

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0017203
(43) 공개일자 2012년02월28일

(51) Int. Cl.

C07C 49/84 (2006.01) *C07C 45/72* (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01) *A61P 39/06* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0079753

(22) 출원일자 2010년08월18일

심사청구일자 2010년08월18일

(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 11 항

(54) 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 항산화용 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 항산화용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체는 항산화 활성이 뛰어나며, 본 발명에 따른 방법에 따라 상기 유도체 제조시 한단계 반응(One-step)으로 고순도의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체를 제조할 수 있을 뿐만 아니라 경제적으로 제조 효율을 높일 수 있어 산업적으로 유용하다.

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

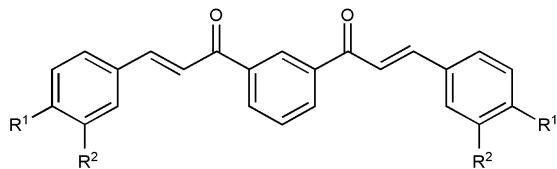
연구기간 2008.12.01 ~ 2013.11.30

특허청구의 범위

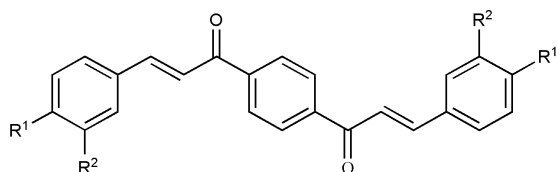
청구항 1

하기 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표현되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

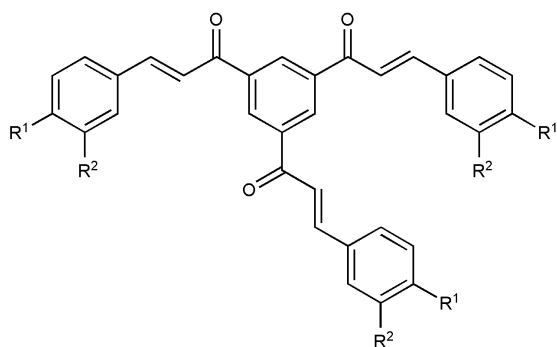
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 트리메틸실릴 및 C_{1-6} 알킬카보닐로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 트리메틸실릴 및 C_{1-3} 알킬카보닐로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, 메틸, 메톡시, 트리메틸실릴 및 아세틸로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물은

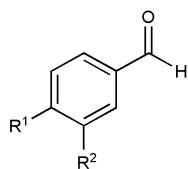
- 1) (E)-1-{3-[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논,
- 2) (E)-1-{4-[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논,
- 3) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논,
- 4) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-메톡시페닐)-2-프로페논,
- 5) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-메톡시페닐)-2-프로페논, 및
- 6) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논

로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

하기 화학식 4로 표현되는 화합물과, 1,3-디아세틸벤젠, 1,4-디아세틸벤젠 또는 1,3,5-트리아세틸벤젠을 산 준제하에 반응시키는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물의 제조방법:

[화학식 4]



상기 식에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 트리메틸실릴 및 C_{1-6} 알킬 카보닐로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 산은 포름산, 톨루엔 설펡산, 아세트산, 염산, 질산, 황산, 붕소산 및 인산으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 산은 황산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 반응은 다이클로로메탄, 클로로포름, 아세토나이트릴, 다이메틸폼알데하이드, 다이메틸설펡사이드 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 용매; 또는 메탄올, 에탄올, 부탄올, 물 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 용매는 에탄올인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, 상기 반응은 0 내지 90℃에서 1 내지 100 시간 동안 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 항산화용 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신규한 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 항산화용 조성물에 관한 것이다.

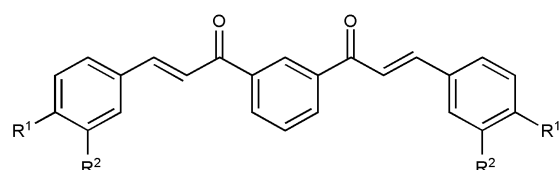
배경기술

[0002] 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논(4-hydroxy-3-methoxyphenyl-2-propenone)의 유도체 화합물은 의약, 농약 및 화장품 분야에서 광범위하게 적용되고 있는 활성 성분으로서, 항염증 효과, 항암 효과, 항생 효과 및 항바이러스 효과 등이 있는 것으로 알려져 있다. 최근에 이들 유도체 화합물은 항산화 효과, 선충구제 효과, 지질 과산화 저해 효과 및 아실-CoA 저해 효과를 나타낼 뿐만 아니라 허혈증, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 헌팅턴병과 같은 정신질환에도 탁월한 효과가 있는 것으로 밝혀졌다.

