

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. ⁶
C07D 303/08

(45) 공고일자 2002년10월18일
(11) 등록번호 10 - 0357542
(24) 등록일자 2002년10월08일

(21) 출원번호 10 - 1999 - 0016320
(22) 출원일자 1999년05월07일

(65) 공개번호 특1999 - 0088113
(43) 공개일자 1999년12월27일

(30) 우선권주장 1019980017636 1998년05월15일 대한민국(KR)

(73) 특허권자 주식회사종근당
서울특별시 서대문구 충정로3가 368

(72) 발명자 홍청일
미국14051 - 1870뉴욕이스트암허스트100헌트클럽써클
김정우
서울특별시강서구화곡1동925 - 7
이상준
경기도군포시산본동묘향아파트939 - 503
안순길
서울특별시송파구가락동한라아파트5 - 315
최남송
서울특별시관악구신림본동409 - 317대영빌라102
홍룡기
서울특별시은평구역촌동28 - 66
전형식
서울특별시송파구잠실동35번지잠실주공아파트346 - 506
문승기
서울특별시마포구망원1동413 - 48
한철규
서울특별시관악구신림1동440 - 49태산빌라나동201호

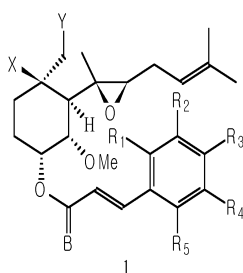
(74) 대리인 서종완

심사관 : 윤경애

(54) 푸마질롤 유도체 및 그 제조방법

요약

본 발명은 하기 화학식 1의 푸마질롤 유도체, 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 그 제조방법에 관한 것이다.



상기 화학식 1의 화합물은 혈관신생저해제로서 사용될 수 있다.

명세서

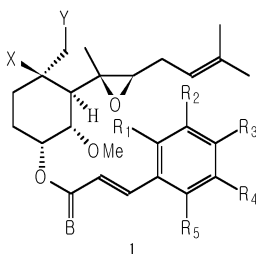
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 하기 화학식 1의 푸마질롤 유도체, 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 그 제조방법에 관한 것이다.

화학식 1



(식중, X는 하이드록시, Y는 할로젠이거나 X와 Y는 함께 옥시란 고리를 형성하며,

B는 산소 또는 수소이고,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는, 각각 독립적으로, 수소, 히드록시, 아세톡시, 치환 또는 비치환된 아미노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아미노알콕시, $C_1 \sim C_6$ 알콕시, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 알킬렌디옥시, 포르밀, 아세트아미도 또는 메틸렌옥시카르복시이며,

단 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는 동시에 수소일 수는 없다).

혈관 신생(angiogenesis)이란 새로운 모세혈관이 생성되는 현상으로 이는 정상적인 생리작용의 하나일 뿐 아니라 다양한 질병에서 일어나는 병적인 현상의 하나이다. 혈관 신생은 고형암의 성장과 전이, 류마티스성 관절염, 당뇨병성 망막증, 건선 등과 깊은 관계가 있다[Billington, D. C. Drug Design and Discovery, (1991), 8, 3.]. 하바드 의대의

쥬다 포크만(Judah Folkman)은 1971년 혈관신생을 저해함으로써 고형암을 치료할 수 있다는 새로운 개념을 제안했다[J. Folkman, New Engl. Med., (1971), 185, 1182].

최근 들어 혈관신생의 조절을 통한 질병치료제 대한 임상적 중요성에 따라 이에 대한 연구가 크게 증가하고 있다. 특히 혈관 신생저해제를 이용한 항암제 임상 연구 결과에 의하면 일반적인 항암제의 문제점이라 할 수 있는 부작용 및 다제 내성 문제가 크지 않을 것으로 예상되어 기대가 되고 있다. 즉 혈관신생저해제는 암세포에 직접 작용하기 보다는 생체의 내피세포에 작용함으로써 내성 문제가 일어날 가능성이 적고 현재 임상적으로 사용되는 항암제와의 병용요법에 의한 항암효능 증대에 기여할 것으로 기대된다.

지금까지 혈관신생을 저해하는 푸마질린계 화합물들은 많이 보고되어 있다. 예를 들어 토양시료로부터 분리된 생산균 주 아스퍼길루스 푸미가투스 (*Aspergillus fumigatus*)를 배양하면 혈관신생 저해작용을 갖는 푸마질린이 생산되는 것으로 알려져 있다[Eble, T. E., Hanson, F. R. Antibiotics chemotherapy, 1, 54 (1951), Eble, T. E., Hanson, F. R. J. Bact., 58, 527 (1949)] [Ingber, G., Fujita, T., Kishimoto, S., Sudo, K., Kanmaru, T., Bre, H., Folkman, J., Nature 248, 555 (1990)].

이외에도 유럽특허 EP - A - 354787, 유럽특허 EP - A - 357061, 일본특허 JP - A01 - 233275, 유럽특허 EP - A - 415 294 등이 있으며 6 - 아미노 - 6 - 테옥시 푸마질롤 [Chem. Pharm. Bull., (1992), 40, 575], 6 - 아실, 6 - O - 술포닐, 6 - O - 알킬, 6 - O - (N - 치환된 카바모일) 푸마질롤 [Chem. Pharm. Bull., (1992), 40, 96] 등이 혈관신생저해 작용을 나타내는 것으로 보고 되어 있다.

그러나 보다 독성이 적고 보다 뛰어난 효과를 갖는 혈관신생저해제의 지속적인 개발이 요구되고 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

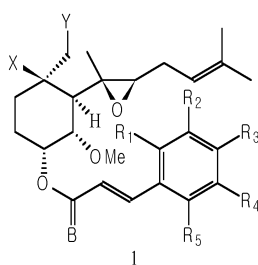
본 발명자들은 상기 문제점들을 해결하고자 많은 연구와 노력을 한 결과, 미생물의 발효에 의해 생산되는 푸마질린의 가수분해 산물인 푸마질롤에서 유도되는 신규한 푸마질롤 유도체를 개발하게 되어 본 발명을 완성하였다.

본 발명의 목적은 상기 화학식 1의 푸마질롤 유도체를 제공하는데 있다.

본 발명의 다른 목적은 상기 화학식 1의 푸마질롤 유도체의 제조방법을 제공하는데 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 하기 화학식 1의 푸마질롤 유도체, 약제학적으로 허용가능한 그의 염 및 그 제조방법에 관한 것이다.



(식중, X는 하이드록시, Y는 할로젠이거나 X와 Y는 함께 옥시란 고리를 형성하며,

B는 산소 또는 수소이고,

R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는, 각각 독립적으로, 수소, 히드록시, 아세톡시, 치환 또는 비치환된 아미노, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아미노알콕시, $C_1 \sim C_6$ 알콕시, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 알킬렌디옥시, 포르밀, 아세트아미도 또는 메틸렌옥시카르복시이며,

단 R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는 동시에 수소일 수는 없다).

