(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 39/23

(45) 공고일자 2001년02월01일
(11) 등록번호 10-0276933
(24) 등록일자 2000년10월05일

(21) 출원번호 10-1993-0000507
(22) 출원일자 1993년01월16일
(65) 공개번호 특1993-0016379
(43) 공개일자 1993년08월26일
(30) 우선권주장 92-100664.9 1992년01월16일 EP(EP)

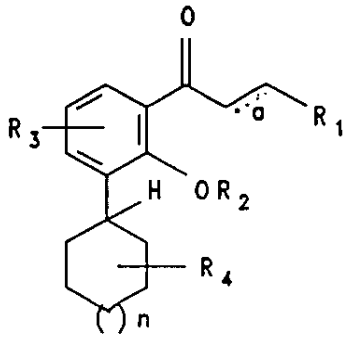
(73) 특허권자 훽스트 악티엔게젤샤프트 벡커, 바인
독일연방공화국 데-65926 프랑크프루트 암 마인
(72) 발명자 라마찬드라 가나파티 나익
인도 봄베이 400 082 멀룬드 다가 로우드 훽스트 쿼터스 엠-4
빌라스 나라얀 뭄바이카
인도 봄베이 400 022 시온(이) 프라틱샤 나가 6/44
란가라쟌 바수마티
인도 봄베이 400 094 아누샤크티 나가 걸마그 9-에이
아프탑 다우드하이 라크다왈라
인도 봄베이 400 011 닥터 에이. 네이어 로우드 카파디아 맨션 11
만다키니 비탈라오 쉬롤
인도 탄 400 601 니어 스리랑 소싸이어티 브린다반 4/1
반시 랄
인도 봄베이 400 082 멀룬드(더블유) 애드바니 아파트먼츠 30
위르겐 블룸바흐
독일연방공화국 데-6272 니더른하우젠 파잔넨베크 8
클라우스 울리히 바이트만
독일연방공화국 데-6238 호프하임 암 타우누스 암 돔헤른발트 18
로베르트 리더 바트렛
독일연방공화국 데-6100 다름슈타트 슈밋트베크 23
(74) 대리인 이병호

심사관 : 박길채

(54) 아릴사이클로알킬 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

요약

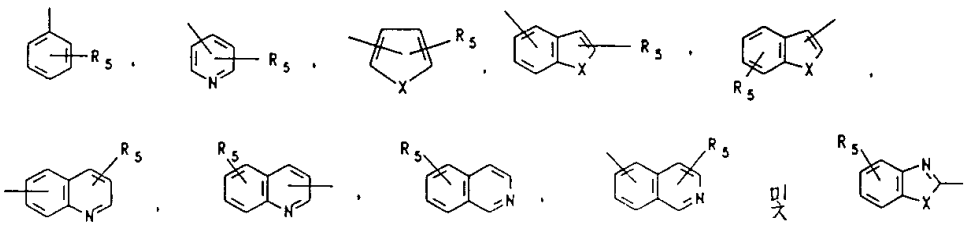
본 발명은 염증 상태에 대한 활성을 나타내는 일반식(I)의 화합물에 관한 것이다.



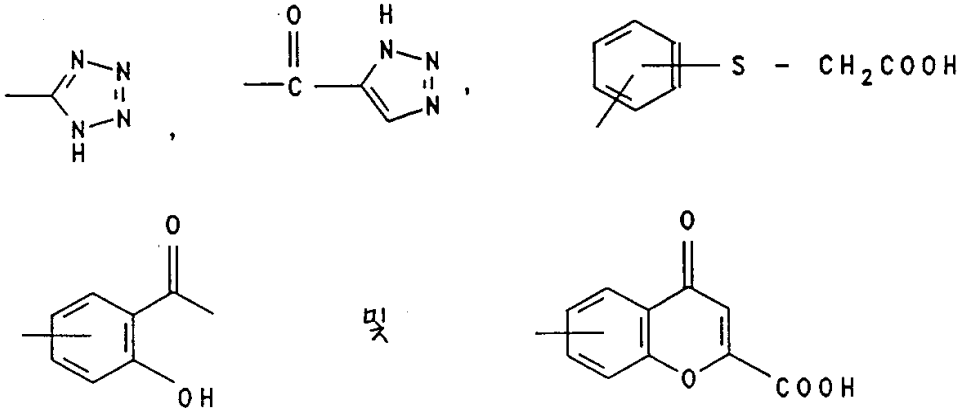
(I)

상기식에서,

R_1은 C_1-C_6-알킬, 치환된 C_1-C_6-알킬, C(O)O-C_1-C_4-알킬 또는 C(O)OH이거나,



[여기서, R_5 는 서로 독립적으로 H, C_1-C_6 -알킬, 치환된 C_1-C_6 -알킬, 하이드록시, 카복시, 시아노, -NHC(O)C_1-C_3-알킬, -O-C_1-C_3-알킬페닐, -OCH_2-O-, C_1-C_6-알콕시, C_1-C_4-알킬-O-C_1-C_4-알킬, -O-C(O)-C_1-C_4-알킬, -C(O)-O-C_1-C_4-알킬, 할로겐, 아미노, 니트로, -NH-C_1-C_4-알킬, -N-(C_1-C_4-알킬)$_2$ 및 -C_1-C_4-알킬-R_6(여기서, R_6은



로부터 선택된 잔기이다)으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 잔기이며, X는 O, S, N-H 또는 N-C_1-C_6-알킬이다]로부터 선택된 잔기이고 ;

R_2는 H, C_1-C_6-알킬 또는 -C(O)-C_1-C_6-알킬이며 ;

R_3은 서로 독립적으로 H, C_1-C_6-알킬, -C(O)-C_1-C_6-알킬, -C(O)-O-C_1-C_6-알킬, OH, O-C_1-C_6-알킬, -O-(O)-C_1-C_6-알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 잔기이고;



R_4 는 H, -OH, -O-C_1-C_6-알킬, O-C-(C_1-C_4-알킬)-NH_2, O-C-(C_1-C_4-알킬)-NH-(C_1-C_4-알킬) 또는 O-C-(C_1-C_4-알킬)-N-(C_1-C_4-알킬)$_2$이며;

n은 0, 1 또는 2이고;

'a' 는 임의의 추가의 단일결합을 나타낸다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

아릴사이클로알킬 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

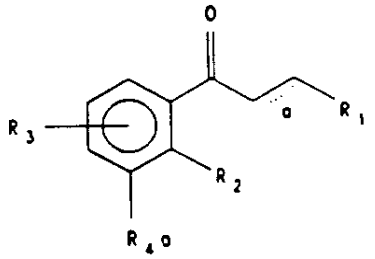
[도면의 간단한 설명]

제1도는 LPS 자극된 IL-1 알파(약 IC_{50}=200 내지 300nmol/ℓ)의 억제제로서 화합물(4)의 효과를 나타내는 도이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규한 아릴사이클로알킬 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

하기 일반식(Ia)의 칼콘은 하기 선행 분야에 공지되어 있다:



(Ia)

1. 일본 특허 제281022호에는

R_1이 치환된 페닐이고,

R_2가 OH이며,

a가 단일결합 또는 이중결합이고,

R_3이 OH이며,

R_{4a}가 H, 이소프레닐 또는 이소펜틸인 일반식(Ia)의 화합물이 남성에 있어 안드로겐의 분비과다로 유발된 질환, 예를 들어 전립선 비대증, 남성형 탈모증, 심상성 좌창 또는 지루성 피부병을 치료하는데 효과적이라고 기술되어 있다.