[0003] 최근에는 신경세포독성에 대한 연구가 많이 진행되어 작용기전들이 밝혀지고 있지만 신경세포독성 저해제는 그리 많이 개발되지 못한 상태이다. 특히 뇌졸중 후유증의 신경세포독성 저해제에 대한 연구가 많이 진행되어 뇌 허혈시 글루타메이트의 과량분비 및 엔앰디에이(NMDA) 수용체 작용에 의한 세포내 칼슘의 과다 유입 및 유리기 산소발생에 의한 세포병변이 주 작용기전으로 알려져 있어 이에 대한 엔앰디에이 수용체 억제제 및 유리기 산소 스캐빈저에 대한 연구가 많이 진행되어 오고 있다.

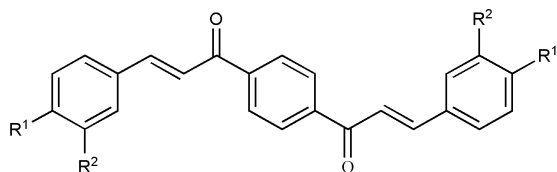
[0004] 한편, 현대사회로 진행하면서 신경정신질환이 급격히 증가추세에 있는바 이에 대한 치료제의 연구 및 개발도 활발히 진행되고 있다. 특히 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논을 기초로 한 여러 화합물들은 신경세포독성에 강한 생리활성을 나타내면서도 안정한 화합물로서 상기 유도체들이 신경세포독성 저해제로 제안되고 있다. 하기 화학식 1 내지 3으로 표시되는 화합물은 플라보노이드, 페놀류의 유도체 및 벤질리덴 아세토페논 유도체의 주요 중간체로 사용될 뿐만 아니라 농약의 중간체로도 매우 유용한 것으로 알려져 있다. 이러한 유도체들의 단량체(monomer) 제조방법에 대해서는 이미 여러 문헌에 공지되어 있으나(Jagt, D. L. V., et al., Bioorg. & Med. Chem., 13:3811-3820, 2005; Jung, J. C., et al., J. Med. Chem., 51:4054-4058, 2008; Jang, S., et al., Bioorg. & Med. Chem., 15:4098-4105, 2007), 하기 화학식 1 내지 3과 같은 다이머(dimer) 또는 트라이머(trimer) 형태의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체들의 제조방법은 잘 알려져 있지 않다.

[0005] [화학식 1]



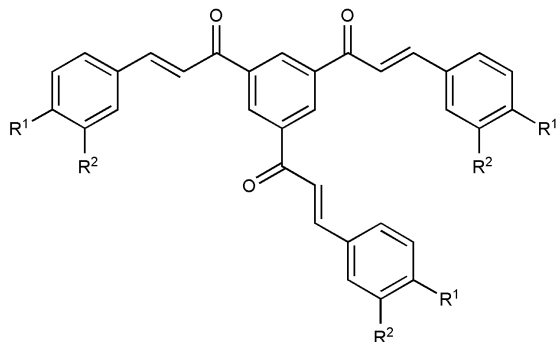
[0006]

[0007] [화학식 2]



[0008]

[0009] [화학식 3]



[0010]

[0011] 상기 식에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 트리메틸실릴 및 C_{1-6} 알킬 카보닐로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0012] 트라이머(trimer) 형태의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체들의 알려진 제조방법은, 신남알데하이드 화합물을 염기존재하에서 트리아세틸벤젠과 축합반응시켜 트라이머 형태의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체를 제조하는 것이 알려져 있으나(Meier, H., et al., Eur. J. Org. Chem., 1983-1990, 2007; Tsukerman, S. V., et al., J. Org. Chem., USSR (Engl. Transl.), 2643-2644, 1974), 이에 따른 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체의 제조방법은 염기 존재하에서 반응시키고, 전체 제조공정이 복잡하며 수율이 저조할 뿐만 아니라, 생성물의 추출과정에서 화학용매가 유리되어 환경에 부담이 되는 등의 문제점이 있다. 또한 컬럼 분리과정이 있어 산업적으로 사용하기가 부적절한 어려움이 따른다.

