

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0116566 (43) 공개일자 2009년11월11일
(51) Int. Cl. <i>C07D 327/08</i> (2006.01) <i>C07D 327/02</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2008-0042585 (22) 출원일자 2008년05월07일 심사청구일자 없음	(71) 출원인 경희대학교 산학협력단 경기도 용인시 기흥구 서천동 1 경희대학교 국제 캠퍼스내 (72) 발명자 정진현 서울 동대문구 이문2동 삼성래미안아파트 202동 101호 심유란 서울 동대문구 이문2동 334-26, 102호 (74) 대리인 안소영	

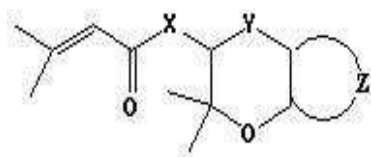
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 신규한 데커신 유사체

(57) 요약

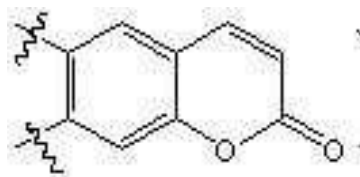
본 발명은 하기 화학식1로 표시되는 화합물을 제공한다:

[화학식1]

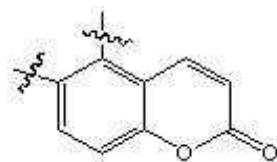


상기식에서, X는 산소(-O-), 황(-S-), -NH 또는 할로젠 원소, 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 C1~C4알칸으로 치환된 아민이고, Y는 -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NH)- 또는 CH₂이며, 여기서 수소는 C1~C4알칸, 할로젠, 니트로, 아민에 의해 치환될 수 있고, Z는 하기 화학식2 또는 화학식3의 화합물중 하나이나,

[화학식2]



[화학식3]



X가 산소이고, Y가 CH₂이면, Z는 화학식2가 아니다.

본 발명의 화합물은 데커신과 동일 또는 우수한 항암 및 항종양 효과를 가지면서 생체내에서 데커신보다 가수분해가 적게 일어나, 세포막 및 혈관-뇌장벽 투과율이 우수한 작용효과가 있다.

(72) 발명자

담방

서울 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 약학대학
509호

문한서

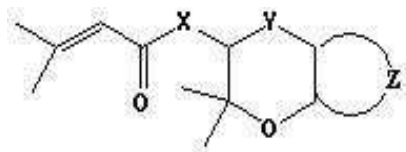
서울 동대문구 회기동 102-99 장미원빌라 201호

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식1로 표시되는 화합물:

[화학식1]



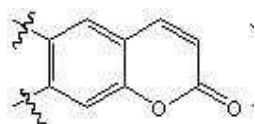
상기식에서,

X는 산소(-O-), 황(-S-), -NH 또는 할로젠 원소, 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 C1~C4알칸으로 치환된 아민이고,

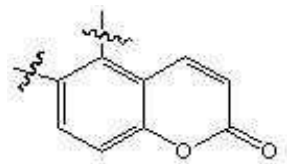
Y는 -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NH)- 또는 CH₂이며, 여기서 수소는 C1~C4알칸, 할로젠, 니트로, 아민에 의해 치환될 수 있고,

Z는 하기 화학식2 또는 화학식3의 화합물중 하나이나,

[화학식2]



[화학식3]



X가 산소이고, Y가 CH₂이면, Z는 화학식2가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식1의 화합물이 X는 산소(-O-), -NH 또는 할로젠 원소, 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 C1~C4알칸으로 치환된 아민이고, Y는 -C(=O)- 또는 CH₂이며, 여기서 수소는 C1~C4알칸, 할로젠, 니트로, 아민에 의해 치환될 수 있고, Z는 하기 화학식2 또는 화학식3의 화합물중 하나이나, X가 산소이고, Y가 CH₂이면, Z는 화학식2가 아닌 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식1의 화합물이 X는 산소(-O-) 또는 -NH이고, Y는 -C(=O)- 또는 CH₂이며, Z는 하기 화학식2 또는 화학식3의 화합물중 하나이나, X가 산소이고, Y가 CH₂이면, Z는 화학식2가 아닌 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항의 화합물을 유효성분으로 포함하는 향암 또는 향종양용 조성물.

명세서

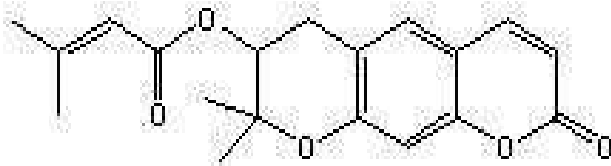
발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 신규한 데커신 유사체에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 데커신(decursin)은 당귀에 들어있는 쿠마린(coumarin) 유도체로서 다음과 같은 구조식을 가진다.



