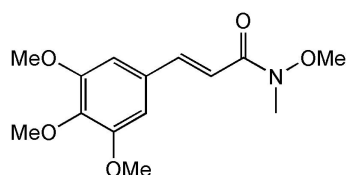
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 더욱 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의하여 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0058] 하기에서 사용되는 화합물 중 출발물질과 반응시약은 Aldrich Co., Milwaukee, Wisconsin 사로부터 구입하였으며, Silica gel은 Merck사로 부터 구입하였다.

[0059] **실시예 1: (E)-N-메틸-N-메톡시-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴아마이드의 제조**

[0060] 드라이 디클로로메탄(dry dichloromethane) 30 ml에 3,4,5-트리메톡시신남산(3,4,5-trimethoxycinnamic acid; TMCA) 5.0 g(21 mmol)을 녹인 용액에, 1-에틸(디메틸아미노프로필)카르보디이미드(1-ethyl(dimethylaminopropyl) carbodiimide; EDC) 4.8 g(25.2 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(1-hydroxybenzotriazole ;HOBt) 3.4 g(25.2 mmol) 및 트리에틸아민(triethylamine ;TEA) 3.54 ml(25.2 mmol)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 다음으로, 반응 혼합물에 N,O-디메틸하이드록시 아민 하이드로클로라이드(N,O-dimethylhydroxyl amine hydrochloride) 2.5 g(25.2 mmol)을 첨가한 후 상온에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 brine 용액과 증류수로 유기층을 씻어 EDC와 HOBt를 제거하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 디클로로메탄(dichloromethane)에 살짝 녹인 후, 디에틸 에테르(diethyl ether)로 재결정하여 하기 화합물(4.4 g, 75%)을 얻었다.

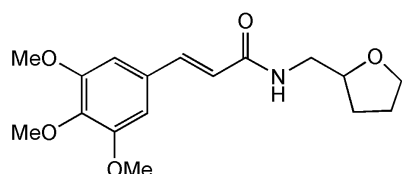


[0061]

[0062] C₁₄H₁₉NO₅, white solid. mp 106-107 °C; R_f = 0.4 (ethyl acetate/n-hexanes = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3466 2945 1650 1613 1583 1505 1459 1420 1385 1333 1246 1153 1127 1005 cm⁻¹; ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, 1H, J = 15.7), 6.92 (s, 2H), 6.79 (d, 1H, J = 15.7), 3.91 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (s, 3H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 166.9 153.4 143.7 139.8 130.8 115.0 105.3 62.0 61.0 56.3 32.6; LC-MS (ESI) m/z 321.47 [M+Na]⁺.

[0063] **실시예 2: (E)-N-(테트라하이드로퓨란-2-일)메틸-3,4,5-트리메톡시신남아미드의 제조**

[0064] 드라이 디클로로메탄 30 ml에 TMCA 1.0 g(4.2 mmol)을 녹인 용액에 EDC 0.97 g(5.0 mmol), HOBt 0.68 g(5.0 mmol) 및 TEA 0.70 ml(5.0 mmol)을 넣고 상온에서 30 분 정도 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofurfuryl amine) 0.52 ml(5.0 mmol)을 첨가시켜 상온에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 brine 용액과 증류수로 유기층을 씻어주어 EDC와 HOBt를 제거하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 디클로로메탄에 살짝 녹인 후, 디에틸 에테르로 재결정하여 하기 화합물(1.0 g, 75%)을 얻었다.

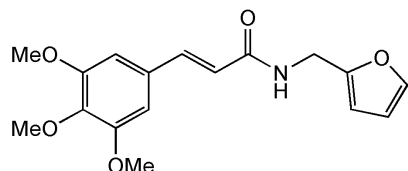


[0065]

[0066] C₁₇H₂₃NO₅, white solid. mp 98-99 °C; R_f = 0.2 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3428 1631 1545 1505 1419 1321 1281 1125 cm⁻¹; ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, 1H, J = 15.5), 6.85-6.67 (m, 3H), 6.45 (d, 1H, J = 15.5), 4.27-3.95 (m, 2H), 3.85 (s, 9H), 3.80-3.59 (m, 2H), 3.37-3.20 (m, 1H), 2.11-1.81 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 1H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 166.2 153.2 140.8 139.2 130.4 120.0 104.7 77.68 67.9 60.8 55.9 43.4 28.6 25.7; LC-MS (ESI) m/z 344.15 [M+Na]⁺.