[0013] 따라서, 보다 온화한 반응조건을 유지하면서 제조공정이 간단하고, 고순도 및 고수율로 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체를 제조할 수 있는 개선된 제조방법의 개발이 요구된다.

[0014] 이에, 본 발명자들은 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 및 이의 유도체들에 대한 다양한 약리효능을 연구하던 중, 상기 유도체를 간단하고, 고순도 및 고수율로 제조하는 방법을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 목적은 신규의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체를 제공하는 것이다.

[0016] 또한, 본 발명의 목적은 보다 간단하면서도 고순도 및 고수율로 신규의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

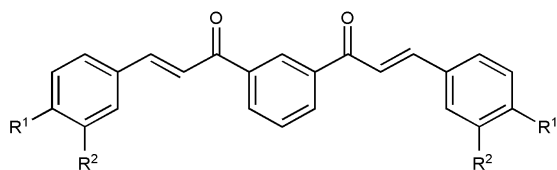
[0017] 또한, 본 발명의 목적은 본 발명에 따른 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 향산화용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

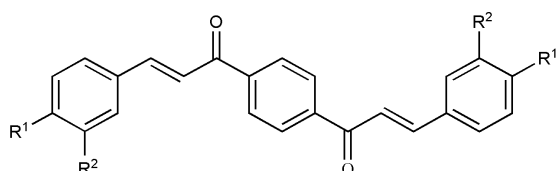
[0018] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표현되는 4-하이드록시-

3-메톡시-2-프로페논의 유도체 화합물을 제공한다.

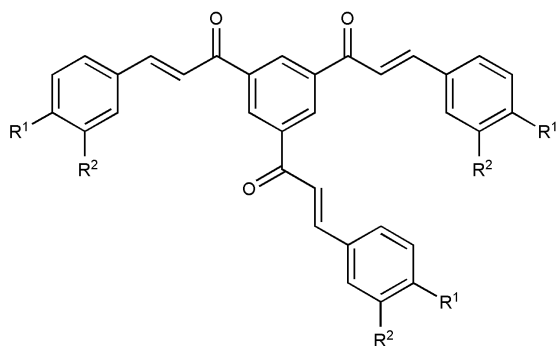
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식에서, R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 트리메틸실릴 및 C_{1-6} 알킬 카보닐로 구성되는 군으로부터 선택된다.

상기 치환기 중 C_{1-6} 알킬은, 바람직하게는 C_{1-3} 알킬이고, 보다 바람직하게는 메틸이다.

상기 치환기 중 C_{1-6} 알콕시는, 바람직하게는 C_{1-3} 알콕시이고, 보다 바람직하게는 메톡시이다.

상기 치환기 중 C_{1-6} 알킬카보닐은, C_{1-6} 알킬-CO-기를 의미하는 것으로서, 바람직하게는 C_{1-3} 알킬카보닐이고, 보다 바람직하게는 아세틸기이다.

상기 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 하이드록시 및 메톡시로 구성되는 군으로부터 선택되는 것이 바람직하며, 이 때 R^1 및 R^2 는 서로 같지 않는 것이 바람직하다.

또한, 상기 4-하이드록시-3-메톡시-2-프로페논의 유도체 화합물은,

1) (E)-1-{3-[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논,

2) (E)-1-{4-[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논,

3) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논,

4) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-메톡시페닐)-2-프로페논,

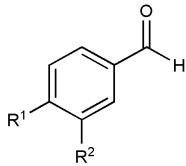
[0035] 5) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-메톡시페닐)-2-프로페논, 및

[0036] 6) (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논

[0037] 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0038] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 용매 중에서 하기 화학식 4의 화합물과 1,3-디아세틸벤젠, 1,4-디아세틸벤젠 또는 1,3,5-트리아세틸벤젠을 산 존재하에 반응시키는 것을 특징으로 하는, 상기 화학식 1, 2 또는 3으로 표현되는 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체인 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0039] [화학식 4]

