

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013년 10월 17일 (17.10.2013)



(10) 국제공개번호
WO 2013/154335 A1

- (51) 국제특허분류:
C07D 493/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/002969
- (22) 국제출원일: 2013년 4월 9일 (09.04.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2012-0037273 2012년 4월 10일 (10.04.2012) KR
- (71) 출원인: (주)아모레퍼시픽 (AMOREPACIFIC CORPORATION) [KR/KR]; 140-777 서울시 용산구 한강로 2가 181, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 조시영 (CHO, Si Young); 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 정현우 (JEONG, Hyun Woo); 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 서대방 (SEO, Dae Bang); 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 이상준 (LEE, Sang Jun); 446-729 경기도 용인시 기흥구 보라동 314-1 아모레퍼시픽기술연구원, Gyeonggi-do (KR). 이상구 (LEE, Sang Ku); 305-770 대전시 유성구 지족동 열매마을아파트 5단지 504동 101호, Daejeon (KR).

(74) 대리인: 김순영 (KIM, Sun-young); 110-727 서울시 중구 수송동 80-6 석탄회관빌딩 10층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

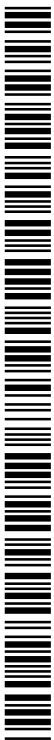
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) Title: METHOD FOR PREPARING FUROFURAN LIGNAN COMPOUND

(54) 발명의 명칭 : 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법

(57) Abstract: The present invention relates to a method for preparing a furofuran lignan compound, comprising a step of selecting and alkylating an epoxy alcohol compound and an optical isomer thereof. (+)-furofuran lignan and (-)-furofuran lignan, as well as an optical isomer thereof, can be selectively prepared by means of the method.

(57) 요약서: 본 발명은 에폭시 알코올 화합물 및 그 광학 이성질체를 선택하여 알킬화하는 단계를 포함하는 푸로푸란 리그난 화합물의 제조 방법을 개시한다. 상기 방법은 (+)-푸로푸란 리그난과 그의 광학 이성질체인 (-)-푸로푸란 리그난을 선택적으로 제조할 수 있게 한다.



WO 2013/154335 A1

명세서

발명의 명칭: 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 푸로푸란 리그난 화합물의 신규 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 천연에 존재하는 리그난인 푸로푸란 리그난(furofuran lignin)은 항암, 혈압 강하 또는 항산화 효과 등의 효과가 있다고 알려져, 이들을 보다 널리 활용하고자 용이하게 합성할 수 있는 방법에 대한 연구가 진행되고 있다. 지금까지는 푸로푸란 리그난 라세미체를 합성하는 방법에 대한 연구가 주로 행해졌고, (+)-푸로푸란 리그난과 그의 광학 이성질체인 (-)-푸로푸란 리그난 각각을 선택적으로 합성할 수 있는 방법에 대해서는 잘 알려지지 않았다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

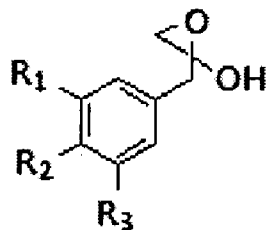
- [3] 본 발명은 에폭시 알코올 화합물 및 그 광학 이성질체 중 선택한 하나를 이용하여, 푸로푸란 리그난 화합물 및 그 광학 이성질체를 제조할 수 있는 방법을 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [4] 본 발명의 일측면은 아래 화학식 1 화합물 및 그 광학 이성질체 중 선택한 하나를 O-알킬화하는 단계를 포함하는 푸로푸란 리그난(furofuran lignan) 화합물 제조 방법을 제공한다.

- [5] [화학식 1]

- [6]



- [7] 상기에서 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₃의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

발명의 효과

- [8] 본 발명에 따른 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법은 푸로푸란 리그난 화합물을 라세믹 혼합물이 아닌 광학 이성질체별로 제조할 수 있으므로, 푸로푸란 리그난 화합물의 특정 광학 이성질체를 얻고자 하는 경우 별도의 분리 과정 없이 간편하게 제조할 수 있다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

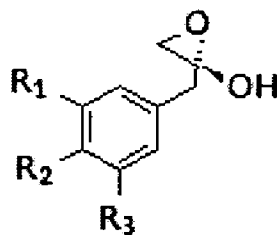
- [9] 본 발명의 일측면은 상기 화학식 1 화합물 및 그 광학 이성질체 중 선택한

하나를 O-알킬화하는 단계를 포함하는 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법을 제공한다. 상기 제조 방법은 화학식 1 화합물과 같은 에폭시 알코올 화합물 및 그 광학 이성질체 중 하나를 선택하여 이용함으로써, 푸로푸란 리그난 화합물을 라세미체가 아닌 광학 이성질체 각각으로 별도 합성할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 방법에 의하는 경우 푸로푸란 리그난 화합물의 비대칭 합성(asymmetric synthesis)이 가능하다.

- [10] 본 발명의 일측면에서, 화학식 1 화합물의 광학 이성질체는 아래 화학식 2 또는 3의 화합물을 포함한다. 구체적으로 화학식 1 화합물의 광학 이성질체는 아래 화학식 4 또는 5의 화합물을 포함한다.

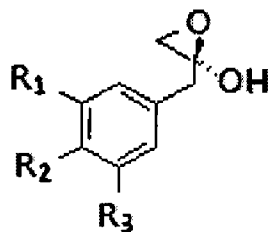
[11] [화학식 2]

[12]



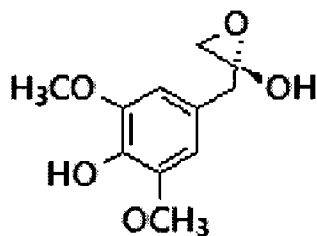
[13] [화학식 3]

[14]



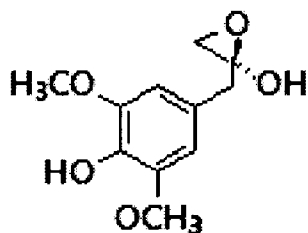
[15] [화학식 4]

[16]



[17] [화학식 5]

[18]

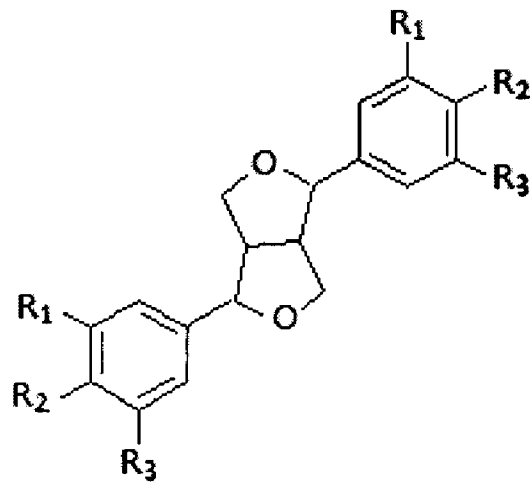


- [19] 상기에서 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₃의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

[20] 본 발명의 일측면에서, 푸로푸란 리그난(furofuran lignin) 화합물은 아래 화학식 6의 화합물로 나타낼 수 있다.

