

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2023-0074406**(43) 공개일자** 2023년05월30일**(51) 국제특허분류(Int. Cl.)**C07C 49/84 (2006.01) A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/12 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) C07C 33/20 (2006.01)
C07C 49/807 (2006.01) C07C 49/813 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)**(52) CPC특허분류**C07C 49/84 (2013.01)
A61K 31/085 (2013.01)**(21) 출원번호** 10-2022-0155201**(22) 출원일자** 2022년11월18일

심사청구일자 2022년11월18일

(30) 우선권주장

1020210160654 2021년11월19일 대한민국(KR)

(71) 출원인

고려대학교 세종산학협력단

세종특별자치시 조치원읍 세종로 2511 (고려대
학교세종캠퍼스내)

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암
동5가)**(72) 발명자**

변영주

대전광역시 유성구 엑스포로 448, 206동 408호 (전
민동, 엑스포아파트)

임태형

세종특별자치시 조치원읍 모과나무2길 14, 302호
(뒷면에 계속)**(74) 대리인**

박재근, 이상현

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 신규 알카인 케톤 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 세균 감염병의 예방 또는 치료용 약
학 조성물**(57) 요약**

본 발명은 신규한 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 본 발명에 따른 알카인 케톤 유도체 화합물은 바이오필름(biofilm) 형성 및 독성 인자(virulence factor) 생산을 억제할 수 있는 바, 이를 포함하는 약학적 조성물을 이용하여 바이오필름에 의해 유발되는 각종 세균 감염병을 근본적으로 예방하거나 치료할 수 있을 것으로 기대된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/12 (2013.01)
A61K 31/4192 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)
C07C 33/20 (2013.01)
C07C 49/807 (2013.01)
C07C 49/813 (2013.01)
C07D 249/06 (2013.01)

(72) 발명자

박희등

경기도 성남시 분당구 정자일로 121 101동 1202호

함소영

서울특별시 성북구 안암로9가길 85 천해 305

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345301250
과제번호	2019R1A6A1A03031807
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명	약과학연구소
기 여 율	1/2
과제수행기관명	고려대학교세종캠퍼스
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345347039
과제번호	2020R1A6A1A03045059
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중점연구소지원(이공계분야)
연구과제명	미래건설환경융합연구소
기 여 율	1/2
과제수행기관명	고려대학교 미래건설환경융합연구소
연구기간	2020.06.01 ~ 2029.05.31

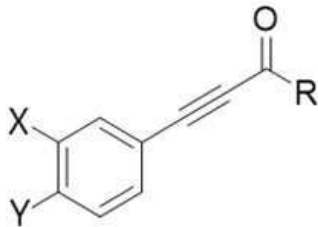
명세서

청구범위

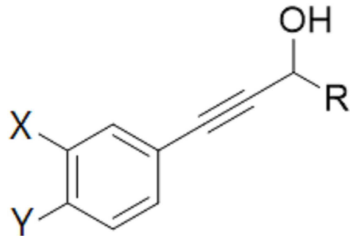
청구항 1

하기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤(alkynyl ketone) 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

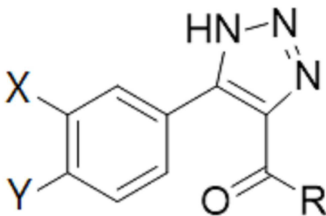
[화학식 1a]



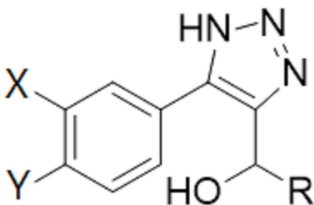
[화학식 1b]



[화학식 1c]

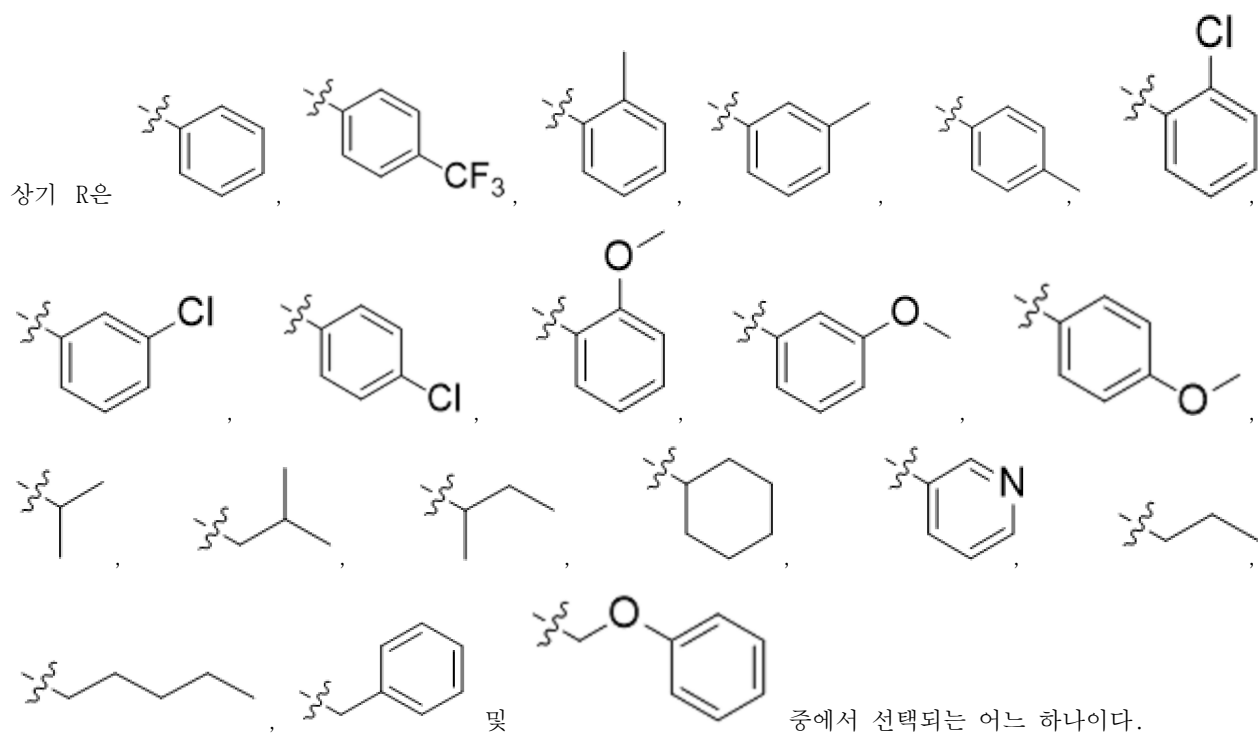


[화학식 1d]



상기 [화학식 1a] 내지 [화학식 1d]에서,

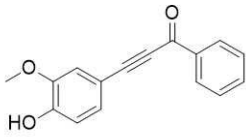
상기 X 및 Y는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, 및 -OR' 중에서 선택되는 어느 하나이고(단, 상기 R'는 탄소수 1 내지 2의 알킬기임),



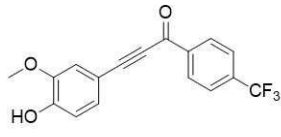
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체 화합물은 하기 [화학식 2] 내지 [화학식 44]로 표시되는 유도체 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

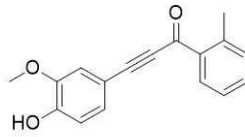
[화학식 2]



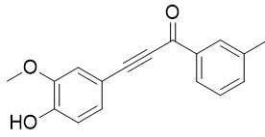
[화학식 3]



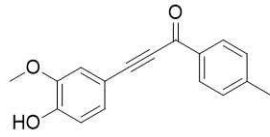
[화학식 4]



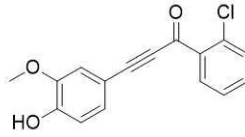
[화학식 5]



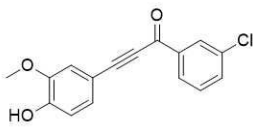
[화학식 6]



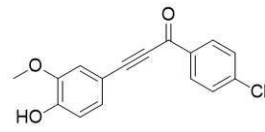
[화학식 7]



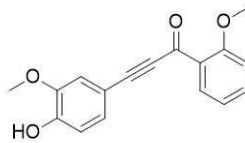
[화학식 8]



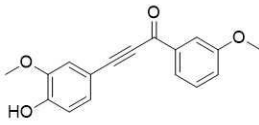
[화학식 9]



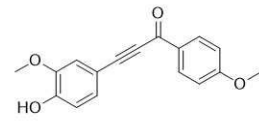
[화학식 10]



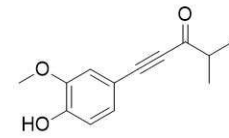
[화학식 11]



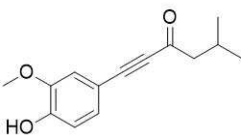
[화학식 12]



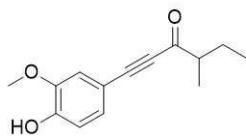
[화학식 13]



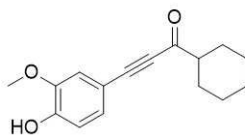
[화학식 14]



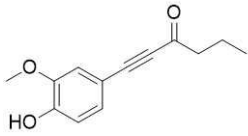
[화학식 15]



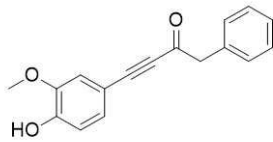
[화학식 16]



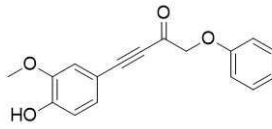
[화학식 17]



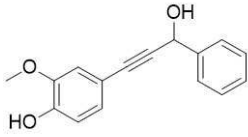
[화학식 18]



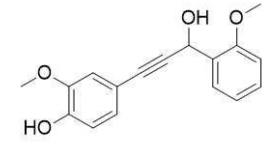
[화학식 19]



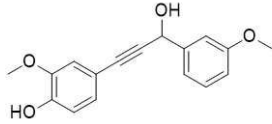
[화학식 20]



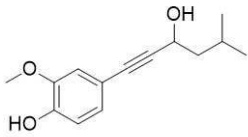
[화학식 21]



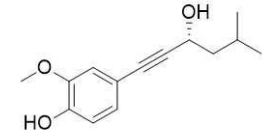
[화학식 22]



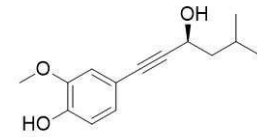
[화학식 23]



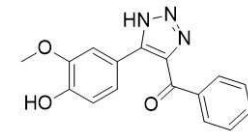
[화학식 24]



[화학식 25]



[화학식 26]



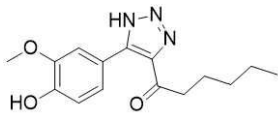
[화학식 27]



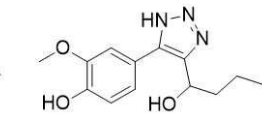
[화학식 28]



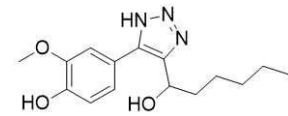
[화학식 29]



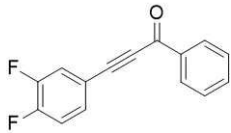
[화학식 30]



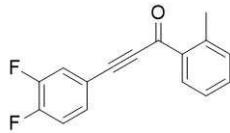
[화학식 31]



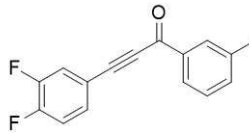
[화학식 32]



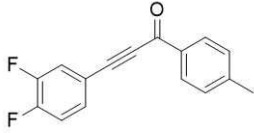
[화학식 33]



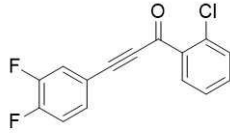
[화학식 34]



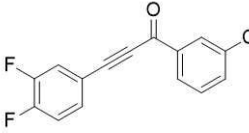
[화학식 35]



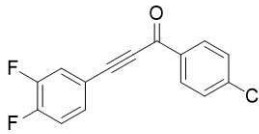
[화학식 36]



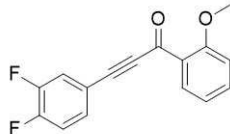
[화학식 37]



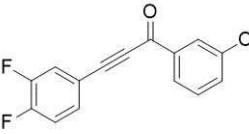
[화학식 38]



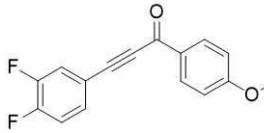
[화학식 39]



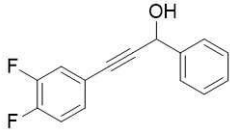
[화학식 40]



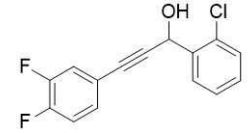
[화학식 41]



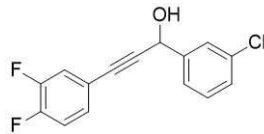
[화학식 42]



[화학식 43]



[화학식 44]



청구항 3

제1항에 있어서, 바이오필름 형성 및 독성 인자 생산을 억제하는 것을 특징으로 하는 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 바이오필름은 슈도모나스 에어로지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 살모넬라 속(*Salmonella* spp), 시겔라 속(*Shigella* spp), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 에쉬리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 에쉬리키아 콜라이 O-157(*Escherichia coli* O-157), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 클로스트리듐 디피실리(*Clostridium difficile*), 클로스트리듐 퍼프린젠스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 엘시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*), 엔타모에바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 바실러스 세레우스(*Bacillus cereus*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 피오진스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*), 클라미디아 뉴모니아(*Chlamidia pneumoniae*), 레지오넬라 뉴모니아(*Legionella pneumoniae*), 부란하멜라 카타르할리스(*Branhamella catarrhalis*), 마이코박테리움 튜버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코플라즈마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 보르데텔라 퍼튜시스(*Bordetella pertussis*), 클라미디아 시타시(*Chlamydia psittaci*), 메티실린 내성 스탕필로코쿠스 아우레우스(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 엔테로박터 속(*Enterobacter* spp), 프로테우스 속(*Proteus* spp), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* spp), 엔테로코쿠스 페칼리스(*Enterococcus faecalis*) 및 스탕필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*)로 이루어

진 균으로부터 선택된 1종 이상의 균에 의해서 형성되는 것을 특징으로 하는 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 따른 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 바이오필름 형성 억제용 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 알카인 케톤 유도체 화합물은 RhIR 결합 친화성을 가진 것을 특징으로 하는 바이오필름 형성 억제용 조성물.