[0067] **실시예 3: (E)-N-(퓨란-2-일메틸)-3,4,5-트리메톡시신남아미드의 합성**

[0068] 트라이 디클로로메탄 30 ml에 TMCA 50 mg(0.21 mmol)을 녹인 용액에 EDC 121 mg(0.25 mmol), HOBt 85 mg(0.25 mmol)을 넣고 상온에서 30 분 정도 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 피퓨릴 아민(furfuryl amine) 0.022 ml(0.25 mmol)을 첨가시켜 상온에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 brine 용액과 증류수로 유기층을 씻어 주어 EDC와 HOBt를 제거하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 디클로로메탄에 살짝 녹인 후, 디에틸 에테르로 재결정하여 아래 화합물(53 mg, 81%)를 얻었다.

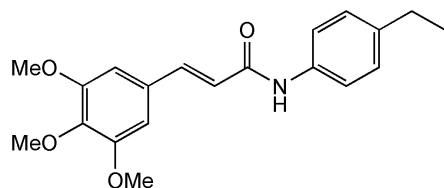


[0069]

[0070] C₁₇H₁₉NO₅, pale yellow solid. mp 133-134 °C; R_f = 0.6 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3449 2945 1661 1620 1583 1503 1458 1421 1322 1281 1151 1124 cm⁻¹; ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, 1H, J = 15.5), 7.34 (d, 1H, J = 0.7), 6.70 (s, 2H), 6.38 (d, 1H, J = 15.5), 6.35 (s, 1H), 6.31-6.32 (m, 1H), 6.26 (d, 1H, J = 3.1), 4.56 (d, 2H, J = 5.5), 3.85 (s, 6H), 3.83 (s, 3H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 165.7 153.4 151.3 142.3 141.4 139.6 130.4 119.8 110.6 107.7 105.0 61.0 56.1 36.7; LC-MS (ESI) m/z 340.01 [M+Na]⁺.

[0071] **실시예 4: (E)-N-4-에틸페닐-3,4,5-트리메톡시신남아미드의 합성**

[0072] 트라이 디클로로메탄 30 ml에 TMCA 700 mg(2.9 mmol)을 녹인 용액에 EDC 1.7 g(8.8 mmol), HOBt 1.2 g(8.8 mmol)을 넣고 상온에서 30 분 정도 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 p-에틸아닐린(p-ethylaniline) 0.44 ml(3.5 mmol)을 첨가하여 상온에서 24 시간 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 brine 용액과 증류수로 유기층을 씻어주어 EDC와 HOBt를 제거하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 디클로로메탄에 살짝 녹인 후, 디에틸 에테르로 재결정하여 아래 화합물(795 mg, 80%)를 얻었다.



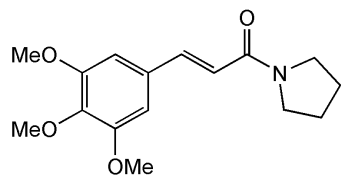
[0073]

[0074] C₂₀H₂₃NO₄, pale yellow solid. mp 135-136 °C; R_f = 0.1 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3247 1661 1585 1504 1462 1415 1330 1276 1129 1007 cm⁻¹; ¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, 1H, J = 15.4), 7.54 (d, 2H, J = 8.0), 7.17 (d, 2H, J = 8.3), 6.73 (s, 2H), 6.51 (d, 1H, J = 15.4), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 2.62 (q, 2H), 1.22 (t, 3H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 165.7 153.1 141.4 140.3 139.2 136.1 130.3 128.2 120.9 120.1 104.8 60.8 55.7 28.2 15.5; LC-MS (ESI) m/z 364.14 [M+Na]⁺.

[0075] **실시예 5: (E)-1-(피롤리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온의 합성**

[0076] 트라이 디클로로메탄 30 ml에 TMCA 200 mg(0.84 mmol)을 녹인 용액에 EDC 193 mg(1.0 mmol), HOBt 136 mg(1.0 mmol) 및 TEA 0.14 ml(1.0 mmol)을 넣고 상온에서 30 분 정도 교반하였다. 반응 혼합물에 피롤리딘(pyrrolidine) 0.085 ml(1.0 mmol)을 첨가하여 상온에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 brine 용액과 증류수로 유기층을 씻어주어 EDC와 HOBt를 제거하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여

디클로로메탄에 살짝 녹인 후, 디에틸 에테르로 재결정하여 하기 화합물(160 mg, 65%)을 얻었다.