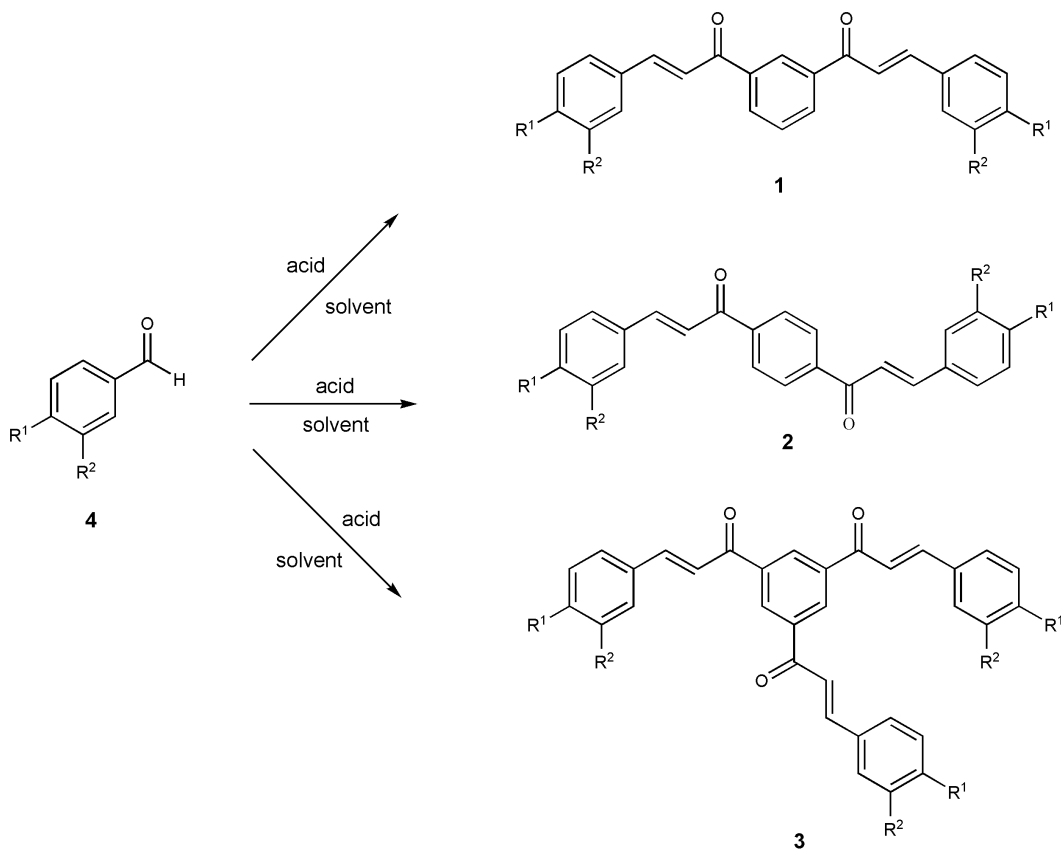


[0040]

[0041] 상기 식에서, R¹ 및 R²는 전술한 바와 같다.

[0042] 본 발명에 따른 제조 방법을 개략적으로 하기 반응식 1에 도시하였다.

[0043] [반응식 1]



[0044]

[0045] 본 발명에 따른 제조방법은 용매 중에서 상기 화학식 4의 화합물과 1,3-디아세틸벤젠, 1,4-디아세틸벤젠 또는 1,3,5-트리아세틸벤젠을 산 존재하에 반응시켜 한 단계 반응(One-step)으로 간단하게 상기 화학식 1 내지 3의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체를 제조하는 것을 특징으로 한다. 화학식 4의 화합물을 1,3-디아세틸벤젠, 1,4-디아세틸벤젠과 반응시킬 경우 반응물의 양은 몰비로 1:2이며, 화학식 4의 화합물을 1,3,5-트리

아세틸벤젠과 반응시킬 경우 반응물의 양은 몰비로 1:3이다. 사용되는 산은 화학식 4의 화합물과 동일한 몰 수의 양을 사용하는 것이 바람직하다.