상기 화학식 1의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염으로는, 예를 들어 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 질산염, 포름산염, 초산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 푸마르산염, 주석산염, 말레인산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염 또는 파라톨루엔술폰산염 등이 있다.

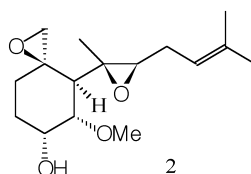
상기 화학식 1의 화합물 중 바람직한 것은,

X는 하이드록시, Y는 할로젠이거나 X와 Y는 함께 옥시란 고리를 형성하며, B는 산소 또는 수소이며, R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는, 각각 독립적으로, 수소, 히드록시, 아세톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 알킬아미노알콕시, 디알킬아미노알콕시, $C_1 \sim C_6$ 알콕시, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 또는 메틸렌디옥시이고, 단 R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5 는 동시에 수소일 수는 없다.

본 발명의 화학식 1의 화합물중 더욱 바람직한 것은 0-(3,4-디메톡시신나모일)푸마질롤, 0-(4-메톡시신나모일)푸마질롤, 0-(3,4,5-트리메톡시신나모일)푸마질롤, 0-(4-클로로신나모일)푸마질롤, 4-(3,4,5-트리메톡시신나모일)옥시-2-(1,2-에폭시-1,5-디메틸-4-헥세닐)-3-메톡시-1-클로로메틸-1-시클로헥사놀, 0-(4-트리플루오로메틸신나모일)푸마질롤, 0-(4-니트로신나모일)푸마질롤, 0-(3,4-디메톡시-6-니트로신나모일)푸마질롤, 0-(4-아세톡시신나모일)푸마질롤, 0-(4-하이드록시신나모일)푸마질롤, 0-(4-아세톡시-3,5-디메톡시신나모일)푸마질롤, 0-(3,5-디메톡시-4-하이드록시신나모일)푸마질롤, 4-(4-메톡시신나모일)옥시-2-(1,2-에폭시-1,5-디메틸-4-헥세닐)-3-메톡시-1-클로로메틸-1-시클로헥사놀, 0-(4-디메틸아미노신나모일)푸마질롤, 0-(4-아미노신나모일)푸마질롤, 0-(4-시아노신나모일)푸마질롤, 0-(3,4,5-트리메톡시신나모일)푸마질롤, 0-(4-디메틸아미노에톡시신나모일)푸마질롤, 0-(3-디메틸아미노메틸-4-메톡시신나모일)푸마질롤, 0-(3,4-메틸렌디옥시신나모일)푸마질롤, 0-(3,4-디메톡시-6-아미노신나모일)푸마질롤, 0-(4-에틸아미노신나모일)푸마질롤, 0-(4-에틸아미노에톡시신나모일)푸마질롤, 0-(4-디메틸아미노신나모일)푸마질롤, 4-(4-디메틸아미노신나모일)옥시-2-(1,2-에폭시-1,5-디메틸-4-헥세닐)-3-메톡시-1-클로로메틸-1-시클로헥사놀이다.

상기 화학식 1의 화합물은 미생물의 발효에 의해 생산되는 푸마질린의 가수분해 산물인 하기 화학식 2의 화합물(푸마질롤)[Tarbell, D. S. et. al., J. Am. Chem. Soc., 83, 3096 (1961)]로부터 수득될 수 있다.

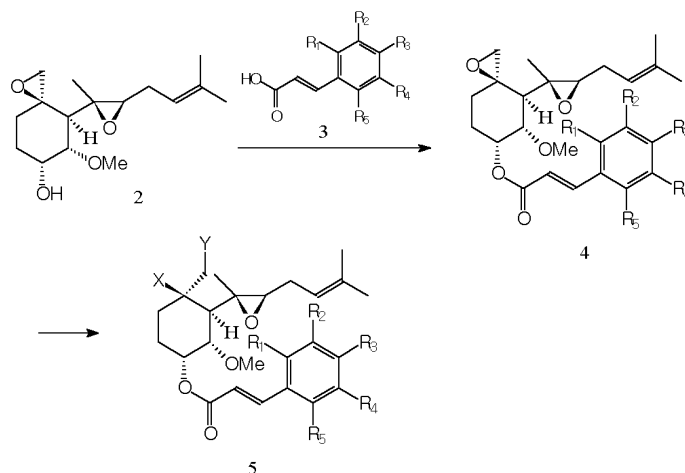
화학식 2



본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 아실화 반응 또는 에테르화 반응 등을 통해서 제조하는 것이 가능하며, 이를 반응식을 이용하여 설명하면 다음과 같다.

(1) 아실화 반응

반응식 1



[식중, X,Y, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 상기에서 정의한 바와 같다.]

상기 반응식 1의 아실화는 출발물질인 화학식 2의 화합물을 화학식 3의 치환된 신나모일산 유도체, 또는 그의 반응성 유도체, 예를 들면 산 무수물, 혼합산 무수물(mixed anhydride), 산염화물, 산 파라톨루엔술폰산 무수물, 산메실산무수물, 2 - 피리딘티올에스테르 또는 페닐에스테르 등과 염기 존재하에 반응시켜 수행할 수 있다.

상기 아실화반응에 사용되는 화학식 3의 화합물 또는 이들의 반응성유도체는 화학식 2의 화합물에 대해 1 ~ 10당량, 바람직하게는 1 ~ 3당량이 사용될 수 있다.

상기 아실화반응에 사용되는 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필 에틸아민, 피리딘, 디메틸아미노피리딘 등의 3급 아민 또는 소듐하이드라이드, 포타슘하이드라이드 등의 알칼리 금속 하이드라이드가 1 ~ 10당량 사용될 수 있으며, 바람직하게는 트리에틸아민, 디메틸아미노피리딘 또는 소듐하이드라이드가 1 ~ 3당량 사용될 수 있다.

상기 아실화반응에 사용되는 용매는 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 클로로포름, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴, 벤젠 또는 톨루엔 등이며, 보다 바람직하게는 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 또는 벤젠이다.

상기 아실화반응의 반응온도는 - 80 ~ 100℃이며, 바람직하게는 0 ~ 50℃이다.

이와 같이 얻어진 화학식 4의 화합물을 옥시란 개열반응을 하여 화학식 5의 화합물을 얻을 수 있다.