[21] [화학식 6]

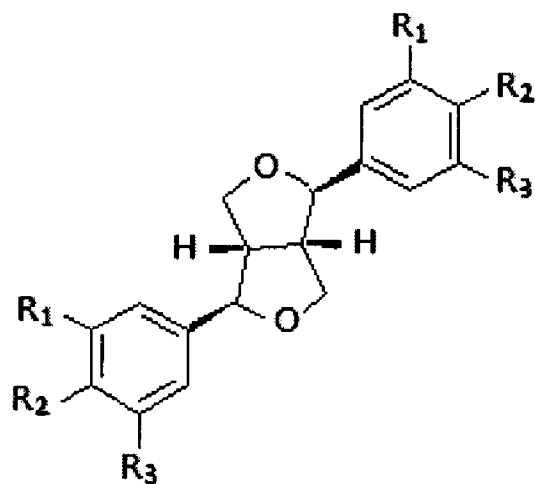
[22]



[23] 본 발명의 다른 일측면에서, 푸로푸란 리그난 화합물은 시링가레스놀(syringaresinol), 유데스민(eudesmin), 양감빈(yangambin) 또는 세사민(sesamin)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 다른 일측면에 따라 제조되는 푸로푸란 리그난 화합물은 푸로푸란 리그난 화합물 또는 그 이성질체를 포함한다. 상기에서 이성질체는 광학 이성질체, 구체적으로 화학식 7 및 화학식 8로 나타낼 수 있는 광학 이성질체를 포함하며, 더 구체적으로 (+)-시링가레스놀, (-)-시링가레스놀, (+)-유데스민, (-)-유데스민, (+)-양감빈, (-)-양감빈, (+)-세사민 또는 (-)-세사민을 포함한다. 보다 더 구체적으로, 본 발명의 일측면에 따른 방법으로 제조된 푸로푸란 리그난 화합물은 아래 화학식 9의 (8S, 8'S)-(-)-시링가레스놀 또는 화학식 10의 (8R, 8'R)-(+)-시링가레스놀을 포함한다.

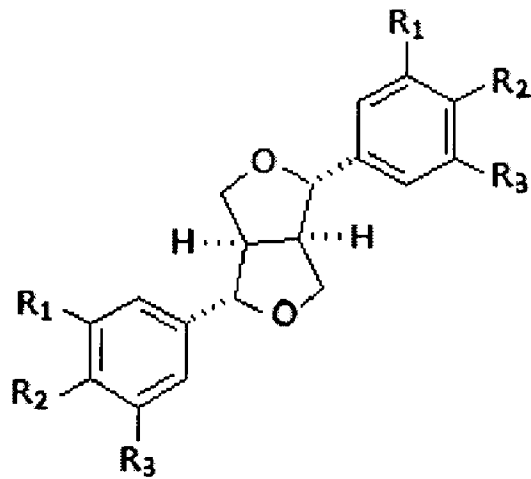
[24] [화학식 7]

[25]



[26] [화학식 8]

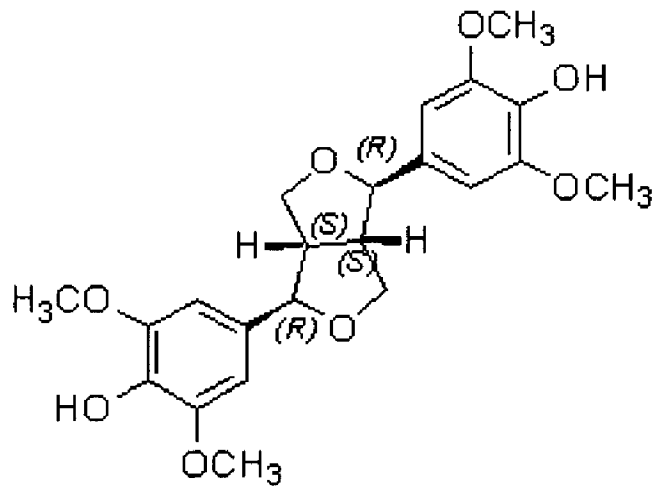
[27]



[28]

[화학식 9]

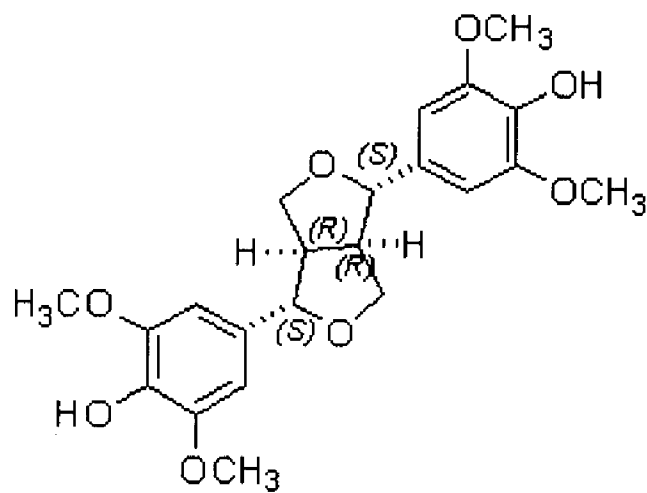
[29]



[30]

[화학식 10]

[31]



[32]

상기에서 R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_3 의 알콕시 또는 인접하는
기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

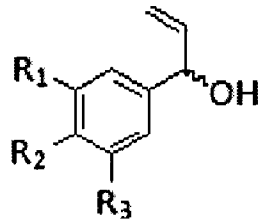
[33]

본 발명의 일측면에 따른 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법에서, 화학식 1

화합물의 광학 이성질체는 아래 화학식 11 화합물을 고리화하여 제조할 수 있으며, 구체적으로 화학식 11 화합물과 (+)-디이소프로필트립타민 (diisopropyltryptamine, DIPT) 또는 (-)-DIPT를 반응시켜 제조할 수 있다. 본 발명의 다른 일측면에서, 화학식 11의 화합물과 (+)-DIPT를 반응시키는 경우 화학식 2의 화합물이 제조되고, (-)-DIPT를 반응시키는 경우 화학식 3의 화합물이 제조될 수 있다.

[34] [화학식 11]

[35]



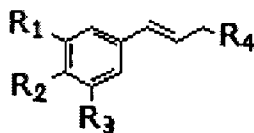
[36] 상기에서 R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_3 의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

[37] 본 발명의 일측면에서, 상기 화학식 11 화합물은 R_1 , R_2 및 R_3 로 치환된 벤즈알데히드를 비닐 화합물과 반응시켜 제조할 수 있는 알릴 알코올 라세믹체이다.

[38] 본 발명의 일측면에 따른 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법에서, 화학식 1 화합물 및 그 이성질체 중 선택한 하나를 O-알킬화하는 단계는, 화학식 1 화합물 및 그 광학 이성질체 중 선택한 하나와 아래 화학식 12 화합물을 반응시켜 아래 화학식 13 화합물 또는 그 광학 이성질체(화학식 14 또는 15)를 제조하는 단계로 나타낼 수 있다. 본 발명의 다른 일측면에서, 화학식 1 화합물의 이성질체 중 화학식 2 또는 3 화합물과 화학식 12 화합물을 반응시키는 경우, 각각 화학식 14 또는 15 화합물을 제조할 수 있다.

