(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월12일
(11) 등록번호 10-2201940
(24) 등록일자 2021년01월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/12 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/12 (2013.01)
A61K 31/121 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0016452
(22) 출원일자 2019년02월13일
심사청구일자 2019년02월13일
(65) 공개번호 10-2020-0098844
(43) 공개일자 2020년08월21일
(56) 선행기술조사문헌
학위논문, 전유진, 관동대학교 의학과, 2010.02*
학위논문, 최원, 가톨릭관동대학교 의학과 2015.2
Bioorganic & Medicinal Chemistry
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, (2008), 6324-6326
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
가톨릭관동대학교산학협력단
강원도 강릉시 범일로579번길 24(내곡동, 가톨릭관동대학교)
(72) 발명자
이석준
강원도 강릉시 성산면 괴일길 146-21(관음리)
신운섭
강원도 강릉시 성산면 양지말길 34-5(위촌리)
(74) 대리인
특허법인지담

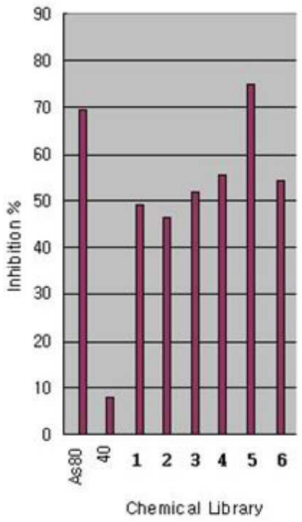
전체 청구항 수 : 총 1 항 심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요 약

화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 개시된다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물은 혈소판 응집 효과가 있어 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환에 효능이 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 7/02 (2018.01)
A61P 9/10 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711073896
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	해양극지기초원천기술개발사업
연구과제명	해양천연분자와 그 모방체를 이용한 신의약소재 물질 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	가톨릭관동대학교
연구기간	2015.06.23 ~ 2020.06.30

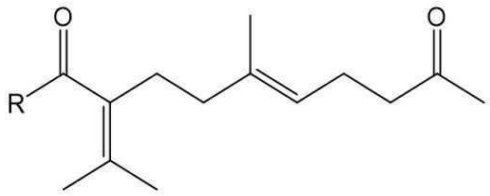
명 세 서

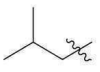
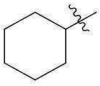
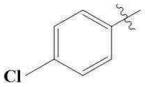
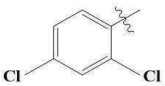
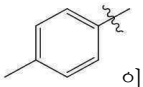
청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 혈전 생성 억제용 약학적 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서 R은 , , , ,  또는 이다.)

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 혈소판은 정상적인 상태에서는 비활성 상태로 존재하나 상처나 질병상태에서 노출된 혈관벽의 콜라겐에 의하여

활성화되어 ADP와 트롬복산 A2(thromboxan A2, TxA2)을 분비하며 이들 분비물질들이 다시 혈소판을 활성화시켜 최종적으로 혈전을 유발한다. 이러한 활성화된 혈소판은 심장이나 뇌허혈의 주요 원인이며 동맥경화 발생에 중요한 역할을 한다. 정상적인 상처 치유 과정에서의 혈전은 손상혈관에 혈소판이 부착하여 단층형성, 혈소판 응집, 그리고 안정화, 고착화의 과정을 거치는데 마지막 단계에서 혈소판 활성화가 과도하면 계속적으로 혈소판응집이 일어나 혈관이 막히게 된다.

[0003] 혈소판 활성화인자들로는 트롬빈(thrombin), 트롬복산 A2(thromboxane A2), 혈소판 활성화 인자(platelet-activating factor, PAF) 및 콜라겐 섬유 등이 있으며 상기 물질들은 활성화된 혈소판 뿐만 아니라 염증에 의해서도 생성된다. 혈소판의 활성화는 동맥혈전 뿐만 아니라 말초혈관장애를 유발하기 때문에 혈소판 활성을 조절함으로써 말초혈관순환장애를 극복할 수 있다.

