(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0020078
(43) 공개일자 2011년03월02일

(51) Int. Cl.
C07D 335/16 (2006.01) *C07D 311/86* (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-0077786
(22) 출원일자 2009년08월21일
심사청구일자 2010년08월19일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울 서대문구 대현동 11-1 이화여자대학교내
(72) 발명자
나영화
대구광역시 북구 관음동 1305-2
권영주
경기도 고양시 일산동구 백석동 1190, 백송마을 507동 1403호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영

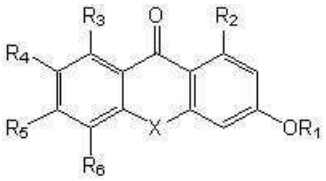
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 신규한 항암제 보조용 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 항암제 보조용 조성물

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 화합물은 항암제의 내성을 감소시키는 화학증감제(Chemosensitizer)로 유용하다:

[화학식 I]



상기식에서, X 및 R_1 내지 R_6의 정의는 이하에서 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

이화정

서울특별시 마포구 신공덕동 삼성래미안2차아파트 206동 702호

채송화

서울특별시 강동구 암사4동 454-10 삼화그린아파트 301호

우상욱

충청남도 연기군 조치원읍 신안리 192-4 2/2 소망빌라 301호

조희주

대구광역시 남구 대명6동 1013-4번지

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 20100002441

부처명 교과부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 일반연구자 지원사업

연구과제명 다약제 내성 극복을 통한 항암제의 경구흡수율 및 항암효능 증진 전략

기여율 1/1

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

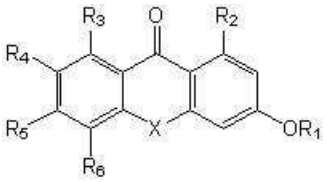
연구기간 2010.05.01 ~ 2013.04.30

특허청구의 범위

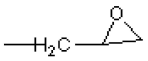
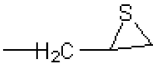
청구항 1

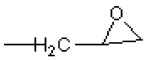
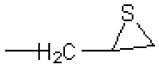
하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]

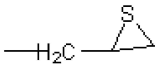


상기식에서, X는 S 또는 O이고,

R_1은 $-CH_2-CH(OH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2OH$,  또는  이며;

R_2는 수소, -OH, (C1-C4)알콕시,  또는  이고;

R_3, R_4, R_5, R_6는 각각 H, (C1-C4)알콕시이거나 R_3 및 R_4, R_4 및 R_5, R_5 및 R_6는 -CH=CH-CH=CH-이며;

단, R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_6가 수소일때 R_1은 $-CH_2-CH(OH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2Cl$ 또는  가 아니며; R_2가 OH이고 R_3 내지 R_5가 H이고 R_6가 메톡시일때 R_1은 $-CH_2-CH(OH)-CH_2Cl$가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 하기에서 열거된 것 중에서 선택된 것인 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염:

1-히드록시-5-메톡시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온,

1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온,

1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온,

3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온,

3-(3-클로로-2-머캅토프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

11-히드록시-9-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

9,11-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

11-히드록시-9-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

9,11-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

1-히드록시-3-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

1,3-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온 및

이들의 약제학적으로 허용되는 염.

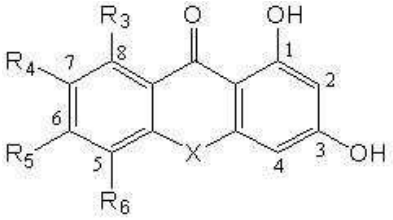
청구항 3

제2항에 있어서, 하기 화학식 I 의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이 8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온, 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[b]잔텐-12-온 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염인 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염.

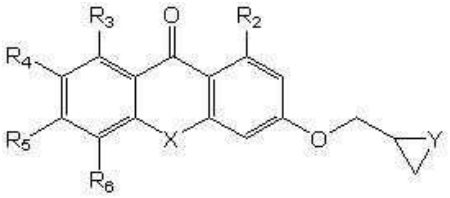
청구항 4

하기 화학식 II의 화합물을 염기 존재하에서 에피클로로히드린(epichlorohydrin) 또는 에피티오클로로히드린(epithiochlorohydrin)과 반응시켜 하기 화학식 I-1의 화합물을 제조하는 방법:

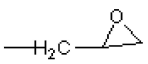
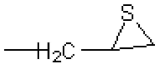
[화학식 II]



[화학식 I-1]



상기식에서, X 및 Y는 각각 S 또는 O이고,

R_2는 -OH,  또는  이고;

R_3, R_4, R_5, R_6는 각각 H, (C1-C4)알콕시이거나 R_3 및 R_4, R_4 및 R_5, R_5 및 R_6는 -CH=CH-CH=CH-이며;

단, R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_6가 수소일 때 Y는 S가 아니다.

청구항 5

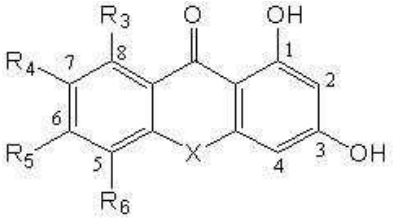
제4항에 있어서, 염기가 K_2CO_3, CS_2CO_3, NaOH 및 NaH 중에서 선택된 것인 화학식 I-1의 화합물 제조 방법.

청구항 6

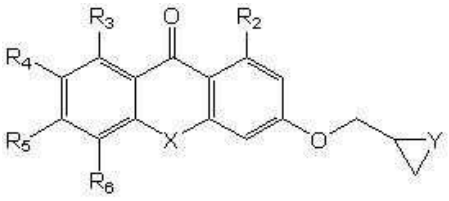
하기 화학식 II의 화합물을 약염기 존재하에서 에피클로로히드린(epichlorohydrin) 또는 에피티오클로로히드린(epithiochlorohydrin)과 반응시켜 하기 화학식 I-1의 화합물을 제조하는 단계 및

하기 화학식 I-1의 화합물을 산(acid) 존재하에 화학식 I-2의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 I-2의 화합물 제조방법:

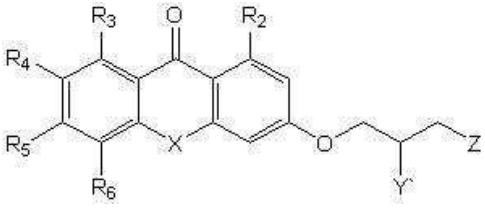
[화학식 II]



[화학식 I-1]



[화학식 1-2]



상기식에서, X 및 Y는 각각 -S- 또는 -O-이고,

Y'은 -OH 또는 -SH이며,

Z는 -OH 또는 -Cl이고,

R_2는 -OH이고;

R_3, R_4, R_5, R_6는 각각 H, (C1-C4)알콕시이거나 R_3 및 R_4, R_4 및 R_5, R_5 및 R_6는 -CH=CH-CH=CH-이며;

단, R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_6가 수소일 때 Y는 -S-가 아니며, Y'이 -SH 또는 -OH가 아니고;

R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_6가 수소일 때 Y'은 -OH 및 Z는 -Cl이 아니며,

R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_5가 수소이고, R_6가 메톡시기일때 Y'은 -OH이고 Z는 -Cl이 아니다.

청구항 7

제6항에 있어서, 약염기가 K_2CO_3, Na_2CO_3 및 Ca_2CO_3 중에서 선택된 것인 화학식 I-2의 화합물을 제조하는 방법.

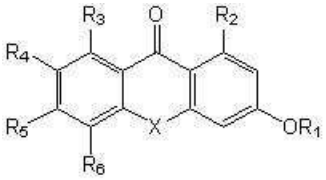
청구항 8

제6항에 있어서, 산이 염산, 트리플루오로아세트산 또는 트리클로로아세테이트인 화학식 I-2의 화합물을 제조하는 방법.

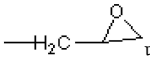
청구항 9

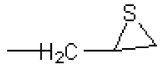
하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 항암제 보조용 약학조성물:

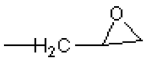
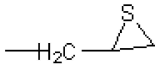
[화학식 I]



상기식에서, X는 S 또는 O이고,

R_1은 $-CH_2-CH(OH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2OH$,  또는

 이며;

R_2는 수소, -OH, (C1-C4)알콕시,  또는  이고;

R_3, R_4, R_5, R_6는 각각 H, (C1-C4)알콕시이거나 R_3 및 R_4, R_4 및 R_5, R_5 및 R_6는 -CH=CH-CH=CH-이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염이 하기에서 열거된 중에서 선택된 것인 항암제 보조용 약학조성물:

3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온,

1-히드록시-5-메톡시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온,

1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온,

1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온,

3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-티오잔텐-9-온,

3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-티오잔텐-9-온,

3-(3-클로로-2-머캅토프로폭시)-1-히드록시-9*H*-티오잔텐-9-온,

8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온,

3-(3-클로로-2-머캅토프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

11-히드록시-9-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

9,11-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

11-히드록시-9-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

9,11-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

1-히드록시-3-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

1,3-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온

이들의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, 하기 화학식 I 의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-티오잔텐-9-온, 8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온, 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[b]잔텐-12-온 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염인 항암제 보조용 약학조성물.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항암제 보조용 약제학적 조성물이 항암제에 대한 내성을 감소시킬 수 있는 화학증감제(Chemosensitizer)인 항암제 보조용 약학조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 항암제가 도노마이신, 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 에토포사이드, 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 이리노테칸인 항암제 보조용 약학조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항암제 보조용 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 항암제 보조용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 인체에서 암 치료가 실패하는 주된 원인 중 하나는 다약제 내성(multidrug resistance, MDR) 현상 때문이며 이는 구조나 작용기전이 전혀 다른 항암제들에 대한 암세포의 내성이 유발되는 것으로 P-glycoprotein (P-gp, P-당단백질)이라 불리는 수송 단백질의 과다발현과 밀접한 관계가 있다. P-gp는 항암제를 포함한 다양한 종류의 지용성 물질들을 세포 밖으로 배출시키는 ATP-의존성 수송단백질로서 암세포 내에서 치료 약물의 농도를 감소시켜 내성을 증가시킨다. (Juranka et al., *FASEB J.*, 3, pp2583-2592, 1989; Fuqua et al., *Cancer Res.*, 47, pp2103-2106, 1987; Endicott et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 58, pp137-171, 1989; Gottesman et al., *Ann. Rev. Biochem*, 62, pp385-427, 1993). 또한, P-gp는 간, 소장, 신장, 뇌 등 여러 정상 기관들에도 존재하여 생체에 노출되는 독성 물질들을 세포 밖으로 배출시키는 방어 작용을 하는 것으로도 알려져 있다 (Theibaut et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84, pp7735-7738, 1987; Lum et al., *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 9, pp319-336, 1995; M.F. Fromm, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 38, pp69-74, 2000; Stenkampf et al, *Cancer Res.*, 48, pp3025-3030, 1988).

[0003] 한편, 현재 과일이나 야채의 다량 섭취가 암 발생의 위험을 감소시킨다는 것이 알려져 있으며 (J.D. Potter, *Cancer Lett.*, 114, pp7-9, 1997; M.J. Wargovich, *Cancer Lett.*, 114, pp11-17, 1997), 여러 천연물 유래 성분들이 *in vitro* 인체 암세포들과 *in vivo* 동물모델에서 P-gp의 활성 조절에 관여한다는 것이 보고된 바 있다 (Scambia et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 34, pp459-464, 1994; Chieli et al., *Life Sci.*, 57, pp1741-1751, 1995; Ikegawa et al., *Cancer lett.*, 177, pp89-93, 2002; Zhou *et al.*, *Drug Metab Rev*, 36, pp57-104, 2004; Chung *et al.*, *Phytother Res*, 21, pp565-569, 2007; Chung *et al.*, *Phytother Res*, 23, pp472-476, 2009). 또한, 플라보노이드들이 P-gp에 의한 디메틸벤즈[α]안트라센, 벤조[α]피렌 및 아드리아마이신의 배출에 영향을 미친다는 것이 보고되었을 뿐만 아니라 (Yeh et al., *Cancer Res.*, 52, pp6692-6695, 1992; Phang et al., *Cancer Res.*, 53, pp5977-5981, 1993; Critchfield et al., *Biochem. Pharmacol.*, 48, pp1437-1445, 1994) 식용 가능한 다양한 식물들에서 발견되는 유기 이소티오시아네이트 (isothiocyanate)들이 동물모델에서 화학적 발암물질의 생성을 억제하여 암 유발을 방지한다고 보고된 바 있다(Talalay et al., *Biochem. Soc. Trans.*, 24, pp806-810, 1996; Zhang et al., *Cancer Res. (suppl)*, 54, pp1976-1981, 1994).

[0004] 본 발명의 화합물들은 안트라퀴논과 구조적 연관성을 갖는 잔톤(Xanthone) 계열 화합물로 망고스틴(*Garcinia mangostana L.*)과 같은 guttiferaeous 식물의 껍질, 나무껍질 혹은 건조된 유액에서 비교적 풍부하게 얻어낼 수

있다. 잔톤 링의 위치에 따라 항암(G. W. Rewcastle et al., *J. Med. Chem.* 32, pp793-799. 1989), 항염 (C. N. Lin et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 48, pp532-538, 1996), 항박테리아 (H. Hambloch et al., *Eur. J. Med. Chem.* 20, pp71-77. 1985) 및 다른 약리작용 (H. Marona et al., *Pharmazie,* 53, pp219-223, 1998; I. J. Chen et al., *Gen. Pharmacol,* 24, pp1425-1433, 1993; L. W. Wang et al., *Bioorg. Med. Chem,* 10, pp567-572, 2002)이 있는 것으로 알려져 있다.