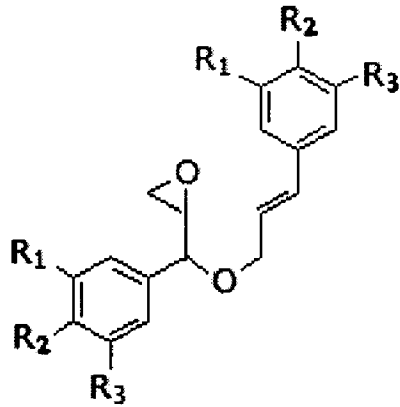
[39] [화학식 12]

[40]



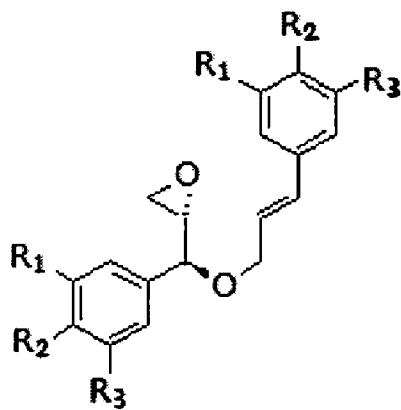
[41] [화학식 13]

[42]



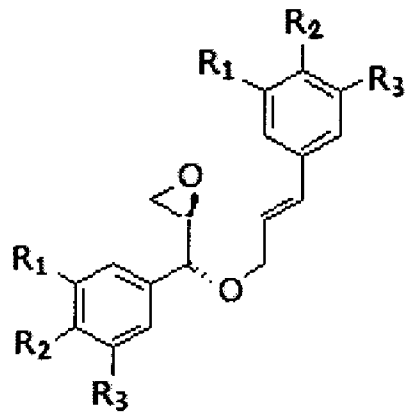
[43] [화학식 14]

[44]



[45] [화학식 15]

[46]



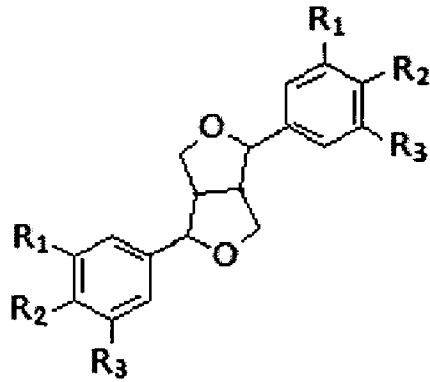
[47] 상기에서 R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_3 의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타내며, R_4 는 플루오로, 브롬, 염소 또는 요오드와 같은 할로젠기를 나타낸다.

[48] 본 발명의 일측면에서, 화학식 12 화합물은 R_1 , R_2 및 R_3 로 치환된 벤즈알데히드의 알데히드 기를 불포화 에스테르기로 한 다음, 이를 환원시켜 불포화 알코올 기로 하고, 알코올의 -OH기를 할로젠기로 치환시켜 제조한 것일 수 있다.

- [49] 본 발명의 일측면에 따른 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법은 화학식 13 화합물 또는 그 광학 이성질체를 제조하는 단계 이후에, 제조한 화학식 13 화합물 또는 그 광학 이성질체를 고리화하여 아래 화학식 16 화합물 또는 그 광학 이성질체(화학식 17 또는 18)를 제조하는 단계를 더 포함할 수 있다.

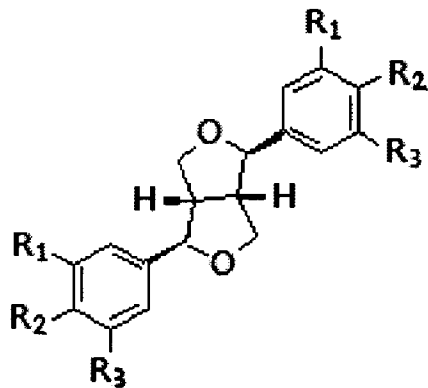
[50] [화학식 16]

[51]



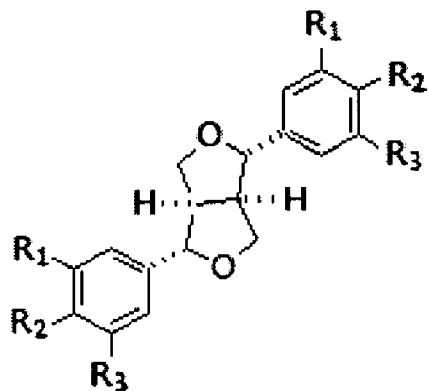
[52] [화학식 17]

[53]



[54] [화학식 18]

[55]



- [56] 상기에서 R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_3 의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

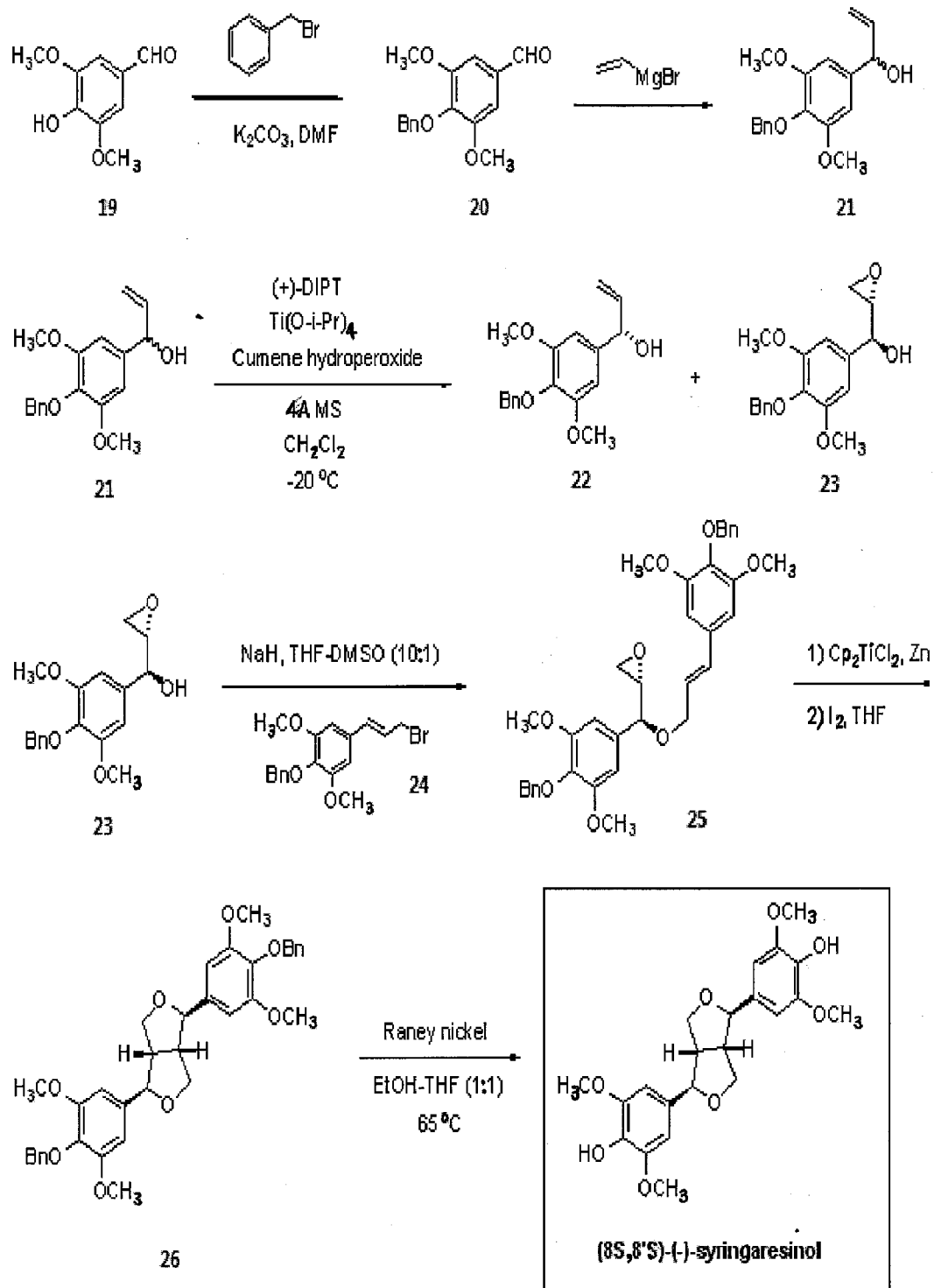
- [57] 본 발명의 일측면에서, 상기 화학식들의 화합물에서 R_1 , R_2 및 R_3 중 하나 이상은 할로젠 벤젠에 의해 벤질 보호(benzyl protection)된 화합물로 위의

단계들이 진행될 수 있다. 이 때 화학식 16, 17 또는 18의 화합물을 제조한 후 레이니 니켈(raney nickel)을 처리하여 벤질기를 제거함으로써 최종 푸로푸란 리그난 화합물을 제조할 수 있다.

