



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0082975  
(43) 공개일자 2021년07월06일

- |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 307/30 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 307/30 (2013.01)<br/>A61K 31/40 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-0175494</p> <p>(22) 출원일자 2019년12월26일<br/>심사청구일자 2019년12월26일</p> | <p>(71) 출원인<br/>울산과학기술원<br/>울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50</p> <p>(72) 발명자<br/>박철민<br/>울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50<br/>최수빈<br/>울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>리앤목특허법인</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

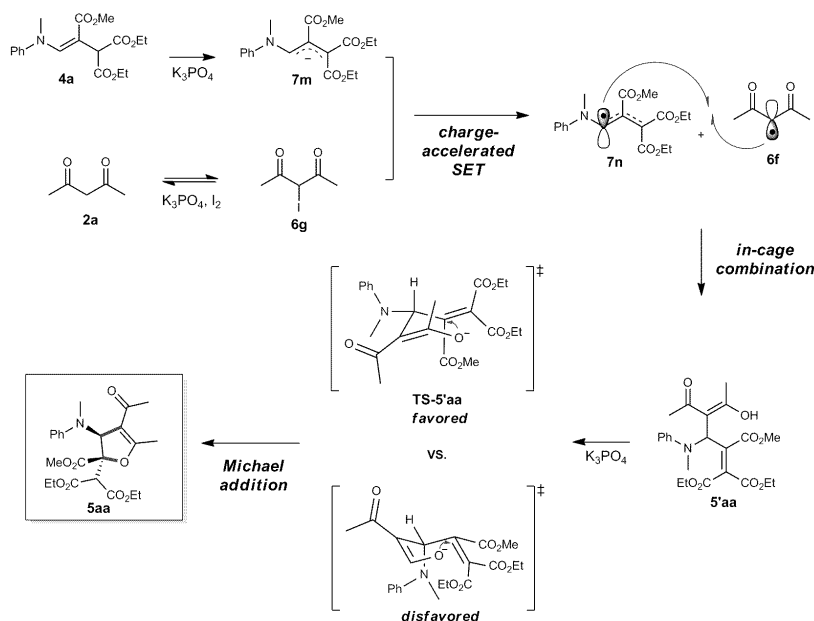
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 디히드로푸란 유도체 및 이의 합성 방법

### (57) 요약

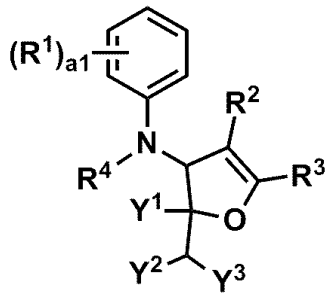
본 발명은 하기 화학식 1로 표시된 신규 디히드로푸란 유도체, 이의 합성 방법 및 이를 유효 성분으로 포함하는 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



약학적 조성물에 관한 것이다:

<화학식 1>



상기 화학식 1 중, Y¹ 내지 Y³, R¹ 내지 R⁴ 및 a1에 대한 설명은 명세서에 기재된 바를 참조한다.

(72) 발명자

오현지

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

심정우

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| 과제고유번호      | 1711084610              |
| 부처명         | 과학기술정보통신부               |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                  |
| 연구사업명       | 개인기초연구(과기정통부)(R&D)      |
| 연구과제명       | 헤테로 연속 다고리화합물 합성법 개발    |
| 기 여 율       | 1/3                     |
| 과제수행기관명     | 울산과학기술원                 |
| 연구기간        | 2019.03.01 ~ 2020.02.29 |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                          |
|-------------|--------------------------|
| 과제고유번호      | 1711093259               |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                   |
| 연구사업명       | 바이오·의료기술개발(R&D)          |
| 연구과제명       | 다제내성 제어를 위한 항독성제 선도물질 개발 |
| 기 여 율       | 1/3                      |
| 과제수행기관명     | 울산과학기술원                  |
| 연구기간        | 2019.04.01 ~ 2020.01.31  |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| 과제고유번호      | 1711091462              |
| 부처명         | 과학기술정보통신부               |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                  |
| 연구사업명       | 집단연구지원(R&D)             |
| 연구과제명       | 차세대유기합성연구센터             |
| 기 여 율       | 1/3                     |
| 과제수행기관명     | 한양대학교                   |
| 연구기간        | 2019.03.01 ~ 2020.02.29 |

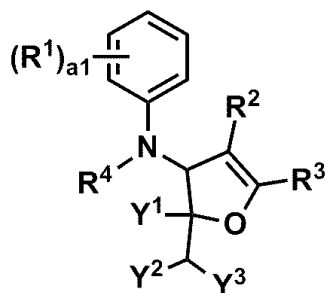
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

<화학식 1>



<화학식 2>

\*-COOR<sup>5</sup>

상기 화학식 1 및 2 중,

상기 Y<sup>1</sup> 내지 Y<sup>3</sup>는 서로 독립적으로 상기 화학식 2로 표시되는 그룹이고,

상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로, 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알콕시기, -F, -Cl, -Br, -I, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR<sup>6</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, 및 -CF<sub>3</sub> 중에서 선택되고,

상기 R<sup>2</sup>는 -C(=O)R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR<sup>6</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, 및 -PO(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되고,

상기 R<sup>3</sup>는 수소, 중수소, 및 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기 중에서 선택되고,

상기 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기이고,

상기 R<sup>7</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>60</sub> 아릴기이고,

상기 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>7</sup> 중 임의의 이웃한 2 개의 그룹은 선택적으로(optionally) 서로 결합하여, 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>60</sub> 아릴 그룹, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub> 헤테로아릴 그룹을 형성하고,

상기 a1은 0 내지 5의 정수 중에서 선택되고,

상기 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기, 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알콕시기, 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>60</sub> 아릴기, 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>60</sub> 아릴 그룹, 및 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub> 헤테로아릴 그룹의 치환기 중 하나 이상은, 중수소, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알콕시기, 니트로기(-NO<sub>2</sub>), -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택되고,

\*은 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R<sup>1</sup>은 수소, 중수소, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부