[0005] 그러나 망고스틴에서 분리된 물질들에 대한 지속적인 연구에도 불구하고, 잔톤 구조 유도체들이 P-gp 활성 저해 작용을 나타냄으로서 기존 항암제에 내성을 갖는 암세포에 특이적으로 작용하는 화학증감제(chemosensitizer)로서의 용도에 대한 어떠한 교시나 시사된 바가 없다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

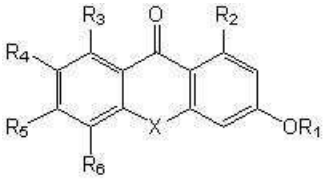
[0006] 본 발명은 기존 항암제에 내성을 갖는 암세포에 특이적으로 작용하여 항암제의 내성을 감소시키는 항암제 보조용 물질, 바람직하게는 화학증감제(chemosensitizer)로 사용가능한 신규한 잔톤 유도체를 제공하고자 한다.

[0007] 또한, 본 발명은 신규한 잔톤 유도체의 제조방법 및 이들을 포함하는 잔톤 유도체를 포함하는 항암제 보조용 조성물을 제공하고자 한다.

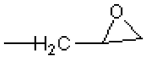
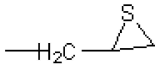
과제 해결수단

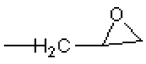
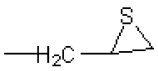
[0008] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0009] [화학식 I]

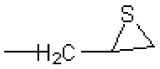
[0010] 

[0011] 상기식에서, X는 S 또는 O이고,

[0012] R_1은 $-CH_2-CH(OH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2OH$,  또는  이며;

[0013] R_2는 수소, -OH, (C1-C4)알콕시,  또는  이고;

[0014] R_3, R_4, R_5, R_6는 각각 H, (C1-C4)알콕시이거나 R_3 및 R_4, R_4 및 R_5, R_5 및 R_6는 -CH=CH-CH=CH-이며;

[0015] 단, R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_6가 수소일때 R_1은 $-CH_2-CH(OH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2Cl$ 또는  가 아니며; R_2가 OH이고 R_3 내지 R_5가 H이고 R_6가 메톡시일때 R_1은 $-CH_2-CH(OH)-CH_2Cl$가 아니다.

[0016] 본 발명에서, 화학식 I의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이 하기에 열거된 것이 바람직하다:

[0017] 1-히드록시-5-메톡시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온,

[0018] 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온,

[0019] 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

[0020] 3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온,

[0021] 3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

[0022] 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

[0023] 8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온,

[0024] 3-(3-클로로-2-머캅토프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

[0025] 11-히드록시-9-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

[0026] 9,11-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

[0027] 11-히드록시-9-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

[0028] 9,11-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

[0029] 1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

[0030] 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

[0031] 1-히드록시-3-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

[0032] 1,3-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온 및

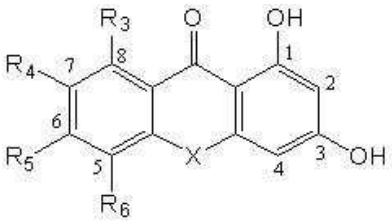
[0033] 이들의 약제학적으로 허용되는 염

[0034] 본 발명의 하기 화학식 I의 화합물은 8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온, 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이 보다 더 바람직하다.

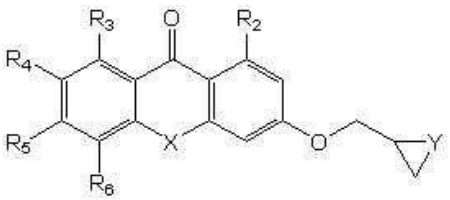
[0035] 본 발명에서, 약제학적으로 허용되는 염은 의약업계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 칼륨, 나트륨 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 주석산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌설폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐산, 하이드로 아이오드산 등으로 제조된 유기산염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 나트탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 및 트리메틸아민, 트리에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다.

[0036] 또한, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 염기 존재하에서 에피클로로히드린(epichlorohydrin) 또는 에피티오클로로히드린(epithiochlorohydrin)을 반응시켜 하기 화학식 I-1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

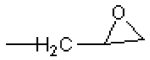
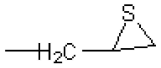
[0037] [화학식 II]

[0038] 

[0039] [화학식 I-1]

[0040] 

[0041] 상기식에서, X 및 Y는 각각 S 또는 O이고,

[0042] R_2는 -OH,  또는  이고;

[0043] R_3, R_4, R_5, R_6는 각각 H, (C1-C4)알콕시이거나 R_3 및 R_4, R_4 및 R_5, R_5 및 R_6는 -CH=CH-CH=CH-이며;

[0044] 단, R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_6가 수소일 때 Y는 S가 아니다.

[0045] 본 발명의 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 출발물질인 화학식 II의 화합물은 상업적으로 판매되는 것을 구입하여 사용하거나, 공지된 방법을 통하여 제조하여 사용할 수 있다(M. K. Rao. et al., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 47, pp2059-2060, 1974). 예를 들어, 화학식 II에서 R_3 및 R_4, R_4 및 R_5, R_5 및 R_6가 -CH=CH-CH=CH-인 화합물인 경우, ① 공지의 3-히드록시-2-나프토산을 프로로글루시놀(Phloroglucinol), $ZnCl_2$, $POCl_3$과 혼합하여 환류교반시켜 합성하거나, ② 2,4,6-트리히드록시벤조산 및 2-나프톨을 $ZnCl_2$, $POCl_3$과 혼합하여 환류교반시켜 합성하거나, ③1-히드록시-2-나프토산, 프로로글루시놀, P_2O_5 및 메틸히드로겐설페이트을 혼합하여 합성한다.

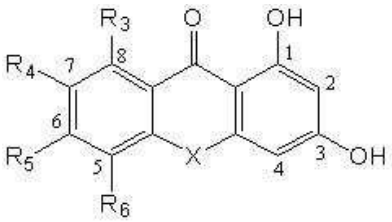
[0046] 본 발명의 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 염기가 K_2CO_3, CS_2CO_3, NaOH, NaH 중에서 선택된 것이 바람직하며, 잔톤(xanthone) 또는 티오잔톤(thiozanthone)에서 3위치의 -OH만을 치환시킬 때는 K_2CO_3를 사용하는 것이 바람직하고, 1 및 3위치의 -OH을 모두 치환시킬 때에는 CS_2CO_3을 사용하는 것이 바람직하다. 여기서 염기 사용량은 출발물질인 화학식 II의 사용 몰당량 대비 약 1.5 내지 3몰당량이 바람직하며, 2몰당량이 보다 더 바람직하다.

[0047] 본 발명의 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 반응 용매는 아세톤, 디메틸포름아미드 (DMF) 등과 같은 통상의 유기용매가 바람직하며, 이들의 무수(anhydrous) 용매가 더 바람직하다. 무수의 아세톤이 보다 더 바람직하다.

[0048] 본 발명의 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서, 반응 온도는 환류온도가 바람직하며, 반응 시간은 4시간 내지 24시간이 바람직하며, 반응 온도에 따라 반응 시간 역시 변할 수 있으나, 반응 용매가 아세톤이고 환류온도에서 반응 시키는 경우 대략 6시간이 바람직하다.

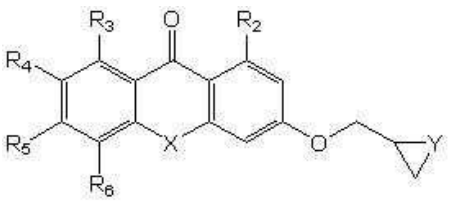
[0049] 또한, 본 발명은 1) 하기 화학식 II의 화합물을 약염기 존재하에서 에피클로로히드린(epichlorohydrin) 또는 에피티오클로로히드린(epithiochlorohydrin)을 반응시켜 하기 화학식 I-1의 화합물을 제조하는 단계 및 2)하기 화학식 I-1의 화합물을 산 존재하에 화학식 I-2의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 화학식 I-2의 화합물 제조방법을 제공한다:

[0050] [화학식 II]



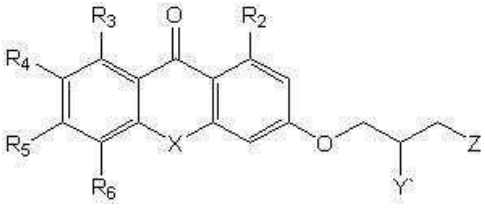
[0051]

[0052] [화학식 I-1]



[0053]

[0054] [화학식 1-2]



[0055]

[0056] 상기식에서, X 및 Y는 각각 -S- 또는 -O-이고,

[0057] Y'은 -OH 또는 -SH이며,

[0058] Z는 -OH 또는 -Cl이고,

[0059] R_2는 -OH이고;

[0060] R_3, R_4, R_5, R_6는 각각 H, (C1-C4)알콕시이거나 R_3 및 R_4, R_4 및 R_5, R_5 및 R_6는 -CH=CH-CH=CH-이며;

[0061] 단, R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_6가 수소일 때 Y는 -S-가 아니며, Y'이 -SH 또는가 -OH가 아니고;

[0062] R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_6가 수소일때 Y'은 -OH 및 Z는 -Cl이 아니며,

[0063] R_2가 -OH이고 R_3 내지 R_5가 수소이고, R_6가 메톡시기일때 Y'은 -OH이고 Z는 -Cl이 아니다.

[0064] 본 발명의 화학식 I-2의 화합물 제조방법 중 단계 1)에서, 약염기는 K_2CO_3, Na_2CO_3, $CaCO_3$ 등을 포함하며, 염기의 사용당량, 반응온도, 반응 시간, 반응용매는 본 발명의 화학식 I-1의 화합물 제조방법에서 설명한 바와 같다.

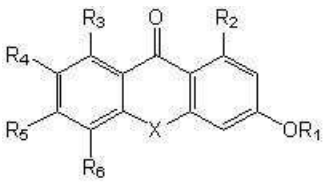
[0065] 본 발명의 화학식 I-2의 화합물 제조방법 중 단계 2)에서, 산은 염산, 트리플루오로아세트산 또는 트리클로로아세트산이 바람직하며, 화학식 I-2의 화합물에서 Z가 -Cl인 경우 염산이 바람직하며, Z가 OH인 경우 트리클로로아세테이트가 바람직하다. 여기서, 산의 사용당량은 화학식 I-1의 화합물 당량 대비 5 내지 20 당량을 사용하는 것이 바람직하다.

[0066] 본 발명의 화학식 I-2의 화합물 제조방법 중 단계 2)에서, 반응 온도는 약 0 내지 약 60℃ 가 바람직하며, 산이 염산일 경우, 15 내지 30℃가 보다 더 바람직하고, 산이 트리클로로아세트산인 경우 약 45 내지 약 55℃가 보다 더 바람직하다.

[0067] 본 발명의 화학식 I-2의 화합물 제조방법 중 단계 2)에서, 반응 용매는 에틸아세테이트와 물의 혼합용매가 바람직하다.

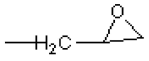
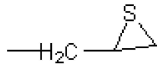
[0068] 또한, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 항암제 보조용 약학조성물을 제공한다:

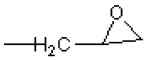
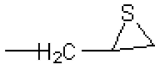
[0069] [화학식 I]



[0070]

[0071] 상기식에서, X는 S 또는 O이고,

[0072] R_1은 $-CH_2-CH(OH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2Cl$, $-CH_2-CH(SH)-CH_2OH$,  또는  이며;

[0073] R_2는 수소, -OH, (C1-C4)알콕시,  또는  이고;

[0074] R_3, R_4, R_5, R_6는 각각 H, (C1-C4)알콕시이거나 R_3 및 R_4, R_4 및 R_5, R_5 및 R_6는 -CH=CH-CH=CH-이다.

[0075] 본 발명의 항암제 보조용 조성물에서, 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하기에서 열거된 것 중에 선택된 것이 바람직하다:

[0076] 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

[0077] 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온,

[0078] 1-히드록시-5-메톡시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온,

[0079] 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온,

[0080] 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

[0081] 3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온,

[0082] 3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

[0083] 1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-티오잔텐-9-온,

[0084] 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

[0085] 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-티오잔텐-9-온,

[0086] 3-(3-클로로-2-머캅토프로폭시)-1-히드록시-9*H*-티오잔텐-9-온,

[0087] 8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온,

[0088] 3-(3-클로로-2-머캅토프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온,

[0089] 11-히드록시-9-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

[0090] 9,11-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

[0091] 11-히드록시-9-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

[0092] 9,11-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온,

[0093] 1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

[0094] 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

[0095] 1-히드록시-3-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온,

[0096] 1,3-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온 및

[0097] 이들의 약제학적으로 허용되는 염.

[0098] 본 발명의 조성물에서, 하기 화학식 I 의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염이 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9H-티오잔텐-9-온, 8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온, 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[b]잔텐-12-온 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염인 것이 보다 더 바람직하다.

[0099] 본 발명에서 “항암제 보조”는 항암제의 효과를 증가 시키거나, 항암제에 대한 내성을 감소시키는 것을 의미하며, 본 발명의 약학 조성물은 항암제에 대한 내성을 감소시킬 수 있는 화학증감제인 것이 보다 바람직하다.

[0100] 본 발명의 항암제 보조용 약학조성물에서, 항암제는 P-gp 기질이 되는 물질들로 예를 들어, 도노마이신, 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 에토포사이드, 파클리탁셀, 도세탁셀, 이리노테칸 등이 있으며, 이들로 본 발명에서 의미하는 항암제가 한정되는 것은 아니다.

[0101] 본 발명의 약학조성물은 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제,

붕해제, 윤활제, pH 조절제, 산화방지제, 용해보조제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.