- [58] 이하, (-)-시링가레스놀을 제조하는 방법을 예를 들어 구체적으로 설명한다. 먼저 출발 물질로서 시링가알데히드(19)를 벤질 보호하여 화합물 20을 제조한 후 비닐 마그네슘 브로마이드와 반응시켜 2차 알릴 알코올의 라세믹 혼합물(21)로 제조한다. 화합물 21을 티타늄 이소프로폭사이드(titanium isopropoxide), (+)-DIPT 존재 하에 쿠멘 하이드로퍼옥사이드(cumene hydroperoxide)와 함께 -20°C에서 샤프리스 키네틱 레솔루션(Sharpless kinetic resolution)시켜 화합물 22 및 광학 활성의 에폭시 알코올 화합물(23)을 제조한다. 화합물 23의 절대 배열(absolute configuration)은 보고된 문헌과 화합물 23으로부터 얻어지는 (-)-시링가레스놀의 절대 구조로부터 확인할 수 있다. 제조한 에폭시 알코올 화합물(23)을 신나밀 브로마이드(cinnamyl bromide)(24)와 NaH 존재 하에 THF-DMSO(10:1)에서 반응시켜 O-알킬화(O-alkylation)된 화합물(25)을 제조한다. 화합물 25를 비스(사이클로펜타디에닐)티타늄 (III) 클로라이드(bis(cyclopentadienyl) titanium (III) chloride)[Cp₂TiCl] 존재 하에 라디칼 고리화 시킨 후 요오드를 처리하여 푸로푸란 리그난 화합물(26)을 제조한다. 비스(사이클로펜타디에닐) 티타늄 (III) 클로라이드[Cp₂TiCl]는 Cp₂TiCl₂를 활성 아연 가루(activated zinc dust)로 처리하여 쉽게 얻을 수 있다. 마지막으로 푸로푸란 리그난 화합물(26)의 벤질기를 레이니 니켈로 처리하여 제거함으로써 최종 화합물인 (-)-시링가레스놀(화학식 9)을 제조한다. 구체적인 화학 반응식은 아래를 참고한다.

[59] [반응식 1]

[60]

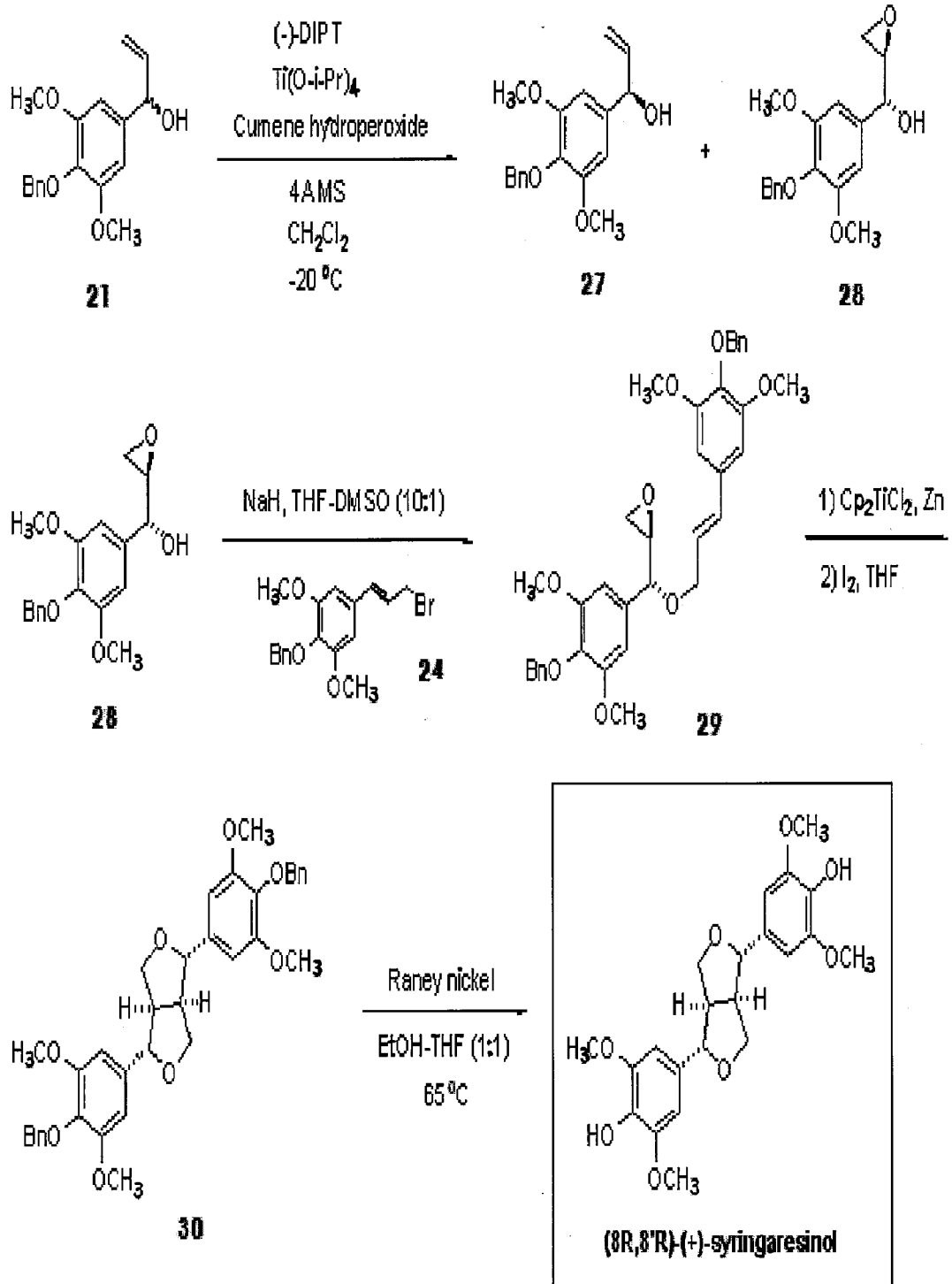


- [61] 또한 (+)-시링가레스inol을 제조하는 방법을 예를 들어 구체적으로 설명한다. 먼저 상기 (-)-시링가레스inol 제조 방법과 실질적으로 동일한 방법으로 2차 알릴 알코올의 라세믹 혼합물(21)을 티타늄 이소프로폭사이드(titanium isopropoxide), (-)-DIPT 존재 하에 쿠멘 하이드로퍼옥사이드(cumene hydroperoxide)와 함께 -20°C에서 샤프리스 키네틱 레솔루션(Sharpless kinetic resolution)시켜, 상기 에폭시 알코올 화합물(23)과 반대되는 입체 배치(configuration)의 에폭시 알코올

화합물(28)을 제조한다. 이후, 에폭시 알코올 화합물(28)을 이용하여, 상기 (-)-시링가레스놀 제조 방법과 실질적으로 동일한 방법으로 (+)-시링가레스놀을 제조할 수 있다. 구체적인 화학 반응식은 아래를 참고한다.

