



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년09월25일
 (11) 등록번호 10-1442015
 (24) 등록일자 2014년09월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 493/10 (2006.01) *A61K 31/34* (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-0091709
 (22) 출원일자 2012년08월22일
 심사청구일자 2012년08월22일
 (65) 공개번호 10-2014-0025714
 (43) 공개일자 2014년03월05일
 (56) 선행기술조사문헌
 J. Chem. Soc. Perkin Trans., vol.1 (1992)
 pp.1769-1771*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
정영식
 대전 유성구 반석동로 33, 503동 803호 (반석동,
 반석마을5단지아파트)
김필호
 대전 유성구 엑스포로 501, 109동 403호 (전민동, 청구나래아파트)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 **스파이로-벤조퓨란온 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효 성분으로 함유하는 인플루엔자 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 스파이로-벤조퓨란온 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 인플루엔자 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화학식 1의 스파이로-벤조퓨란온 유도체는 정상세포에 대한 독성이 낮을 뿐만 아니라, 인플루엔자 바이러스에 대해 매우 우수한 항바이러스 활성을 가지므로, 인플루엔자의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

(72) 발명자

한수봉

대전 유성구 배울2로 42, 508동 1201호 (관평동, 신동아파빌리에)

김미현

대전 서구 둔산북로 175, 7동 1505호 (둔산동, 햇님아파트)

야취위단 말파니

대전광역시 유성구 장동100 한국화학연구원 기숙사

이종교

대전 유성구 가정로 43, 107동 604호 (신성동, 삼성한올아파트)

이우길

대전 서구 청사서로 70, 203동 607호 (월평동, 무궁화아파트)

이정륜

서울특별시 금천구 시흥2동 벽산아파트 5단지 552동 1403호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A103001-1112-1080200

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 보건의료기술연구사업

연구과제명 항인플루엔자 활성을 갖는 유기저분자 화합물 합성

기여율 1.2/2

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2011.12.01 ~ 2012.10.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A103001-1112-1080100

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 보건의료기술연구사업

연구과제명 신규 항인플루엔자 후보물질의 스크리닝과 효능평가

기여율 0.8/2

주관기관 한국화학연구원

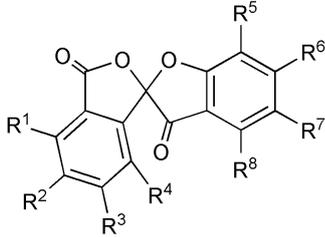
연구기간 2011.12.01 ~ 2012.10.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 스피라이로-벤조퓨란온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 또는 선택적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알킬, 및 C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고;

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 또는 선택적으로 수소, 할로젠, C_{1-10} 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알콕시, $-NR^9R^{10}$, C_{5-6} 아릴 및 $-C(=O)OR^{11}$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이거나, 또는 상기 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 중에서 서로 이웃하는 2개의 치환기는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 C_{5-6} 의 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 고리는 포화 또는 불포화 고리일 수 있고;

R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 또는 선택적으로 수소 및 C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고,

상기 R^1 내지 R^8 은 동시에 모두 수소는 아니다).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 또는 선택적으로 수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$, C_{1-4} 직쇄 또는 측쇄 알킬, 및 C_{1-4} 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고;

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 또는 선택적으로 수소, $-F$, $-Cl$, $-Br$, C_{1-10} 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-4} 직쇄 또는 측쇄 알콕시, $-NR^9R^{10}$, 페닐 및 $-C(=O)OR^{11}$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이거나, 또는 상기 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 중에서 서로 이웃하는 2개의 치환기는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로펜틸 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고;

R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 또는 선택적으로 수소 및 C_{1-4} 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고,

상기 R^1 내지 R^8 은 동시에 모두 수소는 아닌 것을 특징으로 하는 스피라이로-벤조퓨란온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R¹은 수소, -Br, 또는 -F이고;

R²는 수소, -Br, 메틸 또는 메톡시이고;

R³은 수소, -Br, 메틸 또는 메톡시이고;

R⁴는 수소, -Br, 또는 -F이고;

R⁵는 수소, -Cl 또는 메틸이고;

R⁶은 수소, -Cl, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 페닐, -NH₂ 또는 에톡시카보닐이고;

R⁷은 수소, -Cl, -F, 메틸, 에틸, 이소프로필, t-부틸, 노닐 또는 페닐이고;

R⁸은 수소, -Cl, 메틸, 메톡시 또는 페닐이고;

여기서, 상기 R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중에서 서로 이웃하는 2개의 치환기는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 싸이클로펜틸 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고,

상기 R¹ 내지 R⁸은 동시에 모두 수소는 아닌 것을 특징으로 하는 스파이로-벤조퓨란은 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 스파이로-벤조퓨란은 유도체는

- 1) 6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 3) 5,6-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 4) 6-아미노-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 5) 6-메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 6) 6-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 7) 6-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 8) 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[2,3-b]퓨란]-3,3'-디온;
- 9) 에틸 3,3'-디옥소-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-5-카복실레이트;
- 10) 6-이소프로필-5',6'-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 11) 6-플루오로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 12) 6-이소프로필-5',6'-디메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 13) 6-(tert-부틸)-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 14) 4,7-디클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 15) 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[1,2-b]퓨란]-3,3'-디온;
- 16-1) 7'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;

- 16-2) 4'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 17-1) 7'-플루오로-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 17-2) 4'-플루오로-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 19-1) 6'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 19-2) 5'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 22) 7-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 23) 6-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 24) 5-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 25) 7-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 26) 5-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 27) 7-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 28) 5-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 29) 7-메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 30) 4,5,6-트리메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 31) 4,6,7-트리메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 32) 4,6-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 33) 4,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 34) 6,7-디하이드로-3'H-스파이로[인덴노[5,6-b]퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'(5H)-디온;
- 35) 5-프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 36) 5-노닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 37) 6,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 38) 6-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온; 및
- 39) 5-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 스파이로-벤조퓨란은 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 스파이로-벤조퓨란은 유도체는

- 1) 6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 3) 5,6-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 8) 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[2,3-b]퓨란]-3,3'-디온;
- 11) 6-플루오로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 14) 4,7-디클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 15) 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[1,2-b]퓨란]-3,3'-디온;
- 22) 7-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;

- 23) 6-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 24) 5-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 25) 7-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 27) 7-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 28) 5-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 29) 7-메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 30) 4,5,6-트리메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 33) 4,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 34) 6,7-디하이드로-3'H-스파이로[인데노[5,6-b]퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'(5H)-디온;
- 35) 5-프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 37) 6,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- 38) 6-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온; 및
- 39) 5-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;

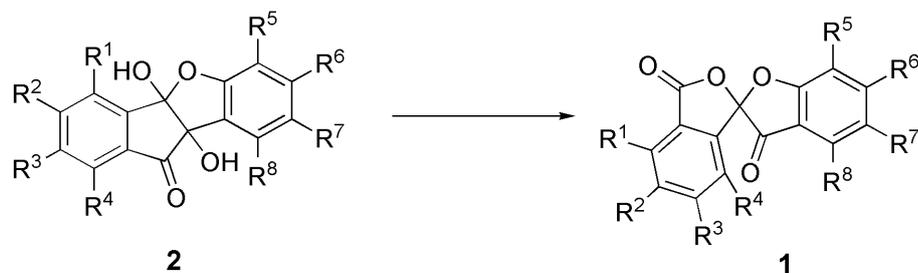
으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 스파이로-벤조퓨란은 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물을 아이오딘과 함께 유기용매에 용해시키고 가열하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함하여 이루어지는 제1항의 스파이로-벤조퓨란은 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

상기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

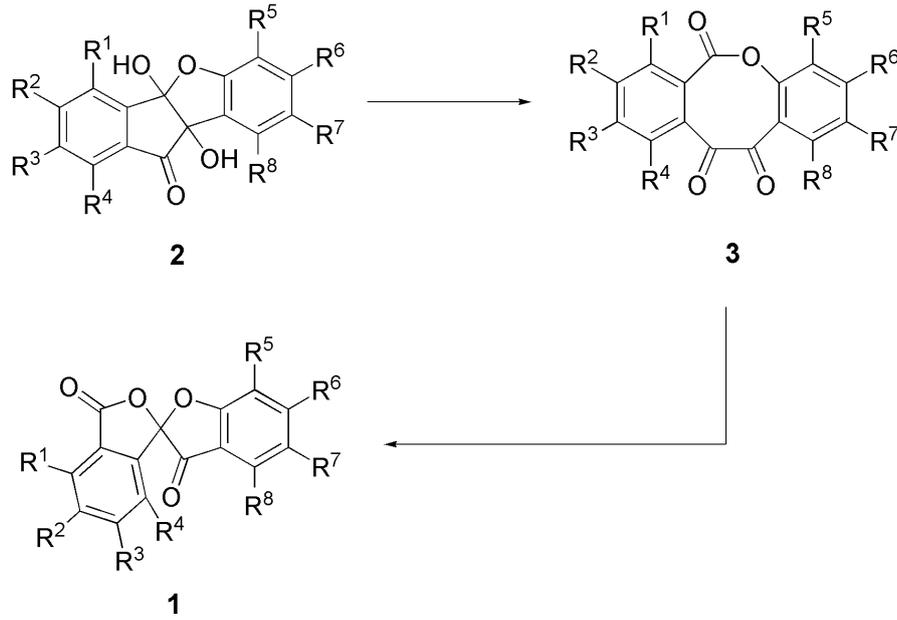
청구항 7

하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

화학식 2로 표시되는 화합물을 유기용매와 물과의 혼합용매에 용해시키고 NaIO₄를 첨가하고 실온에서 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1에서 얻은 화학식 3으로 표시되는 화합물을 유기용매에 용해시키고 염산을 첨가한 후 가열 환류하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2);를 포함하여 이루어지는 제1항의 스파이로-벤조퓨란은 유도체의 제조방법:

[반응식 2]



(상기 반응식 2에서,

상기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 8

제1항의 화학식 1로 표시되는 스파이로-벤조퓨란온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 인플루엔자의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 A형 또는 B형에 의해 유발되는 것을 특징으로 하는 인플루엔자의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 B형에 의해 유발되는 것을 특징으로 하는 인플루엔자의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 스파이로-벤조퓨란온 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 인플루엔자 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 독감(인플루엔자)은 오소믹소바이러스과의 인플루엔자바이러스(바이러스)가 유발하는 감염성 질환이다. 인플

루엔자바이러스는 계절마다 수천에서 수만 명이 사망하는 유행성 인플루엔자를 전 세계에 걸쳐 일으킨다. 20세기에는 새로운 바이러스로 일어난 인플루엔자의 세계적 유행이 세 번 있었으며 수천만 명이 이르는 사람들이 사망했다. 이런 변종 바이러스는 다른 동물에게서 인간으로 감염이 일어날 때, 인간을 숙주로 삼는 종이 다른 동물을 숙주로 삼는 종에게서 유전자를 받았을 때 자주 생긴다. 1990년 아시아에서 출현한 H5N1의 등장은 세계적 인플루엔자 유행에 큰 관심을 불러 일으켰으나, 이때의 종은 인간 대 인간 감염에 특화되도록 변이하지는 않았다. 2009년 4월에는 멕시코에서 H1N1의 변종이 출현 여러 국가로 번졌다. 국제보건기구(WHO)는 2009년 7월 11일 이 유행을 '세계적 유행'으로 규정했다.