[0102] 희석제는 슈가, 전분, 미결정셀룰로오스, 유당(유당수화물), 포도당, 디-만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 무수인산수소칼슘, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으며; 결합제는 전분, 미결정셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 디-만니톨, 자당, 유당수화물, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 폴리비닐피롤리돈 공중합체(코포비돈), 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0103] 붕해제는 전분글리콘산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전호화전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류; 구아검, 잔탄검 등의 검류; 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체; 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[0104] 윤활제는 탈크, 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노레이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0105] pH 조절제는 초산, 아디프산, 아스코르빈산, 아스코르빈산 나트륨, 에테르산 나트륨, 사과산, 숙신산, 주석산, 푸마르산, 구연산(시트르산)과 같은 산성화제와 침강 탄산 칼슘, 암모니아수, 메글루민, 탄산 나트륨, 산화 마그네슘, 탄산 마그네슘, 구연산 나트륨, 삼염기칼슘인산염과 같은 염기성화제 등을 사용할 수 있다.

[0106] 산화방지제는 디부틸 히드록시 톨루엔, 부틸레이티드 히드록시아니솔, 초산 토코페롤, 토코페롤, 프로필 갈레이트, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨 등을 사용할 수 있다.본 발명의 선방출성 구획에서, 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테류, 도큐세이트 나트륨, 폴록사머(poloxamer) 등을 사용할 수 있다.

[0107] 또한, 지연방출성 제제를 만들기 위해 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 및 친수성 고분자를 포함할 수 있다.

[0108] 상기 장용성 고분자는 pH5 미만의 산성 조건하에서 불용성이거나 또는 안정한 것으로, pH5 이상인 특정 pH 조건하에서 용해되거나 또는 분해되는 고분자를 말하며, 예를 들어, 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트(히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트), 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스 및 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스과 같은 장용성 셀룰로오스 유도체; 스티렌-아크릴산 룰로오스, 아크릴산메틸-아크릴산 룰로오스, 아크릴산메틸메타크릴산 룰로오스(예컨대, 아크릴-이즈), 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 룰로오스, 및 아크릴산메틸-메타크릴산-아크릴산옥틸룰로오스과 같은 상기 장용성 아크릴산계 룰로오스; 폴리(메타크릴산 메틸 메타크릴레이트) 룰로오스(예컨대, 유드라짓 L, 유드라짓 S, 에보셀독일트, 카르 (메타크릴산 에틸아크릴레이트) 룰로오스 (예컨대, 유드라짓 L100-55)와 같은 장용성 카르메타크릴레이트 룰로오스; 아세트산비닐-말레인산틸셀룰물 룰로오스, 스티렌-말레인산틸셀룰물 룰로오스, 스티렌-말레인산모노에스테를 룰로오스, 비닐메틸에테르-말레인산틸셀룰물 룰로오스, 에틸렌-말레인산틸셀룰물 룰로오스, 비닐부틸에테르-말레인산틸셀룰물 룰로오스, 아크릴로니트릴-크릴산메틸·말레인산틸셀룰물 룰로오스, 및 아크릴산부틸-스티렌-말레인산틸셀룰물 룰로오스와 같은 장용성 말레인산계 룰로오스; 및 로니트릴알콜프탈레이트, 로니트릴아세탈프탈레이트, 폴리비닐부틸레이트프탈레이트 및 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트와 같은 장용성 폴리비닐 유도체가 있다.

[0109] 상기 수불용성 중합체는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 고분자를 말한다. 예를 들어, 수불용성 중합체는 폴리비닐아세테이트(예컨대, 콜리코트 SR30D), 수불용성 폴리메타크릴레이트 공중합체[예컨대, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓 NE30D, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체(예컨대, 유드라짓RSP0)등], 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트 및 셀룰로오스 트리아세테이트 등이 있다.

[0110] 상기 소수성 화합물은 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 물질을 말한다. 예

를 들어, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노 올레이트 및 스레아린산과 같은 지방산 및 지방산 에스테르류; 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올 및 스테아릴알코올과 같은 지방산 알코올류; 카르나우바왁스, 밀납, 및 미결정왁스와 같은 왁스류; 탈크, 침강탄산칼슘, 인산일수소칼슘, 산화아연, 산화티탄, 카올린, 벤토나이트, 몬모릴로나이트 및 비검과 같은 무기질 물질 등이 있다.

[0111] 상기 친수성 고분자는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되는 고분자 물질을 말한다. 예를 들어, 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 및 아밀로펙틴와 같은 당류; 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨과 같은 셀룰로오스 유도체; 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 및 잔탄검과 같은 검류; 젤라틴, 카제인, 및 제인과 같은 단백질; 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트과 같은 폴리비닐유도체; 폴리(부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓E100, 에보닉, 독일), 폴리(에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이드-트리에틸아미노에틸- 메타크릴레이트 클로라이드) 공중합체 (예컨대, 유드라짓 RL, RS, 에보닉, 독일)과 같은 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체; 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 옥사이드와 같은 폴리에틸렌 유도체; 카보머 등이 있다.

[0112] 이외에도 착색제, 향료 중에서 선택된 다양한 첨가제로서 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 선택 사용하여 본 발명의 제제를 제제화할 수 있다.

[0113] 본 발명에서 첨가제의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제를 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화할 수 있다.

[0114] 본 발명에 따른 약학조성물은 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽 및 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0115] 본 발명은 또한 본 발명의 화학식 I의 화합물, 상기에서 열거된 화합물 또는 이들의 염을 포유류에 투여하여 항암제의 내성을 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명에서 용어, “투여”는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 본 발명의 약학조성물을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 약학 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 경구 투여, 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 내피 투여, 비내 투여, 폐내투여, 직장내 투여, 강내 투여, 복강내 투여, 경막내 투여될 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.

[0116] 본 발명에 따른 약학조성물은 일일 1회 또는 일정한 시간 간격을 두고 일일 2회 이상 투여될 수 있으며, 항암제와 동시투여 또는 항암제와 일정한 시간 간격을 두고 투여될 수 있다.

[0117] 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 상기에서 열거된 화합물의 투여량은 0.01mg/kg 내지 100mg/kg/day 이며, 0.1 mg/kg/day 내지 10 mg/kg/day가 보다 바람직하나, 이는 환자의 중증, 나이, 성별 등에 따라 변화될 수 있다. 또한, 본 발명의 항암제 보조용 조성물은 항암제의 사용량 대비 약 1 ~ 10 배 용량 사용하는 것이 바람직하나, 환자의 중증, 성별, 연령, 환자의 특이성에 따라 그 용량은 달라질 수 있다.

[0118] 본 발명은 또한 항암제의 내성 감소용 약제학적 제제를 제조하기 위해 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 상기에서 열거된 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하는 용도를 제공한다.

효 과

[0119] 상술한 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 P-glycoprotein(P-gp, P-당단백질)활성을 저해하여 세포 밖으로의 항암제의 배출을 억제함으로써 암세포 내로의 항암제의 축적을 증가시켜 암의 성장을 억제할 수 있다. 따라서, 발명의 화합물들은 암 질환의 예방 및 치료를 위한 항암제 보조용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0120] 이하 하기 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예 및 실험예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예 및 실험예로 한정되는 것은 아니다.

[0121] 하기에서 사용한 시약들은 특별히 언급하지 않은 한, Sigma-Aldrich사, Merck사, Acros사, Fluka사 등에서 구입

한 특급 및 1급 시약을 사용하였다. TLC plate는 Kieselgel 60 F_{254} (Art. 5715) Merck사 제품을 사용하였고 컬럼크로마토그래피용 실리카겔은 Merck사의 Silica gel 60 (0.040-0.063 mm ASTM)을 사용하였다.

[0122] ^{1}H-NMR과 ^{13}C-NMR spectrum은 Varian gemini spectrometer 200MHz, Bruker 250MHz spectrometer 또는 Varian NMR AS 400MHz를 사용하여 얻었고 chemical shift (δ)는 TMS (tetramethylsilane)을 내부 표준물질로 ppm으로 나타냈으며 coupling constant (*J*)는 Hz 단위로 표시하였다. Melting point는 Barnstead International MEL-TEMP 1202D를 사용하여 측정하였으며 온도 보정은 하지 않았다.

[0123] 수소 환원 장치는 *parr* hydrogenation apparatus를 사용하였으며, MASS spectrum은 electrospray ionization source가 장착된 LCQ advantage-trap mass spectrometer (Thermo Finnigan, San Jose, CA, USA)와 electron ionization 장치가 장착된 GC-2010 (Shimadzu)를 사용하여 얻었다.

[0124] **<실시예 1> 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온[3-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)-1-hydroxy-5-methoxy-9*H*-xanthen-9-one]의 합성(화합물1)**

[0125] **단계 1: 1,3-디히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온[1,3-Dihydroxy-5-methoxy -9*H*-xanthen-9-one 의 합성**

[0126] 건열 건조한 둥근 플라스크에 2,3-디메톡시벤조산(0.91 g, 5 mmol), 프로로그루시놀(phloroglucinol, 0.95 g, 7.5 mmol), $ZnCl_2$ (4.69 g, 30 mmol)와 $POCl_3$ (20 mL)를 넣고 80 ℃에서 4시간 동안 교반하고, 반응 종료 후 반응혼합물을 실온으로 식힌 다음 500 mL 의 얼음물에 아주 천천히 첨가하였다. 반응물을 얼음물에 붓는 과정 중에 과열되지 않게 얼음을 조금씩 넣어주었다. 생성된 침전물을 4℃에서 하룻밤 방치한 후 침전물을 모으고 침전물을 물과 에테르로 세척한 다음 감압 건조하여 적갈색의 표제의 고체 화합물(1.22 g, 94.8%)을 얻었다.

[0127] ^{1}H-NMR (250MHz, DMSO-d_6) δ 3.96 (s, 3H, C5-OCH_3), 6.21 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C2-H), 6.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, C4-H), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 7.9 Hz, 1H, C7-H), 7.49 (dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1H, C6-H), 7.64 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H, C8-H), 11.06 (br s, 1H, C3-OH), 12.8 (s, 1H, C1-OH).

[0128] **단계 2: 1-히드록시-5-메톡시-3-(옥시란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온[1-Hydroxy-5-methoxy-3-(oxiran-2-ylmethoxy)-9*H*-xanthen-9-one]의 합성**

[0129] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예 1의 단계 1에서 제조한 1,3-디히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온(1.13 g, 4.39 mmol), K_2CO_3 (1.52 g, 10.98 mmol)이 들어있는 무수 아세톤 (25 mL) 혼합물에 에피클로로히드린 (epichlorohydrin, 1.73 mL, 21.95 mmol)을 가한 다음 55-60℃에서 6시간 환류 교반시켰다. 반응혼합물의 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거한 후 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매:에틸아세테이트:n-헥산=1:1 (v/v))로 분리 정제하여 연노랑색의 고체로 표제의 화합물(443.2 mg, 32%) 을 얻었다.

[0130] m.p. 182 ℃; R_f 0.43 (전개용매 에틸아세테이트:헥산 = 1:1(v/v));

[0131] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.93 (dd, *J* = 4.3, 4.8 Hz, 1H, C3'-H_b), 2.76 (dd, *J* = 2.6, 4.8 Hz, 1H, C3'-H_a), 3.36-3.40 (m, 1H, C-2'H), 3.99 (dd, *J* = 6.0, 11.0 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.01 (s, 3H, C5-OCH_3), 4.31 (dd, *J* = 2.9, 11.0 Hz, 1H, C1'-H_b), 6.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C2-H), 6.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C4-H), 7.20-7.32 (m, 2H, C6,7-H), 7.80 (dd, *J* = 1.7, 7.7 Hz, 1H, C8-H), 12.81 (s, 1H, C1-OH);

[0132] ^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$) 44.6 (C3'), 49.7 (C2'), 56.4 (C5-OCH_3), 69.2 (C1'), 93.3 (C4), 100.0 (C2), 104.2 (C9a), 115.7 (C6), 116.7 (C8), 121.5 (C8a), 123.7 (C7), 146.3 (C10a), 148.3 (C5), 157.5 (C4a), 163.3 (C1), 165.4 (C3), 180.9(C9) ppm;

[0133] LC-ESI: m/e 315.3 $[M+1]^+$.

[0134] **단계 3: 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온의 합성(화합물 1)**

[0135] 실시예 1의 단계2에서 합성한 1-히드록시-5-메톡시-3-(옥시란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온 (30 mg, 0.10 mmol)에 수성 에틸아세테이트 1M-HCl (3 mL)를 넣고, 상온에서 30분 동안 교반한 후 반응 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사에 에테르를 넣고, 소니케이션(sonication) 한 후 용매를 제거하고, 연갈색 고체로 표제의 화합물(31 mg, 92%)을 얻었다.

[0136] m.p. 184 ℃;

[0137] ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3.60-3.73 (m, 2H, C3'-H), 3.95 (s, 3H, C5-OCH_3), 4.09 (m, 2H, C1'-H), 4.13-4.19 (m, 1H, C-2'H), 6.30 (s, 1H, C2-H), 6.52 (s, 1H, C4-H), 7.16,-7.27 (m, 2H, C6,7-H), 7.72 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H, C8-H);

[0138] ^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$) 45.5 (C3'), 56.3 (C5-OCH_3), 69.1 (C1'), 69.1 (C2'), 93.2 (C4), 97.9 (C2), 104.0 (C9a), 115.8 (C6), 116.6 (C8), 121.3 (C8a), 123.7 (C7), 146.2 (C10a), 148.1 (C5), 157.5 (C4a), 163.3 (C1), 165.4 (C3), 180.8 (C9) ppm;

[0139] LC-ESI: m/e 351.1 $[M+1]^+$.