[62] [반응식 2]

[63]

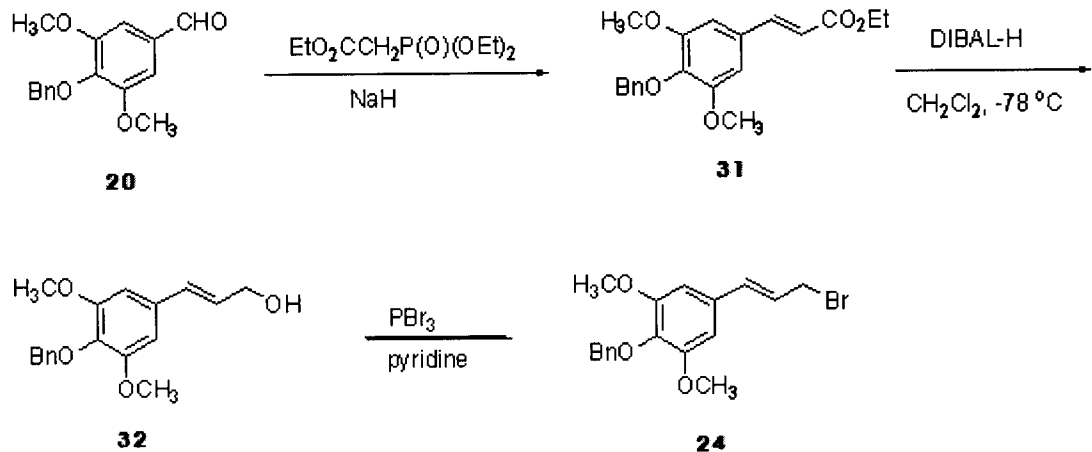


[64] 한편, 신나밀 브로마이드(24)는 시링가알데히드(19)를 화합물 20을 Horner-Wadsworth-Emmons 올레핀화(olefination)시켜 불포화 에스터 기를 가지는 화합물(32)로 제조한 다음, DIBAL-H로 환원시켜 불포화 알코올기를 가지는

화합물(33)로 제조하고, 다시 PBr_3 로 OH를 Br로 치환시켜 제조할 수 있다.
구체적인 화학 반응식은 아래를 참고한다.

[65] [반응식 3]

[66]



[67] 이하, 실시예를 들어 본 발명의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다.
그러나, 이들 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만
제공된 것일 뿐 본 발명의 범주 및 범위가 그에 의해 제한되는 것은 아니다.

[68] [실시예 1] (-)-시링가레시놀(화학식 9)의 제조

[69] (1)

4-(벤질옥시)-3,5-디메톡시벤즈알데히드(4-(benzyloxy)-3,5-dimethoxybenzaldehyde)(화합물 20)의 제조

[70] 질소 분위기에서 시링가데히드(syringaldehyde)(화합물 19)(3 g, 16.47 mmol)와
탄산 칼륨(potassium carbonate)(6.83 g, 49.4 mmol)을 DMF(16 mL)에 녹인 후, 벤질
브로마이드(benzyl bromide)(2.94 mL, 24.7 mmol)를 넣고 상온에서 밤새
교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 반응 용액을 물과 에틸 아세테이트로
추출한다. 추출한 유기 층을 물로 3회 씻어 주고, 무수 MgSO_4 로 탈수한 다음
필터로 여과한다. 여과액을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(5:1 헥산/EtOAc)로
정제하여 흰색 고체의 화합물 20(4.45 g, 99.2 %)을 수득하였다. 화합물 20의
NMR 데이터는 아래와 같다.

[71] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.90 (s, 6H), 5.13 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 7.29-7.48 (m, 5H), 9.86 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 56.2, 75.0, 106.7, 128.1, 128.2, 128.4, 128.6, 131.9, 137.2, 191.1.

[72] (2)

1-(4-(벤질옥시)-3,5-디메톡시페닐)프로프-2-엔-1-올(1-(4-(benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-ol)(화합물 21)의 제조

[73] 질소 분위기에서 위에서 수득한 화합물 20(4.04 g, 14.8 mmol)을 무수 THF(30 mL)에 녹인 후, -78°C 로 온도를 낮춘다. 비닐마그네슘
브로마이드(vinylmagnesium bromide)(17.8 mL의 1M THF 용액)를 넣고 -78°C 에서

10분간 교반한 후 0°C로 온도를 올리고 다시 2시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 반응 용액을 포화 NH₄Cl 수용액으로 퀀칭(quenching)하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출한 유기층을 물로 3회 씻어 주고, 무수 MgSO₄로 탈수한 다음 필터로 여과한다. 여과액을 농축하여 컬럼 크로마토그래피(4:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 옅은 노랑색 고체의 화합물 21(3.97 g, 89.1%)을 수득하였다. 화합물 21의 NMR 데이터는 아래와 같다.

[74] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 6H), 4.99 (s, 2H), 5.14 (m, 1H), 5.22 (ddd, *J* = 10.5, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 5.37 (ddd, *J* = 16.8, 1.8, 1.8 Hz, 1H), 6.05 (ddd, *J* = 16.5, 10.5, 6.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.28-7.51 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 56.1, 75.0, 75.4, 102.5, 103.4, 115.3, 127.8, 128.1, 128.4, 137.9, 138.3, 140.0, 153.6.

[75] (3)
(S)-(4-(벤질옥시)-3,5-디메톡시페닐)((S)-옥시란-2-일)메탄올((S)-(4-(benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl)((S)-oxiran-2-yl)methanol)(화합물 23)의 제조

[76] 질소 분위기에서 dried powdered 4Å 분레클라시브(molecular sieve)(10.5 g)에 무수 염화 메틸렌(anhydrous methylene chloride)(45 mL)을 넣고 -20°C로 온도를 낮춘다. 이에 (+)-DIPT(diisopropyltryptamine)(1.18 mL, 5.99 mmol)를 넣은 다음 티타늄 이소프로폭사이드(titanium isopropoxide)(1.48 mL, 4.99 mmol)를 천천히 넣고 30분간 교반한다. 30분 후 쿠멘 하이드록사이드(cumene hydroxide)(1.85 mL, 80%, 5.99 mmol)를 넣고 30분 동안 교반한다. 그 다음 무수 염화 메틸렌(10 mL)에 녹인 화합물 21(3 g, 9.99 mmol)을 천천히 한 방울씩 첨가(dropwise addition)한다. -20°C에서 5시간 동안 교반한 후 0°C로 온도를 올리고 밤새 교반한다. TLC로 반응을 확인한 후 10% NaOH 용액(30 mL, in 포화 NaCl 용액)을 넣고 3시간 동안 교반한 다음, 필터로 여과한다. 여과액을 염화 메틸렌으로 추출하여 브라인(brine) 용액으로 씻어준다. 무수 Na₂SO₄로 탈수하고 필터로 여과한 다음 여과액을 농축하여 컬럼 크로마토그래피(3:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 화합물 22(1.65g, 55.0%, 붉은색 오일) 및 화합물 23(1.06g, 33.5%, 붉은색 오일)을 수득하였다. 화합물 23의 NMR 데이터는 아래와 같다.

[77] [α]_D +52.9° (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.20 (s, 1H), 2.79 (dd, *J* = 5.1, 3.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 5.1, 2.7 Hz, 1H), 3.23 (q, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 4.85 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 7.29-7.51 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 43.7, 55.0, 56.2, 71.1, 75.0, 103.4, 127.8, 128.1, 128.4, 135.2, 137.8, 153.7.