[0003]

인플루엔자바이러스는 항원형에 따라 A, B, C형 세 가지로 나뉜다. 바이러스 A형은 여러 동물이 숙주가 될 수 있는 반면, 바이러스 B형과 C형은 사람이 주로 숙주가 된다. 인플루엔자 유행은 대부분 A, B형에 의해 발생하며, 바이러스 C형 감염은 흔하지 않고 대개 가벼운 경과를 밟는다. 바이러스 입자 표면에는 항원성을 지닌 돌기들이 있다. A형과 B형의 돌기에는 특이한 혈구응집소(hemagglutinin, HA)와 뉴라미니다제(neuraminidase, NA)가 포함되어 있으며, C형에는 뉴라미니다제가 없다. 혈구응집소는 숙주 동물의 세포에 부착하는데 관여한다. 뉴라미니다제는 기도 뮤신(mucin) 내의 뉴라민산(neuraminic acid) 제거(뮤신은 혈구응집소에 대한 억제 효과가 있어서 바이러스가 세포에 부착되는 것을 방해), 숙주로부터 바이러스의 유리 및 바이러스간 응집 방지 작용을 하는 것으로 알려져 있다. A형은 혈구응집소와 뉴라미니다제의 항원형에 따라 다시 아형으로 분류된다. 사람의 감염을 일으키는 A형 인플루엔자바이러스의 혈구응집소에는 H1, H2, H3 등 16 가지가 있고, 뉴라미니다제에는 N1, N2 등 9 가지가 있으며 이들의 조합에 의해 H3N2, H1N1, H2N2 등으로 분류된다. 인플루엔자바이러스 이름은 형/분리장소/분리번호/분리연도(아형)의 순으로 표기하고 있다. 예를 들면, A/Hong Kong/8/68(H3N2)와 같이 표기한다.

[0004]

인플루엔자바이러스들 항원에 대한 특이 항체 유무가 면역력을 결정한다. 인플루엔자바이러스에는 2가지의 항원형의 변이가 있는데, H1에서 H2로 변하는 것과 같이 유전자 재배열에 의해 HA 또는 NA에 큰 변화가 일어나는 것을 항원의 대변이(shift), 같은 아형 안에서 점 돌연변이의 축적으로 항원성이 약간 변하는 것을 항원의 소변이(drift)라고 한다. 인플루엔자바이러스 A의 대유행은 항원의 대변이에 의해 10~40년을 주기로 일어나며 그 중간에는 소변이로 인해 2~3년을 주기로 소유행이 있다. B형의 큰 유행은 대개 4~7년을 주기로 일어난다. A형의 대유행시에서는 5~14세 소아의 감염률이 50%로 가장 높고 소유행시에는 같은 연령의 감염률이 약 15%인 것으로 알려져 있다. 우리나라에서는 최근 4회의 호흡기 바이러스 유행기간동안 관찰한 바에 의하면 인플루엔자 A는 매년, 인플루엔자 B는 2년마다 유행하였다.

[0005]

두 계열의 항바이러스 약물이 인플루엔자 치료에 사용된다. 뉴라미니다제 저해제와 M2 단백질 저해제(아다만테인 유도체)가 항바이러스 약물로서 사용된다. 뉴라미니다제 저해제가 현재 인플루엔자바이러스 감염 치료에 선호되는데 이 약은 독성이 거의 없고 매우 효과적이기 때문이다. 미국 질병 통제 예방 센터는 2005-2006년 동안의 인플루엔자 시즌에 M2 저해제보다는 뉴라미니다제 저해제를 처방할 것을 권고했는데 그 이유는 높은 레벨의 약물 내성 때문이었다. 임신한 여성의 경우 일반인보다는 2009년 H1N1 바이러스에 의해 더 심각한 영향을 받을 것으로 보이기 때문에 항인플루엔자 약물을 즉각 처방하는 것이 권고된다. 뉴라미니다제 저해제 오셀타미비르(상업명 타미플루)와 자나미비르(상업명 릴렌자)와 같은 뉴라미니다제 저해제가 몸에서 바이러스가 퍼지는 것을 막기 위해 설계된 약물들이다. 이러한 약물들은 인플루엔자바이러스 A, B 모두에 대해서 효과가 있다. 서로 다른 인플루엔자바이러스주들이 이들 항바이러스 약물들에 대해서 다른 정도의 내성을 보인다. M2 저해제 항바이러스 약물인 아만타다인(amantadine)과 리만타다인(rimantadine)은 바이러스 이온 채널(M2 단백질)을 저해하고 바이러스가 세포를 감염시키는 것을 막는다. 이러한 약물들은 감염 초기에 처방된다면 때때로 인플루엔자바이러스 A에 대해서 효과적이다. 하지만 인플루엔자바이러스 B에 대해서는 효과가 없다. 그 이유는 인플루엔자 B 바이러스의 M2 단백질은 타입 A 바이러스의 M2 단백질과 구조적으로 달라서 아만타다인이 결합하지 않기 때문이다. 미국에서 얻어진 H3N2의 아만타다인과 리만타다인에 대한 측정된 내성도는 2005년에 91% 증가하였다. 높은 수준의 내성은 중국과 러시아 등지에서 처방전 없이 팔리는 감기약 중에서 아만타다인이 가장 쉽게 사용되기 때문일 수 있다. 그리고 농장에서 인플루엔자를 막기 위해서 아만타다인이 가금류에게 쉽게 사용되기 때문일 수도 있다.

[0006] 따라서 기존 항바이러스 약물에 의한 내성을 극복할 수 있는 새로운 치료제 개발은 지속적으로 필요하다.

[0007] 이에, 본 발명자들은 인플루엔자바이러스에 대한 활성을 갖는 화합물을 연구하던 중, 신규한 스파이로-벤조퓨란은 유도체가 정상적인 세포에 대한 독성은 낮으면서, 인플루엔자바이러스에 선택적으로 우수한 활성을 갖는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

(비특허문헌 0001) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13 (2003), pp.1699-1703.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 신규한 스파이로-벤조퓨란은 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

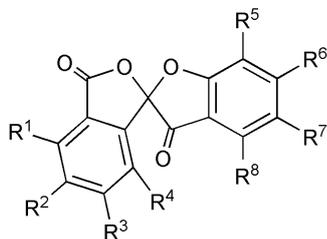
[0009] 본 발명의 다른 목적은 상기 스파이로-벤조퓨란은 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 스파이로-벤조퓨란은 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 인플루엔자의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 스파이로-벤조퓨란은 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0012] [화학식 1]



[0013] 상기 화학식 1에서,
 [0014] R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 또는 선택적으로 수소, 할로젠, C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 알콕시, -NO₂, -NR^{9,10} 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-8원자 헤테로고리기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고;

[0016] R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 또는 선택적으로 수소, 할로젠, C₁₋₁₀ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 알콕시, -NR^{9,10}, C₅₋₆ 아릴 및 -C(=O)OR¹¹으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이거나, 또는 상기

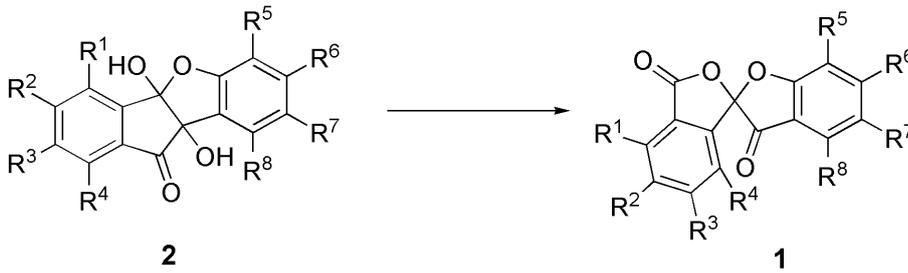
R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸ 중에서 서로 이웃하는 2개의 치환기는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 C₅₋₆의 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 고리는 포화 또는 불포화 고리일 수 있고;

[0017] R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 또는 선택적으로 수소 및 C₁₋₆ 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

[0018] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0019] 화학식 2로 표시되는 화합물을 아이오딘과 함께 유기용매에 용해시키고 가열하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1)를 포함하여 이루어지는 제1항의 스파이로-벤조퓨란온 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0020] [반응식 1]



[0021]

[0022] 상기 반응식 1에서,

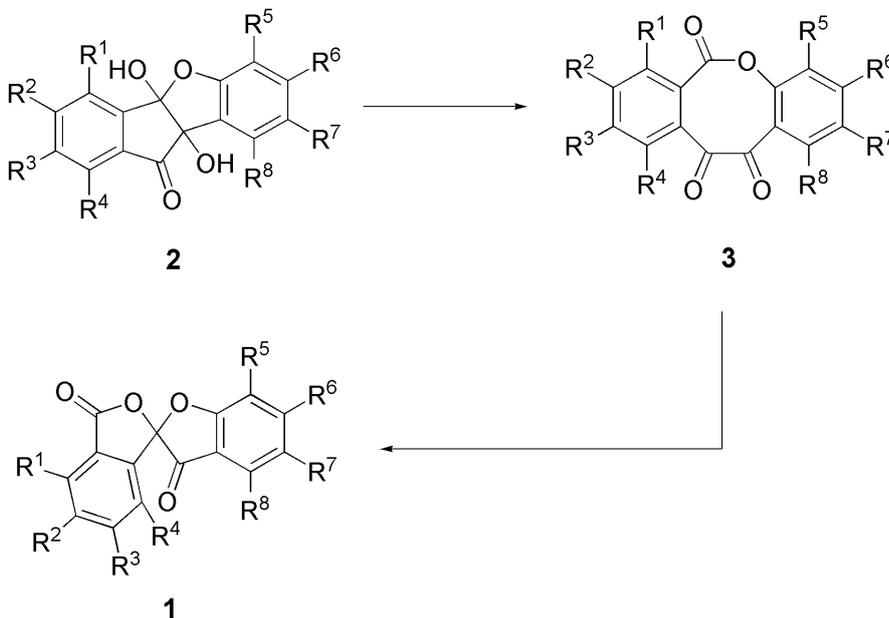
[0023] 상기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0024] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0025] 화학식 2로 표시되는 화합물을 유기용매와 물과의 혼합용매에 용해시키고 NaIO₄를 첨가하고 실온에서 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0026] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 3으로 표시되는 화합물을 유기용매에 용해시키고 염산을 첨가한 후 가열 환류하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2);를 포함하여 이루어지는 제1항의 스파이로-벤조퓨란온 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0027] [반응식 2]



[0028]

[0029] 상기 반응식 2에서,

[0030] 상기 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[0031] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 스파이로-벤조퓨란은 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 인플루엔자바이러스 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

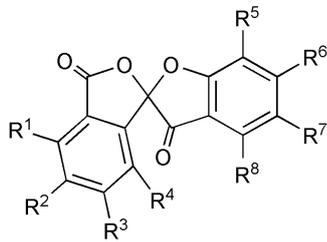
[0032] 본 발명에 따른 화학식 1의 스파이로-벤조퓨란은 유도체는 정상세포에 대한 독성이 낮을 뿐만 아니라, 인플루엔자 바이러스에 대해 매우 우수한 항바이러스 활성을 가지므로, 인플루엔자의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0034] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 스파이로-벤조퓨란은 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

화학식 1



[0035]

[0036] 상기 화학식 1에서,

[0037] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 또는 선택적으로 수소, 할로젠, C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알콕시, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$ 및 N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-8원자 헤테로고리기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고;

[0038] R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 또는 선택적으로 수소, 할로젠, C_{1-10} 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알콕시, $-NR^9R^{10}$, C_{5-6} 아릴 및 $-C(=O)OR^{11}$ 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이거나, 또는 상기 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 중에서 서로 이웃하는 2개의 치환기는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 C_{5-6} 의 고리를 형성할 수 있고, 여기서 상기 고리는 포화 또는 불포화 고리일 수 있고;

[0039] R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 또는 선택적으로 수소 및 C_{1-6} 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