2. 일본 특허 제026775호에는

R_1이 치환된 페닐이고,

R_2가 H, OH, 아세톡시, 카복시메톡시 또는 메톡시카보닐메톡시이며,

R_3이 OH, 메톡시, 벤질옥시 또는 H이고,

R_{4a}가 H, 이소프레닐 또는 이소펜틸인 일반식(Ia)의 화합물이 하이알루로니다제 억제 활성을 갖는다고 기술되어 있다.

3. 일본 특허 제142166호에는

R_1이 치환된 페닐이고,

R_2가 OH, 아세톡시, 카복시메톡시 또는 메톡시카복실메톡시이며,

R_3이 OH, 메톡시 또는 H이고,

a가 단일결합 또는 이중결합이며,

R_{4a}가 이소프레닐, 이소펜틸, n-프로필 또는 H인 일반식(Ia)의 화합물이 당뇨 합병증(예: 백내장, 망막염, 신경 장애 또는 신장 질환) 치료에 사용되는 알도즈 리덕타제 억제제로서 유용하다고 기술되어 있다.

4. 일본 특허 제248389호에는

R_1이 치환된 페닐이고,

R_2가 OH이며,

R_3이 OH이고,

a가 이중결합이며,

R_{4a}가 H인 일반식(Ia)의 화합물이 진성 당뇨 합병증의 치료를 위한 알도즈 리덕타제 억제제로서 유용하다고 기술되어 있다.

5. 일본 특허 제144717호에는

R_1이 치환된 페닐이고,

R_2가 H 또는 OH이며,

R_3이 H 또는 OH이고,

a가 이중결합이며,

R_{4a}가 H 또는 OH인 일반식(Ia)의 화합물이 c-키나제 억제제 및 항종양제로서 유용하다고 기술되어 있다.

6. 유럽 특허 제150166호에는

R_1이 치환된 페닐이고,

R_2가 H, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, CN, 카복시 또는 니트로이며,

R_3이 H, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, CN, 카복시, 니트로, 하이드록시 또는 치환된 아세트산 유도체이고,

a가 이중결합이며,

R_{4a}가 R_3과 같은 일반식(Ia)의 화합물이 하이드록시-프로스타글란딘 데하이드로게나제에 대한 억제 효과를 갖는다고-기술되어 있다. 이들 화합물은 위장 장애(예: 위궤양 및 궤양성 대장염)에 대해 강력한 국소 활성을 가질 수 있다. 적용 분야의 다른 가능한 분야는 류머티스 관절염, 순환 장애, 암, 불임 및 세포 조절의 치료를 포함한다.

7. 일본 특허 제167288호에는

R_1이 치환된 페닐이고,

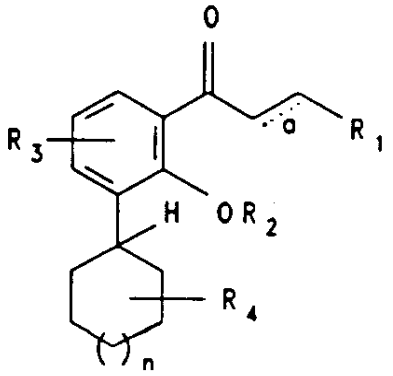
R_2가 H이며,

R_3이 OH이고,

a가 단일결합이며,

R_{4a}가 OH인 일반식(Ia)의 화합물이 5-리폭시게나제의 선택적인 억제제이며 탁월한 항알레르기 활성을 지니므로, 안전한 항알레르기제(예: 항천식제, 소염제 및 면역 활성 약물)로서 유용하다고 기술되어 있다.

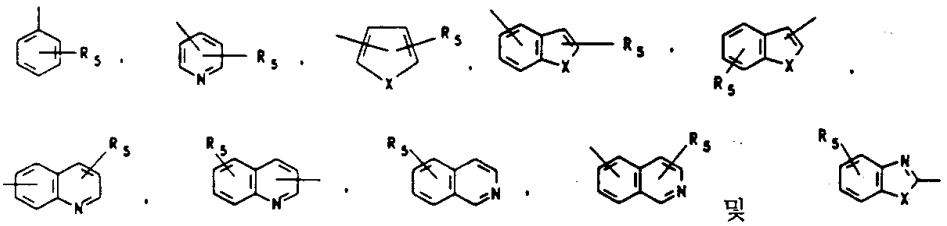
본 발명은 하기 일반식(I)의 화합물에 관한 것이다.



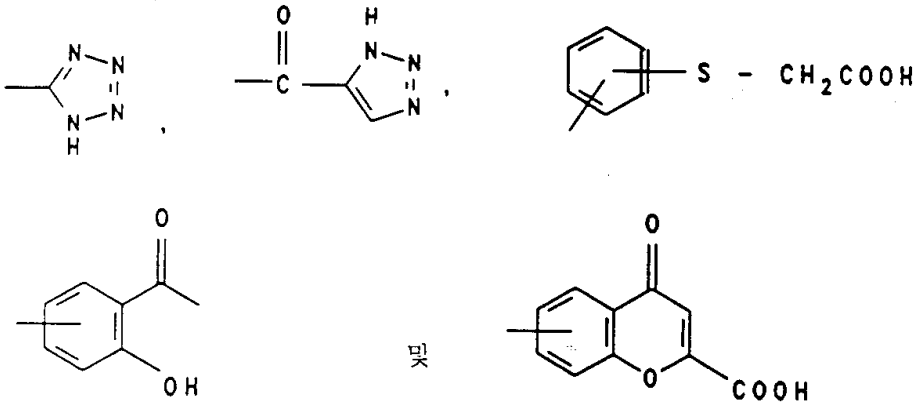
(I)

상기식에서,

R_1은 C_1-C_6-알킬, 치환된 C_1-C_6-알킬, C(O)O-C_1-C_4-알킬 또는 C(O)OH이거나,



[여기서, R_5는 각각 서로 독립적으로 H, C_1-C_6-알킬, 치환된 C_1-C_6-알킬, 하이드록시, 카복시, 시아노, -NHC(O)C_1-C_3 -알킬, -O-C_1-C_3 -알킬-페닐, -OCH_2 -O-, C_1-C_6 -알콕시, C_1-C_4-알킬-O-C_1-C_4 -알킬, -O-C(O)-C_1-C_4-알킬, -C(O)-O-C_1-C_4-알킬, 할로겐, 아미노, 니트로, -NH-C_1-C_4-알킬, -H-(C_1-C_4-알킬)$_2$ 및 -C_1-C_4-알킬-R_6(여기서, R_6은



로부터 선택된 잔기이다)으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 잔기이며, X는 O, S, N-H 또는 N-C_1-C_6-알킬이다]로부터 선택된 잔기이고;

R_2는 H, C_1-C_6-알킬 또는 -C(O)-C_1-C_6-알킬이며;

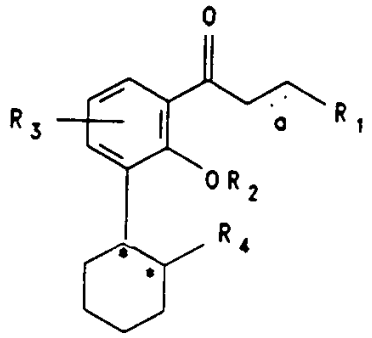
R_3은 각각 서로 독립적으로 H, C_1-C_6-알킬, -C(O)-C_1-C_6-알킬, -C(O)-O-C_1-C_6-알킬, OH, O-C_1-C_6-알킬, -O-C(O)-C_1-C_6-알킬 및 할로겐으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 잔기이고;

R_4 는 H, -OH, -O-C_1-C_6 -알킬, -O-C(O)-C_1-C_6 -알킬, -C(O)-OH, -C(O)-O-C_1-C_6 - 알킬, O-C-(C_1-C_4-알킬)-NH_2, O-C-(C_1-C_4-알킬)-NH-(C_1-C_4-알킬) 또는 O-C-(C_1-C_4-알킬)-N-(C_1-C_4-알킬)$_2$이며;

n은 0, 1 또는 2이고;

'a' 는 임의의 추가 단일결합을 나타낸다.