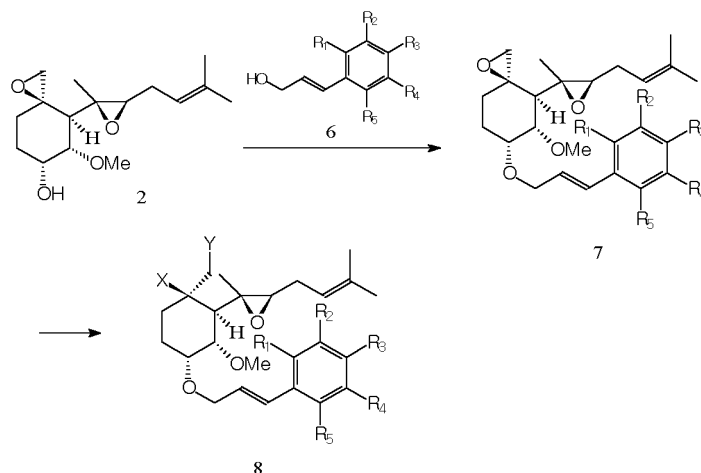
상기 옥시란 개열반응은 산 1~3당량과 반응시켜 또는 산촉매하에서 염과 반응시켜 행해진다.

상기 옥시란 개열반응에 사용될 수 있는 산은 염산, 브롬산 또는 요오드산이며 촉매로 이용될 수 있는 산은 초산, 황산, 파라톨루엔술폰산, 염산, 인산 또는 질산이며, 바람직하게는 초산, 염산이다.

상기 옥시란 개열반응에 사용될 수 있는 염은 브로모리튬, 클로로리튬, 염화나트륨, 염화칼륨, 브롬화 칼륨, 브롬화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화나트륨, 요오드화리튬 등이며, 바람직하게는 클로로리튬, 브로모리튬, 요오드화리튬이다.

(2) 에테르화 반응

반응식 2



[X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅는 상기 정의한 바와 같다.]

상기 반응식 2의 에테르화는 출발물질인 화학식 2의 화합물을 화학식 6의 치환된 신나밀알콜 또는 그의 반응성유도체, 예를 들면 토실레이트, 메실레이트, 할라이드(클로로, 브로모, 요오도)등과 염기 존재하에 반응시켜 화학식 7의 화합물을 얻을 수 있다.

상기 에테르화 반응에 사용되는 화학식 6의 화합물 또는 그의 반응성 유도체는 화학식 2의 화합물에 대해 1 ~ 10당량 바람직하게는 1 ~ 3당량이 사용될 수 있다. 상기 에테르화 반응에 사용되는 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필 에틸아민, 피리딘, 디메틸 아미노피리딘 등의 3급 아민 또는 소듐하이드라이드, 포타슘하이드라이드, 부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드 등이 1 ~ 10당량 사용될 수 있으며 바람직하게는 1 ~ 3당량 사용될 수 있다.

상기 에테르화 반응에 사용되는 용매는 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 클로로포름, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세트니트릴, 벤젠, 또는 톨루엔 등이며 바람직하게는 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란, 아세트니트릴 또는 벤젠이다.

상기 에테르화 반응 온도는 -80℃ ~ 150℃이며 바람직하게는 0 ° ~ 100 ° 이다.

본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하고, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 혈관신생저해 조성물을 포함한다.

본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염은 약제학적으로 허용되는 불활성담체와 배합하여 경구 또는 비경구 투여에 적합한 고체, 반고체 또는 액체 형태의 약제학적 제제로 제형화시킬 수 있다.

상기 화학식 1의 화합물 또는 그의 염은 우수한 혈관신생 저해효과를 가짐으로써 항암제 또는 암전이 억제제로 사용하거나, 류마티스 관절염, 건선 및 당뇨병성 망막증 등의 치료제로서 사용할 수 있다.

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 일반적인 독성을 평가하기 위하여 마우스를 사용하여 급성독성시험을 실시한 결과, 단회 경구투여시 각 화합물의 반수치사용량(LD₅₀)은 2g/kg 이상으로 상당히 안전한 화합물로 평가되었다.

따라서 본 발명의 화학식 1의 화합물은 활성화합물을 기준으로 하여 초기에는 하루에 체중 Kg당 0.2mg/kg ~ 2g/kg을 투여할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 0.2~200mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다. 그러나 투여량은 환자의 필요 정도, 치료되어야 할 상태의 정도, 사용될 화합물에 따라 변할 수 있다.

본 발명을 하기 실시예에 의해 더 상세히 설명하는바, 본 발명은 하기의 실시예에 국한되는 것은 아니다.

실시예 1 : O - (3,4 - 디메톡시신나모일)푸마질롤

① 푸마질롤 (107mg)의 테트라하이드로푸란 (5ml) 용액에 소듐하이드라이드 (46mg)를 가하고 1시간 교반하였다.

② 3,4 - 디메톡시신나믹산 (158mg)의 메틸렌클로라이드 (5ml)용액에 피리딘 (60mg)을 실온에서 가하고 옥사릴클로라이드 (96mg)를 적가하여 1시간 교반 후 용매를 감압 증류하여 제거하였다. 얻어진 잔사에 테트라하이드로푸란 (3ml)을 가한 후 이를 ①의 용액에 적가하여 1시간 교반하였다. 반응액에 물 (10ml)을 가하고 초산에틸 (50ml)에 희석시킨 후 유기층을 물 (10ml) 포화식염수 (20ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 후 잔사를 컬럼크로마토그래피 (초산에틸 : 노르말헥산 = 1 : 2)하여 백색 분말의 목적화합물 84mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.62 (d, 1H, J=15.9Hz) 7.12 7.05 (m, 2H) 6.86 (d, 1H, J=8.9Hz) 6.37 (d, 1H, J=15.9Hz) 5.73 (m, 1H) 5.22 (brt, 1H, J=7.3Hz) 3.93 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 3.71 (dd, 1H, J=2.8, 11.1Hz) 3.45 (s, 3H) 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.58 (t, 1H, J=6.4Hz) 2.56 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.41 1.81 (m, 6H) 1.75 (s, 3H) 1.66 (s, 3H) 1.24 (s, 3H) 1.18 1.06 (m, 1H)

실시예 2 : O - (4 - 메톡시신나모일)푸마질롤

실시예 1에서와 같은 방법으로 푸마질롤 (500 mg), 60소듐하이드라이드 (120 mg), 4 - 메톡시 신나믹산 (490 mg), 피리딘 (218mg)과 옥사릴클로라이드 (349mg)를 사용하여 백색고체의 목적화합물 280 mg을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.63 (d, 1H, J=15.9Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.7Hz), 6.90 (d, 2H, J=8.7Hz), 6.36 (d, 1H, J=15.9Hz), 5.74 (m, 1H), 5.23 (t, 1H, J=7.4Hz), 3.84 (s, 3H), 3.71 (dd, 1H, J=11.1, 2.7Hz), 3.46 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.61 (t, 1H, J=6.4Hz), 2.57 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.39 - 1.81 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.12 (m, 1H).