틸기, 메톡시기, 에톡시기, 프로필옥시기, iso-프로필옥시기, 부틸옥시기, iso-부틸옥시기, sec-부틸옥시기, tert-부틸옥시기, -F, -Cl, -Br, -I, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>; 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된 하나 이상으로 치환된, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 메톡시기, 에톡시기, 프로필옥시기, iso-프로필옥시기, 부틸옥시기, iso-부틸옥시기, sec-부틸옥시기, 및 tert-부틸옥시기; 중에서 선택된, 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R<sup>2</sup>는 -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 및 -P(=O)(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 중에서 선택된, 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 R<sup>3</sup>는 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기; 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된 하나 이상으로 치환된, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, 및 tert-부틸기; 중에서 선택된, 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 R<sup>4</sup>는 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기; 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된 하나 이상으로 치환된, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, 및 tert-부틸기; 중에서 선택된, 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 R<sup>5</sup>는 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기; 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된 하나 이상으로 치환된, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, 및 tert-부틸기; 중에서 선택된, 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 7

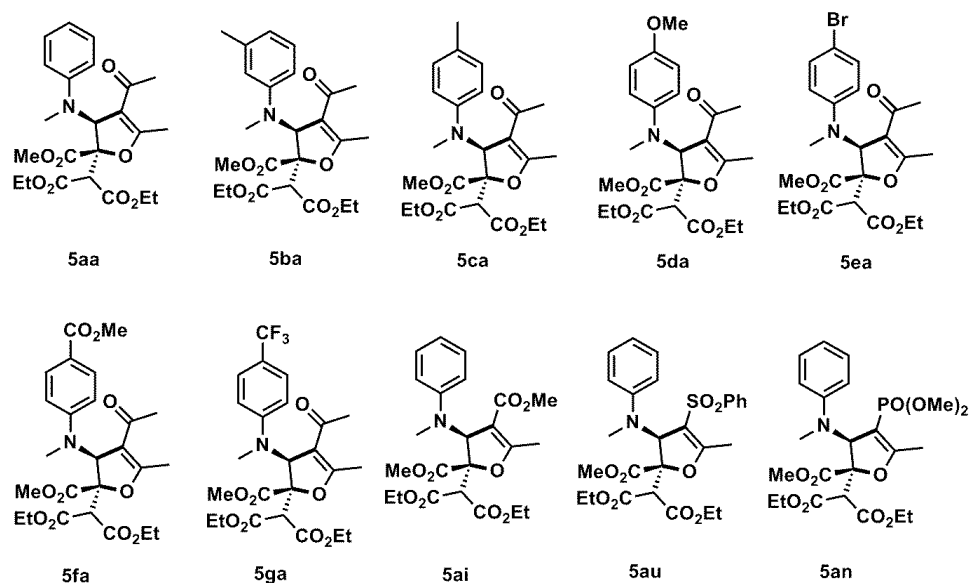
제1항에 있어서,

상기 Y<sup>2</sup> 및 Y<sup>3</sup>는 서로 동일한, 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

### 청구항 8

제1항에 있어서,

하기 화학식들로 표시된 화합물에서 선택된, 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

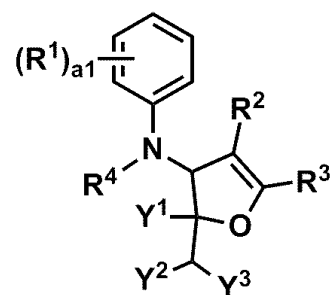


상기 화학식 중에서, Me는 메틸 그룹(-CH<sub>3</sub>)을 의미하고, Et는 에틸 그룹(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)을 의미하고, Ph는 페닐 그룹을 의미한다.

#### 청구항 9

산화제의 존재 하에서, 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 혼합하여 반응시켜, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계를 포함하는, 디히드로퓨란 유도체의 합성 방법:

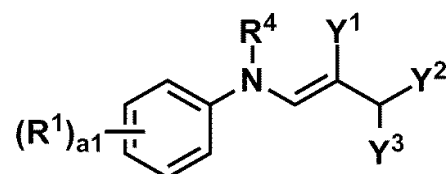
<화학식 1>



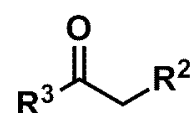
<화학식 2>

\*-COOR<sup>5</sup>

<화학식 3>



<화학식 4>



상기 화학식 1 내지 4 중,

상기  $Y^1$  내지  $Y^3$ 는 서로 독립적으로 상기 화학식 2로 표시되는 그룹이고,

상기  $R^1$  및  $R^4$ 는 서로 독립적으로, 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{30}$  알킬기,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CH_2C(=O)OR^6$ ,  $-C(=O)OR^6$ , 및  $-CF_3$  중에서 선택되고,

상기  $R^2$ 는  $-C(=O)R^6$ ,  $-CH_2C(=O)OR^6$ ,  $-C(=O)OR^6$ ,  $-SO_2R^7$ , 및  $-PO(OR^6)_2$  중에서 선택되고,

상기  $R^3$ 는 수소, 중수소, 및 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{30}$  알킬기 중에서 선택되고,

상기  $R^5$  및  $R^6$ 는 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{30}$  알킬기이고,

상기  $R^7$ 은 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{60}$  아릴기이고,

상기  $R^1$  내지  $R^7$  중 임의의 이웃한 2 개의 그룹은 선택적으로(optionally) 서로 결합하여, 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{60}$  아릴 그룹, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{60}$  헤테로아릴 그룹을 형성하고,

상기 a1은 0 내지 5의 정수 중에서 선택되고,

상기 치환된  $C_1-C_{30}$  알킬기, 치환된  $C_6-C_{60}$  아릴기, 치환된  $C_6-C_{60}$  아릴 그룹, 및 치환된  $C_1-C_{60}$  헤테로아릴 그룹의 치환기 중 하나 이상은, 중수소,  $C_1-C_{30}$  알킬기,  $C_1-C_{30}$  알콕시기, 니트로기( $-NO_2$ ),  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , 및  $-I$  중에서 선택된다.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

상기 산화제는 아이오딘( $I_2$ ), 트리클로로브로모메탄( $BrCCl_3$ ), 테트라브로모메탄( $CBr_4$ ) 및 이들의 혼합물 중에서 선택된, 디히드로퓨란 유도체의 합성 방법.