[0040] 바람직하게는,

- [0041] 상기 R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 또는 선택적으로 수소, -F, -Cl, -Br, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알콕시, -NO₂, -NR⁹R¹⁰ 및 몰폴리노기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고;
- [0042] R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 또는 선택적으로 수소, -F, -Cl, -Br, C₁₋₁₀ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알콕시, -NR⁹R¹⁰, 페닐 및 -C(=O)OR¹¹으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이거나, 또는 상기 R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸ 중에서 서로 이웃하는 2개의 치환기는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로펜틸 또는 페닐 고리를 형성할 수 있고;
- [0043] R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 또는 선택적으로 수소 및 C₁₋₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.
- [0044] 더욱 바람직하게는,
- [0045] 상기 R¹은 수소, -Br, -F 또는 -NH₂이고;
- [0046] R²는 수소, -Br, 메틸 또는 메톡시이고;
- [0047] R³은 수소, -Br, 메틸 또는 메톡시이고;
- [0048] R⁴는 수소, -Br, -F, -NH₂, -N(CH₃)₂, -NO₂ 또는 몰폴리노기이고;
- [0049] R⁵는 수소, -Cl 또는 메틸이고;
- [0050] R⁶은 수소, -Cl, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 메톡시, 페닐, -NH₂ 또는 에톡시카보닐이고;
- [0051] R⁷은 수소, -Cl, -F, 메틸, 에틸, 이소프로필, t-부틸, 노닐 또는 페닐이고;
- [0052] R⁸은 수소, -Cl, 메틸, 메톡시 또는 페닐이고;
- [0053] 여기서, 상기 R⁵, R⁶ 및 R⁷ 중에서 서로 이웃하는 2개의 치환기는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 싸이클로펜틸 또는 페닐 고리를 형성할 수 있다.
- [0054] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 스파이로-벤조퓨란은 유도체의 구체적인 예는,
- [0055] 1) 6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0056] 2) 3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0057] 3) 5,6-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0058] 4) 6-아미노-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0059] 5) 6-메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0060] 6) 6-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0061] 7) 6-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0062] 8) 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[2,3-b]퓨란]-3,3'-디온;
- [0063] 9) 에틸 3,3'-디옥소-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-5-카복실레이트;
- [0064] 10) 6-이소프로필-5',6'-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;

- [0065] 11) 6-플루오로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0066] 12) 6-이소프로필-5',6'-디메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0067] 13) 6-(tert-부틸)-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0068] 14) 4,7-디클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0069] 15) 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[1,2-b]퓨란]-3,3'-디온;
- [0070] 16-1) 7'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0071] 16-2) 4'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0072] 17-1) 7'-플루오로-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0073] 17-2) 4'-플루오로-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0074] 18) 7'-(디메틸아미노)-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0075] 19-1) 6'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0076] 19-2) 5'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0077] 20) 7'-아미노-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0078] 21) 6-이소프로필-7'-니트로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0079] 22) 7-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0080] 23) 6-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0081] 24) 5-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0082] 25) 7-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0083] 26) 5-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0084] 27) 7-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0085] 28) 5-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0086] 29) 7-메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0087] 30) 4,5,6-트리메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0088] 31) 4,6,7-트리메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0089] 32) 4,6-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0090] 33) 4,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0091] 34) 6,7-디하이드로-3'H-스파이로[인데노[5,6-b]퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'(5H)-디온;
- [0092] 35) 5-프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0093] 36) 5-노닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0094] 37) 6,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0095] 38) 6-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0096] 39) 5-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0097] 40) 7'-하이드록시-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0098] 41) 4'-아미노-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온; 및
- [0099] 42) 6-이소프로필-7'-몰폴리노-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다.

- [0100] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 더욱 구체적인 예로는,
- [0101] 1) 6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0102] 3) 5,6-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0103] 8) 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[2,3-b]퓨란]-3,3'-디온;
- [0104] 11) 6-플루오로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0105] 14) 4,7-디클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0106] 15) 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[1,2-b]퓨란]-3,3'-디온;
- [0107] 22) 7-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0108] 23) 6-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0109] 24) 5-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0110] 25) 7-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0111] 27) 7-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0112] 28) 5-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0113] 29) 7-메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0114] 30) 4,5,6-트리메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0115] 33) 4,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0116] 34) 6,7-디하이드로-3'H-스파이로[인테노[5,6-b]퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'(5H)-디온;
- [0117] 35) 5-프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0118] 37) 6,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;
- [0119] 38) 6-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온; 및
- [0120] 39) 5-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온;으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다.

[0121] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 스파이로-벤조퓨란은 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 약학적으로 허용가능한 염이란 표현은 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1의 염기 화합물의 이로운 효능을 떨어뜨리지 않는 화학식 1의 염기 화합물의 어떠한 유기 또는 무기 부가염을 의미한다. 이들 염은 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 과염소산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 말레산, 푸마린산, 글루콘산, 메탄설폰산, 글리콘산, 숙신산, 타타르산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살산, (D) 또는 (L) 말산, 말레산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, 4-톨루엔설폰산, 살리실산, 시트르산, 벤조산 또는 말론산 등을 사용할 수 있다. 또한, 이들 염은 알칼리 금속염(나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등) 등을 포함한다. 예를 들면, 산부가염으로는 아세테이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로요오디드/요오디드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 나이트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트, 알루미늄, 알기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디

에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 아연염 등이 포함될 수 있으며, 이들 중 하이드로클로라이드 또는 트리플루오로아세테이트가 바람직하다.

[0122] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0123] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 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. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0124] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1의 페닐 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물, 이성질체 등을 모두 포함한다.

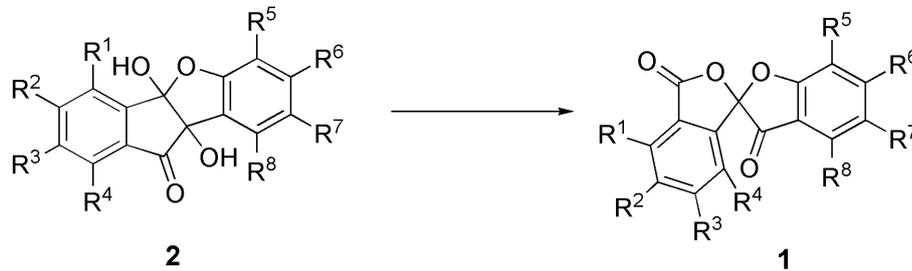
[0125] 이하, 본 발명에 따른 스파이로-벤조퓨란은 유도체의 제조방법을 설명한다.

[0126] **제법 1:**

[0127] 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0128] 화학식 2로 표시되는 화합물을 아이오딘과 함께 유기용매에 용해시키고 가열하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계를 포함하여 이루어지는 상기 스파이로-벤조퓨란은 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0129] [반응식 1]



[0130]

[0131] (상기 반응식 1에서,

[0132] 상기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

[0133] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 단계 1의 유기용매로는 에탄올, 디이소프로필에테르, 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로퓨란(THF), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸설폭사이드(DMSO), 메틸렌클로라이드(MC), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠 등의 유기용매를 사용할 수 있으며, 특별히 제한하지는 않으나 에탄올을 사용하는 것이 바람직하다.

[0134] 또한, 상기 가열 온도는 100-200 °C로 가열하는 것이 바람직하고, 130-170 °C로 가열하는 것이 더욱 바람직하며, 140-160 °C로 가열하는 것이 가장 바람직하나, 이에 제한하지 않는다.

[0135] 나아가, 반응시간으로는 1-6시간이 바람직하나 이에 제한하지 않는다.

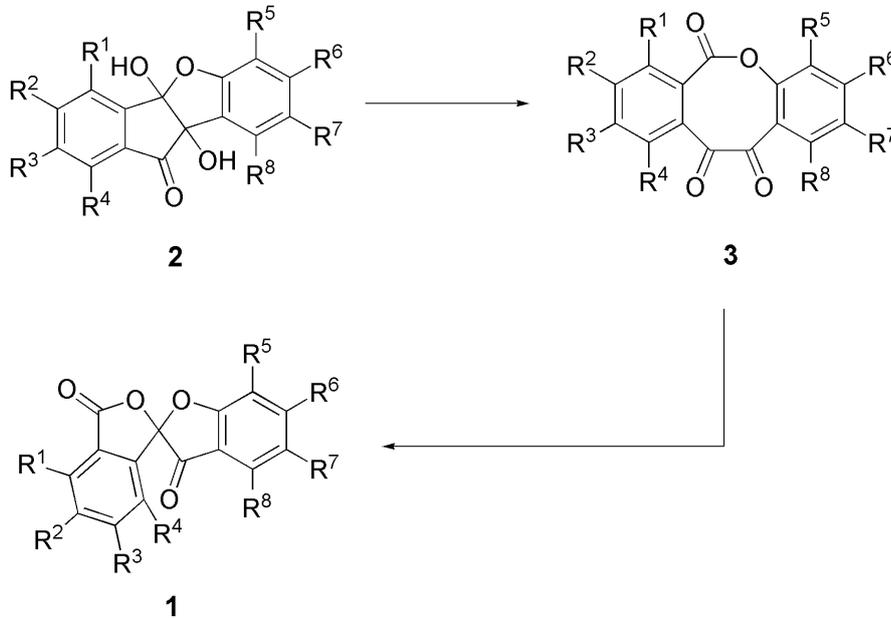
[0136] **제법 2:**

[0137] 본 발명은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0138] 화학식 2로 표시되는 화합물을 유기용매와 물과의 혼합용매에 용해시키고 NaIO₄를 첨가하고 실온에서 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0139] 상기 단계 1에서 얻은 화학식 3으로 표시되는 화합물을 유기용매에 용해시키고 염산을 첨가한 후 가열 환류하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2);를 포함하여 이루어지는 상기 스파이로-벤조퓨란온 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0140] [반응식 2]



[0141] (상기 반응식 2에서,
 [0142] 상기 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.)

[0144] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 단계 1의 유기용매로는 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란(THF), 에탄올, 디이소프로필에테르, 디에틸에테르, 디옥산, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸설폭사이드(DMSO), 메틸렌클로라이드(MC), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠 등의 유기용매를 사용할 수 있으며, 특별히 제한하지는 않으나 아세토니트릴 또는 테트라히드로퓨란(THF)을 사용하는 것이 바람직하다.

[0145] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 단계 2의 유기용매로는 에탄올, 디이소프로필에테르, 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로퓨란(THF), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸설폭사이드(DMSO), 메틸렌클로라이드(MC), 클로로벤젠, 톨루엔, 벤젠 등의 유기용매를 사용할 수 있으며, 특별히 제한하지는 않으나 에탄올을 사용하는 것이 바람직하다.

[0146] 또한, 반응시간으로는 1-6시간이 바람직하나 이에 제한하지 않는다.

[0147] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 스파이로-벤조퓨란온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 인플루엔자의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0148] 이때, 상기 인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 A형, B형 또는 C형에 의해 유발되는 질환이고, 인플루엔자 바이러스 A형 또는 B형에 의해 유발되는 질환에 바람직하며, 인플루엔자 바이러스 B형에 의해 유발되는 질환에 더욱 바람직하다.