<3>

<4> 데커신은 뇌 속에 들어가서 뇌 안에 독성물질이라고 알려진 베타 아미로이드를 감소시키고 생성을 억제하여 뇌 세포를 보호하므로 치매 예방과 치료효과가 있다. 특히 혈액 순환과 대사를 활성화시켜 항산화작용은 물론 활성 산소를 제거하는 데에도 기여하므로 뇌기능을 활발하게 유지시켜 준다고 보고되고 있다. 또한 데커신은 생체 내에서 항암활성을 나타내고, protein kinase C의 활성을 증진시키는 작용이 있음이 밝혀졌으며, 항종양 효과 및 인간의 면역세포인 B세포와 T세포, 자연 살해세포인 NK세포의 생육을 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 특히 데커신은 백혈병 치료와 신장독성 경감, 당뇨병 고혈압 치료 등에 효과적이며, 이 외에도 미백기능 및 헬리코박터 파이로리균에 대한 항균기능 등을 가지고 있다.

<5> 그러나, 데커신은 생체내에서 세포막 또는 혈관-뇌장벽 투과능력이 상대적으로 떨어지는 데커시놀(decursinol)로 가수분해된다는 문제점이 존재한다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

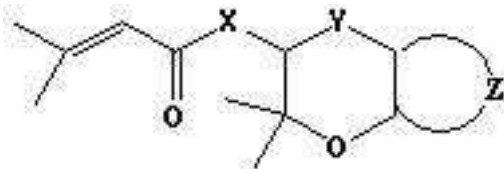
<6> 이에 본 발명은 데커신과 동일 또는 우수한 항암 및 항종양 효과를 가지면서 데커신에 비해 생체내에서 가수분해가 보다 적게 일어나, 세포막 또는 혈관-뇌장벽 투과능력이 감소되지 않는 신규한 데커신 유도체를 제공하고자 한다.

과제 해결수단

<7> 본 발명은 신규한 데커신 유도체를 제공한다.

<8> 보다 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식1로 표시되는 화합물을 제공한다;

<9> [화학식1]



<10>

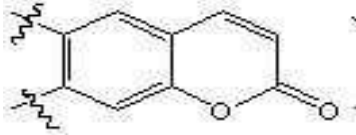
<11> 상기식에서,

<12> X는 산소(-O-), 황(-S-), -NH 또는 할로젠 원소, 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 C1~C4알칸으로 치환된 아민이고,

<13> Y는 -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NH)- 또는 CH₂이며, 여기서 수소는 C1~C4알칸, 할로젠, 니트로, 아민에 의해 치환될 수 있고,

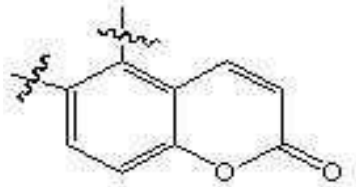
<14> Z는 하기 화학식2 또는 화학식3의 화합물중 하나이나,

<15> [화학식2]



<16>

<17> [화학식3]



<18>

<19> X가 산소이고, Y가 CH₂이면, Z는 화학식2가 아니다.

<20> 본 발명의 화합물은 화학식1의 화합물이 X는 산소(-O-), -NH 또는 할로젠 원소, 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 C1~C4알칸으로 치환된 아민이고, Y는 -C(=O)- 또는 CH₂이며, 여기서 수소는 C1~C4알칸, 할로젠, 니트로, 아민에 의해 치환될 수 있고, Z는 하기 화학식2 또는 화학식3의 화합물중 하나이나, X가 산소이고, Y가 CH₂이면, Z는 화학식2가 아닌 화합물인 것이 바람직하다.

<21> 본 발명의 화합물은 화학식1의 화합물이 X는 산소(-O-) 또는 -NH이고, Y는 -C(=O)- 또는 CH₂이며, Z는 하기 화학식2 또는 화학식3의 화합물중 하나이나, X가 산소이고, Y가 CH₂이면, Z는 화학식2가 아닌 화합물인 것이 보다 바람직하다.

<22> 또한, 본 발명의 화합물은 당업자에게 공지된 다양한 합성법을 통하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 다음과 같은 방법에 의해 제조될 수도 있다.

<23>

<24> 본 발명의 화합물은 화학식 1에서 Z에 따라, 출발물질 1 및 출발물질2의 카복실기 그룹의 알파 위치에 히드록시기화 또는 니트로화를 통해 알파위치에 히드록시기 또는 아민기가 있는 화합물13, 15, 18 및 20을 중간체로 제조 한 후에 제조될 수 있다(도식 1 및 2 참조).