[0004] 실제, 은행잎 추출물의 진콜라이드(ginkolide)는 PAF 길항제로서 혈액순환개선제로 사용되고 있다. 한편, 죽상혈전성 혈관 질환(atherothrombotic vascular disease)은 서양에서 사망원인의 약 40%에 달하며, 혈소판이 죽상동맥혈전에 중요한 역할을 담당함으로 항혈소판 제제의 개발을 위한 연구가 집중되어 현재 COX-1과 TxA2 저해제(inhibitor)로서 아스피린과 ADP 수용체(receptor)인 P_2Y_{12} receptor blocker로서 클로피도그렐(clopidogrel)이 개발되어 사용되고 있다. 또한, 상기 의약은 경피적 관상동맥 성형술 (PTCA) 및 스텐트 (stent) 삽입 시의 혈전 생성의 예방 및 스텐트 자체에 도포 또는 매립함으로써 상기 혈소판 응집 억제 작용을 가지는 의약을 포접하여, 스텐트 설치 후의 재협착 예방제로도 사용된다.

[0005] 그러나, 상기와 같은 다양한 약물이 존재함에도 불구하고 여전히 신규한 혈소판 응집억제제의 개발이 필요한 실정이다. 이에, 본 발명자들은 신규한 혈소판 응집억제제에 대하여 연구한 결과 천연물의 구조를 모방하여 제조한 유도체를 합성하였고, 상기 유도체가 완전 합성약물보다 더 안전하고 부작용이 적으며 혈소판응집억제 효과를 나타냄을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[0006] 이와 관련하여, 대한민국 공개특허 제10-2018-0108094호는 갈색거저리 유충으로부터 분리된 화합물을 함유하는 항혈전용 조성물에 대하여 개시하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 전술한 문제를 해결하고자 안출된 것으로서, 본 발명의 일 실시예는 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

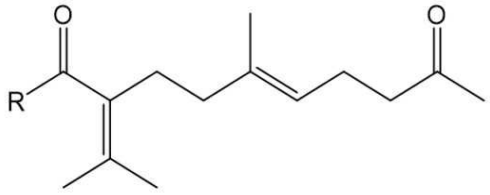
[0008] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 기술적 과제로 한정되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0009] 전술한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본 발명의 일 측면은,

[0010] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

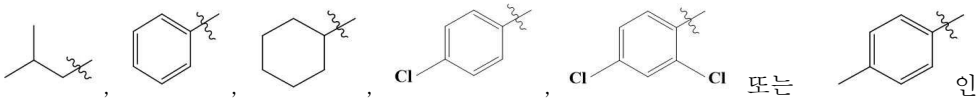
[0011] [화학식 1]

[0012] 

[0013] 상기 화학식 1에서 R은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C10 알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C20 사이클로 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C6-C30 아릴이다.

[0014] 상기 화학식 1에서 R은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C5 알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C10 사이클로 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C6-C10 아릴인 것일 수 있다.

[0015] 상기 화학식 1에서 R은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C5 알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C10 사이클로 알킬 또는 할로젠 원소로 치환 또는 비치환된 C6-C10 아릴인 것일 수 있다.

[0016] 상기 화학식 1에서 R은 

또는 인 것일 수 있다.

[0017] 상기 혈전관련질환은 협심증, 급성 심근경색 또는 뇌졸중인 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.

[0018] 상기 혈액순환장애 관련질환은 경각능력 저하, 어지럼증, 이명, 두통, 시력장애, 기억력감퇴, 불안, 우울, 사지 이영양증, 부종 또는 저림과 같은 말초혈액 순환장애인 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.

[0019] 상기 조성물은 혈소판 응집 억제 효과를 갖는 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0020] 본 발명의 일 실시예에 따르면 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 조성물은 혈소판 응집 효과가 있다. 따라서, 협심증, 급성 심근경색 또는 뇌졸중과 같은 혈전관련질환 및 말초혈액 순환장애 즉, 경각능력 저하, 어지럼증, 이명, 두통, 시력장애, 기억력감퇴, 불안, 우울, 사지 이영양증, 부종 또는 저림과 같은 혈액순환장애 관련질환에 효능이 있다.