- [0046] 상기 화학식 4의 화합물은, 바닐린(vanillin; 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde), 아이소바닐린(isovanillin; 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde), 오쏘-바닐린(o-vanillin; 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde) 또는 3,4-다이메톡시벤즈알데하이드 등을 사용할 수 있다.
- [0047] 상기 용매로는, 다이클로로메탄, 클로로포름, 아세토나이트릴, 다이메틸폼알데하이드, 다이메틸설폭사이드 및 이들의 혼합물을 사용하거나, 또는 메탄올, 에탄올, 부탄올, 물 및 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 에탄올을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0048] 또한, 상기 반응은 탈수 반응을 유도하기 위하여 0 내지 90℃의 온도에서 1 내지 100 시간 동안 수행되는 것이 바람직하다.
- [0049] 또한, 본 발명에서 사용될 수 있는 산으로는 통상적으로 널리 사용되는 포름산, 아세트산, 염산, 질산, 황산, 붕소산 및 인산 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 바람직하기로는 황산을 사용한다.
- [0050] 상기 반응이 완결되면 반응 혼합액으로부터 화학식 1 내지 3의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체를 당해 분야에서 널리 알려진 통상의 방법, 예를 들어 컬럼 크로마토그래피법, 고체석출법 또는 재결정법 등을 사용하여 회수할 수 있다. 컬럼 크로마토그래피법은 회수율이 높다는 장점이 있으며, 고체석출법 또는 재결정법은 산업적 생산시 경제적으로 유리하다.
- [0051] 상기와 같이, 용매, 바람직하기로는 알코올 용매 중에서 화학식 4의 화합물과, 1,3-디아세틸벤젠, 1,4-디아세틸벤젠 또는 1,3,5-트리아세틸벤젠을 산 존재 하에서 한 단계 반응으로 반응시켜 화학식 1 내지 3의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 화합물을 제조할 수 있으며, 이에 따라 종래의 방법보다 온화한 반응조건으로도 고순도 및 고수율로 목적 화합물을 제조할 수 있다.
- [0052] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 화학식 1, 화학식 2 또는 화학식 3으로 표시되는 4-하이드록시-3-메톡시-2-프로페논의 유도체 화합물, 또는 약학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 항산화용 조성물을 제공한다.
- [0053] 본 발명에서 사용되는 용어, "항산화"는 세포내 대사 또는 자외선의 영향으로 인한 산화적 스트레스에 따라 반응성이 높은 자유 라디칼(free radical) 또는 활성산소종(reactive oxygen species; ROS)에 의한 세포의 산화를 억제하는 기능을 의미하며, 자유 라디칼 또는 활성산소종을 제거하여 이로 인한 세포의 손상이 감소되는 것을 포함하는 의미이다.
- [0054] 산화적 스트레스에 의해 발생하는 활성산소종은 생체 내에서 지질 과산화를 통해 막기능을 심각하게 손상시키며 세포구조와 기능을 저하시키고 유전물질의 돌연변이를 일으킴으로써 노화, 암, 혈관순환계 질환 및 신경퇴행성 질환 등 다양한 질환을 야기하게 되는데, 본 발명의 유도체 화합물들은 이러한 활성산소종을 억제하는 항산화제 효능을 가지므로, 항산화 작용에 의한 노화, 암, 혈관순환계 질환 및 신경퇴행성 질환 등의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [0055] 본 발명의 일실시예에 따르면, 본 발명의 화합물이 라디칼의 소거 효능 분석을 통하여 본 발명의 유도체 화합물들이 항산화 효과를 가짐을 확인하였다. 특히 실시예 3의 경우 표준 항산화제인 Trolox™ 보다 우수한 항산화 효과를 보임을 확인하였다.

[0056] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 결합하거나 집합으로 사용될 수 있다.

[0057] 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용가능한 염"은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하며, 이러한 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 약리학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 다음 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이것으로 한정되지는 않는다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함할 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 또는 칼륨, 알칼리 토금속, 예를 들어, 마그네슘을 포함할 수 있다.

[0058] 본 발명의 항산화용 조성물은 투여를 위하여, 상기 기재한 유효성분 이외에 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 상기 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다.

[0059] 본 발명의 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는, 제형화할 경우 통상 사용하는 충전제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0060] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

발명의 효과

[0061] 본 발명의 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체는 항산화 활성이 뛰어나다.

[0062] 또한, 본 발명의 제조방법에 따르면, 의약 및 농약 그리고 화장품 분야에서 광범위하게 적용되고 있는 4-하이드록시-3-메톡시페닐-2-프로페논 유도체를 온화한 반응 조건하에서 한단계 반응으로 고순도 및 고수율로 제조할 수 있으므로, 상기 유도체의 공업적 제조에 유용하다.

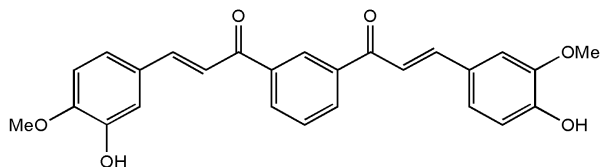
[0063] 또한, 본 발명에 따른 항산화용 조성물은 항산화 작용에 의한 노화, 암, 혈관순환계 질환 및 신경퇴행성 질환 등의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 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.