[78] (4)
2-(4-((S)-(((E)-3-(4-(벤질옥시)-3,5-디메톡시페닐)알릴)옥시)((S)-옥시란-2-일)메틸)-2,6-디메톡시페녹시)테트라하이드로-2H-피란(2-(4-((S)-(((E)-3-(4-(benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl)allyl)oxy)((S)-oxiran-2-yl)methyl)-2,6-dimethoxyphenoxy)tetrahydro-2H-pyran)(화합물 25)의 제조

[79] 질소 분위기에서 NaH(0.633 g, 60% 분산, 15.82 mmol)에 dried THF/DMSO

(10:1)(20 mL)를 넣고 0°C로 온도를 낮춘다. THF(10 mL)에 녹인 화합물 23(0.5 g, 1.58 mmol)을 부가하고 교반한다. 그리고 THF(10 mL)에 녹인 신나밀 브로마이드(cinnamyl bromide)(화합물 24)(1.15 g, 3.16 mmol)를 넣고 0°C에서 30분 동안 교반한 다음 상온으로 온도를 올리고 밤새 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 반응 용액을 물로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출한 유기층을 물로 3회 씻어 주고, 무수 MgSO_4 로 탈수한 다음 필터로 여과한다. 여과액을 농축하여 컬럼 크로마토그래피(3:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 얻은 노란색 오일의 화합물 25(760 mg, 80.27%)를 수득하였다. 화합물 25의 NMR 데이터는 아래와 같다.

[80] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.82 (m, 2H), 3.20 (dt, $J = 3.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 4.08 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.19 (dt, $J = 15.9, 6.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.27-7.53 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 45.2, 54.4, 56.1, 56.1, 69.6, 74.9, 75.0, 80.1, 103.7, 104.3, 125.1, 127.7, 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 132.3, 132.7, 134.0, 136.9, 137.7, 137.8, 153.6, 153.7.

[81] (5) 화합물 26의 제조

[82] 질소 분위기에서 활성 아연 가루(activated zinc dust)(0.146 g, 4.44 mmol)가 들어있는 플라스크에 THF(20 mL)에 녹인 Cp_2TiCl_2 (0.182 g, 1.463 mmol)를 넣고 1시간 동안 교반하여 Cp_2TiCl (녹색 용액)를 제조한다. 다른 플라스크에서 화합물 25(0.19 g, 0.635 mmol)를 THF(16 mL)에 녹인 후 60°C로 맞춘 다음 앞서 제조한 Cp_2TiCl 용액을 카눌라(cannula)를 이용하여 20분 동안 가한다. 20분 동안 교반한 후 THF(4 mL)에 녹인 I_2 (0.105 g, 0.825 mmol)를 부가하고 반응 용액을 1시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 반응 용액에 포화 NH_4Cl 수용액을 넣어 반응을 종결시키고 디에틸 에테르로 추출한다. 추출한 유기층을 3회 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액 및 브라인 용액으로 씻어 주고, 무수 Na_2SO_4 로 탈수한 다음 필터로 여과한다. 여과액을 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (3:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 얻은 붉은색 오일의 화합물 26(62 mg, 32.6%)을 수득하였다. 화합물 26의 NMR 데이터는 아래와 같다.

[83] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.11 (m, 2H), 3.84 (s, 12H), 3.94 (dd, $J = 9.3, 3.6$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.99 (s, 4H), 6.57 (s, 4H), 7.29-7.51(m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 54.3, 56.2, 72.0, 75.0, 86.0, 103.0, 127.8, 128.1, 128.4, 136.8, 137.8, 153.7.

[84] (6) (-)-시링가레스놀(화학식 9)의 제조

[85] 화합물 26(90 mg, 0.152 mmol)을 에탄올/THF (1:1)(9 mL)에 녹인 후 온도를 65°C로 맞춘다. 여기에 레이니 니켈(Raney nickel)(0.15 g)을 넣고 65°C에서 1시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후 반응 용액을 아세톤과 셀라이트(celite)를 이용하여 여과한 다음, 여과액을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(1:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 얻은 노란색 고체의 화합물(50mg,

78.7%)을 수득하였다. 수득한 화합물이 (8S, 8'S)-(-)-시링가레스놀임은 아래와 같은 NMR 데이터 및 $[\alpha]_D$ 값이 -38.5° (c 0.1, CHCl_3)인 것으로부터 확인할 수 있다.

- [86] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.09 (m, 2H), 3.90 (s, 12H), 3.91 (m, 2H), 4.28 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.58 (s, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 54.3, 56.4, 71.8, 86.1, 102.7, 132.1, 134.3, 147.1.
- [87] [실시예 2] (+)-시링가레스놀(화학식 10)의 제조
- [88] (1)
(R)-(4-(벤질옥시)-3,5-디메톡시페닐)((R)-옥시란-2-일)메탄올((R)-(4-(benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl)((R)-oxiran-2-yl)methanol)(화합물 28)의 제조
- [89] 실시예 1의 화합물 23을 제조하는 방법과 (+)-DIPT 대신에 (-)-DIPT를 사용하는 것을 제외하고 실질적으로 동일한 방법을 적용하여 화합물 21로부터 화합물 28을 제조하였다. 화합물 28의 NMR 데이터는 아래와 같다.
- [90] $[\alpha]_D -47.5^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 4.8, 3.9$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 4.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.22 (q, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 4.82 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.29-7.51 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 43.73, 54.98, 56.14, 71.11, 74.99, 76.57, 77.00, 77.42, 103.39, 127.78, 128.11, 128.41, 135.20, 136.84, 137.78, 153.69.
- [91] (2)
2-(4-((R)-(((E)-3-(4-(벤질옥시)-3,5-디메톡시페닐)알릴)옥시)((R)-옥시란-2-일)메틸)-2,6-디메톡시페녹시)테트라하이드로-2H-피란(2-(4-((R)-(((E)-3-(4-(benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl)allyl)oxy)((R)-oxiran-2-yl)methyl)-2,6-dimethoxyphenoxy)tetrahydro-2H-pyran)(화합물 29)의 제조
- [92] 실시예 1에서 화합물 25를 제조하는 방법과 실질적으로 동일한 방법으로 화합물 24와 화합물 28을 반응시켜 화합물 29를 수득하였다. 화합물 29의 NMR 데이터는 아래와 같다.
- [93] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.82 (m, 2H), 3.19 (dt, $J = 2.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.84 (s, 6H), 4.12 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.18 (dt, $J = 15.9, 6.0$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 7.28-7.52 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 45.3, 54.4, 56.1, 56.2, 69.7, 75.0, 75.1, 80.1, 103.7, 104.4, 125.1, 127.8, 128.1, 128.4, 128.5, 132.3, 132.8, 134.0, 137.9, 153.6, 156.7.
- [94] (3) 화합물 30의 제조
- [95] 실시예 1에서 화합물 26을 제조하는 방법과 실질적으로 동일한 방법으로 화합물 29로부터 화합물 30을 수득하였다. 화합물 30의 NMR 데이터는 아래와 같다.
- [96] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.11 (m, 2H), 3.84 (s, 12H), 3.93 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J = 9.3, 7.2$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 4.99 (s, 4H), 6.57 (s, 4H),