청구항 7

제1항에 따른 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 세균 감염병 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 세균 감염병은 낭포성 섬유증, 폐렴, 충치, 치주염, 중이염, 근골격 감염, 괴사성 근막염, 담관계 감염, 골수염, 세균성 전립선염, 자연 판막의 심내막염, 멜로이도시스(meloidosis), 병원내 감염(nosocomial infection), ICU 폐렴, 요로 카테터 방광염(urinary catheter cystitis), 복막 투석(CAPD) 복막염 및 담도배액관 폐쇄(biliary stent blockage)로 이루어진 균으로부터 선택된 1종 이상의 감염병인 것을 특징으로 하는 세균 감염병 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 바이오필름 형성 및 독성인자 생산을 억제할 수 있는 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*)은 면역결핍증 환자들에게 만성 질환을 유도하는 인간 병원균으로 화상 상처 감염(infections in burn wound), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 급성 백혈병(acute leukemia), 기관 이식(organ transplantation), 정맥 주사 마약 중독(intravenous drug addiction) 등을 유발한다.

[0003] 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에 따르면, 녹농균은 세심한 주의가 요구되는 중요한 병원균 중 하나이며, 대부분 두꺼운 바이오필름(biofilm)을 형성하기 때문에 평범한 항생제에 대해서는 내성을 가진다. 녹농균은 자가 생산된 엑소폴리사카라이드(self-produced exopolysaccharides)로 덮인 바이오필름의 형태로 다양한 표면에 대량 서식한다. 바이오필름은 의학적, 치과의학적, 농업적, 산업적, 및 환경적으로 광범위하게 발견되며, 특히 의학적으로 인간의 세균 감염에 약 80% 연관되어 항생제 내성을 증가시킨다.

[0004] 정족수 인식(Quorum sensing, QS)은 화학적 신호 분자(chemical signal molecule)를 통한 세균의 세포-세포 의사소통(bacterial cell-to-cell communication) 과정이며, 세균이 환경 변화에 대응하여 서로 정보를 공유할 수 있도록 한다. 세균 밀도(bacterial density)가 특정 한계치에 도달하면 화학적 신호 분자는 공동 행동(collective behaviors)을 조절하기 위해 그들의 인지체 수용체(cognate receptor) 단백질과 결합하고, 유전자 발현을 변화시킨다.

[0005] 녹농균은 세 가지 주요 QS 시스템을 가지며, 이들은 서로 단단하게 연결된다. 녹농균을 포함한 그람음성균은 AHLs(N-acyl L-homoserine lactones)을 QS 시스템의 신호 분자로 사용한다. 전형적으로, AHLs는 Lux^o 형 합성 효소(예: Las^o 및 RhI^o에 의해 생산되고, 세포질의 LuxR형 수용체(예: LasR 및 RhIR)에 의해 인식된다. Las^o 및 RhI^o은 각각 신호 분자로서 OdDHL(N-(3-oxo-dodecanoyl)-L-homoserine lactone) 및 BHL(N-butyryl-L-homoserine lactone)을 생산한다. pqs 회로(pqs circuit)는 QS의 세 번째 시스템으로서, pqsR에 의해 인식되는 PQS(Pseudomonas quinolone signal)을 통해 조절된다. 상기 세 가지 시스템은 계급적으로 조절된다. Las 시스템이 RhI 및 pqs 시스템을 활성화하고, RhI 시스템이 pqs 시스템을 억제한다. 이러한 녹농균의 상호적인 신호-

네트워크 조절은 바이오필름을 형성하고, 독성 인자(virulence factor)를 생산하며, 숙주 면역 반응을 조절하도록 유도한다.

[0006] 대부분의 녹농균의 QS 시스템 저해제는 LasR을 타겟하는데 집중하는데, 이는 Las 시스템이 신호적으로 녹농균의 QS 시스템의 가장 상위에 위치하기 때문이다. 반면, Rhl은 QS 시스템에서 중요한 역할임에도 불구하고, RhlR 조절제(modulator)에 대해서는 거의 보고되지 않았다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) KR 10-2018-0113046 A1

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명자들은 RhlR 길항제를 식별하기 위해 알카인 케톤 기반 유사체를 설계, 합성 후 평가하여 우수한 바이오필름 형성/독성인자 생산의 억제 효과를 나타내는 신규 알카인 케톤 유도체를 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

[0009] 따라서, 본 발명의 목적은 바이오필름 형성 및 독성인자 생산을 억제할 수 있는 신규한 알카인 케톤(alkynyl ketone) 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 다른 목적은 상기 신규한 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 바이오필름 형성 억제용 조성물을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 신규한 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 세균 감염병의 예방, 치료, 또는 진단용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

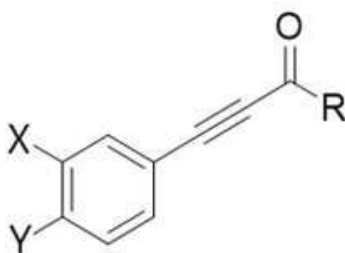
[0012] 본 발명자들은 하기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체가 바이오필름 형성 및 독성인자 생산을 저해함을 확인하였으며, 이를 기반으로 본 발명을 완성하게 되었다.

[0013] 따라서, 본 발명은 세균 감염병의 예방 또는 치료에 효능을 나타내는 신규한 알카인 케톤 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 바이오필름 형성 억제용 조성물, 세균 감염병의 예방, 치료, 또는 진단용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0014] 이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.

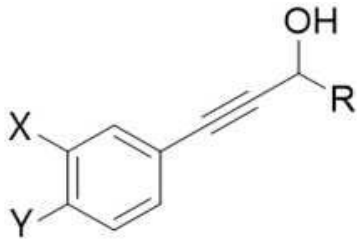
[0016] 본 발명의 일 양태는 하기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[0017] [화학식 1a]



[0018]

[0019] [화학식 1b]



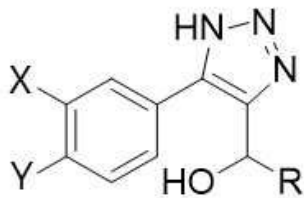
[0020]

[0021] [화학식 1c]



[0022]

[0023] [화학식 1d]

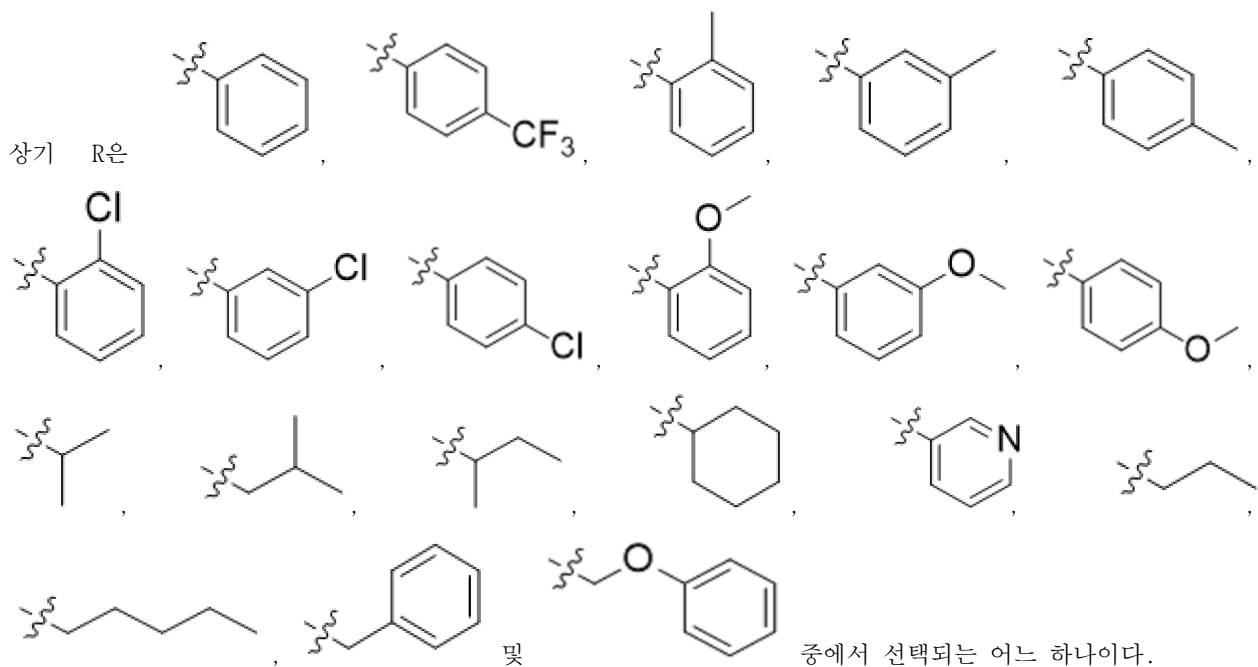


[0024]

[0025] 상기 [화학식 1a] 내지 [화학식 1d]에서,

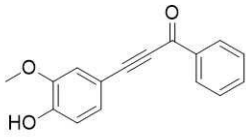
[0026] 상기 X 및 Y는 서로 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 할로겐, -OH, 및 -OR' 중에서 선택되는 어느 하나이고(단, 상기 R'는 탄소수 1 내지 2의 알킬기임),

[0027]

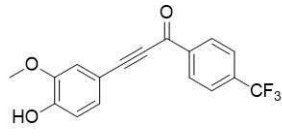


[0028] 상기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체는 이에 의해서 그 범위가 제한되는 것은 아니나, 구체적으로 하기 [화학식 2] 내지 [화학식 44]로 표시되는 알카인 케톤 유도체 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

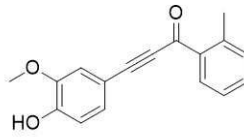
[화학식 2]



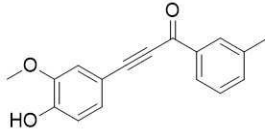
[화학식 3]



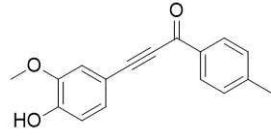
[화학식 4]



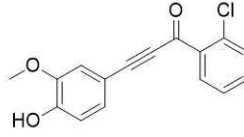
[화학식 5]



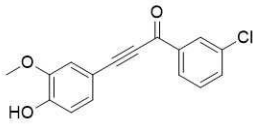
[화학식 6]



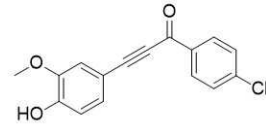
[화학식 7]



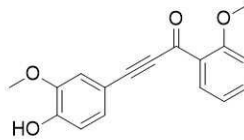
[화학식 8]



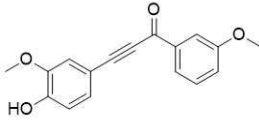
[화학식 9]



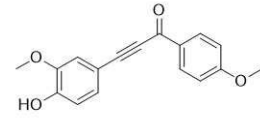
[화학식 10]