[0065]

실시예 1: (E)-1-{3-[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논((E)-1-{3-[(E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acryloyl]phenyl}-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propenone)의 합성



[0066]

[0067]

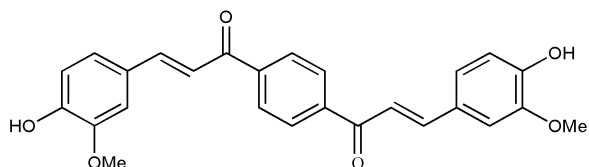
1,3-다이아세토페논(1.5 mmol)을 에탄올(10 ml)에 용해시킨 후, 황산(1.5 mmol)를 첨가하여 30분 동안 환류한 다음 상온으로 냉각한 후 바닐린(3.0 mmol)을 에탄올(10 ml)에 용해시킨 용액을 첨가하여 24시간 동안 환류 교반한 후 상온으로 냉각하였다. 반응 혼합물의 용매를 감압 하에 제거한 후, 물(15 ml)을 가하여 생성된 결정을 여과하고 에탄올로 세척한 후 건조하여 표제 화합물(수율: 75%)을 얻었다.

[0068]

$R_f = 0.28$ (다이클로로메탄/메탄올=50:1, v/v); IR (neat, NaCl) 3394, 1655, 1585, 1512, 1463, 1450, 1429, 1270, 1204, 1178, 1124, 1031, 980, 845, 755 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.62(s, 1 H), 8.20(dd, $J = 7.58, 1.58$ Hz, 2H), 7.80(d, $J = 15.48$ Hz, 2H), 7.62(t, $J = 7.74$ Hz, 1H), 7.42(d, $J = 15.48$ Hz, 2H), 7.23(d, $J = 1.90$ Hz, 1H), 7.20(d, $J = 1.90$ Hz, 1H), 7.15(d, $J = 1.58$ Hz, 2H), 6.96(d, $J = 8.21$ Hz, 2H), 3.94(s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)d 190.06, 148.80, 147.04, 146.26, 138.91, 132.31, 129.05, 128.28, 127.31, 123.97, 119.23, 115.09, 110.20, 56.16; HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_6$ 에 대한 이론치 431.1495 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 431.1486.

[0069]

실시예 2: (E)-1-{4-[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논((E)-1-{4-[(E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acryloyl]phenyl}-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propenone)의 합성



[0070]

[0071]

1,4-다이아세토페논(1.5 mmol)을 에탄올(10 ml)에 용해시킨 후, 황산(1.5 mmol)를 첨가하여 30분 동안 환류한 다음 상온으로 냉각한 후 바닐린(3.0 mmol)을 에탄올(10 ml)에 용해시킨 용액을 첨가하여 12시간 동안 환류 교반한 후 상온으로 냉각하였다. 반응 혼합물의 용매를 감압 하에 제거한 후, 물(15 ml)을 가하여 생성된 결정을 여과하고 에탄올로 세척한 후 건조하여 표제 화합물(수율: 55%)을 얻었다.

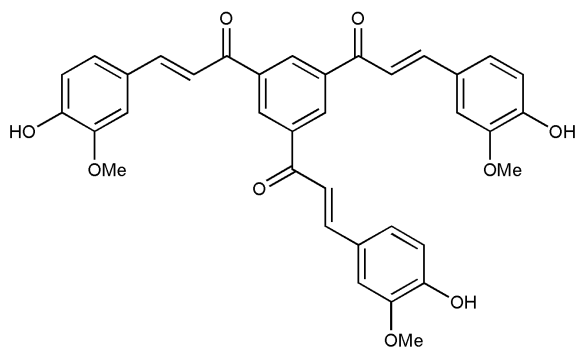
[0072]

$R_f = 0.6$ (다이클로로메탄/메탄올=9:1, v/v); IR (neat, NaCl) 3423, 2926, 2850, 1728, 1649, 1582, 1514, 1430, 1384, 1272, 1161, 1126, 1092, 1030, 815 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 8.22 (s, 4H), 7.74-7.77 (m, 4H), 7.53 (s, 2H), 7.34 (dd, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.94 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)d 189.9, 150.8, 149.0, 146.5, 129.5, 128.1, 124.9, 120.2, 116.4, 112.4, 109.8, 56.6; HRMS: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_6$ 에 대한 이론치 431.1495 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 431.1483.