바람직한 화합물은 하기 일반식(II)의 화합물이다.

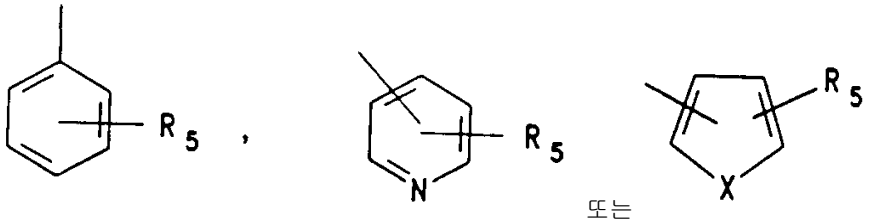


(II)

상기식에서,

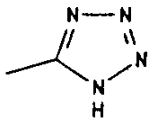
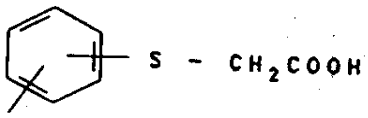
R_1, R_2, R_3, R_4 및 a는 상기 정의한 바와 같다.

이들 화합물의 그룹중에서, R_1이



또는

[여기서, R_5는 H, C_1-C_6-알킬, 치환된 C_1-C_6-알킬, 하이드록시, C_1-C_3-알콕시, 할로겐 또는 C_1-C_4-알킬-R_6(여

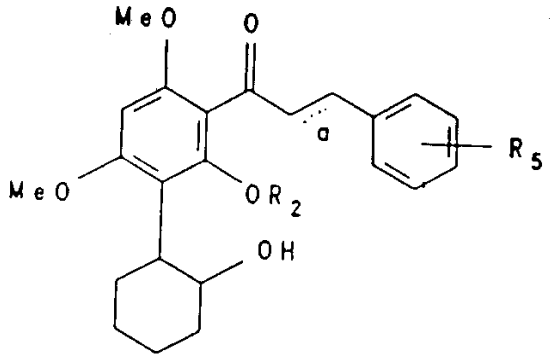
기서, R_6은  또는  이다)이다]이고;

X는 O, NH, S 또는 N-C_1-C_6-알킬이며;

R_4가 H, OH 또는 $-O-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-$ (C_1-C_4-알킬)-NH_2이고;

a가 임의의 추가 결합인 것이 바람직하다.

특히 바람직한 화합물은 일반식(III)의 화합물이다.



(III)

상기식에서,

R_2는 H 또는 C_1-C_3-알킬이며,

R_5는 1 또는 2개의 할로겐, 또는 1 또는 2개의 C_1-C_6-알킬 또는 C_1-C_3-알콕시 그룹이고,

a는 임의의 추가 단일결합이다.

상기 용어 치환된 알킬은, 바람직하게는 할로겐, 하이드록시, C_1-C_3-알콕시, 아미노, C_1-C_4-알킬아미노, 디-(C_1-C_4-알킬)-아미노, 카보닐 또는 카복시-C_1-C_4-알킬 중 하나에 의해 치환된 알킬, 바람직하게는 C_1-C_3-알킬을 의미한다.

본 발명의 화합물은 일반식(II)에서 R_4(예: 일반식(II)에서 R_4가 H인 경우) 및 카보사이클릭 환상의 아릴 그룹의 결합 위치에서 *로 나타낸 2개의 비대칭 중심을 포함한다; 따라서, 개별적으로 시스-(+), 시스-(-), 트랜스-(+) 및 트랜스-(-) 형태로서 나타내는 4개의 이성체가 가능하다. 본 발명은 각각 개별적으로 4개의 이성체 또는 4개 이성체의 둘 이상의 혼합물을 포함한다.

특히 바람직한 화합물의 예는 다음과 같다:

1. 트랜스 - (+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-클로로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

2. 트랜스 - (+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(2-클로로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

3. 트랜스 - (+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(3-클로로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

4. 트랜스 - (+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(2-브로모페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

5. 트랜스 - (+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(3-브로모페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

6. 트랜스 - (+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-브로모페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

7. 트랜스-(+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-플루오로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

8. 트랜스-(+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(2-메틸페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

9. 트랜스-(+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-메틸페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

10. 트랜스-(+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(2,3-디클로로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로

헥산올.

11. 트랜스-(+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(2,6-디클로로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

12. 트랜스-(+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(2,6-디클로로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

13.
트랜스-(+)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-클로로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

14.
트랜스-(-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-클로로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

15. 트랜스-(+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(3-메톡시페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

16.
트랜스-(-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(3-메톡시페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

17. 트랜스-(+/-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-클로로-3-니트로페닐))프로프-3-에노일]페닐사이클로헥산올.

18. 트랜스-(-)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-클로로-3-니트로페닐))프로프-2-에노일]페닐사이클로헥산올.

19. 트랜스-(+/-)-1-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(2-(β-아미노)아세톡시)사이클로헥실]페닐-1-(3-(3,4-디메톡시)페닐)프로판온 하이드로클로라이드.

본 발명의 추가의 목적은

A) 일반식(V)의 화합물을 보란-용매-착물로 처리한 다음, 산화시켜 R_4가 OH인 하기 일반식(VI)의 화합물로 전환시키거나,

B) 일반식(V)의 화합물을 과산 및 에폭사이드로 처리한 다음, 수소화물 시약으로 처리하여 일반식(VI)의 화합물을 수득하거나,

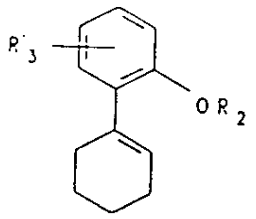
C) 적합한 아렌을 산 촉매의 존재하에 사이클로헥센 옥사이드와 축합시켜 일반식(VI)의 화합물을 수득하고,

D) 일반식(VI)의 화합물을 아세트산 무수물 및 무기산으로 처리하여, R_2가 메틸이고 R_4가 O-C(O)-Me인 일반식(VII)의 화합물을 수득하며,

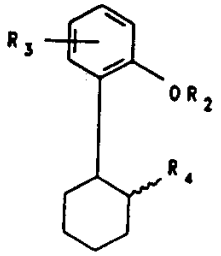
E) D)에서 기술한 바와 같은 일반식(VII)의 화합물을 루이스산 또는 탈메틸화제로 처리함으로써 탈메틸화시켜, R_2가 H이고 R_4가 OC(O)Me인 일반식(VII)의 화합물을 수득하고,

F) E)에서 제조한 화합물을 묽은 알칼리로 처리하여, R_2가 H이고 R_4가 OH인 일반식(VII)의 화합물을 수득하며,

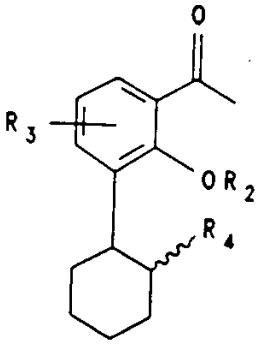
G) 일반식(VII)의 화합물을 염기의 존재하에 적절한 알데하이드로 처리하여 a가 추가의 결합인 일반식(I)의 화합물로 전환시키고, 이를 수소화시켜 a가 추가의 결합이 아닌 일반식(I)의 화합물을 제조하는, 상기 기술된 바와 같은 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.