실시예 3 : O - (3,4,5 - 트리메톡시신나모일)푸마질롤

실시예 1에서와 같은 방법으로 푸마질롤 (100 mg), 60소듐하이드라이드 (24 mg), 3,4,5 - 트리메톡시신나믹산 (101 mg), 피리딘 (43.6mg)과 옥사릴클로라이드 (70mg)를 사용하여 백색고체의 목적화합물 42 mg을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59 (d, 1H, J=15.8Hz), 6.76 (s, 2H), 6.42 (d, 1H, J=15.8Hz), 5.73 (m, 1H), 5.22 (t, 1H, J=7.2Hz), 3.89 (3s, 9H), 3.72 (dd, 1H, J=11.1, 2.6Hz), 3.46 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.63 (t, 1H, J=6.4Hz), 2.57 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.37 (m, 1H), 2.19 - 1.81 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.11 (m, 1H).

실시예 4 : O - (4 - 클로로신나모일)푸마질롤

실시예 1에서와 같은 방법으로 푸마질롤 (100 mg), 60소듐 하이드라이드 (24 mg), 4 - 클로로신나믹산 (77 mg), 피리딘 (43.6mg)과 옥사릴클로라이드 (70mg)를 사용하여 백색고체의 목적화합물 51 mg을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.62 (d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$), 7.45 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.36 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.46 (d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$), 5.22 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 3.71 (dd, $J=11.1, 2.8\text{Hz}$), 3.46 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.62 (t, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 2.57 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.38 - 1.81 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.12 (m, 1H)

실시에 5: 4 - (3,4,5 - 트리메톡시신나모일)옥시 - 2 - (1,2 - 에폭시 - 1,5 - 디메틸 - 4 - 헥세닐) - 3 - 메톡시 - 1 - 클로로메틸 - 1 - 시클로헥사놀

실시에 3의 화합물 (100 mg)의 테트라히드로푸란 용액에 클로로리튬 (48 mg), 초산 (0.12 ml)을 넣고 30 °C에서 36시간 교반하였다. 반응액에 물 (10 ml)과 초산에틸 (100 ml)을 가하였다. 유기층을 분리하고 포화식염수 (10 ml)로 세척하고 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과 후 용매를 감압증류하여 얻어진 잔사를 실리카겔컬럼크로마토 그래피 (초산에틸 : 노르말헥산 = 1 : 2)하여 백색고체의 목적화합물 105 mg을 얻었다.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.59 (d, 1H, $J=15.8\text{Hz}$), 6.76 (s, 2H), 6.42 (d, 1H, $J=15.8\text{Hz}$), 5.73 (m, 1H), 5.22 (t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.93 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$), 3.89 (3s, 9H), 3.72 (dd, 1H, $J=11.1, 2.6\text{Hz}$), 3.52 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$) 3.46 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.63 (t, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 2.57 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.37 - 1.81 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.11 (m, 1H).

실시에 6: O - (4 - 트리플루오로메틸신나모일)푸마질롤

실시에 1에서와 같은 방법으로 푸마질롤 (100 mg), 60소디움하이드라이드 (24 mg), 4 - 트리플루오로메틸신나믹산 (101 mg), 피리딘 (43.6mg)과 옥사릴클로라이드 (70mg)를 사용하여 백색고체의 목적화합물 31 mg을 얻었다.

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 7.68 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 7.62 - 7.61 (m, 4H), 6.56 (d, 1H, $J=14.4\text{Hz}$), 5.77(m, 1H), 5.21 (brt, 1H), 3.72 (dd, 1H, $J=2.8, 11.1\text{Hz}$), 3.46 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.63 (t, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 2.57(d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.39 - 1.85(m, 6H), 1.75(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.16 - 1.07(m, 1H)

실시에 7: O - (4 - 니트로신나모일)푸마질롤

실시에 1에서와 같은 방법으로 푸마질롤 (100 mg), 60소디움하이드라이드 (24 mg), 4 - 니트로신나믹산 (101 mg), 피리딘 (43.6mg)과 옥사릴클로라이드 (70mg)를 사용하여 백색고체의 목적화합물 66 mg을 얻었다.

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 8.25 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.71 - 7.66 (m, 3H), 6.61 (d, 1H, $J=16.1\text{Hz}$), 5.78 (m, 1H), 5.22 (t, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 3.72 (dd, 1H, $J=2.8, 11.2\text{Hz}$), 3.46 (s, 3H), 3.02 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$), 2.61 (t, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 2.58 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$), 2.43 - 1.85 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.17 - 1.08 (m, 1H)

실시에 8 : O - (3,4 - 디메톡시 - 6 - 니트로신나모일)푸마질롤

실시에 1에서와 같은 방법으로 푸마질롤 (100 mg), 60소디움하이드라이드 (24 mg), 3,4 - 디메톡시 - 5 - 니트로신나믹산 (179 mg), 피리딘 (43.6mg)과 옥사릴클로라이드 (70mg)를 사용하여 백색고체의 목적화합물 42 mg을 얻었다.

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 8.23 (d, 1H, $J=15.7\text{Hz}$), 7.65 (s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.35 (d, 1H, $J=15.7\text{Hz}$), 5.78 (m, 1H), 5.20 (brt, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.05 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (dd, 1H, $J=2.8, 11.1\text{Hz}$), 3.47 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$), 2.61 (t, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 2.57 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$), 2.39 - 1.85 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 1H)

실시에 9 : O - (4 - 아세톡시신나모일)푸마질롤

실시에 1에서와 같은 방법으로 푸마질롤 (72 mg), 60소디움하이드라이드 (17 mg), 4-아세톡시신나믹산 (105 mg), 피리딘 (31mg)과 옥사릴클로라이드 (49mg)를 사용하여 백색고체의 목적화합물 31 mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 7.28 7.26 (m, 2H), 6.82 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.1 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 5.75 (m, 1H), 5.22 (t, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 3.73(dd, 1H, $J=2.8, 11.1\text{Hz}$), 3.44 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.68 (t, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 2.57(d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.48 1.82(m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.67(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.18 1.05(m, 1H)

실시에 10 : O - (4 - 하이드록시신나모일)푸마질롤

실시에 9에서 얻어진 화합물 (50mg)의 물 : 메탄올 = 1:1용액(1ml)에 탄산수소나트륨(15mg)을 가하여 12시간 교반하였다. 반응액을 초산에틸(30ml)에 희석시킨 후 유기층을 물 (10ml) 포화식염수 (20ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 후 잔사를 컬럼크로마토그래피 (초산에틸 : 노르말헥산 = 1 : 1)하여 백색 분말의 목적화합물 36mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.49 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 7.28 7.26 (m, 2H), 6.82 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 6.1 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 5.75 (m, 1H), 5.22 (t, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 3.73(dd, 1H, $J=2.8, 11.1\text{Hz}$), 3.44 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.68 (t, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 2.57(d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.48 1.82(m, 6H), 1.76(s, 3H), 1.67(s, 3H), 1.26(s, 3H), 1.18 1.05(m, 1H)