#### 청구항 11

제9항에 있어서,

상기 반응은 첨가제를 더 포함하여 수행되는, 디히드로퓨란 유도체의 합성 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서,

상기 첨가제는 제삼인삼칼륨( $K_3PO_4$ ), 제이인삼칼륨( $K_2HPO_4$ ), 제삼인산나트륨( $Na_3PO_4$ ), 탄산수소칼륨( $KHCO_3$ ), 탄산칼륨( $K_2CO_3$ ), 탄산세슘( $Cs_2CO_3$ ), 탄산나트륨( $Na_2CO_3$ ), 수산화나트륨( $NaOH$ ), 세슘아세트산( $CsOAc$ ) 및 테트라메틸에틸렌디아민(TMEDA) 염기(base) 중에서 선택된 하나 이상인, 디히드로퓨란 유도체의 합성 방법.

#### 청구항 13

제9항에 있어서,

상기 화학식 3으로 표시되는 화합물과 상기 화학식 4로 표시되는 화합물의 반응은, 아세토니트릴(acetonitrile;  $CH_3CN$ ), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran; THF), 아세트산에틸(ethyl acetate), 아세톤(acetone), 메틸피롤리돈(n-methyl-2-pyrrolidone; NMP), 메탄올(methanol), 클로로포름(chloroform), 다이클로로메테인(dichloromethane; DCM), 1,2-다이클로로에테인(1,2-dichloroethane; DCE), 디메틸포름아마이드(dimethylformamide; DMF), 이메틸 일산화황(dimethyl sulfoxide, DMSO) 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 용매에서 이루어지는, 디히드로퓨란 유도체의 합성 방법.

## 청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 유효 성분으로 포함하는 약학적 조성물.

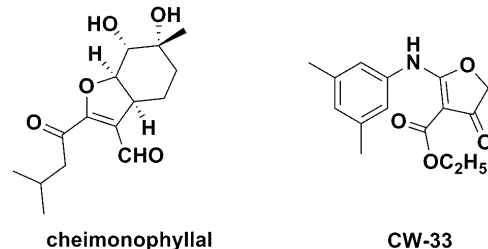
## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 디히드로퓨란 유도체 및 이의 합성 방법에 관한 것이다. 구체적으로는, 인아민(enamine) 화합물과 카보닐(carbonyl) 화합물의 라디칼-라디칼 결합 반응으로 생긴 반응 중간체가 옥사-마이클 첨가 반응(oxa-michael addition)을 통해 디히드로퓨란 유도체를 합성하는 방법 및 이에 의해 합성된 디히드로퓨란 유도체에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 디히드로퓨란(dihydrofuran) 유도체들은 다양한 생리활성을 가지고 있기 때문에 헤테로고리 화합물 중에서도 더 중요한 화합물이다. 디히드로퓨란의 합성법은 이미 많이 알려져 있지만, 구조적으로 더욱 복잡한 디히드로퓨란의 유도체를 합성하는 방법은 많이 연구되지 않았다. 디히드로퓨란(dihydrofuran) 유도체 중 대표적으로 Cheimonophyllal은, 살선충작용(nematicidal), 항균성(antifungal), 그리고 세포독성 (cytotoxic activity)의 활성을 가지고 있으며, CW-33은 일본뇌염 바이러스 저해 활성을 갖는다.



[0003]

[0004] 그러나, 지금까지 디히드로퓨란(dihydrofuran) 화합물의 제조방법은 매우 제한적으로 보고되었다.

[0005] 따라서, 다양한 작용기를 용이하게 부착하는 디히드로퓨란 유도체의 합성 방법 및 이에 의해 제조되어, 새로운 의약품이나 생물학적 활성을 갖는 디히드로퓨란 유도체에 대한 필요성이 높은 실정이다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0006] 한 측면은 신규한 디히드로퓨란 유도체 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

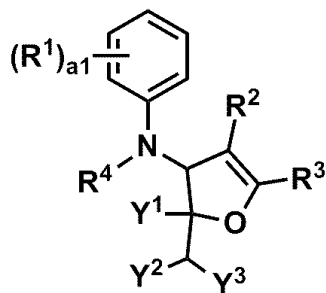
[0007] 다른 한 측면은 상기 디히드로퓨란 유도체 화합물의 합성 방법을 제공하는 것이다.

[0008] 또 다른 한 측면은 상기 디히드로퓨란 유도체 화합물을 유효 성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0009] 일 측면에서, 본 발명은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0010] <화학식 1>



[0011]

[0012] <화학식 2>

[0013]  $^{*}-\text{COOR}^5$

[0014] 상기 화학식 1 및 2 중,

[0015] 상기  $Y^1$  내지  $Y^3$ 는 서로 독립적으로 상기 화학식 2로 표시되는 그룹이고,

[0016] 상기  $R^1$  및  $R^4$ 는 서로 독립적으로, 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{30}$  알킬기, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{30}$  알콕시기,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ , 및  $-\text{CF}_3$  중에서 선택되고,

[0017] 상기  $R^2$ 는  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ , 및  $-\text{PO}(\text{OR}^6)_2$  중에서 선택되고,

[0018] 상기  $R^3$ 는 수소, 중수소, 및 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{30}$  알킬기 중에서 선택되고,

[0019] 상기  $R^5$  및  $R^6$ 는 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{30}$  알킬기이고,

[0020] 상기  $R^7$ 은 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{60}$  아릴기이고,

[0021] 상기  $R^1$  내지  $R^7$  중 임의의 이웃한 2 개의 그룹은 선택적으로(optionally) 서로 결합하여, 치환 또는 비치환된  $C_6-C_{60}$  아릴 그룹, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_{60}$  헤테로아릴 그룹을 형성하고,

[0022] 상기 a1은 0 내지 5의 정수 중에서 선택되고,

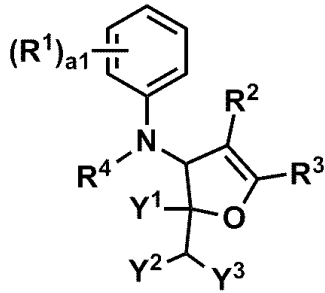
[0023] 상기 치환된  $C_1-C_{30}$  알킬기, 치환된  $C_1-C_{30}$  알콕시기, 치환된  $C_6-C_{60}$  아릴기, 치환된  $C_6-C_{60}$  아릴 그룹, 및 치환된  $C_1-C_{60}$  헤테로아릴 그룹의 치환기 중 하나 이상은, 중수소,  $C_1-C_{30}$  알킬기,  $C_1-C_{30}$  알콕시기, 니트로기( $-\text{NO}_2$ ),  $-\text{CN}$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , 및  $-I$  중에서 선택되고,

[0024] \*은 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

[0025] 상기 화학식 1 중,  $Y^1$  내지  $Y^3$ ,  $R^1$  내지  $R^7$  및 a2에 대한 상세한 설명은 후술되는 바를 참조한다.