[0021] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 특허청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물의 혈소판 응집 억제 효과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

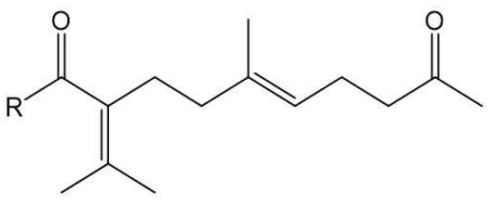
[0023] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 의해 본 발명이 한정되지 않으며 본 발명은 후술할 청구범위의 의해 정의될 뿐이다.

[0024] 덧붙여, 본 발명에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 발명의 명세서 전체에서 어떤 구성요소를 '포함'한다는 것은 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.

[0026] 본원의 제 1 측면은,

[0027] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

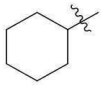
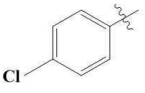
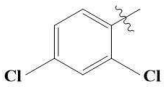
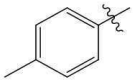
[0028] [화학식 1]

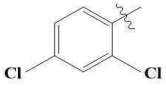
[0029] 

[0030] 상기 화학식 1에서 R은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C10 알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C20 사이클로 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C6-C30 아릴이다.

[0032] 이하, 본원의 제 1 측면에 따른 상기 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 상세히 설명한다.

[0034] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 예방은 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미하는 것일 수 있으며, 상기 치료는 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환에 의한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미하는 것일 수 있다.

[0035] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1에서 R은 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C5 알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C10 사이클로 알킬 또는 치환 또는 비치환된 C6-C10 아릴인 것일 수 있으며, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C5 알킬, 치환 또는 비치환된 C3-C10 사이클로 알킬 또는 할로젠 원소로 치환 또는 비치환된 C6-C10 아릴인 것일 수 있고, 상기 할로젠 원소는 클로라이드일 수 있다. 더욱 바람직하게 상기 R은 , , , ,  또는  인 것일 수 있다.

[0036] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 조성물은 혈소판 응집 억제 효과를 갖는 것을 특징으로 하는 것일 수 있다. 따라서, 상기 조성물은 혈전관련질환 및 혈액순환장애 관련질환에 효능이 있는 것일 수 있다. 이때, 상기 혈전관련질환은 협심증, 급성 심근경색 또는 뇌졸중인 것을 특징으로 하는 것일 수 있으며, 상기 혈액순환장애 관련질환은 경각능력 저하, 어지럼증, 이명, 두통, 시력장애, 기억력감퇴, 불안, 우울, 사지 이영양증, 부종 또는 저림과 같은 말초혈액 순환장애인 것을 특징으로 하는 것일 수 있다. 이때, 상기 혈소판 응집 억제 효과를 가장 우수하게 발휘하는 물질은 상기 화학식 1에서 R이 인 화합물인 것일 수 있다.

[0038] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 여러 단계에 걸쳐 합성되는 것일 수 있으며, 이때 상기 합성에 있어서 각각의 단계는 용매의 존재 하에서 반응시키고 추출시키는 과정을 포함하는 것일 수 있다.

[0039] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 추출은 당업계에 공지된 통상적인 방법에 따라, 즉, 통상적인 온도, 압력의 조건 하에서 통상적인 용매를 사용하여 추출할 수 있다. 예를 들어, 상기 용매는 물, 탄소수 1-4개의 무수 또는 함수 저급 알코올(메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올), 아세톤, 에틸아세테이트, 부틸아세테이트, 디클로로메탄(CH2C12), 클로로포름, 헥산(Hexane), 1,3-부틸렌 글리콜, 에테르 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 추출하는 방법은 열수 추출, 냉침 추출, 환류 추출, 초음파 추출 등의 다양한 방법을 통하여 추출할 수 있다.