[0140] **<실시예 2> 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온[3-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)-1-hydroxy-9*H*-xanthen-9-one]의 합성(화합물 2)**

[0141] **단계 1: 1,3-디히드록시-9*H*-잔텐-9-온[1,3-Dihydroxy-9*H*-xanthen-9-one 의 합성**

[0142] 건열 건조한 둥근 플라스크에 살리실산(1.25 g, 9.1 mmol), 프로로그루시놀(phloroglucinol, 1.26 g, 10 mmol), $ZnCl_2$ (3.1 g, 22.8 mmol)와 $POCl_3$ (8 mL)를 넣고, 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하고 반응 종료 후 반응 혼합물을 실온으로 식힌 다음 얼음물에 아주 천천히 첨가하였다. 반응물을 얼음물에 붓는 과정 중에 과열되지 않게 얼음을 조금씩 넣어주었다. 생성된 침전물을 4℃에서 하룻밤 방치한 후 침전물을 모으고 침전물을 물과 에테르로 세척한 다음 감압 건조하여 적갈색의 고체화합물(1.94 g, 93%)을 얻었다.

[0143] ^{1}H-NMR (250MHz, DMSO-d_6) δ 6.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C2-H), 6.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C4-H), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 8.1 Hz 1H, C7-H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C5-H), 7.84 (dd, *J* = 7.7, 7.9 Hz, 1H, C6-H), 8.12 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H, C8-H), 11.08 (s, 1H, C3-OH), 12.8 (s, 1H, C1-OH).

[0144] **단계 2: 1-히드록시-3-(옥시란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온[1-Hydroxy-3- (oxiran-2-ylmethoxy)-9*H*-xanthen-9-one 의 합성**

[0145] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예 2의 단계1에서 제조한 1,3-디히드록시-9*H*-잔텐-9-온(1 g, 4.39 mmol)과 K_2CO_3 (1.52 g, 10.98 mmol)을 넣고 무수 아세톤 (25 ml)를 가한다. 이 반응 혼합물에 에피클로로히드린(1.73 mL, 21.95 mmol)을 적가하고, 반응물을 55-60 ℃에서 6시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종료 후 용매를 감압하에서 제거하고, 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (전개용매, 에틸아세테이트:*n*-헥산=1:1(v/v))로 분리정제하여 연갈색의 표제의 고체 화합물 (0.28 g, 22%)을 얻었다.

[0146] m.p. 197 ℃; R_f 0.42 (전개용매 ethylacetate :hexane=1:1(v/v));

[0147] ^{1}H-NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 2.77 (dd, *J* = 2.6, 4.6 Hz, 1H, C3'-H_a), 2.93 (dd, *J* = 4.3, 4.6 Hz, 1H, C3'-H_b), 3.36-3.39 (m, 1H, C-2'H), 3.99 (dd, *J* = 5.9, 11.1 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.33 (dd, *J* = 2.8, 11.1 Hz, 1H, C1'-H_b), 6.34 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C2-H), 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C4-H), 7.3-7.42 (m, 2H, C5, 7-H), 7.70 (ddd, *J* = 1.4, 7.8, 7.8 Hz, 1H, C6-H), 8.22 (dd, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 1H, C8-H), 12.85 (s, 1H, C1-OH);

[0148] ^{13}C-NMR (62.5MHz, $CDCl_3$) 44.6 (C3'), 49.7 (C2'), 69.2 (C1'), 93.4 (C4), 97.4 (C2), 104.2 (C9a), 117.6 (C5), 120.6 (C8a), 124.1 (C7), 125.9 (C8), 135.1 (C6), 156.0 (C10a), 157.6 (C4a), 163.3 (C1), 165.4 (C3), 180.9 (C9) ppm; LC-ESI: m/e 285.2 $[M+1]^+$.

[0149] **단계 3: 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온의 합성**

[0150] 실시예 2의 단계 2에서 제조한 1-히드록시-3-(옥시란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온(30 mg, 0.11 mmol)에 수성 에틸 아세테이트 1M-HCl (3 mL)를 가하고 상온에서 30분 동안 교반한 후 반응 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사에 에테르를 넣고, 소니케이션(sonication)한 후 용매를 제거하고, 갈색 고체로 표제의 화합물(32 mg, 94.1 %)을 얻었다.

[0151] m.p. 144 ℃;

[0152] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70-3.83 (m, 2H, C3'-H), 4.16 (m, 2H, C1'-H), 4.24-4.26 (m, 1H, C-2'H), 6.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C2-H), 6.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C4-H), 7.34-7.43 (m, 2H, C5,7-H), 7.71 (dd, *J* = 7.9, 8.2 Hz, 1H, C6-H), 8.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C8-H), 12.85 (s, 1H, C1-OH);

[0153] ^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$) 46.0 (C3'), 69.1 (C1'), 69.6 (C2'), 93.4 (C4), 97.6 (C2), 104.4 (C9a), 117.7 (C5), 120.7 (C8a), 124.2 (C7), 126.0 (C8), 135.2 (C6), 156.1 (C10a), 157.8 (C4a), 163.3 (C1), 165.2 (C3), 180.9 (C9) ppm;

[0154] LC-ESI : m/e 321.2 $[M+1]^+$.

[0155] **<실시예 3> 1-히드록시-5-메톡시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온[1-Hydroxy-5-methoxy-3-(thiiran-2-ylmethoxy)-9*H*-xanthen-9-one]의 합성(화합물3)**

[0156] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예1의 단계1에서 제조한 1,3-디히드록시-5-메톡시-9H-잔텐-9-온(1,3-dihydroxy-5-methoxy-9H-xanthen-9-one,513 mg, 1.99 mmol), K_2CO_3 (548 mg, 3.96 mmol)이 들어있는 무수 아세톤 (15 mL) 혼합물에 에피티오클로로히드린(epithiochlorohydrin, 1.08 g, 9.93 mmol)을 가한 후, 55-60 ℃에서 6시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물의 고체를 여과하고, 용매를 감압 하에서 제거한 후 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매 에틸아세테이트:n-헥산=1:1(v/v))로 분리, 정제하여 노란색의 고체로 표제의 화합물 (104 mg, 15.9%)을 얻었다.

[0157] m.p. 187 ℃; R_f 0.69 (에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v));

[0158] ^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37 (dd, *J* = 0.8, 5.2 Hz, 1H, C3'-H_a), 2.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, C3'-H_b), 3.30-3.34 (m, 1H, C-2'H), 4.01 (dd, *J* = 6.9, 10.4 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.04 (s, 3H, C5-OCH_3), 4.28 (dd, *J* = 5.6, 10.4 Hz, 1H, C1'-H_b), 6.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C2-H), 6.55 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C4-H), 7.24-7.32 (m, 2H, C6,7-H), 7.82 (dd, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H, C8-H), 12.83 (s, 1H, C1-OH);

[0159] ^{13}C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$) 24.0 (C3'), 30.9 (C2'), 56.6 (C5-OCH_3), 73.1 (C1'), 93.2 (C4), 98.1 (C2), 104.3 (C9a), 115.8 (C6), 116.8 (C8), 121.6 (C8a), 123.8 (C7), 146.3 (C10a), 148.3 (C5), 157.6 (C4a), 163.3 (C1), 165.3 (C3), 180.8 (C9) ppm;

[0160] LC-ESI: m/e 331.1 $[M+1]^+$.

[0161] **<실시예 4> 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온[1,3-Bis(thiiran-2-ylmethoxy)-9*H*-xanthen-9-one]의 합성(화합물4)**

[0162] 실시예2 단계1에서 합성한 1,3-디히드록시-9H-잔텐-9-온(1,3-dihydroxy-9H-xanthen-9-one, 0.18 g, 0.79 mmol)과 Cs_2CO_3 (1.55 g, 4.76 mmol)이 들어있는 무수 아세톤 (10 mL) 혼합액에 에피티오클로로히드린(epithiochlorohydrin, 0.86 g, 7.94 mmol)을 적가한 후 55-60 ℃에서 6시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종료 후 고체 물질을 여과하여 제거하고, 여액의 용매를 감압하에서 증류하고, 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (전개용매, 에틸아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v))로 분리 정제하여 갈색의 젤 상으로 표제의 화합물(46 mg, 15.6%)을 얻었다.

[0163] R_f 0.68 (에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v)); ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.30 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 1H, C3'-H_a), 2.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, C3''-H_a), 2.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, C3'-H_b), 2.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, C3''-H_b), 3.19-3.26 (m, 1H, C-2'H), 3.38-3.45 (m, 1H, C2''-H), 3.88 (dd, *J* = 7.4, 10.2 Hz, 1H, C1''-H_a), 3.98 (dd, *J* = 7.0, 10.0 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.19 (dd, *J* = 5.8, 10.0 Hz, 1H, C1'-H_b), 4.39 (dd, *J* = 4.6, 10.2 Hz, 1H, C1''-H_b), 6.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C2-H), 6.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C4-H), 7.25-7.31 (m, 2H, C5,7-H), 7.57 (ddd, *J* = 1.7, 7.2, 8.4 Hz, 1H, C6-H), 8.22 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H, C8-H);

[0164] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 23.9 (C3'), 24.7 (C3''), 30.9 (C2'), 31.2 (C2''), 73.1 (C1'), 73.9(73.8) (C1''), 94.4 (C4), 97.4 (C2), 108.1 (C9a), 117.2 (C5), 123.2 (C8a), 124.2 (C7), 126.9 (C8), 134.1 (C6), 155.2 (C10a), 159.9 (C4a), 163.3 (C1), 163.6 (C3), 175.5 (C9) ppm; LC-ESI: m/e 373.0 $[M+1]^+$, 395.0 $[M+Na]^+$.

[0165] **<실시예 5> 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온[1,3 -Bis(thiiran-2-ylmethoxy)-5-methoxy-9*H*-xanthen-9-one]의 합성(화합물 5)**

[0166] 실시예1 단계1에서 제조한 1,3-디히드록시-5-메톡시-9H-잔텐-9-온(1,3-dihydroxy-5-methoxy-9H-xanthen-9-one,256 mg, 0.99 mmol)과 Cs_2CO_3 (1.94 g, 5.96 mmol)이 들어있는 무수 아세톤(10mL) 혼합액에 에피티오클로로히드린(epithiochlorohydrin, 1.08 g, 9.91 mmol)을 적가한 후 55-60 ℃에서 6시간 환류 교반하였다. 반응 종료 후 고체 물질을 여과하여 제거하고, 여액의 용매를 감압하에서 증류하고, 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매 에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v))로 정제하여 연갈색의 고체로 표제의 화합물 (31 mg, 7.5%)을 얻었다.

[0167] m.p. 240 ℃>;

[0168] R_f 0.65 (에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v));

[0169] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.28 (dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, C3''-H_a), 2.57 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, C3'-H_b), 2.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, C3''-H_b), 3.20-3.25 (m, 1H, C-2'H, C3'-H_a), 3.37-3.43 (m, 1H, C2''-H), 3.87 (dd, *J* = 7.4, 10.2 Hz, 1H, C1''-H_a), 3.94 (s, 3H, C5-OCH_3), 3.97 (dd, *J* = 3.6, 10.2, Hz, 1H, C1'-H_a), 4.17 (dd, *J* = 6.0, 10.2 Hz, 1H, C1'-H_b), 4.38 (dd, *J* = 4.6, 10.2 Hz, 1H, C1''-H_b), 6.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C2-H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C4-H), 7.10 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H, C6-H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H, C7-H), 7.79 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H, C8-H);

[0170] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 23.9 (C3'), 24.7 (C3''), 30.9 (C2'), 31.1 (C2''), 56.6 (C5-OCH_3), 73.2 (C1'), 73.9 (C1''), 94.4 (C4), 97.7 (C2), 108.0 (C9a), 114.8 (C6), 117.9 (C8), 123.6 (C7), 124.2 (C8a), 145.5 (C10a), 148.2 (C5), 159.7 (C4a), 163.3 (C1), 163.6 (C3), 175.4 (C9) ppm;

[0171] LC ESI: m/e 403.0 $[M+1]^+$, 425.1 $[M+Na]^+$.

[0172] **<실시예 6> 3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온 [3-(2,3-Dihydroxypropoxy)-1-hydroxy-9*H*-**

xanthen-9-one]의 합성 (화합물 6)

[0173] 둥근 플라스크에 실시예 2의 단계2에서 합성한 1-히드록시-3-(옥시란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온 (30 mg, 0.11 mmol)과 50% 트리플루오로아세트산(TFA) (5 mL)를 넣고 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 용매를 제거하고, 감압 건조하여 연노란색의 고체로 표제의 화합물(20 mg, 62.7%)을 얻었다.

[0174] m.p. 170 ℃;

[0175] R_f 0.12 (에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v));

[0176] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.39 (dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, 2H, C3'-H), 3.75-3.37 (m, 1H, C-2'H), 3.97 (dd, *J* = 6.4, 10.4 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.11 (dd, *J* = 3.6, 10.4 Hz, 1H, C1'-H_b), 4.70 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, C3'-OH), 5.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, C2'-OH), 6.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C2-H), 6.59 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C4-H), 7.44 (dd, *J* = 7.0, 7.6 Hz, 1H, C7-H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C5-H), 7.82 (ddd, *J* = 1.6, 7.0, 8.4 Hz, 1H, C6-H), 8.07 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H, C8-H), 12.73 (s, 1H, C1-OH);

[0177] ^{13}C-NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 63.2 (C3'), 70.5 (C1'), 71.4 (C2'), 94.0 (C4), 98.3 (C2), 103.8 (C9a), 118.5 (C5), 120.6 (C8a), 125.3 (C7), 126.0 (C8), 136.6 (C6), 156.2 (C10a), 158.0 (C4a), 163.3 (C1), 166.9 (C3), 180.8 (C9) ppm;

[0178] LC-ESI: m/e 303.2 $[M+1]^+$.