- 7.28-7.51 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 54.3, 56.2, 72.0, 75.0, 86.0, 103.0, 127.8, 128.1, 128.4, 136.8, 137.8, 153.7.
- [97] (4) (+)-시링가레스시놀(화학식 10)의 제조
- [98] 실시예 1의 (-)-시링가레스시놀(화학식 9)를 제조하는 방법과 실질적으로 동일한 방법으로 화합물 30으로부터 (+)-시링가레스시놀을 제조하였다. 제조한 화합물이 (8R, 8'R)-(+)-시링가레스시놀임은 아래와 같은 NMR 데이터 및 $[\alpha]_D$ 값이 $+40.9^\circ$ (c 0.1, CHCl_3)인 것으로부터 확인할 수 있다.
- [99] $[\alpha]_D +40.9^\circ$ (c 0.1, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.10 (m, 2H), 3.90 (s, 12H), 3.90 (m, 2H), 4.28 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.59 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 54.4, 56.4, 71.8, 86.1, 102.7, 132.1, 134.3, 147.1.
- [100] [제조예] 화합물 24의 제조
- [101] 실시예 1과 실시예 2에서 화합물 25 또는 화합물 29를 제조할 때 사용되는 화합물 24는 아래와 같은 방법으로 제조하였다.
- [102] (1) (E)-에틸 3-(4-(벤질옥시)-3,5-디메톡시페닐)아크릴레이트((E)-ethyl 3-(4-(benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl)acrylate)(화합물 31)의 제조
- [103] 250mL 둥근 바닥 플라스트에 THF 25 mL과 60% NaH(1.575 g, 39.387 mmol)를 넣은 후 THF 50 mL에 녹인 트리에틸 포스포노아세테이트(Triethyl phosphonoacetate)(7.064 g, 31.509 mmol)를 넣고 30분간 상온에서 교반한다. 온도를 0°C 로 낮춘 후 THF 25 mL에 녹인 화합물 20(7.15 g, 26.258 mmol)을 넣고 3시간 동안 반응시킨다. 반응물을 물과 EtOAc로 희석하고, EtOAc로 3회 추출한다. 유기층을 브라인 용액으로 씻은 후 MgSO_4 로 건조시킨다. 용매 제거 후 컬럼 크로마토그래피(5:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 4.12 g(12.033 mmol, 45.83%)의 흰색 고체인 화합물 31을 수득하였다. 화합물 31의 NMR 데이터는 아래와 같다.
- [104] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (t $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.85 (s, 6H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.29-7.49 (m, 5H), 7.60 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 56.1, 60.5, 75.1, 105.1, 105.3, 117.5, 127.9, 128.2, 128.4, 130.1, 137.5, 144.6, 153.7, 166.9.
- [105] (2)
(E)-3-(4-(벤질옥시)-3,5-디메톡시페닐)프로프-2-엔-1-올((E)-3-(4-(benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-ol)(화합물 32)의 제조
- [106] 100mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 31(2 g, 5.841 mmol)과 디클로로메탄(10 mL)을 넣고 -78°C 로 온도를 낮춘 후, 1.0 M DIBAL-H 톨루엔 용액(14.603 mL, 14.603 mmol)을 주사기를 이용하여 천천히 넣어준다(dropwise addition). 30분간 반응시킨 다음 온도를 0°C 로 높인 후 1시간 더 반응시킨다. TLC로 반응 종료 확인 후 상온에서 포화 NH_4Cl 용액으로 퀀칭하여 10분간 교반한다. 반응물을 Et_2O 로 여과한 후, Et_2O 로 3회 추출한다. 유기층을 브라인 용액으로 씻은 후 MgSO_4

로 건조시킨다. 용매 제거 후 컬럼 크로마토그래피(2:1 헥산/EtOAc)로 정제하여 1.57 g(5.227 mmol, 89.49 %)의 흰색 고체인 화합물 32를 수득하였다. 화합물 32의 NMR 데이터는 아래와 같다.

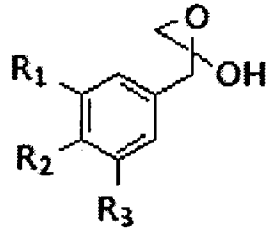
- [107] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (s, 6H), 4.32 (dd, $J = 5.7, 1.2\text{ Hz}$, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.29 (dt, $J = 16.2, 5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J = 15.9\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.28-7.50 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 56.10, 63.66, 75.08, 103.74, 105.13, 127.81, 127.94, 128.12, 128.47, 131.24, 132.47, 137.80, 153.62.
- [108] (3) (E)-2-(벤질옥시)-5-(3-브로모프로프-1-엔-1-일)-1,3-디메톡시벤젠 ((E)-2-(benzyloxy)-5-(3-bromoprop-1-en-1-yl)-1,3-dimethoxybenzene)(화합물 24)의 제조
- [109] 화합물 32(0.8 g, 2.664 mmol)를 Et_2O (25 mL)에 녹인 후 온도를 0°C 로 낮춘다. 피리딘($43\text{ }\mu\text{l}$, 0.524 mmol)을 넣고 포스포러스 트리브로마이드 (phosphorus tribromide)(0.25 mL, 2.664 mmol)를 천천히 넣어 1 시간 동안 반응시킨 후 포화 NaHCO_3 용액으로 퀀칭한다. 반응물을 Et_2O 로 세 번 추출하고 유기층을 브라인 용액으로 씻은 후 MgSO_4 로 건조시킨다. 얻어진 흰색 고체를 정제하지 않고 화합물 25 또는 화합물 29 제조에 사용한다. 수득한 화합물 24의 NMR 데이터는 아래와 같다.
- [110] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.84 (s, 6H), 4.17 (dd, $J = 7.2, 1.8\text{ Hz}$, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.31 (dt, $J = 15.9, 7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J = 15.3\text{ Hz}$, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.28-7.49 (m, 5H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 33.45, 56.14, 75.09, 104.03, 124.58, 127.86, 128.14, 128.49, 134.64, 153.66.

청구범위

[청구항 1]

아래 화학식 1 화합물 및 그 광학 이성질체 중 선택한 하나를 O-알킬화하는 단계를 포함하는 푸로푸란 리그난(furofuran lignan) 화합물 제조 방법.

[화학식 1]



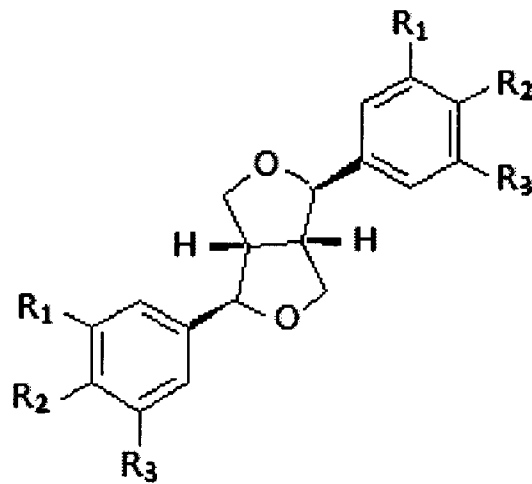
상기에서 R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_3 의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

[청구항 2]

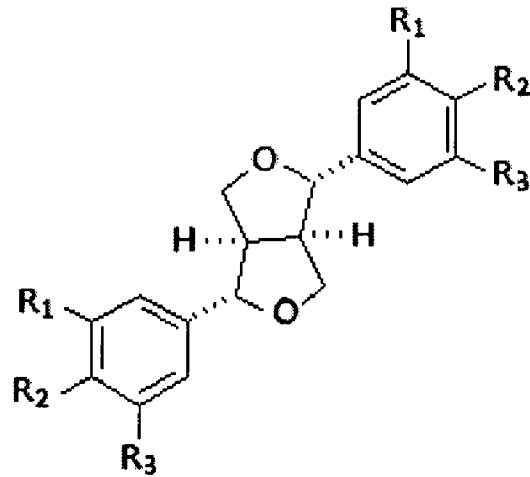
제 1 항에 있어서,

푸로푸란 리그난 화합물은 아래 화학식 7 또는 8의 화합물을 포함하는 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법.