[0040] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 합성에 있어서 각각의 단계는 반응시킨 반응물 및 생성물을 추가로 정제하여 분리시킨 것일 수 있다. 이때, 상기 추가적 분리는 컬럼크로마토그래피를 이용하여 수행되는 것일 수 있으며, 바람직하게 액체 컬럼 크로마토그래피를 이용한 크기배제(size-exclusion) 크로마토그래피, 이온교환(ion-exchange) 크로마토그래피, 분배 크로마토그래피, 친화(affinity) 크로마토그래피 또는 이들 크로마토그래피의 조합을 이용하여 분리 정제할 수 있다.

[0041] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용할 수 있다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻을 수 있다. 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, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함할 수 있다.

[0042] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1로 표시되는 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수혼화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

[0043] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 염기를 사용하여 약학적으로 혀용가능한 금속 염일 수 있다. 구체적으로, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화학식 1의 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속 염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합할 수 있다. 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0044] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 더 포함할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함할 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 Remington's Pharmaceutical Sciences (19^{소} ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.

[0045] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여하는 것일 수 있다. 상기 "약학적으로 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 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 상기 약학적 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 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0046] 본원의 일 구현예에 있어서, 구체적인 상기 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에서 활성 성분의 흡수도, 불활성율 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1kg 당 0.001 내지 150 mg, 바람직하게는 0.01 내지 100 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.

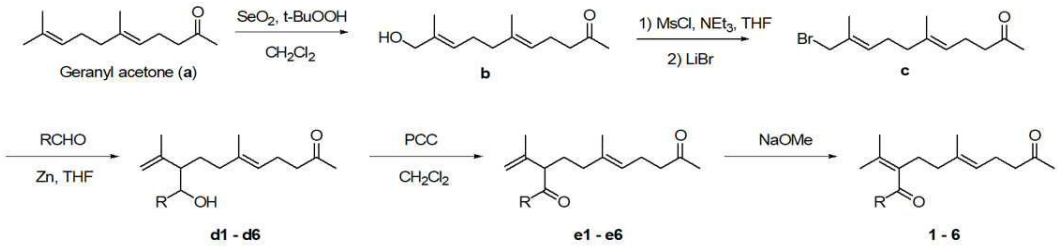
[0047] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화 함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캅셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[0049] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

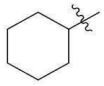
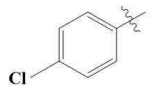
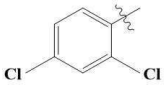
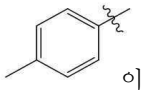
[0051] **제조예. 1-치환된 5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온(1-substituted 5-methyl-2-(propan-2-ylidene)dec-5-ene-1,9-dione) 유도체의 합성**

[0052] 하기 반응식 1에서 1-치환된 5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온(1-substituted 5-methyl-2-(propan-2-ylidene)dec-5-ene-1,9-dione) 유도체를 하기와 같이 5 단계에 걸쳐 합성하였다.

[0053] [반응식 1]



[0054]

[0055] 이때, 상기 R은 , , , , , , 또는 이며, 상기 R의 순서에 따라 각각 화학식 1 내지 6으로 표시되는 화합물이었다.

[0057] (1) (5E,9E)-11-하이드록시-6,10-다이메틸언데카-5,9-다이엔-2-온((5E,9E)-11-hydroxy-6,10-dimethylundeca-5,9-dien-2-one)의 합성

