



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월17일
 (11) 등록번호 10-1363472
 (24) 등록일자 2014년02월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 311/22 (2006.01) *C07D 413/06* (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-0114754
 (22) 출원일자 2011년11월04일
 심사청구일자 2011년11월04일
 (65) 공개번호 10-2012-0111886
 (43) 공개일자 2012년10월11일
 (30) 우선권주장
 1020110028945 2011년03월30일 대한민국(KR)
 (56) 선행기술조사문헌
 US20060040917 A1
 W02009003229 A1
 US20100137194 A1

(73) 특허권자
 한국화학연구원
 대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
 (72) 발명자
 이선경
 대전 유성구 가정로 43, 107동 1004호 (신성동, 삼성한올아파트)
 박철민
 대전광역시 유성구 어은로 57, 125동 402호 (어은동, 한빛아파트)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 이원희

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **신규한 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 PAR-1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 트롬빈 수용체 길항제인 신규한 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 PAR-1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 크로멘 유도체는 PAR-1 길항 효과를 우수하게 나타내므로, PAR-1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 길항제로써, 관상동맥 질환, 맥혈전증, 뇌혈관질환 또는 동맥경화, 혈관재협착, 혈액 응고, 고혈압, 부정맥, 협심증, 심부전 등을 포함하는 심혈관 질환을 포함하는 혈전 관련 질환, 염증 또는 암의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

(72) 발명자

송중환

충청북도 옥천군 옥천읍 성신로 74-1, 다-201 (삼우주택)

임동철

대전 유성구 엑스포로 501, 105동 505호 (전민동, 청구나래아파트)

조우영

대전광역시 서구 청사로 282, @3-601 (둔산동, 수정타운)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010K000734

부처명 교육과학기술부

연구사업명 21세기프론티어연구개발사업

연구과제명 혈관질환 치료 후보물질 도출을 위한 의약화학연구

기여율 1/2

주관기관 한국화학연구원

연구기간 2010.04.01 ~ 2011.03.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1103-D0

부처명 산업기술연구회

연구사업명 기관고유사업

연구과제명 염증질환 후보물질 개발 연구

기여율 1/2

주관기관 한국화학연구원

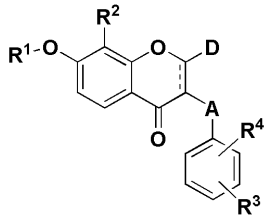
연구기간 2011.01.01 ~ 2011.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

--- 은 이중결합 또는 단일 결합이고;

A는 산소이고;

D는 수소 또는 메틸이고;

R¹은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 및 부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고;

R²는 수소 또는 -CH₂-L-이고, 여기에서, 상기 L은 ,

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고; 및

R³ 및 R⁴는 어느 하나가 수소이고, 다른 하나는 t-부틸이다).

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

- (1) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-메톡시-4H-크로멘-4-온;
- (2) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-이소프로폭시-4H-크로멘-4-온;
- (3) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-에톡시-4H-크로멘-4-온;
- (4) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- (5) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-프로폭시-4H-크로멘-4-온;
- (6) 7-부톡시-[4-(t-부틸)페녹시]-4H-크로멘-4-온;

- (7) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- (8) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[(6,7-다이메톡시-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- (9) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(피페리딘-1-일메틸)-4H-크로멘-4-온;
- (10) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(피롤리딘-1-일메틸)-4H-크로멘-4-온;
- (11) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[(다이에틸아미노)메틸]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- (12) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-4H-크로멘-4-온;
- (13) 8-[[벤질(메틸)아미노]메틸]-3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- (14) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[(다이이소프로필아미노)메틸]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- (15) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[(다이사이클로헥실아미노)메틸]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- (16) 8-[[알릴(사이클로헥실)아미노]메틸]-3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- (17) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-크로만-4-온;
- (18) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-크로만-4-온;
- (20) 3-(4-t-부틸페녹시)-7-하이드록시-2-메틸-4H-크로멘-4-온; 및
- (21) 3-(4-t-부틸페녹시)-7-하이드록시-2-메틸-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항의 크로멘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 관상동맥 질환, 맥혈전증, 뇌혈관질환 및 심혈관 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 혈전 관련 질환, 염증 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 PAR-1 활성화 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

심장혈관약제와 병용 투여되는, 제1항의 크로멘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 심혈관질환 치료 보조용 약학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 심장혈관약제는 아스피린, 클로피도그렐, 티클로피딘, 아브시심아브(abciximab), 티로피반 또는 에프티피바티드인 것을 특징으로 하는 심혈관질환 치료 보조용 약학적 조성물.

청구항 10

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 트롬빈 수용체 길항제인 신규한 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 PAR-1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 동맥 혈전증은 오늘날 선진국의 가장 큰 사망원인으로서 만성 동맥경화 혈관 환경에서 급성으로 발생하여 심근 경색과 뇌졸중을 일으키는 질환이다. 동맥 혈전증 등의 이유로 발생하는 심혈관 질환은 2004년 미국 사망자 240 만 명 중 36%의 사망원인으로 나타났다. 또한 미국 전체 인구의 3분의 1에 해당하는 7천9백만 명이 한 가지 혹은 여러 가지 형태의 심혈관 질환이 있는 것으로 추정되고 그 중 47% 정도에 해당하는 3천7백만 명은 65세 이상의 노인 환자인 것으로 추산되고 있다. 나이가 늘어남에 따른 심혈관 질환에 의한 사망 증가 추이를 확인할 수 있고, 60세 이상의 인구 70% 이상이 심혈관 질환을 보유함을 보이고 있어 인구가 노령화 되어감에 따라 심혈관 질환 관리의 중요성을 확인할 수 있다.

[0003] 혈소판이 이러한 동맥 혈전증과 심혈관 질환에 매우 중요하다는 것은 잘 알려져 있다. 따라서 혈소판이 다른 어떤 타입의 세포보다도 치료제 개발의 중요한 작용점이 되고 있다. 혈소판의 중요성 인지와 함께 항혈소판제 사용도 증가하는 추세를 보이고 있다. 항혈소판제 중 현재 가장 많이 사용되는 사노피-아벤티스사의 클로피도그렐 (Clopidogrel, Plavix)은 혈소판의 응집을 일으키는 여러 효능물질 중의 하나인 ADP의 수용체 P₂Y₁₂의 길항제이며, 블락버스터이지만 환자들 간에 반응성 차이가 크고, 효과 측면에서 개선이 요구된다.

[0004] 프로테아제-활성화 수용체-1(Protease-activated receptor-1, PAR-1)은 트롬빈에 의해 N-말단 아미노산 서열이 절단되고, 새로이 나타난 N-말단 아미노산 서열이 PAR-1 스스로와 결합하는 기작으로 활성화되는 수용체로서, 현재까지 알려진 같은 계열의 수용체는 PAR-2, PAR-3, PAR-4가 있다(Nature, 407:258-264, 2000). 그 중, PAR-1과 PAR-4가 사람 혈소판 상에 존재하고 PAR-1은 낮은 농도의 트롬빈에 의해서 활성화되고, PAR-4는 높은 농도의 트롬빈에 의해서 활성화되어 혈소판 응집에 관여한다. 특히, 트롬빈은 PAR-1을 통한 혈소판 응집, 혈관 수축 등의 세포 효과와, 혈장에 존재하는 피브리노겐을 피브린으로 활성화시켜 피브린의 중합체화 반응을 일으키는 체액 내의 효과(humoral effect)를 통해 혈액의 손실을 막는 생리학적 지혈작용에서 핵심역할을 담당하고 있다 (J. Thromb. Haemost. 3(8): 1800-14, 2005).

[0005] PAR-1 수용체는 특히 혈소판 표면 뿐만아니라 내피세포(O'Brien et al., J. Biol. Chem. 2000, 275: 13502-13509), 평활근 세포(Hamilton et al., Br. J. Pharmacol. 2000, 130: 181-188) 및 섬유모세포(Hung et al., J. Cell. Biol. 1992, 116(3): 827-832) 표면에 존재하며, 트롬빈에 의해 활성화되고 따라서 트롬빈 수용체라고도 불리운다.

[0006] PAR-1 수용체 길항제로 이러한 활성을 차단하면, 트롬빈-매개된 혈소판 응집을 방지할 수 있고(Ahn et al., Drug of the Future, 2001, 26: 1065- 1085), 이에, 상기 수용체들을 차단하면 혈전증(Derian et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 855-861), 만성 관상동맥증후군(Ossovskaya et al., Physiol. Rev., 2004, 84: 579-621), 재협착증(Maryanoff et al., Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents., 2003, 13-36), 경색 또는 재관류시 심근괴사를 줄일 수 있다(Steinberg et al., Mol. Pharmacol. 2005, 67: 2-11).

[0007] 또한, PAR-1이 TNF-알파에 의해 유도되는 IL-6의 발현을 억제함으로써, 항염증 효과가 있는 것으로 알려져 있다 (배종섭 외, KSBB journal, 2010, 25: 11-17). 나아가, PAR-1 길항제는 또한 만성 간질환 환자에서 있어서 섬유증 치료에 사용될 수 있고(Fiorucci et al., Hepatology, 2004, 39: 365-375). 세포증식 및 전이를 조절하여 항암제로 사용될 수 있다(Evan-Ram et al., Nat. Med., 1998, 909-914; Boire et al., Cell., 2005, 120: 303-313).

[0008] 한편, 직접적 트롬빈 저해제(Direct thrombin inhibitor)의 경우 출혈의 부작용이 많은 것으로 알려져 있고, PAR-1 길항제의 경우는 직접적 트롬빈 저해제와는 달리 체액내의 효과를 막지 않으므로 출혈 부작용이 적을 것으로 예상하고 있다(Mol. Pharmacol. 67:2-11, 2005). 이러한 계통의 약제로서 현재 머크사의 vorapaxar(SCH-530348; J. Med. Chem, 51: 3061-64, 2008, WO2005118576/ WO2003089428, WO1999026943)이 임상 3상 연구 중에 있고, 에이자이사의 아토파кса(atopaxar, E-5555; WO2006051648)가 임상 2상 연구 중에 있으나, 새로운 치료제 개발이 절실하게 요망되고 있는 실정이다.

[0009] 이에, 본 발명자들은 PAR-1의 길항제로서 유용한 화합물을 개발하고자 연구하던 중, 크로멘 유도체를 제조하였으며, 상기 화합물이 PAR-1의 길항제로서 우수한 활성을 나타내는 것을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0010] (특허문헌 0001) WO 2005118576
- (특허문헌 0002) WO 2003089428
- (특허문헌 0003) WO 1999026943
- (특허문헌 0004) WO 2006051648

비특허문헌

- [0011] (비특허문헌 0001) J. Thromb. Haemost. 3(8): 1800-14, 2005
- (비특허문헌 0002) O'Brien et al . , J. Biol. Chem. 2000, 275: 13502-13509
- (비특허문헌 0003) Hamilton et al., Br. J. Pharmacol. 2000, 130: 181-188
- (비특허문헌 0004) Hung et al., J. Cell. Biol. 1992, 116(3): 827-832
- (비특허문헌 0005) Ahn et al . , Drug of the Future, 2001, 26: 1065- 1085
- (비특허문헌 0006) Derian et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 855-861
- (비특허문헌 0007) Ossovskaya et al., Physiol. Rev., 2004, 84: 579-621
- (비특허문헌 0008) Maryanoff et al., Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents., 2003, 13-36
- (비특허문헌 0009) Steinberg et al., MoI. Pharmacol. 2005, 67: 2-11
- (비특허문헌 0010) 배종섭 외, KSBB journal, 2010, 25: 11-17
- (비특허문헌 0011) Fiorucci et al., Hepatology, 2004, 39: 365-375
- (비특허문헌 0012) Evan-Ram et al., Nat. Med., 1998, 909-914; Boire et al., Cell., 2005, 120: 303-313
- (비특허문헌 0013) Mol. Pharmacol. 67:2-11, 2005
- (비특허문헌 0014) J. Med. Chem, 51: 3061-64, 2008

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 제공하는 것이다.

[0013] 본 발명의 다른 목적은 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 유효성분으로 함유하는 PAR-1 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

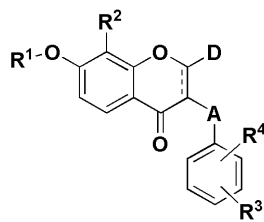
[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 심장혈관약제와 병용 투여되는, 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 유효성분으로 함유하는 심혈관질환 치료 보조용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 다른 목적은 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 유효성분으로 함유하는 PAR-1 길항제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이성질체를 제공한다:

[0017] [화학식 1]



[0018]

[0019] (상기 화학식 1에서 R¹ 내지 R⁴, A 및 D는 본 명세서 내에서 정의한 바와 같다).

[0020] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 유효성분으로 함유하는 PAR-1 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0021] 나아가, 본 발명은 심장혈관약제와 함께 병용되는 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 유효성분으로 함유하는 심혈관질환 치료 보조용 약학적 조성물을 제공한다.

[0022] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 유효성분으로 함유하는 PAR-1 길항제를 제공한다.

발명의 효과

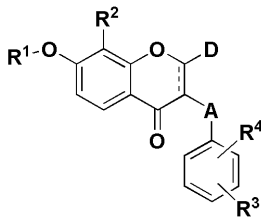
[0023] 본 발명의 크로멘 유도체는 PAR-1 길항 효과를 우수하게 나타내므로, PAR-1 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 길항제로써, 관상동맥 질환, 맥혈전증, 뇌혈관질환 또는 동맥경화, 혈관재협착, 혈액 응고, 고혈압, 부정맥, 협심증, 심부전 등을 포함하는 심혈관 질환을 포함하는 혈전 관련 질환, 염증 또는 암의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0025] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이성질체를 제공한다:

화학식 1



[0026]

[0027]

[0028]

[0029]

[0030]

[0031]

[0032]

[0033]

[0034]

[0035]

[0036]

[0037]

[0038]

[0039]

상기 화학식 1에서,

--- 은 이중결합 또는 단일 결합이고;

A는 $-(CH_2)_m-$ 또는 산소이고, 여기에서, m은 0 내지 2의 정수이고;

D는 수소 또는 C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R¹은 수소 또는 C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R²는 수소 또는 $-CH_2-L$ 이고, 여기에서, 상기 L은 비치환이거나; C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬로 치환된, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 5-6 원자의 헤테로시클로알킬; 1 이상의 C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬 또는 C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알콕시로 치환된, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 5-12 원자의 단일고리 또는 이중고리의 헤테로아릴; 또는 C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알켄알킬, C₅-C₆ 시클로알킬 및 C₅-C₆ 아릴 C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 아미노이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬, C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알콕시, C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬카보닐, C₁-C₄ 직쇄 또는 측쇄 알킬아미노 및 니트로로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이다.