[화학식 7]



[화학식 8]



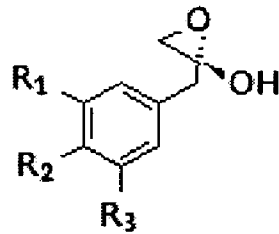
상기에서 R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_3 의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

[청구항 3]

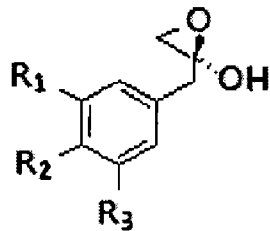
제 1 항에 있어서,

화학식 1 화합물의 광학 이성질체는 아래 화학식 2 또는 3의 화합물을 포함하는 프로푸란 리그난 화합물 제조 방법.

[화학식 2]



[화학식 3]



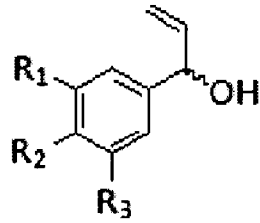
상기에서 R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_3 의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

[청구항 4]

제 1 항에 있어서,

화학식 1 화합물의 광학 이성질체는 아래 화학식 11의 화합물과 (+)-다이소프로필트립타민(diisopropyltryptamine, DIPT) 또는 (-)-DIPT의 반응으로 제조되는 프로푸란 리그난 화합물 제조 방법.

[화학식 11]



상기에서 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₃의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

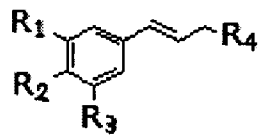
[청구항 5]

제 1 항에 있어서,

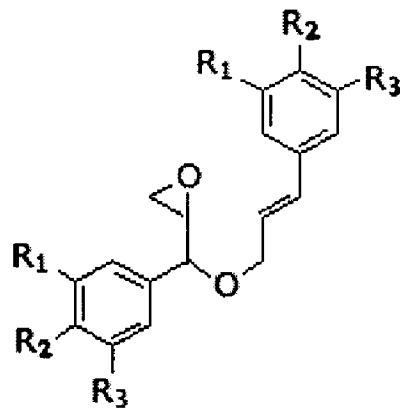
화학식 1 화합물 및 그 광학 이성질체 중 선택한 하나를

O-알킬화하는 단계는 화학식 1 화합물 및 그 광학 이성질체 중 선택한 하나와 아래 화학식 12 화합물을 반응시켜 아래 화학식 13 화합물 또는 그 광학 이성질체를 제조하는 단계인 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법.

[화학식 12]



[화학식 13]



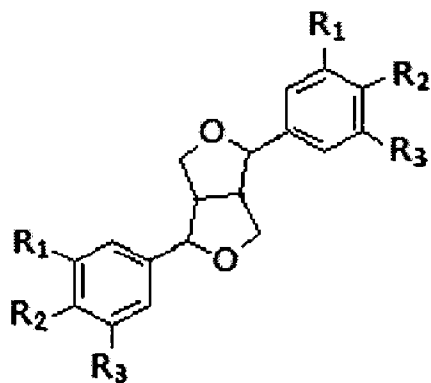
상기에서 R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₃의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

[청구항 6]

제 5 항에 있어서,

제조한 화학식 13 화합물 또는 그 광학 이성질체를 고리화하여 아래 화학식 16 화합물 또는 그 광학 이성질체를 제조하는 단계를 더 포함하는 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법.

[화학식 16]



상기에서 R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_3 의 알콕시 또는 인접하는 기와 함께 메틸렌디옥시기를 나타낸다.

[청구항 7]

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
 화학식 1, 화학식 2, 화학식 3, 화학식 7, 화학식 8, 화학식 11,
 화학식 12, 화학식 13 및 화학식 16 중 선택된 하나 이상의
 화합물은 R_1 , R_2 및 R_3 중 하나 이상이 벤질기로 보호된 화합물을
 포함하는 푸로푸란 리그난 화합물 제조 방법.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/002969**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER****C07D 493/04(2006.01)i, A61K 31/34(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 493/04; A61K 31/34; A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: epoxy alcohol, cinnamyl bromide, furofuran lignin, syringaresinol, sesamin, eudesmin, synthesis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAAJANEN, Kati & BOTTING, Nigel P. "Synthesis of multiply ¹³ C-labeled furofuran lignans using ¹³ C-labeled cinnamyl alcohols as building blocks", STEROIDS, 2006, vol. 71, pp. 231-239. See figure 1 and scheme 1.	1-7
A	ROY, Subhas Chandra et al., "Short and Stereoselective total synthesis of furano lignans (±)-dihydrosesamin, (±)-lariciresinol dimethyl ether, (±)-acuminatin methyl ether, (±)-sanshodiol methyl ether, (±)-lariciresinol, (±)-acuminatin, and (±)-lariciresinol monomethyl ether and furofuran lignans (±)-sesamin, (±)-eudesmin, (±)-piperitol methyl ether, (±)-pinoresinol, (±)-piperitol, and (±)-pinoresinol monomethyl ether by radical cyclization of epoxides using a transition-metal radical source", J. Org. Chem., 2002, vol. 67, pp. 3242-3248. See the entire document.	1-7
A	MIDDEL, Oskar et al., "Synthesis and cytotoxicity of novel lignans", J. Med. Chem., 1995, vol. 38, pp. 2112-2118. See the entire document.	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 JULY 2013 (25.07.2013)

Date of mailing of the international search report

26 JULY 2013 (26.07.2013)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2013/002969

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VERMES, Barbara et al., "synthesis of biologically active tetrahydro-furofuralignan-(syringin, pinoresinol)-mono- and bis-glucosides", Phytochemistry, 1991, vol. 30, no. 9, pp. 3087-3089. See the entire document.	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2013/002969

Patent document
cited in search report

Publication
date

Patent family
member

Publication
date

NONE

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 493/04(2006.01)i, A61K 31/34(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 493/04; A61K 31/34; A61P 35/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 에폭시 알코올, 신나밀 브로마이드, 푸로푸란 리그난, 시링가레스놀, 세사민, 유데스민, 합성

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KATI HAAJANEN & NIGEL P. BOTTING, "Synthesis of multiply 13C-labeled furofuran lignans using 13C-labeled cinnamyl alcohols as building blocks", STEROIDS, 2006, vol.71, pp.231-239. Figure 1 및 Scheme 1 참조.	1-7
A	SUBHAS CHANDRA ROY et al., "Short and Stereoselective total synthesis of furano lignans (±)-dihydrosesamin, (±)-lariciresinol dimethyl ether, (±)-acuminatin methyl ether, (±)-sanshodiol methyl ether, (±)-lariciresinol, (±)-acuminatin, and (±)-lariciresinol monomethyl ether and furofuran lignans (±)-sesamin, (±)-eudesmin, (±)-piperitol methyl ether, (±)-pinoresinol, (±)-piperitol, and (±)-pinoresinol monomethyl ether by radical cyclization of epoxides using a transition-metal radical source", J. Org. Chem., 2002, vol.67, pp.3242-3248. 전체 문헌 참조.	1-7
A	OSKAR MIDDEL et al., "Synthesis and cytotoxicity of novel lignans", J. Med. Chem., 1995, vol.38, pp.2112-2118. 전체 문헌 참조.	1-7

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2013년 07월 25일 (25.07.2013)

국제조사보고서 발송일

2013년 07월 26일 (26.07.2013)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

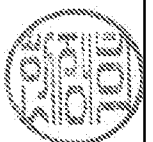
대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-472-7140

심사관

한정희

전화번호 +82-42-481-5604



C (계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	BARBARA VERMES et al., "synthesis of biologically active tetrahydro-furofuralignan-(syringin, pinoresinol)-mono- and bis-glucosides", Phytochemistry, 1991, vol.30, no.9, pp.3087-3089. 전체 문헌 참조.	1-7

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

없음