(V)



(VI)

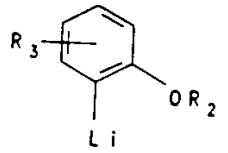


(VII)

상기식에서,

R_2, R_3 및 R_4는 상기 기술한 바와 같다.

일반식(V)의 화합물은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법으로 제조된다. 통상적으로 이들은 하기 일반식(IV)의 아릴리튬을 사이클로헥산온에 가한 다음, 산촉매화된 탈수 반응에 의해 제조한다.



(IV)

상기식에서,

R_2 및 R_3는 상기 기술한 바와 같다.

상기 단계 A)에 적합한 보란-용매 착물은, 예를 들어 보란-테트라하이드로푸란 또는 보란 디메틸설파이드이다. 산화는 알칼리성 과산화수소를 사용하여 수행할 수 있다. 단계 B)에 적합한 과산은, 예를 들어 클로로퍼벤조산이다. 적합한 수소화물 제제의 예는 리튬알루미늄 하이드라이드이다.

단계 C)는 아렌 1,3,5-트리메톡시벤젠으로서, 예를 들어 염화알루미늄인 산촉매를 사용하여 수행할 수 있다.

단계 D)에 필요한 무기산은, 예를 들어 인산일 수 있다.

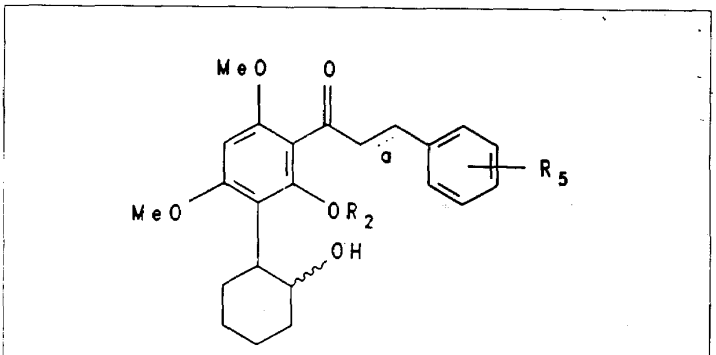
단계 E)는, 예를 들어 루이스산으로서 삼브롬화붕소와 탈메틸화제로서 금속티올레이트를 사용하여 수행할 수 있다. 단계 F)에 대해 바람직한 묽은 알칼리는 2N 수산화나트륨 용액이다.

단계 G)가 수행되는데 있어 존재하는 염기는, 예를 들면 수산화나트륨일 수 있다.

상기 반응 단계에 따른 생성물은 본 발명에 따른 화합물에 대한 추가의 반응에 사용될 수 있다. 대부분의 상기 반응은 유럽 특허원 제0 241 003호에 기술된 방법에 따라 수행할 수 있다. 출발 생성물, 중간 생성물 및 유도체화 반응에 대한 추가 정보는 서문에 기술된 특허 문헌에서 입수할 수 있다.

본 발명의 일부 바람직한 화합물의 물리 상수를 표 1에 나타내었다.

[표 1]



화합물 번호	R_5	R_2	a	융점 ℃
1	H	H	2',3'	~183-185
2	2-Cl	H	"	204-206
3	3-Cl	H	"	170
4	4-Cl	H	"	221
5	2-Br	H	"	203
6	3-Br	H	"	171
7	4-Br	H	"	222
8	4-F	H	"	215-216
9	2,3-Cl_2	H	"	216
10	2,4-Cl_2	H	"	226-228
11	2,6-Cl_2	H	"	197
12	2-Me	H	"	199
13	4-Me	H	"	213
14	4-OMe	H	"	210
15	4-Cl	Me	"	175
16	4-Cl	H	H,H	190
17	4-F	H	H,H	169

[표 1']

화합물 번호	R_5	R_2	a	융점 ℃	광회전
18	3,4-Cl_2	H	△2',3'	202	(±)
19	3,5-Cl_2	H	"	227	"
20	2-OMe	H	"	215	"
21	3-OMe		"	178	"
22	3,4-$(OMe)_2$	H	"	194	"
23	2,5-$(OMe)_2$	H	"	185	"
24	2,4-$(OMe)_2$	H	"	224-225	"
25	2,4,6-$(OMe)_3$	H	"	162	"
26	4-COOH	H	"	240	"
27	4-$N(CH_3)_2$	H	"	187	"
28	4-Cl, 3-NO_2	H	"	215	"
29	3-OH	H	"	210	"
30	4-OH	H	"	210	"
31	2-OH	H	"	209	"
32	4-CF_3	H	"	177	"
33	4-$NHCOCH_3$	H	"	274	"
34	3,4-$(OMe)_2$	H	H,H	151	"
35	2,4,6-$(OMe)_3$	H	H,H	132	"
36	2-OH	H	H,H	190	"
37	3-OH	H	H,H	63	"
38	4-OH	H	H,H	216	"
39	3,4-$(OH)_2$	H	H,H	201	"
40	2-CH_3	H	H,H	157	"
41	3,4-$(OCH_2Ph)_2$	H	△2',3'	173	"
42	3,4-O-CH_2-O-	H	"	185	"
43	4-Cl	H	"	231	(+)
44	4-Cl	H	"	231	(-)
45	4-Cl, 3-NO_2	H	"	235	(+)
46	4-Cl, 3-NO_2	H	"	235	(-)
47	3-OMe	H	"	191	(+)
48	3-OMe	H	"	191	(-)
49	3,4-$(OMe)_2$	H	"	195	(+)
50	3,4-$(OMe)_2$	H	"	195	(-)
51	2,3-Cl_2	H	"	217	(+)
52	2,3-Cl_2	H	"	217	(-)

[표 1a]

R_3이 4,6-$(OCH_3)_2$인 일반식(II)의 화합물

화합물 번호	R_1	a	R_2	R_4	융점 ℃	광회전
1	2-티에닐	△2',3'	H	OH	179-180	(±)
2	2-푸릴	"	H	OH		"
3	4-니트로페닐	"	H	-$OCOCH_3$	175	"
4	4-시아노페닐	"	H	-$OCOCH_3$	172	"
5	4-클로로페닐	"	H	-$OCOCH_2NH_2$-HCl	152	"
6	3,4-디메톡시페닐	"	H	-$OCOCH_2NH_2$-HCl	136-138	"

본 발명의 신규한 화합물은 약리학적 모델로 시험하는 경우, 중요한 약리학적 활성을 나타내며, 상기 표의 화합물(4)는 대표적인 화합물로서 실시예에서 사용될 것이다.

실시예에서 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 소염 특성을 갖는다. 화합물은 내인성 분자(예: 리폭시게나제 및/또는 류코트리엔, 인터루킨 및 단백질 키나제 C)에 의해 매개된 반응을 억제하거나 길항하는데 있어 특히 유용하다. 단독 또는 적합한 제형 형태의 본 발명의 화합물은 염증 상태, 특히 만성 염증 상태(예: 류머티스 관절염, 골관절염, 천식 및 악성 종양) 치료용 약제로서 유용하다.

따라서, 본 발명의 또 다른 목적은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 활성량으로 투여하여 상기-언급된 염증 상태를 치료하고 예방하기 위한 용도 및 사용방법에 관한 것이다. 또한, 상기에서 설명한 바와 같은 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제도 본 발명의 목적에 포함된다. 상기 약제는 당해 분야에 공지된 방법에 따라 제조하고 투여할 수 있다.