바람직하게는, 상기 화학식 1에서,

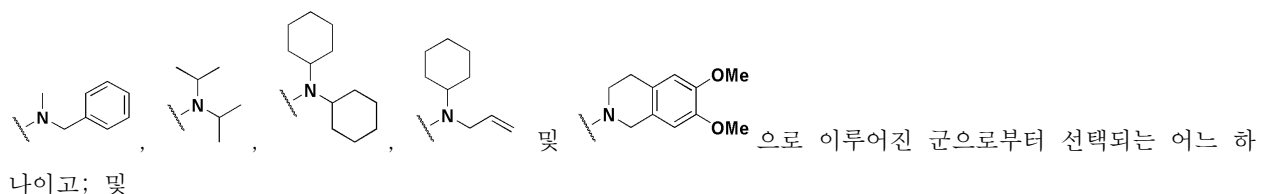
상기 --- 은 이중결합 또는 단일 결합이고;

A는 $-(CH_2)_m-$ 또는 산소이고, 여기에서, m은 0 또는 1이고;

D는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸 및 t-부틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이고;

R¹은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸 및 t-부틸로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종이고;

R²는 수소 또는 $-CH_2-L$ 이고, 여기에서, 상기 L은



나이고; 및

[0040] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 메틸카보닐, 에틸카보닐, 디메틸아민, 디에틸아민 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종이다.

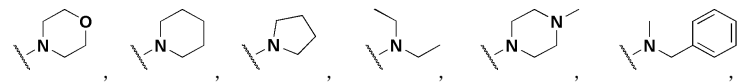





[0041] 더욱 바람직하게는, 상기 화학식 1에서,

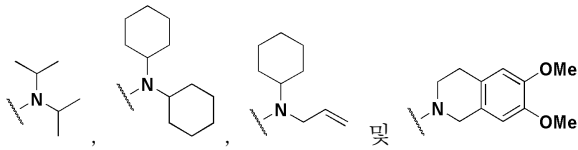
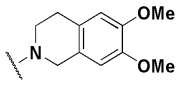
[0042] 상기 --- 은 이중결합 또는 단일 결합이고;

[0043] A는 부재, $-\text{CH}_2-$ 또는 산소이고;

[0044] D는 수소 또는 메틸이고;

[0045] R^1 은 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고;

[0046] R^2 는 수소, $-\text{CH}_2-\text{L}-$ 이고, 여기에서, 상기 L은  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 및  으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이고; 및

[0047] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 니트로, 메톡시, t-부틸, 디메틸아민 및 메틸카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이다.

[0048] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체를 보다 구체적으로 예시하면 하기와 같다:

[0049] (1) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-메톡시-4H-크로멘-4-온;

[0050] (2) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-이소프로폭시-4H-크로멘-4-온;

[0051] (3) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-에톡시-4H-크로멘-4-온;

[0052] (4) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;

[0053] (5) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-프로폭시-4H-크로멘-4-온;

[0054] (6) 7-부톡시-[4-(t-부틸)페녹시]-4H-크로멘-4-온;

[0055] (7) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;

[0056] (8) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[(6,7-다이메톡시-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;

[0057] (9) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(피페리딘-1-일메틸)-4H-크로멘-4-온;

[0058] (10) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(피롤리딘-1-일메틸)-4H-크로멘-4-온;

[0059] (11) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[(다이에틸아미노)메틸]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;

[0060] (12) (3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-4H-크로멘-4-온;

[0061] (13) 8-[[벤질(메틸)아미노]메틸]-3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;

[0062] (14) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[(다이어소프로필아미노)메틸]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;

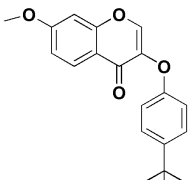
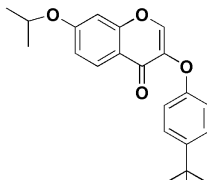
[0063] (15) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[(다이하이드록시클로헥실아미노)메틸]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;

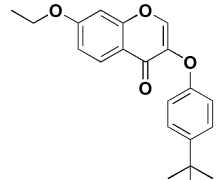
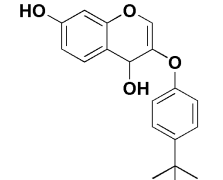
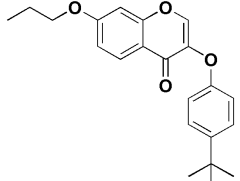
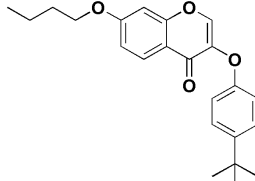
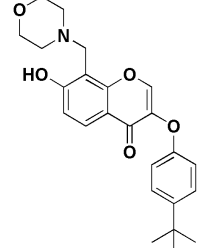
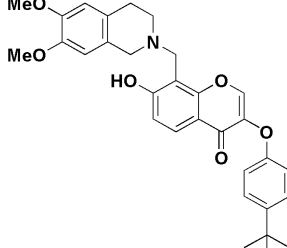
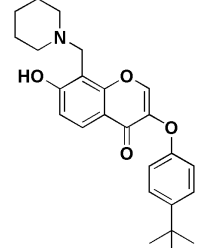
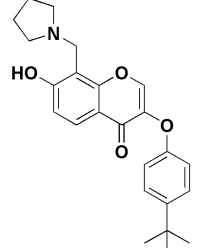
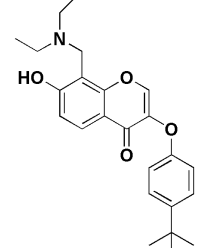
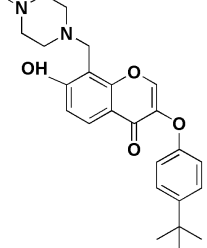
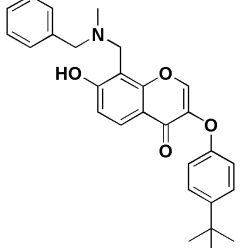
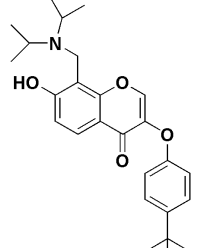
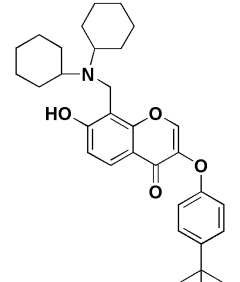
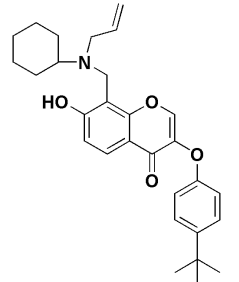
[0064] (16) 8-[[알릴(사이클로헥실)아미노]메틸]-3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;

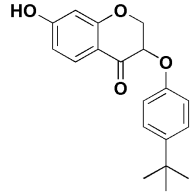
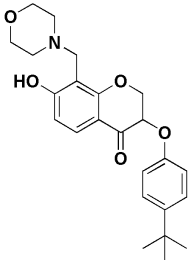
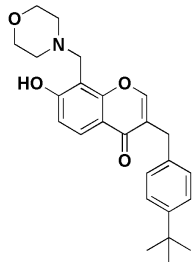
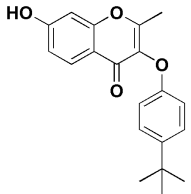
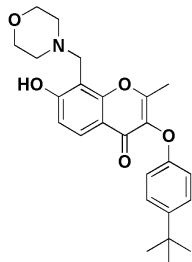
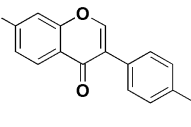
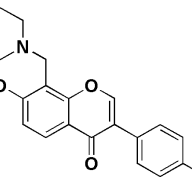
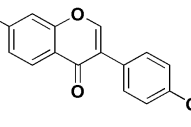
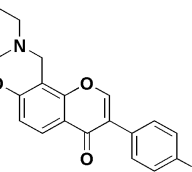
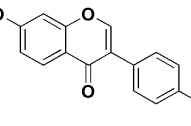
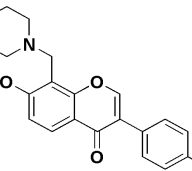
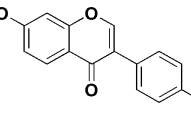
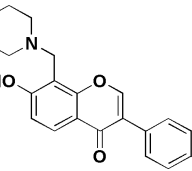
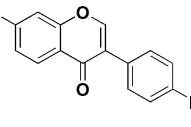
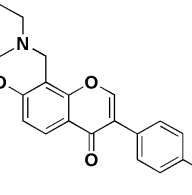
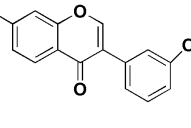
- [0065] (17) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시크로만-4-온;
- [0066] (18) 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-크로만-4-온;
- [0067] (19) 3-[4-(t-부틸)벤질]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0068] (20) 3-(4-t-부틸페녹시)-7-하이드록시-2-메틸-4H-크로멘-4-온;
- [0069] (21) 3-(4-t-부틸페녹시)-7-하이드록시-2-메틸-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0070] (22) 3-[4-(t-부틸)페닐]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- [0071] (23) 3-(4-t-부틸페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0072] (24) 7-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)- 4H-크로멘-4-온;
- [0073] (25) 7-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0074] (26) 3-(4-클로로페닐)- 7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- [0075] (27) 3-(4-클로로페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0076] (28) 3-(4-플루오로페닐)- 7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- [0077] (29) 3-(3-플루오로페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0078] (30) 3-[4-(다이메틸아미노)페닐]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- [0079] (31) 3-[4-(다이메틸아미노)페닐]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0080] (32) 7-하이드록시-3-(3-메톡시페닐)- 4H-크로멘-4-온;
- [0081] (33) 7-하이드록시-3-(3-메톡시페닐)-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0082] (34) 3-(4-아세틸페닐)- 7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- [0083] (35) 3-(4-아세틸페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0084] (36) 7-하이드록시-3-(4-나이트로페닐)- 4H-크로멘-4-온;
- [0085] (37) 7-하이드록시-3-(3-나이트로페닐)-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0086] (38) 3-(2,6-다이플루오로페닐)-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온;
- [0087] (39) 3-(2,6-다이플루오로페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온;
- [0088] (40) 3-[3'-플루오로(1,1'-바이페닐)-4-일]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온; 및
- [0089] (41) 3-[3'-플루오로(1,1'-바이페닐)-4-일]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온이다.

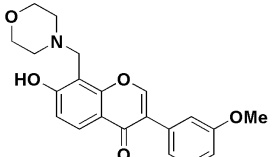
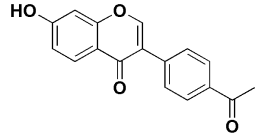
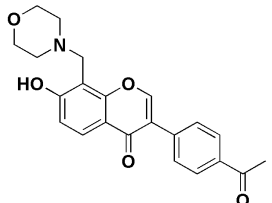
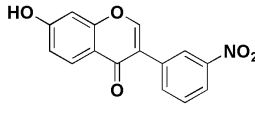
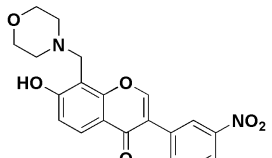
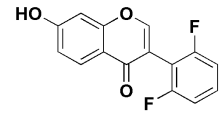
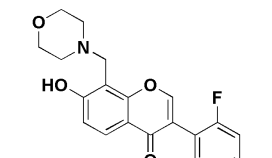
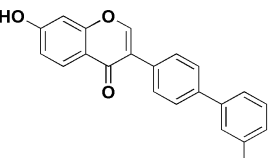
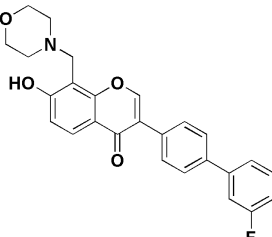
[0090] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체의 바람직한 구조를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

실시예	화학식	실시예	화학식
1		2	

3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41			

[0092] 본 발명의 화학식 1의 크로멘 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 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 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산과 같은 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, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르테이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[0093] 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.

[0094] 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 화

합물 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.

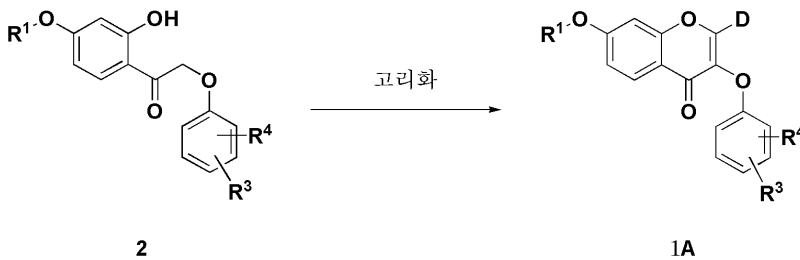
[0095] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0096] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0097] **제법 1**

[0098] 본 발명에 따른 화학식 1의 크로멘 유도체의 제조방법은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 2로 표시되는 화합물을 고리화 반응을 수행하여 화학식 1A로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계를 포함한다:

[0099] [반응식 1]



[0100] (상기 반응식 1에서 R¹, R³, R⁴ 및 D는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0102] 구체적으로, 화학식 2로 표시되는 화합물에 유기용매와 산을 첨하고, 1 내지 12시간 동안 100 ~ 130 °C에서 교반하여 상기 화학식 1A로 표시되는 크로멘 화합물을 얻을 수 있다.

[0103] 이때 사용 가능한 유기용매는 사용 가능한 유기용매로는 반응에 악영향을 미치지 않는 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 헵탄, 클로로포름, 염화메틸렌, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 헥사메틸인산트리아미드를 사용할 수 있고, 바람직하게는 톨루엔을 사용할 수 있으나, 반응에 사용되는 산의 종류에 따라 용매를 사용하지 않을 수도 있다.

[0104] 또한, 사용 가능한 산은 무수 아세트산 또는 디메틸포름아미드-디메틸아아세탈(DMF-DMA)을 사용할 수 있다.