<25> [도식1]



<26>

<27> [도식2]

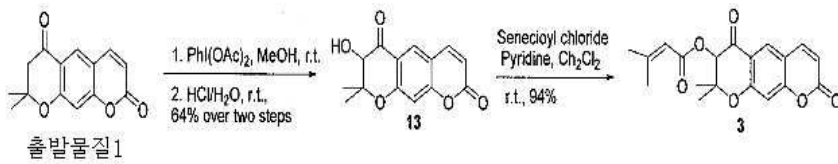


<28>

<29> 즉, 출발물질1을 아이오도벤젠 디아세테이트에 의해 산화시켜 출발물질1의 디메틸아세탈 형태를 제조하고, 이를 다시 가수분해하여 출발물질1의 알파위치에 히드록시가 결합된 화합물13을 제조한다. 이후, 화합물13을 염화세네시올(seneciyl chloride) 및 피리딘 존재 하에서 반응시켜 본 발명의 화합물인 화합물3을 제조한다(도식 3

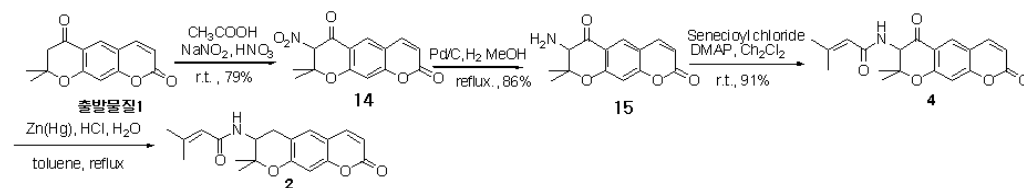
참고).

[도식 3]



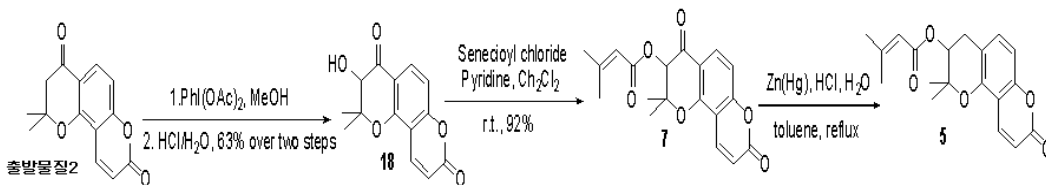
또한, 출발물질1에 HNO_3 및 NaNO_2 을 첨가하고, 아세트산을 용매로 하여, 출발물질1에서 카르복시기의 알파위치에 니트로기가 붙은 화합물14를 제조한다. 이후, 화합물14를 팔라듐 촉매로 수소화 반응시켜 화합물15를 제조한 후, 화합물 15를 염화세네시올 (senecioid chloride) 및 DMAP 존재하에서 반응시켜 본 발명의 화합물인 화합물4를 제조한다. 이후 탈산소반응으로 본 발명의 화합물인 화합물 2를 제조한다(도식4 참고).

[도식4]

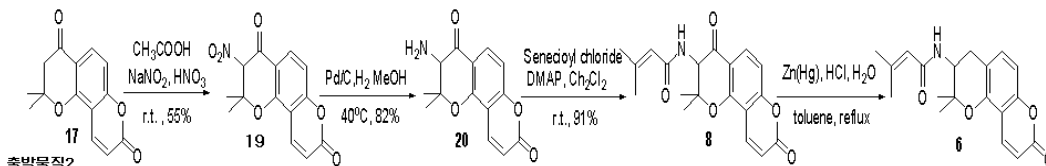


또한, 출발물질2을, 위에서 설명한 출발물질1의 카르복시기의 알파위치에 히드록시기 및 니트로기를 첨가하는 방법과 동일한 방법으로 화합물 18 및 화합물 19를 제조한 후, 화합물19를 팔라듐 촉매하에 수소화 시켜 니트로기를 아민기로 전환하여 화합물 20을 제조한다. 이후, 화합물 18 및 20을 염화세네시올(senecioid chloride) 및 피리딘 존재 하에서 반응시켜 본 발명의 화합물인 화합물7 및 화합물 8을 제조한다. 또한 화합물 7 및 8을 공지된 탈산소반응조건(deoxygenation reaction)인 염산 및 아연(수은) 존재하에서 카르복시기 제거된 본 발명의 화합물인 화합물5 및 6을 제조한다.(도식5 및 6 참조).

[도식5]



[도식6]



본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 유효성분으로 포함하는 향암 또는 항종양용 조성물을 제공한다.

본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

본 발명의 조성물은 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내 및 근육내를 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다.

또한, 본 발명의 조성물은 정제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 액제, 에멀전, 현탁제, 좌제 또는 주사액제의 형태로 제형화될 수 있다.

상기 약학 제제의 제조를 위해서, 상기 화합물을 치료학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 배합시킬 수 있다. 락토오스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염을 예를 들어, 정제 및 경질 젤라틴 캡슐에 대한 담체로서 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 대한 적합한 담체의 예로는 식물성 오일, 왁스,

지방, 반-고형 및 액체 폴리올 등이 있으나, 경우에 따라 담체를 필요로 하지 않을 수도 있다. 액제 및 시럽의 제조에 적합한 담체의 예로는 물, 폴리올, 사카로즈, 전화당, 글루코스 등이 있다. 주사 액제의 제조에 적합한 담체의 예로는 물, 알콜, 폴리올, 글리세린, 식물성 오일 등이 있다. 좌제의 제조에 적합한 담체는 천연 및 경화 오일, 왁스, 지방, 반-액체 폴리올 등이다.