하기 실시예 및 특허청구의 범위는 본 발명을 추가로 설명할 것이다.

[실시예 1]

[분리된 기니아 피그 회장의 류코트리엔 유발된 수축의 억제]

중량이 300 내지 350g인 암컷 또는 수컷의 기니아 피그를 수산화알루미늄 겔 및 난 알부민의 현탁액으로 감작화시킨다. 21일 후, 각각의 동물을 공기 밀착 방풍 챔버에서 0.5% 난 알부민 에어로졸에 노출시키고, 알레르기성 기관지 협착으로 진행된 동물들만을 추가의 실험을 위해 선택한다.

동물을 항원에 노출시킨 후 일주일 동안 시험한 다음, 두부를 강타하여 죽이고 경동맥을 절단한다. 폐를 신속히 제거하고 30℃로 유지시킨, 통기된 타이로드(Tyrode) 용액속에 넣는다. 폐를 균일한 조각으로 절단하고, 각각의 조각을, 등장성 변환기를 통해 전위차 기록기에 연결되어 있는 분리된 기니아 피그 회장을 함유하는 기관 욕 속의 타이로드 용액(37℃)의 존재하에 둔다. 30분 동안 안정화시킨 후, 히스타민에 대한 회장의 반응성을 히스타민 100 내지 200ng/ml을 사용하여 챌린지함으로써 확인한다.

이어서 관류액을 아트로핀(10^{-7}M), 메피라민 말레에이트(10^{-7}M) 및 메틸세르지드(10^{-7}M)를 함유하는 타이로드 용액으로 대체시킨다. 3분 후, 폐 조각을 난 알부민(25㎍/ml)으로 챌린지시키고, 류코트리엔의 방출을 회장의 느린 수축의 측면에서 모니터한다. 회장은 안정기(plateau)가 달성될 때까지 10 내지 15분 동안 수축시킨다. 시험 화합물[표 1의 화합물(4)]을 가한 다음, 이완을 관찰한다. 류코트리엔 길항 작용의 특이성을 히스타민, 아세틸콜린 및 KCl과 같은 효능제를 사용하여 기니아 피그 회장의 수축을 유발시킴으로써 측정한다. 리폭시게나제 생성물로 유발시킨 수축에 대해 특이적인 효과를 갖는 화합물은 통상적으로는 히스타민, 아세틸콜린 및 KCl로 유발된 수축의 억제를 나타내지 않는다. 데이타를 표 2에 나타내었다.

[표 2]

류코트리엔으로 재수축시킨, 분리된 기니아 피그 회장에 대한 화합물(4)의 효과

농도(M)	이완%	약 IC_{50}(M)
1.2×10^{-6}	36.8	1.68×10^{-6}
1.68×10^{-6}	50.5	
2.4×10^{-6}	62.4	
7.2×10^{-6}	68.0	

7.11×10^{-5}M 이하에서는 히스타민 및 KCl 유발된 수축에 대한 효과가 없다.

본 발명의 신규한 화합물을 대표하는 화합물(4)는 류코트리엔으로 유발된 수축을 억제한다.

[실시예 2]

[렛트에서 코튼 펠렛(Cotton Pellet) 육아종의 억제]

이 모델로 인위적으로 유발시킨 육아종을 억제시키는 화합물의 효능을 평가할 수 있다. 카라게닌 함침된 코튼 펠렛의 이식으로, 용이하게 해부되는 크고 분명한 육아종이 형성된다. 화합물의 효능은 육아종 조직 형성의 감소를 측정함으로써 평가한다.

[염수 및 카라게닌 코튼 펠렛의 제조]

40mg의 코튼 울 펠렛을 멸균시키는데 사용한다. 총 펠렛의 절반을 염수에 침지시키고 나머지는 1% 수용액[Viscarin® 유형 402, 마린 콜로이즈 인코포레이티드(Marine Colloids Inc.; Springfield)]에 침지시켜 충분히 스며들게한 다음, 약하게 짜서 과량의 염수 또는 카라게닌을 제거한다.

펠렛을 밤새 램프 밑에서 건조시킨다. 중량이 42 내지 44mg인 펠렛을 선택한다.

[동물 준비]

랫트[암컷 또는 수컷, 6마리를 한 그룹으로 함, 중량: 140 내지150g, 찰스 리버(Charles River), 위스타(Wistar)]를 에테르로 마취시킨다. 등의 털을 깎고 닦은 다음, 면봉으로 알콜을 바르고 등 중간부 밑으로 1cm 절개한다. 소형 채널을 블런트 겸자(blunt forcer)를 사용하여 좌우 대칭되게 만들고 하나의 코튼 펠렛을 각각의 채널에 위치시킨다. 절개부로부터 공기를 배기시키고 상처를 봉합한다. 시험 화합물을 0.5% 카복시 메틸 셀룰로즈중에서 제조하고 7일 동안 하루에 10, 20 및 30mg/kg의 용량으로 경구 투여한다. 7일째 최종 용량을 투여한지 3시간 후, 동물을 죽인다. 등의 중선을 따라 피부를 절단하고 양측으로 체벽으로부터 피부를 벗겨서 펠렛을 제거한다. 펠렛의 중량을 재고 140℃에서 밤새 건조 오븐속에 넣는다. 건조 중량을 기록하고 육아종의 양을 습윤 중량과 건조 중량으로부터 원래 펠렛 중량을 감산하여 평가한다. 데이타를 왼쪽과 오른쪽 중량의 차이를 사용하여 평가한다[참조: 표 3].

[표 3]

랫트에서 코튼 펠렛 육아종에 대한 화합물(4)의 효과

처리	용량 mg/kg, 경구 투여(5회)	육아종 억제%	
		습윤 중량	건조 중량
화합물(4)	10	21	35.6
	20	54	89.0
	30	64	82.8
하이드로코티손	30	20.5	37.5

본 발명의 화합물을 대표하는 화합물(4)는 카라게닌에 의해 유발된 육아종 형성을 억제한다.

[실시예 3]

[기니아 피그의 미세과민성 쇼크(micro-anaphylactic shock)의 억제]

중량이 300 내지 350g인 암컷 또는 수컷의 기니아 피그를 $Al(OH)_3$ 겔상에 흡수시킨 난 알부민으로 감작화시킨다. 감작화시킨지 21일 후, 각각의 동물을 공기 밀착 방풍 챔버내에 넣고 EEL 분무기를 통해 0.5% 난 알부민 에어로졸에 노출시킨다. EEL 분무기를 180mmHg의 일정 공기압에서 물 트랩과 다이알형 혈압계를 통해 공기로 압력을 가해 이와 연결시켜 작동시킨다. 천식 발생 시간(초) 및 회복 시간(분)을 기록한다.

각각의 동물을 15일 간격으로 난 알부민 에어로졸에 노출시키고 항원에 대한 동물의 반응성을 일정하게 유지시킨다. 3회의 이러한 조절된 노출 후, 동물을 약물로 처리한다. 10마리로 이루어진 기니아 피그 한 그룹을 대조군으로서 실험일에 0.5% 난 알부민 에어로졸에만 노출시킨다. 다른 10마리의 기니아 피그 그룹을 항원에 노출시키기 30분 전에 인도메타신 10mg/kg으로 복강내 처리한다. 또 다른 10마리의 기니아 피그 그룹은 인도메타신 10mg/kg으로 복강내 전처리한 다음, 30분 후 시험 화합물(20mg/복강내)을 주사한다. 시험 화합물을 투여한지 15분 후, 동물을 0.5% 난 알부민 에어로졸에 노출시킨다. 각 그룹의 회복 개시 시간을 기록한다[참조, 표 4].