[0058] 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 화학식 b로 표시되는 (5E,9E)-11-하이드록시-6,10-다이메틸언데카-5,9-다이엔-2-온을 합성하였다. 구체적으로, 질소 분위기하에서 셀레늄 다이옥사이드(selenium dioxide) 2.28 g(20.586 mmol)에 CH_2Cl_2 240 mL를 넣고 10 분 정도 교반하였다. 이 용액에 tert-부틸하이드로퍼옥사이드(tert-butylhydroperoxide) 38.92 mL (205.86 mmol)를 넣고, 2 시간 교반하였다. 2 시간 후, CH_2Cl_2 80 mL에 녹인 화학식 a로 표시되는 제라닐 아세톤(geranyl acetone) 22.91 mL (102.93 mmol)를 넣고, 다시 2시간 교반하였다. 반응이 종결됨을 확인하면 물 100 mL를 가하고 다이클로로메탄(dichloromethane, MC)으로 추출(100 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 자동 플레쉬 컬럼크로마토그래피 시스템(flash column chromatography)을 이용하여 화학식 b로 표시되는 연한 노란색의 오일(oil) 형태 10g(46%)을 수득하였다.

[0059] (5E,9E)-11-하이드록시-6,10-다이메틸언데카-5,9-다이엔-2-온: R_f 0.31 (n-Hx:EtOAc=5:2) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ5.37(m, 1H,), 5.06(m, 1H,), 3.99(s, 2H,), 2.45(m, 2H,), 2.26(m, 2H,), 2.13(s, 3H,), 2.04(s, 2H,), 2.02(s, 2H,), 2.0(s, H, OH) 1.72(s, 3H,), 1.61(s, 3H,). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ 209.10, 135.8, 122.9, 68.8, 43.9, 39.1, 29.9, 28.8, 22.4, 13.6

[0061] (2) (5E,9E)-11-브로모-6,10-다이메틸언데카-5,9-다이엔-2-온((5E,9E)-11-bromo-6,10-dimethylundeca-5,9-dien-2-one)의 합성

[0062] 다음으로, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 화학식 c로 (5E,9E)-11-브로모-6,10-다이메틸언데카-5,9-다이엔-2-온을 합성하였다. 구체적으로, CH_2Cl_2 120 mL에 상기 수득한 (5E,9E)-11-하이드록시-6,10-다이메틸언데카-5,9-다이엔-2-온 10 g (47.55 mmol)을 녹인 후 -50℃에서 1 시간 교반하였다. 이 용액에 트리에틸 아민(triethyl amine) 10.69 mL(76.08 mmol)과 메탄 설포닐클로라이드(methane sulfonylchloride) 7.39 mL(95.1 mmol)을 가한 후, -50℃에서 다시 4 시간 교반하였다. 4 시간 뒤 테트라하이드로퓨란(THF) 30 mL에 녹인 리튬브로마이드(lithiumbromide) 10.32 g(118.88 mmol)을 넣고 실온에서 다시 1 시간 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 물 100 mL를 가하고 MC로 추출(100 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 c로 표시되는 갈색의 oil 형태 8g(62%)을 수득하였다.

[0063] (5E,9E)-11-브로모-6,10-다이메틸언데카-5,9-다이엔-2-온: R_f 0.83 (n-Hx:EtOAc=5:2) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ5.55(m, 1H,), 5.07(m, 1H,), 3.97(s, 2H,), 2.46(, 2H,), 2.25(2H,), 2.13(s, 3H,), 2.10(m, 2H,), 2.01(m, 2H,), 1.74(s, 3H,), 1.61(s, 3H,). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.7, 131.0, 123.2, 43.8, 41.8, 41.7, 38.6, 29.9, 26.6, 22.4, 14.6

[0065] (3-1) (E)-10-하이드록시-6,12-다이메틸-9-(프로-1-엔-2-일)트라이덱-5-엔-2-온((E)-10-hydroxy-6,12-dimethyl-9-(prop-1-en-2-yl)tridec-5-en-2-one)의 합성

[0066] 다음으로, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이 인 경우의 화학식 d1으로 표시되는 (E)-10-하이드록시-6,12-다이메틸-9-(프로-1-엔-2-일)트라이덱-5-엔-2-온을 합성하였다. 구체적으로, THF (20 mL)에 아연말(Zinc. Dust) 216 mg(3.3 mmol)을 넣고 교반하였다. 이 용액에 이소발레르알데하이드(isovaleraldehyde) 356 μL(3.3 mmol)을 넣고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 30분 후 상기 수득한 화합물 c 300 mg(1.1 mmol)를 넣고 80℃ 온도를 유지하면서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 H_2O 30 mL를 가하고 MC로 추출(30 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 d1으로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 278 mg(90%)를 수득하였다.