<45> 본 발명의 조성물은 또한 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 풍미제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 코팅제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다.

<46> 본 발명의 조성물에서, 항암 또는 항종양 치료를 위한 투여량은 환자의 연령, 성별, 중증정도 등에 따라 광범위하게 변화된다. 일반적으로 성인에게 투여하는 경우, 체중 1kg 약 1mg 내지 약 50mg, 바람직하게는 약 7mg내외의 1일 투여량이 적합하지만, 경우에 따라 상한선을 초과할 수도 있다. 상기 1일 투여량은 단일 용량 또는 분할 용량으로 나누어 투여할 수 있다.

효 과

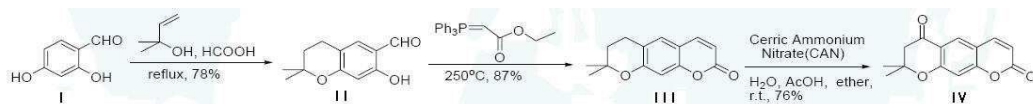
<47> 본 발명의 유사체는 데커신과 동일 또는 우수한 항암 및 항종양 효과를 가지면서 생체내에서 가수분해되지 않아, 세포막 및 혈관-뇌장벽 투과율이 우수한 작용효과가 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<48> 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명을 다음의 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<49> <출발물질의 제조>

<50> A. 출발물질 1(8,8-dimethyl-7,8-dihydropyrano[3,2-g]chromene-2,6-dione: 화합물 IV)의 제조



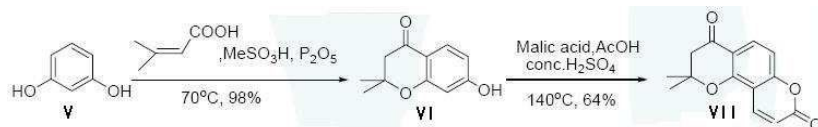
<51>

<52> 2,4-디히드록시벤즈알데히드(1.38g, 10.00mmol, 화합물 I)를 녹인 95(v/v)% 포름산 10ml 용액에 2-메틸-3-부텐-2-올(0.70ml, 6.67mmol)을 가했다. 혼합물을 4시간동안 환류 가열한 후, 냉각시켰다. 용액에 물 100ml를 붓고 탄산수소나트륨으로 pH 7-8로 중화시켰다. 수용액 층은 에틸아세테이트 50ml로 3번 추출했다. 유기 층은 무수황산마그네슘으로 수분을 제거시키고 용매는 진공으로 증발시켰다. 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트(v:v, 2:1)를 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색고체 화합물II(1.07g, 52%)을 수득하였다.

<53> 화합물II(1.07g, 5.2mmol)와 카베톡신 에틸렌 트리페닐 포스포란 (27.2g, 78.0mmol) 화합물을 250에서 2시간동안 가열하였다. 가열하여 생성된 혼합물을 헥산과 에틸아세테이트 (v:v, 8:1)를 이용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 흰색고체 화합물III(886mg, 3.6mmol)을 수득하였다.

<54> 화합물III(886mg, 3.6mmol)을 에테르(20ml)에 녹이고, 물(20ml)과 아세트산(20ml)을 잘 혼합한 용액에 가하고 여기에 CAN(ceric ammonium nitrate, 3.9g, 7.2mmol)을 소량씩 교반하며 가했다. 합성반응물을 자주 저어주며 증탕으로 20-30 분 동안 가열시켰다. 반응혼합물 실온으로 냉각시킨 후 물로 희석시켰다. 침전물을 여과시키고 헥산과 에틸아세테이트(v:v, 20:1) 전개용매를 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제의 화합물인 화합물 IV를 무색의 고체로 수득하였다. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.03(s, 1H), 7.67(d, 1H), 6.84(s, 1H), 6.30(d, 1H), 1.50(s, 6H).

<55> B. 출발물질 2(9,9-dimethyl-8,9-dihydropyrano[2,3-g]chromene-2,6-dione: 화합물 VII)의 제조



<56>

<57> 레조르시놀(resorcinol, 330mg, 3mmol, 화합물 V)에, 3-메틸-2-부테논산(300mg, 3mmol)을 넣고, 질소 치환아래 빠르게 교반하며 10ml의 메탄설폰산과 포스포러스 펜톡시드(240mg, 1.7mmol)가 들어있는 플라스크에 70에서 한 번에 가했다. 30분 동안 70에서 교반하며 반응시키고 냉각 후 얼음물(50ml)에 부었다. 혼합물을 에틸아세테이트

트30ml로 3번 추출하여 유기분획을 얻었다. 유기 층을 물, 염수 그리고 무수황산마그네슘으로 세척하였다. 잔류 물을 무색 오일의 화합물 VI(323mg, 56%)을 얻기 위해 프레쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다.