[표 4]

기니아 피그의 미세과민성쇼크에 대한 화합물(4)의 효과

처리	개시 시간(초)	회복 시간(분)
대조 그룹	75+8.7	37+3.4
인도메타신 처리된 그룹 10mg/kg, 복강내	82.4+11.5	147.8+3.5
본 발명의 화합물(4), 20mg/kg^{-1} (복강내) + 인도메타신, 10mg/kg(복강내)으로 전처리	149.2+25.1	77.6+4.7

본 발명의 신규한 화합물을 대표하는 화합물(4)는 류코트리엔에 의해 유발된 후, 난 알부민 에어로졸에 대한 노출에 의해 유발된 기관지 협착으로부터 동물을 보호한다.

[실시예 4]

[IL-1을 방출하는 사람 단핵 세포의 억제]

사람 혈액으로부터 단핵 세포의 정제

주전 정맥으로부터 3.8% 시트르산나트륨 용액 1ml를 함유하는 주사기를 사용하여 사람 혈액 10ml를 조심스럽게 취한다. PM16(Serva, Heidelberg, FRG) 10ml로 희석시키고 림포프레프®(Lymphoprep® : Molter GmbH) 15ml에 둔 후, 시료를 400Xg 로 40분 동안 20℃에서 원심분리한다. 림포프레프와 혈장 사이에 백색환을 형성하는 단핵 세포를 주사기로 조심스럽게 흡인하여, PM16을 사용하여 1:1로 희석하고, 다시 400Xg 에서 10분 동안 원심분리한다. 상층액을 L-글루타민 300mg/l를 추가로 함유하는 RPMI 1640(Gibco, Berlin, FRG) 10ml, L-글루타민 300mg/l, HEPES 25mmol/l, 스트렙토마이신 100㎍/ml 및 페니실린 100㎍/ml를 추가로 함유하는 RPM 1640 25mmol/l로 세척한다. 최종적으로, 콜터 카운터(coulter counter) IT를 사용하여 세포 상층액이 약 5×10^6 세포/ml가 되도록 조절한다. 세포는 약 90%의 임파구와 10%의 단구로

이루어진다.

[시험관내에서 사람 단핵 세포로부터의 인터루킨 1의 자극]

시험 화합물을 함유하는 DMSO/물(1:10, v/v) 10㎕를 단핵 세포 5×10^6개를 함유하는 현탁액 480㎕에 가한다. IL-1의 합성은 LPS(Salmonella abortus equi, Sigma) 0.5㎍를 함유하는 DMSO/물(1:10, v/v) 10㎕를 가하여 자극시킨다. 37℃에서 18시간 동안 항온처리한 다음 시료를 0℃로 냉각시키고 1분 동안 테이블 원심분리기로 원심분리한다. 상층액 분획 25㎕를 시판용 125-J-IL-1-알파 방사선 면역검정 키트(Amersham/UK)를 사용하여 IL-1 알파 활성에 대해 검정하고, 유사한 방법으로 특이적 시험 키트를 사용하여 IL-1 베타에 대해 검정한다. 대조 실험은 시험 화합물을 사용하지 않거나, 시험 화합물로서 사이클로헥스이미드를 사용하여 기술한 바와 같이 수행한다.

LPS 자극된 IL-1 알파(약 IC_{50}=200 내지 300nmol/l)의 억제제로서의 화합물(4)의 효과를 제1도에 나타내었다.

본 발명의 화합물을 대표하는 화합물(4)는 시험관내에서 사람 단핵 세포로부터의 LPS 자극된 IL-1 알파 방출을 억제시킨다.

본 발명의 화합물을 다음과 같이 제조한다.

[실시예 5]

[1-(2,4,6-트리메톡시페닐)사이클로헥센[R_3이 4,6-디메톡시이고, R_2가 CH_3인 일반식(V)의 화합물]의 제조]

2,4,6-트리메톡시브로모벤젠(1당량)을 질소하에서 화염 건조시킨 3-구 플라스크에 넣는다. 무수 테트라하이드로푸란(THF)(988ml)를 가하고 반응 혼합물을 -30℃로 냉각시킨다. 헥산(시판용)중 n-BuLi(1.3당량)을 적가한 후 반응 혼합물을 30분 동안 교반한다. 이 단계에서 박층 크로마토그래피 검사하여 금속화 반응의 완결을 확인한다. 등용적의 무수 THF로 희석시킨 사이클로헥산온(1.1당량)을 -30℃에서 반응 혼합물에 가하고, 반응 혼합물을 -30℃에서 다시 1시간 동안 교반한 다음 실온으로 만든다. 물(150ml)을 가하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 무수 황산나트륨상에서 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고 30분 동안 촉매량의 p-톨루엔설폰산(9g)과 함께 교반한다. 디클로로메탄층을 중탄산나트륨 용액으로 세척한 다음, 물로 세척하고 건조시킨다. 잔사를 디이소프로필에테르로부터 결정화시켜 융점이 127℃인 표제 화합물을 수득한다.

수율 : 64.7%.

[실시예 6]

[트랜스-(±)-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)사이클로헥산올[R_2가 CH_3 이고, R_3이 4,6-디메톡시이며, R_4가 OH인 일반식(VI)의 화합물]의 제조]

일반식(V)의 화합물(실시예 5로부터 제조)(1당량)을 수소화붕소나트륨(4당량) 및 무수 THF(2,200ml)와 함께 용해시킨다. 반응 혼합물을 질소하에서 0℃로 냉각하고 보론트리플루오라이드 에테레이트(5.1당량)를 적가한다. 적가를 완결시킨 후, 온도를 50℃로 상승시키고 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물을 적가하여 과량의 디보란을 분쇄한다. 유기보란을 30% H_2O_2(248ml) 및 3M NaOH(248ml) 용액을 동시에 가하여 산화시킨다. 첨가 후 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열한다. 산화를 완결시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 건조시키고 농축시킨다. 조 생성물을 실리카 겔상에서 석유 에테르중 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제한다.

융점 123℃, 수율 : 52%.

[실시예 7]

[트랜스-(±)-1-[3-(2-아세톡시)사이크로헥실-2,4,6-트리메톡시]페닐-1-에탄온[R_3이 4,6-디메톡시이고, R_2가 CH_3 이며, R_4가 O-CO-CH_3인 일반식(VII)의 화합물]의 제조]

실시예 6으로부터의 생성물(1당량)을 무수 메틸렌 클로라이드(1520ml)중에 용해시킨다. 아세트산 무수물(25당량) 및 인산(152ml)을 가하고 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물이 알칼리성이 될 때까지 반응 혼합물에 탄산나트륨 용액을 가하여 후처리하고 디클로로메탄으로 추출한다. 유기층을 물로 충분히 세척하고 건조시킨다. 용매를 제거한 후 조 생성물을 석유 에테르로부터 결정화한다.

융점 87℃, 수율 : 84%.

[실시예 8]

[트랜스-(±)-1-[3-(2-아세톡시)사이크로헥실-4,6-디메톡시-2-하이드록시]페닐-1-에탄온[R_2가 H이고, R_3이 4,6-디메톡시이고, R_4가 O-CO-CH_3인 일반식(VII)의 화합물]의 제조]

실시예 7로부터의 생성물(1당량)을 무수 디클로로메탄(5,450ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시킨다. 삼브롬화붕소(1.1당량)를 주사기를 사용하여 가하고 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 물을 조심스럽게 가하고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하며, 물로 세척하고 무수 황산나트륨상에서 건조시킨다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로부터 결정화한다.