실시에 11 : O - (4 - 아세톡시 - 3,5 - 디메톡시신나모일)푸마질롤

실시에 1에서와 같은 방법으로 푸마질롤 (100 mg), 60소디움하이드라이드 (24 mg), 4 - 아세톡시 - 3,5 - 디메톡시 신나믹산 (188 mg), 피리딘 (43.6mg)과 옥사릴클로라이드 (70mg)를 사용하여 백색고체의 목적화합물 56 mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 6.78 (s, 2H), 6.44 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 5.72 (m, 1H), 5.22 (brt, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.72 (dd, 1H, $J=2.8, 11.1\text{Hz}$), 3.45 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.63 (t, 1H, $J=6.3\text{Hz}$), 2.57 (d, 1H, $J=4.3\text{Hz}$), 2.34 (s, 3H), 2.39 1.85 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 1.07 (m, 1H)

실시에 12 : O - (3,5 - 디메톡시 - 4 - 하이드록시신나모일)푸마질롤

실시에11의 화합물(40mg)을 실시에10과 같은 방법으로 반응시켜 백색고체의 목적화합물 26mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 6.78 (s, 2H), 6.37 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 5.75 (s, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.22 (brt, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.71 (dd, 1H, $J=2.8, 11.1\text{Hz}$), 3.45 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$), 2.63 (t, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 2.57(d, 1H, $J=4.4\text{Hz}$), 2.45 1.82(m, 6H), 1.75(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.09(s, 3H), 1.18 1.05(m, 1H)

실시에 13: 4 - (4 - 메톡시신나모일)옥시 - 2 - (1,2 - 에폭시 - 1,5 - 디메틸 - 4 - 헥세닐) - 3 - 메톡시 - 1 - 클로로메틸 - 1 - 시클로헥사놀

실시에 2의 화합물 (150mg) 리튬클로라이드 (21mg) 초산 (60 μl)를 사용하여 실시에 5에서와 같은 방법으로 반응시켜 백색고체 120mg 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.67 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 7.49 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.91 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 5.59 (m, 1H), 5.19 (brt, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 3.90 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$), 3.84 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, $J=10.9\text{Hz}$), 3.32 (s, 3H), 2.99(t, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 2.65 1.32 (m, 7H), 1.73 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)

실시예 14 : O - (4 - 디메틸아미노신나모일)푸마질롤

1) 4 - 디메틸아미노 신나믹산 (950mg) 의 톨루엔 (20ml) 용액에 디피리딜 디설파이드(1.64 g) 과 트리페닐포스핀 (1.97g)을 넣고 12시간 교반하였다.

2) 푸마질롤 (500mg) 에 1)의 용액을 실온에서 가하고 소듐하이드라이드(142mg)를 가하여 30분 교반 후 포화 암모늄클로라이드 용액 (20ml)을 가하였다.

초산에틸 (100ml)로 반응액을 추출하고 유기층을 포화식염수로 세척한 다음 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과 후 용매를 감압증류하여 제거하고 잔사를 컬럼크로마토그래피 (초산에틸 : 노르말헥산 = 1 : 2) 하여 노랑색고체 470mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (d, 1H, J=15.8Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.67 (d, 2H, J=8.9Hz), 6.27 (d, 1H, J=15.8Hz), 5.71 (m, 1H), 5.22 (brt, 1H), 3.70 (dd, 1H, J=2.8, 11.0Hz), 3.45 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.63 (t, 1H, J=6.3Hz), 2.56 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.41 1.81 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.15 1.06 (m, 1H)

실시예 15 : O - (4 - 아미노신나모일)푸마질롤

니켈아세테이트(62mg)의 메탄올 (2ml)용액에 붕소교환수지(boron exchange resin,680mg)을 가하여 20분간 교반 하였다. 여기에 실시예 7의 화합물 (250mg)의 메탄올(5ml)용액을 실온에서 가하고 30분간 교반하였다. 붕소교환수지를 여과하고 용매를 감압증류하여 제거한 후 잔사를 컬럼크로마토그래피 (초산에틸 : 노르말헥산 = 1 : 2) 하여 노랑색 오일 100mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.57 (d, 1H, J=15.9Hz), 7.33 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.54 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.27 (d, 1H, J=15.9Hz), 5.72 (m, 1H), 5.22 (brt, 1H, J=7.9Hz), 3.70 (dd, 1H, J=2.7, 11.1Hz), 3.45 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.62 (t, 1H, 6.5Hz), 2.56 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.37 1.81 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 1.05 (m, 1H)

실시예 16 : O - (4 - 시아노신나모일)푸마질롤

1) 4 - 시아노신나믹산 (17mg)의 테트라히드로푸란 (2ml) 용액에 디시클로헥실카보디이미드 (37mg) 페놀 (10mg) 4 - 디메틸아미노피리딘(2mg)을 넣고 실온에서 18시간 교반하였다

2) 푸마질롤 (5mg)의 테트라히드로푸란 (1ml) 용액에 소듐하이드라이드 (2mg,)를 넣고 실온에서 30분 교반 후 1)의 용액을 적가하고 30분 교반하였다. 반응액에 물 (2ml)을 넣고 초산에틸 (3×30ml)로 추출한 다음 유기층을 포화식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과 후 용매를 감압증류하여 제거하고 잔사를 컬럼크로마토그래피 (초산에틸 : 노르말헥산 = 1 : 2) 하여 백색고체 4mg을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.69 7.54 (m, 5H), 6.57 (d, 1H, J=16.1Hz), 5.77 (m, 1H), 5.22 (brt, 1H, J=6.9Hz), 3.71 (dd, 1H, J=2.8, 11.1Hz), 3.46 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.61 (t, 1H, J=6.4Hz), 2.19 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.42 1.81 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 1.04 (m, 1H)

실시예 17: O - (3,4,5 - 트리메톡시신나닐)푸마질롤

푸마질롤(600mg)의 테트라히드로푸란(10ml) 용액에 소듐하이드라이드(130mg)를 넣고 1시간 교반 후 트리메톡시신나닐브로마이드(600mg)의 디메틸포름아미드(10ml) 용액을 가하였다. 실온에서 1시간 교반 후 용매를 감압증류하여 제거하고 잔사를 컬럼크로마토그래피 (초산에틸 : 노르말헥산 = 1 : 2) 하여 백색고체 550mg을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.62 (s, 2H), 6.53 6.49 (m, 1H), 6.29 6.23 (m, 1H), 5.20 (brt, 1H, J=7Hz), 4.28 (d, 1H, J=6Hz), 4.13(m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H, J=2.4, 11.1Hz), 3.46 (s, 3H), 2.95 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.57 (t, 1H, 6.5Hz), 2.51 (d, 1H, J=4.3Hz), 2.41 1.92 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.06 0.98 (m, 1H)

실시예 18: 0 - (4 - 디메틸아미노에톡시신나모일)푸마질롤

① 푸마질롤 (190mg)의 테트라하이드로푸란 (10ml) 용액에 소듐하이드라이드 (80mg)를 가하고 1시간 교반하였다.