[0179] **<실시예 7> 3-(2,3-디히드록시프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온[3-(2,3-Dihydroxypropoxy)-1-hydroxy-5-methoxy-9*H*-xanthen-9-one]의 합성 (화합물 7)**

[0180] 실시예 1의 단계2에서 합성한 1-히드록시-5-메톡시-3-(옥시란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온 (20 mg, 0.06 mmol)에 50% TFA (5 mL)을 가하고, 이 반응 혼합물을 50 ℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 감압 건조하여 흰색의 고체로 표제의 화합물(10 mg, 47.3%)을 얻었다.

[0181] m.p. 189 ℃; R_f 0.14 (에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v));

[0182] ^{1}H-NMR (400 MHz, acetone-D_6) δ 3.41 (dd, *J*=5.6, 5.6Hz, 2H, C3'-H), 3.76-3.80 (m, 1H, C-2'H), 3.95 (s, 3H, C5-OCH_3), 4.00 (dd, *J* = 5.2, 10.1 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.14 (dd, *J* = 3.6, 10.1 Hz, 1H, C1'-H_b), 4.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, C3'-OH), 5.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, C2'-OH), 6.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C2-H), 6.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C4-H), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 8.0 Hz, 1H, C7-H), 7.50 (dd, *J* = 1.5 , 8.0 Hz, 1H, C6-H), 7.65 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H, C8-H), 12.74 (s, 1H, C1-OH);

[0183] ^{13}C-NMR (100 MHz, acetone-d_6) 63.2 (C3'), 56.1 (C5-OCH_3), 70.4 (C1'), 70.6 (C2'), 93.2 (C4), 98.0 (C2), 103.7 (C9a), 116.1 (C6), 116.6 (C8), 124.2 (C7), 124.2 (C8a), 146.7 (10a), 148.8 (C5), 157.9 (C4a), 163.5 (C1), 165.8 (C3), 180.9 (C9) ppm;

[0184] LC-ESI: m/e 333.2 $[M+1]^+$.

[0185] **<실시예 8> 1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-티오잔텐-9-온의 합성(화합물 8)**

[0186] **단계 1: 1,3-Dihydroxy-9*H*-thioxanthen-9-one**

[0187] Phosphorous pentoxide(3.71 g, 26.15 mmol)과 메탄 술폰산(methane sulfonic acid, 27.05 mL, 0.42 mmol) 혼합물이 투명한 용액이 될 때까지 90℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 용액에 티오살리실산(thiosalicylic acid, 1.04 g, 6.76 mmol)과 프로로글루시놀 (phloroglucinol, 1.02 g, 8.11 mmol)을 사용하여 70℃에서 10분간 교반하고 반응 종료 후 반응 혼합물을 얼음물 1 L에 붓고, 생성된 침전물을 4 ℃에서 하룻밤 방치한 후 침전물을 모으고 침전물을 물로 세척한 다음 감압 건조하여 주황색의 고체 화합물을 얻었다. 이 화합

물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매, 에틸 아세테이트: n-헥산 = 1:1(v/v))로 분리 정제하여 노란색의 고체 화합물(1.14 g, 51.1%)을 얻었다.

[0188] ^{1}H-NMR(200MHz, acetone-d_6) δ 6.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C4-H), 6.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C2-H), 7.55 (ddd, *J* = 1.8, 6.8, 8.2 Hz, 1H, C7-H), 7.64-7.79 (m, 2H, C5-H, C6-H), 8.50 (dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz, 1H, C8-H), 14.42 (s, 1H, C1-OH).

[0189] **단계 2: 1-Hydroxy-3-(thiiran-2-ylmethoxy)-9*H*-thioxanthen-9-one]의 합성(화합물8)**

[0190] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예 8의 단계1에서 제조한 1,3-디히드록시-9H-티오잔텐-9-온(1,3-dihydroxy-9H-thioxanthen-9-one, 100 mg, 0.41 mmol)과 K_2CO_3 (113 mg, 0.82 mmol)이 들어있는 무수 아세톤 (15 mL) 혼합물에 에피티오클로로히드린(0.22 g, 2.05 mmol)을 적가하고 1일 동안 55-60 ℃에서 환류 교반하였다.

[0191] 반응 혼합물의 고체를 여과하고, 용매는 감압하에서 제거하였다. 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매 에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v))로 분리 정제하여 연두색 고체로 표제의 화합물(43 mg, 33.2%)을 얻었다.

[0192] m.p. 149 ℃; R_f 0.89 (에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v));

[0193] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.27 (dd, *J* = 1.4, 5.7 Hz, 1H, C3'-H_a), 2.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, C3'-H_b), 3.16-3.21 (m, 1H, C-2'H), 3.92 (dd, *J* = 7.2, 10.0 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.13 (dd, *J* = 5.6, 10.0 Hz, 1H, C1'-H_b), 6.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C4-H), 6.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C2-H), 7.36 (ddd, J = 1.4, 6.8, 7.8 Hz, 1H, C7-H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H, C5-H), 7.49 (ddd, *J* = 1.6, 8.0, 8.2 Hz, 1H, C6-H), 8.43 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H, C8-H);

[0194] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 24.0 (C3'), 31.0 (C2'), 72.9 (C1'), 100.2 (C4), 102.2 (C2), 109.8 (C9a), 125.6 (C5), 126.5 (C7), 128.4 (C8a), 129.4 (C8), 132.8 (C6), 137.3 (C10a), 140.6 (C4a), 163.4 (C1), 167.5 (C3), 184.3 (C9) ppm;

[0195] LC-ESI: m/e 317.1 $[M+1]^+$.

[0196] **<실시예 9> 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-메톡시-9*H*-잔텐-9-온[3-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)-1-methoxy-9*H*-xanthen-9-one]의 합성(화합물 9)**

[0197] **단계 1: 3-벤질옥시-1-히드록시-9*H*-잔텐-9-온 [3-Benzyloxy-1-hydroxy-9*H*- xanthen-9-one]의 합성**

[0198] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예2의 단계1에서 합성한 화합물 (1.77 g, 7.75 mmol)과 K_2CO_3 (2.76 g, 0.02 mol)를 넣고 무수 아세톤 (200 mL)를 넣는다. 이 반응 혼합물에 벤질브롬(1.38 mL, 11.63 mmol)를 넣고 60 ℃에서 1일 동안 환류 교반시켰다. 반응 종료 후 실온으로 식힌 다음 물 200 mL를 넣고 3M-HCl로 산성화시킨 후 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 모아 물, 브라인(brine)으로 연속 세척한 후 무수 Na_2SO_4로 수분을 제거하였다. 용매를 감압하에서 제거한 후 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (전개용매 CH_2Cl_2)로 분리 정제하여 연노란색의 표제의 고체 화합물(1.05 g, 42.6%)을 얻었다.

[0199] ^{1}H-NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 5.14 (s, 2H, CH_2 of benzyl group), 6.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C2-H), 6.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, C4-H), 7.24-7.44 (m, 7H, C5-H, C7-H, proton of benzyl group), 7.70 (ddd, *J* = 1.6, 7.2, 8.3 Hz, 1H, C6-H), 8.23 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H, C8-H), 12.85 (s, 1H, C1-OH).

[0200] **단계 2: 3-벤질옥시-1-메톡시-9*H*-잔텐-9-온[3-Benzyloxy-1-methoxy-9*H*- xanthen-9-one]**

[0201] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예9의 단계1의 화합물 (0.40 g, 1.26 mmol)과 메틸요오드(methyl iodide, 535.68 mg, 3.77 mmol), DMF (10 mL)를 넣고 교반하면서 Cs_2CO_3 (0.82 g, 2.52 mmol)을 가하였다. 반응혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하고, 반응이 끝난 후 반응물을 삼각플라스크에 옮겨 담고 반응 용기는 메틸렌클로라이드로 씻어서 합친 후 얼음물 상에서 2M-HCl로 산성화시켰다. 상온으로 온도를 높힌 다음 CH_2Cl_2 (20 mL)와 물을 (10 mL) 넣고 메틸렌클로라이드로 반복 추출하였다. 유기층을 모아 물과 브라인(brine)으로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 수분을 제거한 후 용매를 감압하에서 제거하고 생성된 sludge 상의 물질에 에탄올을 넣고 trituration 하여 생성된 고체 물질을 여과하여 흰색의 고체 화합물(0.41 g, 97.3%)을 얻었다.

[0202] ^{1}H-NMR (250MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (s, 3H, C1-OCH_3), 5.15 (s, 2H, CH_2 of benzyl group), 6.42 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C2-H), 6.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C4-H), 7.24-7.47 (m, 7H, C5-H, C7-H, proton of benzyl group), 7.61 (ddd, *J* = 1.4, 6.9, 7.0 Hz, 1H, C6-H), 8.27 (dd, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 1H, C8-H).

[0203] **단계 3: 3-히드록시-1-메톡시-9*H*-잔텐-9-온[3-Hydroxy-1-methoxy-9*H*- xanthen-9-one]의 합성**

[0204] 실시예 9의 단계 2의 화합물 (120 mg)과 Pd/C (60 mg), 무수 에탄올 (30 mL)을 넣고 50psi의 압력으로 수소기체를 넣고 12시간동안 수소 환원반응 시켰다. 반응혼합물을 셀라이트(celite)로 여과하고 20 mL의 DMF로 씻어내었다. 여액을 모아 감압 하에서 용매를 제거한 후, 정제하지 않고 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0205] **단계 4: 1-메톡시-3-(옥시란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온[1-Methoxy- 3-(oxiran-2-ylmethoxy)-9*H*-xanthen-9-one]의 합성**

[0206] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예9의 단계3의 화합물 (87 mg, 0.36 mmol)과 K_2CO_3 (99.8 mg, 0.72 mmol)을 넣고 DMF(dimethylformamide, 20 mL)를 가하였다.

[0207] 이 반응 혼합물에 에피클로로히드린(epichlorohydrin, 0.11 mL, 1.44 mmol)을 적가하고 70 ℃에서 15시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (20 mL)를 가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다(2회). 유기층을 모아 포화 NaCl로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 수분을 제거하였다. 용매를 감압하여 증류하고 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매 에틸 아세테이트 :헥산 = 3:1(v/v))로 정제하여 주황색의 고체 화합물(28 mg, 26%)을 얻었다.

[0208] m.p. 122 ℃;

[0209] R_f 0.09 (전개용매 에틸 아세테이트:헥산 = 1:1(v/v));

[0210] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.81 (dd, *J* = 2.6, 4.8 Hz, 1H, C3'-H_a), 2.97 (dd, *J* = 4.6, 4.8 Hz, 1H, C3'-H_b), 3.39-3.42 (m, 1H, C-2'H), 3.98 (s, 3H, C1-OCH_3), 4.02 (dd, *J* = 5.6, 11.4 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.38 (dd, *J* = 3.0, 11.4 Hz, 1H, C1'-H_b), 6.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C2-H), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C4-H), 7.31-7.37 (m, 2H, C5,7-H), 7.63 (ddd, *J* = 1.6, 7.2, 8.4 Hz, 1H, C6-H), 8.28 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H, C8-H);

[0211] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 44.8 (C3'), 50.0 (C2'), 56.6 (1-OCH_3), 69.4 (C1'), 93.7 (C4), 95.7 (C2), 107.8 (C9a), 117.1 (C5), 123.3 (C8a), 124.1 (C7), 127.0 (C8), 134.0 (C6), 155.1 (C10a), 159.9 (C4a), 162.3 (C1), 163.8 (C3), 175.7 (C9) ppm;

[0212] LC-ESI: m/e 299.1 $[M+1]^+$.

[0213] **단계 5: 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-메톡시-9*H* -잔텐-9-온**

[0214] 실시예9의 단계 4에서 제조한 1-메톡시-3-(옥시란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온(25 mg, 0.08 mmol)에 수성 에틸아세테이트 1M-HCl (3 mL)를 넣고, 상온에서 30분 동안 교반한 후 반응 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사에 에

테르를 넣고, 소니케이션(sonication)한 후 용매를 제거하고, 적갈색 고체로 표제의 화합물을 얻었다. (20 mg, 71.3%): m.p. 107 ℃;

[0215] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.76-3.85 (m, 2H, C3'-H), 3.99 (s, 3H, C1-OCH_3), 4.20-4.22 (m, 2H, C1'-H), 4.26-4.34 (m, 1H, C-2'H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C2-H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C4-H), 7.30-7.35 (m, 2H, C5,7-H), 7.63 (ddd, *J* = 1.6, 7.2, 8.3 Hz, 1H, C6-H), 8.29 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H, C8-H);

[0216] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 46.1 (C3'), 56.6 (1-OCH_3), 69.1 (C1'), 69.8 (C2'), 93.7 (C4), 95.5 (C2), 108.0 (C9a), 117.2 (C5), 123.3 (C8a), 124.1 (C7), 127.0 (C8), 134.0 (C6), 155.2 (C10a), 159.9 (C4a), 162.4 (C1), 163.6 (C3), 175.6 (C9) ppm;

[0217] LC-ESI: m/e 335.2 $[M+1]^+$.