[0077]

[0078]

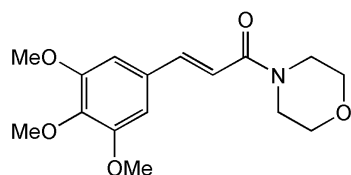
$C_{16}H_{21}NO_4$, white solid. mp 159-160 °C; R_f = 0.2 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3469 2970 1646 1584 1507 1415 1332 1243 1128 1004 cm⁻¹; ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) d 7.62 (d, 1H, J = 15.4), 6.75 (s, 2H), 6.62 (d, 1H, J = 15.4), 3.90 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.58-3.69 (m, 4H), 1.68-2.05 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) d 164.8 153.5 142.0 131.1 118.2 105.2 61.0 56.4 46.8 46.2 26.3 24.5; LC-MS (ESI) m/z 314.09 [M+Na]⁺.

[0079]

실시예 6 : (E)-1-(모폴린-4-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온의 합성

[0080]

드라이 디클로로메탄 30 ml에 TMCA 1.0 g(4.2 mmol)을 녹인 용액에 EDC 0.97 g(5.0 mmol), HOBt 0.68 g(5.0 mmol) 및 TEA 0.70 ml(5.0 mmol)을 넣고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 모폴린(morpholine) 0.44 ml(5.0 mmol)을 첨가하여 상온에서 24 시간 교반하였다. 상기 반응 혼합물은 brine 용액과 증류수로 유기층을 씻어주어 EDC와 HOBt를 제거하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 디클로로메탄에 살짝 녹인 후, 디에틸 에테르로 재결정하여 하기 화합물(1.1 g, 85%)을 얻었다.



[0081]

[0082]

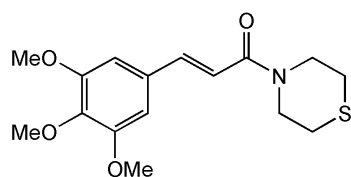
$C_{16}H_{21}NO_5$, white solid. mp 134-135 °C; R_f = 0.3 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3448 2852 1645 1587 1505 1459 1341 1273 1228 1152 1127 1046 cm⁻¹; ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) d 7.62 (d, 1H, J = 15.3), 6.74 (d, 1H, J = 15.3), 6.75 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 8H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) d 165.5 153.4 143.3 139.6 130.7 115.7 105.0 100.0 66.9 61.0 56.2; LC-MS (ESI) m/z 330.17 [M+Na]⁺.

[0083]

실시예 7: (E)-1-티오모폴리노-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온의 합성

[0084]

드라이 디클로로메탄 30 ml에 TMCA 1.0 g(4.2 mmol)을 녹인 용액에 EDC 0.97 g(5.0 mmol), HOBt 0.68 g(5.0 mmol) 및 TEA 0.70 ml(5.0 mmol)을 넣고 상온에서 30 분 정도 교반하였다. 반응 혼합물에 티오모폴린(thiomorpholine) 0.48 ml(5.0 mmol)을 첨가하여 상온에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합물은 brine 용액과 증류수로 유기층을 씻어주어 EDC와 HOBt를 제거한다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 디클로로메탄에 살짝 녹인 후, 디에틸 에테르로 재결정하여 하기 화합물(444 mg, 33%)을 얻었다.



[0085]

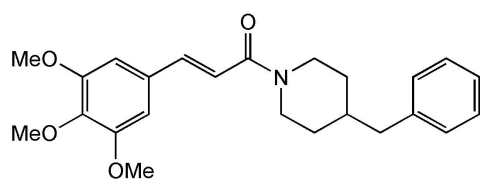
[0086]

$C_{16}H_{21}NO_4S$, white solid. mp 128-130 °C; R_f = 0.3 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr)

3424 2923 2837 1693 1644 1603 1583 1505 1453 1417 1341 1295 1263 1212 1187 1151 1124 1047 1004 959 824 749 602 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d 7.59 (d, 1H, $J = 15.2$), 6.74 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, $J = 15.2$), 3.97 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.88 (q, 3H), 2.69 (dd, 4H, $J = 5.2, 4.8$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) d 165.8 153.6 143.5 140.0 130.4 116.3 105.2 61.1 56.4 45.1 28.4 27.5; LC-MS (ESI) m/z 346.34 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