[0073]

실시예 3: (E)-1-{3,5-비스[(E)-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-하이드록시-3-메톡시페닐)-2-프로페논((E)-1-{3,5-Bis[(E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acryloyl]phenyl}-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-propenone)의 합성

propenone)의 합성



[0074]

[0075]

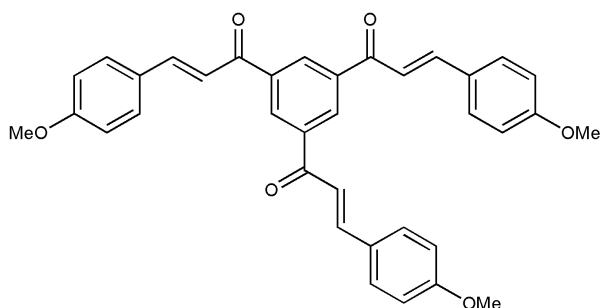
1,3,5-트라이아세토페논(0.22 mmol)을 에탄올(5 ml)에 용해시킨 후, 황산(0.22 mmol)를 첨가하여 30분 동안 환류한 다음 상온으로 냉각한 후 바닐린 유도체(0.66 mmol)를 에탄올(5 ml)에 용해시킨 용액을 첨가하여 9시간 동안 환류 교반한 후 상온으로 냉각하였다. 반응 혼합물의 용매를 감압 하에 반으로 제거한 후, 물 (15 ml)을 가하여 생성된 결정을 여과하고 에탄올로 세척한 후 건조하여 표제 화합물(수율: 81%)을 얻었다.

[0076]

$R_f = 0.6$ (다이클로로메탄/메탄올=9:1, v/v); IR (neat, NaCl) 3435, 3062, 2933, 1649, 1591, 1514, 1429, 1384, 1269, 1161, 1124, 1029, 810 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 3H), 7.85-7.88 (m, 6H), 7.58 (s, 3H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 3.94 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 189.4, 150.9, 148.9, 147.0, 140.6, 132.1, 128.1, 125.2, 120.0, 116.4, 112.5, 56.6; HRMS: $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{O}_9$ 에 대한 이론치 607.1968 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 607.1974.

[0077]

실시예 4: (*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(4-메톡시페닐)-2-프로페논((*E*)-1-{3,5-Bis[(*E*)-3-(4-methoxyphenyl)acryloyl]phenyl}-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenone)의 합성



[0078]

[0079]

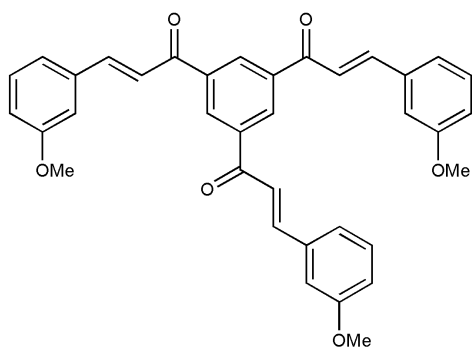
화학식 4의 화합물로 3-메톡시벤즈알데하이드(0.66 mol)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 3과 동일한 방법으로 표제의 화합물을 얻었다(수율: 65%).

[0080]

$R_f = 0.6$ (아세톤/헥산=1:1, v/v); IR (neat, NaCl) 2926, 1654, 1595, 1567, 1511, 1420, 1384, 1324, 1292, 1257, 1166 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, 아세톤- d_6) δ 8.88(s, 3H), 7.79-7.99(m, 12H), 7.04(d, $J = 8.9$ Hz, 6H), 3.83(s, 9H); ^{13}C NMR(63 MHz, 아세톤- d_6) δ 189.0, 162.1, 145.7, 139.5, 131.7, 127.7, 120.1, 114.9, 55.9; HRMS: MALDI-TOF $[\text{M}+\text{H}]$ 559.2291

[0081]

실시예 5: (*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(3-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-메톡시페닐)-2-프로페논((*E*)-1-{3,5-Bis[(*E*)-3-(3-methoxyphenyl)acryloyl]phenyl}-3-(3-methoxyphenyl)-2-propenone)의 합성



[0082]

[0083]