[0026] 다른 측면에서, 본 발명은, 산화제의 존재 하에서, 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 혼합하여 반응시켜, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계를 포함하는, 디히드로 푸란 유도체의 합성 방법을 제공한다:

[0027] <화학식 1>

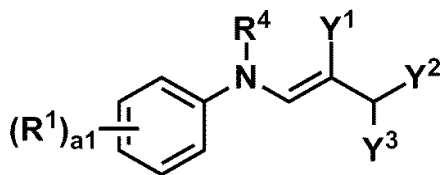


[0028]

[0029] <화학식 2>

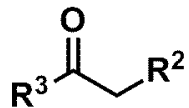
[0030]  $^{*}-\text{COOR}^5$

[0031] <화학식 3>



[0032]

[0033] <화학식 4>



[0034]

[0035] 상기 화학식 1 내지 4 중,

[0036] 상기 Y¹ 내지 Y³는 서로 독립적으로 상기 화학식 2로 표시되는 그룹이고,

[0037] 상기 R¹ 및 R⁴는 서로 독립적으로, 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₃₀ 알킬기, -F, -Cl, -Br, -I, -CH₂C(=O)OR⁶, -C(=O)OR⁶, 및 -CF₃ 중에서 선택되고,

[0038] 상기 R²는 -C(=O)R⁶, -CH₂C(=O)OR⁶, -C(=O)OR⁶, -SO₂R⁷, 및 -PO(OR⁶)₂ 중에서 선택되고,

[0039] 상기 R³는 수소, 중수소, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₃₀ 알킬기 중에서 선택되고,

[0040] 상기 R⁵ 및 R⁶는 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된 C₁-C₃₀ 알킬기이고,

[0041] 상기 R⁷은 치환 또는 비치환된 C₆-C₆₀ 아릴기이고,

[0042] 상기 R¹ 내지 R⁷ 중 임의의 이웃한 2 개의 그룹은 선택적으로(optionally) 서로 결합하여, 치환 또는 비치환된 C₆-C₆₀ 아릴 그룹, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆₀ 헤테로아릴 그룹을 형성하고,

[0043] 상기 a₁은 0 내지 5의 정수 중에서 선택되고,

[0044] 상기 치환된 C₁-C₃₀ 알킬기, 치환된 C₆-C₆₀ 아릴기, 치환된 C₆-C₆₀ 아릴 그룹, 및 치환된 C₁-C₆₀ 헤테로아릴 그룹의 치환기 중 하나 이상은, 중수소, C₁-C₃₀ 알킬기, C₁-C₃₀ 알콕시기, 니트로기(-NO₂), -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된다.

[0045] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 상술한 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는 약학적 조성물을

제공한다.

### 발명의 효과

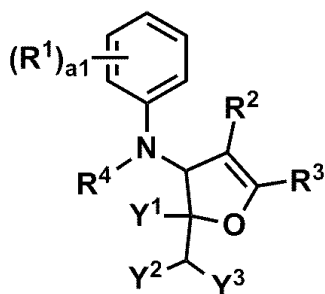
- [0046] 본 발명의 디히드로퓨란 유도체의 합성 방법은 상온 조건에서 산화제 하에서 인아민 화합물과 카보닐 화합물의 커플링 후 고리화 반응을 통해 합성하는 것으로, 탄소-탄소 결합의 생성을 통해 새로운 구조를 가진 디히드로퓨란 유도체의 직접적인 합성 방법을 최초로 제시한다.
- [0047] 구체적으로, 아이오딘 존재 하에서 인아민 화합물과 카보닐 화합물의 라디칼-라디칼 결합 반응 및 분자내 옥사-마이클 첨가 (oxa-michael addition) 반응을 통해 상기 신규한 디히드로퓨란 (dihydrofuran) 유도체를 제조할 수 있다.
- [0048] 이는 전이금속 촉매를 사용하지 않고도, 빠른 시간 내에 높은 수득률로 화합물을 합성할 수 있어, 공정 효율을 향상시킬 수 있다는 점에서, 바이오 시장에 일정 수준 이상의 영향을 줄 수 있을 것으로 기대된다.
- [0049] 또한, 본 발명의 디히드로퓨란 유도체 합성 방법은 광범위한 작용기에 적용 및 도입 가능하며 새로운 의약품이나 생물학적 활성을 갖는 화합물의 합성에 있어 매우 유용할 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0050] 도 1은 본 발명에서 합성한 디히드로퓨란 유도체 5aa의 예시적인 합성 메커니즘을 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0051] 전통적인 라디칼-라디칼 교차 짝지음 반응은 반응 중에 생기는 라디칼 중간체의 높은 반응성 때문에 동종짝지음 (homodimer) 생성물이 부생성물로 생성되는 단점이 있다. 때문에 반응물 중 한가지 반응기질을 과량으로 사용하여 이종짝지음 (heterodimer) 생성물의 생성비율을 높일 수 있었다. 하지만 본 출원의 발명자들은 2가지 반응물을 동일 당량 (equivalent) 으로 사용함에도 불구하고 높은 수득률의 생성물을 얻을 수 있었다.
- [0052] 기존에는 디히드로퓨란 (dihydrofuran)을 합성하기 위해 구리 촉매를 사용하는 방법(S. Son, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1046-1047), Corey ylide와  $\alpha, \beta$ -unsaturated ketone의 [2+1] annulation 후 아이소머화(isomerization)에 의한 방법(*Org. Lett.*, **2014**, *16* (11), pp 2830-2833),  $\alpha$ -allenic alcohol의 intramolecular hydroalkoxylation에 의한 방법(*Org. Lett.*, **2018**, *20*, 696-699) 등이 사용되었다.
- [0053] 이와 대조적으로, 본 출원의 발명자들은 전이금속 (transition metal)을 사용하지 않고도, 상온에서 빠른 시간 내에 디히드로퓨란 (dihydrofuran)을 만드는 라디칼-라디칼 교차 짝지음 반응을 제공하고자 한다.
- [0054] 구체적으로, 본 발명은 신규 디히드로퓨란 유도체, 이의 이성질체, 이의 약학적 허용 가능한 염과 이의 합성 방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0055] 또한, 본 발명에 따른 디히드로퓨란 유도체는 광범위한 작용기에 적용 및 도입 가능하며 새로운 의약품이나 생물학적 활성을 갖는 화합물의 합성에 있어 매우 유용할 것이다.
- [0056] 이하, 본 발명에 대해 상세히 설명한다.
- [0057] 일 측면에서, 본 발명은, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:
- [0058] <화학식 1>