융점 151℃, 수율 : 70 내지 71%

[실시예 9]

[트랜스-(±)-2-[3-아세틸-4,6-디메톡시-2-하이드록시]페닐사이클로헥산올[R_2가 H이고, R_3이 4,6-디메톡시이며, R_4가 OH인 일반식(VII)의 화합물]의 제조]

실시예 8로부터의 생성물(1당량)을 질소 대기하에서 메탄올성 수산화칼륨 용액(20당량, MeOH:물:3:1)과 함께 6시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 묽은 HCl로 산성화시키고, 침전물을 여과하고 세척하여 건조시킨 다음 에틸 아세테이트로부터 결정화한다.

융점, 161℃, 수율 : 88 내지 89%.

[실시예 10]

[트랜스-(±)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-클로롤페닐)프로프-2-(E)-에노일)]페닐사이클로헥산올[R_1이 4-클로로페닐이고, a가 또 다른 결합이며, R_2가 H이고, R_3이 4,6-디메톡시이며, R_4가 OH인 일반식(II)의 화합물]의 제조]

실시예 9로부터의 생성물(1당량)을 실온에서 24시간 동안 4-클로로벤즈알데하이드(3당량) 및 10% 알콜성 수산화나트륨(30당량)과 함께 교반한다. 반응 혼합물을 0℃에서 묽은 HCl로 pH 5로 산성화시키고 오렌지색 침전물을 여과하여 수집한다. 에틸 알콜로부터 재결정화한다.

융점 221℃, 수율 : 68%.

[실시예 11]

[트랜스-(±)-2-[4,6-디메톡시-2-하이드록시-3-(3-(4-클로로페닐)프로파노일)]페닐사이클로헥산올[R_1이 4-클로로페닐이고, a가 결합이 아니며, R_2가 H이고, R_3이 4,6-디메톡시이며, R_4가 OH인 일반식(II)의 화합물]의 제조]

실시예 10으로부터의 생성물을 에틸 알콜중에서 10% pd/c(5mol%)와 함께 수소하에서 밤새 교반한다. 촉매를 여과하고 용매를 농축시켜 생성물을 수득한다.

융점 190℃, 수율 : 90%.

[실시예 12]

[트랜스-(±)-2-[2,4,6-트리메톡시]페닐사이클로헥산올[R_2가 CH_3 이고, R_3이 4,6-디메톡시이고, R_4가 OH인 일반식(VI)의 화합물]의 또 다른 제조]

2,4,6-트리메톡시벤젠(1당량), 사이클로헥센 옥사이드(1.5당량) 및 무수 디클로로메탄(840ml)을 교반기가 장착된 3구 환저 플라스크에 넣는다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 염화알루미늄(1.5당량)을 소량씩 1시간에 걸쳐 가한다. 추가로 3시간 동안 계속 교반한다. 물을 가하여 반응 혼합물을 후처리하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 조 생성물을 석유 에테르로부터 결정화한다.

융점 123℃, 수율 : 63 내지 64%.

[실시예 13]

[(±)-트랜스-2-(2,4,6-트리메톡시페닐)페닐사이클로헥산올[R_2이 H 이고, R_3이 4,6-디메톡시이며, R_4가 OH인 일반식(VI)의 화합물]의 분할]

(±) 트랜스-2-(2,4,6-트리메톡시)페닐사이클로헥산올(50.0g; 0.18797mol), 3-니트로프탈산 무수물(26.299g; 0.18797mol) 및 피리딘(42.18ml; 2.78×0.18797mol)을 N_2 대기하에서 3시간 동안 100℃로 가열한다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 2N HCl로 중화시키며 수득된 생성물을 클로로포름으로 추출한다. 용매를 증발시킨후 잔사를 메탄올(400ml)로부터 결정화하여 R_4가 3-니트로프탈릴옥시인 일반식(VI)의 화합물의 결정(59.0g: 융점 198 내지 200℃)을 수득한다. 헤미산(0.1285mol)을 증기욕상에서 30분 동안 메탄올(250ml)중 (+) 신코닌(37.85g; 0.1285mol)로 처리한다. 감압하에서 용매를 제거하고 잔류하는 염(96.5g, OR (+)84.75° (Hg, 578)]을 에틸 아세테이트-석유 에테르(1:1 1400ml)로부터 결정화하여 결정[45.0g; OR(+) 75.11° (Hg. 578)] 및 또 다른 액체[50.0g; OR(+) 97.30° (Hg, 578)]를 수득한다.

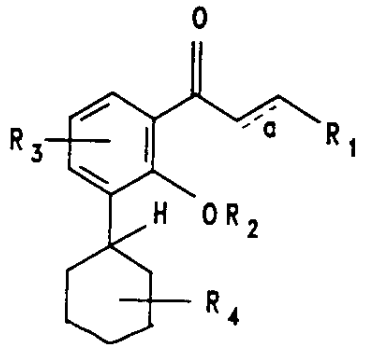
에틸 아세테이트-석유 에테르로부터 결정(45.0g)을 추가로 3회 결정화하여 농축된 신코닌 염[31.0g; OR(+) 71.08° (Hg, 578)]을 수득한다. 0℃에서 2N HCl로 농축된 염을 처리하여 R_4가 3-니트로프탈릴옥시인 일반식(VI)의 분할된(-) 화합물[16.1g; OR(-) 37.15° (Hg, 578)]을 수득한다. 환류 온도에서 메탄올-물(1:2; 587.8ml)중 7.5% KOH 용액으로 헤미산을 가수분해한 다음, 에틸 아세테이트-석유에테르(24: 160ml)로부터 생성물을 결정화하여(-)-트랜스-2-(2,4,6-트리메톡시)페닐사이클로헥산올[7.0g: OR(-) 43.430(Hg, 578)]을 수득한다.

모액(50.0g)을 0℃에서 2N HCl로 처리하고 생성물을 에틸 아세테이트-석유에테르로부터 3회 결정화하여 R_4가 3-니트로프탈릴옥시인 일반식(VI)의 분할된(+) 화합물의 결정[15.1g: OR(+) 35.65° (Hg, 578)]을 수득한다. 환류 온도에서 60시간 동안 메탄올-물(1:2; 548.5ml)중 7.5% KOH 용액으로 헤미산을 가수분해시킨 다음 에틸 아세테이트-석유 에테르(25: 150ml)로부터 생성물을 결정화하여 (+) 트랜스-2-(2,4,6-트리메톡시)페닐사이클로헥산올[7.24g: OR(+) 42.30° (Hg, 578)]을 수득한다.

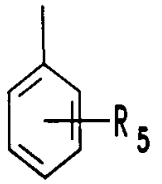
(57) 청구의 범위

청구항 1

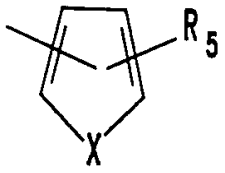
하기 일반식(I)의 화합물.



(I)



및



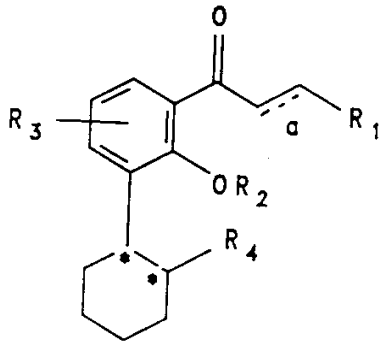
[여기서, R_5는 각각 서로 독립적으로 H, C_1-C_6-알킬, 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 -알킬; 하이드록시, C_1-C_6 -알콕시, 할로겐, 니트로, -N-(C_1-C_4 -알킬), NHC(O)C_1-C_3-알킬, O-C_1-C_3-알킬페닐, 시아노, -O-CH_2-O- 및 카복시로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 잔기이며, X는 O 또는 S이다]로부터 선택된 잔기이고, R_2는 H 또는 C_1-C_6-알킬이며, R_3은 각각 서로 독립적으로



O-C_1-C_6-알킬로부터 선택된 2개의 잔기이고, R_4는 -OH, -O-C(O)-C_1-C_6-알킬 또는 -(C_1-C_4-알킬)-NH_2이며, 'a' 는 존재할 경우 추가의 단일결합을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 일반식(II)의 화합물.