<58> 화합물VI(3g, 20.2mmol)과 말릭산 (4.2g, 31.3mmol)의 혼합물을 잘 부순 후 아세트산(5ml)과 진한 황산(10ml)의 뜨거운 혼합용액에 가했다. 혼합물을 교반시키면서 130에서 6시간동안 유지시킨 후 실온으로 냉각하고 30분 동안 빠르게 교반하면서 얼음물(50ml)에 천천히 가했다. 수용액을 에틸아세테이트 30ml로 3번 추출하고 결합된 유기분획은 물과 포화된 탄산수소나트륨 수용액, 염수로 씻어준 후 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거시켰다. 용매를 제거한 후 잔류물을 프레쉬 칼럼 크로마토그래피 하여, 표제의 화합물VII을 침상결정형으로 2.42g(60% 수율)로 수득하였다. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) d 8.07(d, 1H), 8.01(d, 1H), 6.93(s, 1H), 6.39(d, 1H), 1.53(s, 6H).

<59>

<60> <중간체 제조예 1> 화합물 13{7-히드록시-8,8-디메틸-7,8-디히드로피라노 [3,2-g]크로메네-2,6-디온}의 제조

<61> 출발물질1(244mg, 1mmol)을 녹인 10ml의 무수 메탄올 용액을 수산화칼륨(168mg, 3mmol)과 메탄올(5ml)의 혼합 용액에 0에서 5분 이상 걸쳐 가했다. 현탁액을 계속 교반하면서, 고체 아이오도벤젠 디아세테이트(387mg, 1.2mmol)를 2분 동안 3번 나누어 가해 주었다. 혼합물을 0에서 1시간동안 교반한 후, 실온에서 하룻밤동안 교 반시킨다. 메탄올을 감압상태에서 대부분 증발시키고 물(20ml)을 가했다. 탄산칼륨으로 포화시킨 후 에틸아세테 이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 에틸아세테이트 추출물은 무수 황산마그네슘으로 수분 건조시킨 후 농축시켜 출 발물질1의 디메틸 아세토나이트를 얻었다. 정제되지 않은 물질을 3N 염산 5ml에 녹이고 실온에서 30분 동안 반 응혼합물을 교반시킨 후, 물 20ml를 가하고, 10분 이상 교반시켰다. 결합된 에틸아세테이트 추출물은 황산마그 네슘으로 건조시키고, 감압 농축시켜 고체물질을 얻었다. 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트(v:v, 5:1)를 이용 하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제의 화합물을 흰색고체로, 185mg(수율: 64%)을 수득하였다. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) d 8.11(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.12(s, 1H), 6.10(d, 1H), 5.31(s, 1H), 3.78(q, 1H), 1.69(s, 3H), 1.37(s, 3H)

<62> <실시예1>화합물 3{2,2-디메틸-4,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로피라노[3,2-g]크로멘-3-일 3-메틸부트-2-에노에 트:2,2-dimethyl-4,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrano[3,2-g]chromen-3-yl 3-methylbut-2-enoate}의 제조

<63> 중간체 제조예 1에서 제조한 화합물13(260.10mg, 1mmol)을 녹인 무수 디클로로메탄 용액 10ml에 피리딘(0.08ml, 1mmol)을 얼음 수조 안에서 한 번에 넣어주었다. 10분 동안 교반한 후 염화세네시올(0.12ml)을 반응혼합물에 천 천히 가했다. 결정형 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한 후 유기 층은 물, 염수로 씻어내고 건조시켰다. 용매 는 감압하여 제거하고, 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트 혼합물(v:v, 10:1)로 프레쉬 칼럼 크로마토그래피 정 제하여 표제의 화합물을 무색의 오일로 330mg(수율 96.5%)을 얻었다. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) d 7.92(s, 1H), 7.60(d, 1H), 6.80(s, 1H), 6.25(d, 1H), 5.78(s, 1H), 5.60(s, 1H), 2.16(s, 3H), 1.90(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.31(s, 3H)

<64> <중간체 제조예2> 화합물14{7-니트로-8,8-디메틸-7,8-디히드로피라노[3,2-g]크로메네-2,6-디온:7-nitro-8,8-dimethyl-7,8-dihydropyrano[3,2-g]chromene-2,6-dione}의 제조

<65> 출발물질1(1,220mg, 5mmol)을 녹인 빙초산 10ml에 68% 질산(1ml)과 아질산나트륨(690mg, 10mmol)을 가했다. 혼 합물을 실온에서 10시간 동안 교반한 후, 얼음물에 붓고, 에틸아세테이트 10ml로 3번 추출했다. 유기 층을 황 산마그네슘으로 건조시키고 용매는 증발시켰다. 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트 혼합물(v:v, 6:1)을 이용하 여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제의 화합물을 황색고체(926mg, 64.0%)로 얻었다. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) d 8.16(s, 1H), 7.78(d, 1H), 6.97(s, 1H), 6.45(d, 1H), 5.28(s, 1H), 1.65(s, 3H), 1.56(s, 3H)