[0059]

- [0060] <화학식 2>
- [0061]  $*-\text{COOR}^5$
- [0062] 상기 화학식 1 중,
- [0063] 상기  $\text{Y}^1$  내지  $\text{Y}^3$ 는 서로 독립적으로 상기 화학식 2로 표시되는 그룹이고,
- [0064] 상기  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^4$ 는 서로 독립적으로, 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알킬기, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알콕시기,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ , 및  $-\text{CF}_3$  중에서 선택되고,
- [0065] 상기  $\text{R}^2$ 는  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^7$ , 및  $-\text{PO}(\text{OR}^6)_2$  중에서 선택되고,
- [0066] 상기  $\text{R}^3$ 는 수소, 중수소, 및 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알킬기 중에서 선택되고,
- [0067] 상기  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^6$ 는 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알킬기이고,
- [0068] 상기  $\text{R}^7$ 은 치환 또는 비치환된  $\text{C}_6\text{-C}_{60}$  아릴기이고,
- [0069] 상기  $\text{R}^1$  내지  $\text{R}^7$  중 임의의 이웃한 2 개의 그룹은 선택적으로(optionally) 서로 결합하여, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_6\text{-C}_{60}$  아릴 그룹, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{60}$  헤테로아릴 그룹을 형성하고,
- [0070] 상기 a1은 0 내지 5의 정수 중에서 선택되고,
- [0071] 상기 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알킬기, 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알콕시기, 치환된  $\text{C}_6\text{-C}_{60}$  아릴기, 치환된  $\text{C}_6\text{-C}_{60}$  아릴 그룹, 및 치환된  $\text{C}_1\text{-C}_{60}$  헤테로아릴 그룹의 치환기 중 하나 이상은, 중수소,  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알킬기,  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알콕시기, 니트로기( $-\text{NO}_2$ ),  $-\text{CN}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , 및  $-\text{I}$  중에서 선택되고,
- [0072] \*은 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.
- [0073] 본 명세서 중 " $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알킬기"는 탄소수 1 내지 60의 선형 또는 분지형 지방족 탄화수소 1가(monovalent) 그룹을 의미하며, 구체적인 예에는, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-부틸기, sec-부틸기, ter-부틸기, 펜틸기, iso-아밀기, 헥실기 등이 포함된다. 또한, 본 발명에 기재된 알킬기, 및 그 외 알킬기를 포함하는 치환기는 직쇄 또는 분쇄 형태를 모두 포함한다.
- [0074] 본 명세서 중 " $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알콕시기"는,  $-\text{OA}_{101}$ (여기서,  $\text{A}_{101}$ 은 상기  $\text{C}_1\text{-C}_{30}$  알킬기임)의 화학식을 갖는 1가 그룹을 의미하며, 이의 구체적인 예에는, 메톡시기, 에톡시기, 이소프로필옥시기 등이 포함된다.
- [0075] 본 명세서 중 " $\text{C}_6\text{-C}_{60}$  아릴기" 또는 " $\text{C}_6\text{-C}_{60}$  아릴 그룹"은 탄소수 6 내지 60개의 카보시클릭 방향족 시스템을 갖는 1가(monovalent) 그룹을 의미한다. 상기  $\text{C}_6\text{-C}_{60}$  아릴기의 구체예에는, 페닐기, 나프틸기, 안트라세닐기, 페난트레닐기, 피아레닐기, 크라이세닐기 등을 포함된다. 상기  $\text{C}_6\text{-C}_{60}$  아릴기가 2 이상의 고리를 포함할 경우, 상기 2 이상의 고리들은 서로 축합될 수 있다.
- [0076] 본 명세서 중 " $\text{C}_1\text{-C}_{60}$  헤테로아릴기" 또는 " $\text{C}_6\text{-C}_{60}$  헤테로아릴 그룹"은 N, O, Si, P 및 S 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 고리-형성 원자로서 포함하고 탄소수 1 내지 60개의 헤테로시클릭 방향족 시스템을 갖는 1가 그룹을 의미한다. 상기  $\text{C}_1\text{-C}_{60}$ 헤테로아릴기의 구체예에는, 피리디닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 트리아지닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기 등이 포함된다. 상기  $\text{C}_1\text{-C}_{60}$ 헤테로아릴기가 2 이상의 고리를 포함할 경우, 2 이상의 고리들은 서로 축합될 수 있다.
- [0077] 예를 들어, 상기  $\text{R}^1$ 은 수소, 중수소, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 메톡시기, 에톡시기, 프로필옥시기, iso-프로필옥시기, 부틸옥시기, iso-부틸옥시기, sec-부틸옥시기, tert-부틸옥시기,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ; 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기,

부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된 하나 이상으로 치환된, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 메톡시기, 에톡시기, 프로필옥시기, iso-프로필옥시기, 부틸옥시기, iso-부틸옥시기, sec-부틸옥시기, 및 tert-부틸옥시기; 중에서 선택될 수 있다.

[0078] 예를 들어, 상기 R<sup>2</sup>는 -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 및 -P(=O)(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 중에서 선택될 수 있다.

[0079] 예를 들어, 상기 R<sup>3</sup>는 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기; 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된 하나 이상으로 치환된, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, 및 tert-부틸기; 중에서 선택될 수 있다.

[0080] 예를 들어, 상기 R<sup>4</sup>는 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기; 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된 하나 이상으로 치환된, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, 및 tert-부틸기; 중에서 선택될 수 있다.

[0081] 예를 들어, 상기 R<sup>5</sup>는 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기; 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, -NO<sub>2</sub>, -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된 하나 이상으로 치환된, 메틸기, 에틸기, 프로필기, iso-프로필기, 부틸기, iso-부틸기, sec-부틸기, 및 tert-부틸기; 중에서 선택될 수 있다.