[0149] 상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 화학식 1의 스파이로-벤조퓨란온 유도체는 정상세포에 대한 독성이 낮을

뿐만 아니라, 인플루엔자 바이러스에 대해 매우 우수한 항바이러스 활성을 가지므로(실험예 1 참조), 인플루엔자의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

- [0150] 본 발명의 화합물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.
- [0151] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0152] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0153] 또한, 본 발명의 화합물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001~100 mg/kg/일이며, 바람직하게는 0.01~35 mg/kg/일이다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07~7000 mg/일이며, 바람직하게는 0.7~2500 mg/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.
- [0154] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0155] <실시예 1> 6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0156] 4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.17 mmol)을 에탄올 (2 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (100 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0157] Yield: 38 mg (76%);
- [0158] mp: 132-135 °C;
- [0159] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d, J=6.9 Hz, 6H, CH₃), 3.05 (septet, J=6.9 Hz, 1H, CH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.38-7.41 (m, 1H, ArH), 7.68-7.74 (m, 3H, ArH), 7.98-8.00 (m, 1H, ArH);
- [0160] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.3, 35.3, 104.6, 111.1, 116.5, 122.5, 123.0, 125.6, 126.1, 127.1, 131.8, 135.0, 142.5, 163.2, 166.9, 171.9, 191.7 (C=O);
- [0161] LCMS: 294.1 (M)⁺;

- [0162] Anal. Calcd. for C₁₈H₁₆O₄: C,72.96; H,5.44; O,21.6. Found C,73.37; H,4.80; O,21.58.
- [0163] <실시예 2> 3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0164] 4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.18 mmol)을 에탄올 (2 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (100 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0165] Yield: 35 mg (70%);
- [0166] mp: 170-175 °C;
- [0167] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.29 (m, 2H, Ar-H), 7.38-7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.70-7.80 (m, 4H, Ar-H), 7.99-8.01 (m, 1H, Ar-H);
- [0168] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 104.2, 113.6, 118.6, 122.5, 123.8, 125.8, 126.1, 127.1, 131.9, 135.1, 139.7, 142.3, 166.8, 171.2 (C=O), 192.4 C=O);
- [0169] MS (EI): 324.1.
- [0170] <실시예 3> 5,6-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(5,6-dimethyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0171] 4b,9b-디하이드록시-7,8-디메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7,8-dimethyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.18 mmol)을 에탄올 (2 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (100 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0172] Yield: 45 mg (90%);
- [0173] mp: 199-201 °C;
- [0174] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 7.01 (s, 1H, ArH), 7.34-7.37 (m, 1H, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.68-7.70 (m, 2H, ArH), 7.97-7.99 (m, 1H, ArH);
- [0175] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.5, 21.8, 104.8, 114.2, 116.5, 122.6, 125.5, 126.2, 127.2, 131.9, 133.1, 135.2, 142.8, 151.6, 167.2, 170.4, 192.0 (C=O);
- [0176] MS/EI: m/z (rel. intensity) 280.0 (M⁺, 62.3), 252.0 (42.6), 208.0 (100), 165.0 (66.6), 76 (35.9).
- [0177] <실시예 4> 6-아미노-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-amino-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0178] 단계 1: 3-아미노-6H-디벤조[b,f]옥소신-6,11,12-트리온(3-amino-6H-dibenzo[b,f]oxocine-6,11,12-trione)의 제조
- [0179] 7-아미노-4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(7-amino-4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (500 mg, 1.85 mmol)를 물 (50 mL)에 용해시킨 다음, NaOI₄ (794 mg,

3.71 mmol)를 첨가하고 실온에서 교반시켰다. 다음으로, 침전물을 여과하고 찬물로 씻어준 다음 감압하에 수분을 제거하여 3-아미노-6H-디벤조[b,f]옥소신-6,11,12-트리온을 수득하였다.

- [0180] Yield: 350 mg (70%);
- [0181] mp: 220-222 °C;
- [0182] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*=8.6 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.10 (br, 2H, NH₂), 7.56 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.85 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.97 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=7.7 Hz, 1H).
- [0183] 단계 2: 6-아미노-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-amino-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0184] 상기 단계 1에서 얻은 3-아미노-6H-디벤조[b,f]옥소신-6,11,12-트리온 (40 mg, 0.15 mmol)을 에탄올 (1 mL)에 녹인 후, 110 °C의 마이크로웨이브에서 15분 동안 반응시킨 후 실온에서 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0185] Yield: 15 mg (38%);
- [0186] mp: 258-260 °C;
- [0187] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.29 (s, 1H, ArH), 6.50 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 7.24 (br, 2H, NH₂), 7.44 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 7.63 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, ArH), 7.78-7.87 (m, 2H, ArH), 8.03 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, ArH);
- [0188] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 95.0, 105.5, 107.6, 111.6, 122.5, 125.7, 127.0, 127.4, 131.5, 134.9, 143.3, 158.7, 167.3, 173.5, 187.5 (C=O);
- [0189] MS/EI: *m/z* (rel.intensity) 267.0 (M⁺, 33.6), 239.0 (24.1), 195.0 (100).
- [0190] **<실시예 5> 6-메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-methoxy-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조**
- [0191] 단계 1: 3-메톡시-6H-디벤조[b,f]옥소신-6,11,12-트리온(3-methoxy-6H-dibenzo[b,f]oxocine-6,11,12-trione)의 제조
- [0192] 4b,9b-디하이드록시-7-메톡시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7-methoxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (410 mg, 1.44 mmol)를 아세트니트릴:물(1:1) 혼합용매 (10 mL)에 용해시키고, NaOI₄(618 mg, 2.89 mmol)를 첨가하고 실온에서 교반시켰다. 다음으로, 침전물을 여과하고 찬물로 씻어준 다음 감압하에 수분을 제거하여 3-메톡시-6H-디벤조[b,f]옥소신-6,11,12-트리온을 수득하였다.
- [0193] Yield: 210 mg (51%);
- [0194] mp: 193-195 °C;
- [0195] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.96 (s, 3H, CH₃), 6.95-6.98 (m, 2H, ArH), 7.68-7.80 (m, 2H, ArH), 7.83-7.90 (m, 2H, ArH), 8.00-8.03 (m, 1H, ArH);
- [0196] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 56.4, 108.4, 114.6, 121.9, 127.7, 128.8, 131.0, 131.5, 132.5, 135.8, 139.8, 155.8, 165.1, 167.1, 191.4 (C=O), 198.6 (C=O);
- [0197] MS/EI: *m/z* (rel.intensity) 282.2 (M⁺, 8.1), 254.2 (11.2), 76.1 (100).
- [0198] 단계 2: 6-메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-methoxy-3H,3'H-

spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0199] 상기 단계 1에서 얻은 3-메톡시-6H-디벤조[b,f]옥소신-6,11,12-트리온 (50 mg, 0.18 mmol) 을 에탄올 (1 mL) 에 녹인 후 마이크로웨이브를 110 °C에서 15분 동안 가한 후 실온에서 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0200] Yield: 20 mg (40%);

[0201] mp: 185-187 °C;

[0202] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.95 (s, 3H, CH₃), 6.65 (s, 1H, ArH), 6.78 (d, J=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.39 (m, 1H, ArH), 7.66-7.69 (m, 3H, ArH), 7.97-7.99 (m, 1H, ArH);

[0203] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 56.4, 97.1, 105.4, 111.7, 113.1, 122.7, 126.2, 127.16, 127.22, 132.0, 135.2, 142.8, 167.2, 169.8, 173.9, 189 (C=O);

[0204] MS/EI: m/z (rel.intensity) 282.1 (M⁺, 18.7), 254.2 (7.7), 210.2 (61.0), 104.1 (100), 76.1(79.2).

[0205] <실시예 6> 6-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-chloro-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0206] 7-클로로-4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(7-chloro-4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.17 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (176 mg, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0207] Yield: 28 mg (56%);

[0208] mp: 215-217 °C;

[0209] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.26 (m, 2H, ArH), 7.37-7.40 (m, 1H, ArH), 7.69-7.76 (m, 3H, ArH), 7.99-8.02 (m, 1H, ArH);

[0210] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 104.8, 114.4, 117.4, 122.7, 125.0, 126.4, 126.7, 127.1, 132.3, 135.4, 142.1, 146.4, 166.7, 171.4, 191.1 (C=O);

[0211] MS/EI: m/z (rel. intensity) 285.9 (M⁺, 23.7), 257.9 (14.7), 103.9 (100).

[0212] <실시예 7> 6-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-phenyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0213] 4b,9b-디하이드록시-7-페닐-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7-phenyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.16 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (164 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0214] Yield: 30 mg (60%);

[0215] mp: 168-170 °C;

[0216] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.54 (m, 6H, ArH), 7.65-7.77 (m, 4H, ArH), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1H, ArH),

7.99-8.02 (m, 1H, ArH);

[0217] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 104.9, 111.8, 117.4, 122.7, 123.4, 126.2, 126.3, 127.2, 127.6, 129.4, 129.6, 132.1, 135.3, 139.2, 142.6, 153.4, 167.1, 171.8, 192.0 (C=O);

[0218] LCMS: 328.9 (M+H)⁺.

[0219]

[0220] <실시예 8> 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[2,3-b]퓨란]-3,3'-디온(3H,3'H-spiro[isobenzofuran-1,2'-naphtho[2,3-b]furan]-3,3'-dione)의 제조

[0221] 4b,11b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]나프토[2,3-d]퓨란-12(11bH)-온(4b,11b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]naphtho[2,3-d]furan-12(11bH)-one) (50 mg, 0.16 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (83 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0222] Yield: 40 mg (80%);

[0223] mp: 223-225 °C;

[0224] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, J=9.0 Hz, 1H, ArH), 7.40-7.43 (m, 1H, ArH), 7.54-7.59 (m, 1H, ArH), 7.68-7.73 (m, 3H, ArH), 7.92 (d, J=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.96-8.03 (m, 1H, ArH), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H, ArH), 8.67 (d, J=8.4 Hz, 1H, ArH);

[0225] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 104.8, 111.4, 113.5, 122.7, 123.5, 126.3, 126.5, 127.3, 129.1, 129.3, 130.0, 130.9, 132.0, 135.3, 142.1, 142.6, 167.2, 174.4, 191.9 (C=O);

[0226] LCMS: 302.7 (M+H)⁺.

[0227] <실시예 9> 에틸 3,3'-디옥소-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-5-카복실레이트(ethyl 3,3'-dioxo-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-5-carboxylate)의 제조

[0228] 메틸 4b,9b-디하이드록시-10-옥소-9b,10-디하이드로-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-8-카복실레이트(methyl 4b,9b-dihydroxy-10-oxo-9b,10-dihydro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-8-carboxylate) (50 mg, 0.16 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (162 mg, 0.64 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0229] Yield: 13 mg (26%);

[0230] mp: 205-208 °C;

[0231] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H, CH₃), 4.43 (q, J=7.2 Hz, 2H, CH₂), 7.27-7.31 (m, 1H, ArH), 7.38-7.40 (m, 1H, ArH), 7.74-7.53 (m, 2H, ArH), 8.02-8.04 (m, 1H, ArH), 8.47-8.50 (m, 2H, ArH);

[0232] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.4, 61.8, 105.0, 113.8, 118.9, 122.7, 126.5, 126.9, 127.1, 128.1, 132.4, 135.4, 141.1, 141.9, 164.8, 166.7, 173.6 (C=O), 191.8 (C=O);

[0233] MS (EI) m/e (rel. intensity) 324.2 (M⁺, 59.8) 296.2 (38.4) 207.0 (100).