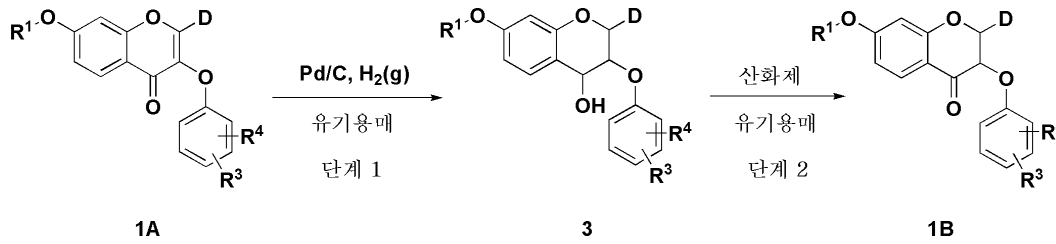
[0105] 상기 반응을 수행한 후, 유기용매로 추출, 건조, 여과 및 감압 증류하는 단계 및 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계를 추가적으로 수행할 수 있고, 제조된 화합물은 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법과 대표적인 화합물의 원소 분석 계산치와 실측치의 비교 등을 통해 분자 구조를 확인할 수 있다.

[0106] **제법 2**

[0107] 본 발명에 따른 화학식 1의 크로멘 유도체의 다른 제조방법은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 화학식 1A로 표시되는 화합물을 팔라듐 촉매 존재하에 수소첨가 반응을 수행하여 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0108] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 3으로 표시되는 화합물에 산화 반응을 수행하여 화학식 1B로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함한다:

[0109] [반응식 2]



[0110]

[0111] (상기 반응식 2에서 R¹, R³, R⁴ 및 D는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0112] 상기 단계 1은 화학식 1A로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 팔라듐 촉매 존재하에 수소첨가 반응을 수행하여 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0113] 이때 사용 가능한 유기용매는 에틸아세테이트, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 이소부탄올, 부탄올, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 테트라히드로퓨란, 디에틸에테르 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 에틸아세테이트를 사용할 수 있다.

[0114] 또한, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있다.

[0115] 구체적으로, 상기 화학식 1A로 표시되는 화합물을 에틸아세테이트에 녹인 후, 팔라듐-카본을 촉매량 첨가하고 수소 기체를 가하며 교반시킨다. 반응 종결 후, 팔라듐을 감압 여과하여 제거하여 화학식 3으로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0116] 상기 단계 2는 단계 1에서 제조된 화학식 3으로 표시되는 화합물에 산화 반응을 수행하여 화학식 1B로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계이다.

[0117] 이때, 사용가능한 용매로는 메틸렌클로라이드, 디메틸설폭사이드, 테트라히드로퓨란, 디메틸포름아미드 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 메틸렌클로라이드를 사용할 수 있다.

[0118] 또한, 상기 산화제는 과망간산칼륨(KMnO₄), 셀레늄디옥사이드(SeO₂), 텔루리움디옥사이드(TeO₂), 삼산화안티몬(Sb₂O₃) 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 과망간산칼륨을 사용할 수 있다.

[0119] 나아가, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있다.

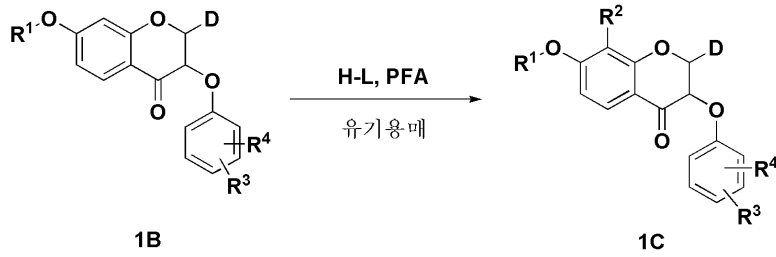
[0120] 구체적으로, 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 메틸렌클로라이드에 녹인 후, 산화 망간을 첨가하고, 상온에서 교반시킨 후, 반응 종결 후, 화학식 1B로 표시되는 크로멘 화합물을 얻을 수 있다.

[0121] 상기 반응을 수행한 후, 유기용매로 추출, 건조, 여과 및 감압 증류하는 단계 및 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계를 추가적으로 수행할 수 있고, 제조된 화합물은 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법과 대표적인 화합물의 원소 분석 계산치와 실측치의 비교 등을 통해 분자 구조를 확인할 수 있다.

[0122] **제법 3**

[0123] 본 발명에 따른 화학식 1의 크로멘 유도체의 또 다른 제조방법은 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이, H-L 화합물과 파라포름알데하이드를 반응시키고, 화학식 1B로 표시되는 화합물을 첨가하고, 반응을 수행하여 화학식 1C로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계를 포함한다:

[0124] [반응식 3]



[0125] (상기 반응식 3에서 R¹ 내지 R⁴, L 및 D는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0127] 구체적으로, H-L 화합물과 파라포름알데하이드(PFA)를 유기용매에 녹이고, 반응시킨 후, 화학식 1B로 표시되는 화합물을 첨가하고, 반응을 수행하여 화학식 1C로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0128] 이때 사용가능한 유기용매로는 아세트니트릴, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 테트라히드로퓨란 또는 에틸 아세테이트 등을 이용하여 반응을 수행할 수 있고, 바람직하게는 아세트니트릴을 사용할 수 있다.

[0129] 또한, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있다.

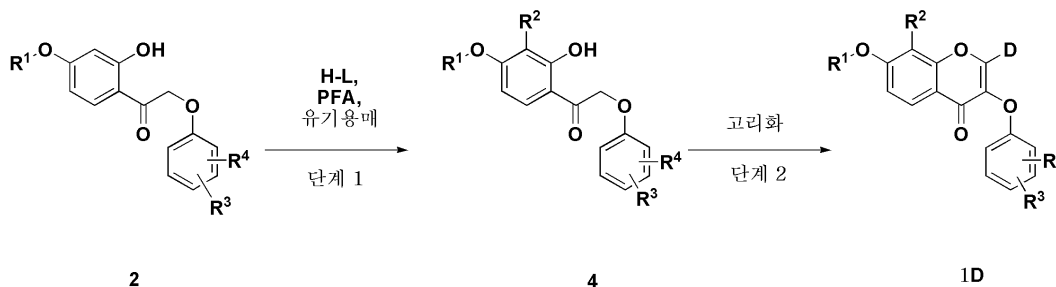
[0130] 상기 반응을 수행한 후, 유기용매로 추출, 건조, 여과 및 감압 증류하는 단계 및 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계를 추가적으로 수행할 수 있고, 제조된 화합물은 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법과 대표적인 화합물의 원소 분석 계산치와 실측치의 비교 등을 통해 분자 구조를 확인할 수 있다.

[0131] **제법 4**

[0132] 본 발명에 따른 화학식 1의 크로멘 유도체의 다른 제조방법은 하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, H-L 화합물과 파라포름알데하이드(PFA)를 반응시킨 후, 화학식 2로 표시되는 화합물을 첨가하고, 반응을 수행하여 화학식 4로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1);

[0133] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 4로 표시되는 화합물에 아세트안하이드라이드 존재하에 고리화 반응을 수행하여 화학식 1D로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함한다:

[0134] [반응식 4]



[0135] (상기 반응식 4에서 R¹, R³, R⁴, L 및 D는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0137] 상기 단계 1은 H-L 화합물과 파라포름알데하이드(PFA)를 유기용매에 녹이고, 반응시킨 후, 화학식 2로 표시되는 화합물을 첨가하고, 반응을 수행하여 화학식 4로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0138] 구체적으로, 상기 반응식 4의 단계 1은 상기 반응식 3에서 화학식 1B로 표시되는 화합물을 사용하는 대신 화학식 2로 표시되는 화합물을 사용하는 것을 제외하고 동일한 방법을 수행하여 4로 표시되는 중간체 화합물을 얻을

수 있다.

[0139] 상기 단계 2는 단계 1에서 제조된 화학식 4로 표시되는 중간체 화합물에 아세트익안하이드라이드 존재하에 고리화 반응을 수행하여 화학식 1D로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계이다.

[0140] 구체적으로, 상기 반응식 4의 단계 2는 상기 반응식 1에서 화학식 2로 표시되는 화합물 대신 화학식 4로 표시되는 화합물을 사용하는 것을 제외하고 동일한 방법을 수행하여 1D로 표시되는 크로멘 화합물을 얻을 수 있다.

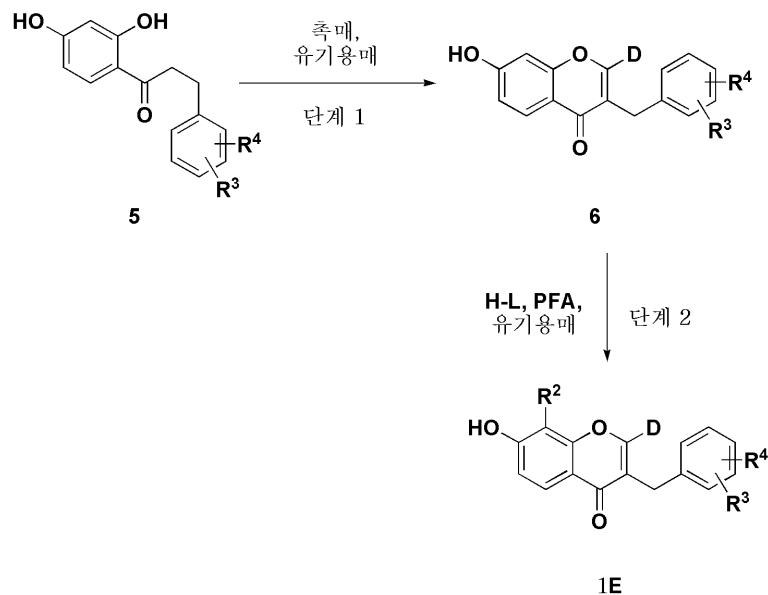
[0141] 상기 반응을 수행한 후, 유기용매로 추출, 건조, 여과 및 감압 증류하는 단계 및 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계를 추가적으로 수행할 수 있고, 제조된 화합물은 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법과 대표적인 화합물의 원소 분석 계산치와 실측치의 비교 등을 통해 분자 구조를 확인할 수 있다.

[0142] **계법 5**

[0143] 본 발명에 따른 화학식 1의 크로멘 유도체의 또 다른 제조방법은 하기 반응식 5에 나타낸 바와 같이, 화학식 5로 표시되는 화합물을 고리화 반응을 수행하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0144] 상기 단계 1에서 제조된 H-L 화합물과 파라포름알데하이드를 반응시키고, 화학식 6으로 표시되는 화합물을 첨가하고, 반응을 수행하여 화학식 1E로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함한다:

[0145] [반응식 5]



[0146]

[0147] (상기 반응식 5에서 R² 내지 R⁴, L 및 D는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0148] 상기 단계 1은 화학식 5로 표시되는 화합물을 유기용매에 녹인 후, 촉매를 첨가하여 고리화 반응을 수행하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.

[0149] 이때, 사용가능한 유기용매는 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 테트라에틸아민, 디이소프로필에틸아민 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디메틸포름아미드를 사용할 수 있다.

[0150] 또한, 사용 가능한 촉매는 보론 트리플루라이드 또는 티타늄 테트라클로라이드를 사용할 수 있고, 바람직하게는 보론 트리플루라이드 · 에테르염(BF₃ · Et₂O)과 포스포러스옥시클로라이드를 혼합하여 사용할 수 있다.

[0151] 또한, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있다.

[0152] 구체적으로, 화학식 5로 표시되는 화합물을 디메틸포름아미드에 녹인 후, 트리플루라이드·에테르염(BF₃·Et₂O)을 첨가한 후, 포스포르스옥시클로라이드를 첨가하여 5~7시간 동안 환류 교반하여 화학식 6으로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0153] 상기 단계 2는 상기 단계 1에서 H-L 화합물과 파라포름알데하이드를 유기용매에 녹이고, 반응시킨 후, 제조된 화학식 6으로 표시되는 화합물을 첨가하고, 반응을 수행하여 화학식 1E로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계이다.

[0154] 구체적으로, 상기 반응식 5의 단계 2는 상기 반응식 3에서 화학식 1B로 표시되는 화합물 대신 6으로 표시되는 화합물을 사용하는 것을 제외하고 동일한 방법을 수행하여 1E로 표시되는 크로멘 화합물을 얻을 수 있다.

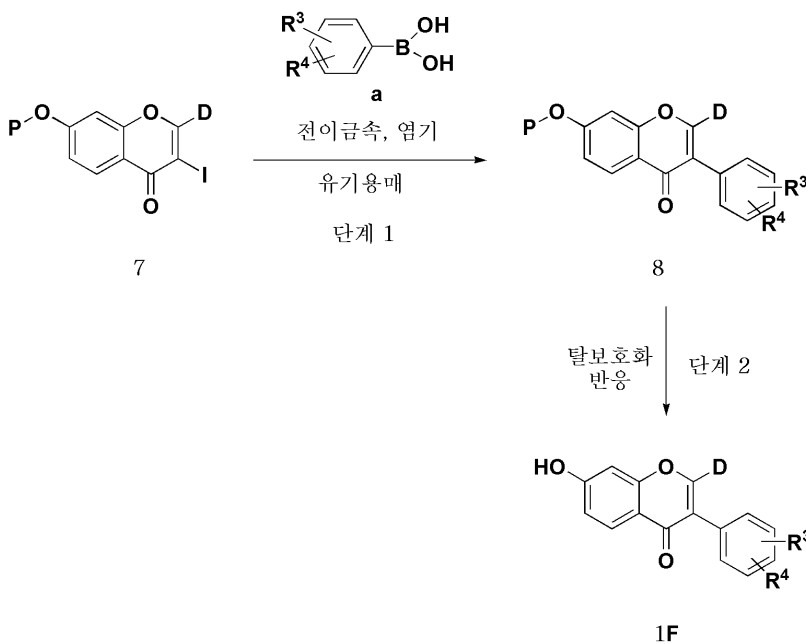
[0155] 상기 반응을 수행한 후, 유기용매로 추출, 건조, 여과 및 감압 증류하는 단계 및 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계를 추가적으로 수행할 수 있고, 제조된 화합물은 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법과 대표적인 화합물의 원소 분석 계산치와 실측치의 비교 등을 통해 분자 구조를 확인할 수 있다.