<66> <중간체 제조예3> 화합물15{7-아미노-8,8-디메틸-7,8-디히드로피라노[3,2-g]크로메네-2,6-디온 :7-amino-8,8-dimethyl-7,8-dihydropyrano[3,2-g]chromene-2,6-dione}의 제조

<67> 중간체 제조예2에서 제조한 화합물14(926mg, 3.2mmol)을 녹인 무수 메탄올 20ml에 Pd/C(10% Pd) 300mg을 가한 후 수소기체 하에서, 40에서 교반하면서 6시간동안 반응시켰다. 검은 고체는 셀라이트 패드로 제거하고 용매는 감압 증발시켰다. 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트 혼합물(v:v, 3:1)을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제

시커 표제의 화합물을 투명 오일(646mg, 78.0%)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) d 8.15(s, 1H), 7.65(d, 1H), 7.20(s, 1H), 6.16(d, 1H), 4.23(s, 1H), 1.64(s, 3H), 1.32(s, 3H)

<68>

<69> <실시예2> 화합물4{N-(2,2-디메틸-4,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로피라노[3,2-g]크로멘-3-일)-3-메틸부트-2-엔아미드 : N-(2,2-dimethyl-4,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrano[3,2-g]chromen-3-yl)-3-methylbut-2-enamide}의 제조

<70> 중간체 제조예3에서 제조한 화합물15(646mg, 2.5mmol)과 피리딘(0.2ml, 2.5mmol)을 녹인 무수 디클로로메탄에 염산세네시올(0.3ml, 2.8mmol)을 얼음 수조 안에서 천천히 가했다. 결정혼합물을 디클로로메탄으로 추출한 후 물, 염수로 세척 후 건조시켰다. 용매를 감압하여 제거하고 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트 혼합물(v:v, 8:1)을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제의 화합물을 무색의 오일(802mg, 94%)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) d 8.07(d, 1H), 7.56(d, 1H), 6.83(d, 1H), 6.30(d, 1H), 5.30(s, 1H), 5.12(s, 1H), 2.12(s, 3H), 1.86(s, 3H), 1.43(s, 3H), 1.32(s, 3H)

<71> <중간체 제조예 4> 화합물 18{8-히드록시-9,9-디메틸-8,9-디히드로피라노[2,3-g]크로메네-2,6-디온: 8-hydroxy-9,9-dimethyl-8,9-dihydropyrano[2,3-g]chromene-2,6-dione}의 제조

<72> 출발물질2 (244mg, 1mmol)가 녹아있는 10ml의 무수 메탄올을 수산화칼륨(168mg, 3mmol)이 들어있는 메탄올 5ml 용액에 0에서 5분 이상 동안 가해주었다. 반응물을 계속 교반하면서 고체 아이오도벤젠 디아세테이트(387mg, 1.2mmol)를 2분 동안 3번에 걸쳐 넣어주었다. 혼합물을 0에서 한 시간 교반시킨 후 실온에서 하룻밤동안 반응시켰다. 메탄올 대부분을 감압증발 시킨 후, 물(20ml)을 가했다. 탄산칼륨으로 포화시킨 후 에틸아세테이트 20ml로 3번 추출하였다. 에틸아세테이트 추출물을 무수 황산마그네슘으로 수분 제거시킨 후, 농축시켜 12의 디메틸아세탈을 얻었다. 정제되지 않은 물질을 3N 염산에 녹인 후 30분 동안 실온에서 교반하고, 20ml의 물을 가한 후 10분 이상 교반시켰다. 에틸아세테이트 추출물을 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압 농축시켜 고체 물질을 얻었다. 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트 혼합물(v:v, 5:1)을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제의 화합물을 흰색 고체(237mg, 82%)로 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) d 8.20(d, 1H), 8.00(d, 1H), 7.03(d, 1H), 6.46(d, 1H), 4.46(s, 1H), 1.69(s, 3H), 1.36(s, 3H).

<73> <실시예 3> 화합물7{2,2-디메틸-4,9-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로피라노[2,3-g]크로멘-3-일 3-메틸부트-2-에노에이트:2,2-dimethyl-4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydropyrano[2,3-g]chromen-3-yl 3-methylbut-2-enoate}의 제조

<74> 중간체 제조예4에서 제조한 화합물18(237mg, 0.82mmol)이 녹아 있는 무수 디클로로메탄 10ml에 피리딘(0.07ml, 0.82mmol)을 얼음 수조안에서 한 번에 가했다. 10분 동안 교반한 후 염산세네시올(0.10ml, 0.90mmol)을 반응 혼합물에 천천히 가했다. 투명한 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한 후 유기층을 물, 염수로 씻고, 수분을 제거시켰다. 용매는 감압하여 제거하고, 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트 혼합물(v:v, 10:1)을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제의 화합물을 무색의 오일(333mg, 97%)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) d 8.08(q, 1H), 7.98(d, 1H), 6.98(d, 1H), 5.86(m, 1H), 5.70(s, 1H), 2.24(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.62(s, 3H), 1.27(s, 3H).