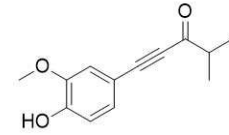
[화학식 11]



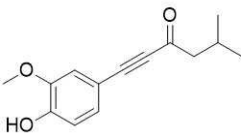
[화학식 12]



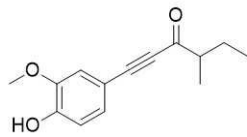
[화학식 13]



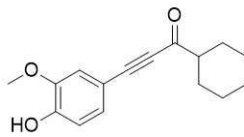
[화학식 14]



[화학식 15]

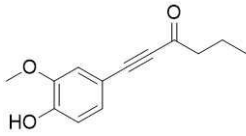


[화학식 16]

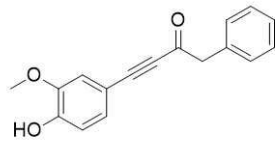


[0029]

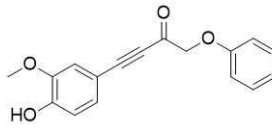
[화학식 17]



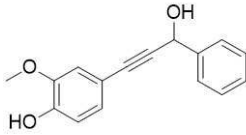
[화학식 18]



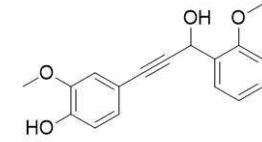
[화학식 19]



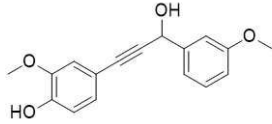
[화학식 20]



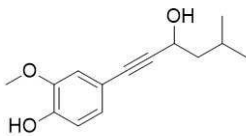
[화학식 21]



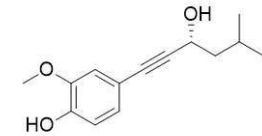
[화학식 22]



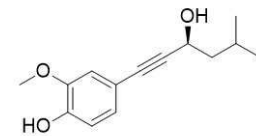
[화학식 23]



[화학식 24]



[화학식 25]



[화학식 26]



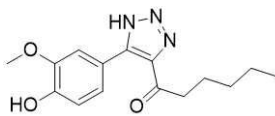
[화학식 27]



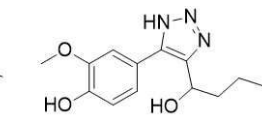
[화학식 28]



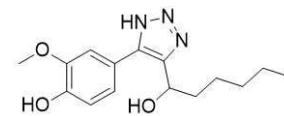
[화학식 29]



[화학식 30]

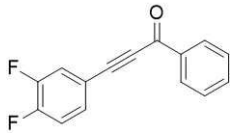


[화학식 31]

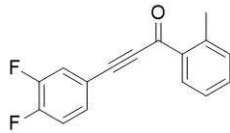


[0030]

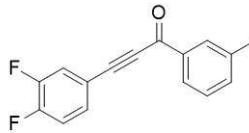
[화학식 32]



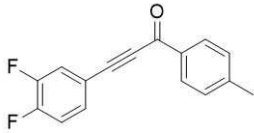
[화학식 33]



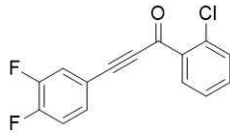
[화학식 34]



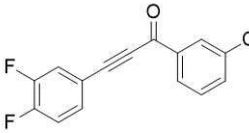
[화학식 35]



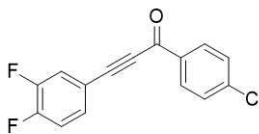
[화학식 36]



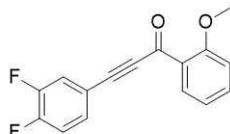
[화학식 37]



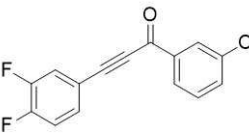
[화학식 38]



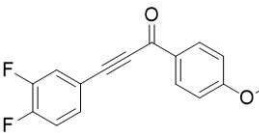
[화학식 39]



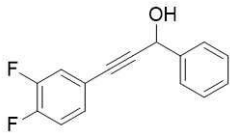
[화학식 40]



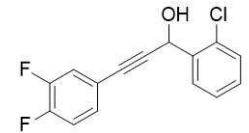
[화학식 41]



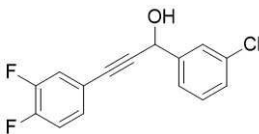
[화학식 42]



[화학식 43]



[화학식 44]



[0031]

[0032]

본 발명에 따른 상기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체는 BHL과 구조적으로 유사하여 Rh1R 결합 친화성을 가진 것을 특징으로 하며, 상대적인 Rh1R 길항 활성이 높아 우수한 바이오필름 형성/독성인자 생산 저해 활성을 나타낸다.

[0033]

본 발명의 일 구현예로서, 상기 바이오필름은 슈도모나스 에어로지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 살모넬라 속(*Salmonella* spp), 시겔라 속(*Shigella* spp), 비브리오 파라헤몰리티쿠스(*Vibrio parahaemolyticus*), 비브리오 콜레라(*Vibrio cholerae*), 에쉬리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 에쉬리키아 콜라이 0-157(*Escherichia coli* 0-157), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*), 클로스트리듐 디피실리(*Clostridium difficile*), 클로스트리듐 퍼프린젠스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리듐 보툴리눔(*Clostridium botulinum*), 엘시니아 엔테로콜리티카(*Yersinia enterocolitica*), 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*), 엔타모에바 히스톨리티카(*Entamoeba histolytica*), 바실러스 세레우스(*Bacillus cereus*), 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*), 스트렙토코쿠스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코쿠스 피오진스(*Streptococcus pyogenes*), 스트렙토코쿠스 아갈락티아(*Streptococcus agalactiae*), 클라미디아 뉴모니아(*Chlamidia pneumoniae*), 레지오넬라 뉴모니아(*Legionella pneumoniae*), 브란하멜라 카타르할리스(*Branhamella catarrhalis*), 마이코박테리움 튜버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 마이코플라즈마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumoniae*), 코리네박테리움 디프테리아(*Corynebacterium diphtheriae*), 보르데텔라 퍼튜시스(*Bordetella pertussis*), 클라미디아 시타시(*Chlamydia psittaci*), 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumoniae*), 엔테로박터 속(*Enterobacter* spp), 프로테우스 속(*Proteus* spp), 아시네토박터 속(*Acinetobacter* spp), 엔테로코쿠스 페칼리스(*Enterococcus faecalis*) 및/또는 스타필로코쿠스 사프로피티쿠스(*Staphylococcus saprophyticus*)에 의해서 형성되는 것일 수 있다.

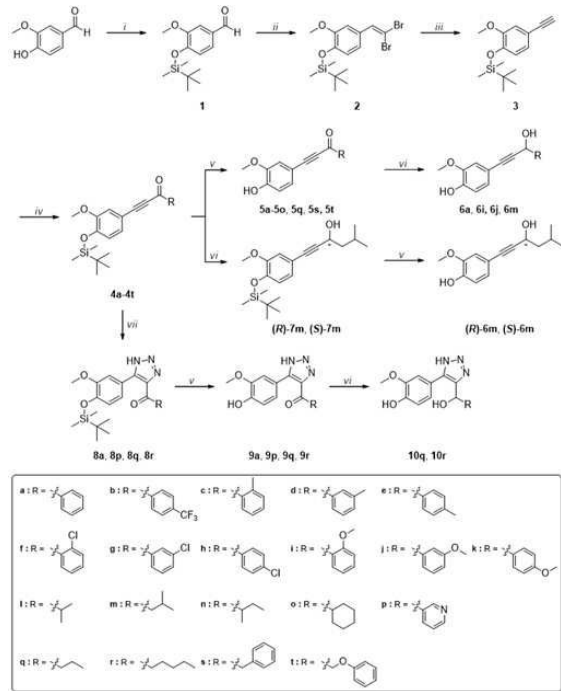
[0034]

본 발명에 따른 상기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체

는 상술한 바이오필름 형성 균주에 대하여, 동시에 복수의 균주들의 바이오필름 형성/독성인자 생산 저해 활성을 나타낸다. 본 발명에서 디자인된 알카인 케톤 유도체는 종래의 특정 타겟 균주의 바이오필름 형성/독성인자 생산을 억제하기 위한 화합물보다 더 큰 효율을 보인다.

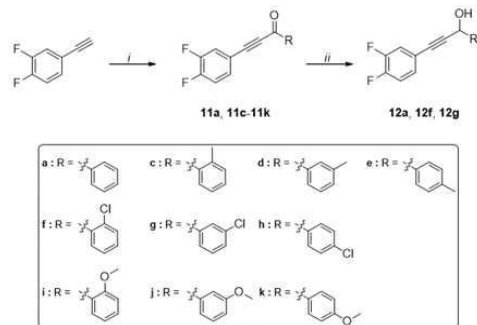
[0035] 본 발명에 따른 [화학식 2] 내지 [화학식 32]로 표시되는 알카인 케톤 유도체는 구체적으로 하기와 같은 합성 과정을 통하여 제조할 수 있으며, 하기 [1] 및 [2]는 본 발명에 따른 [화학식 1a] 내지 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체의 합성 과정을 개략적으로 도시한 흐름도이다.

[0036] [1]



[0037]

[0038] [2]



[0039]

[0040] 본 발명에 따른 알카인 케톤 유도체는 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용될 수 있으며, 염으로는 약제학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있다.

[0041] 바람직하게는, 본 발명의 알카인 케톤 유도체의 약제학적 허용 가능한 염은 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 구연산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 젖산염, 주석산염, 말레인산염, 푸마린산염, 글루콘산염, 메탄설폰산염, 글리콜산염, 숙신산염, 4-톨루엔설폰산염, 글루투론산염, 엠본산염, 글루탐산염, 또는 아스파르트산염으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않고 당업계에서 통상적으로 사용되는 다양한 무기산 및 유기산을 이용하여 형성되는 염이 모두 포함된다.

[0042] 또한, 본 발명에 따른 알카인 케톤 유도체 화합물의 라세미체는 (R)-배열((R)-configuration) 또는 (S)-배열((S)-configuration)일 수 있다.

- [0043] 또한, 본 발명에 따른 알카인 케톤 유도체 화합물의 이성질체는 (E) 이성질체 또는 (Z) 이성질체일 수 있다.
- [0045] 본 발명의 다른 일 양태는 상기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 바이오필름 형성 억제용 조성물에 관한 것이다.
- [0046] 본 발명의 바이오필름 형성 억제용 조성물은 상술한 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하므로, 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.
- [0048] 본 발명의 또 다른 일 양태는 상기 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 세균 감염병의 예방, 치료, 또는 진단용 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0049] 본 명세서에서 "세균 감염병"은 낭포성 섬유증, 폐렴, 충치, 치주염, 중이염, 근골격 감염, 괴사성 근막염, 담관계 감염, 골수염, 세균성 전립선염, 자연 판막의 심내막염, 멜로이도시스(meloidosis), 병원내 감염(nosocomial infection), ICU 폐렴, 요로 카테터 방광염(urinary catheter cystitis), 복막 투석(CAPD) 복막염 및/또는 담도배액관 폐쇄(biliary stent blockage)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0050] 본 발명에서 "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 세균 감염병을 억제시키거나 이의 진행을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [0051] 본 발명에서 "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 세균 감염병에 대한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0052] 본 발명에서 "진단"이란 특정 질병 또는 질환에 대한 한 개체의 감수성(susceptibility)을 판정하는 것, 한 개체가 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는지 여부를 판정하는 것, 특정 질병 또는 질환에 걸린 한 개체의 예후(prognosis)를 판정하는 것, 또는 테라메트릭스(therametrics)(예컨대, 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 개체의 상태를 모니터링하는 것)를 포함한다.
- [0053] 본 명세서에서 "개체", "대상" 또는 "환자"는 인간, 소, 개, 기니아 피그, 토끼, 닭, 곤충 등을 포함하여 치료가 요구되는 임의의 단일 개체를 의미한다. 또한, 임의의 질병 임상 소견을 보이지 않는 임상 연구 시험에 참여한 임의의 대상 또는 역학 연구에 참여한 대상 또는 대조군으로 사용된 대상이 대상에 포함된다.
- [0054] 또한, "유효성분으로 포함"은 원하는 생물학적 효과를 실현하는데 필요하거나 또는 충분한 양으로 해당 성분이 포함되는 것을 의미한다. 실제 적용에 있어서 유효 성분으로 포함되는 양의 결정은 대상 질병을 치료하기 위한 양으로서, 다른 독성을 야기하지 않는 사항을 고려해서 결정될 수 있으며, 예를 들어 치료되는 질병 또는 병태, 투여되는 조성물의 형태, 피험체의 크기, 또는 질병 또는 병태의 심각도 등과 같은 다양한 인자에 따라서 변화될 수 있다. 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 기술을 지닌 기술자라면 과도한 실험을 동반하지 않고 개별적 조성물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다.
- [0055] 본 발명에서 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면, 염산, 브롬화수소, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 탄산 등의 무기산과의 염, 또는 개미산, 초산, 옥살산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 글루콘산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과 함께 산의 염을 형성하거나, 또는 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속이온과 반응하여 이들의 금속염을 형성하거나, 또는 암모늄 이온과 반응하여 또 다른 형태의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 것을 의미한다.
- [0056] 본 발명에서 "약제학적으로 허용 가능한"이라 함은 화합물의 생물학적 활성과 물성을 손상시키지 않는 성질을 의미한다.
- [0057] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 상술한 알카인 케톤 유도체를 유효성분으로 포함하며, 약학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함할 수 있다.
- [0058] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충

식염수, 사이클로텍스트린, 텍스트로즈 용액, 말토텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올, 리포솜 등을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액 등 다른 통상의 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[0059] 또한, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제, 유회제 등을 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다.