[0234] <실시예 10> 6-이소프로필-5',6'-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-

isopropyl-5',6'-dimethyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

- [0235] 4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-2,3-디메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-2,3-dimethyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (53 mg, 0.163 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (80 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0236] Yield: 15 mg (29%);
- [0237] mp: 200-202 °C;
- [0238] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, J=6.9 Hz, 6H, CH₃), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.06 (hept, J=6.9 Hz, 1H, CH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.13 (d, J=8.1 Hz, 2H, ArH), 7.16 (s, J=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.75 (s, 1H, ArH);
- [0239] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20.4, 20.9, 35.4, 104.8, 111.2, 116.8, 123.0, 123.3, 125.1, 125.7, 126.6, 140.7, 141.6, 145.7, 163.2, 167.5, 172.0, 192.4;
- [0240] LC/MS 322.2.
- [0241] <실시예 11> **6-플루오로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-fluoro-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조**
- [0242] 7-플루오로-4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(7-fluoro-4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (102 mg, 0.374 mmol)을 에탄올 (2 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (190 mg, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0243] Yield: 20 mg, (20%);
- [0244] mp: 225-227 °C;
- [0245] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.957.02 (m, 2H, ArH), 7.357.45 (m, 1H, ArH), 7.657.90 (m, 3H, ArH), 7.958.03 (m, 1H, ArH);
- [0246] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 101.6, 102.0, 105.1, 112.6, 112.9, 115.4, 122.7, 126.4, 127.1, 128.0, 128.1, 132.3, 135.4, 142.1, 166.7, 168.6, 172.1, 172.8, 172.9, 190.6;
- [0247] GC/MS 269.9.
- [0248] <실시예 12> **6-이소프로필-5',6'-디메톡시-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-isopropyl-5',6'-dimethoxy-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조**
- [0249] 4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-2,3-디메톡시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-2,3-dimethoxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (105 mg, 0.294 mmol)을 에탄올 (2 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (149 mg, 0.59 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

- [0250] Yield: 14 mg (14%);
- [0251] mp: 135-137 °C;
- [0252] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH₃), 3.06 (hept, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 3.91 (s, 3H, °CH₃), 4.00 (s, 3H, °CH₃), 6.75 (s, 1H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.37 (s, 1H, ArH), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH);
- [0253] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.6, 35.4, 56.65, 56.74, 104.1, 106.6, 111.3, 116.8, 119.8, 123.1, 125.8, 136.7, 152.7, 155.7, 163.3, 167.3, 172.0, 192.3;
- [0254] GC/MS 354.
- [0255] <실시예 13> 6-(tert-부틸)-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-(tert-butyl)-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0256] 7-(tert-부틸)-4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(7-(tert-butyl)-4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (102 mg, 0.328 mmol)을 에탄올 (2 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (166 mg, 0.653 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0257] Yield: 31 mg (31%);
- [0258] mp: 153-155 °C;
- [0259] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 9H, CH₃), 7.18 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, ArH), 7.40-7.41 (m, 1H, ArH), 7.71-7.73 (m, 2H, ArH), 7.81-7.89 (m, 1H, ArH), 7.96-8.04 (m, 1H, ArH);
- [0260] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 31.5, 34.9, 104.9, 113.2, 118.3, 123.0, 126.3, 127.3, 132.0, 135.2, 138.0, 142.7, 147.5, 167.1, 169.7, 193.0;
- [0261] GC/MS 308.0.
- [0262] <실시예 14> 4,7-디클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(4,7-dichloro-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0263] 6,9-디클로로-4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(6,9-dichloro-4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (109 mg, 0.337 mmol)을 에탄올 (2 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (171 mg, 0.674 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0264] Yield: 20 mg, (19%);
- [0265] mp: 219-221 °C;
- [0266] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, ArH), 7.42-7.45 (m, 1H, ArH), 7.68 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, ArH), 7.71-7.76 (m, 2H, ArH), 8.00-8.02 (m, 1H, ArH);
- [0267] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 104.6, 117.6, 117.7, 123.0, 125.7, 126.5, 127.1, 131.8, 132.5, 135.5, 139.3,

141.5, 166.4, 167.0, 189.1;

[0268]

GC/MS 319.9.

[0269]

<실시예 15> 3H,3'H-스파이로[이소벤조퓨란-1,2'-나프토[1,2-b]퓨란]-3,3'-디온(3H,3'H-spiro[isobenzofuran-1,2'-naphtho[1,2-b]furan]-3,3'-dione)의 제조

[0270]

6b,11b-디하이드록시-6bH-인덴노[1,2-b]나프토[2,1-d]퓨란-7(11bH)-온(6b,11b-dihydroxy-6bH-indeno[1,2-b]naphtho[2,1-d]furan-7(11bH)-one) (108 mg, 0.354 mmol)을 에탄올 (2 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (180 mg, 0.709 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0271]

Yield: 21 mg (20%);

[0272]

mp: 187-189 °C;

[0273]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.42 (m, 1H, ArH), 7.64-7.68 (m, 3H, ArH), 7.71-7.74 (m, 2H, ArH), 7.77-7.82 (m, 1H, ArH), 7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H, ArH), 8.04-8.06 (m, 1H, ArH), 8.23 (d, J=8.7 Hz, 1H, ArH);

[0274]

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 105.2, 113.7, 119.3, 121.1, 122.7, 122.8, 124.4, 126.4, 127.2, 127.6, 128.8, 132.0, 132.1, 135.3, 139.6, 142.7, 167.1, 172.6, 191.9;

[0275]

GC/MS 302.2.

[0276]

<실시예 16-1 및 16-2> 7'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(7'-bromo-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione) 및 4'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(4'-bromo-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0277]

1-브로모-4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(1-bromo-4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) 및 4-브로모-4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4-bromo-4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (6:4 이성질체 혼합물) (100 mg, 0.266 mmol)을 MeCN (2 mL) 및 물 (1 mL) 혼합용매에 용해시키고 NaIO₄ (114 mg, 0.533 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 상기 반응용액을 교반한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 다음으로, 유기층의 물을 무수의 Na₂SO₄를 사용하여 제거하고 감압농축하였다. 농축된 유기물을 에탄올 (2 mL)에 녹인 후 촉매량의 conc. HCl을 첨가하고 가열 환류하였다. 반응을 TLC로 확인한 후 반응이 완료되면 감압농축한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 마지막으로, 무수의 Na₂SO₄를 사용하여 물을 제거하고 감압농축한 후 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0278]

실시예 16-1:

[0279]

Yield: 30 mg, 30%;

[0280]

mp: 144-146 °C;

[0281]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (dd, J=6.9 Hz, J=2.4 Hz, 6H, CH₃), 3.04 (hept, J=6.9 Hz, 1H, CH), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.13 (d, J=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.54-7.59 (m, 1H, ArH), 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, J=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.94 (d, J=7.5 Hz, 1H, ArH);

[0282]

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.6, 35.5, 104.5, 111.2, 117.5, 117.7, 123.2, 125.1, 125.4, 129.9, 133.7, 138.6, 142.3, 163.4, 165.9, 172.0, 190.8; IR 1734.3 (-C=O str), 1791.7 (-C=O str);

- [0283] GC/MS 373.
- [0284] 실시예 16-2:
- [0285] Yield: 30 mg (30%);
- [0286] mp: 166-168 °C;
- [0287] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (dd, *J*=6.9, 2.4 Hz, 6H, CH₃), 3.05 (hept, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.14 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.51-7.57 (m, 1H, ArH), 7.69 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.83 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH);
- [0288] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.6, 35.5, 103.3, 111.4, 116.5, 121.5, 121.7, 123.4, 125.8, 125.9, 136.1, 136.7, 145.1, 163.7, 164.6, 172.1, 191.4. IR 1725.4 (-C=O str), 1795.1 (-C=O str);
- [0289] GC/MS 373.
- [0290] <실시예 17-1 및 17-2> 7'-플루오로-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온 (7'-fluoro-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione) 및 4'-플루오로-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(4'-fluoro-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0291] 1-플루오로-4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(1-fluoro-4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) 및 4-플루오로-4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4-fluoro-4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (6:4 이성질체 혼합물) (200 mg, 0.636 mmol)을 MeCN (5 mL) 및 물 (5 mL) 혼합용매에 용해시키고 NaIO₄ (272 mg, 1.272 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 상기 반응용액을 교반한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 다음으로, 유기층의 물을 무수의 Na₂SO₄를 사용하여 제거하고 감압농축하였다. 농축된 유기물을 에탄올 (2 mL)에 녹인 후 촉매량의 conc. HCl을 첨가하고 가열 환류하였다. 반응을 TLC로 확인한 후 반응이 완료되면 감압농축한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 마지막으로, 무수의 Na₂SO₄를 사용하여 물을 제거하고 감압농축한 후 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0292] 실시예 17-1:
- [0293] Yield: 30 mg (23%);
- [0294] mp: 145-148 °C;
- [0295] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH₃), 3.05 (hept, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.14 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.36-7.42 (m, 1H, ArH), 7.67-7.74 (m, 2H, ArH), 7.81 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH);
- [0296] LC/MS 313.1.
- [0297] 실시예 17-2:
- [0298] Yield: 25 mg (19%);
- [0299] mp: 156-159 °C;
- [0300] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d, *J*=6.9 Hz, 6H, CH₃), 3.06 (hept, *J*=6.9 Hz, 1H, CH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.12-7.20 (m, 2H, ArH), 7.29-7.35 (m, 1H, ArH), 7.67-7.74 (m, 2H, ArH);

- [0301] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 20.4, 20.9, 35.4, 104.8, 111.2, 116.8, 123.0, 123.3, 125.1, 125.7, 126.6, 140.7, 141.6, 145.7, 163.2, 167.5, 172.0, 192.4;
- [0302] LC/MS 313.1.
- [0303] <실시예 18> 7'-(디메틸아미노)-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(7'-(dimethylamino)-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0304] 1-(디메틸아미노)-4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(1-(dimethylamino)-4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (120 mg, 0.353 mmol)을 MeCN (2.5 mL) 및 물 (2.5 mL) 혼합용매에 용해시키고 NaIO_4 (150 mg, 0.707 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 상기 반응용액을 교반한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 다음으로, 유기층의 물을 무수의 Na_2SO_4 를 사용하여 제거하고 감압농축하였다. 농축된 유기물을 에탄올 (2 mL)에 녹인 후 촉매량의 conc. HCl을 첨가하고 가열 환류하였다. 반응을 TLC로 확인한 후 반응이 완료되면 감압농축한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 마지막으로, 무수의 Na_2SO_4 를 사용하여 물을 제거하고 감압농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0305] Yield: 30 mg (25%);
- [0306] mp: 145-146 °C;
- [0307] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (d, $J=6.9$ Hz, 6H, CH_3), 3.06 (hept, $J=6.9$ Hz, 1H, CH), 3.14 (s, 6H, CH_3), 6.66 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.04 (s, 1H, ArH), 7.09 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, ArH), 7.42-7.48 (m, 1H, ArH), 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH);
- [0308] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 20.4, 20.9, 35.4, 104.8, 111.2, 116.8, 123.0, 123.3, 125.1, 125.7, 126.6, 140.7, 141.6, 145.7, 163.2, 167.5, 172.0, 192.4;
- [0309] LC/MS 338.18.
- [0310] <실시예 19-1 및 19-2> 6'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6'-bromo-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione) 및 5'-브로모-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(5'-bromo-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0311] 2-브로모-4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(2-bromo-4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) 및 3-브로모-4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(3-bromo-4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (6:4 이성질체 혼합물) (130 mg, 0.346 mmol)을 MeCN (2.5 mL) 및 물 (2.5 mL) 혼합용매에 용해시키고 NaIO_4 (148 mg, 0.692 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 상기 반응용액을 교반한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 다음으로, 유기층의 물을 무수의 Na_2SO_4 를 사용하여 제거하고 감압농축하였다. 농축된 유기물을 에탄올 (2 mL)에 녹인 후 촉매량의 conc. HCl을 첨가하고 가열 환류하였다. 반응을 TLC로 확인한 후 반응이 완료되면 감압농축한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 마지막으로, 무수의 Na_2SO_4 를 사용하여 물을 제거하고 감압농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0312] 실시예 19-1:
- [0313] Yield: 10 mg (8%);
- [0314] mp: 203-205 °C;
- [0315] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (dd, $J=6.9, 2.4$ Hz, 6H, CH_3), 3.03 (hept, $J=6.9$ Hz, 1H, CH), 7.07 (s,

1H, ArH), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.56 (s, 1H, ArH), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.81 (m, 2H, ArH);

[0316] IR 1790.6 (-C=O str), 1735 (-C=O str);

[0317] GC/MS 373.9.

[0318] 실시예 19-2:

[0319] Yield: 10 mg (8%);

[0320] mp: 187-189 °C;

[0321] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (dd, $J=6.9, 2.4$ Hz, 6H, CH_3), 3.04 (hept, $J=6.9$ Hz, 1H, CH), 7.07 (s, 1H, ArH), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, $J=9.3$ Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.82 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 8.11 (s, 1H, ArH);

[0322] GC/MS 372.0.