<75> <중간체 제조예5> 화합물19{8-니트로-9,9-디메틸-8,9-디히드로피라노[2,3-g]크로메네-2,6-디온:8-nitro-9,9-dimethyl-8,9-dihydropyrano[2,3-g]chromene-2,6-dione}의 제조

<76> 출발물질2((1,220mg, 5mmol)을 녹인 빙초산(10ml) 용액에 68% 질산(1ml)과 아질산나트륨(690mg, 10mmol)을 가했다. 혼합물을 실온에서 10시간동안 교반시킨 후 얼음물에 붓고, 에틸아세테이트 10ml로 3번 추출했다. 유기층은 황산마그네슘으로 수분을 제거하고 용매는 증발제거 하였다. 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트 혼합물(v:v, 6:1)을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제의 화합물을 황색 고체(1,056mg, 73.0%)로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) d 8.00(q, 2H), 7.00(d, 1H), 6.39(d, 1H), 1.65(s, 3H), 1.55(s, 3H).

<77> <중간체 제조예6> 화합물20{8-아미노-9,9-디메틸-8,9-디히드로피라노[2,3-g]크로메네-2,6-디온{8-amino-9,9-dimethyl-8,9-dihydropyrano[2,3-g]chromene-2,6-dione}의 제조

<78> 중간체 제조예5에서 제조한 화합물19(1,056mg, 3.65mmol)를 녹인 무수 메탄올 20ml에 Pd/C(10% Pd) 300mg을 가

하고, 수소기체하에서 40에서 교반하면서 6시간동안 반응시켰다. 검은 고체는 셀라이트 패드로 제거하고 용매는 감압 증발시켰다. 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트 혼합물(v:v, 2:1)을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제의 화합물을 투명한 오일(580mg, 70.0%)로 얻었다. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.10(d, 1H), 8.03(d, 1H), 6.95(s, 1H), 6.40(d, 1H), 3.99(s, 1H), 1.71(s, 3H), 1.47(s, 3H)

<79>

<실시예 4> 화합물8{N-(2,2-디메틸-4,9-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로피라노[2,3-g]크로멘-3-일)-3-메틸부트-2-엔아미드: N-(2,2-dimethyl-4,9-dioxo-2,3,4,9-tetrahydropyrano[2,3-g]chromen-3-yl)-3-methylbut-2-enamide}의 제조

<81> 중간체 제조예6에서 제조한 화합물20(580mg, 2.56mmol)과 피리딘(0.2ml, 2.5mmol)을 녹인 무수 디클로로메탄에 염산세네시올(0.3ml, 2.8mmol)을 얼음 수조 안에서 천천히 가했다. 결정혼합물을 디클로로메탄으로 추출한 후 물, 염수로 세척 후 수분을 제거시켰다. 용매를 감압하여 제거하고 조생성물을 헥산과 에틸아세테이트 혼합물(v:v, 7:1)을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제시켜 표제의 화합물을 투명한 오일(800mg, 92%)로 얻었다. ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.01(q, 2H), 7.00(d, 1H), 6.43(d, 1H), 5.87(s, 1H), 5.71(s, 1H), 2.25(d, 3H), 1.99(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.30(s, 3H).

<82> <실시예 5> 화합물2{N-(2,2-디메틸-8-옥소-2,3,4,8-테트라히드로피라노[3,2-g]크로멘-3-일)-3-메틸부트-2-엔아미드:N-(2,2-dimethyl-8-oxo-2,3,4,8-tetrahydropyrano[3,2-g]chromen-3-yl)-3-methylbut-2-enamide}의 제조 방법

<83> 13g의 아연을 염화수은(2그램)의 0.6M 염산 용액 40ml에 넣어 교반하였다. 은백색의 방울이 생성된 것을 확인하고 액체를 여과하였다. 40ml의 염산(8M)을 340mg(1.0mmol)의 N-(2,2-디메틸-4,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로피라노[3,2-g]크로멘-3-일)-3-메틸부트-2-엔아미드{N-(2,2-dimethyl-4,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrano[3,2-g]chromen-3-yl)-3-methylbut-2-enamide}가 녹아져 있는 톨루엔 용액 20ml에 넣고 교반시켰다. 이 혼합액을 상기 은백색의 방울에 넣고 3시간동안 교반하였다. 그후, 반응 용액에 40ml의 물을 넣어 반응을 정지시키고 에테르로 추출하여 유기층을 모았다. 이 유기층을 포화소금물과 황산마그네슘으로 건조하고 에테르를 제거하였다. 얻어진 물질을 헥산과 에틸아세테이트(20:1) 혼합액으로 컬럼크로마토그래피 분리방법으로 분리하여 표제의 화합물을 흰색고체로 86mg(27%) 얻었다. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.10(d, 1H), 7.60(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.54(d, 1H), 5.72(s, 1H), 5.03(t, 1H), 3.24(dd, 1H), 2.99(dd, 1H), 2.17(s, 3H), 1.87(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.31(s, 3H)