[0060] 적합한 약학적으로 허용되는 담체 및 제제화에 관해서는 레밍턴의 문헌에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 제형에 특별한 제한은 없으나 주사제, 흡입제, 피부 외용제 등으로 제제화할 수 있다.

[0061] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0062] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료 기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 다른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0063] 구체적으로, 본 발명의 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1kg 당 0.001 내지 150mg, 바람직하게는 0.01 내지 100mg을 매일 또는 격일 투여하거나, 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감 될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0064] 본 발명의 약학적 조성물은 상술한 [화학식 1a], [화학식 1b], [화학식 1c] 또는 [화학식 1d]로 표시되는 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하므로, 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

발명의 효과

[0065] 본 발명은 신규한 알카인 케톤 유도체 화합물, 또는 이의 라세미체, 이성질체, 또는 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것으로, 본 발명에 따른 알카인 케톤 유도체 화합물은 바이오필름(biofilm) 형성 및 독성 인자(virulence factor) 생산을 억제할 수 있는 바, 이를 포함하는 약학적 조성물을 이용하여 바이오필름에 의해 유발되는 각종 세균 감염병을 근본적으로 예방하거나 치료할 수 있을 것으로 기대된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0068] 합성예. 본 발명에 따른 알카인 케톤 유도체의 합성

[0069] 상기 화합물의 합성과정 흐름도 [1], [2]에 따라 본 발명에 따른 [화학식 2] 내지 [화학식 44]의 알카인 케톤 유도체들을 하기 방법에 의해서 합성하였다.

[0070] 반응에 사용된 모든 상용 화학물질 및 용매는 Sigma-Aldrich, TCI 및 Acros에서 구입하였고 추가 정제 없이 사용하였다. 반응 과정은 실리카 겔 60F254(Merck, Germany) 플레이트에서 TLC로 모니터링하고, UV254 빛으로 시각화하였다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔(Silica gel 60; 230-400 mesh ASTM, Merck)에서 수행되었다. NMR 스펙트럼은 실온에서 Bruker Ultrashield 600MHz Plus(^1H , 600 MHz; ^{13}C , 150 MHz) 분광계에서 기록되었다. 모든 화학적 이동은 테트라메틸실란($\delta=0$)으로부터 백만분율(ppm)로 기록되었으며, 샘플이 분석된 용매(CDCl_3 ;

δ 7.26 for ^1H NMR, δ 77.16 for ^{13}C NMR; MeOH- d_4 : δ 3.31 for ^1H NMR, δ 49.0 for ^{13}C NMR)에 대해 측정되었다. ^1H NMR 이동 값은 chemical shift(δ), corresponding integral, multiplicity(s = singlet, br = broad, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, dd = doublet of doublets, td = triplet of doublets, qd = quartet of doublets), coupling constant(J in Hz) 및 assignments로 기록되었다. HRMS는 Agilent 6530 Accurate Mass Q-TOF LC/MS 분광계에서 기록되었다. 모든 최종 화합물의 순도는 C18 컬럼 (Phenomenex, 150mm x 4.6mm, 3 μm , 110 Å)이 있는 Agilent 1260 Infinity(Agilent)에서 역상 분석용 HPLC로 측정되었다. RP-HPLC는 다음 등용매 조건을 사용하여 수행되었다: 방법 A 이동상은 아세토니트릴 및 물(60:40, v/v); 방법 B 이동상은 아세토니트릴 및 물(55:45, v/v); 방법 C 이동상은 아세토니트릴 및 물(50:50, v/v); 방법 D 이동상은 아세토니트릴 및 물(40:60, v/v); 방법 E 이동상은 아세토니트릴 및 물(30:70, v/v); 방법 F 이동상은 아세토니트릴 및 물(20:80, v/v). 모든 화합물은 1 mL/min의 유속으로 용리되었고, UV 검출기(254 nm)에서 모니터링되었다. 테스트된 화합물의 순도는 >95 %였다.

[0072] **(i) 화합물 4a-4t 합성 방법:**

[0073] THF (30 mL) 중 적절한 에틸리벤젠 (300 mg) 교반 용액에 *n*-BuLi (1.5 eq)을 -78 °C에서 첨가하였다. 용액을 아르곤 하에 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 다음, 적절한 산 클로라이드 (1.3 eq) 또는 Weinreb 아마이드 (1.3 eq)로 적가하였다. 반응 혼합물을 TLC 분석 (일반적으로 12-16 시간)에 의해 모니터링되는 완전한 전환이 될 때까지 아르곤 하에 동일한 온도에서 교반하고, 수성 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭한 후, EtOAc (3 X 25 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물(crude residue)을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(Hexane/EtOAc = 80/1 to 10/1, v/v)로 정제하여 화합물 **4a-4t**를 수득하였다.

[0075] 1) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-yn-1-one (4a)

[0076] 상기 합성 방법에 따라, 벤조일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4a** (362 mg. 0.99 mmol)를 88 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0077] R_f = 0.58 (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.22 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 8.1 and 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

[0079] 2) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-one (4b)

[0080] 상기 합성 방법에 따라, 4-(트라이플루오로메틸)벤조일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4b** (244 mg. 0.56 mmol)를 50 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0081] R_f = 0.65 (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

[0083] 3) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(o-tolyl)prop-2-yn-1-one (4c)

[0084] 상기 합성 방법에 따라, *o*-톨루오일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4c** (387 mg. 1.02 mmol)를 89 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0085] R_f = 0.54 (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1 and 1.8 Hz, 1H),

7.13 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

[0087] 4) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(m-tolyl)prop-2-yn-1-one (4d)

[0088] 상기 합성 방법에 따라, *m*-톨루오일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4d** (295 mg. 0.78 mmol)를 68 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0089] $R_f = 0.46$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.1$ and 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

[0091] 5) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(p-tolyl)prop-2-yn-1-one (4e)

[0092] 상기 합성 방법에 따라, *p*-톨루오일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4e** (233 mg. 0.61 mmol)를 54 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0093] $R_f = 0.50$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.1$ and 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

[0095] 6) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(2-chlorophenyl)prop-2-yn-1-one (4f)

[0096] 상기 합성 방법에 따라, 2-클로로벤조일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4f** (314 mg. 0.78 mmol)를 68 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0097] $R_f = 0.40$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

[0099] 7) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(3-chlorophenyl)prop-2-yn-1-one (4g)

[0100] 상기 합성 방법에 따라, 3-클로로벤조일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4g** (454 mg. 1.13 mmol)를 99 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0101] $R_f = 0.63$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.17 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.9$ and 1.0 Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

[0103] 8) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-one (4h)

[0104] 상기 합성 방법에 따라, 4-클로로벤조일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4h** (432 mg. 1.08 mmol)를 94 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0105] $R_f = 0.53$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.1$ and 1.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

- [0107] 9) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (4i)
- [0108] 상기 합성 방법에 따라, 2-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4i** (89 mg. 0.22 mmol)를 18 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.
- [0109] $R_f = 0.13$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.08 (dd, $J = 7.7$ and 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.1$ and 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).
- [0111] 10) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (4j)
- [0112] 상기 합성 방법에 따라, 3-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4j** (357 mg. 0.90 mmol)를 76 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.
- [0113] $R_f = 0.39$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.2$ and 1.4 Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.1$ and 1.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).
- [0115] 11) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (4k)
- [0116] 상기 합성 방법에 따라, 4-메톡시벤조일 클로라이드를 사용하여 화합물 **4k** (199 mg. 0.50 mmol)를 44 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.
- [0117] $R_f = 0.23$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.1$ and 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).
- [0119] 12) 1-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-4-methylpent-1-yn-3-one (4l)
- [0120] 상기 합성 방법에 따라, 아이소부틸릴 클로라이드를 사용하여 화합물 **4l** (229 mg. 0.69 mmol)을 63 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.
- [0121] $R_f = 0.54$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.11 (dd, $J = 7.8$ and 1.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.99 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).
- [0123] 13) 1-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-5-methylhex-1-yn-3-one (4m)
- [0124] 상기 합성 방법에 따라, 아이소발레릴 클로라이드를 사용하여 화합물 **4m** (179 mg. 0.52 mmol)을 45 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.
- [0125] $R_f = 0.50$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.11 (dd, $J = 8.1$ and 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).
- [0127] 14) 1-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-4-methylhex-1-yn-3-one (4n)
- [0128] 상기 합성 방법에 따라, 2-메틸부틸릴 클로라이드를 사용하여 화합물 **4n** (334 mg. 0.96 mmol)을 84 %의 수율,

황색 오일로 제조하였다.

[0129] $R_f = 0.52$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.12 (dd, $J = 8.1$ and 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.62 – 2.56 (m, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.60 – 1.55 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.98 – 0.94 (m, 3H), 0.17 (s, 6H).

[0131] 15) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-cyclohexylprop-2-yn-1-one (4o)

[0132] 상기 합성 방법에 따라, 사이클로헥산카보닐 클로라이드를 사용하여 화합물 **4o** (290 mg. 0.78 mmol)를 68 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0133] $R_f = 0.55$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.12 (dd, $J = 8.1$ and 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.52 – 2.48 (m, 1H), 2.05 (dd, $J = 13.4$ and 2.8 Hz, 2H), 1.85 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 1.28 – 1.19 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

[0135] 16) 3-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-(pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-one (4p)

[0136] 상기 합성 방법에 따라, **S1**을 사용하여 화합물 **4p** (128 mg. 0.35 mmol)를 30 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0137] $R_f = 0.65$ (Hexane/EtOAc = 1/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 9.45 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.9$ and 4.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

[0139] 17) 1-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)hex-1-yn-3-one (4q)

[0140] 상기 합성 방법에 따라, **S2**를 사용하여 화합물 **4q** (287 mg. 0.86 mmol)를 76 %의 수율, 무색 오일로 제조하였다.

[0141] $R_f = 0.65$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.11 (dd, $J = 8.1$ and 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.01 – 0.97 (m, 12H), 0.17 (s, 6H).

[0143] 18) 1-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)oct-1-yn-3-one (4r)

[0144] 상기 합성 방법에 따라, **S3**를 사용하여 화합물 **4r** (322 mg. 0.89 mmol)을 78 %의 수율, 무색 오일로 제조하였다.

[0145] $R_f = 0.75$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.11 (dd, $J = 8.2$ and 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.40 – 1.30 (m, 4H), 0.99 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.17 (s, 6H).

[0147] 19) 4-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-phenylbut-3-yn-2-one (4s)

[0148] 상기 합성 방법에 따라, **S2** (167 mg, 0.93 mmol)를 사용하여 화합물 **4s** (54 mg. 0.14 mmol)를 12 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0149] $R_f = 0.61$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 – 7.30 (m,

3H), 6.98 (dd, $J = 8.2$ and 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 0.98 (s, 10H), 0.16 (s, 6H).

[0151] 20) 4-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1-phenoxybut-3-yn-2-one (4t)

[0152] 상기 합성 방법에 따라, 페녹시아세틸 클로라이드 (205 μ L, 1.49 mmol)를 사용하여 화합물 **4t** (24 mg, 0.06 mmol)를 5 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0153] $R_f = 0.39$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.1$ and 1.8 Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 3H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

[0155] (ii) 화합물 5a-5o, 9a, 9p-9r 합성 방법

[0156] THF 중 실릴 보호된 화합물의 0.02M 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (1M in THF, 2.0 eq)을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 TLC 분석 (일반적으로 20 분)에 의해 모니터링되는 완전한 전환이 될 때까지 아르곤 하에 동일한 온도에서 교반하고, 수성 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭한 후, EtOAc (3 X 25 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(Hexane/EtOAc = 10/1 to 6/1, v/v for **5a-5o**, **5s**, **5t**, DCM/MeOH = 30/1, v/v for **9a**, **9p-9r**)로 정제하여 화합물 **5a-5o**, **9a**, **9p-9r**을 수득하였다.