[0218] **<실시예 10> 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-티오잔텐-9-온[3-(3-Chloro-2-hydroxypropoxy)-1-hydroxy-9*H*-thioxanthen-9-one]의 합성(화합물 10)**

[0219] **단계 1: 1-히드록시-3-(옥시란-2-일메톡시)-9*H*-티오잔텐-9-온[1-Hydroxy- 3-(oxiran-2-ylmethoxy)-9*H*-thioxanthen-9-one]의 합성**

[0220] 건열 건조한 둥근 플라스크에 1,3-디히드록시-9H-티오잔텐-9-온(1,3-dihydroxy-9H-thioxanthen-9-one, 137 mg, 0.61 mmol)과 K_2CO_3 (169 mg, 1.22 mmol)이 들어있는 무수 아세톤 (15 mL) 혼합물에 에피클로로히드린(0.24 mL, 3.05 mmol)을 적가하고 55-60 ℃에서 1일 동안 환류 교반하였다. 반응 혼합물의 고체를 여과하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매 CH_2Cl_2)로 정제하여 노란색 고체로 표제의 화합물(34 mg, 18.6%) 을 얻었다.

[0221] m.p. 161 ℃;

[0222] R_f 0.71 (전개용매 CH_2Cl_2);

[0223] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.71 (dd, *J* = 2.6, 4.6 Hz, 1H, C3'-H_a), 2.87 (dd, *J* = 3.6, 4.6 Hz, 1H, C3'-H_b), 3.30-3.32 (m, 1H, C-2'H), 3.93 (dd, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.26 (dd, *J* = 2.8, 11.2 Hz, 1H, C1'-H_b), 6.38 (d, *J*= 2.6 Hz, 1H, C4-H), 6.53 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C2-H), 7.37-7.43 (m, 2H, C5,7-H), 7.53 (ddd, *J* = 1.4, 7.6, 11.3 Hz, 1H, C6-H), 8.47 (dd, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H, C8-H);

[0224] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 43.6 (C3'), 48.7 (C2'), 68.0 (C1'), 99.0 (C4), 101.2 (C2), 108.6 (C9a), 124.4 (C5), 127.2 (C8a), 128.2 (C7), 131.6 (C6), 131.6 (C8), 136.1 (C10a), 139.4 (C4a), 162.4 (C1), 166.4 (C3), 183.2 (C9) ppm;

[0225] LC-ESI: m/e 301.1 $[M+1]^+$.

[0226] **단계 2: 3-(3-클로로-2-히드록시프로폭시)-1-히드록시-9*H*-티오잔텐-9-온의 합성**

[0227] 실시예 10의 단계 1에서 제조한 화합물(13 mg, 0.04 mmol)에 수성 에틸 아세테이트 1M-HCl (3 mL)를 넣고, 상온에서 30분 동안 교반한 후 반응 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사에 에테르를 넣고, 소니케이션(sonication) 한 후 용매를 제거하고, 노란색 고체로 표제의 화합물(14 mg, 96.0%)을 얻었다.

[0228] m.p. 151 ℃;

[0229] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68-3.75 (m, 2H, C3'-H), 4.11 (m, 2H, C1'-H), 4.18-4.22 (m,1 H, C-2'H), 6.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C4-H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C2-H), 7.39-7.45 (m, 2H, C5, 7-H), 7.54 (ddd,

J = 1.2, 7.5, 7.5 Hz, 1H, C6-H), 8.49 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H, C8-H);

[0230] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 46.0 (C3'), 69.0 (C1'), 69.7 (C2'), 100.3 (C4), 102.2 (C2), 110.0 (C9a), 125.6 (C5), 126.6 (C7), 128.4 (C8a), 129.5 (C8), 132.9 (C6), 137.3 (C10a), 140.8 (C4a), 163.3 (C1), 167.6 (C3), 184.4 (C9) ppm;

[0231] LC-ESI: m/e 337.3 $[M+1]^+$.

[0232] **<실시예 11> 3-(3-클로로-2-머캅토프로폭시)-1-히드록시-9*H*-티오잔텐-9-온 [3-(3-Chloro-2-mercaptopropoxy)-1-hydroxy-9*H*-thioxanthen-9-one]의 합성 (화합물 11)**

[0233] 실시예 8에서 제조한 1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-티오잔텐-9-온(10 mg, 0.03 mmol)에 수성 에틸 아세테이트 1M-HCl (3 mL)를 넣고, 상온에서 3 시간 동안 교반한 후 반응 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사에 에테르를 넣고, 소니케이션한 후 용매를 제거하고, 노란색 고체로 표제의 화합물(8 mg, 71.8%)을 얻었다.

[0234] m.p. 134 ℃;

[0235] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.12 (d, J=10.0Hz, 1H, C2'-SH), 3.37-3.42 (m, 1H, C-2'H), 3.84 (dd, J = 6.8, 11.3 Hz, 1H, C3'-H_a), 3.97 (dd, J = 4.2, 11.3Hz, 1H, C3'-H_b), 4.20 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.35 (dd, J = 4.4, 9.6 Hz, 1H, C1'-H_b), 6.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H, C4-H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H, C2-H), 7.26-7.51 (m, 2H, C5,7-H), 7.61 (ddd, J = 1.2, 7.4, 7.5 Hz, 1H, C6-H), 8.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H, C8-H);

[0236] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 40.0 (C2'), 46.9 (C3'), 69.0 (C1'), 100.3 (C4), 102.3 (C2), 110.0 (C9a), 125.6 (C5), 126.6 (C7), 128.4 (C8a), 129.4 (C8), 132.9 (C6), 137.3 (C10a), 140.7 (C4a), 163.2 (C1), 167.6 (C3), 184.4 (C9) ppm;

[0237] LC-ESI: m/e 353.1 $[M+1]^+$.

[0238] **<실시예 12> 8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온[8,10-Bis (thiiran-2-ylmethoxy)-7*H*-benzo[*c*]xanthen-7-one]의 합성(화합물 12)**

[0239] **단계 1: 8,10-디히드록시-7H-벤조[c]잔텐-7-온[8,10-dihydroxy-7H-benzo [c]xanthen-7-one]의 합성**

[0240] 포스포러스펜토시드(Phosphorous pentoxide, 2.84 g, 0.02 mol)과 메탄술폰산(40 mL)의 혼합물을 투명한 용액이 될 때까지 90 ℃에서 약 1시간 동안 교반한 후 반응 용액에 1-히드록시-2-나프토산(1-hydroxy-2-naphthoic acid , 3.76 g, 0.02 mol)과 프로로글루시놀(phloroglucinol, 3.02 g, 0.02 mmol)을 넣고 70℃에서 30분간 교반하고 반응 종료 후 반응혼합물을 1 L 의 ice-water에 부었다. 생성된 고체 물질을 방치한 후 (1 d), 고체 물질을 여과하여 모으고, 물로 세척한 다음 감압 건조하여 붉은색 화합물을 얻었다. 이 화합물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (전개용매, 에틸아세테이트:*n*-헥산 = 1:3(v/v))로 분리 정제하여 노란색의 고체화합물 (535 mg, 9.61%)을 얻었다.

[0241] R_f: 0.43 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:3(v/v));

[0242] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.16 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).

[0243] **단계 2: 8,10-비스(티이란-2-일메톡시)-7*H*-벤조[*c*]잔텐-7-온의 합성**

[0244] 실시예 12의 단계 1에서 합성한 화합물 (200 mg, 0.72 mmol)과 K_2CO_3 (198.67 mg, 1.44 mmol)과 DMF (20 mL), 에피티오클로로히드린 (0.39 g, 3.59 mmol)을 사용하여 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매 에틸

아세테이트:*n*-헥산 = 2:1(v/v))로 분리 정제하여 흰색의 고체로 표제의 화합물(40 mg, 13.2%)을 얻었다.

[0245] m.p. 202 ℃;

[0246] R_f 0.59 (에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:1(v/v));

[0247] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.39 (dd, *J* = 1.4, 5.0 Hz, 1H, C3'-H_a), 2.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, C3''-H_a), 2.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, C3'-H_b), 2.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, C3''-H_b), 3.30-3.35 (m, 1H, C-2'H), 3.47-3.53 (m, 1H, C2''-H), 3.97 (dd, *J* = 7.6, 10.1 Hz, 1H, C1''-H_a), 4.09 (dd, *J* = 6.6, 10.3 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.31 (dd, *J* = 5.6, 10.3 Hz, 1H, C1'-H_b), 4.47 (dd, *J* = 4.6, 10.1 Hz, 1H, C1''-H_b), 6.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C2-H), 6.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, C4-H), 7.66-7.69 (m, 2H, C6,7-H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, C9-H), 7.92 (d, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H, C8-H), 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, C10-H), 8.57 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H);

[0248] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 23.9 (C3'), 24.7 (C3''), 30.9 (C2'), 31.1 (C2''), 73.2 (C1'), 74.0 (C1''), 94.5 (C4), 97.8 (C2), 108.7 (11a), 118.9 (C10a), 121.9 (C10), 122.7 (C5), 123.8 (C5a), 124.1 (C9), 126.9 (C6), 128.2 (C8), 129.3 (C7), 136.3 (C8a), 152.3 (12a), 159.5 (C4a), 160.8 (C1), 163.2 (C3), 175.4 (C11) ppm;

[0249] LC-ESI: m/e 423.0 $[M+1]^+$ 445.1 $[M+Na]^+$.

[0250] **<실시예 13> 3-(3-클로로-2-머캅토프로폭시)-1-히드록시-5-메톡시-9*H*-잔텐-9-온 [3-(3-Chloro-2-mercaptopropoxy)-1-hydroxy-5-methoxy-9*H*-xanthen- 9-one] 의 합성(화합물 13)**

[0251] 실시예 3에서 제조한 1-히드록시-5-메톡시-3-(티이란-2-일메톡시)-9*H*-잔텐-9-온(30 mg, 0.09 mmol)에 수성 에틸 아세테이트 1M-HCl (3 mL)를 넣고 상온에서 3시간 동안 교반한 후 반응 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔사에 에테르를 넣고, 소니케이션(sonication)한 후 용매를 제거하고, 연갈색 고체로 화합물(30 mg, 90.1%)을 얻었다.

[0252] m.p. 125 ℃;

[0253] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.12 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, C2'-SH), 3.38-3.44 (m, 1H, C-2'H), 3.84 (dd, *J* = 6.8, 11.2 Hz, 1H, C3'-H_a), 3.98 (dd, *J* = 4.4, 11.2 Hz, 1H, C3'-H_b), 4.03 (s, 3H, C5-OCH_3), 4.20 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1H, C1'-H_a), 4.35 (dd, *J* = 4.6, 9.4 Hz, 1H, C1'-H_b), 6.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C2-H), 6.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C4-H), 7.25 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H, C6-H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H, C7-H), 7.83 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H, C8-H);

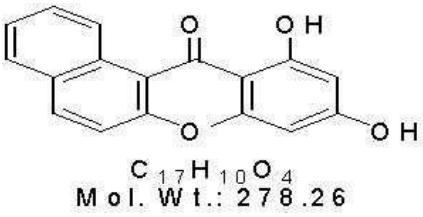
[0254] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 39.9 (C2'), 47.0 (C3'), 56.7 (C5-OCH_3), 69.2 (C1'), 93.3 (C4), 98.2 (C2), 104.4 (C9a), 115.9 (C6), 116.8 (C8), 121.6 (C8a), 123.8 (C7), 146.3 (C10a), 148.3 (C5), 157.6 (C4a), 163.4 (C1), 165.1 (C3), 180.9 (C9) ppm;

[0255] LC-ESI: m/e 367.2 $[M+1]^+$.

[0256]

[0257] **<실시예 14 및 15 > 11-히드록시-9-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온(화합물 14) 및 9,11-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온(화합물15)의 합성**[11-Hydroxy-9-(thiiran-2-ylmethoxy)-12*H*-benzo[*a*]xanthen-12-one와 9,11-Bis(thiiran-2-ylmethoxy)-12*H*-benzo[*a*]xanthen-12 -one의 합성]

[0258] **단계 1 : 9,11-디히드록시-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온[9,11-Dihydroxy-12*H*- benzo[*a*]xanthen-12-one] 의 합성**

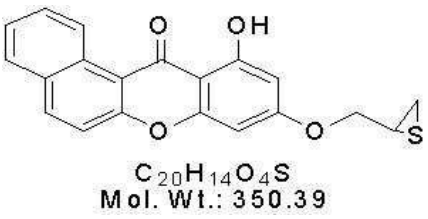
[0259] 

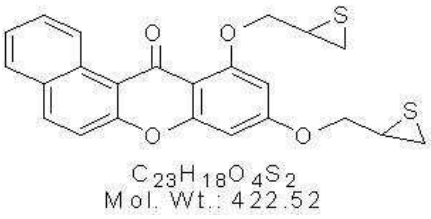
[0260] 2,4,6-트리히드록시벤조산(1.88 g, 0.01 mol), 2-나프톨(1.44 g, 0.01mol), $ZnCl_2$ (5.0 g, 0.036mol)와 $POCl_3$ (40 mL)의 혼합물을 80° C에서 5시간 동안 환류교반하고 반응물을 실온에서 식힌 다음 1 L의 얼음물에 아주 천천히 첨가하였다.

[0261] 반응물을 얼음물에 붓는 과정 중에 과열되지 않게 얼음을 조금씩 넣어주었다. 생성된 고체물질을 방치한 후(1 d), 여과하고, 물로 세척한 다음 감압 건조하여 붉은색 화합물을 얻었다. 이 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매, 에틸아세테이트:*n*-헥산 = 1:3(v/v))로 분리 정제하여 노란색의 표제의 고체화합물 (202 mg, 7.23%)을 얻었다.