실시예 8: (E)-1-(4-벤질피페리딘-1-일)-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온의 제조

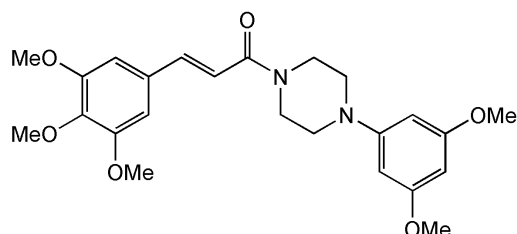
드라이 디클로로메탄 30 ml에 TMCA 200 mg(0.84 mmol)을 녹인 용액에 EDC 193 mg(1.0 mmol), HOBt 136 mg(1.0 mmol) 및 TEA 0.14 ml(1.0 mmol)을 넣고 상온에서 30분 정도 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 4-벤질피페리딘 (4-benzylpiperidine) 0.18 ml(1.0 mmol)을 첨가하여 상온에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 brine 용액과 증류수로 유기층을 씻어주어 EDC와 HOBt를 제거하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 디클로로메탄에 살짝 녹인 후, 디에틸 에테르로 재결정하여 하기 화합물(274 mg, 82%)을 얻었다.



$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$, white solid. mp 120-122 $^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.5$ (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR $_{\text{max}}$ (CHCl_3 , KBr) 3466 2209 1645 1456 1125 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) d 7.55 (d, 1H, $J = 15.3$), 7.32-7.21 (m, 5H), 6.78 (d, 1H, $J = 15.3$), 6.73 (s, 2H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.05 (t, 1H, $J = 12.2$), 2.63-2.51 (m, 2H), 1.74 (d, 3H, $J = 12.4$), 1.30-1.14 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) d 165.3 153.4 142.4 139.9 139.4 131.1 129.1 128.3 126.1 116.9 104.9 61.0 56.2 46.3 43.0 38.4 31.9; LC-MS (ESI) m/z 418.10 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

실시예 9: (E)-1-[4-(3,5-다이메톡시페닐)피페라진-1-일]-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로프-2-엔-1-온의 제조

드라이 디클로로메탄 30 ml에 TMCA 200 mg(0.84 mmol)을 녹인 용액에 EDC 193 mg(1.0 mmol), HOBt 136 mg(1.0 mmol) 및 TEA 0.14 ml(1.0 mmol)을 넣고 상온에서 30분 정도 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 1-(3,5-디메톡시-페닐)-피페라진(1-(3,5-dimethoxy-phenyl)-piperazine) 224 mg(5.0 mmol)을 첨가하여 상온에서 24 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 brine 용액과 증류수로 유기층을 씻어주어 EDC와 HOBt를 제거하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 디클로로메탄에 살짝 녹인 후, 디에틸 에테르로 재결정하여 하기 화합물(344 mg, 93%)을 얻었다.

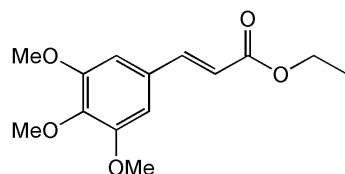


$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$, yellow solid. mp 168-170 $^{\circ}\text{C}$; $R_f = 0.5$ (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR $_{\text{max}}$ (CHCl_3 , KBr) 3466 2943 1646 1504 1463 1199 1150 1127 1041 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) d 7.62 (d, 1H, $J = 15.3$) 6.82 (d, 1H, $J = 15.4$) 6.76 (s, 2H) 6.10 (d, 2H, $J = 1.9$) 6.06 (d, 1H, $J = 1.8$) 3.90 (s, 6H) 3.88 (s, 3H) 3.83 (s, 4H) 3.78 (s, 6H) 3.22 (s, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) d 165.4 161.5 153.4 152.8 143.2

139.6 130.8 116.1 105.0 95.5 92.1 61.0 56.2 55.3 49.6; LC-MS (ESI) m/z 465.17 $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{30}N_2O_6$ 에 대한 원소분석: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33. Obsd: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.35.

[0095] **실시예 10: (E)-에틸 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0096] 에탄올 15 ml에 3,4,5-트리메톡시신남산(3,4,5-trimethoxycinnamic acid) 200 mg(0.84 mmol)을 녹인 용액에 H_2SO_4 (1-2 drops)를 넣어준 후, 24 시간 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식힌 후, 생기는 결정을 여과한 후, 디에틸 에테르로 씻어주었다. 최종 화합물을 감압 하에 용매를 건조시켜 하기 화합물(214 mg, 95%)을 얻었다.