[0158] 1) [화학식 2] 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-phenylprop-2-yn-1-one (5a)

[0159] 상기 합성 방법에 따라, **4a** (274 mg, 0.75 mmol)를 사용하여 화합물 **5a** (120 mg, 0.48 mmol)를 61 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0160] $R_f = 0.13$ (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 126-128 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.21 (s, 2H), 7.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 178.20, 148.93, 146.60, 137.09, 134.08, 129.61, 128.69, 128.23, 115.33, 115.10, 111.41, 94.85, 86.50, 56.24. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 251.0713; found: 251.0723. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, $t_R = 9.96$ min).

[0162] 2) [화학식 3] 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-2-yn-1-one (5b)

[0163] 상기 합성 방법에 따라, **4b** (232 mg, 0.54 mmol)를 사용하여 화합물 **5b** (84 mg, 0.26 mmol)를 49 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0164] $R_f = 0.17$ (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 146-148 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (dd, $J = 8.2$ and 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.82, 149.24, 146.63, 139.64, 135.45, 135.24, 135.02, 134.80, 129.84, 128.52, 125.81, 125.79, 125.77, 125.74, 124.60, 122.80, 115.36, 115.19, 111.00, 96.27, 86.39, 56.28. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 319.0587; found: 319.0597. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method C, $t_R = 14.43$ min).

[0166] 3) [화학식 4] 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(o-tolyl)prop-2-yn-1-one (5c)

- [0167] 상기 합성 방법에 따라, **4c** (341 mg, 0.90 mmol)를 사용하여 화합물 **5c** (147 mg, 0.53 mmol)를 58 %의 수율, 주황색 분말로 제조하였다.
- [0168] R_f = 0.13 (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 92-94 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.27 (dd, J = 7.7 and 0.72 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 7.5 and 1.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.2 and 3.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 180.06, 148.79, 146.59, 140.40, 136.08, 133.06, 132.83, 132.25, 128.01, 125.95, 115.24, 115.07, 111.63, 93.48, 87.98, 56.24, 21.99. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 265.0870; found: 265.0882. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method C, t_R = 9.51 min).
- [0170] 4) [화학식 5] 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(m-tolyl)prop-2-yn-1-one (5d)
- [0171] 상기 합성 방법에 따라, **4d** (292 mg, 0.77 mmol)를 사용하여 화합물 **5d** (144 mg, 0.54 mmol)를 70 %의 수율, 주황색 분말로 제조하였다.
- [0172] R_f = 0.16 (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 102-104 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.2 and 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 178.41, 148.85, 146.58, 138.58, 137.18, 134.95, 129.80, 128.60, 128.18, 127.23, 115.34, 115.08, 111.58, 94.50, 86.63, 56.28, 21.48. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 265.0870; found: 265.0880. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method C, t_R = 9.19 min).
- [0174] 5) [화학식 6] 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(p-tolyl)prop-2-yn-1-one (5e)
- [0175] 상기 합성 방법에 따라, **4e** (146 mg, 0.38 mmol)를 사용하여 화합물 **5e** (60 mg, 0.23 mmol)를 59 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.
- [0176] R_f = 0.16 (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 118-120 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.11 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 177.92, 148.77, 146.56, 145.17, 134.85, 129.78, 129.77, 129.43, 128.13, 115.31, 115.05, 111.63, 94.21, 86.53, 56.26, 21.95. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 265.0870; found: 265.0882. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method C, t_R = 7.93 min).
- [0178] 6) [화학식 7] 1-(2-Chlorophenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (5f)
- [0179] 상기 합성 방법에 따라, **4f** (282 mg, 0.70 mmol)를 사용하여 화합물 **5f** (175 mg, 0.61 mmol)를 87 %의 수율, 주황색 분말로 제조하였다.
- [0180] R_f = 0.10 (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 88-90 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2 and 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.99, 149.10, 146.59, 136.27, 133.50, 133.30, 132.45, 131.57, 128.37, 126.90, 115.33, 115.11, 111.34, 95.83, 88.13, 56.25. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 285.0324; found: 285.0332. >95% purity (as determined by RP-HPLC,

method C, $t_R = 7.74$ min).

[0182] 7) **[화학식 8]** *1-(3-Chlorophenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (5g)*

[0183] 상기 합성 방법에 따라, **4g** (258 mg, 0.64 mmol)를 사용하여 화합물 **5g** (129 mg, 0.45 mmol)를 71 %의 수율, 주황색 분말로 제조하였다.

[0184] $R_f = 0.13$ (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 114-116 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.20 - 8.15 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.9$ and 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30 (dt, $J = 11.5$ and 5.8 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.66, 149.24, 146.66, 138.66, 135.02, 133.94, 130.05, 129.46, 128.46, 127.72, 115.38, 115.20, 111.05, 95.77, 86.28, 56.28. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 285.0324; found: 285.0337. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method C, $t_R = 12.28$ min).

[0186] 8) **[화학식 9]** *1-(4-Chlorophenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (5h)*

[0187] 상기 합성 방법에 따라, **4h** (325 mg, 0.81 mmol)를 사용하여 화합물 **5h** (162 mg, 0.57 mmol)를 70 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0188] $R_f = 0.24$ (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 104-106 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.17 - 8.11 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.2$ and 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.80, 149.18, 146.66, 140.61, 135.53, 130.90, 129.06, 128.34, 115.34, 115.18, 111.10, 95.44, 86.28, 56.27, 56.26, 56.24. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 285.0324; found: 285.0329. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method C, $t_R = 12.34$ min).

[0190] 9) **[화학식 10]** *3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (5i)*

[0191] 상기 합성 방법에 따라, **4i** (89 mg, 0.22 mmol)를 사용하여 화합물 **5i** (51 mg, 0.18 mmol)를 82 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0192] $R_f = 0.11$ (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.08 (dd, $J = 7.7$ and 1.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.2$ and 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.99, 159.85, 148.56, 146.51, 134.95, 132.74, 127.99, 127.05, 120.44, 115.38, 114.97, 112.33, 112.12, 93.22, 88.74, 56.25, 56.07. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 281.0819; found: 281.0811. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, $t_R = 9.76$ min).

[0194] 10) **[화학식 11]** *3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (5j)*

[0195] 상기 합성 방법에 따라, **4j** (357 mg, 0.90 mmol)를 사용하여 화합물 **5j** (215 mg, 0.76 mmol)를 85 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0196] $R_f = 0.21$ (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). m.p: 92-94 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.4$ and 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 10.1$ and 5.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.19 -

7.15 (m, 2H), 6.95 (dd, $J = 8.2$ and 3.5 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 177.94, 159.91, 148.89, 146.58, 138.51, 129.73, 128.25, 122.94, 120.88, 115.34, 115.09, 112.94, 111.48, 94.66, 86.59, 56.27, 55.62. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 281.0819; found: 281.0815. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, $t_R = 18.31$ min).

[0198] 11) **[화학식 12]** 3-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (5k)

[0199] 상기 합성 방법에 따라, **4k** (184 mg, 0.46 mmol)를 사용하여 화합물 **5k** (89 mg, 0.32 mmol)를 69 %의 수율, 백색 분말로 제조하였다.

[0200] $R_f = 0.15$ (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). m.p: 124-126 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.21 - 8.17 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 8.2$ and 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.90, 164.50, 148.66, 146.55, 132.04, 132.02, 132.00, 130.53, 128.01, 115.26, 115.03, 113.97, 113.95, 111.75, 93.87, 86.41, 56.27, 55.72. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 281.0819; found: 281.0808. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, $t_R = 14.94$ min).

[0202] 12) **[화학식 13]** 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-methylpent-1-yn-3-one (5l)

[0203] 상기 합성 방법에 따라, **4l** (229 mg, 0.69 mmol)을 사용하여 화합물 **5l** (121 mg, 0.56 mmol)을 81 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0204] $R_f = 0.13$ (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 72-74 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.17 (dd, $J = 8.2$ and 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 192.44, 148.70, 146.51, 128.11, 115.28, 115.01, 111.47, 93.14, 86.36, 56.21, 43.06, 18.28. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 217.0870; found: 217.0873. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, $t_R = 9.66$ min).

[0206] 13) **[화학식 14]** 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-methylhex-1-yn-3-one (5m)

[0207] 상기 합성 방법에 따라, **4m** (238 mg, 0.69 mmol)을 사용하여 화합물 **5m** (97 mg, 0.42 mmol)을 60 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0208] $R_f = 0.32$ (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). m.p: 74-76 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.17 (dd, $J = 8.2$ and 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 188.12, 148.68, 146.48, 128.17, 115.31, 115.00, 111.44, 91.96, 87.69, 56.23, 54.48, 25.47, 22.61. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 231.1026; found: 231.1024. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, $t_R = 15.45$ min).

[0210] 14) **[화학식 15]** 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-methylhex-1-yn-3-one (5n)

[0211] 상기 합성 방법에 따라, **4n** (444 mg, 1.28 mmol)을 사용하여 화합물 **5n** (94 mg, 0.40 mmol)을 32 %의 수율, 황

색 오일로 제조하였다.

[0212] $R_f = 0.32$ (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.59 (dt, $J = 13.7$ and 6.8 Hz, 1H), 1.91 – 1.83 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 192.49, 148.68, 146.51, 128.11, 115.30, 115.00, 111.44, 92.94, 86.49, 56.19, 50.04, 26.13, 15.78, 11.62. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 231.1026; found: 231.1017. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, $t_R = 14.58$ min).

[0214] 15) **[화학식 16]** *1-Cyclohexyl-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (5o)*

[0215] 상기 합성 방법에 따라, **4o** (386 mg, 1.04 mmol)를 사용하여 화합물 **5o** (117 mg, 0.45 mmol)를 44 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0216] $R_f = 0.28$ (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). m.p: 92–94 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.18 (dd, $J = 8.2$ and 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.52 – 2.46 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.38 – 1.30 (m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 191.75, 148.63, 146.49, 128.10, 115.28, 114.98, 111.52, 92.90, 86.73, 56.21, 52.28, 28.52, 25.93, 25.56. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 257.1183; found: 257.1184. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method C, $t_R = 10.83$ min).

[0218] 16) **[화학식 17]** *1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hex-1-yn-3-one (5q)*

[0219] 상기 합성 방법에 따라, **4q** (108 mg, 0.32 mmol)를 사용하여 화합물 **5q** (55 mg, 0.25 mmol)를 79 %의 수율, 백색 분말로 제조하였다.

[0220] $R_f = 0.20$ (Hexane/EtOAc = 5/1, v/v). m.p: 80–82 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.16 (dd, $J = 8.2$ and 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 188.36, 148.67, 146.47, 128.16, 115.30, 114.99, 111.46, 92.03, 87.41, 56.23, 47.40, 17.94, 13.74. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 217.0870; found: 217.0881. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, $t_R = 10.25$ min).

[0222] 17) **[화학식 18]** *4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-phenylbut-3-yn-2-one (5s)*

[0223] 상기 합성 방법에 따라, **4s** (31 mg, 0.08 mmol)를 사용하여 화합물 **5s** (17 mg, 0.06 mmol)를 77 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0224] $R_f = 0.26$ (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 3H), 7.03 (dd, $J = 8.2$ and 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 185.47, 148.95, 146.48, 133.76, 130.06, 128.79, 128.25, 127.41, 115.39, 115.01, 111.09, 94.89, 87.40, 56.18, 52.11. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 265.0870; found: 265.0871. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, $t_R = 14.95$ min).

[0226] 18) [화학식 19] *4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-phenoxybut-3-yn-2-one (5t)*

[0227] 상기 합성 방법에 따라, **4t** (24 mg, 0.06 mmol)를 사용하여 화합물 **5t** (14 mg, 0.05 mmol)를 82 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0228] R_f = 0.25 (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.32 (dd, J = 8.5 and 7.5 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 8.2 and 1.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 183.63, 157.95, 149.22, 146.49, 129.76, 128.60, 121.87, 115.42, 115.08, 114.87, 110.72, 97.12, 85.54, 73.27, 56.24 HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 281.0819; found: 281.0822. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, t_R = 15.22 min).

[0230] 19) [화학식 26] *(5-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)methanone (9a)*

[0231] 상기 합성 방법에 따라, **8a** (66 mg, 0.16 mmol)를 사용하여 화합물 **9a** (36 mg, 0.12 mmol)를 77 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0232] R_f = 0.55 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). m.p: 132–134 °C. ^1H NMR (600 MHz, MeOD) 7.97 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2 and 1.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) 190.16, 149.34, 148.86, 139.03, 134.32, 131.36, 129.38, 123.11, 116.31, 113.66, 56.42. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.1030; found: 296.1027. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method E, t_R = 8.45 min).