[0323] <실시예 20> 7'-아미노-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(7'-amino-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0324] 6-이소프로필-7'-니트로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-isopropyl-7'-nitro-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione) (100 mg, 0.280 mmol)을 에탄올 (2.0 mL)와 물 (0.1 mL)에 녹인 후 촉매량의 conc. HCl을 넣어준 후, 반응물을 80 °C로 가열하면서 철 분말 (46 mg, 0.840 mmol)을 조금 씩 첨가하며, 반응을 2시간 동안 100 °C에서 가열 환류하였다. 다음으로, 실온으로 반응을 식힌 후 셀라이트(Celite)를 사용하여 여과하고 감압 농축하였다. 마지막으로, 반응생성물을 EtOAc에 녹인 후 물과 염수로 닦아 주고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0325] Yield: 10 mg (11%);

[0326] mp: 150-153 °C;

[0327] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (dd, $J=6.9, 2.4$ Hz, 6H, CH_3), 3.04 (hept, $J=6.9$ Hz, 1H, CH), 3.63 (Br, 2H, NH_2), 6.92 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.36-7.47 (m, 2H, ArH), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH);

[0328] LC/MS 310.14.

[0329] <실시예 21> 6-이소프로필-7'-니트로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-isopropyl-7'-nitro-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0330] 4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-1-니트로-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-1-nitro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (1.0 g, 3.18 mmol)을 MeCN (10 mL) 및 물 (10 mL) 혼합용매에 용해시키고 NaIO_4 (1.36 g, 3.18 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 상기 반응용액을 교반한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 다음으로, 유기층의 물을 무수의 Na_2SO_4 를 사용하여 제거하고 감압 농축하였다. 농축된 유기물을 에탄올 (2 mL)에 녹인 후 촉매량의 conc. HCl을 첨가하고 가열 환류하였다. 반응을 TLC로 확인한 후 반응이 완료되면 감압농축한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 마지막으로, 무수의 Na_2SO_4 를 사용하여 물을 제거하고 감압농축한 후 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0331] Yield: 100 mg (10%);

[0332] mp: 146-148 °C;

- [0333] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (dd, $J=6.9, 2.4$ Hz, 6H, CH_3), 3.04 (hept, $J=6.9$ Hz, 1H, CH), 7.00 (s, 1H, ArH), 7.16 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.95-8.00 (m, 1H, ArH), 8.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 8.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, ArH);
- [0334] LC/MS 339.93.
- [0335] <실시예 22> 7-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(7-methyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0336] 메틸 4b,9b-디하이드록시-6-메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(methyl 4b,9b-dihydroxy-6-methyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.19 mmole)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (95 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0337] Yield: 35 mg (70%);
- [0338] mp: 155-157 °C;
- [0339] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.35 (s, 3H, CH_3), 7.15 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.39-7.41 (m, 1H, ArH), 7.59-7.62 (m, 2H, ArH), 7.68-7.76 (m, 2H, ArH), 7.98-8.01 (m, 1H, ArH),;
- [0340] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 104.4, 118.3, 122.7, 123.1, 123.8, 124.0, 126.2, 127.3, 132.0, 135.2, 140.6, 142.7, 167.1, 170.1, 193.1(C=O);
- [0341] LCMS: 267.14(M+H) $^+$ 532.97(2M+H) $^+$.
- [0342] <실시예 23> 6-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-methyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0343] 4b,9b-디하이드록시-7-메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7-methyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.19 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (95 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 4시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0344] Yield: 36 mg (72%);
- [0345] mp: 185-187 °C;
- [0346] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (s, 3H, CH_3), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.37-7.39 (m, 1H, ArH), 7.56-7.59 (m, 2H, ArH), 7.66-7.74 (m, 2H, ArH), 7.97-7.99 (m, 1H, ArH);
- [0347] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 23.0, 104.8, 113.9, 116.4, 122.7, 125.4, 125.5, 126.2, 127.2, 132.0, 135.2, 142.7, 152.6, 167.1, 171.8, 191.8(C=O);
- [0348] LCMS: 267.14 (M+H) $^+$.
- [0349] <실시예 24> 5-메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(5-methyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0350] 4b,9b-디하이드록시-8-메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-8-methyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.19 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (95 mg, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 4시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0351] Yield: 40 mg (80%);

[0352] mp: 166-168 °C;

[0353] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.41 (s, 3H, CH₃), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 1H, ArH), 7.37-7.39 (m, 1H, ArH), 7.56-7.59 (m, 2H, ArH), 7.66-7.74 (m, 2H, ArH), 7.97-7.99 (m, 1H, ArH);

[0354] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 20.8, 104.7, 113.4, 118.7, 122.7, 125.3, 126.2, 127.2, 132.0, 133.9, 135.2, 141.0, 142.6, 167.1, 169.8, 192.7(C=O);

[0355] LCMS: 267.14(M+H)⁺ 532.97(2M+H)⁺.

[0356] <실시예 25> 7-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(7-phenyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0357] 4b,9b-디하이드록시-6-페닐-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-6-phenyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.15 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (154 mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 4시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0358] Yield: 45 mg (90%);

[0359] mp: 199-201 °C;

[0360] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.46 (m, 5H, ArH), 7.66-7.77 (m, 5H, ArH), 7.87-7.89 (m, 1H, ArH), 7.96-7.99 (m, 1H, ArH);

[0361] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 104.3, 119.4, 122.8, 124.4, 124.7, 126.3, 127.3, 127.7, 128.61, 128.63, 128.9, 132.0, 134.1, 135.3, 139.2, 142.5, 167.0, 168.4, 193.0 (C=O);

[0362] LCMS: 329.12(M+H)⁺.

[0363] <실시예 26> 5-페닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(5-phenyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0364] 4b,9b-디하이드록시-8-페닐-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-8-phenyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.15 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (154 mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 4시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0365] Yield: 35 mg (70%);

[0366] mp: 202-204 °C;

- [0367] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.38-7.51 (m, 4H, ArH), 7.58 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.69-7.76 (m, 2H, ArH), 7.97-8.02 (m, 1H, ArH);
- [0368] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 104.9, 114.0, 119.2, 122.7, 123.8, 126.3, 127.1, 127.2, 128.1, 129.3, 132.1, 135.3, 137.8, 139.0, 142.5, 167.0, 170.7, 192.7 (C=O);
- [0369] LCMS: 329.12 (M+H) $^+$.
- [0370] <실시예 27> 7-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(7-chloro-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0371] 6-클로로-4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(6-chloro-4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.17 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (264 mg, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 4시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0372] Yield: 36 mg (72%);
- [0373] mp: 200-202 °C;
- [0374] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.25 (m, 1H, ArH), 7.41-7.44 (m, 1H, ArH), 7.69-7.79 (m, 4H, ArH), 7.99-8.02 (m, 1H, ArH);
- [0375] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 104.7, 119.4, 120.5, 122.9, 124.1, 124.7, 126.4, 127.2, 132.4, 135.4, 139.5, 141.9, 166.6, 166.8, 191.9 (C=O);
- [0376] LCMS: 287.08 (M+H) $^+$.
- [0377] <실시예 28> 5-클로로-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(5-chloro-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0378] 8-클로로-4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(8-chloro-4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.17 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (264 mg, 1.04 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 4시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0379] Yield: 38 mg (76%);
- [0380] mp: 162-165 °C;
- [0381] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.37-7.39 (m, 1H, ArH), 7.71-7.74 (m, 1H, ArH), 7.98-8.00 (m, 1H, ArH);
- [0382] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 104.9, 115.2, 119.9, 122.7, 125.2, 126.4, 127.1, 129.6, 132.3, 135.4, 139.7, 142.0, 166.7, 169.6, 191.6 (C=O);
- [0383] LCMS: 287.08 (M+H) $^+$.

- [0384] <실시예 29> 7-메톡시-3H,3'H-스피로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(7-methoxy-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0385] 4b,9b-디하이드록시-6-메톡시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-6-methoxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.18 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (180 mg, 0.71 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0386] Yield: 25 mg (50%);
- [0387] mp: 173-175 °C;
- [0388] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.98 (m, 3H, CH₃), 7.17-7.43 (m, 4H, ArH), 7.66-7.74 (m, 2H, ArH), 7.97-8.00 (m, 1H, ArH);
- [0389] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 55.6, 104.5, 116.8, 119.9, 121.0, 122.9, 124.5, 126.3, 127.2, 132.1, 135.3, 142.3, 146.5, 161.1, 167.0, 192.7 (C=O);
- [0390] LCMS: 283.17 (M+H)⁺.
- [0391] <실시예 30> 4,5,6-트리메틸-3H,3'H-스피로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(4,5,6-trimethyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0392] 4b,9b-디하이드록시-7,8,9-트리메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7,8,9-trimethyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.17 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (172 mg, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0393] Yield: 84 mg (50%);
- [0394] mp: 164-166 °C;
- [0395] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.57 (s, 3H, CH₃), 6.86 (s, 1H, ArH), 7.35-7.38 (m, 1H, ArH), 7.64-7.72 (m, 2H, ArH), 7.95-8.00 (m, 1H, ArH);
- [0396] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.2, 14.6, 22.6, 104.6, 111.6, 115.0, 122.6, 126.1, 127.4, 131.6, 131.8, 135.1, 139.0, 143.1, 150.5, 167.3, 169.8, 192.7 (C=O);
- [0397] LCMS: 295.16 (M+H)⁺.
- [0398] <실시예 31> 4,6,7-트리메틸-3H,3'H-스피로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(4,6,7-trimethyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0399] 4b,9b-디하이드록시-6,7,9-트리메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-6,7,9-trimethyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.17 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (172 mg, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

- [0400] Yield: 36 mg (72%);
- [0401] mp: 171-173 °C;
- [0402] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.18 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.53 (s, 3H, CH_3), 6.81 (s, 1H, ArH), 7.38-7.40 (m, 1H, ArH), 7.65-7.73 (m, 2H, ArH), 7.97-8.00 (m, 1H, ArH);
- [0403] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10.5, 17.6, 20.6, 104.7, 114.6, 119.0, 122.8, 126.1, 127.0, 127.4, 131.8, 135.1, 137.7, 143.1, 150.0, 167.4, 170.1, 192.9 (C=O);
- [0404] LCMS: 295.16 (M+H)⁺.
- [0405] <실시예 32> 4,6-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(4,6-dimethyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0406] 4b,9b-디하이드록시-7,9-디메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-7,9-dimethyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.18 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (180 mg, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0407] Yield: 35 mg (70%);
- [0408] mp: 196-198 °C;
- [0409] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 6.82 (s, 2H, ArH), 7.38-7.40 (m, 1H, ArH), 7.65-7.73 (m, 2H, ArH), 7.96-8.00 (m, 1H, ArH);
- [0410] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 17.9, 22.8, 104.6, 111.0, 114.8, 122.7, 126.1, 126.6, 127.3, 131.9, 135.1, 141.1, 142.9, 151.8, 167.2, 172.0, 192.1 (C=O);
- [0411] LCMS: 281.15 (M+H)⁺.
- [0412] <실시예 33> 4,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(4,7-dimethyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0413] 4b,9b-디하이드록시-6,9-디메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-6,9-dimethyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.18 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (180 mg, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0414] Yield: 34 mg (68%);
- [0415] mp: 136-138 °C;
- [0416] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.57 (s, 3H, CH_3), 6.90 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.40-7.42 (m, 2H, ArH), 7.67-7.75 (m, 2H, ArH), 7.98-8.00 (m, 1H, ArH);
- [0417] ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 17.6, 104.2, 116.5, 120.6, 122.8, 125.0, 126.2, 127.4, 131.9, 135.1, 138.5, 140.1, 142.9, 167.3, 170.1, 193.5 (C=O);