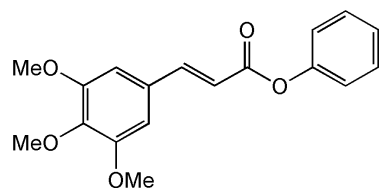


[0097]

[0098] $C_{14}H_{18}O_5$, white solid. mp 69-70 °C; R_f = 0.7 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3464 2353 1710 1635 1582 1506 1456 1416 1275 1152 1126 1003 cm^{-1} ; 1H -NMR (250 MHz, CDCl₃) d 7.61 (d, 1H, J = 15.9), 6.76 (s, 2H), 6.35 (d, 1H, J = 15.9), 4.27 (q, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 1.35 (t, 3H); ^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl₃) d 167.1 153.6 144.7 142.0 130.1 117.6 105.3 61.1 60.7 56.3 14.5; LC-MS (ESI) m/z 289.07 $[M+Na]^+$.

[0099] **실시예 11: (E)-페닐 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0100] 3,4,5-트리메톡시신남산 1.0 g(4.2 mmol)에 티오닐 클로라이드(thionyl chloride) 0.37 ml(5.0 mmol)를 넣어준 후, 65 에서 HCl 기체가 발생하지 않을 때까지 한 시간 정도 환류 교반하였다. 얻어진 acid chloride에 페놀(phenol) 0.44 ml(5.0 mmol)을 넣어준 후, 역시 65 에서 HCl 기체가 발생하지 않을 때까지 한 시간 정도 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식혀준 후, 감압 하에 용매를 제거하였다. 상기 혼합물을 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 하기 화합물 (947 mg, 69%)을 얻었다.



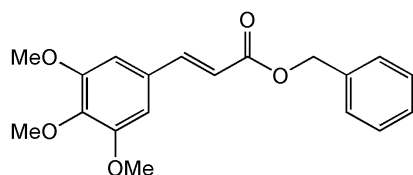
[0101]

[0102] $C_{18}H_{18}O_5$, white solid. mp 103-104 °C; R_f = 0.2 (ethyl acetate/n-hexane = 1:6, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3468 2842 1726 1635 1582 1503 1455 1420 1272 1244 1194 1131 1005 cm^{-1} ; 1H -NMR (250 MHz, CDCl₃) d 7.79 (d, 1H, J = 15.9), 7.15-7.44 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 6.55 (d, 1H, J = 15.9), 3.90 (s, 9H); ^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl₃) d 165.5 153.6 150.9 146.6 140.5 129.7 129.5 125.9 121.7 116.6 105.5 61.1 56.3; LC-MS (ESI) m/z 337.02 $[M+Na]^+$.

[0103] **실시예 12: (E)-벤질 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)아크릴레이트의 제조**

[0104] DMF/1,4-dioxane(1:1, 10 ml)에 3,4,5-트리메톡시신남산 200 mg(0.84 mmol) 및 벤질 브로마이드(benzyl bromide) 0.12 ml(1.0 mmol)를 녹인 후, 상온에서 NaHCO₃(85 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 24 시간 동안 90 로 가열 및 교반하였다. 반응 종료 후, 상온으로 식힌 후, 에틸 아세테이트(ethyl acetate; 20

ml)로 희석한 다음, brine과 증류수로 유기층을 씻어주었다. 유기층을 MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 하기 화합물(259 mg, 94%)을 얻었다.



[0105]

[0106]

C₁₉H₂₀O₅, white solid. mp 92-93 °C; R_f = 0.7 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 3436 2945 1713 1638 1583 1506 1455 1417 1276 1244 1149 1126 1002 cm⁻¹; ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, 1H, J = 15.9), 7.32-7.47 (m, 5H), 6.75 (s, 2H), 6.40 (d, 1H, J = 15.9), 5.25 (s, 2H), 3.88 (s, 9H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 166.9 153.5 145.2 140.2 136.1 129.9 128.7 128.4 117.2 105.3 66.5 61.1 56.2; LC-MS (ESI) m/z 351.20 [M+Na]⁺.