[0156] **제법 6**

[0157] 본 발명에 따른 화학식 1의 크로멘 유도체의 또 다른 제조방법은 하기 반응식 6에 나타낸 바와 같이, 화학식 7로 표시되는 화합물을 화학식 a로 표시되는 아릴 붕소산 화합물과 전이금속촉매를 이용하여 스즈키반응(Suzuki reaction)을 수행하여 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0158] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 8로 표시되는 화합물의 탈보호화 반응을 수행하여 화학식 1F로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함한다:

[0159] [반응식 6]



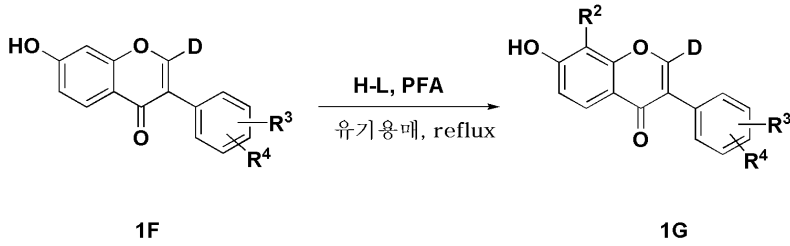
[0160]

[0161] (상기 반응식 6에서 R³, R⁴ 및 D는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같고, P는 보호기로써, 테트라하이드로피라닐기(THP), 벤질옥시카보닐기(Cbz), t-부톡시카보닐기(t-Boc), p-메톡시벤질기(PMB) 또는 9-플루오렌일메톡시카보

닐기(Fmoc)이다.

- [0162] 상기 단계 1은 화학식 7로 표시되는 화합물을 아릴 붕소산 화합물과 전이금속촉매를 이용하여 스즈키반응(Suzuki reaction)을 수행하여 화학식 8로 표시되는 화합물을 얻는 단계이다.
- [0163] 이때, 사용 가능한 유기용매는 반응에 악영향을 미치지 않는 용매로서, 예컨대 헥산, 펜탄, 디에틸에테르, 디메틸에테르, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 디옥산, 테트라히드로퓨란, 아세트산메틸, 아세트산에틸, 아세토니트릴, 톨루엔, 피리딘, 1,2-디클로로에탄 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디메틸에테르(DME)를 물과 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0164] 상기 반응에서 사용되는 전이금속으로는 예컨대 0가 내지 2가의 팔라듐, 니켈, 구리 등이 사용되고, 이들은 트리페닐포스핀, 디벤질리덴아세톤, 비스디페닐포스피노페로센, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 트리페닐포스핀팔라듐 아세테이트 및 트리에틸포스파이트팔라듐 아세테이트등과 착체를 형성해도 된다. 바람직하게는 팔라듐-카본(Pd/c)을 사용할 수 있다.
- [0165] 또한, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있고 통상 -80 °C ~ 100 °C, 바람직하게는 0 °C ~ 100 °C 에서, 반응시간은 5분 ~ 5일, 바람직하게는 30분 ~ 20시간 동안 수행할 수 있다.
- [0166] 구체적으로, 상기 화학식 7로 표시되는 화합물을 디메틸에테르(DME)를 물과 혼합한 용매에 녹인 후, 상기 화학식 a로 표시되는 화합물인 아릴 붕소산 화합물과 팔라듐-카본을 첨가하여 실온에서 교반하고, 반응 종결 후, 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 화학식 8로 표시되는 커플링(coupling)화합물을 얻을 수 있다.
- [0167] 상기 단계 2는 단계 1에서 제조된 화학식 8로 표시되는 화합물의 탈보호화 반응을 수행하여 화학식 1F로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계이다.
- [0168] 상기 화학식 8로 표시되는 화합물을 용매에 녹인 후, 산을 첨가한 다음, 반응을 수행하여 화학식 1F로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.
- [0169] 이때, 사용 가능한 산으로는 p-톨루엔설폰산(PTSA), 염산, 황산, 질산, 아세트산 또는 트리플루오르아세트산 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 p-톨루엔설폰산을 사용할 수 있다.
- [0170] 또한, 사용가능한 용매로는 반응에 악영향을 미치지 않는 메탄올, 디옥산, 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 테트라히드로퓨란, 디에틸에테르, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 메탄올과 테트라히드로퓨란을 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0171] 나아가, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있다.
- [0172] 구체적으로, 상기 화학식 8로 표시되는 화합물을 메탄올과 테트라히드로퓨란을 혼합한 용액에 녹인 후, p-톨루엔설폰산(PTSA)을 첨가하고 교반하여 반응을 수행하여 화학식 1F로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.
- [0173] 상기 반응을 수행한 후, 유기용매로 추출, 건조, 여과 및 감압 증류하는 단계 및 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계를 추가적으로 수행할 수 있고, 제조된 화합물은 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법과 대표적인 화합물의 원소 분석 계산치와 실측치의 비교 등을 통해 분자 구조를 확인할 수 있다.
- [0174] **제법 7**
- [0175] 본 발명에 따른 화학식 1의 크로멘 유도체의 다른 제조방법은 하기 반응식 7에 나타난 바와 같이, H-L 화합물과 파라포름알데하이드를 반응시키고, 화학식 1F로 표시되는 화합물을 첨가하고, 반응을 수행하여 화학식 1G로 표시되는 크로멘 화합물을 얻는 단계를 포함한다:

[0176] [반응식 7]



[0177] (상기 반응식 7에서 R² 내지 R⁴, L 및 D는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0179] 구체적으로, 상기 반응식 7의 단계는 상기 반응식 3에서 화학식 1B로 표시되는 화합물 대신 1F로 표시되는 화합물을 사용하는 것을 제외하고 동일한 방법을 수행하여 1E로 표시되는 크로멘 화합물을 얻을 수 있다.

[0180] 상기 반응을 수행한 후, 유기용매로 추출, 건조, 여과 및 감압 증류하는 단계 및 컬럼크로마토그래피를 수행하는 단계를 추가적으로 수행할 수 있고, 제조된 화합물은 적외선 분광법, 핵자기 공명 스펙트럼, 질량 분광법, 액체 크로마토그래피법, X-선 구조결정법, 선광도 측정법과 대표적인 화합물의 원소 분석 계산치와 실측치의 비교 등을 통해 분자 구조를 확인할 수 있다.

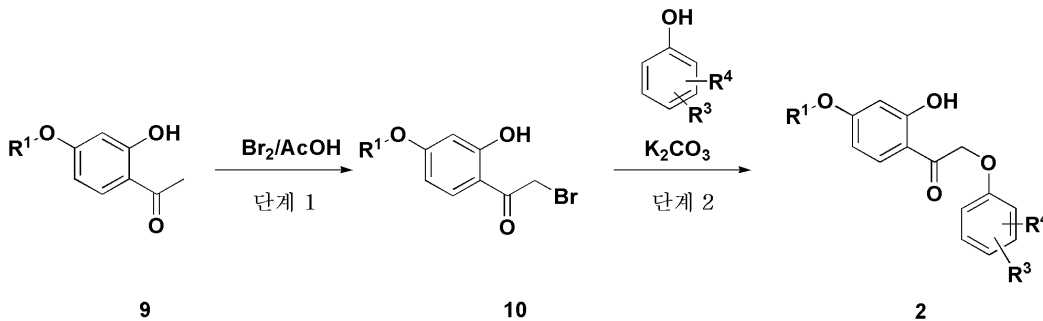
[0181] 또한, 본 발명에 따른 상기 반응식 1 내지 7에 있어서, 반응식 1 및 4에서 사용된 화학식 4로 표시되는 화합물, 반응식 5에서 사용된 화학식 5로 표시되는 화합물 및 반응식 6에서 사용된 화학식 7로 표시되는 화합물은 각각 하기와 같은 방법으로 제조될 수 있으나, 이에 한정하지 않는다.

[0182] **화학식 2로 표시되는 화합물의 제조**

[0183] 상기 반응식 1 및 4에서 사용된 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 반응식 8에 나타난 바와 같이, 화학식 9로 표시되는 화합물에 α-브롬화 반응을 수행하여 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0184] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 10으로 표시되는 화합물을 사용하여 페놀 화합물에 알킬화 반응을 수행하여 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0185] [반응식 8]



[0186] (상기 반응식 8에서 R¹, R³ 및 R⁴는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0188] 상기 단계 1은 화학식 9로 표시되는 화합물에 α-브롬화 반응을 수행하여 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로써, 상기 화학식 9로 표시되는 화합물을 메틸렌클로라이드에 녹인 후, 브롬과 아세트산을 첨가하여 교반하고, 반응시켜 화학식 10으로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0189] 이때, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있고, 반응시간

은 3시간 내지 16시간이다.

[0190] 이때, 출발물질 9로 표시되는 화합물은 상업적으로 시판되거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0191] 또한, 상기 단계 2는 단계 1에서 제조된 화학식 10으로 표시되는 화합물을 사용하여 페놀 화합물에 알킬화 반응을 수행하여 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻는 단계로써, 상기 단계 1에서 얻은 화학식 10으로 표시되는 화합물을 테트라하이드로퓨란(THF)에 녹이고, 페닐 화합물과 무기염기 존재에서 반응시켜 알킬화된 화학식 2로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

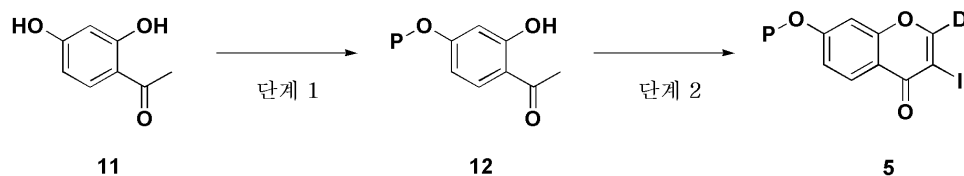
[0192] 이때 사용가능한 무기염기는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨 등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 탄산칼슘을 사용할 수 있고, 반응온도는 상온에서 용매의 비등점의 범위 내에서 수행할 수 있다.

[0193] **화학식 5로 표시되는 화합물의 제조**

[0194] 상기 반응식 5에서 사용된 화학식 5로 표시되는 화합물은 하기 반응식 9에 나타낸 바와 같이, 화학식 11로 표시되는 화합물에 보호기(protecting group)를 도입하는 반응을 수행하여 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 1); 및

[0195] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 12로 표시되는 화합물에 고리화 반응을 수행하고, 요오드를 도입하는 반응을 수행하여 화학식 5로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 2)를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0196] [반응식 9]



[0197] (상기 반응식 9에서 P는 보호기로써, 테트라하이드로피라닐기(THP), 벤질옥시카보닐기(Cbz), t-부톡시카보닐기(t-Boc), p-메톡시벤질기(PMB) 또는 9-플루오렌일메톡시카보닐기(Fmoc)이다).

[0199] 상기 단계 1은 화학식 11로 표시되는 화합물에 보호기(protecting group)를 도입하는 반응을 수행하여 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻는 단계로써, 상기 화학식 11로 표시되는 화합물을 메틸렌클로라이드에 녹인 후, 디하이드로피란을 첨가하고, 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트(PPTS)를 촉매량으로 첨가하여 교반하고, 반응시켜 화학식 12로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0200] 또한, 반응 온도는 특별히 제한되지는 않으나, 상온 내지 용매의 비등점 범위 내에서 수행될 수 있고, 반응시간은 4 내지 24시간이다.

[0201] 이때, 출발물질 11로 표시되는 화합물은 상업적으로 시판되거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0202] 상기 단계 2는 단계 1에서 제조된 화학식 12로 표시되는 화합물에 고리화 반응을 수행하고, 요오드를 도입하는 반응을 수행하여 화학식 5으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로써, 상기 화학식 12로 표시되는 화합물을 톨루엔에 녹인 뒤, DMF-DMA를 첨가하고, 1 내지 12시간 동안 환류 교반하여 반응 종결 후, 얻은 중간체 화합물을 클로로포름에 녹인 후, 요오드와 피리딘을 첨가하여 상온에서 반응을 수행하여 화학식 5로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0203] **화학식 7로 표시되는 화합물의 제조**

[0204] 상기 반응식 6에서 사용된 화학식 7로 표시되는 화합물은 하기 반응식 10에 나타낸 바와 같이, 화학식 13으로 표시되는 벤즈알데하이드 화합물을 Wittig 반응(Wittig reaction)을 수행하여 화학식 14로 표시되는 신나메이트

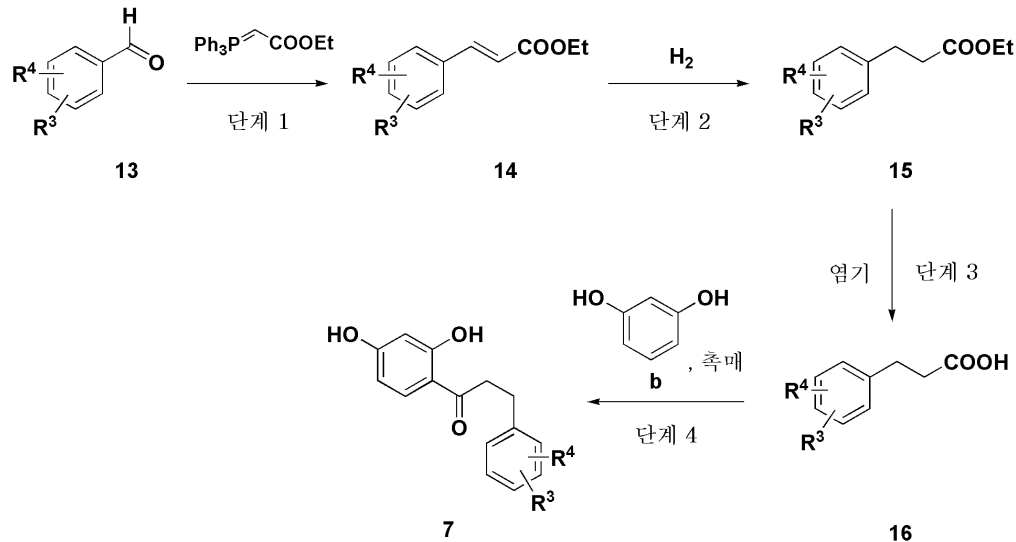
화합물을 얻는 단계(단계 1);

[0205] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 14로 표시되는 화합물을 수소화 반응을 수행하여 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물을 얻는 단계(단계 2); 및