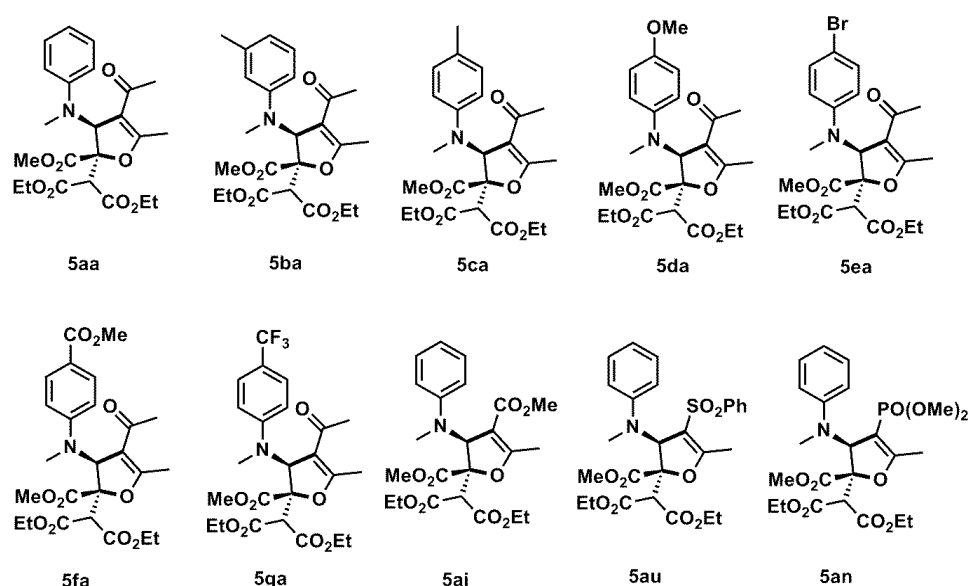
[0082] 예를 들어, 상기 Y<sup>2</sup> 및 Y<sup>3</sup>는 서로 동일할 수 있다.

[0083] 예를 들어, 상기 Y<sup>1</sup>은 Y<sup>2</sup>와 상이하거나, 및/또는 상기 Y<sup>1</sup>은 Y<sup>3</sup>과 상이할 수 있다.

[0084] 예를 들어, 상기 Y<sup>2</sup> 및 Y<sup>3</sup>는 \*-COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>로 표시되는 그룹일 수 있다.

[0085] 예를 들어, 상기 Y<sup>1</sup>은 \*-COOCH<sub>3</sub>로 표시되는 그룹일 수 있다.

[0086] 예를 들어, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식들로 표시된 화합물 중에서 선택될 수 있다:



[0087]

[0088] 상기 화학식 중에서, Me는 메틸 그룹(-CH<sub>3</sub>)을 의미하고, Et는 에틸 그룹(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)을 의미하고, Ph는 페닐 그룹을 의미한다.

[0089] 본 발명의 상기 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염일 수 있다. 본 발명에서 사용되는 용어 "염"은 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염일 수 있다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

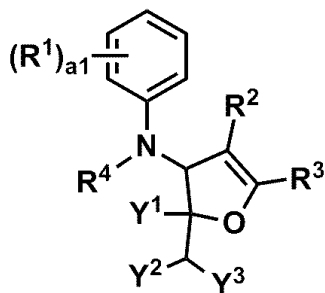
[0090] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 상기 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

[0091] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수도 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염 (예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0092] 또한, 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 이성질체, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[0093] 다른 측면에서, 본 발명은, 산화제의 존재 하에서, 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 혼합하여 반응시켜, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계를 포함하기 화학식 3으로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 혼합하여 반응시켜, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 합성하는 단계를 포함하는, 디히드로퓨란 유도체의 합성 방법을 제공한다:

[0094] <화학식 1>

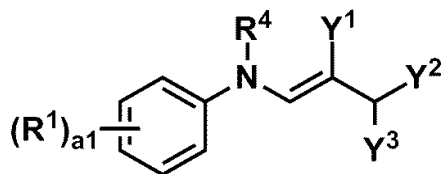


[0095]

[0096] <화학식 2>

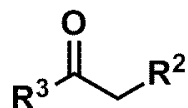
[0097] \*-COOR<sup>5</sup>

[0098] <화학식 3>



[0099]

[0100] <화학식 4>



[0101]

[0102] 상기 화학식 1 내지 4 중,

[0103] 상기 Y<sup>1</sup> 내지 Y<sup>3</sup>는 서로 독립적으로 상기 화학식 2로 표시되는 그룹이고,

[0104] 상기 R<sup>1</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로, 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기, -F, -Cl, -Br, -I, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR<sup>6</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, 및 -CF<sub>3</sub> 중에서 선택되고,

[0105] 상기 R<sup>2</sup>는 -C(=O)R<sup>6</sup>, -CH<sub>2</sub>C(=O)OR<sup>6</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, 및 -PO(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub> 중에서 선택되고,

[0106] 상기 R<sup>3</sup>는 수소, 중수소, 및 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기 중에서 선택되고,

[0107] 상기 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 서로 독립적으로, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기이고,

[0108] 상기 R<sup>7</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>60</sub> 아릴기이고,

[0109] 상기 R<sup>1</sup> 내지 R<sup>7</sup> 중 임의의 이웃한 2 개의 그룹은 선택적으로(optionally) 서로 결합하여, 치환 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>60</sub> 아릴 그룹, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub> 헤테로아릴 그룹을 형성하고,

[0110] 상기 a1은 0 내지 5의 정수 중에서 선택되고,

[0111] 상기 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기, 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>60</sub> 아릴기, 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>60</sub> 아릴 그룹, 및 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>60</sub> 헤테로아릴 그룹의 치환기 중 하나 이상은, 중수소, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬기, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알콕시기, 니트로기(-NO<sub>2</sub>), -CN, -F, -Cl, -Br, 및 -I 중에서 선택된다.

[0112] 상기 화학식 1 내지 4 중, Y<sup>1</sup> 내지 Y<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> 내지 R<sup>7</sup> 및 a1에 대한 설명은 상술한 바를 참조한다.

[0113] 상기 화학식 4로 표시되는 카보닐 중간체의 R<sup>2</sup>는 전자 당김성 그룹(Electron Withdrawing Group: EWG)으로, 화학식 3으로 표시되는 인아민 중간체의 파이 결합과 반응한다.

[0114] 상기 반응에 의해, 카보닐 중간체가 인아민 중간체에 첨가된 후, 분자 내 고리화 반응에 의해 디히드로푸란 유도체가 합성된다.