<84> <실시예 6> 화합물5{2,2-디메틸-9-옥소-2,3,4,9-테트라피라노[2,3-g]크로메-3-일 3-메틸부트-2-에노에이트:2,2-dimethyl-9-oxo-2,3,4,9-tetrahydropyrano[2,3-g]chromen-3-yl 3-methylbut-2-enoate}의 제조

<85> 13g의 아연을 염화수은(2그램)의 0.6M 염산 용액 40ml에 넣고 교반하였다. 은백색의 방울이 생성된 것을 확인하고 액체를 여과하였다. 40ml의 염산(8M)을 333mg(0.97mmol)의 2,2-디메틸-4,8-디옥소-2,3,4,8-테트라히드로피라노[3,2-g]크로멘-3-일 3-메틸부트-2-에노에이트{2,2-dimethyl-4,8-dioxo-2,3,4,8-tetrahydropyrano[3,2-g]chromen-3-yl 3-methylbut-2-enoate}가 녹아져 있는 톨루엔 용액 20ml에 넣고 교반하였다. 이 혼합액을 상기 은백색의 방울에 넣고 3시간동안 교반하였다. 그 다음 40ml의 물을 넣어 반응을 정지시키고 에테르로 추출하여 유기층을 모았다. 이 유기층을 포화소금물과 황산마그네슘으로 건조시키고 에테르를 제거하였다. 얻어진 물질을 헥산과 에틸아세테이트(20:1) 혼합액으로 컬럼크로마토그래피 분리방법으로 분리하여 표제의 화합물을 흰색고체로 143mg(45%) 얻는다. ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.10(d, 1H), 7.83(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.13(d, 1H), 5.79(s, 1H), 5.23(t, 1H), 3.17(dd, 1H), 2.85(dd, 1H), 2.15(s, 3H), 1.87(s, 3H), 1.46(s, 3H), 1.32(s, 3H)

<86> <실시예 7> 화합물6{N-(2,2-디메틸-9-옥소-2,3,4,9-테트라히드로피라노[2,3-g]크로멘-3-일)-3-메틸부트-2-엔아미드:N-(2,2-dimethyl-9-oxo-2,3,4,9-tetrahydropyrano[2,3-g]chromen-3-yl)-3-methylbut-2-enamide}의 제조

<87> 10g의 아연을 염화수은(1.56그램)의 0.6M 염산 용액 31ml에 넣고 교반하였다. 은백색의 방울이 생성된 것을 확인하고 액체를 여과하였다. 31ml의 염산(8M)을 264mg(0.76mmol)의 N-(2,2-디메틸-4,9-디옥소-2,3,4,9-테트라히드로피라노[2,3-g]크로멘-3-일)-3-메틸부트-2-엔아미드{N-(2,2-dimethyl-4,9-dioxo-2,3,4,9-

tetrahydropyrano[2,3-g]chromen-3-yl)-3-methylbut-2-enamide}가 녹아져있는 톨루엔 용액 15ml에 넣고 교반시켰다. 이 혼합액을 상기 은백색의 방울에 넣고 3시간 동안 교반하였다. 그 다음 30ml의 물을 넣고 반응을 정지시키고 에테르로 추출하여 유기층을 모았다. 이 유기층을 포화소금물과 황산마그네슘으로 건조하고 에테르를 제거하였다. 얻어진 물질을 헥산과 에틸아세테이트(20:1) 혼합액으로 컬럼크로마토그래피 분리방법으로 분리하여 표제의 화합물을 흰색고체로 75mg(30%) 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) d 7.97(d, 1H), 7.02(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.29(d, 1H), 5.50(s, 1H), 5.21(t, 1H), 3.17(dd, 1H), 2.78(dd, 1H), 2.15(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.33(s, 3H)

<88> <제조예 1> 정제의 제조

<89> 실시예 1에서 제조한 화합물 5 g을 락토오스 10 g과 스테아린산 마그네슘 0.1 g으로 균질하게 혼합하고 이들의 일부 500 mg을 정제로 제정하였다.

<90>

<91> <제조예 2> 캡슐제의 제조

<92> 캡슐당 실시예1에서 제조한 화합물 100 mg, 락토오스 100 mg, 전분 30 mg, 마그네슘 스테아레이트 2 mg 및 활석 17 mg을 실온에서 균질하게 혼합한후 젤라틴 캡슐에 첨가하였다.

<93>

<94> <제조예 3> 액제의 제조

<95> 약 600ml의 증류수에 실시예1에서 제조한 화합물 30 g 및 D-만니톨 50g을 실온에서 교반하면서 용해하였다. 생성된 용액에 p-하이드록시벤조에이트 0.5 g과 알칼리 금속염 2 g을 용해시키고 증류수를 가하여 1,000 ml의 용액으로 제조하였다. 용액을 여과한 후 통상의 방법에 따라 각 앰플당 4 ml의 양으로 앰플에 채웠다.