[0206] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 15로 표시되는 화합물을 가수분해 반응을 수행하여 화학식 16으로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 3); 및

[0207] 상기 단계 3에서 제조된 화학식 16으로 표시되는 화합물과 화학식 a로 표시되는 레소시놀을 알돌 반응(aldehyde reaction)을 수행하여 화학식 7로 표시되는 화합물을 얻는 단계(단계 4);를 포함하는 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0208] [반응식 10]



[0209]

[0210] (상기 반응식 10에서 R³ 및 R⁴는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0211] 상기 단계 1은 화학식 13으로 표시되는 벤즈알데하이드 화합물을 위티그 반응(Wittig reaction)을 수행하여 화학식 14로 표시되는 신나메이트 화합물을 얻는 단계로써, 화학식 13으로 표시되는 화합물을 메틸렌클로라이드에 녹인 후, 트리페닐포스핀 화합물을 첨가하여 상온에서 3시간 동안 반응을 수행하여 화학식 14로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0212] 상기 단계 2는 단계 1에서 제조된 화학식 14로 표시되는 화합물을 수소화 반응을 수행하여 화학식 15로 표시되는 에스테르 화합물을 얻는 단계로써, 화학식 14로 표시되는 화합물을 메탄올에 녹인 후, 10% 팔라듐-카본의 존재하에 수소 기체를 첨가하는 반응을 수행하여 화학식 15로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0213] 상기 단계 3은 단계 2에서 제조된 화학식 15로 표시되는 화합물을 가수분해 반응을 수행하여 화학식 16으로 표시되는 화합물을 얻는 단계로써, 화학식 15로 표시되는 화합물을 메탄올에 녹인 뒤, NaOH를 첨가하여 교반한 후, 반응을 종결하여 화학식 16으로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

[0214] 상기 단계 4는 화학식 16으로 표시되는 화합물과 화학식 b로 표시되는 레소시놀을 알돌 반응(aldehyde reaction)을 수행하여 화학식 7로 표시되는 화합물을 얻는 단계로써, 구체적으로, 상기 화학식 16으로 표시되는 화합물을 CH₂Cl₂ 등의 할로젠화 탄화수소용매, 또는 THF 등의 에테르계 용매에 녹인 후, 트리플루라이드·에테르염(BF₃·Et₂O)을 첨가하고, 화학식 b로 표시되는 레소시놀을 첨가하고, 교반하여 반응을 수행하여 화학식 7로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다.

- [0215] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방"은 조성물의 투여로 발병을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 본 발명에 있어서, "치료"란 조성물의 투여로 상기 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0216] 본 명세서에서 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 일반적인 모든 경로를 통하여 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 또한, 조성물은 활성물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.
- [0217] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 유효성분으로 함유하는 PAR-1 활성 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0218] 상기 PAR-1 활성 관련 질환으로는 관상동맥 질환, 맥혈전증, 뇌혈관질환 또는 동맥경화, 혈관재협착, 혈액 응고, 고혈압, 부정맥, 협심증, 심부전, 심혈관 질환을 포함하는 혈전 관련 질환, 염증 또는 암을 포함할 수 있다.
- [0219] 프로테아제-활성화 수용체-1(Protease-activated receptor-1, PAR-1)은 트롬빈에 의해 N-말단 아미노산 서열이 절단되고, 새로이 나타난 N-말단 아미노산 서열이 PAR-1 스스로와 결합하는 기작으로 활성화되는 수용체로서, PAR-1 수용체는 특히 혈소판 표면 뿐만아니라 내피세포(O'Brien et al., J. Biol. Chem. 2000, 275: 13502-13509), 평활근 세포(Hamilton et al., Br. J. Pharmacol. 2000, 130: 181-188) 및 섬유모세포(Hung et al., J. Cell. Biol. 1992, 116(3): 827-832) 표면에 존재하며, 트롬빈에 의해 활성화되고 따라서 트롬빈 수용체라고도 불리운다.
- [0220] PAR-1 수용체 길항제로 이러한 활성을 차단하면, 트롬빈-매개된 혈소판 응집을 방지할 수 있고(Ahn et al., Drug of the Future, 2001, 26: 1065-1085), 이에, 상기 수용체들을 차단하면 혈전증(Derian et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 855-861), 만성 관상동맥증후군(Ossovskaya et al., Physiol. Rev., 2004, 84: 579-621), 재협착증(Maryanoff et al., Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents., 2003, 13-36), 경색 또는 재관류시 심근괴사를 줄일 수 있다(Steinberg et al., Mol. Pharmacol. 2005, 67: 2-11).
- [0221] 또한, PAR-1이 TNF-알파에 의해 유도되는 IL-6의 발현을 억제함으로써, 항염증 효과가 있는 것으로 알려져 있다(배종섭 외, KSBB journal, 2010, 25: 11-17). 나아가, PAR-1 길항제는 또한 만성 간질환 환자에서 있어서 섬유증 치료에 사용될 수 있고(Fiorucci et al., Hepatology, 2004, 39: 365-375). 세포증식 및 전이를 조절하여 항암제로 사용될 수 있다(Evan-Ram et al., Nat. Med., 1998, 909-914; Boire et al., Cell., 2005, 120: 303-313).
- [0222] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물에 대하여 PAR-1 수용체에 대한 길항효과를 측정한 결과, 5.0 μM 이하의 IC_{50} 를 나타내어 우수한 PAR-1 길항 효과를 나타내는 것으로 확인되었다(표 2 참조).
- [0223] 따라서, 본 발명의 크로멘 유도체는 PAR-1 길항 효과를 우수하게 나타내므로, PAR-1을 통해 발생 되는 혈전, 혈소판 응집, 동맥경화, 혈관재협착, 혈액 응고, 고혈압, 부정맥, 협심증, 심부전, 염증 또는 암을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용될 수 있고, 나아가, 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0224] 나아가, 본 발명은 심장혈관 약제와 병용 투여되는 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 유효성분으로 함유하는 심혈관질환 치료 보조용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0225] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물에 대하여 PAR-1 수용체에 대한 길항효과를 측정한 결과, 5.0 μM 이하의 IC_{50} 를 나타내어 우수한 PAR-1 길항 효과를 나타내므로, 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체는 심혈관질환용 보조제로써, 심장혈관약제와 병용 투여할 수 있다.

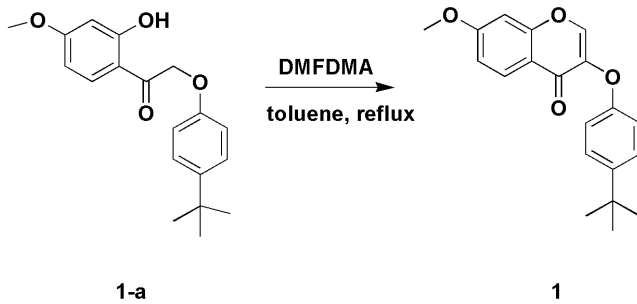
고, 이때, 투여가능한 심장혈관약제는 아스피린, 클로피도그렐, 티클로피딘, 아브시심아브(abciximab), 티로피반 또는 에프티피바티드이다.

- [0226] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 유효성분으로 함유하는 PAR-1 길항제를 제공한다.
- [0227] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 약학적으로 허용되는 담체와 함께 혼합하여 PAR-1의 길항제 조성물을 제조할 수 있다.
- [0228] 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체를 제제화할 경우, 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.
- [0229] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제, 트로키제 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/ 또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 감미제 등을 포함할 수 있다.
- [0230] 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체를 유효 성분으로 하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사를 주입하는 방법에 의한다.
- [0231] 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알 단위 투여형으로 제조할 수 있다. 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다. 상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.
- [0232] 본 발명에 따른 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서, "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0233] 구체적으로, 본 발명에 따른 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1 kg당 0.1 내지 100 mg, 바람직하게는 0.5 내지 10 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0234] 이하 본 발명을 제조예, 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0235] 단, 하기의 제조예, 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 제조예, 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0236] <실시예 1> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-메톡시-4H-크로멘-4-온의 제조

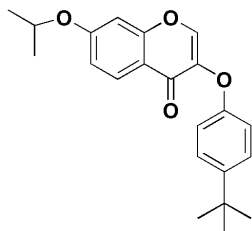


[0237]

[0238] 화학식 1-a로 표시되는 화합물 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄논 19 mg(0.06 mmol)을 톨루엔 2 ml에 녹인 후, N,N'-다이메틸포름아마이드 다이메틸아세탈 10.04 ml(0.30 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 가열 환류한 다음, 식혀 감압 농축하였다. 농축액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트:CH₂Cl₂ = 20:1:2)로 정제하여 표제화합물(6.5 mg, 37% 수율)을 얻었다.

[0239] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.30(s, 9H), 3.77(s, 2H), 3.89(s, 3H), 6.78(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.95(dd, *J* = 2.6, 9.0 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 8.14(d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

[0240] <실시예 2> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-이소프로폭시-4H-크로멘-4-온의 제조

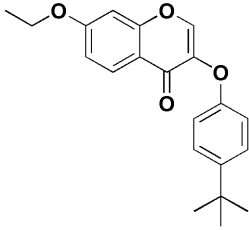


[0241]

[0242] 상기 실시예 1에서 화학식 1-a로 표시되는 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄논 대신 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-이소프로폭시페닐)에탄논을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 29%)을 얻었다.

[0243] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.29(s, 9H), 1.41(t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 4.66(q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.85(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.92~6.98(m, 3H), 7.31(d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.93(s, 1H), 8.16(d, *J* = 9.0 Hz, 1H).

[0244] <실시예 3> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-에톡시-4H-크로멘-4-온의 제조

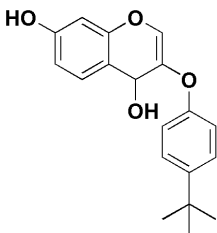


[0245]

[0246] 상기 실시예 1에서 화학식 1-a로 표시되는 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에타논 대신 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-에톡시페닐)에타논을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 34%)을 얻었다.

[0247] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) d 1.30(s, 9H), 1.49(t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.14(q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.86(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.93~7.00(m, 3H), 7.31(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.93(s, 1H), 8.17(d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0248] <실시예 4> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

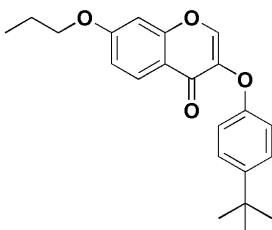


[0249]

[0250] 상기 실시예 1에서 화학식 1-a로 표시되는 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에타논 대신 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-하이드록시페닐)에타논을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 39%)을 얻었다.

[0251] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) d 1.29(s, 9H), 3.77(s, 2H), 6.83(s, 1H), 6.89(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32(d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 8.10(d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

[0252] <실시예 5> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-프로폭시-4H-크로멘-4-온의 제조



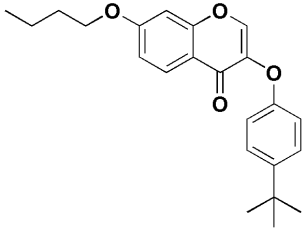
[0253]

[0254] 상기 실시예 1에서 화학식 1-a로 표시되는 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에타논 대신 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-프로폭시페닐)에타논을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 37%)을 얻었다.

[0255] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) d 1.07(t, 6.93(d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.29(s, 9H), 1.89~1.85(m, 2H), 4.02(t, $J =$

7.2 Hz, 2H), 6.93(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.01-6.85(m, 4H), 7.30(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 8.17(d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

[0256] <실시예 6> 7-부톡시-[4-(*t*-부틸)페녹시]-4H-크로멘-4-온의 제조

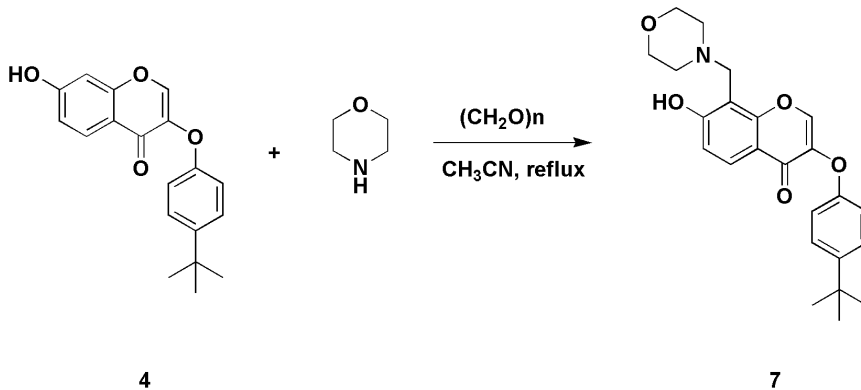


[0257]

[0258] 상기 실시예 1에서 화학식 1-a로 표시되는 2-(4-*t*-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에타논 대신 2-(4-*t*-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-부톡시페닐)에타논을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 42%)을 얻었다.

[0259] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 1.02(t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.29(s, 9H), 1.49(q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.84(q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.06(t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.85(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.00-6.91(m, 3H), 7.30(d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 8.16(d, $J = 8.9$ Hz, 1H).

[0260] <실시예 7> 3-[4-(*t*-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

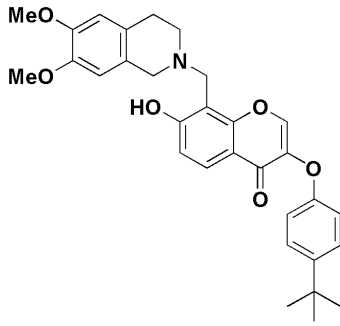


[0261]

[0262] 파라포름알데하이드(0.005 mg, 0.20 mmol)와 몰폴린(0.004 ml, 0.06 mmol)을 CH_3CN 1 ml 에 녹이고 30분 동안 가열환류 시키고, 상기 실시예 4에서 제조된 화학식 4로 표시되는 화합물 3-[4-(*t*-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온(14 mg, 0.05 mmol)을 가하였다. 2시간 동안 가열환류시켜 출발물질이 완전히 사라진 것을 확인하고 실온으로 식힌 후 감압 농축하였다. 농축액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트: CH_2Cl_2 = 3:1:2)로 정제하여 표제화합물(17 mg, 92% 수율)을 얻었다.