[0262] R_f: 0.28 (에틸 아세테이트:*n*-헥산 = 1:3(v/v));

[0263] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.26 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 9.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

[0264] 



[0265] **(화합물 14)** **(화합물 15)**

[0266] **단계 2 : 11-히드록시-9-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온(화합물 14) 및 9,11-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온(화합물 15)의 합성**

[0267] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예 14 및 15의 단계 1에서 제조한 9,11-디히드록시-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온 (0.1 g, 0.18mmol)과 CS_2CO_3 (0.36 g, 0.54 mmol), 무수아세톤 (13mL)를 넣고 교반하면서 에피티오클로로히드린 (epithiochlorohydrin, 0.2 g, 1.08 mmol)을 무수 아세톤 (2mL)에 녹여 가하였다. 반응 혼합물을 55~60℃에서 질소 기류하에서 밤새도록 환류 교반시켰다. 반응 혼합물의 고체물질을 여과, 제거하고 감압하에서 농축한 후, 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매 에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:3(v/v))로 분리, 정제하여 노란색의 고체 화합물 11-히드록시-9-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온 (27.3 mg, 21.7%)과 노란색의 고체 화합물 9,11-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온 (31.2 mg, 20.5%)를 얻었다.

[0268] 11-히드록시-9-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온: m.p : 167-168 ° C; R_f: 0.66 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:3(v/v));

[0269] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.28-3.44 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 9.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 13.48 (s, 1H);

[0270] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 24.1, 31.0, 73.1, 92.7, 98.2, 105.7, 109.8, 117.8, 126.5, 127.0, 128.8, 129.8, 130.4, 131.0, 137.3, 156.7, 157.9, 163.8, 164.7, 183.2 ppm;

[0271] GC-MS (EI): m/e 350 $[M]^+$.

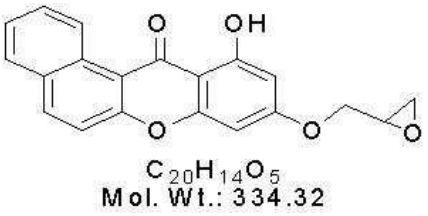
[0272] 9,11-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온 : m.p : 225-226 ° C; R_f: 0.35 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:3(v/v));

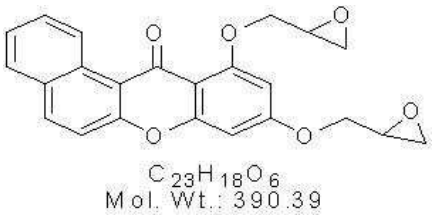
[0273] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.38 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H);

[0274] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 24.0, 24.8, 31.0, 31.3, 73.1, 74.4, 94.0, 98.4, 110.0, 115.9, 117.5, 126.1, 127.3, 128.5, 129.4, 130.6, 131.3, 135.9, 156.3, 158.4, 160.7, 162.8, 177.5 ppm;

[0275] GC-MS (EI): m/e 422 $[M]^+$.

[0276] **<실시예 16 및 17> 11-히드록시-9-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온 (실시예 16) 및 9,11-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온 (실시예 17) 의 합성**[11-Hydroxy-9-(oxiran-2-ylmethoxy)-12*H*-benzo[*a*]xanthen-12-one와 9,11-Bis(oxiran-2-ylmethoxy)-12*H*-benzo[*a*] xanthen-12-one 의 합성]

[0277] 



[0278] (화합물 16) (화합물 17)

[0279] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예 14 및 15의 단계1에서 합성한 화합물 9,11-디히드록시-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온(0.1 g, 0.18mmol)과 CS_2CO_3(0.36 g, 0.54 mmol), 무수아세톤 (20 mL)를 넣고 교반하면서 주사기를 이용해 에피클로로히드린(epichlorohydrin, 0.2 g, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 55~60° C에서 질소 기류하에서 환류 교반시켰다(48 h). 반응 혼합물의 고체물질을 여과, 제거하고 여액을 감압하에서 농축하였다. 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (전개용매, 에틸아세테이트:*n*-헥산= 1 :3(v/v))로 분리, 정제하여 노란색 고체 화합물 11-히드록시-9-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온 (24.3 mg, 20.3%)와 노란색 고체 화합물 9,11-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온 (32 mg, 22.1%)을 얻었다.

[0280] 1-히드록시-9-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온 : m.p : 191-193 ° C; R_f: 0.63 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:1);

[0281] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.81 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 4.8, 4.4 Hz, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 9.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 13.48 (s, 1H);

[0282] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 44.9, 50.0, 69.4, 92.9, 98.2, 105.8, 113.5, 117.8, 126.5, 127.0, 128.8, 129.8, 130.4, 131.0, 137.3, 156.7, 157.9, 163.8, 164.8, 183.3 ppm;

[0283] GC-MS (EI): m/e 334 $[M]^+$.

[0284] 9,11-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*a*]잔텐-12-온: m.p : 198-200 ° C; R_f: 0.30 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:1(v/v));

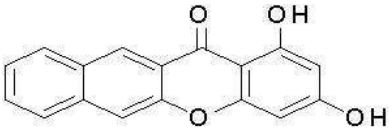
[0285] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 4.4, 4.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 4.8, 4.0 Hz, 1H), 3.15-3.17 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.52-3.55 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* =10.8, 6.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 4.36 ((dt, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 4.47 (dt, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 10.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H);

[0286] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 44.8, 45.3, 50.0, 50.5, 69.5, 69.7, 94.0, 97.9, 109.8, 115.9, 117.5, 126.1, 127.3, 128.5, 129.4, 130.6, 131,3, 135.9, 156.2, 158.3, 160.8, 162.9, 177.5 ppm;

[0287] GC-MS (EI): m/e 390 $[M]^+$.

[0288] **<실시예 18> 1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온[1-Hydroxy-3-(thiiran-2-ylmethoxy)-12*H*-benzo[*b*]xanthen-12-one](화합물 18)의 합성**

[0289] **단계 1: 1,3-디히드록시-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온 (1,3-Dihydroxy-12*H*- benzo[*b*]xanthen-12-one)의 합성**

[0290] 

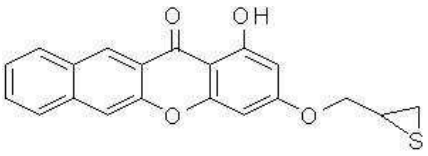
$C_{17}H_{10}O_4$
Mol. Wt.: 278.26

[0291] 3-히드록시-2-나프토산(2.0 g, 10.63 mmol)과 프로로글루시놀(phloroglucinol, 1.34 g, 10.63 mmol)과 $ZnCl_2$ (3.30 g, 24.24 mmol)와 $POCl_3$ (40 mL)의 혼합물을 80° C에서 5시간 동안 환류, 교반하고 반응 종료 후 반응 혼합물을 실온에서 식힌 다음 1 L의 얼음물에 아주 천천히 첨가하였다. 생성된 고체물질을 방치한 후 (1 d), 여과하고, 물로 세척한 다음 감압 건조하여 황토색화합물을 얻었다. 이 화합물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (전개용매, 에틸아세테이트:*n*-헥산 = 1:3(v/v))로 분리 정제하여 노란색의 표제의 고체화합물 (289 mg, 9.8%)을 얻었다.

[0292] R_f: 0.47 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:3);

[0293] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.16 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).

[0294] **단계 2: 1-히드록시-3-(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온(31)[1-Hydroxy-3-(thiiran-2-ylmethoxy)-12*H*-benzo[*b*]xanthen-12-one]의 합성**



$C_{20}H_{14}O_4S$
Mol. Wt.: 350.39

[0295]

[0296] 화합물 18

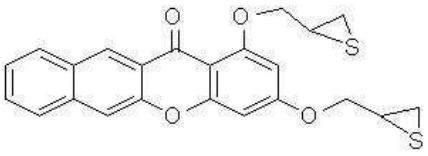
[0297] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예 18의 단계1에서 합성한 1,3-디히드록시-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온(0.05 g, 0.18mmol)과 K_2CO_3 (0.07 g, 0.54 mmol), 무수아세톤 (18 mL)를 넣고 교반하면서 에피티오클로로히드린 (epithiochlorohydrin, 0.07 g, 0.72 mmol)을 무수 아세톤 (2 mL)에 녹인 것을 가해주었다. 반응물을 55~60° C에서 질소 기류하에서 환류 교반시켰다 (overnight). 반응 혼합물의 고체물질을 여과, 제거하고 여액을 감압하에서 농축한다. 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (전개용매, 에틸아세테이트:*n*-헥산 = 1:3(v/v))로 분리 정제하여 노란색의 표제의 고체 화합물(13.1 mg, 20.8%)을 얻었다.

[0298] m.p : 189~190 ° C; R_f: 0.61 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:3(v/v));

[0299] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.31-3.34 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 10.4, 7.2 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.94 (s, 1H);

[0300] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 24.0, 30.9, 73.2, 93.8, 96.3, 97.3, 113.5, 120.4, 126.0, 127.3, 127.9, 129.5, 129.8, 130.0, 137.0, 152.6, 158.4, 164.3, 166.0, 181.6 ppm;

[0301] **<실시예 19> 1,3-비스(티이란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온 [1,3-Bis(thiiran-2-ylmethoxy)-12*H*-benzo[*b*]xanthen-12-one](실시예 19)의 합성**



$C_{23}H_{18}O_4S_2$
Mol. Wt.: 422.52

[0302]

[0303] 화합물 19

[0304] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예 18의 단계1에서 합성한 1,3-디히드록시-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온(0.05 g, 0.18mmol)과 CS_2CO_3 (0.23 g, 0.72 mmol), 무수아세톤 (18 mL)을 넣고 교반하면서 에피티오클로로히드린 (0.12 g, 1.08 mmol)을 무수 아세톤 (2 mL)에 녹여 가해주었다. 반응혼합물을 질소 기류하에서 환류 교반시켰다(55~60 ° C, overnight). 반응 혼합물의 고체물질을 여과, 제거하고 여액을 감압하에서 농축한 후, 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매, 에틸아세테이트:*n*-헥산 = 1:3(v/v))로 분리 정제하여 노란색의 표제의 고체 화합물(13.1mg, 17.2%)을 얻었다.

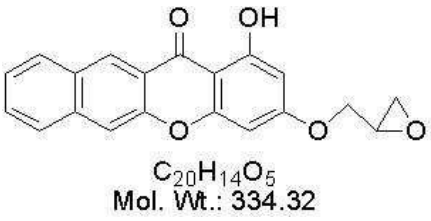
[0305] m.p : 196~197 ° C; R_f: 0.39 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:3(v/v));

[0306] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.9), 3d, *J* = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 10.0, 7.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H);

[0307] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 23.9, 24.6, 31.0, 31.1, 73.1, 73.8, 94.4, 96.8, 107.3, 112.8, 123.6, 125.6, 127.1, 128.4, 128.9, 130.0 (x2), 136.4, 151.7, 160.4, 161.3, 164.1, 176.2 ppm;

[0308] GC-MS (EI): m/e 422 $[M]^+$.

[0309] **<실시예 20> 1-히드록시-3-(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온 [1-Hydroxy-3-(oxiran-2-ylmethoxy)-12*H*-benzo[*b*]xanthen-12-one]의 합성**

[0310] 

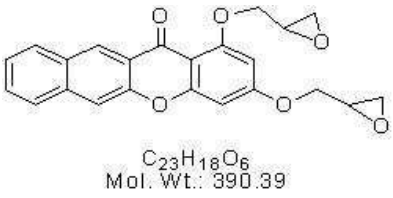
[0311] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예 18의 단계1에서 합성한 1,3-디히드록시-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온(0.1 g, 0.36mmol)과 K_2CO_3 (0.2 g, 1.44 mmol), DMF (5 mL)를 넣고 교반하면서 epichlorohydrin (0.19 g, 2.16 mmol)을 (5주사기를 이용해 첨가하였다. 반응혼합물을 질소 기류하에서 교반시켰다(75° C, over night)). 반응 종료 후 반응혼합물에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 2회 추출한 후 유기층을 모은 후, 유기층을 brine으로 세척한 후 무수 Na_2SO_4로 수분을 제거하였다. 이 액을 여과한 후 여액을 감압 하에서 농축하고, 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매, 에틸아세테이트 : n-헥산= 1:3 (v/v)로 분리 정제하여 노란색의 표제의 화합물 고체 화합물을 (13mg, 10.8%)를 얻었다.

[0312] m.p : 201~202 ° C; R_f: 0.58 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:1(v/v));

[0313] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.82 (dd, *J* = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 4.4, 4.4 Hz, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H);

[0314] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) 44.8, 50.0, 69.4, 94.0, 97.2, 113.4, 113.5, 120.3, 126.0, 127.3, 127.8, 129.6, 129.8, 129.9, 137.0, 152.1, 158.4, 163.9, 166.1, 181.7 ppm; GC-MS (EI): m/e 334 $[M]^+$.

[0315] **<실시예 21> 1,3-비스(옥시란-2-일메톡시)-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온 [1,3-Bis(oxiran-2-ylmethoxy)-12*H*-benzo[*b*]xanthen-12-one](화합물 20)의 합성**

[0316] 

[0317] 화합물 20

[0318] 건열 건조한 둥근 플라스크에 실시예 18의 단계1에서 합성한 1,3-디히드록시-12*H*-벤조[*b*]잔텐-12-온(0.15g, 0.54mmol)과 CS_2CO_3 (0.53g, 1.62 mmol), 무수아세톤 (30 mL)를 넣고 교반하면서 에피클로로히드린 (epichlorohydrin, 0.25g, 2.7 mmol)을 주사기를 이용해 첨가하였다. 반응혼합물을 질소 기류하에서 환류 교반하였다(55~60° C, over night). 반응 혼합물의 고체물질을 여과, 제거하고 남은 여액을 감압하에서 농축한 후, 남은 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(전개용매, 에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:3(v/v))로 분리 정제하여 노란색의 표제의 고체 화합물(15.3mg, 21.8%)을 얻었다.