[0107]

실시예 13: (E)-4-(3,4,5-트리메톡시페닐)-3-엔-2-온의 제조

[0108]

1) 그리냐드 시약(Et-MgBr)의 제조

[0109]

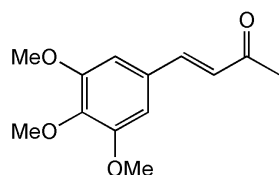
Mg(87 mg, 3.6 mmol)를 포함하는 드라이 THF(5 mL) 현탁액에, 에틸 브로마이드(0.27 mL, 3.6 mmol)를 드라이 THF(5 mL)에 녹여 30분 넘게 천천히 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 60에서 3시간 동안 환류 시킨 후, 실온으로 냉각시켜 그리냐드 용액을 준비하였다.

[0110]

2) (E)-4-(3,4,5-트리메톡시페닐)-3-엔-2-온의 제조

[0111]

실시예 1에서 제조한 화합물(500 mg, 1.8 mmol)을 드라이 THF(10 mL)에 녹인 후, -78 에서 상기 단계 1)에서 준비한 그리냐드 시약(Et-MgBr)을 dropwise 방법으로 반응 혼합물에 첨가하였다. 서서히 상온으로 온도를 올려 3시간 동안 교반하고 반응이 종료된 후, 10% HCl (2 drops)로 산성화하였다. 증류수와 디에틸 에테르(10mL × 3)로 추출한 후, brine으로 유기층을 씻어주었다. MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 하기 화합물(121 mg, 27%)을 얻었다.



[0112]

[0113]

C₁₄H₁₈O₄, pale beige solid. mp 110-112 °C; R_f = 0.7 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 2933 1661 1625 1614 1581 1504 1461 1420 1336 1245 1194 1156 1127 cm⁻¹; ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, 1H, J = 16.1), 6.78 (s, 2H), 6.66 (d, 1H, J = 16.1), 3.91 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 2.72 (q, 2H), 1.18 (t, 3H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 201.0 153.6 142.4 140.4 130.2 125.5 105.6 61.1 56.3 34.0 8.4; LC-MS (ESI) m/z 273.22 [M+Na]⁺ C₁₄H₁₈O₄에 대한 원소분석: C, 67.18; H, 7.25. Obsd: C, 67.18; H, 7.26.

[0114]

실시예 14: (E)-1-페닐-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로-2-엔-1-온의 제조

[0115]

1) 그리냐드 시약(Ph-MgBr)의 제조

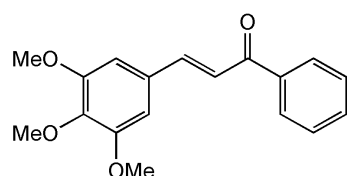
[0116]

Mg (87 mg, 3.6 mmol)를 포함하는 드라이 THF(5 mL) 현탁액에 브로모벤젠(0.38 mL, 3.6 mmol)을 드라이 THF(5 mL)에 녹여 30분 넘게 천천히 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 60에서 3시간 동안 환류 시킨 후, 실온으로

냉각시켜 그리냐드 시약을 준비하였다.

[0117] 2) (E)-1-페닐-3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로-2-엔-1-온의 합성

[0118] 실시예 1에서 제조한 화합물(500 mg, 1.8 mmol)을 드라이 THF(10 ml)에 녹인 후, -78 에서 상기 단계 1)에서 준비한 그리냐드 시약(Ph-MgBr)을 dropwise 방법으로 반응 혼합물에 첨가하였다. 서서히 상온으로 온도를 올려 3시간 동안 교반하고 반응이 종료된 후, 10% HCl(2 drops)로 산성화하였다. 증류수와 디에틸 에테르(10ml × 3)로 추출하고, brine으로 유기층을 씻어주었다. MgSO₄로 건조 및 여과하고 감압 하에 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 하기 화합물(338 mg, 63%)을 얻었다.



[0119]

[0120] C₁₈H₁₈O₄, pale yellow solid. mp 138-139 °C; R_f = 0.8 (ethyl acetate/n-hexane = 2:1, v/v); IR_{max} (CHCl₃, KBr) 2923 1603 1450 1413 1385 1124 1096 1080 1041 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-8.02 (m, 2H) 7.72 (d, 1H, J = 15.6), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.40 (d, 1H, J = 15.6), 6.87 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.91 (s, 3H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 190.7 153.5 145.2 138.3 132.9 130.4 128.8 128.6 121.5 105.5 61.2 56.3; LC-MS (ESI) m/z 321.28 [M+Na]⁺.