② 4 - 디메틸아미노에톡시신나믹산 (240mg)의 벤젠 (20ml)용액에 티오닐 크로라이드 (240mg)를 실온에서 가하고 1시간 가열환류한 후 용매를 감압 증류하여 제거하였다. 얻어진 잔사에 테트라하이드로푸란 (10ml)을 가한 후 이를 ①의 용액에 적가하여 1시간 교반하였다. 반응액에 물 (20ml)을 가하고 초산에틸 (100ml)에 희석시킨 후 유기층을 물 (20ml) 포화식염수 (40ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 후 잔사를 컬럼크로마토그래피 (메탄올 : 클로로포름 = 1 : 6)하여 백색 분말의 목적화합물 60mg을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.62 (d, 1H, J=15.9Hz) 7.46 (d, 2H, J = 8.7Hz) 6.91 (d, 2H, J=8.7Hz) 6.36 (d, 1H, J=15.9Hz) 5.73 (m, 1H) 5.22 (brt, 1H, J=7.3Hz) 4.12 (t, 2H, J = 5.6Hz) 3.71 (dd, 1H, J=2.8, 11.1Hz) 3.45 (s, 3H) 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.79 (t, 2H, J = 5.6Hz) 2.58 (t, 1H, J=6.4Hz) 2.56 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.37 (s, 6H) 2.20 1.81 (m, 6H) 1.75 (s, 3H) 1.66 (s, 3H) 1.24 (s, 3H) 1.18 1.06 (m, 1H)

실시예 19 : 0 - (3 - 디메틸아미노메틸 - 4 - 메톡시신나모일)푸마질롤

① 푸마질롤 (20mg)의 테트라하이드로푸란 (2ml) 용액에 소듐하이드라이드 (9mg)를 가하고 1시간 교반하였다.

② 3 - 디메틸아미노메틸 - 4 - 메톡시신나믹산 (25mg)의 벤젠 (2ml)용액에 티오닐 크로라이드 (25mg)을 실온에서 가하고 1시간 가열환류한 후 용매를 감압 증류하여 제거하였다. 얻어진 잔사에 테트라하이드로푸란 (1ml)을 가한 후 이를 ①의 용액에 적가하여 1시간 교반하였다. 반응액에 물 (2ml)을 가하고 초산에틸 (10ml)에 희석시킨 후 유기층을 물 (2ml) 포화식염수 (4ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 후 잔사를 컬럼크로마토그래피 (메탄올 : 클로로포름 = 1 : 5)하여 백색 분말의 목적화합물 5mg을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.62 (d, 1H, J=15.9Hz) 7.10 (m, 2H) 6.94 (d, 1H, J=8.9Hz) 6.37 (d, 1H, J=15.9Hz) 5.73 (m, 1H) 5.22 (brt, 1H, J=7.3Hz) 3.93 (s, 3H) 3.82 (s, 2H) 3.71 (dd, 1H, J=2.8, 11.1Hz) 3.45 (s, 3H) 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.58 (t, 1H, J=6.4Hz) 2.56 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.37 (s, 6H) 2.20 1.81 (m, 6H) 1.75 (s, 3H) 1.66 (s, 3H) 1.24 (s, 3H) 1.18 1.06 (m, 1H)

실시예 20: 0 - (3,4 - 메틸렌디옥시신나모일)푸마질롤

실시예 1에서와 같은 방법으로 푸마질롤 (500 mg), 60소듐하이드라이드 (120 mg), 3,4 - 메틸렌디옥시신나믹산 (490 mg), 피리딘 (218mg)과 옥사릴클로라이드 (349mg)을 이용하여 백색고체의 목적화합물 280 mg을 얻었다.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.62 (d, 1H, J=15.9Hz) 7.21 7.08 (m, 2H) 6.86 (s, 1H) 6.37 (d, 1H, J=15.9Hz) 5.73 (m, 1H) 5.31(s, 2H) 5.22 (brt, 1H, J=7.3Hz) 3.71 (dd, 1H, J=2.8, 11.1Hz) 3.45 (s, 3H) 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.58 (t, 1H, J=6.4Hz) 2.56 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.41 1.81 (m, 6H) 1.75 (s, 3H) 1.66 (s, 3H) 1.24 (s, 3H) 1.18 1.06 (m, 1H)

실시예 21 : O - (3,4 - 디메톡시 - 6 - 아미노신나모일)푸마질롤

실시예 8 의 화합물(200mg), 붕소교환수지(420mg), 니켈아세테이트(41mg)를 이용하여 실시예 15 에서와 같은 방법으로 반응하여 백색고체의 목적화합물 105 mg을 얻었다.

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 7.57 (d, 1H, J=15.7Hz) 7.31 (s, 1H) 7.04(s, 1H) 6.35 (d, 1H, J=15.7Hz) 5.78 (m, 1H) 5.20 (brt, 1H, J=7.2Hz) 4.05 (s, 3H) 3.93 (s, 3H) 3.92 (s, 3H) 3.73 (dd, 1H, J=2.8, 11.1Hz) 3.47 (s, 3H) 3.01 (d, 1H, J=4.4Hz) 2.61 (t, 1H, J=6.4Hz) 2.57 (d, 1H, J=4.4Hz) 2.39 1.85 (m, 6H) 1.74 (s, 3H) 1.65 (s, 3H) 1.23 (s, 3H) 1.18 1.05 (m, 1H)

실시예 22 : O - (4 - 에틸아미노신나모일)푸마질롤

실시예 15 의 화합물(60mg), 아세트알데히드(20mg)의 메탄올(2ml)용액에 초산(8mg)을 실온에서 가하고 소디움시아노보로하이드라이드(9mg)를 가하여 1시간 교반하였다. 반응액을 초산에틸 (50ml)에 희석시킨 후 유기층을 포화탄산수소나트륨(10ml)물 (10ml) 포화식염수 (20ml)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 후 잔사를 컬럼크로마트그래피 (초산에틸 : 노르말헥산 = 1 : 2)하여 노랑색 오일의 목적화합물 19mg을 얻었다.

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 7.60 (d, 1H, J=15.8Hz) 7.41 (d, 2H, J=8.9Hz) 6.67 (d, 2H, J=8.9Hz) 6.27 (d, 1H, J=15.8Hz) 5.71 (m, 1H) 5.22 (brt, 1H) 3.70 (dd, 1H, J=2.8, 11.0Hz) 3.45 (s, 3H) 3.09 (q, 2H, J=6.5Hz) 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.63 (t, 1H, J=6.3Hz) 2.56 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.41 1.81 (m, 6H) 1.75 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 1.22 (s, 3H) 1.18(t, 3H, J=6.5Hz) 1.15 1.06 (m, 1H)

실시예 23 : O - (4 - 에틸아미노에톡시신나모일)푸마질롤

푸마질롤 (190mg), 소디움하이드라이드 (80mg) 와 4 - 에틸아미노에톡시신나믹산 (240mg)을 이용하여 실시예 18 에서와 같은 방법으로 반응시켜 백색고체의 목적화합물 73mg을 얻었다.