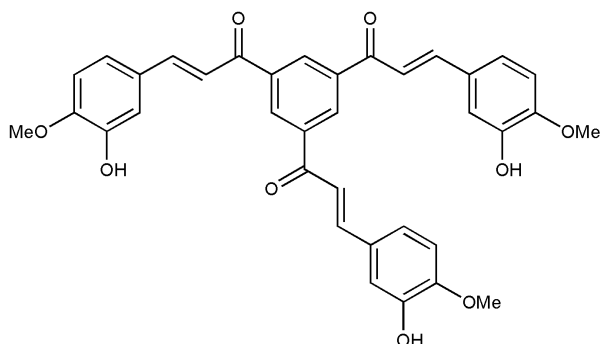
화학식 4의 화합물로 3-메톡시벤즈알데하이드(0.66 mol)를 사용한 것을 제외하고 실시예 3과 동일한 방법으로 표제의 화합물을 얻었다(수율: 65%).

[0084]

$R_f = 0.7$ (아세톤/헥산=1:1, v/v); IR (neat, NaCl) 2926, 1663, 1604, 1576, 1482, 1432, 1384, 1324, 1246, 1168, 1039 cm^{-1} ; ^1H NMR(250 MHz, 아세톤- d_6) δ 8.95(s, 3H), 8.07 - 8.19(m, 3 H), 7.84 (d, $J = 15.5$ Hz, 3 H), 7.47 - 7.61(m, 6 H), 7.40(t, $J = 7.90$ Hz, 3 H), 7.07(dd, $J = 8.06, 2.37$ Hz, 3 H), 3.85(s, 9H); ^{13}C NMR (63 MHz, 아세톤- d_6) δ 189.2 160.1, 145.7, 139.3, 136.4, 132.4, 130.4, 122.5, 121.0, 117.5, 114.3, 55.8; HRMS: MALDI-TOF $[M+H]^+ = 559.1286$

[0085]

실시예 6:
(*E*)-1-{3,5-비스[(*E*)-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)아크릴로일]페닐}-3-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-프로페논((*E*)-1-{3,5-Bis[(*E*)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)acryloyl]phenyl}-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-propenone)의 합성



[0086]

[0087]

화학식 4의 화합물로 3-하이드록시-4-메톡시벤즈알데하이드(0.66 mol)을 사용한 것을 제외하고 실시예 3과 동일한 방법으로 표제의 화합물을 얻었다(수율: 60%).

[0088]

$R_f = 0.2$ (아세톤/헥산=1:1, v/v); IR (neat, NaCl) 2926, 1663, 1604, 1576, 1482, 1432, 1384, 1324, 1246, 1168, 1039 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, 아세톤- d_6) δ 8.95 (s, 3 H), 7.83 (s, 6 H), 7.42 (d, $J = 2.21$ Hz, 3 H), 7.27 - 7.37 (m, 3 H), 7.04 (d, $J = 8.21$ Hz, 3 H), 3.91 (s, 9 H); ^{13}C NMR (63 MHz, 아세톤- d_6) δ 189.3 151.3, 147.9, 146.5, 140.4, 132.2, 129.1, 123.7, 120.4, 115.2, 112.4, 56.4; HRMS: MALDI-TOF $[M+Na]^+ = 629.1470$

[0089]

실험예: 항산화 활성의 측정

[0090]

DPPH(1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl) 측정법을 이용하여 상기 실시예에서 제조된 화합물의 항산화 활성을 측정하였다. 대조군으로 TroloxTM를 사용하였다.

[0091] 일산화질소 생성을 유도하기 위하여 소교세포(2×10^5 /well)를 LPS(lipopolysacchride; 100 ng/ml)로 24시간 처리하였다. 세포배양 상등액 50 μ l를 취하여 동일한 양의 그리스(Griess) 시약(1%(w/v) 설퍼닐아마이드와 0.1%(w/v) N-1-나프틸에틸렌디아민 다이클로라이드가 용해된 2.5% 인산용액)과 혼합하여 96 홈판에서 10시간 반응시킨 후 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 생성된 NO의 양은 아질산나트륨(NaNO_2)의 양을 측정함으로써 산출하였다.

표 1

[0092]

화합물	IC ₅₀ (DPPH) (μ M)
실시예 1	115.3
실시예 2	150.6
실시예 3	100.7
Trolox™	110.3

[0093] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, Trolox™와 동등이상의 항산화효과를 나타냈으며, 특히 실시예 3은 Trolox™ 보다 우수한 항산화효과를 나타내었다.