[0234] 20) [화학식 27] *(5-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone (9p)*

[0235] 상기 합성 방법에 따라, **8p** (71 mg, 0.17 mmol)를 사용하여 화합물 **9p** (30 mg, 0.10 mmol)를 60 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0236] R_f = 0.48 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). m.p: 204–206 °C. ^1H NMR (600 MHz, MeOD) 9.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.9 and 1.5 Hz, 1H), 8.45 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.9 and 5.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2 and 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) 187.51, 153.31, 151.78, 149.70, 148.86, 141.20, 139.60, 135.55, 124.94, 123.46, 119.81, 116.29, 113.91, 56.49. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.0982; found: 297.0995. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method F, t_R = 2.72 min).

[0238] 21) [화학식 28] *1-(5-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-one (9q)*

[0239] 상기 합성 방법에 따라, **8q** (140 mg, 0.37 mmol)를 사용하여 화합물 **9q** (68 mg, 0.26 mmol)를 70 %의 수율, 무색 오일로 제조하였다.

[0240] R_f = 0.38 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, MeOD) 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2 and 1.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) 197.48, 149.46, 148.67, 141.87, 123.37, 120.08, 116.11, 114.03, 56.47, 43.57, 18.81, 14.12. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 260.1040; found:

260.1052. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method E, t_R = 7.52 min).

[0242] 22) [화학식 29] 1-(5-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexan-1-one (9r)

[0243] 상기 합성 방법에 따라, **8r** (118 mg, 0.29 mmol)을 사용하여 화합물 **9r** (67 mg, 0.23 mmol)을 80 %의 수율, 무색 오일로 제조하였다.

[0244] R_f = 0.33 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, MeOD) 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2 and 1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.11 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 4H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) 197.65, 149.48, 148.69, 141.86, 123.37, 116.12, 114.04, 56.48, 41.61, 32.62, 25.16, 23.55, 14.29. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 288.1353; found: 288.1367. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method D, t_R = 8.86 min).

[0246] (iii) 화합물 6a, 6i, 6j, 6m, 12a, 12f, 12g 합성 방법

[0247] MeOH (5 mL) 중 알카인 케톤 (30 mg)의 교반된 용액에 NaBH_4 (1.5 eq.)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, EtOAc (3 X 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(Hexane/EtOAc = 3/1, v/v for **6a**, **6i**, **6j**, **6m**, Hexane/Ether = 3/1, v/v for **12a**, **12f**, **12g**)로 정제하여 알카인 알코올 화합물을 수득하였다.

[0249] 1) [화학식 20] 4-(3-Hydroxy-3-phenylprop-1-yn-1-yl)-2-methoxyphenol (6a)

[0250] 상기 합성 방법에 따라, **5a** (30 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 화합물 **6a** (27 mg, 0.11 mmol)를 87 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0251] R_f = 0.16 (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). m.p: 93-95 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2 and 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.30 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 146.63, 146.27, 140.95, 128.81, 128.56, 126.86, 125.94, 114.63, 114.11, 114.07, 87.00, 86.95, 65.33, 56.14. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 253.0870; found: 253.0873. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method E, t_R = 17.08 min).

[0253] 2) [화학식 21] 4-(3-Hydroxy-3-(2-methoxyphenyl)prop-1-yn-1-yl)-2-methoxyphenol (6i)

[0254] 상기 합성 방법에 따라, **5i** (30 mg, 0.11 mmol)를 사용하여 화합물 **6i** (6 mg, 0.02 mmol)를 20 %의 수율, 주황색 분말로 제조하였다.

[0255] R_f = 0.10 (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). m.p: 138-140 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.65 (dd, J = 7.5 and 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 8.1 and 1.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2 and 1.7 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 7.5 and 0.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 157.00, 146.45, 146.22, 129.85, 129.06, 128.19, 125.90, 121.05, 114.55, 114.44, 114.19, 111.02, 86.49, 86.46, 61.82, 56.13, 55.76. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 283.0976; found:

283.0966. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method E, t_R = 19.13 min).

[0257] 3) [화학식 22] 4-(3-Hydroxy-3-(3-methoxyphenyl)prop-1-yn-1-yl)-2-methoxyphenol (6j)

[0258] 상기 합성 방법에 따라, **5j** (30 mg, 0.11 mmol)를 사용하여 화합물 **6j** (23 mg, 0.08 mmol)를 76 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0259] R_f = 0.10 (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.2 and 1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.2 and 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.66 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 159.97, 146.62, 146.27, 142.53, 129.84, 125.92, 119.10, 114.63, 114.12, 114.04, 112.32, 86.92, 86.88, 65.20, 56.12, 55.44. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M-H}]^-$: 283.0976; found: 283.0964. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method E, t_R = 18.52 min).

[0261] 4) [화학식 23] 4-(3-Hydroxy-5-methylhex-1-yn-1-yl)-2-methoxyphenol (6m)

[0262] 상기 합성 방법에 따라, **5m** (30 mg, 0.13 mmol)을 사용하여 화합물 **6m** (17 mg, 0.07 mmol)을 58 %의 수율, 백색 분말로 제조하였다.

[0263] R_f = 0.22 (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). m.p: 88–90 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 6.98 (dd, J = 8.2 and 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.63 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.76 – 1.60 (m, 2H), 0.97 (dd, J = 8.5 and 6.7 Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 146.41, 146.26, 125.78, 114.61, 114.36, 114.06, 88.61, 85.05, 61.70, 56.10, 47.18, 24.98, 22.77, 22.63. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M-H}]^-$: 233.1183; found: 233.1189. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method E, t_R = 20.66 min).

[0265] 5) [화학식 42] 3-(3,4-Difluorophenyl)-1-phenylprop-2-yn-1-ol (12a)

[0266] 상기 합성 방법에 따라, **11a** (30 mg, 0.12 mmol)를 사용하여 화합물 **12a** (18 mg, 0.07 mmol)를 59 %의 수율, 무색 오일로 제조하였다.

[0267] R_f = 0.33 (Hexane/Ether = 3/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 18.3 and 8.4 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 4.7 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 151.78, 151.69, 150.95, 150.86, 150.11, 150.02, 149.29, 149.21, 140.41, 128.92, 128.77, 128.61, 128.58, 128.57, 128.54, 126.79, 120.94, 120.81, 119.40, 119.37, 119.35, 119.32, 117.70, 117.58, 89.39, 84.64, 65.16. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method C, t_R = 8.78 min).

[0269] 6) [화학식 43] 1-(2-Chlorophenyl)-3-(3,4-difluorophenyl)prop-2-yn-1-ol (12f)

[0270] 상기 합성 방법에 따라, **11f** (30 mg, 0.11 mmol)를 사용하여 화합물 **12f** (21 mg, 0.08 mmol)를 71 %의 수율, 무색 오일로 제조하였다.

[0271] R_f = 0.31 (Hexane/Ether = 3/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.78 (dd, J = 7.6 and 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 7.8 and 1.1 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 7.5 and 1.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7 and 1.7 Hz, 1H),

7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 151.82, 151.73, 150.94, 150.85, 150.15, 150.06, 149.28, 149.20, 137.72, 132.87, 130.02, 130.00, 128.66, 128.63, 128.62, 128.59, 128.45, 127.49, 120.98, 120.86, 119.27, 119.24, 119.22, 119.19, 117.70, 117.58, 88.26, 84.58, 62.50, 62.49. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.0383; found: 279.0935. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method B, $t_R = 9.93$ min).

[0273] 7) [화학식 44] 1-(3-Chlorophenyl)-3-(3,4-difluorophenyl)prop-2-yn-1-ol (12g)

[0274] 상기 합성 방법에 따라, **11g** (30 mg, 0.11 mmol)를 사용하여 화합물 **12g** (16 mg, 0.06 mmol)를 52 %의 수율, 무색 오일로 제조하였다.

[0275] $R_f = 0.30$ (Hexane/Ether = 3/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.58 (s, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.37 (s, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 151.90, 151.82, 150.97, 150.89, 150.23, 150.15, 149.32, 149.23, 142.29, 134.77, 130.16, 128.84, 128.68, 128.65, 128.64, 128.61, 126.96, 124.88, 120.99, 120.87, 119.08, 119.05, 119.03, 119.00, 117.78, 117.66, 88.70, 85.03, 85.01, 85.00, 64.44. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClF}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.0383; found: 279.0921. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method B, $t_R = 10.81$ min).

[0277] (iv) (R)-1-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-5-methylhex-1-yn-3-ol ((R)-7m) 합성 방법:

[0278] 2-프로판올 (3.75 mL) 중 **4m** (130 mg, 0.38 mmol)의 0.1 M 용액에 KOH (0.13 mg, 2.25 μmol) 및 $\text{RuCl}[(R,R)\text{-TsDPEN(mesitylene)}]$ (1.17 mg, 1.88 μmol)을 이논 : Ru 촉매 : KOH = 200:1:1.2의 비율로 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 35 $^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(Hexane/EtOAc = 8/1, v/v)로 정제하여 **(R)-7m** (36.3 mg, 28%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0279] $R_f = 0.30$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 12.2$ and 6.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 15H), 0.14 (s, 6H).

[0281] (v) (S)-1-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-5-methylhex-1-yn-3-ol ((S)-7m) 합성 방법:

[0282] 2-프로판올 (3.75 mL) 중 **4m** (130 mg, 0.38 mmol)의 0.1 M 용액에 KOH (0.13 mg, 2.25 μmol) 및 $\text{RuCl}[(S,S)\text{-TsDPEN(mesitylene)}]$ (1.17 mg, 1.88 μmol)을 이논 : Ru 촉매 : KOH = 200:1:1.2의 비율로 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 35 $^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 교반한 후, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(Hexane/EtOAc = 8/1, v/v)로 정제하여 **(S)-7m** (27.6 mg, 21%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0283] $R_f = 0.30$ (Hexane/EtOAc = 8/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 12.2$ and 6.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 15H), 0.14 (s, 6H).

[0285] (vi) [화학식 24] (R)-4-(3-Hydroxy-5-methylhex-1-yn-1-yl)-2-methoxyphenol ((R)-6m) 합성 방법:

[0286] THF (5 mL) 중 **(R)-7m** (36.3 mg, 0.10 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 (1M in THF, 2.0

eq)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 동일 온도에서 20분 동안 교반한 후, 수성 NH₄Cl (5 mL)로 퀀칭하고, EtOAc (3 X 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(Hexane/EtOAc = 3/1, v/v)로 정제하여 **(R)-6m** (14.4 mg, 59%)을 백색 분말로 수득하였다.

[0287] R_f = 0.22 (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). m.p: 88-90 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 6.97 (dd, J = 8.2 and 1.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 0.97 (dd, J = 8.6 and 6.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 146.41, 146.27, 125.77, 114.62, 114.34, 114.07, 88.61, 85.04, 61.69, 56.09, 47.17, 24.97, 22.76, 22.63. HRMS m/z calculated for C₁₄H₁₈O₃ [M-H]⁻: 233.1183; found: 233.1175. The ee value was determined by the chiral HPLC analysis on a chiral column (CHIRALPAK IG, 5% ethanol in hexane)

[0289] **(vii) [화학식 25] (S)-4-(3-Hydroxy-5-methylhex-1-yn-1-yl)-2-methoxyphenol ((S)-6m) 합성 방법:**

[0290] THF (5 mL) 중 **(S)-7m** (27.6 mg, 0.08 mmol)의 용액에 테트라뷰틸암모늄 플루오라이드 용액 (1M in THF, 2.0 eq)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 동일 온도에서 20분 동안 교반한 후, 수성 NH₄Cl (5 mL)로 퀀칭하고, EtOAc (3 X 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(Hexane/EtOAc = 3/1, v/v)로 정제하여 **(S)-6m** (8.9 mg, 48%)을 백색 분말로 수득하였다.

[0291] R_f = 0.22 (Hexane/EtOAc = 3/1, v/v). m.p: 88-90 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 6.97 (dd, J = 8.2 and 1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 0.97 (dd, J = 8.5 and 6.7 Hz, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 146.42, 146.27, 125.78, 114.61, 114.35, 114.07, 88.61, 85.05, 61.70, 56.10, 47.19, 24.98, 22.77, 22.64. HRMS m/z calculated for C₁₄H₁₈O₃ [M-H]⁻: 233.1183; found: 233.1179. The ee value was determined by the chiral HPLC analysis on a chiral column (CHIRALPAK IG, 5% ethanol in hexane)

[0293] **(viii) 화합물 8a, 8p, 8q, 8r 합성 방법:**

[0294] DMF 중 실릴 보호된 화합물의 0.1 M 용액에 소듐 아자이드 (1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 TLC 분석 (일 반적으로 2 시간)에 의해 모니터링되는 완전한 전환이 될 때까지 아르곤 하에 동일한 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 후, DCM (3 X 25 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 100/1, v/v)로 정제하여 화합물 **8a, 8p, 8q, 8r**을 수득하였다.