[0115] 예를 들어, 상기 산화제는 아이오딘(I<sub>2</sub>), 트리클로로브로모메탄(BrCCl<sub>3</sub>), 테트라브로모메탄(CBr<sub>4</sub>) 및 이들의 혼합물 중에서 선택될 수 있다.

[0116] 일 구현예에 있어서, 상기 반응은 첨가제를 더 포함하여 수행될 수 있다..

[0117] 이때, 상기 첨가제는 제삼인삼칼륨(K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), 제이인삼칼륨(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), 제삼인산나트륨(Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), 탄산수소칼륨(KHCO<sub>3</sub>), 탄산칼륨(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 탄산세슘(Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 탄산나트륨(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 수산화나트륨(NaOH), 세슘아세트산(CsOAc) 및 테트라메틸에틸렌디아민(TMEDA) 염기(base) 중에서 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0118] 예를 들어, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물의 반응은, 아세토니트릴(acetonitrile;  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran; THF), 아세트산에틸(ethyl acetate), 아세톤(acetone), 메틸피롤리돈(n-methyl-2-pyrrolidone; NMP), 메탄올(methanol), 클로로포름(chloroform), 다이클로로메테인(dichloromethane; DCM), 1,2-다이클로로에테인(1,2-dichloroethane; DCE), 디메틸포름아마이드(dimethylformamide; DMF), 이메틸 일산화황(dimethyl sulfoxide, DMSO) 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 용매에서 이루어질 수 있으나, 상기 용매는 상기 화학식 2 및 화학식 3으로 표시되는 화합물을 용해할 수 있는 것이라면, 특별히 한정되는 것은 아니다.
- [0119] 이하에서 도 1을 참조하여, 본 발명의 디히드로퓨란 유도체의 합성 메커니즘을 설명한다.
- [0120] 도 1은 본 발명에서 합성한 디히드로퓨란 유도체 5aa의 예시적인 합성 메커니즘을 나타낸 것이다.
- [0121] 인아민 중간체(4a)는 염기 첨가제에 의해 인아민 중간체의 음이온(7m)이 되고, 카보닐 중간체(2a)는 염기 첨가제 및 산화제에 의해 카보닐 중간체(6g)가 된다. 이어서, 상기 인아민 중간체의 음이온(7m)과 카보닐 중간체(6g)가 홀 전자 이동 반응(single electron transfer)에 의해 단분자 중간체(5'aa)를 생성한다.
- [0122] 상기 단분자 중간체(5'aa)가 옥사-마이클 첨가 반응(oxa-michael addition)을 거쳐 디히드로퓨란 유도체(5aa)를 형성한다.
- [0123] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 상술한 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효 성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0124] 상기 약학적 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 따라 본 발명에 개시된 내용을 기초로 하여 제조될 수 있다.
- [0125] 예를 들어, 상기 약학적 조성물은 하나 이상의 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물을 약제의 통상적인 제조 기술에 기초하여 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 기술은 기존의 혼합, 용해, 과립화, 유화, 가루화, 포장, 삽입 또는 동결건조 공정을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0126] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 주사(정맥내), 점막, 경구 투여(고체 및 액체 제제), 흡입, 안구 투여, 직장 투여, 국소 또는 비경구(주입, 주사, 이식, 피하, 정맥, 동맥, 근육내) 투여를 포함하는 임의의 경로로 투여하기 위해 제제화될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 또한 조절된 방출 또는 지연 방출 투약 형태일 수 있다. 고체 경구 제제의 예는 분말, 캡슐, 당의정, 연질 캡슐 또는 정제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 경구 또는 점막 투여를 위한 액체 제제의 예는 현탁액, 에멀전, 엘릭서제 및 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 국소 제제의 예는 에멀전, 젤, 연고, 크림, 패치, 페이스트, 폼, 로션, 점적 또는 세럼(serum) 제제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 비경구 투여를 위한 제제의 예는 주사 용액, 약학적으로 허용 가능한 담체에 용해 또는 현탁될 수 있는 건식 제제, 주사 가능한 현탁액 및 주사 가능한 에멀전을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 약학적 조성물의 다른 적합한 제제의 예로는 점안제 및 다른 안과 제제; 비강 분무 또는 흡입과 같은 에어로졸; 비경구 투여에 적합한 액체 투약형; 좌약 및 향정을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0127] 이하의 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 단, 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이지 이들만으로 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0128] **[실시예]**
- [0129] 본 발명의 실시예에서는 별도로 언급하지 않는 한, 시판되는 시약을 추가 정제 없이 사용하였다. 반응 용기는 오븐에서 밤새 건조시킨 다음 사용 전에 실온에서 냉각시켜 사용하였고, 박층(thin layer) 크로마토그래피는 Kieselgel 60F254 (Merck)로 코팅된 플레이트를 사용하여 수행하였으며, 플래시 컬럼 크로마토그래피의 경우, P60 silica gel (230 - 400 mesh)을 사용하였다.
- [0130] 핵자기 공명 스펙트럼 ( $^1\text{H}$  및  $^{13}\text{C}$  NMR)은 Agilent 400-MR DD2 Fourier-transform NMR 분광기에서 기록된 것으로, 화학적 이동은 백만분율(ppm) 단위로 기재된 것이다. 공명 패턴은 s (singlet), d (doublet), t (triplet), q(quartet), q(quintet), sext (sextet) 및 m (multiplet)로 함께 표시되는 것이며, br는 넓은 신호를 나타내는 것에 사용하였다. 커플링 상수 (J)는 헤르츠 (Hz)로 표시하였다.

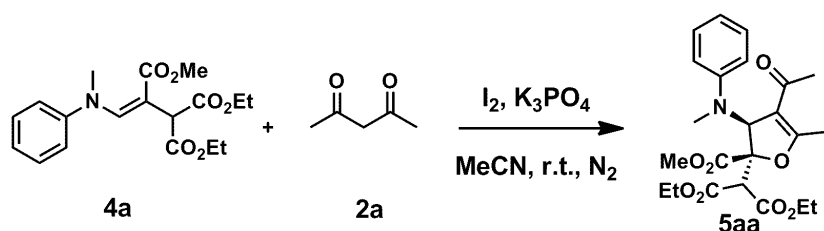
[0131] IR 스펙트럼은 Perkin Elmer Spectrum Two 적외선 분광 광도계에서 기록되었고  $\text{cm}^{-1}$ 로 기재하였다. 고해상도 질량 스펙트럼 (HRMS)은 JOEL AccuTOF 4G+ DART-HRMS 분광기를 통해 분석된 것이다.