[0263] ^1H -NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 1.29(s, 9H), 2.69(m, 4H), 3.75(t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 4.12(s, 2H), 6.92(m, 3H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.94(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.33(d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

[0264] <실시예 8> 3-[4-(*t*-부틸)페녹시]-8-[(6,7-다이메톡시-3,4-다이하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)메틸]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

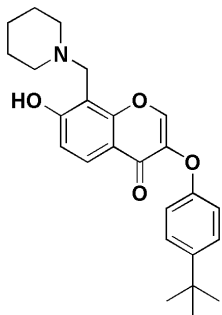


[0265]

[0266] 상기 실시예 7에서 몰폴린 대신 6,7-디하이드록시-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 89%)을 얻었다.

[0267] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) d 1.29(s, 9H), 2.94(s, 4H), 3.80(s, 4H), 3.84(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.19(s, 2H), 6.53(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.89~6.96(m, 3H), 7.31(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.91(s, 1H), 8.11(d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0268] <실시예 9> 3-[4-(*t*-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(피페리딘-1-일메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

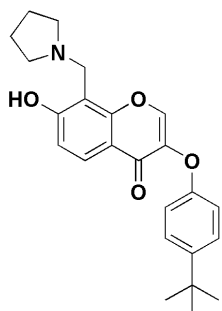


[0269]

[0270] 상기 실시예 7에서 몰폴린 대신 피페리딘을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 80%)을 얻었다.

[0271] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) d 1.29(s, 9H), 1.70(brs, 4H), 3.98(s, 2H), 6.87(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.93(dd, $J = 2.1, 6.6$ Hz, 2H), 7.29(dd, $J = 2.1, 6.6$ Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 8.07(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 9.66(brs, 1H).

[0272] <실시예 10> 3-[4-(*t*-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(피롤리딘-1-일메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

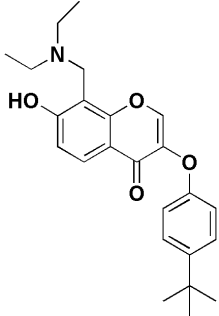


[0273]

[0274] 상기 실시예 7에서 몰폴린 대신 피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 80%)을 얻었다.

[0275] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) d 1.29(s, 9H), 1.95-1.90(m, 4H), 2.76(brs, 4H), 4.14(d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.88(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.93(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29(dd, $J = 2.1, 6.6$ Hz, 2H), 7.89(s, 1H), 8.08(d, $J = 8.7$ Hz, 1H) 10.76(brs, 1H).

[0276] <실시예 11> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[(다이에틸아미노)메틸]-7-하이드록시4H-크로멘-4-온의 제조

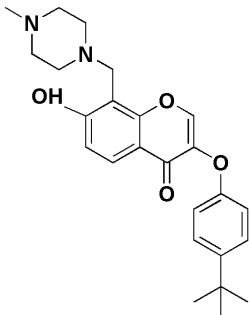


[0277]

[0278] 상기 실시예 7에서 몰폴린 대신 다이에틸아민을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 98%)을 얻었다.

[0279] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) d 1.18(t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.29(s, 9H), 2.73(q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 4.08(s, 2H), 6.85(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.30(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.89(s, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.07(d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0280] <실시예 12> (3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]-4H-크로멘-4-온의 제조

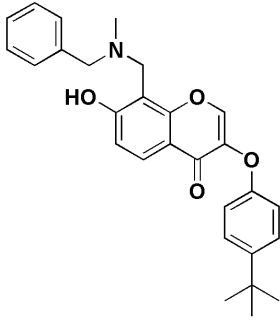


[0281]

[0282] 상기 실시예 7에서 몰폴린 대신 1-메틸피페라진을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 88%)을 얻었다.

[0283] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) d 1.29(s, 9H), 2.34(s, 3H), 2.69(brs, 8H), 6.87(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.92-6.95(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.01(d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0284] <실시예 13> 8-[[벤질(메틸)아미노]메틸]-(3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

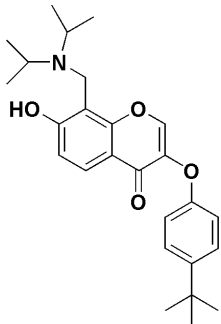


[0285]

[0286] 상기 실시예 7에서 몰폴린 대신 N-메틸벤질아민을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 81%)을 얻었다.

[0287] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) d 1.29(s, 9H), 2.36(s, 3H), 3.71(s, 2H), 4.06(s, 2H), 6.90-6.95(m, 3H), 7.00-7.23(m, 7H), 7.90(s, 1H), 8.10(d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0288] <실시예 14> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[[다이이소프로필아미노]메틸]-7-하이드록시4H-크로멘-4-온의 제조

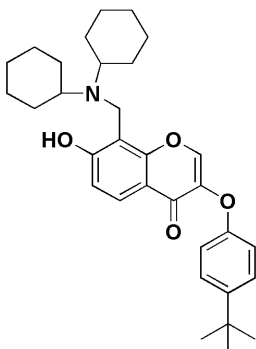


[0289]

[0290] 상기 실시예 7에서 몰폴린 대신 다이이소프로필아민을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 71%)을 얻었다.

[0291] ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) d 0.92-2.05(m, 27H), 2.76-2.85(m, 2H), 4.21(s, 2H), 6.79(s, 1H), 6.92-6.97(m, 2H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.03(d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0292] <실시예 15> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-8-[[다이사이클로헥실아미노]메틸]-7-하이드록시4H-크로멘-4-온의 제조

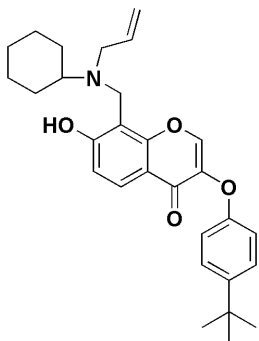


[0293]

[0294] 상기 실시예 7에서 몰폴린 대신 다이사이클로헥실아민을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 68%)을 얻었다.

[0295] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 0.92-2.05(m, 27H) 2.76-2.85(m, 2H), 4.21(s, 2H), 6.79(s, 1H), 6.92-6.97(m, 2H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.03(d, J = 9.0 Hz, 1H).

[0296] <실시예 16> 8-([알릴(사이클로헥실)아미노)메틸]-3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

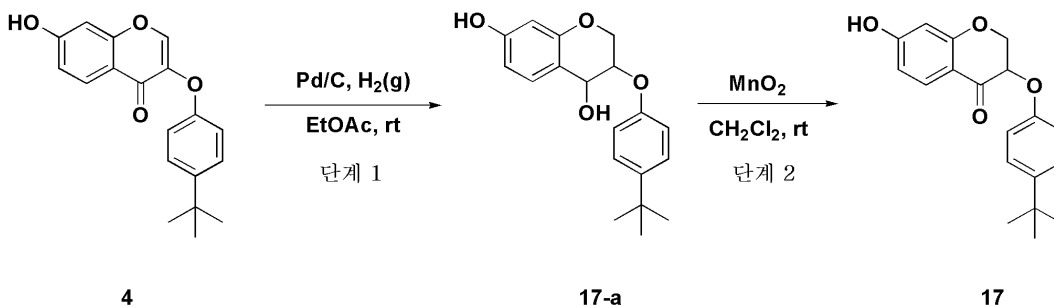


[0297]

[0298] 상기 실시예 7에서 몰폴린 대신 알릴(사이클로헥산)아민을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 64%)을 얻었다.

[0299] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) d 1.08-1.45(m, 15H), 1.65-1.69(m, 1H), 1.83-1.96(m, 4H), 2.70-2.80(m, 1H), 3.27(d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.12(d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.19-5.27(m, 2H), 5.82-5.96(m, 1H), 6.84(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91-6.96(m, 2H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.88(s, 1H), 8.05(d, J = 8.7 Hz, 1H).

[0300] <실시예 17> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시크로만-4-온의 제조



[0301]

[0302] 단계 1: 3-(4-t-부틸페녹시)크로만-4,7-다이올의 제조

[0303] 상기 실시예 4에서 제조된 화합물 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온(122 mg, 0.39 mmol)을 에틸 아세테이트 40 ml에 녹이고 5% Pd/C 240 mg을 넣었다. 반응용기의 공기를 제거하고, 대기압 하에서 수소 풍선으로 수소가스를 공급해 주었다. 실온에서 13 시간 동안 교반한 뒤, 슬라이트로 Pd/C 을 제거하고 여액을 감압 농축하여 노란 액체의 화학식 17-a로 표시되는 표제화합물(71 mg, 0.23 mmol, 74% 수율)을 얻어 별도의 정제과정 없이 다음 단계에 사용하였다.

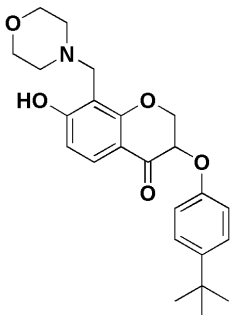
[0304] ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.31(s, 9H), 4.28(m, 1H), 4.67(m, 1H), 4.93(m, 1H), 5.39(s, 1H), 6.35(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47(dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.92-6.97(m, 2H), 7.25(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.34(m, 2H).

[0305] 단계 2: 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시크로만-4-온의 제조

[0306] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 17-a로 표시되는 화합물(44 mg, 0.14 mmol)을 CH₂Cl₂ 3 ml에 녹이고 KMnO₄(219 mg, 2.52 mmol)를 넣었다. 실온에서 12 시간 교반 한 후 실라이트로 KMnO₄를 제거하고 여액을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트:CH₂Cl₂ = 5:1:2)로 정제하여 표제화합물(40 mg, 91% 수율)을 얻었다.

[0307] ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.29(s, 9H), 4.50-4.640(m, 2H), 4.93(m, 1H), 5.88(s, 1H), 6.43(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.55(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.70-6.97(m, 2H), 7.31(dd, *J* = 2.1, 6.9 Hz, 2H), 7.84(d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

[0308] <실시예 18> 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-크로만-4-온의 제조

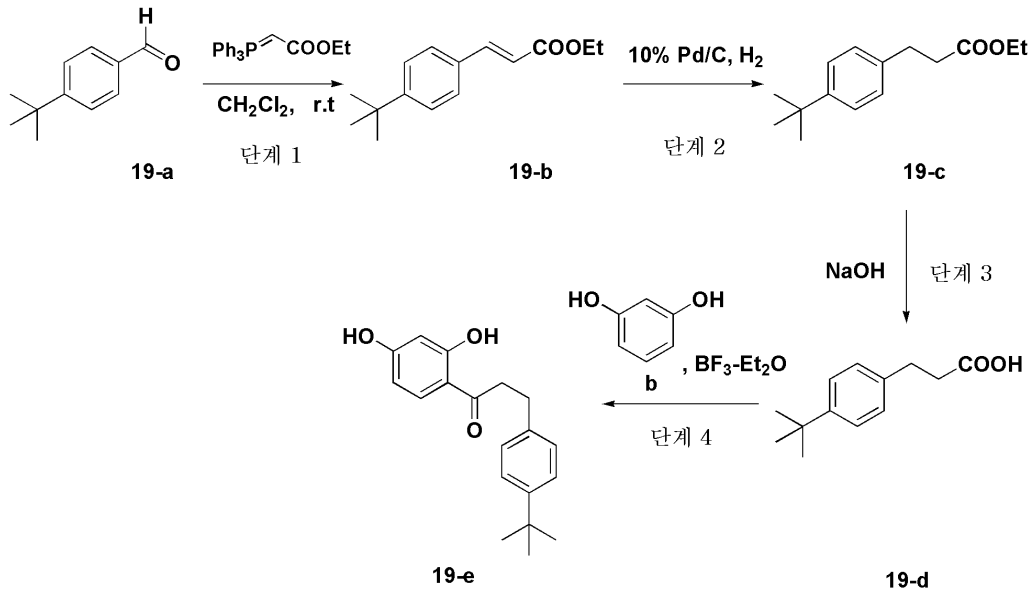


[0309]

[0310] 상기 실시예 7에서 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 17에서 제조된 화합물(30 mg, 0.01 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(32 mg, 수율 81%)을 얻었다.

[0311] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) d 1.29(s, 9H), 2.64(brs, 4H), 3.79(brs, 4H), 3.84(s, 2H), 4.52-4.59(m, 2H), 4.89(dd, *J* = 4.5, 8.7 Hz, 1H), 6.54(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.97-7.00(m, 2H), 7.29-7.32(m, 2H), 7.79(d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

[0312] <제조예 1> 3-(4-t-부틸페닐)-1-(2,4-다이하이드록시페닐)프로판-1-온의 제조



[0313]

[0314] 단계 1: 화학식 19-b로 표시되는 화합물의 제조

[0315] 화학식 19-a으로 표시되는 화합물(0.06 mol)을 메틸렌클로라이드 200 mL에 녹인 후, 트리페닐포스핀 화합물(0.072 mol)을 첨가하여 상온에서 3시간 동안 반응을 수행하여 화학식 19-b로 표시되는 표제화합물을 수율 76%로 얻었다.

[0316] 단계 2: 화학식 19-c로 표시되는 화합물의 제조

[0317] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 19-b로 표시되는 화합물(0.04 mol)을 메탄올 150 mL에 녹인 후, 10% 팔라듐-카본(1.5 g)의 존재하에 수소 기체를 첨가하여 화학식 19-c로 표시되는 표제화합물을 수율 96%로 얻었다.

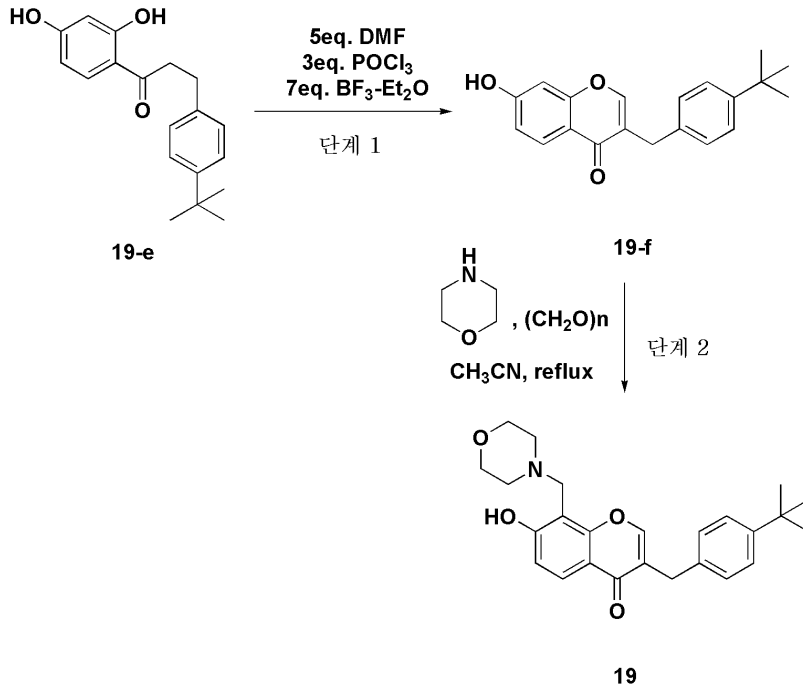
[0318] 단계 3: 화학식 19-d로 표시되는 화합물의 제조

[0319] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 19-c로 표시되는 화합물(0.035 mol)을 메탄올 100 mL에 녹인 뒤, NaOH(0.04 mol)를 첨가하여 교반한 후, 반응을 종결하여 화학식 19-d로 표시되는 표제화합물을 수율 90%로 얻었다.