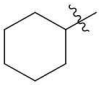
[0067] (E)-10-하이드록시-6,12-다이메틸-9-(프로-1-엔-2-일)트라이덱-5-엔-2-온: R_f 0.27 (n-Hx:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ5.06(s, 1H), 4.96(s, 1H), 4.89(d, 1H, *J* = 9.51 Hz), 3.07(m, 1H) 2.46(m, 2H), 2.38~2.04(m, 6H) 1.92(m, 2H), 1.85(s, H), 1.66(d, 3H, *J* = 1.47 Hz), 1.62(d, 3H, *J* = 2.91 Hz), 1.49(m, 2H), 1.26(m, 2H), 0.91~0.84(m, 6H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.7, 142.7, 136.1, 123.1, 114.9, 77.2, 50.0, 43.8, 43.6, 37.2, 29.6, 24.1, 23.3, 22.7, 22.3, 19.7, 15.8

[0069] (3-2) (E)-9-(하이드록시(페닐)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온((E)-9-(hydroxy(phenyl)methyl)-6,10-dimethylundeca-5,10-dien-2-one)의 합성

[0070] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이 인 경우의 화학식 d2로 표시되는 (E)-9-(하이드록시(페닐)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온을 합성하였다. 구체적으로, THF 20 mL에 Zinc. dust 216 mg(3.3 mmol)을 넣고 교반하였다. 이 용액에 벤즈알데하이드(benzaldehyde) 350 μL(3.3 mmol)을 넣고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 30 분 후 bromination 300 mg(1.1 mmol)을 넣고 80℃ 온도로 유지하면서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 H_2O 30 mL를 가하고 MC로 추출 (30 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 d2로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 228 mg(69%)을 수득하였다.

[0071] (E)-9-(하이드록시(페닐)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온: R_f 0.29 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.54(m, 1H), 7.39(m, 2H), 7.31(m, 2H), 5.09(s, 1H), 4.80(s, 1H), 4.66(s, 1H), 4.60(s, 1H), 2.65(m, 2H), 2.12(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.54(s, 3H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ200.0, 144.6, 142.4, 128.9, 128.0, 126.3, 123.0, 116.3, 75.9, 55.4, 53.9, 40.9, 37.1, 25.8, 22.8, 21.4, 18.1, 15.6.

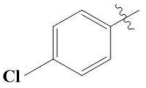
[0073] (3-3) (E)-9-(사이클로헥실(하이드록시)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온((E)-9-(cyclohexyl(hydroxy)methyl)-6,10-dimethylundeca-5,10-dien-2-one)의 합성

[0074] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이 인 경우의 화학식 d3으로 표시되는 (E)-9-(사이클로헥실(하이드록시)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온을 합성하였다. 구체적으로, THF 20 mL에 Zinc. dust 216 mg(3.3 mmol)을 넣고 교반하였다. 이 용액에 사이클로헥산카르복스알데하이드(cyclohexanecarboxaldehyde) 397 μL(3.3 mmol)을 넣고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 30 분 후 bromination 300 mg(1.1 mmol)을 넣고 80℃ 온도로 유지하면서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 H_2O 30 mL를 가하고 MC로 추출 (30 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 d3으로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 201 mg(60%)을

수득하였다.

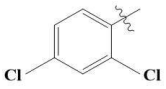
[0075] (E)-9-(사이클로헥실(하이드록시)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온: R_f 0.31 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ5.07(m, 1H), 4.99(d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 4.80(d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 3.83(d, 1H), 2.46(m, 2H), 2.13(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.55(s, 3H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ206.5, 145.3, 136.5 122.7, 115.5, 75.4, 49.9, 43.7, 39.7, 37.2, 30.9, 29.9, 26.8, 26.5, 25.2, 22.4.