[0319] m.p.: 181~182 ° C; R_f: 0.26 (에틸 아세테이트 : n-헥산= 1:1(v/v));

[0320] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.80 (dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 5.2, 4.4 Hz, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 10.4, 5.2, 2.0 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 4.36 (dt, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.40 (dt, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H);

[0321] ^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) 44.8, 45.2, 50.0, 50.3, 69.0, 69.5, 94.5, 96.6, 107.3, 112.8, 122.7, 125.5, 127.1, 128.3, 128.9, 130.0 (x2), 136.3, 151.7, 160.3, 161.2, 164.1, 175.9 ppm; GC-MS (EI): m/e 390 $[M]^+$.

[0322] **<실험예 1> 항암 증감작용 실험**

[0323] 본 발명의 화합물들의 P-gp 활성에 미치는 영향을 검토하기 위하여 P-gp가 과다 발현되어 여러 항암제에 대한 내성을 가진 인체 유방암 세포(MCF-7/ADR)에서 세포독성, 항암제 축적 및 배출 실험을 수행하였다. (Skehan et al., *J. Natl.. Cancer. Inst.*, 82, pp1107-1112, 1990; Critchfield et al., *Biochem. Pharmacol.*, 48, pp1437-1445, 1994; Harker et al., *Cancer Res.*, 45, pp4091-4096, 1985; Yeh et al., *Cancer Res.*, 52, pp6692-6695, 1992; Zhang et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 304, pp1258-1267, 2004; Chung *et al.*, *Phytother Res*, 21, pp565-569, 2007; Chung *et al.*, *Phytother Res*, 23, pp472-476, 2009).

[0324] **1-1. 시약 및 기기**

[0325] 세포 배양 배지인 RPMI 1640, 트립신-EDTA (0.25% trypsin-1mM EDTA) 및 Antibiotic-antimycotic 시약은 인비트로겐 (Invitrogen) (Calsbad, USA)사로부터, 소태아혈청 (fetal bovine serum, FBS)은 히클론(Hyclone)(South Logan, USA)사로부터 구입하였다. 도노마이신 (daunomycin; Dov), 베라파밀(verapamil), DMSO, 설포로다민(sulforhodamine B; SRB), 탄산수소나트륨, L-글루타민, 트리클로로아세트 산(trichloroacetic acid; TCA) NaCl, KCl, $MgCl_2$는 시그마(Sigma-Aldrich, St. Louis, USA)사에서 구입하여 사용하였다. $CaCl_2$는 쇼와화학 (Showa chemica은, Tokyo, Japan)사에서, 아세트산(acetic acid)는 대정(Daejung, Siheung, Korea)사에서 구입하였다. HEPES N-(2-hydroxyethyl) piperazine-N'-2-ethanesulfonic acid), 트리톤(Triton) X-100 및 트리스 염기(tris base)는 USB(Cleveland, USA)사에서 구입하였고, 마이크로신트(Microscint TM40, scintillation cocktail)는 패커드(Packard Instrument Co. Inc., Meriden, USA)사에서 구입하였으며, [^{3}H]-DNM(1-5 Ci/mmol)은 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer Inc., Wellesley, USA)사로부터 구입하였다. 6 웰 플레이트(well plate) 및 96 웰 플레이트는 BD 바이오사이언스(Biosciences, Bedford, USA)사로부터 구입하여 사용하였다. 기기로는 세포배양기(3158 Forma Scientific Inc., Marietta, USA), 방사성 측정기 (Topcount NXT, Packard Instrument Co. Inc., Meriden USA), 오비탈진탕기(orbital shake, SLOSb20, SLB, Seoul, Korea), 역상 현미경(inverted microscope, Axiovert 200, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) 및 ELISA 리더(reader)(3550, Bio-Rad, Hercules, USA) 등을 사용하였다.

[0326] **1-2. 세포 배양 조건**

[0327] 다약제 내성을 가지는 인체 유방암 세포(P-gp 과다발현 세포)인 MCF-7/ADR 세포는 CO_2 5% 및 공기 95%가 공급되는 37℃의 세포 배양기 안에서 FBS 10%, 10mM HEPES, 24mM 탄산수소나트륨, 2mM L-글루타민 및 항생제를 함유하는 RPMI 1640배지에서 배양되었다.

[0328] **1-3. 세포 독성에 미치는 영향**

[0329] MCF-7/ADR 세포를 각 웰 당 5,000 개정도 들어가도록 96 웰 플레이트에 넣은 후, 세포들이 플레이트에 부착할

수 있도록 37℃에서 24 시간 동안 배양하였다.

[0330] 1.25×10^{-6} M ~ 7.5×10^{-5} M 농도 범위의 도노마이신 (daunomycin; DNM) 과 100 μM 농도의 대표적인 P-gp 저해제인 베라파밀 (verapamil; 양성대조군) 및 본 발명의 화합물 시료들을 각 웰에 넣어주었다. 이때, 본 발명의 화합물들 대신에 DMSO 용매만을 넣은 그룹을 대조군으로 사용하였다. 2시간이 지난 다음, 배양액 (도노마이신 ± 본 발명의 화합물 또는 베라파밀)을 제거하고 세포들을 RPMI 1640으로 2번 씻어준 후 새 배지를 넣어 주었다. 3일 후 SRB 염색법 통해 세포 독성을 검토하였으며 그 방법을 간단히 서술하면 다음과 같다. 세포들을 10% TCA로 1 시간 동안 고정시킨 후, 물로 4번 씻어주고 건조시켰다. SRB 시약 (0.4% w/v in 1% acetic acid)을 각 웰에 넣고 1시간 후에 1% 아세트산으로 4번 씻어주었다. 플레이트를 건조시킨 다음 단백질에 결합된 색소를 10 mM 트리스 염기로 1시간 동안 용해시켜 570 nm에서의 흡광도를 측정한 후 IC_{50}값을 구하였다. IC_{50}값은 어떠한 반응 A의 크기를 100%로 가정하였을 때, B라는 약물을 이용하여 반응 A의 크기를 50%로 감소시킬 수 있는 B의 농도를 의미한다.

[0331] 실험 결과, 표 1에서 보는 바와 같이 본 발명의 화합물들은 대표적인 P-gp 저해제로 알려진 베라파밀만큼 MCF-7/ADR세포에서 도노마이신의 IC_{50} 값을 감소시킴으로써 P-gp 저해제로서 개발가능성이 있다고 사료되었다.

[0332] [표 1] 도노마이신과 시료를 2시간 배양한 후 도노마이신의 IC_{50} 값

[0333]

시 료	도노마이신의 IC_{50}값 (uM)
DNM (대조군)	25.64
DNM +Verapamil (양성 대조군)	3.54
DNM + 화합물 1	47.86
DNM + 화합물 2	3.04
DNM + 화합물 3	6.47
DNM + 화합물 4	6.47
DNM + 화합물 5	5.26
DNM + 화합물 6	19.95
DNM + 화합물 7	23.92
DNM + 화합물 8	34.20
DNM + 화합물 9	5.65
DNM + 화합물 10	4.04
DNM + 화합물 11	39.51
DNM + 화합물 12	11.17
DNM + 화합물 13	14.72
DNM + 화합물 14	18.03
DNM + 화합물 15	8.99
DNM + 화합물 16	19.68
DNM + 화합물 17	7.05
DNM + 화합물 18	15.37
DNM + 화합물 19	5.98
DNM + 화합물 20	4.11

[0334] **1-4. 세포 내 [^{3}H]-도노마이신 축적에 미치는 영향**

[0335] 본 발명의 화합물들이 P-gp 활성에 미치는 영향에 관하여 연구하고자 MCF-7/ADR 세포를 6 웰 플레이트에 150,000개/웰이 되도록 넣어준 후 72 시간 동안 배양하였다. 그리고 나서 각 웰에 100 μM 농도의 베라파밀 또는 세포독성 실험결과 P-gp 저해제로서 가능성이 있다고 판단되어진 본 발명의 화합물들과 0.05 μM 농도의 [^{3}H]-도노마이신을 함유하는 uptake buffer (137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM $CaCl_2$, 1.2 mM $MgCl_2$, 10 mM HEPS, pH 7.4) 1 mL을 넣어 2시간 동안 배양하였다. 그 후 각 웰의 uptake buffer를 제거하고 빙냉 반응중지액 (ice-cold stop solution) (137 mM NaCl, 14 mM Tris, pH 7.4)을 넣어 [^{3}H]-도노마이신 축적을 종결시킨 뒤,

용해 완충액(lysis buffer)(1 % Triton X-100) 1 mL을 각 웰에 넣고 150 rpm에서 1시간 동안 진탕한 후 100 μL를 취하여 방사성 측정기 (LSC)로 방사능을 측정하였다. 대조군의 세포 내 축적 결과와 본 발명의 화합물들로 세포를 처리한 후 얻어진 세포 내 축적 결과를 스튜던트 시험법(student's t-test)로 통계 처리하여 p값이 0.05 이하이면($p<0.05$) 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다. 그 결과는 하기 표2와 같다.

[0336] [표 2] 도노마이신과 시료를 2시간 배양한 후 세포내 축적된 도노마이신의 양(%)

[0337]

시 료	세포내 축적된 도노마이신의 양(%)
DNM (대조군)	100
DNM +Verapamil (양성 대조군)	319 ± 12.54 **
DNM + 화합물 2	434 ± 27.93 **
DNM + 화합물 7	337 ± 8.17 **
DNM + 화합물 9	239 ± 33.73 **
DNM + 화합물 10	707 ± 50.96 **
DNM + 화합물 12	651 ± 34.34 **
DNM + 화합물 13	247 ± 20.21 **
DNM + 화합물 14	189 ± 43.66 *
DNM + 화합물 15	529 ± 140.63 **
DNM + 화합물 17	346 ± 52.83 **
DNM + 화합물 18	211 ± 110.89
DNM + 화합물 19	697 ± 163.02 **

[0338] (상기 표에서, 각 데이터는 평균±S.D.(n=3-4)이고, * p value<0.01, ** p value<0.005을 의미한다)

[0339] **1-5. 세포로부터의 [^{3}H]-도노마이신 배출에 미치는 영향**

[0340] 또한 본 발명의 화합물들이 인체 유방암 세포 내 도노마이신의 축적을 증가시킨 것이 세포 내로 유입된 도노마이신의 배출을 억제했기 때문인지를 재확인하기 위하여 세포로부터의 도노마이신 배출에 본 발명의 화합물들이 미치는 영향을 하기와 같은 과정의 실험을 수행하여 조사하였다.

[0341] MCF-7/ADR 세포를 6 웰 플레이트에 웰 당 150,000개가 되도록 넣어준 후 72 시간 동안 배양한 다음 0.05 uM 농도의 [^{3}H]-도노마이신을 함유하는 uptake buffer 1mL을 각 웰에 넣어 37℃에서 1 시간 동안 배양하여 세포 내로 도노마이신을 축적시켰다. 그리고 나서, [^{3}H]-도노마이신을 함유하는 uptake buffer를 제거하고 세포들을 씻은 후 각 웰에 100 μM 농도의 베라파밀 또는 세포독성 실험결과 P-gp 저해제로서 가능성이 있다고 판단되어진 본 발명의 화합물들을 함유하는 uptake buffer를 넣어 1시간 동안 배양하였다. 반면, 대조군에는 이들 물질을 함유하지 않는 약물 비함유 (drug-free) uptake buffer를 넣어주었다. 1시간 후에 빙냉 반응 중지액 (ice-cold stop solution)으로 세포들을 두 번 씻어준 다음 용해완충액 (lysis buffer) 1 mL을 각 웰에 넣고 150 rpm에서 1시간 동안 진탕한 후 100 μL를 취하여 방사성 측정기 (LSC)로 방사능(radioactivity)을 측정하였다. 이 때 측정된 값은 세포 내 남아있는 도노마이신 양이므로 1시간 동안 0.05 uM 농도의 [^{3}H]-도노마이신으로 세포들을 배양한 직후 세포 내 유입된 도노마이신 양 (total amount)에서 본 발명의 화합물로 1시간 동안 세포들을 배양한 후 세포 내에 남아있는 양 (remaining amount)을 빼줌으로써 1시간 동안 세포로부터 배출된 [^{3}H]-도노마이신 양을 계산하였다. 그 결과는 하기 표3과 같다.

[0342] [표 3] 세포내로 축적된 도노마이신이 시료로 1시간 배양한 다음 세포로부터 배출된 양(%)

[0343]

시 료	세포로부터 배출된 도노마이신의 양(%)
DNM (대조군)	72.79 ± 3.43
DNM +Verapamil (양성 대조군)	51.25 ± 3.21 **
DNM + 화합물 1	62.87 ± 3.13 *

DNM + 화합물 2	44.88 ± 8.52 **
DNM + 화합물 7	44.55 ± 6.76 **
DNM + 화합물 9	49.54 ± 5.34 **
DNM + 화합물 10	47.87 ± 5.87 **
DNM + 화합물 12	40.39 ± 4.38 **
DNM + 화합물 13	44.58 ± 8.44 **
DNM + 화합물 14	64.81 ± 20.45
DNM + 화합물 15	40.04 ± 5.33 **
DNM + 화합물 17	51.74 ± 5.80 **
DNM + 화합물 18	44.15 ± 5.08 **
DNM + 화합물 19	42.45 ± 7.23 **

[0344] (상기 표에서, 각 데이터는 평균±S.D(n=3-4)이고, * p value<0.01, ** p value<0.005을 의미한다)

[0345] 이상의 실험 결과를 통하여 본 발명의 화합물들이 현재까지 대표적인 P-gp 저해제로 알려진 베라파밀의 P-gp 활성 저해작용과 유사하거나 이보다 훨씬 탁월하다는 것을 알 수 있다.