[0320] 단계 4: 화학식 19-e로 표시되는 화합물의 제조

[0321] 상기 단계 3에서 제조된 화학식 19-d로 표시되는 화합물(0.03 mmol)을 CH₂Cl₂ 100 mL에 녹인 후, 트리플루라이드에테르염(BF₃Et₂O)(0.04 mmol)을 첨가하고, 화학식 b로 표시되는 레소시놀을 첨가한 뒤, 교반한 후, 반응을 종결하여 화학식 19-e로 표시되는 표제화합물을 수율 67%로 얻었다.

[0322] <실시예 19> 3-[4-(t-부틸)벤질]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조



[0323]

[0324] 단계 1: 3-(4-t-부틸벤질)-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

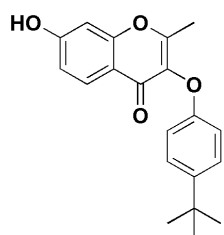
[0325] 톨루엔 20 mL 에 상기 제조예 1에서 제조된 화학식 19-e로 표시되는 화합물(0.02 mol)을 녹인 뒤, DMF(0.1 mol), BF₃-Et₂O(0.14 mol)을 첨가한 후, POCl₃ (0.06 mol)를 첨가한 후, 6시간 동안 환류교반 하였다. 반응 종결 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산: 에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 화학식 19-f로 표시되는 표제 화합물(수율 32%)을 얻었다.

[0326] 단계 2: 3-[4-(t-부틸)벤질]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

[0327] 상기 실시예 7에서 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 단계 1에서 제조된 화학식 19-f로 표시되는 화합물(30 mg, 0.01 mmol)을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 78%)을 얻었다.

[0328] ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 1.29(s, 9H), 2.63(brs, 4H), 3.76~3.78(m, 4H), 3.95(s, 2H), 6.86(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22(d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.32(dd, J = 1.8, 6.3 Hz, 2H), 7.50(s, 1H), 8.07(d, J = 8.7 Hz, 1H).

[0329] <실시예 20> 3-(4-t-부틸페녹시)-7-하이드록시-2-메틸-4H-크로멘-4-온의 제조



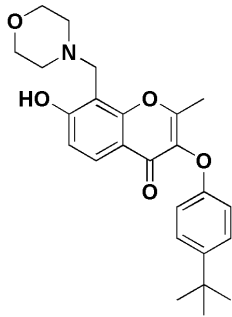
[0330]

[0331] 2-(4-t-부틸페녹시)-1-(2-하이드록시-4-메톡시페닐)에탄논(300 mg, 1.0 mmol)에 아세트릭 안하이드라이드(0.47 mL, 5.0 mmol), 트리에틸아민(0.56 mL, 4.0 mmol)을 차례로 가한 뒤 120 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 실

온으로 식힌 뒤 반응물에 얼음물을 넣고 30분간 교반하여 생성된 아이보리색 고체를 여과하고, 여액은 에틸 아세트로 추출하여 MgSO₄ 로 건조하고 감압 농축한 뒤 EtOH 3 ml 에 녹였다. 여기에 진한 염산 0.1 ml 을 가한 후 40 분 동안 가열환류시켰다. 실온으로 식힌 뒤 생성된 갈색 고체를 여과하고 여과물을 에탄올로 세척하여 표지 화합물을(160 mg, 42% 수율) 얻었다.

[0332] ¹H-NMR(300 MHz, (CD₃)₂CO) δ 1.29(s, 9H), 2.39(s, 3H), 6.88(d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98(dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 7.31(d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.95(d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.63(brs, 1H).

[0333] <실시예 21> 3-(4-t-부틸페녹시)-7-하이드록시-2-메틸-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

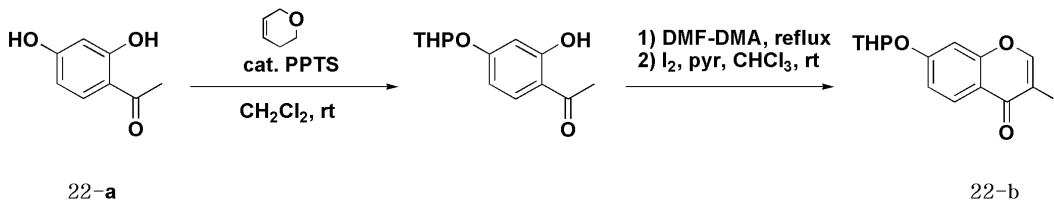


[0334]

[0335] 상기 실시예 7에서 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 20에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 74%)을 얻었다.

[0336] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) d 1.29(s, 9H), 2.41(s, 3H), 2.70(brs, 4H), 3.82(brs, 4H), 4.05(s, 2H), 6.85-6.89(m, 3H), 7.25-7.28(m, 2H), 8.04(d, J = 8.7 Hz, 1H).

[0337] <제조예 2> 3-아이오도-7-[테트라하이드로-2H-피란-2-일]옥시]-4H-크로멘-4-온의 제조

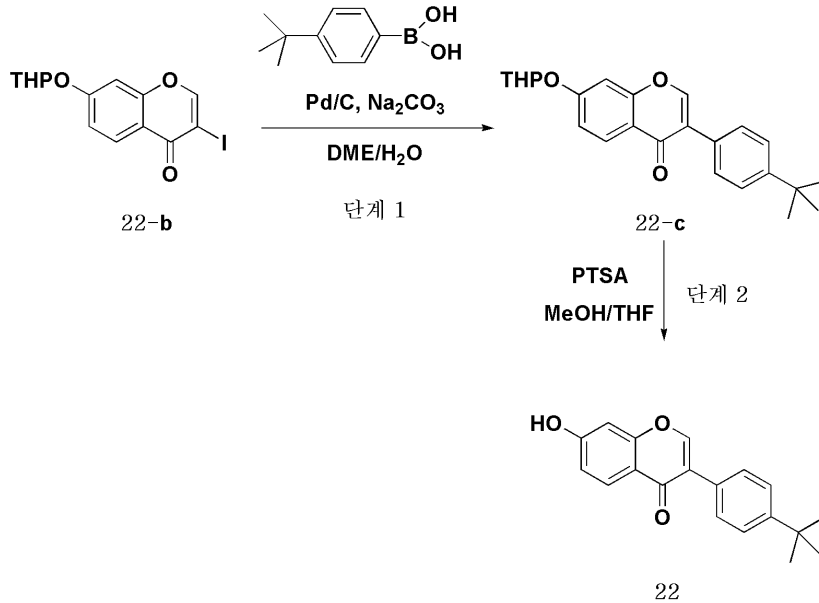


[0338]

[0339] 화학식 22-a로 표시되는 2,4-다이하이드록시아세토페논(5 g, 32.86 mmol)과 피리미딘 파라톨루엔설포네이트(300 mg, 1.31 mmol)를 무수 CH₂Cl₂(50 ml)에 현탁시킨 후 CH₂Cl₂(50 ml)에 녹인 다이하이드로피란(9 ml, 98.58 mmol) 용액을 서서히 실온에서 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 반응액을 NaHCO₃ 수용액으로 세척하였다. 이 유기용액을 소금물로 세척한 후에 MgSO₄로 건조, 여과, 감압 증류하여 얻은 잔사를 다이메틸포름아마이드-다이메틸아세탈(6.54 ml, 49.29 mmol)에 녹였다. 약 95 °C에서 반응액을 5시간 가열한 후에 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 CHCl₃(53 ml)에 녹인 후 피리딘(2.66 ml, 32.86 mmol)과 I₂(16.7 g, 65.72 mmol)를 실온에서 가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반시킨 후 Na₂S₂O₃ 수용액으로 반응액을 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조, 여과, 감압 증류하여 얻은 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트:CH₂Cl₂ = 5:1:2)로 정제하여 화학식 22-b로 표시되는 표제화합물(7.63 g, 62% 수율)을 얻었다.

[0340] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.52~1.83(m, 3H), 1.83~2.15(m, 3H), 3.60~3.72(m, 1H), 3.75~3.90(m, 1H), 5.55(t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.10(dd, $J = 2.7, 6.9$ Hz, 1H), 8.14(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.22(s, 1H).

[0341] <실시예 22> 3-[4-(t-부틸)페닐]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조



[0342]

[0343] 단계 1: 3-[4-(t-부틸)페닐]-7-[테트라하이드로-2H-피란-2-일]옥시]-4H-크로멘-4-온의 제조

[0344] 상기 제조예 2에서 제조된 화학식 22-b로 표시되는 화합물(200 mg, 0.56 mmol)과 보론산(0.111 mg, 0.67 mmol), 10% Pd/C(30 mg), Na_2CO_3 (179 mg, 1.68 mmol)을 1,2-다이메톡시에탄 1 ml과 물 1 ml의 혼합액에 녹이고 50 °C에서 교반하였다. 50분 뒤 실온으로 식힌 뒤 실라이트로 여과하여 Pd/C을 제거하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 추출하여 MgSO_4 로 건조하고 감압 농축한 뒤 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 15:1:2$)로 정제하여 표제화합물(60 mg, 28% 수율)을 얻었다.

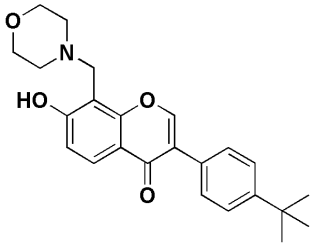
[0345] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.35(s, 9H), 1.60~1.75(m, 3H), 1.90~2.06(m, 3H), 3.65(m, 1H), 3.86(m, 1H), 5.57(s, 1H), 7.08~7.24(m, 2H), 7.46(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 8.23(d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

[0346] 단계 2: 3-[4-(t-부틸)페닐]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

[0347] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 22-c로 표시되는 화합물(60 mg, 0.16 mmol)에 THF와 MeOH을 각각 5 ml씩 넣어 녹였다. 파라톨루엔설폰산(0.003 mg, 0.02 mmol)을 넣고 50 °C에서 교반하였다. 1.5시간 후 출발물질이 사라짐을 확인하고 실온으로 냉각하고 트리에틸아민(0.02 ml, 0.16 mmol)을 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 감압 농축하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:1:2$)로 정제하여 표제화합물(47 mg, 100% 수율)을 얻었다.

[0348] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34(s, 9H), 6.22(brs, 1H), 6.87(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.92(dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.46(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.94(s, 1H), 8.20(d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0349] <실시예 23> 3-(4-*t*-부틸페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

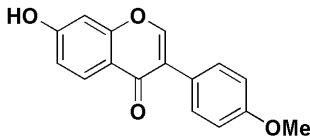


[0350]

[0351] 상기 실시예 7에서 3-[4-(*t*-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 22에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 97%)을 얻었다.

[0352] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34(s, 9H), 2.31(s, 3H), 2.68(brs, 4H), 3.80(brs, 4H), 4.03(s, 2H), 6.84(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.20(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.05(d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0353] <실시예 24> 7-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)-4H-크로멘-4-온의 제조

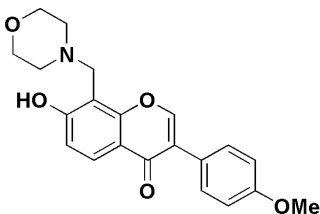


[0354]

[0355] 상기 실시예 22의 단계 1에서 부틸페닐보론산 대신 메톡시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 92%)을 얻었다.

[0356] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 3.83(s, 3H), 6.91(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97-7.02(m, 3H), 7.95(m, 2H), 8.07(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.19(s, 1H).

[0357] <실시예 25> 7-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

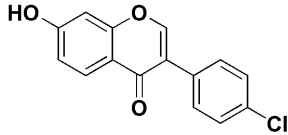


[0358]

[0359] 상기 실시예 7에서 3-[4-(*t*-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 24에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 92%)을 얻었다.

[0360] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.69(brs, 4H), 3.81(brs, 4H), 3.85(s, 3H), 4.04(s, 2H), 6.90(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.97(dd, $J = 2.1, 6.6$ Hz, 2H), 7.48(dd, $J = 2.1, 6.6$ Hz, 2H), 7.90(s, 1H), 8.14(d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0361] <실시예 26> 3-(4-클로로페닐)-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

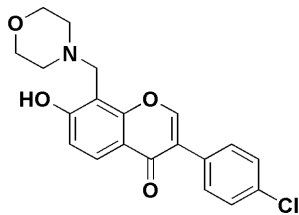


[0362]

[0363] 상기 실시예 22의 단계 1에서 부틸페닐보론산 대신 클로로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 89%)을 얻었다.

[0364] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3) δ 6.96(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.03(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.07(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.29(s, 1H)

[0365] <실시예 27> 3-(4-클로로페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

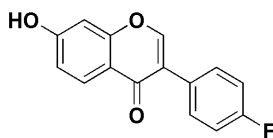


[0366]

[0367] 상기 실시예 7에서 3-[4-(*t*-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 26에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 66%)을 얻었다.

[0368] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 2.68(brs, 4H), 3.81(brs, 4H), 4.04(s, 2H), 6.92(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40-7.43(m, 2H), 7.48-7.52(m, 2H), 7.92(s, 1H), 8.14(d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0369] <실시예 28> 3-(4-플루오로페닐)-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

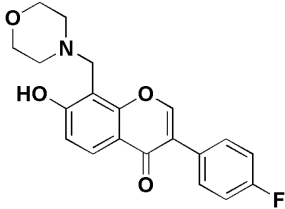


[0370]

[0371] 상기 실시예 22의 단계 1에서 부틸페닐보론산 대신 플루오로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 85%)을 얻었다.