(II)

상기식에서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 a는 제1항에서 정의한 바와 같다.

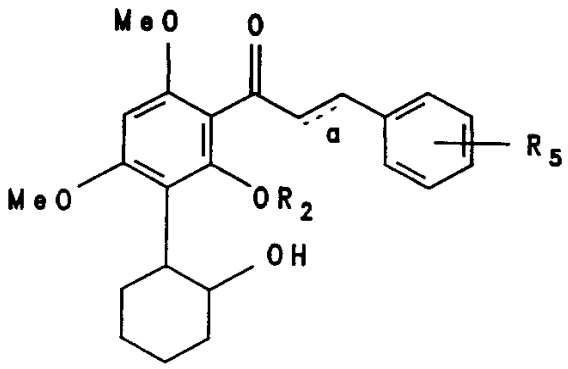
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_5가 H, C_1-C_6-알킬, 할로겐으로 치환된 C_1-C_6-알킬; 하이드록시, C_1-C_3-알콕시

또는 할로겐이고, R_4가 OH 또는 -(C_1-C_4-알킬)-NH_2인 일반식(I)의 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 일반식(III)의 화합물.

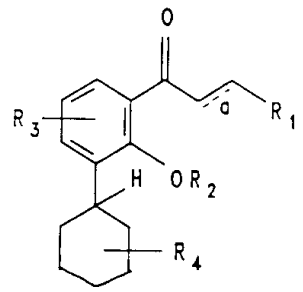


(III)

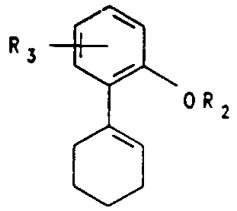
상기식에서, R_2는 H 또는 C_1-C_3-알킬이고, R_5는 1 또는 2개의 할로겐 또는 1 또는 2개의 C_1-C_6-알킬 또는 C_1-C_3-알콕시 그룹이며, a는 존재할 경우 추가의 단일결합이다.

청구항 5

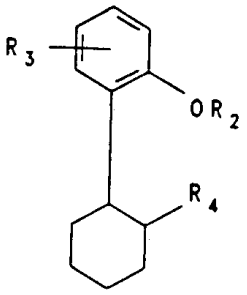
A) 일반식(V)의 화합물을 보란-테트라하이드로푸란 및 보란 디메틸설파이드로부터 선택되는 보란-용매 착물로 처리하여 유기보란을 형성시킨 다음 산화시켜, R_4가 OH인 하기 일반식(VI)의 화합물로 전환시키고, B) 일반식(VI)의 화합물을 실온에서 아세트산 무수물 및 인산으로 처리하여, R_2가 메틸이고 R_4가 -O-C(O)-Me인 일반식(VII)의 화합물을 수득하며, C) B)에서 기술한 바와 같은 일반식(VII)의 화합물을 0℃에서 삼브롬화붕소 또는 금속 티올레이트로 처리함으로써 탈메틸화시켜, R_2가 H이고 R_4가 -OC(O)Me인 일반식(VII)의 화합물을 수득하고, D) C)에서 제조한 화합물을 N 대기하에 묽은 수산화나트륨 또는 메탄성 수산화칼륨 용액으로 처리하여, R_2가 H이고 R_4가 OH인 일반식(VII)의 화합물을 수득하며, E) 일반식(VII)의 화합물을 실온에서 수산화나트륨의 존재하에 4-클로로벤즈알데하이드로 처리하여 a가 추가의 결합인 일반식(I)의 화합물로 전환시키고, 이를 수소화시켜 a가 추가의 결합이 아닌 일반식(I)의 화합물을 제조함을 포함하는, 제1항에 따른 일반식(I)의 화합물의 제조방법.



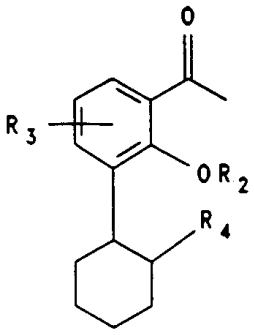
(I)



(V)



(VI)



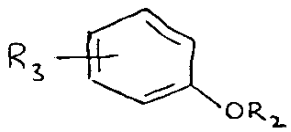
(VII)

상기식에서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 a는 제1항에서 정의한 바와 같다.

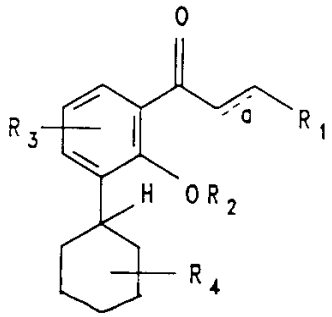
청구항 6

유효량의 제4항에서 청구한 하나 이상의 화합물을 함유하는 염증상태의 예방 또는 치료용 약제.

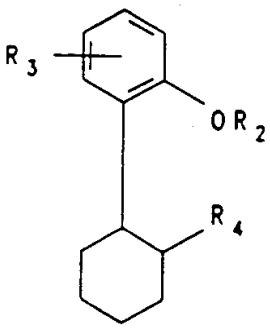
청구항 7



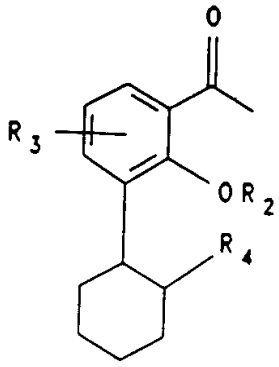
A) 화학식 의 아렌을 염화알루미늄 촉매의 존재하에 사이클로헥센 옥사이드와 축합시켜 일반식(VI)의 화합물을 수득하고, B) 일반식(VI)의 화합물을 실온에서 아세트산 무수물 및 인산으로 처리하여, R_2가 메틸이고 R_4가 -O-C(O)-Me인 일반식(VII)의 화합물을 수득하며, C) B)에서 기술한 바와 같은 일반식(VII)의 화합물을 0℃에서 삼브롬화붕소 또는 금속 티올레이트로 처리함으로써 탈메틸화시켜, R_2가 H이고 R_4가 -OC(O)Me인 일반식(VII)의 화합물을 수득하고, D) C)에서 제조한 화합물을 N 대기하에 묽은 수산화나트륨 또는 메탄성 수산화칼륨 용액으로 처리하여, R_2가 H이고 R_4가 OH인 일반식(VII)의 화합물을 수득하며, E) 일반식(VII)의 화합물을 실온에서 수산화나트륨의 존재하에 4-클로로벤즈알데하이드로 처리하여 a가 추가의 결합인 일반식(I)의 화합물로 전환시키고, 이를 수소화시켜 a가 추가의 결합이 아닌 일반식(I)의 화합물을 제조함을 포함하는, 제1항에 따른 일반식(I)의 화합물의 제조방법.



(I)



(VI)



(VII)

상기식에서, R_1, R_2, R_3, R_4 및 a는 제1항에서 정의한 바와 같다.

도면

도면1