[0077] (3-4) (E)-9-((4-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온((E)-9-((4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl)-6,10-dimethylundeca-5,10-dien-2-one)의 합성

[0078] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 d4로 표시되는 (E)-9-((4-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온을 합성하였다. 구체적으로, THF 20 mL에 Zinc. dust 216 mg(3.3 mmol)을 넣고 교반하였다. 이 용액에 4-클로로벤즈알데하이드(4-chlorobenzaldehyde) 464 mg(3.3 mmol)을 넣고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 30분 후 bromination 300 mg(1.1 mmol)을 넣고 80℃ 온도를 유지하면서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 H_2O 30 mL를 가하고 MC로 추출(30 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 d4로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 253 mg(69%)을 수득하였다.

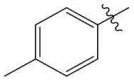
[0079] (E)-9-((4-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온: R_f 0.27 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.29(m, 4H), 5.09(m, 1H), 4.97(s, 1H), 4.94(s, 1H), 4.60(s, 1H), 4.37(d, 1H *J* = 9.15 Hz) 2.47(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.52(s, 3H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.0, 144.3,141.1, 136.5, 135.9, 133.3, 128.5, 122.9, 113.5, 75.2, 53.7, 43.7, 37.0, 30.9, 26.4, 22.3, 21.5, 15.7.

[0081] (3-5) (E)-9-((2,4-다이클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온((E)-9-((2,4-dichlorophenyl)(hydroxy)methyl)-6,10-dimethylundeca-5,10-dien-2-one)의 합성

[0082] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 d5로 표시되는 (E)-9-((2,4-다이클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온을 합성하였다. 구체적으로, THF 20 mL에 Zinc. dust 216 mg(3.3 mmol)을 넣고 교반하였다. 이 용액에 2,4-다이클로로벤즈알데하이드(2,4-dichlorobenzaldehyde) 578 mg(3.3 mmol)을 넣고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 30 분 후 bromination 300 mg(1.1 mmol)을 넣고 80℃ 온도를 유지하면서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 H_2O 30 mL를 가하고 MC로 추출(30 ml×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 d5로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 216 mg(54%)을 수득하였다.

[0083] (E)-9-((2,4-다이클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온: R_f 0.34 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.47(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.28(s, 1H), 5.04(s, 1H), 4.95(s, 1H), 4.77(s, 1H), 2.44(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.43(s, 3H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.8, 171.2, 144.2,139.2, 135.5, 133.4, 133.2, 129.2, 128.8, 123.0, 113.0, 70.2, 55.0, 43.7, 29.9, 26.6, 22.3, 18.8, 15.7.

[0085] (3-6) (E)-9-(하이드록시(p-톨일)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온((E)-9-(hydroxy(p-tolyl)methyl)-6,10-dimethylundeca-5,10-dien-2-one)의 합성

[0086] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 d6으로 표시되는 (E)-9-(하이드록시(p-톨일)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온을 합성하였다. 구체적으로, THF 20 mL에 Zinc. dust 216 mg(3.3 mmol)을 넣고 교반하였다. 이 용액에 p-톨루알데하이드(p-tolualdehyde) 390 μL(3.3 mmol)을 넣고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 30 분 후 bromination 300 mg(1.1 mmol)을 넣고 80℃ 온도를 유지하면서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 H_2O 30 mL를 가하고 MC로 추출(30 ml×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 d6으로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 200 mg(58%)을 수득하였다.

[0087] (E)-9-(하이드록시(p-톨일)메틸)-6,10-다이메틸언데카-5,10-다이엔-2-온: R_f 0.32 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.20(m, 1H), 7.16(m, 1H), 5.06(s, 1H), 4.94(s, 1H), 4.37(s, 1H), 2.33(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.07(s, 3H), 1.73(s, 3H), 1.39(s, 3H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ200.1, 144.8,139.6, 137.3, 136.2, 129.0, 127.0, 122.7, 116.2, 56.0, 43.8, 36.9, 30.9, 26.5, 22.3, 21.1, 18.0, 15.6.