[0372] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 6.93(d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.03(dd, $J = 2.3, 8.8$ Hz, 1H), 7.09~7.19(m, 1H), 7.43~7.52(m, 3H), 8.08(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 9.67(brs, 1H).

[0373] <실시예 29> 3-(3-플루오로페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

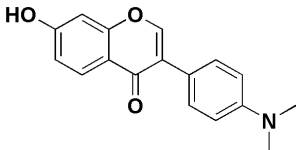


[0374]

[0375] 상기 실시예 7에서 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 28에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 70%)을 얻었다.

[0376] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 2.69(brs, 4H), 3.81(brs, 4H), 4.04(s, 2H), 6.91(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.07(m, 1H), 7.30-7.43(m, 3H), 7.94(s, 1H), 8.14(d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0377] <실시예 30> 3-[4-(다이메틸아미노)페닐]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

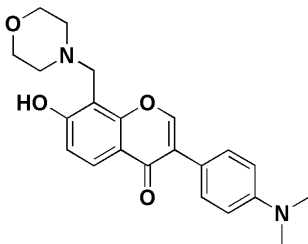


[0378]

[0379] 상기 실시예 22의 단계 1에서 부틸페닐보론산 대신 1-(다이메틸아미노)페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 79%)을 얻었다.

[0380] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 2.97(s, 6H), 6.78(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.90(s, 1H), 7.01(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49(d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.07(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 9.61(br s, 1H).

[0381] <실시예 31> 3-[4-(다이메틸아미노)페닐]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

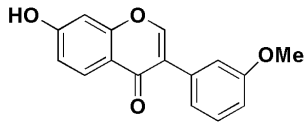


[0382]

[0383] 상기 실시예 7에서 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 30에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 67%)을 얻었다.

[0384] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 2.68(brs, 4H), 2.98(s, 6H), 3.80(brs, 4H), 4.03(s, 2H), 6.78(d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.88(dd, $J = 1.2, 9.0$ Hz, 1H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.88(d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.14(d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

[0385] <실시예 32> 7-하이드록시-3-(3-메톡시페닐)-4H-크로멘-4-온의 제조

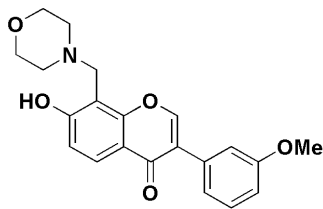


[0386]

[0387] 상기 실시예 22의 단계 1에서 부틸페닐보론산 대신 3-메톡시페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 95%)을 얻었다.

[0388] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.84(s, 3H), 6.43(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.78(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.82~7.00(m, 1H), 7.00~7.21(m, 2H), 7.23~7.40(m, 1H), 7.93(s, 1H), 8.12(d, $J = 8.7$ Hz, 1H)

[0389] <실시예 33> 7-하이드록시-3-(3-메톡시페닐)-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

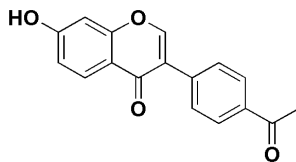


[0390]

[0391] 상기 실시예 7에서 3-[4-(*t*-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 32에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 71%)을 얻었다.

[0392] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.68(brs, 4H), 3.81(brs, 4H), 3.85(s, 3H), 4.05(s, 2H), 6.89~6.95(m, 2H), 7.11(dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.14(dd, $J = 1.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.34(dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 8.14(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.94(s, 1H).

[0393] <실시예 34> 3-(4-아세틸페닐)-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

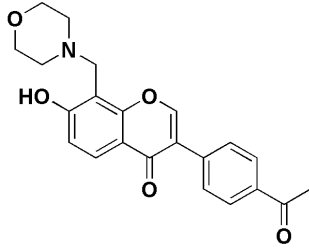


[0394]

[0395] 상기 실시예 22의 단계 1에서 부틸페닐보론산 대신 아세틸페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 92%)을 얻었다.

[0396] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.85(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.93(dd, $J = 1.8, 8.7$ Hz, 1H), 7.73(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90~8.05(m, 3H), 8.48(s, 1H).

[0397] <실시예 35> 3-(4-아세틸페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

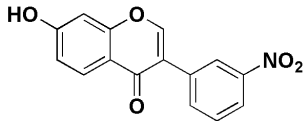


[0398]

[0399] 상기 실시예 7에서 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 34에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 70%)을 얻었다.

[0400] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.64(s, 3H), 2.70(brs, 4H), 3.82(brs, 4H), 4.06(s, 2H), 6.93(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.99(s, 1H), 8.04(d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.15(d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

[0401] <실시예 36> 7-하이드록시-3-(4-ไน트로페닐)-4H-크로멘-4-온의 제조

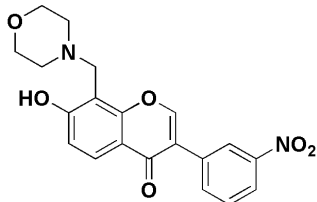


[0402]

[0403] 상기 실시예 22의 단계 1에서 부틸페닐보론산 대신 1-ไน트로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 86%)을 얻었다.

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 6.92(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.02(dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz, 1H), 7.74(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.00-8.15(m, 2H), 8.25(dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.59(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 10.45(brs, 1H).

[0405] <실시예 37> 7-하이드록시-3-(3-ไน트로페닐)-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

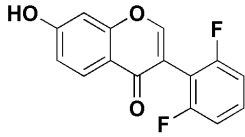


[0406]

[0407] 상기 실시예 7에서 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 36에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 62%)을 얻었다.

[0408] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.71(brs, 4H), 3.83(brs, 4H), 4.07(s, 2H), 6.94(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.62(t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.14(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.24(dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 8.41(t, $J = 2.1$ Hz, 1H).

[0409] <실시예 38> 3-(2,6-다이플루오로페닐)-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온의 제조

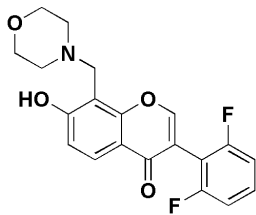


[0410]

[0411] 상기 실시예 22의 단계 1에서 부틸페닐보론산 대신 2,6-다이플루오로페닐보론산을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 100%)을 얻었다.

[0412] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ 7.03(m, 1H), 7.37-7.29(m, 3H), 8.06(d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 9.70(brs, 1H).

[0413] <실시예 39> 3-(2,6-다이플루오로페닐)-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조

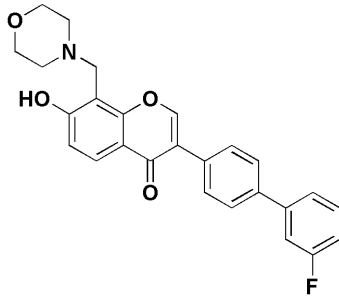


[0414]

[0415] 상기 실시예 7에서 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 38에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 23%)을 얻었다.

[0416] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.76(m, 3H), 1.90-2.04(m, 3H), 3.66(m, 1H), 3.85(m, 1H), 5.56(m, 1H), 7.30(m, 1H), 8.20(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01(s, 1H).

[0426] <실시예 41> 3-[3'-플루오로(1,1'-바이페닐)-4-일]-7-하이드록시-8-(몰폴리노메틸)-4H-크로멘-4-온의 제조



[0427]

[0428] 상기 실시예 7에서 3-[4-(t-부틸)페녹시]-7-하이드록시-4H-크로멘-4-온 대신 상기 실시예 40에서 제조된 화합물을 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 수행하여 표제화합물(수율 72%)을 얻었다.

[0429] ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 2.05(brs, 4H), 3.81(brs, 4H), 4.05(s, 2H), 6.92(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05(m, 1H), 7.30-7.45(m, 3H), 7.64-7.73(m, 4H), 7.98(s, 1H), 8.16(d, J = 8.7 Hz, 1H).

[0430] <실험예 1> 트롬빈 수용체 길항작용

[0431] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 PAR-1에 대한 길항효과를 측정하기 위하여 하기 실험을 수행하여 약리작용을 조사하였다.

[0432] 단계 1: 혈소판막의 제조

[0433] 혈소판 농축액(대전 충남 적십자 혈액원) 20 유닛을 100 g로 20 분간 원심분리하여 적혈구를 제거하였다. 상층액을 취해서 15분간 원심분리하여(3,000 g) 침전물을 얻고 버퍼 A(10 mM Tris Cl, pH 7.5, 5 mM EDTA, 150 mM NaCl) 200 ml를 첨가하여 잘 혼합한 후, 4400 g로 10분간 원심분리하여 침전물을 얻은 후, 버퍼 A 200 ml를 첨가하여 혼합하였다. 다시 4400 g로 10분간 원심분리하여 침전물을 얻고 버퍼 B(10 mM Tris Cl, pH 7.5, 5 mM EDTA) 30 ml를 첨가하여 혼합하였다. 그 다음 다운스(Dounce) 호모게나이저를 사용하여 20회 호모게나이즈하고 41000 g로 20분간 원심분리하여 침전물을 얻은 후 버퍼 C(20 mM Tris Cl, pH 7.5, 1 mM EDTA, (0.1 mM DTT)) 40 ml를 첨가하여 혼합하였다. 이것을 5 ml씩 분주하여 액체 질소로 급냉시킨 후 -80 °C에 보관하였다.

[0434] -80 °C에 있던 분주액을 녹인 후 다운스 호모게나이저를 사용하여 5회 호모게나이즈하였다. 41000 g로 20 분간 원심분리하여 침전물을 얻고 버퍼 D(10 mM 트리스에탄올아민 HCl, pH 7.4, 5 mM EDTA) 20 ml를 첨가하여 혼합한 후, 41000 g로 20 분간 원심분리하였다(3회 반복). 그 후 침전물을 버퍼 E(50 mM Tris Cl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, (1% DMSO)) 20 ml를 첨가하여 혼합하고, 250 μl씩 분주하여 액체 질소로 급냉시킨 후 -80 °C에 보관하였다.

[0435] 채혈 후 48 시간 이내의 혈액을 사용하며 버퍼 A로 세척한 이후에는 4 °C를 유지해야 한다.

[0436] 단계 2: 길항효과 측정

[0437] 먼저, 상기 단계 1에서 준비된 결합반응용 버퍼 39 μl를 반응 플레이트(Nunc 96 웰 플레이트 # 269620)에 분주하였다. 사람 혈소판 막을 결합반응용 버퍼(50 mM Tris HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.1% BSA)로 희석하여 2배 농도로 준비하고(최종 1배 농축농도: 0.15 mg/ml) 50 μl씩 반응 플레이트에 넣었다. 상기 실시예의 화합물을 DMSO로 10배 용액으로 희석하여 준비하고 10 μl씩 반응 플레이트에 넣고 파이페팅하여 혼합하였다. 이때 양성 대조군에는 DMSO 10 μl를 첨가하고, 비선택적 결합 대조군에는 10배 비표지 haTRAP 10 μl(헥사아미노산 트롬빈 수용체 길항 펩타이드; 최종농도 100 μM)을 첨가하였다. 방사선표지 리간드([³H]-haTRAP)를 DMSO로 100배 농도로 희석하여 준비하고 1 μl씩 반응 플레이트에 넣고 파이페팅하여 혼합하였다(최종 방사선표지 리간드의

농도는 포화 실험에서 Bmax의 60% 결합을 나타내는 농도로 결정하여 사용하였다). 그 후 R반응 플레이트를 플레이트 교반기(Heidolph, Titramax 1000)에서 900 rpm으로 15초 동안 섞어준 후 30 °C에서 60 분 인큐베이션하였다. 인큐베이션 중 유니필터(unifilter) GF/C 플레이트(Perkin Elmer, # 6005174)를 0.1% 폴리에틸렌이민 100 μl로 미리 적시도록 하였다. 반응 종료 후, 밀리포어 진공 메니폴드에 유니필터 GF/C 플레이트를 놓고 반응 혼합물을 피펫을 사용하여 옮겨 모은 다음 냉각 세척용 버퍼(50 mM Tris HCl, pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA) 100 μl로 6회 세척하고 유니필터 GF/C 플레이트를 상온에서 건조시켰다. Microscint-20 신틸레이션 카테일 용액(Perkin Elmer, # 6013621) 40 μl를 각 웰에 넣고 팩카드(Packard) TOPCOUNT 신틸레이션 계수기에서 방사능을 측정하여, IC₅₀를 구하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0438]

실시예	IC ₅₀ (μM)
7	1.7
9	3.5
13	4.8
19	5.0

[0439]

표 2에 나타난 바와 같이, 화학식 1로 표시되는 화합물에 대하여 PAR-1 수용체에 대한 길항효과를 측정 결과, 실시예 7, 9, 13 및 19로 표시되는 화합물은 5.0 μM 이하의 IC₅₀를 나타내어 우수한 PAR-1 길항 효과를 나타내는 것으로 확인되었다.

[0440]

따라서, 본 발명의 크로멘 유도체는 PAR-1 길항 효과를 우수하게 나타내므로, PAR-1을 통해 발생하는 혈전, 혈소판 응집, 동맥경화, 혈관계협착, 혈액 응고, 고혈압, 부정맥, 협심증, 심부전, 염증 또는 암을 예방 또는 치료하는데 유용하게 사용될 수 있고, 나아가, 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

[0441]

한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 크로멘 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 체제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 체제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0442]

<제제예 1> 산제의 제조

[0443]

화학식 1의 크로멘 유도체 2 g

[0444]

유당 1 g

[0445]

상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0446]

<제제예 2> 정제의 제조

[0447]

화학식 1의 크로멘 유도체 100 mg

[0448]

옥수수전분 100 mg

[0449]

유당 100 mg

[0450]

스테아린산 마그네슘 2 mg

[0451]

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

[0452]

<제제예 3> 캡슐제의 제조

[0453]	화학식 1의 크로멘 유도체	100 mg
[0454]	옥수수전분	100 mg
[0455]	유당	100 mg
[0456]	스테아린산 마그네슘	2 mg
[0457]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	

[0458] <제제예 4> 주사제의 제조

[0459]	화학식 1의 크로멘 유도체	100 mg
[0460]	만니톨	180 mg
[0461]	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	26 mg
[0462]	증류수	2974 mg
[0463]	통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.	