[0121] 실험예: 모르핀 중독 억제 효과 실험

[0122] 1) 실험 동물 준비 및 약물처치

[0123] 모든 행동 실험은 C57BL/6 8주령의 수컷 마우스로 진행하였다. 모르핀 중독을 유도하기 위해 7일 동안 매일 10 mg/kg 모르핀을 복강내에 투여하였다(각 실험군은 10마리로 하였다). 비교 대조군으로, 생리 식염수만 주사한 정상군과 모르핀만을 투여한 군을 사용하였다.

[0124] 실시예의 화합물을 20 mg/kg로 복강내 주사 방법으로 투여하였으며, 모르핀과 함께 투여한 군은 모르핀 처치 30 분 전에 미리 투여하였다.

[0125] 2) 동물 행동 실험

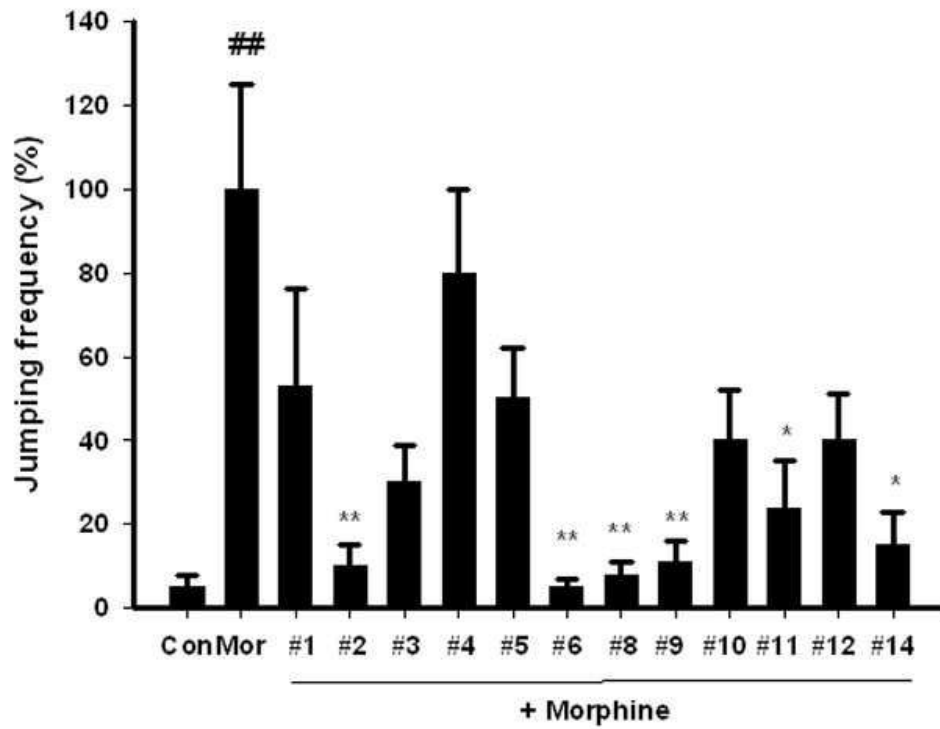
[0126] 모르핀 금단 증상을 유도하기 위해, 매일 7일 동안 모르핀 및 본 발명의 화합물을 투여한 마우스에, 날록손 5 mg/kg을 복강내 주사 방법으로 투여하였다. 날록손은 모르핀 중독에 주로 관여하는 μ-오피오이드 수용체 길항제이다.

[0127] 7일째 되는 날, 모르핀 및 실시예의 화합물을 투여하고, 6시간 후 날록손을 투여한 후 금단 증상에 의해 야기되는 투명 원통내의 마우스 점핑 반응의 횟수를 30분 동안 측정하였다. 점핑 횟수가 높을수록 마약 중독이 심한 것을 의미한다.

[0128] 각각의 화합물에 대한 마우스 점핑 반응의 횟수를 도 1에 나타내었다. 도 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물을 모르핀과 함께 투여한 경우, 모르핀 중독 억제 효과가 나타났다. 특히 실시예 2, 6, 8 및 9가 매우 우수한 마약 중독 억제 효과를 보였으며, 실시예 11 및 14도 상대적으로 높은 효능을 나타내었다.

도면

도면1



p<0.01 in comparison with control (Con)

* p<0.05, ** p<0.01 in comparison with morphine (Mor)