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 7.62 (d, 1H, J=15.9Hz) 7.46 (d, 2H, J = 8.7Hz) 6.91 (d, 2H, J=8.7Hz) 6.36 (d, 1H, J=15.9Hz) 5.73 (m, 1H) 5.22 (brt, 1H, J=7.3Hz) 4.12 (t, 2H, J = 5.6Hz) 3.71 (dd, 1H, J=2.8, 11.1Hz) 3.45 (s, 3H) 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.79 (t, 2H, J = 5.6Hz) 2.63 (q, 2H, J=6.8Hz) 2.58 (t, 1H, J=6.4Hz) 2.56 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.20 1.81 (m, 6H) 1.75 (s, 3H) 1.66 (s, 3H) 1.24 (s, 3H) 1.22(t, 3H, J=6.8Hz) 1.18 1.06 (m, 1H)

실시예 24: O - (4 - 디메틸아미노신나밀)푸마질롤

푸마질롤(600mg), 소디움하이드라이드(130mg)와 디메틸아미노신나밀브로마이드 (570mg)를 이용하여 실시예 17 에서와 같은 방법으로 반응시켜 백색고체의 목적화합물 250mg을 얻었다.

^1H - NMR (CDCl_3) δ : 6.62 (s, 2H) 6.53 6.49 (m, 1H) 6.29 6.23 (m, 1H) 5.20 (brt, 1H, J=7Hz) 4.28 (d, 1H, J=6Hz) 4.13(m, 1H) 3.70 (dd, 1H, J=2.8, 11.0Hz) 3.45 (s, 3H) 3.02 (s, 6H) 3.01 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.63 (t, 1H, J=6.3Hz) 2.56 (d, 1H, J=4.3Hz) 2.41 1.81 (m, 6H) 1.75 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 1.22 (s, 3H) 1.15 1.06 (m, 1H)

실시예 25: 4 - (4 - 디메틸아미노신나모일)옥시 - 2 - (1,2 - 에폭시 - 1,5 - 디메틸 - 4 - 헥세닐) - 3 - 메톡시 - 1 - 클로로메틸 - 1 - 시클로헥사놀

실시예 14의 화합물(100mg), 클로로리튬 (41 mg), 초산 (0.1 ml)을 이용하여 실시예 5 에서와 같은 방법으로 반응시켜 얻은 노랑색 고체 86mg을 얻었다.

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 7.60 (d, 1H, $J=15.8\text{Hz}$) 7.41 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$) 6.67 (d, 2H, $J=8.9\text{Hz}$) 6.27 (d, 1H, $J=15.8\text{Hz}$) 5.71 (m, 1H) 5.22 (brt, 1H) 3.93 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$) 3.70 (dd, 1H, $J=2.8, 11.0\text{Hz}$) 3.52 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$) 3.45 (s, 3H) 3.02 (s, 6H) 2.41 1.81 (m, 6H) 1.75 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 1.22 (s, 3H) 1.15 1.06 (m, 1H)

제제의 제조예 1 : 정제

유효성분 5.0 mg

락토오스 BP 150.0 mg

전분 BP 30.0 mg

전젤라틴화 옥수수 전분 BP 15.0 mg

스테아르산 마그네슘 1.0 mg

유효성분을 체질하고, 락토오스, 전분 및 전젤라틴화 옥수수 전분과 혼합한 후, 적합한 용적의 정제수를 첨가하고 분말로 과립화시켰다. 과립을 건조시킨 후 스테아르산마그네슘과 혼합하고 압착하여 정제를 얻었다.

제제의 제조예 2 : 캡슐제

유효성분 5.0 mg

전분 1500 100.0 mg

스테아르산마그네슘 BP 1.0 mg

유효성분을 체질하고 부형제와 혼합한 후, 젤라틴 캡슐중에 충전하여 캡슐을 수득하였다.

제제의 제조예 3 : 주사제

유효성분 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$

묾은 염산 BP pH 3.5로 될 때까지

주사용 염화나트륨 BP 최대 1 ml

적당한 용적의 주사용 염화나트륨 BP 중에 유효성분을 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묾은 염산 BP를 사용하여 pH 3.5로 조절하고, 이어서 주사용 염화나트륨 BP를 사용하여 용적을 조절하고 철저히 혼합하였다. 용액을 투명유리로 된 5 ml 타입1 앰플중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시키고, 이어서 120 $^{\circ}\text{C}$ 로 15분 이상동안 오토클레이브시켜 살균하여, 주사제를 얻었다.

세포증식 저해활성 검색 (In Vitro)

약물 시료를 DMSO에 녹인 후 FBS (Fetal Bovine Serum)가 첨가되지 않은 MEM배지 (CPAE cell의 경우), RPMI 1640배지 (EL - 4, P388D1 cell의 경우)를 이용하여 10배씩 희석하여 96 웰 플레이트(well plate)에 한 농도 구간당 트리플리케이트(triplicate)로 웰당 20 μl 씩 분주하였다. 이 후 각각의 세포 혼탁액을 제조, 분주하여 증식저해활성을 검색하였다.

CPAE (Calf Pulmonary Artery Endothelial) 셀(2~3번 계대후 사용)은 MEM (+10FBS+50 µg/ml ECGS) 배지로 7×10^3 cells/ml 농도의 세포 혼탁액을 제조하여 96 웰 플레이트에 웰당 180 µl씩 분주한 후 CO₂ 인큐베이터 (5CO₂, humidified)에서 4일간 배양하여 SRB법으로 증식저해활성을 측정하여 그 결과를 표 1에 기재하였다.

EL - 4 (Lymphoma, murine), P388D1 (leukemia, mouse) 세포는 RPMI1640 (+10FBS) 배지로 1×10^4 cell/ml 농도의 세포 혼탁액을 제조하여 96 웰 플레이트에 웰당 180 µl씩 분주한 후 CO₂ 인큐베이터 (5CO₂, humidified)에서 3일간 배양하여 MTT 법으로 증식저해활성을 측정하여 그 결과를 표 1에 기재하였다.