[0296] **1) (5-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)methanone (8a)**

[0297] 상기 합성 방법에 따라, **4a** (87 mg, 0.23 mmol)를 사용하여 화합물 **8a** (66 mg, 0.16 mmol)를 70 %의 수율, 황 색 오일로 제조하였다.

[0298] R_f = 0.52 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). ¹H NMR (600 MHz, MeOD) 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2 and 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.16 (s, 6H). HRMS m/z calculated for C₂₂H₂₇N₃O₃Si [M-H]⁻: 408.1749; found: 408.1762.

[0300] 2) (5-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(pyridin-3-yl)methanone (8p)

[0301] 상기 합성 방법에 따라, **4p** (107 mg, 0.29 mmol)를 사용하여 화합물 **8p** (71 mg, 0.17 mmol)를 60 %의 수율, 황색 오일로 제조하였다.

[0302] R_f = 0.64 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, MeOD) 9.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.8 and 1.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.9 and 4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2 and 1.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.19 (s, 6H). HRMS m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 409.1701; found: 409.1705.

[0304] 3) 1-(5-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-one (8q)

[0305] 상기 합성 방법에 따라, **4q** (185 mg, 0.61 mmol)를 사용하여 화합물 **8q** (140 mg, 0.37 mmol)를 61 %의 수율, 무색 오일로 제조하였다.

[0306] R_f = 0.52 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.61 (s, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (brs, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.02 - 0.99 (m, 12H), 0.18 (s, 6H).

[0308] 4) 1-(5-(4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)hexan-1-one (8r)

[0309] 상기 합성 방법에 따라, **4r** (118 mg, 0.33 mmol)을 사용하여 화합물 **7r** (118 mg, 0.29 mmol)을 88 %의 수율, 무색 오일로 제조하였다.

[0310] R_f = 0.44 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.60 (s, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (brs, 2H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 4H), 1.00 (s, 9H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.18 (s, 6H). HRMS m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 402.2218; found: 402.2241.

[0312] (ix) [화학식 30] 4-(4-(1-Hydroxybutyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-methoxyphenol (10q) 합성 방법:

[0313] MeOH (3 mL) 중 **9q** (55 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 NaBH_4 (1.5 eq.)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, EtOAc (3 X 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1, v/v)로 정제하여 **10q** (41 mg, 74%)를 무색 오일로 수득하였다.

[0314] R_f = 0.31 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). ^1H NMR (600 MHz, MeOD) 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1 and 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, MeOD) 149.19, 148.26, 122.19, 116.48, 112.92, 66.10, 56.48, 56.46, 56.44, 39.41, 20.07, 14.12. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 262.1197; found: 262.1208. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method F, t_R = 14.10 min).

[0316] (x) [화학식 31] 4-(4-(1-Hydroxyhexyl)-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-methoxyphenol (10r) 합성 방법:

[0317] MeOH (3 mL) 중 **9r** (50 mg, 0.17 mmol)의 교반 용액에 NaBH_4 (1.5 eq.)을 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 동일한 온도에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축한 후, EtOAc (3 X 10 mL)로 추출하였

다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 10/1, v/v)로 정제하여 **10r** (28 mg, 57%)을 무색 오일로 수득하였다.

[0318] R_f = 0.29 (DCM/MeOH = 10/1, v/v). ¹H NMR (600 MHz, MeOD) 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.1 and 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.30 - 1.16 (m, 6H), 0.86 - 0.81 (m, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, MeOD) 149.20, 148.29, 122.22, 116.49, 112.96, 66.42, 56.47, 37.22, 32.65, 26.56, 23.55, 14.29. HRMS m/z calculated for C₁₅H₂₁N₃O₃ [M-H]⁻: 290.1510; found: 290.1530. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method E, t_R = 7.62 min).

[0320] **(x i) 화합물 11a, 11c-11k 합성 방법:**

[0321] THF (30 mL) 중 4-에틸닐-1,2-다이플루오로벤젠 (256 μ L)의 교반 용액에 *n*-BuLi (1.5 eq)을 -78 °C에서 첨가하였다. 용액을 아르곤 하에 동일한 온도에서 30분 동안 교반한 후, 적절한 산 클로라이드 (1.3 eq)로 적가하였다. 반응 혼합물을 TLC 분석 (일반적으로 12-16 시간)에 의해 모니터링되는 완전한 전환이 될 때까지 아르곤 하에 동일한 온도에서 교반하고, 수성 NH₄Cl (10 mL)로 켄칭한 후, EtOAc (3 X 25 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피(Hexane/Ether = 120/1 to 60/1, v/v)로 정제하여 화합물 **11a**, **11c-11k**를 수득하였다.

[0323] 1) **[화학식 32] 3-(3,4-Difluorophenyl)-1-phenylprop-2-yn-1-one (11a)**

[0324] 상기 합성 방법에 따라, 벤조일 클로라이드 (327 μ L, 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11a** (118 mg, 0.49 mmol)를 22 %의 수율, 백색 분말로 제조하였다.

[0325] R_f = 0.53 (Hexane/Ether = 6/1, v/v). m.p.: 96-98 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.19 (dd, J = 8.2 and 1.1 Hz, 2H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.23 (dt, J = 9.8 and 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 177.77, 153.21, 153.12, 151.51, 151.42, 151.17, 151.08, 149.50, 149.42, 136.75, 134.53, 130.28, 130.26, 130.23, 130.21, 129.71, 128.86, 122.21, 122.08, 118.33, 118.20, 117.15, 117.12, 117.10, 117.07, 90.33, 90.32, 90.31, 87.08. HRMS m/z calculated for C₁₅H₈F₂O [M+H]⁺: 243.0616; found: 243.0607. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 8.24 min).

[0327] 2) **[화학식 33] 3-(3,4-Difluorophenyl)-1-(o-tolyl)prop-2-yn-1-one (11c)**

[0328] 상기 합성 방법에 따라, *o*-톨루일 클로라이드 (368 μ L, 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11c** (133 mg, 0.52 mmol)를 24 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0329] R_f = 0.53 (Hexane/Ether = 6/1, v/v). m.p.: 62-64 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 8.25 (dd, J = 7.8 and 1.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 11.3 and 3.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (dt, J = 9.9 and 8.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 179.43, 153.06, 152.98, 151.37, 151.28, 151.06, 149.48, 149.39, 140.83, 135.50, 133.31, 133.30, 132.42, 130.09, 130.06, 130.04, 130.02, 126.08, 122.05, 121.93, 118.24, 118.12, 117.38, 117.35, 117.33, 117.30, 89.08, 88.49, 22.07, 22.05. HRMS m/z calculated for C₁₆H₁₀F₂O [M+H]⁺: 257.0773; found: 257.0760. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 13.92 min).

[0331] 3) [화학식 34] *3-(3,4-Difluorophenyl)-1-(m-tolyl)prop-2-yn-1-one (11d)*

[0332] 상기 합성 방법에 따라, *m*-톨루일 클로라이드 (372 μ L, 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11d** (170 mg, 0.66 mmol)를 31 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0333] R_f = 0.54 (Hexane/Ether = 6/1, v/v). m.p: 86-88 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 9.9 and 8.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 177.94, 153.15, 153.07, 151.45, 151.37, 151.15, 151.06, 149.48, 149.40, 138.77, 136.77, 135.37, 130.23, 130.21, 130.19, 130.16, 129.86, 128.73, 127.25, 122.16, 122.04, 118.29, 118.17, 117.22, 117.20, 117.18, 117.15, 90.08, 87.20, 21.45. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 257.0773; found: 257.0762. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 13.85 min).

[0335] 4) [화학식 35] *3-(3,4-Difluorophenyl)-1-(p-tolyl)prop-2-yn-1-one (11e)*

[0336] 상기 합성 방법에 따라, *p*-톨루일 클로라이드 (373 μ L, 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11e** (121 mg, 0.47 mmol)를 22 %의 수율, 백색 분말로 제조하였다.

[0337] R_f = 0.40 (Hexane/Ether = 6/1, v/v). m.p: 88-90 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.08 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (dt, J = 16.8 and 8.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 177.44, 153.12, 153.03, 151.42, 151.34, 151.14, 151.06, 149.48, 149.39, 145.72, 134.48, 130.21, 130.18, 130.16, 130.14, 129.84, 129.58, 122.14, 122.02, 118.27, 118.15, 117.29, 117.26, 117.24, 117.21, 89.83, 87.17, 22.00. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 257.0773; found: 257.0761. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 10.93 min).

[0339] 5) [화학식 36] *1-(2-Chlorophenyl)-3-(3,4-difluorophenyl)prop-2-yn-1-one (11f)*

[0340] 상기 합성 방법에 따라, 2-클로로벤조일 클로라이드 (357 μ L, 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11f** (47 mg, 0.17 mmol)를 8 %의 수율, 백색 분말로 제조하였다.

[0341] R_f = 0.31 (Hexane/Ether = 6/1, v/v). m.p: 86-88 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 9.1 and 4.3 Hz, 2H), 7.22 (dt, J = 16.7 and 8.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.55, 153.32, 153.23, 151.62, 151.54, 151.17, 151.08, 149.51, 149.42, 135.71, 133.79, 132.60, 131.75, 130.35, 130.32, 130.30, 130.28, 127.04, 122.23, 122.11, 118.33, 118.21, 117.07, 117.05, 117.02, 116.99, 91.23, 91.22, 91.21, 88.45. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{ClF}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277.0226; found: 277.0223. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 10.12 min).

[0343] 6) [화학식 37] *1-(3-Chlorophenyl)-3-(3,4-difluorophenyl)prop-2-yn-1-one (11g)*

[0344] 상기 합성 방법에 따라, 3-클로로벤조일 클로라이드 (361 μ L, 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11g** (43 mg, 0.16 mmol)를 7 %의 수율, 백색 분말로 제조하였다.

[0345] R_f = 0.41 (Hexane/Ether = 6/1, v/v). m.p: 106-108 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.14 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 1.54 (s, 3H);

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.34, 153.39, 153.31, 151.69, 151.61, 151.21, 151.13, 149.55, 149.46, 138.23, 135.24, 134.41, 130.43, 130.40, 130.38, 130.36, 130.21, 129.54, 127.81, 122.33, 122.20, 118.43, 118.31, 116.80, 116.77, 116.75, 116.72, 91.12, 86.68. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{ClF}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277.0226; found: 277.0227. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 13.73 min).

[0347] 7) **[화학식 38]** *1-(4-Chlorophenyl)-3-(3,4-difluorophenyl)prop-2-yn-1-one (11h)*

[0348] 상기 합성 방법에 따라, 4-클로로벤조일 클로라이드 (362 μL , 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11h** (262 mg, 0.95 mmol)를 44 %의 수율, 백색 분말로 제조하였다.

[0349] R_f = 0.50 (Hexane/Ether = 6/1, v/v). m.p: 134-136 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.15 - 8.10 (m, 2H), 7.53 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.42, 153.24, 151.54, 151.19, 151.11, 149.44, 141.18, 135.15, 130.99, 130.34, 130.31, 130.29, 130.27, 129.26, 122.25, 122.13, 118.40, 118.28, 116.85, 90.82, 86.76. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{ClF}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277.0226; found: 277.0212. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 13.53 min).

[0351] 8) **[화학식 39]** *3-(3,4-Difluorophenyl)-1-(2-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (11i)*

[0352] 상기 합성 방법에 따라, 2-메톡시벤조일 클로라이드 (420 μL , 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11i** (27 mg, 0.10 mmol)를 5 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0353] R_f = 0.27 (Hexane/EtOAc = 6/1, v/v). m.p: 78-80 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 8.04 (dd, J = 7.7 and 1.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 18.1 and 8.4 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 176.41, 160.05, 152.96, 152.88, 151.27, 151.19, 151.11, 151.02, 149.45, 149.36, 135.44, 132.69, 130.10, 130.07, 130.05, 130.03, 126.56, 122.04, 121.92, 120.55, 118.18, 118.06, 117.78, 117.75, 117.73, 117.70, 112.37, 89.37, 88.89, 56.08. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.0722; found: 273.0720. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 6.53 min).

[0355] 9) **[화학식 40]** *3-(3,4-Difluorophenyl)-1-(3-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (11j)*

[0356] 상기 합성 방법에 따라, 3-메톡시벤조일 클로라이드 (396 μL , 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11j** (113 mg, 0.42 mmol)를 19 %의 수율, 황색 분말로 제조하였다.