- [0418] LCMS: 281.15 (M+H)⁺.
- [0419] <실시예 34> 6,7-디하이드로-3'H-스파이로[인덴노[5,6-b]퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'(5H)-디온(6,7-dihydro-3'H-spiro[indeno[5,6-b]furan-2,1'-isobenzofuran]-3,3'(5H)-dione)의 제조
- [0420] 5a,10a-디하이드록시-2,3,5a,10a-테트라하이드로디인덴노[1,2-b:5',6'-d]퓨란-10(1H)-온(5a,10a-dihydroxy-2,3,5a,10a-tetrahydrodiindeno[1,2-b:5',6'-d]furan-10(1H)-one) (50 mg, 0.17 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (173 mg, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0421] Yield: 35 mg (70%);
- [0422] mp: 202-205 °C;
- [0423] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.13-2.26 (m, 2H, CH₂), 2.94 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH₂), 3.02 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH₂), 7.06 (s, 1H, ArH), 7.36-7.39 (m, 1H, ArH), 7.57 (s, 1H, ArH), 7.68-7.73 (m, 2H, ArH), 7.96-7.99 (m, 1H, ArH);
- [0424] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 26.0, 31.7, 34.2, 105.2, 109.5, 117.3, 120.4, 122.6, 126.2, 127.2, 131.9, 135.25, 140.7, 142.9, 159.6, 167.2, 171.4, 192.0 (C=O);
- [0425] LCMS: 293.14 (M+H)⁺.
- [0426] <실시예 35> 5-프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(5-propyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0427] 4b,9b-디하이드록시-8-프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-8-propyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.17 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (173 mg, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.
- [0428] Yield: 40 mg (80%);
- [0429] mp: 156-160 °C;
- [0430] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.61-1.74 (m, 2H, CH₂), 2.64 (q, J=7.5 Hz, 2H, CH₂), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H, ArH), 7.38-7.40 (m, 1H, ArH), 7.53-7.60 (m, 2H, ArH), 7.66-7.74 (m, 2H, ArH), 7.97-8.00 (m, 1H, ArH);
- [0431] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.7, 24.6, 37.2, 104.7, 113.4, 118.7, 122.7, 124.8, 126.3, 127.3, 132.0, 135.2, 138.8, 140.6, 142.6, 167.1, 170.0, 192.8 (C=O);
- [0432] LCMS: 295.16 (M+H)⁺.
- [0433] <실시예 36> 5-노닐-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(5-nonyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조
- [0434] 4b,9b-디하이드록시-8-노닐-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-8-nonyl-4bH-indeno[1,2-

b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.13 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (134 mg, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0435] Yield: 32mg (64%);

[0436] mp: 158-162 °C;

[0437] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.62-0.94 (m, 9H, CH₂ and CH₃), 1.21-1.52 (m, 6H, CH₂), 1.54-1.75 (m, 4H, CH₂), 7.17 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, ArH), 7.40-7.43 (m, 1H, ArH), 7.64-7.82 (m, 4H, ArH), 7.98-8.01 (m, 1H, ArH);

[0438] LCMS: 379.40 (M+H)⁺.

[0439] <실시예 37> 6,7-디메틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6,7-dimethyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0440] 4b,9b-디하이드록시-6,7-디메틸-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4b,9b-dihydroxy-6,7-dimethyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.18 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (180 mg, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0441] Yield: 41 mg (82%);

[0442] mp: 178-180 °C;

[0443] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃), 7.06 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.37-7.40 (m, 1H, ArH), 7.51 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.67-7.74 (m, 2H, ArH), 7.96-8.00 (m, 1H, ArH);

[0444] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 10.9, 20.7, 104.9, 116.2, 122.2, 122.5, 122.7, 125.9, 126.2, 127.3, 131.9, 135.2, 142.9, 150.7, 167.2, 170.2, 192.6 (C=O);

[0445] LCMS: 281.15 (M+H)⁺.

[0446] <실시예 38> 6-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-ethyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0447] 7-에틸-4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(7-ethyl-4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.18 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (180 mg, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0448] Yield: 36 mg (72%);

[0449] mp: 173-175 °C;

[0450] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (t, *J*=7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.79 (q, *J*=7.5 Hz, 2H, CH₂), 7.05 (s, 1H, ArH), 7.09 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.38-7.41 (m, 1H, ArH), 7.63-7.74 (m, 3H, ArH), 7.97-8.00 (m, 1H, ArH);

[0451] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 15.0, 30.1, 104.8, 112.7, 116.6, 122.7, 124.4, 125.7, 126.2, 127.3, 132.0,

135.2, 142.7, 158.8, 167.1, 172.0, 191.9 (C=O);

[0452] LCMS: 281.15 (M+H)⁺.

[0453] <실시예 39> 5-에틸-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(5-ethyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0454] 8-에틸-4b,9b-디하이드록시-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(8-ethyl-4b,9b-dihydroxy-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (50 mg, 0.18 mmol)을 에탄올 (1 mL) 용해시킨 후, 아이오딘 (180 mg, 0.72 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합용액을 150 °C의 마이크로웨이브에서 2시간 동안 반응시킨 후 실온에서 반응용액을 감압농축한 후 EtOAc에 용해시켰다. 다음으로, 20% Na₂S₂O₃ 수용액과 물 그리고 염수로 세척한 후, Na₂SO₄로 물을 제거한 후 다시 감압농축하고 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0455] Yield: 33 mg (66%);

[0456] mp: 158-162 °C;

[0457] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, J=7.5 Hz, 3H, CH₃), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2H, CH₂), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1H, ArH), 7.37-7.40 (m, 1H, ArH), 7.56-7.74 (m, 4H, ArH), 7.98-8.00 (m, 1H, ArH);

[0458] ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 15.6, 28.2, 104.7, 113.5, 118.7, 122.7, 124.2, 126.3, 127.3, 132.0, 135.2, 140.2, 140.3, 142.7, 167.1, 170.0, 192.8 (C=O);

[0459] LCMS: 281.15 (M+H)⁺.

[0460] <실시예 40> 7'-하이드록시-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(7'-hydroxy-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0461] 1,4b,9b-트리하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(1,4b,9b-trihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (115 mg, 0.368 mmol)을 MeCN (3 mL) 및 물 (3 mL) 혼합용매에 용해시키고 NaIO₄ (100 mg, 0.468 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 상기 반응용액을 교반한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 다음으로, 유기층의 물을 무수의 Na₂SO₄를 사용하여 제거하고 감압농축하였다. 농축된 유기물을 에탄올 (2 mL)에 녹인 후 촉매량의 conc. HCl을 첨가하고 가열 환류하였다. 반응을 TLC로 확인한 후 반응이 완료되면 감압농축한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 마지막으로, 무수의 Na₂SO₄를 사용하여 물을 제거하고 감압농축한 후 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0462] Yield: 20 mg (18%);

[0463] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.9 Hz, 3H), 2.99 (heptet, J=6.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J=0.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.68 (s, br, 1H);

[0464] Mass(LCMS) 499.0(M+H)⁺.

[0465] <실시예 41> 4'-아미노-6-이소프로필-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(4'-amino-6-isopropyl-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0466] N-(4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-10-옥소-9b,10-디하이드로-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-1-일)아세트아미드(N-(4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-10-oxo-9b,10-dihydro-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-1-yl)acetamide) (100 mg, 0.283 mmol)을 THF (3 mL) 및 물 (3 mL) 혼합용매에 용해시키고 NaIO₄ (121 mg, 0.566 mmol)을 첨가

하였다. 실온에서 상기 반응용액을 교반한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 다음으로, 유기층의 물을 무수의 Na₂SO₄를 사용하여 제거하고 감압농축하였다. 농축된 유기물을 에탄올 (2 mL)에 녹인 후 촉매량의 conc. HCl을 첨가하고 가열 환류하였다. 반응을 TLC로 확인한 후 반응이 완료되면 감압농축한 후 EtOAc로 추출하고 물과 염수로 세척하였다. 마지막으로, 무수의 Na₂SO₄를 사용하여 물을 제거하고 감압농축한 후 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0467] Yield: 30 mg (34%);

[0468] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d, J=6.9 Hz, 6H), 3.04 (heptet, J=6.9 Hz, 1H), 5.29 (s, br, 2H), 6.59 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 1H);

[0469] Mass(LCMS) 310.1(M+H)⁺.

[0470] <실시예 42> 6-이소프로필-7'-몰폴리노-3H,3'H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-이소벤조퓨란]-3,3'-디온(6-isopropyl-7'-morpholino-3H,3'H-spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione)의 제조

[0471] 4-브로모-4b,9b-디하이드록시-7-이소프로필-4bH-인덴노[1,2-b]벤조퓨란-10(9bH)-온(4-bromo-4b,9b-dihydroxy-7-isopropyl-4bH-indeno[1,2-b]benzofuran-10(9bH)-one) (375 mg, 1.00 mmol), 2'-(디사이클로헥실포스피노)-N,N-디메틸-[1,1'-바이페닐]-2-아민(2'-(dicyclohexylphosphino)-N,N-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-2-amine) (24 mg, 0.061 mmol), 몰폴린 (105 mg, 1.21 mmol), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0.050 mmol)을 THF (1 mL)에 푼 후, 1.0 M LiHMDS THF 용액(4.4 mL, 4.4 mmol)을 상온에서 적가하여 진한갈색 용액을 얻는다. 반응혼합물을 상온에서 5분 동안 교반하고, 45 °C에서 12시간 동안 교반하였다. TLCMS 확인시 새로운 스팟이 출발물질 보다 위에 생성되었다. 반응혼합물에 물을 가한 후 EtOAc를 이용하여 두 번 추출하고, 추출한 유기용액은 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거한 후 농축하였다. 반응혼합물은 실리카겔 칼럼 하에서 EtOAc/Hx(1/1)을 이용하여 정제하여 목적물을 수득하였다.

[0472] Yield: 44 mg (124%);

[0473] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (d, J=6.9 Hz, 6H), 2.62-2.69 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 5H), 3.21-3.27 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65-7.77 (m, 3H);

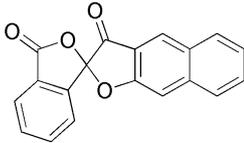
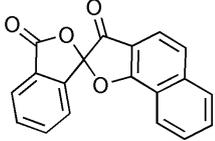
[0474] Mass(LCMS) 379.4(M+H)⁺.

[0475] 상기 실시예 1-42 화합물의 화학구조식을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

실시예	X	Y
1	H	6-CH(CH ₃) ₂
2	H	H
3	H	5,6-(CH ₃) ₂
4	H	6-NH ₂
5	H	6-OCH ₃
6	H	6-Cl

[0476]

7	H	6-C ₆ H ₅
8		
9	H	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃
10	5',6'-(CH ₃) ₂	6-CH(CH ₃) ₂
11	H	6-F
12	5',6'-(OCH ₃) ₂	6-CH(CH ₃) ₂
13	H	6-C(CH ₃) ₃
14	H	4,7-Cl ₂
15		
16-1	7'-Br	6-CH(CH ₃) ₂
16-2	4'-Br	6-CH(CH ₃) ₂
17-1	7'-F	6-CH(CH ₃) ₂
17-2	4'-F	6-CH(CH ₃) ₂
18	7'-N(CH ₃) ₂	6-CH(CH ₃) ₂
19-1	6'-Br	6-CH(CH ₃) ₂
19-2	5'-Br	6-CH(CH ₃) ₂
20	7'-NH ₂	6-CH(CH ₃) ₂
21	7'-NO ₂	6-CH(CH ₃) ₂
22	H	7-CH ₃
23	H	6-CH ₃
24	H	5-CH ₃
25	H	7-C ₆ H ₅
26	H	5-C ₆ H ₅
27	H	7-Cl
28	H	5-Cl
29	H	7-OCH ₃
30	H	4,5,6-(CH ₃) ₃
31	H	4,6,7-(CH ₃) ₃
32	H	4,6-(CH ₃) ₂
33	H	4,7-(CH ₃) ₂
34	H	5,6-(CH ₂) ₃
35	H	5-(CH ₂) ₂ CH ₃
36	H	6-(CH ₂) ₈ CH ₃
37	H	6,7-(CH ₃) ₂
38	H	6-CH ₂ CH ₃
39	H	5-CH ₂ CH ₃

40	7'-OH	6-CH(CH ₃) ₂
41	4'-NH ₂	6-CH(CH ₃) ₂
42	7'-N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	6-CH(CH ₃) ₂

[0477] <실험예 1> 항 인플루엔자 바이러스 평가

[0478] 실시예의 화합물들이 다양한 인플루엔자 바이러스에 활성을 나타내는지 알아보기 위하여 다음과 같이 실험하였다.