[표 1] IC

화합물	세포주		
	CPAE	EL - 4	P388
푸마질린(Fumagillin)	3.2×10^{-3}	1.6×10^{-3}	10 이상
실시예 2의 화합물	1.7×10^{-6}	2.2×10^{-6}	10 이상
실시예 3의 화합물	8.9×10^{-8}	1.1×10^{-8}	10 이상
실시예 4의 화합물	9.9×10^{-4}	8.4×10^{-4}	10 이상
실시예 5의 화합물	4.8×10^{-8}	1.1×10^{-8}	10 이상
실시예 7의 화합물	1.2×10^{-5}	5.4×10^{-5}	10 이상
실시예 9의 화합물	4.4×10^{-6}	6.6×10^{-6}	10 이상
실시예 11의 화합물	2.1×10^{-7}	3.2×10^{-7}	10 이상
실시예 12의 화합물	7.3×10^{-7}	6.9×10^{-7}	10 이상
실시예 13의 화합물	1.1×10^{-6}	1.6×10^{-6}	10 이상
실시예 14의 화합물	6.3×10^{-7}	4.9×10^{-7}	10 이상
실시예 15의 화합물	2.5×10^{-6}	4.3×10^{-6}	10 이상
실시예 17의 화합물	1.2×10^{-6}	1.5×10^{-6}	10 이상
실시예 18의 화합물	5.2×10^{-7}	4.1×10^{-7}	10 이상
실시예 19의 화합물	3.2×10^{-7}	5.7×10^{-7}	10 이상
실시예 20의 화합물	1.2×10^{-7}	2.2×10^{-7}	10 이상
실시예 21의 화합물	8.3×10^{-7}	8.2×10^{-7}	10 이상
실시예 25의 화합물	3.3×10^{-7}	4.1×10^{-7}	10 이상

상기 표 1의 결과에서 알수 있는 바와 같이 본 발명의 화합물 및 그 염은 혈관내피세포의 증식을 강력하게 억제하여 혈관신생을 저해함을 알 수 있다.

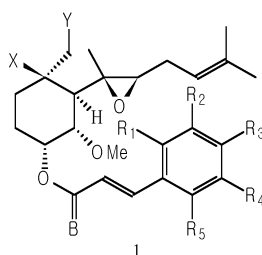
발명의 효과

본 발명의 화학식 1의 화합물 또는 그의 염은 혈관신생저해제로서 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 1의 푸마질롤 유도체 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염;



(식중, X는 하이드록시, Y는 할로젠이거나 X와 Y는 함께 옥시란 고리를 형성하며,

B는 O 또는 H₂ 이고,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅ 는, 각각 독립적으로, 수소, 히드록시, 아세톡시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 디알킬아미노알킬, 알킬아미노알콕시, 디알킬아미노알콕시, C₁ ~C₆ 알콕시, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 니트로, 또는 메틸렌디옥시이며,

단 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅ 는 동시에 수소일 수는 없다).

청구항 2.

삭제

청구항 3.

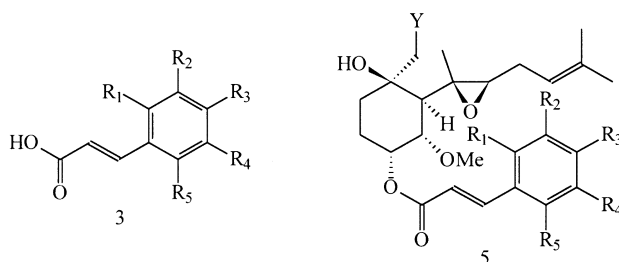
제1항에 있어서, 0 - (3,4 - 디메톡시신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 메톡시신나모일)푸마질롤, 0 - (3,4,5 - 트리메톡시신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 클로로신나모일)푸마질롤, 4 - (3,4,5 - 트리메톡시신나모일)옥시 - 2 - (1,2 - 에폭시 - 1,5 - 디메틸 - 4 - 헥세닐) - 3 - 메톡시 - 1 - 클로로메틸 - 1 - 시클로헥사놀, 0 - (4 - 트리플루오로메틸신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 니트로신나모일)푸마질롤, 0 - (3,4 - 디메톡시 - 6 - 니트로신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 아세톡시신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 하이드록시신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 아세톡시 - 3,5 - 디메톡시신나모일)푸마질롤, 0 - (3,5 - 디메톡시 - 4 - 하이드록시신나모일)푸마질롤, 4 - (4 - 메톡시신나모일)옥시 - 2 - (1,2 - 에폭시 - 1,5 - 디메틸 - 4 - 헥세닐) - 3 - 메톡시 - 1 - 클로로메틸 - 1 - 시클로헥사놀, 0 - (4 - 디메틸아미노신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 아미노신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 시아노신나모일)푸마질롤, 0 - (3,4,5 - 트리메톡시신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 디메틸아미노에톡시신나모일)푸마질롤, 0 - (3 - 디메틸아미노메틸 - 4 - 메톡시신나모일)푸마질롤, 0 - (3,4 - 메틸렌디옥시신나모일)푸마질롤, 0 - (3,4 - 디메톡시 - 6 - 아미노신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 에틸아미노신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 에틸아미노에톡시신나모일)푸마질롤, 0 - (4 - 디메틸아미노신나모일)푸마질롤, 또는 4 - (4 - 디메틸아미노신나모일)옥시 - 2 - (1,2 - 에폭시 - 1,5 - 디메틸 - 4 - 헥세닐) - 3 - 메톡시 - 1 - 클로로메틸 - 1 - 시클로헥사놀인 것을 특징으로 하는 푸마질롤 유도체 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염.

청구항 4.

제1항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염이 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 질산염, 포름산염, 초산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 푸마르산염, 주석산염, 말레인산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염 또는 파라톨루엔술폰산염 인 것을 특징으로 하는 푸마질롤 유도체의 염.

청구항 5.

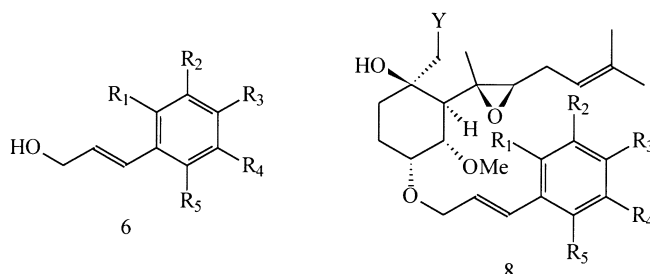
푸마질롤에 하기 화학식 3의 화합물 또는 그의 반응성 유도체를 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 5의 화합물 또는 그의 염의 제조방법.



(X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 제1항에서 정의한 바와 같다)

청구항 6.

푸마질롤에 하기 화학식 6의 화합물 또는 그의 반응성 유도체를 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 8의 화합물 또는 그의 염의 제조방법.



(X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 제1항에서 정의한 바와 같다)

청구항 7.

삭제

청구항 8.

제1항에 따르는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하고, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 항암제 조성물.

청구항 9.

제1항에 따르는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하고, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 류마티스성 관절염 치료용 조성물.

청구항 10.

제1항에 따르는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하고, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 당뇨병성 망막증 치료용 조성물.

청구항 11.

제1항에 따르는 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 유효성분으로 포함하고, 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 건선 치료용 조성물.