[0357] R_f = 0.45 (Hexane/EtOAc = 6/1, v/v). m.p: 78-80 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 2.3 and 1.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 177.49, 160.00, 153.18, 153.10, 151.49, 151.40, 151.14, 151.05, 149.47, 149.39, 138.09, 130.26, 130.24, 130.22, 130.19, 129.86, 123.00, 122.18, 122.06, 121.26, 118.30, 118.18, 117.12, 117.09, 117.06, 117.04, 112.96, 112.94, 90.16, 87.12, 55.63. HRMS m/z calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 273.0722; found: 273.0718. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 9.31 min).

[0359] 10) **[화학식 41]** *3-(3,4-Difluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-one (11k)*

[0360] 상기 합성 방법에 따라, 4-메톡시벤조일 클로라이드 (382 μ L, 2.82 mmol)를 사용하여 화합물 **11k** (63 mg, 0.23 mmol)를 11 %의 수율, 백색 분말로 제조하였다.

[0361] R_f = 0.27 (Hexane/EtOAc = 6/1, v/v). m.p: 126-126 $^{\circ}$ C. 1 H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 8.18 - 8.13 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.22 (dt, J = 9.8 and 8.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 3.91 (s, 3H); 13 C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 176.38, 164.85, 153.07, 152.98, 151.37, 151.29, 151.15, 151.07, 149.49, 149.40, 132.15, 130.18, 130.12, 130.10, 130.08, 130.05, 122.09, 121.97, 118.26, 118.15, 117.40, 117.37, 117.35, 117.32, 114.14, 89.58, 87.16, 55.78. HRMS m/z calculated for $C_{16}H_{10}F_2O_2$ $[M+H]^+$: 273.0722; found: 273.0721. >95% purity (as determined by RP-HPLC, method A, t_R = 8.19 min).

[0363] 실시예 1. RhIR 리포터 스트레인 분석(reporter strain assay)

[0364] RhIR 결합 친화도는 생물학적 검정 리포터 균주로서 pJN105R(RhIR 발현 플라스미드) 및 pECP60(RhIA::lacZ 융합 플라스미드)의 두 플라스미드로 동시 형질전환된(co-transformed) 대장균(*Escherichia coli*) DH5 α 를 사용하여 측정되었다. 10 μ g/mL 젠타마이신 및 50 μ g/mL 아피실린으로 밤새 배양된 리포터 스트레인(OD 595 nm = 1.0) 배양물 1 %를 37 $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 Luria-Bertani(LB) 배지(Difco, USA)에 배양하였다. 인큐베이션된 리포터 균주(OD 595 nm = 0.3)에 양성 대조군 또는 화합물(10 μ M), 10 μ M BHL 및 0.4 % 아라비노스(Sigma-Aldrich)를 37 $^{\circ}$ C에서 1.5 시간 동안 진탕 조건으로 반응시켰다. β -갈락토시다제 활성은 Tropix plus 키트(Applied Biosystems, USA)를 사용하여 측정되었고, OD 595 nm 및 발광성은 VICTOR x5 다중 모드 플레이트 판독기(PerkinElmer, USA)에서 측정되었다. 상대적인 RhIR 활성은 OD 595 nm에서 발광을 측정함으로써 정량화하였다. 이때, 음성 대조군으로는 DMSO, 양성 대조군으로는 6-gingerol과 Furanone C-30를 사용하였다. 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0365] [표 1]

RhIR reporter strain assay (10 μ M)					
Entry	AVG	Entry	AVG	Entry	AVG
DMSO	100 $\pm$ 4	5n [화학식 15]	93 $\pm$ 5	10r [화학식 31]	93 $\pm$ 1
6-Gingerol	84 $\pm$ 5	5o [화학식 16]	74 $\pm$ 3	11a [화학식 32]	59 $\pm$ 4
Furanone C-30	75 $\pm$ 2	5q [화학식 17]	76 $\pm$ 2	11c [화학식 33]	74 $\pm$ 9
5a [화학식 2]	52 $\pm$ 6	5s [화학식 18]	73 $\pm$ 7	11d [화학식 34]	69 $\pm$ 6
5b [화학식 3]	67 $\pm$ 8	5t [화학식 19]	75 $\pm$ 1	11e [화학식 35]	69 $\pm$ 6
5c [화학식 4]	64 $\pm$ 7	6a [화학식 20]	60 $\pm$ 7	11f [화학식 36]	63 $\pm$ 8
5d [화학식 5]	76 $\pm$ 9	6i [화학식 21]	56 $\pm$ 6	11g [화학식 37]	72 $\pm$ 5
5e [화학식 6]	62 $\pm$ 6	6j [화학식 22]	68 $\pm$ 5	11h [화학식 38]	100 $\pm$ 2
5f [화학식 7]	62 $\pm$ 11	6m [화학식 23]	83 $\pm$ 10	11i [화학식 39]	50 $\pm$ 5
5g [화학식 8]	63 $\pm$ 2	(R)-6n [화학식 24]	72 $\pm$ 3	11j [화학식 40]	35 $\pm$ 3
5h [화학식 9]	65 $\pm$ 9	(S)-6n [화학식 25]	74 $\pm$ 8	11k [화학식 41]	77 $\pm$ 9
5i [화학식 10]	52 $\pm$ 2	9a [화학식 26]	75 $\pm$ 3	12a [화학식 42]	76 $\pm$ 5
5j [화학식 11]	64 $\pm$ 1	9p [화학식 27]	83 $\pm$ 5	12f [화학식 43]	58 $\pm$ 6
5k [화학식 12]	96 $\pm$ 7	9q [화학식 28]	73 $\pm$ 5	12g [화학식 44]	59 $\pm$ 3
5l [화학식 13]	91 $\pm$ 6	9r [화학식 29]	88 $\pm$ 7		
5m [화학식 14]	81 $\pm$ 4	10q [화학식 30]	96 $\pm$ 3		

[0366]

[0367] 상기 표 1에서 확인할 수 있듯이, 먼저 꼬리 부위에 각각 페닐기, 페닐아세틸기, 페녹시아세틸기를 갖는 3가지 화합물(5a, 5s, 5t) 중에서는 화합물 5a가 화합물 5s 및 5t에 비하여 강한 RhIR 억제 활성을 나타내었다. 또한,

치환된 페닐 고리 화합물(5c-5k) 중에서는 o-치환 및 m-치환 화합물이 p-치환 화합물보다 더 강한 RhIR 억제 활성을 나타내었다. 치환기의 전자유도 효과는 길항 활성에 유의미한 영향을 미치지 않았다. 나아가, 대부분의 치환된 페닐 고리 화합물이 친유성 알킬 사슬 화합물(5l, 5m, 5n, 5q)보다 우수한 RhIR 억제 활성을 나타내었다. 즉, 꼬리 영역이 치환된 진저롤 화합물(5b-6m)의 경우, 치환기가 없는 페닐 고리를 갖는 화합물 5a가 가장 강한 RhIR 억제 활성을 나타내었다.

[0368] 다음으로, 헤드 부위의 3'-메톡시-4'-히드록시페닐기를 3',4'-디플루오로페닐기로 대체한 화합물(11a, 11c-11k)에 대하여 활성을 평가한 결과, 대부분 활성이 감소하였으나, 꼬리 부위에 m-메톡시 치환된 페닐기를 갖는 화합물 11j는 모든 화합물 중에서 가장 강한 RhIR 억제 활성을 나타내었다.

[0369] 한편, 트리아졸 고리로 치환된 화합물(9a, 9p, 9q, 9r, 10q, 10r)은 알카인 화합물에 비하여 RhIR 억제 활성이 상당히 감소되는 것을 알 수 있었다.

[0371] 종합해보면, 꼬리 부위에 페닐기를 갖는 이논(ynone) 화합물(5a, 11a)은 상응하는 알키놀(alkynol) 화합물(6a, 12a)보다 강한 RhIR 억제 활성을 보였으며, 대조적으로, 꼬리 부위에 치환된 페닐기를 갖는 디플루오로 이논 유사체(11f, 11g)는 상응하는 알키놀 화합물(12f, 12g)보다 RhIR 억제 활성이 감소되었다. 한편, 입체 이성질체(6m, (R)-6m, (S)-6m)의 경우 (R)-입체 이성질체가 (S)-입체 이성질체 또는 라세미체보다 RhIR 저해 활성이 약간 우수하였다.

[0373] 실시예 2. 정적 바이오필름 형성 분석(Static biofilm formation assay)

[0374] 밤새 배양된 *P. aeruginosa* (OD 595 nm = 1.0) 배양물을 양성 대조군 또는 화합물(0-100 μ M)이 있는 AB 배지(1:20)에 희석하여 96-웰 플레이트에 접종하였다. 37 °C에서 24 시간 동안 배양한 후, 표면에 부착된 바이오필름 세포를 인산염 완충 식염수(PBS; 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10 mM Na₂HPO₄ 및 2 mM KH₂PO₄, pH 7.2)로 2회 세척하였다. 남아있는 바이오필름 세포를 0.1% 크리스탈 바이올렛을 사용하여 10분 동안 염색하고 탈이온수로 세척하여 결합되지 않은 크리스탈 바이올렛을 제거하였다. 바이오필름 세포에 결합된 크리스탈 바이올렛을 100% 에탄올에서 용출하고, 용리된 에탄올 샘플의 OD를 다중 모드 플레이트 판독기를 사용하여 545 nm에서 측정하였다. 이때, 음성 대조군으로는 DMSO, 양성 대조군으로는 6-gingerol과 Furanone C-30를 사용하였다. 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

[0375] [표2]

Static biofilm formation assay (100 μ M)					
Entry	AVG	Entry	AVG	Entry	AVG
DMSO	100 $\pm$ 4	5n [화학식 15]	80 $\pm$ 5	10r [화학식 31]	78 $\pm$ 6
6-Gingerol	83 $\pm$ 5	5o [화학식 16]	42 $\pm$ 5	11a [화학식 32]	77 $\pm$ 5
Furanone C-30	66 $\pm$ 6	5q [화학식 17]	65 $\pm$ 7	11c [화학식 33]	71 $\pm$ 5
5a [화학식 2]	46 $\pm$ 6	5s [화학식 18]	69 $\pm$ 7	11d [화학식 34]	64 $\pm$ 4
5b [화학식 3]	66 $\pm$ 4	5t [화학식 19]	53 $\pm$ 7	11e [화학식 35]	53 $\pm$ 6
5c [화학식 4]	75 $\pm$ 7	6a [화학식 20]	51 $\pm$ 7	11f [화학식 36]	50 $\pm$ 4
5d [화학식 5]	77 $\pm$ 8	6i [화학식 21]	61 $\pm$ 5	11g [화학식 37]	56 $\pm$ 4
5e [화학식 6]	74 $\pm$ 8	6j [화학식 22]	62 $\pm$ 5	11h [화학식 38]	62 $\pm$ 8
5f [화학식 7]	76 $\pm$ 6	6m [화학식 23]	75 $\pm$ 4	11i [화학식 39]	78 $\pm$ 7
5g [화학식 8]	67 $\pm$ 4	(R)-6m [화학식 24]	72 $\pm$ 2	11j [화학식 40]	83 $\pm$ 3
5h [화학식 9]	65 $\pm$ 9	(S)-6m [화학식 25]	69 $\pm$ 4	11k [화학식 41]	88 $\pm$ 1
5i [화학식 10]	70 $\pm$ 6	9a [화학식 26]	70 $\pm$ 8	12a [화학식 42]	78 $\pm$ 8
5j [화학식 11]	65 $\pm$ 4	9p [화학식 27]	71 $\pm$ 5	12f [화학식 43]	137 $\pm$ 8
5k [화학식 12]	73 $\pm$ 1	9q [화학식 28]	72 $\pm$ 7	12g [화학식 44]	136 $\pm$ 8
5l [화학식 13]	76 $\pm$ 9	9r [화학식 29]	70 $\pm$ 2		
5m [화학식 14]	68 $\pm$ 7	10q [화학식 30]	74 $\pm$ 4		

[0376]

[0377] 상기 표 2에서 확인할 수 있듯이, 화합물 5a, 5o, 5t, 6a, 11f 및 11e는 다른 화합물에 비해 100 μ M에서 현저한 생물막 형성 억제를 나타내었다. 꼬리 부위에 친유성 시클로헥실기를 갖는 화합물 5o가 가장 우수한 억제 활성을 보였다.

[0378] 특히, 화합물 5a는 RhIR 리포터 균주 분석뿐만 아니라 정적 생물막 형성 분석에서도 높은 생물막 억제 활성을 나타내었다.