[0132] **실시예 1: 디히드로푸란 유도체의 합성을 위한 최적 반응 조건 탐색**

[0133] 본 실시예 1에서는 인아민 화합물 및 카보닐 화합물의 커플링 반응을 통한, 디히드로푸란 유도체를 합성하고자 하였다. 상기 합성에 있어 반응 최적 조건을 설정하고자, 하기 반응식 1에 도시된 바와 같이, 산화제인 아이오딘 하에서 인아민 중간체(4a)와 아세틸아세톤 중간체(2a)의 커플링 반응을 조사하여 최적화 조건을 도출하고자 하였다.

[0134] 그 결과 하기 표 1에 나타난 것과 같이, 산화제인 아이오딘이  $\text{K}_3\text{PO}_4$  첨가제 및 MeCN 용매 하에서 인아민 중간체(4a)와 아세틸아세톤 중간체(2a)의 커플링 반응을 도와, 디히드로푸란 유도체 5aa를 합성함을 확인하였다(항목 6).

[0135] [반응식 1]



[0136]

[0137] 상기 반응식 1 중 반응 조건을 변화시켰을 때, 반응 시간과 수득율을 측정하여, 하기 표 1에 나타내었다.

**표 1**

[0138]

| 항목 | 2a (equiv.) | 산화제 (equiv.)       | 염기 (equiv.)                   | 용매 (M)     | 시간 (h) | NMR 수득율 |
|----|-------------|--------------------|-------------------------------|------------|--------|---------|
| 1  | 1.1         | $\text{I}_2$ (2.2) | $\text{K}_3\text{PO}_4$ (5)   | MeCN (0.1) | 20 분   | 72%     |
| 2  | 1.1         | $\text{I}_2$ (2)   | $\text{K}_3\text{PO}_4$ (3)   | MeCN (0.1) | 40 분   | 56%     |
| 3  | 1.1         | $\text{I}_2$ (1.5) | $\text{K}_3\text{PO}_4$ (3)   | MeCN (0.1) | 20 분   | 68%     |
| 4  | 1.1         | $\text{I}_2$ (1.1) | $\text{K}_3\text{PO}_4$ (3)   | MeCN (0.1) | 20 분   | 75%     |
| 5  | 1.1         | $\text{I}_2$ (1.5) | $\text{K}_3\text{PO}_4$ (2.2) | MeCN (0.1) | 3.5    | 45%     |
| 6  | 1.1         | $\text{I}_2$ (1.1) | $\text{K}_3\text{PO}_4$ (2.2) | MeCN (0.1) | 2      | 45%     |

[0139] - 기본 반응 조건 : 4a (0.05 mmol), 용매 (0.5 mL).

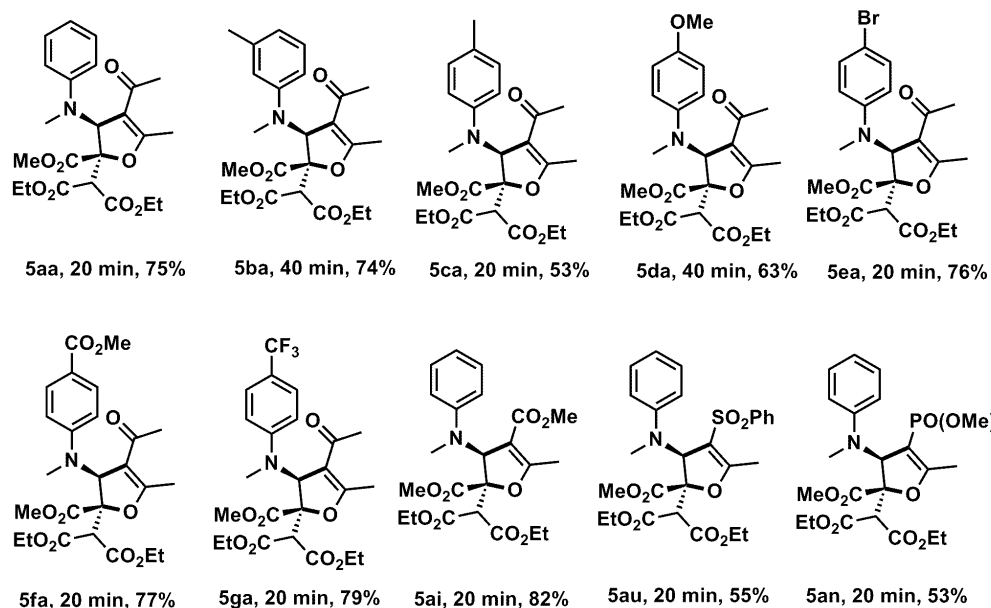
[0140] - 수득율 (yield)은 trichloroethylene을 내부 표준물질로 사용하여  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 에 의해 도출.

[0141] 산화제( $\text{I}_2$ )와 염기 첨가제( $\text{K}_3\text{PO}_4$ )의 당량 조건을 변화시킨 것을 제외하고는, 각 항목들에 대한 합성 조건은 동일 하였다.

[0142] 상기 표 1을 참조하면,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ 의 함량이 3 당량 미만이면, 합성 시간이 길고, 수득율도 좋지 못함을 확인할 수 있다(항목 5, 6 참조).

[0143] 또한, 산화제의 함량이 염기 첨가제의 함량과 비교하여, 지나치게 많아지면 오히려 합성 시간이 길어지거나(항목 2), 수득율이 떨어짐(항목 3)을 알 수 있다.

[0144] 상기 5aa 외에도, 본 발명에 속하는 다른 화합물들도 상기 5aa와 유사한 방법을 사용하여 합성할 수 있으며, 각각의 화합물들의 합성에 필요한 반응 시간 및 수득율을 하기에 나타내었다. 하기를 참조하면, 상기 5aa의 합성에 필요한 최적 조건 하에서, 반응 시간은 약 20분이었고, 정제 후 수득율은 약 75%였다.



[0145]

[0146]

이상으로 본 발명에 관한 바람직한 실시예를 설명하였으나, 본 발명은 상기 실시예에 한정되지 아니하며, 본 발명의 실시예로부터 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 용이하게 변경되어 균등하다고 인정되는 범위의 모든 변경을 포함한다.

## 도면

### 도면1