[0479] 인플루엔자 바이러스에 감염된 세포의 준비

[0480] MDCK(Madin-Darby canine kidney) 세포는 미국 ATCC에서 구입하였으며, 10% 소혈청(fetal bovine serum, FBS)이 포함된 MEM(minimal essential medium)에서 배양하였으며, 배양기의 온도는 37℃, 이산화탄소 농도는 5%로 유지하였다.

[0481] 인플루엔자 바이러스 A/Hong Kong/8/68 (H3N2) (이하, "HK"이라 함)는 ATCC에서 구입하였으며, 10일된 계란에 접종하여 37℃에서 증식시켰다. 인플루엔자 바이러스B/Brisbane/60/2008 (이하, "BB"이라 함)는 미국 질병관리본부[the Center for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA]에서 분양한 것이며, 한국 질병관리본부를 통해 입수하였다. 인플루엔자 바이러스 A/Taiwan/1/86 (H1N1) (이하, "TWA"이라 함)와 B/Panama/45/90 (이하, "PNM"이라 함)는 한국 질병관리본부로부터 분양을 받은 것이다. 그 외의 타입B 인플루엔자 바이러스인 B/Taiwan/2/62 (이하, "TWB"이라 함)와 B/Lee/40 (이하, "LE"이라 함)는 미국 ATCC에서 구입하였다.

[0482] HK 바이러스를 제외한 모든 바이러스는 MDCK 세포에 감염시켜 증식시켰으며, 이때 배양액에는 혈청이 없는 상태이며, 2 µg/ml의 TPCK-trypsin(Sigma, (St. Louis, MO)이 첨가되었다. 배양 온도는 LE와 BB는 35℃, TWA, PNM 그리고 TWB는 33℃를 유지하였다. 감염 3일 후에, 계란의 요막 액(allantoic fluids) 또는 세포 배양액을 1,000 rpm에서 5 분간 원심분리하여 불순물을 정제함으로써 증식된 바이러스를 획득하였다. 바이러스 역가는 닭 적혈구에 포함된 혈구응집소(hemagglutinin, HA)를 이용하거나, MDCK 세포에 바이러스를 감염시켜 바이러스 플라크(plaque) 수를 측정하였다. 각 바이러스를 분주하여 70℃에서 보관하였다.

[0483] (1) 세포병변효과(cytopathic effect)의 감소 측정

[0484] 96-웰 플레이트에 충분히 자란 MDCK 세포를 인산완충식염수(phosphate-buffered saline, PBS)로 세척을 한 뒤, 50-100 플라크 형성 단위 (plaque forming units, PFU)의 인플루엔자 바이러스를 웰 마다 접종하였다. 1 시간 가량 바이러스가 세포에 감염이 되도록 방치하는데, 이때 TWA, PNM 그리고 TWB 바이러스는 33℃에서, HK, LE 그리고 BB 바이러스는 33℃에서 감염이 되도록 하였다. 바이러스가 포함된 배양액을 제거하고 인산완충식염수로 세척을 한 후, 각 실시예 화합물이 다양한 농도로 희석된 2 µg/ml TPCK-trypsin 포함 MEM 배양액을 웰 마다 첨가하였다. 감염 후 3일째 되는 날, FDA(fluorescein diacetate)를 이용하여 세포 생존도(cell viability)를 측정하였다[Kim M, Yim JH, Kim SY, Kim HS, Lee WG, Kim SJ, Kang PS, Lee CK. 2012. In vitro inhibition of influenza A virus infection by marine microalga-derived sulfated polysaccharide p-KG03. Antiviral Res 93:253-259.; Schols D, Pauwels R, Vanlangendonck F, Balzarini J, De Clercq E. 1988. A highly reliable, sensitive, flow cytometric/fluorometric assay for the evaluation of the anti-HIV activity of antiviral compounds in MT-4 cells. J Immunol Methods 114:27-32.].

[0485] 방법을 간단히 정리하면, 세포 배양액을 제거하고 웰 마다 100 µl의 FDA 용액(300 µg/ml)을 첨가하고 35℃에서 20 분간 방치하고, 485 nm에서 흡광, 538 nm에서 발광이 일어나도록 설정하여, 형광측정기(모델명: SpectraMax M3 plate reader, 제조사: Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 이용하여 형광의 세기를 측정하였다. 50% 세포 독성 농도(CC₅₀, 정상 세포의 50%의 손상을 가하는 화합물의 농도)와 50% 유효 농도(EC₅₀, 바이러스 감염으로 인한 세포 독성을 50% 정상화시키는 농도)를 계산하였다. 비교군으로는, 종래의 표준 항바이러스제인 아만타딘(AMT; 제조사: Sigma) 및 리바비린(RBV; 제조사: Sigma)이 사용되었다.

[0486] (2) 플라크 감소 효능 측정

[0487] MEM 배양액에 희석된 인플루엔자 바이러스는 MDCK 세포에 감염시켰으며, 이때 48-웰 플레이트의 웰 마다 10-90 PFU의 바이러스를 처리하였다. 효율적인 바이러스 감염을 위해 위에서 언급한 다양한 바이러스에 대한 33℃ 또는 35℃에서 1시간 방치하였다. 다음으로, 인산완충식염수로 세척 후, 다양한 농도의 실시예 화합물이 첨가된 중층배지를 처리하였다. 이때, 중층배지의 조성은 0.5% 카르복실메틸셀룰로오즈(CMC; 제조사: Sigma)와 2 µg/ml TPCk-trypsin(제조사: Sigma)이 첨가된 MEM(minimal essential medium)이다. 바이러스의 성장 속도에 따라 감염 후 2 또는 3일째에 크리스털바이올렛을 첨가하여 바이러스 플라크 수를 측정하였다[Kim M, Yim JH, Kim SY, Kim HS, Lee WG, Kim SJ, Kang PS, Lee CK. 2012. In vitro inhibition of influenza A virus infection by marine microalga-derived sulfated polysaccharide p-KG03. Antiviral Res 93:253-259.].

[0488] 상기 세포병변효과(cytopathic effect)의 감소 측정의 결과와 플라크 감소 효능 측정의 결과를 평균하여 하기 표 2에 각 실시예 화합물의 CC₅₀ 및 EC₅₀ 농도를 나타내었다.

표 2

[0489]

실시예	CC ₅₀ (µM)	EC ₅₀ (µM)					
		TWA(A형)	HK(A형)	PNM(B형)	TWB(B형)	LE(B형)	BB(B형)
1	314.4±29.7	147.9±20.7	129.3±26.7	44.9±3.7	-	-	-
2	314.4±29.7	147.9±20.7	129.3±26.7	44.9±3.7	-	-	-
3	>500	23.4±0.6	19.1±0.9	3.0±0.1	3.6±0.3	16.1±0.2	4.8±0.0
4	305.3±7.0	49.0±36.0	30.0±10.9	27.4±0.8	-	-	-
8	>500	205.6±15.0	185.7±11.7	96.1±57.2	39.4±5.1	159.3±0.3	132.1±4.6
10	>500	321.4±46.2	110.0±4.5	>500	-	-	-
11	>500	100.1±0.5	63.8±23.9	8.2±2.0	-	-	-
14	86.0±3.7	25.5±19.2	17.3±15.7	18.4±4.0	-	-	-
15	40.4±4.2	<6.2	8.9±0.6	<6.2	-	-	-
22	>500	83.2±1.8	335.3±151.6	24.7±2.9	53.0±0.0	198.7±27.4	103.9±1.8
23	376.1±41.7	27.8±151.6	100.1±19.6	25.7±1.2	31.2±5.1	59.9±28.6	46.9±7.3
24	292.9±81.9	32.9±2.4	125.3±6.0	7.6±0.4	24.8±0.1	32.8±0.9	28.0±0.0
25	29.2±0.3	12.9±0.6	>29.2	4.3±2.1	8.3±1.1	12.2±2.9	11.2±3.3
27	>500	173.8±3.5	92.3±0.0	21.7±2.3	61.4±4.4	226.6±2.9	96.3±6.4
28	152.6±14.3	25.2±0.0	36.4±7.1	7.8±0.1	21.7±0.2	38.8±3.5	28.6±1.9
29	253.2±1.6	126.4±17.6	40.4±1.0	23.6±4.9	42.3±2.0	58.2±9.9	81.1±10.0

30	>500	>500	296.5±3.6	11.0±1.0	23.2±4.1	254.5±48.4	103.2±27.8
33	186.7±24.8	>186.7	>186.7	>186.7	66.6±9.2	>186.7	42.7±4.2
34	80.4±2.7	9.8±0.3	>80.4	2.1±0.0	5.7±9.2	10.6±0.1	4.8±0.1
35	100.3±0.9	30.8±0.5	>100.3	9.8±1.3	25.0±1.5	33.7±2.2	27.6±0.9
37	370.2±183.6	7.1±0.3	16.3±3.2	9.9±0.9	28.9±0.5	32.0±3.8	23.5±3.7
38	103.3±12.6	34.6±7.7	>103.3	11.2±1.7	12.1±0.3	34.4±2.5	32.2±3.7
39	111.6±2.8	28.1±4.7	41.6±9.8	7.5±0.2	9.3±0.4	31.2±2.4	25.4±2.4
a	>100	0.6±	1.9±0.4	>100	>100	>100	>100
b	>100	17.0±0.1	58.6±3.3	67.3±3.5	26.5±9.7	29.7±1.1	39.0±6.9

[0490] 상기 표 2에서,

[0491] a는 아만타딘(AMT; 제조사: Sigma)이고,

[0492] b는 리바비린(RBV; 제조사: Sigma)이다.

[0493] 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 정상세포에 대한 독성은 낮게 나타나는 반면에 (CC₅₀), 인플루엔자 바이러스 A형 및 B형에 대해서는 낮은 화합물 농도에서 인플루엔자 바이러스 활성을 억제 하는 것으로 나타났다. 특히, 실시예 3, 25 및 34의 화합물은 다양한 인플루엔자 바이러스에 대해서 약 10 μ M의 낮은 농도에서 인플루엔자 바이러스 억제 활성이 우수한 것으로 나타났다.

[0494] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 정상세포에 대한 독성은 낮으면서 인플루엔자 바이러스에 대한 활성이 우수 하므로, 인플루엔자 바이러스 관련 질환의 치료를 위한 유효성분으로 유용할 수 있다.

[0495] <제제예 1> 약학적 제제의 제조

[0496] <1-1> 산제의 제조

[0497] 화학식 1의 화합물 2 g

[0498] 유당 1 g

[0499] 상기의 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0500] <1-2> 정제의 제조

[0501] 화학식 1의 화합물 100 mg

[0502] 옥수수전분 100 mg

[0503] 유 당 100 mg

[0504] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0505] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0506] <1-3> 캡슐제의 제조

[0507]	화학식 1의 화합물	100 mg
[0508]	옥수수전분	100 mg
[0509]	유 당	100 mg
[0510]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0511]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	

[0512] <1-4> 주사액제의 제조

[0513]	화학식 1의 화합물	10 $\mu\text{g}/\text{ml}$
[0514]	묾은 염산 BP	pH 3.5로 될 때까지
[0515]	주사용 염화나트륨 BP	최대 1 ml
[0516]	적당한 용적의 주사용 염화나트륨 BP 중에 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물을 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묾은 염산 BP를 사용하여 pH 3.5로 조절하고, 주사용 염화나트륨 BP를 사용하여 용적을 조절하고 충분히 혼합하였다. 용액을 투명 유리로 된 5 ml 타입 I 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시키고, 120 °C에서 15 분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사액제를 제조하였다.	