[0089] (4-1) (E)-6,12-다이메틸-9-(프로-1-엔-2-일)트리덱-5-엔-2,10-다이온((E)-6,12-dimethyl-9-(prop-1-en-2-yl)tridec-5-ene-2,10-dione)의 합성

[0090] 다음으로, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 e1으로 표시되는 (E)-6,12-다이메틸-9-(프로-1-엔-2-일)트리덱-5-엔-2,10-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MC 20 mL에 상기 수득한 화학식 d1으로 표시되는 화합물 278 mg(0.99 mmol)을 녹인 후 실온에서 교반하였다. 이 용액에 피리디늄 클로로크로메이트(pyridinium chlorochromate) 321 mg(1.49 mmol)을 넣고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 에테르(ether)를 과량으로 넣어 희석시킨 후 셀라이트 패드(celite pad)를 통과시킨 후 H_2O 30 mL를 가하고 ether로 추출(30 ml×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 e1으로 표시되는 연한 노란색의 oil형태 204 mg(75%)을 수득하였다.

[0091] (E)-6,12-다이메틸-9-(프로-1-엔-2-일)트리덱-5-엔-2,10-다이온: R_f 0.31 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ5.06(s, 1H), 4.96(s, 1H), 4.89(d, 1H, J = 9.51 Hz), 3.07(m, 1H) 2.46(m, 2H), 2.38~2.04(m, 6H) 1.92(m, 2H), 1.85(s, H), 1.66(d, 3H, J = 1.47 Hz), 1.62(d, 3H, J = 2.91 Hz), 1.49(m, 2H), 1.26(m, 2H), 0.91~0.84(m, 6H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.7, 142.7, 136.1, 123.1, 114.9, 77.2, 50.0, 43.8, 43.6, 37.2, 29.6, 24.1, 23.3, 22.7, 22.3, 19.7, 15.8

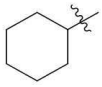
[0093] (4-2) (E)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)-1-p-톨리일덱-5-엔-1,9-다이온((E)-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1-p-tolyldec-5-ene-1,9-dione)의 합성

[0094] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 e2로 표시되는 (E)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)-1-p-톨리일덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MC 20 mL에 상기 수득한 화학식 d2로 표시되는 화합물 228 mg(0.76 mmol)을 녹인 후 실온에서 교반하였다. 이 용액에 pyridinium chlorochromate 246 mg(1.14 mmol)을 넣고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 ether를 과량으로 넣어 희석시킨 후 celite pad를 통과시킨 후 H_2O 30 mL를 가하고 ether로 추출(30 ml×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 e2로 표시되는 연한 노란색의 oil형태 182 mg(80%)을 수득하였다.

[0095] (E)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)-1-p-톨리일덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.32 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz,

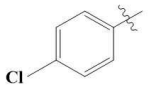
$CDCl_3$), δ7.96(m, 2H, 1-Benzene), 7.54(s, H, 1-Benzene), 7.44(d, 2H, *J* = 7.68 Hz, 1-Benzene), 5.31(s, 1H), 4.92(s, 1H), 4.01(s, 1H), 3.75(s, H), 2.34(m, 2H), 2.09(d, 2H, *J* = 3.66 Hz), 2.04(d, 3H, *J* = 5.49 Hz), 1.85(m, 2H), 1.72(d, 3H, *J* = 4.41 Hz), 1.69(d, 3H, *J* = 1.11 Hz), 1.26(m, 2H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ200.1, 187.5, 143.4, 136.0, 135.8, 133.8, 128.5, 123.9, 114.9, 54.7, 43.8, 37.6, 31.9, 23.2, 22.3, 20.2, 15.8

[0097] (4-3) (E)-1-사이클로헥실-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)덱-5-엔-1,9-다이온((E)-1-cyclohexyl-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)dec-5-ene-1,9-dione)의 합성

[0098] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 e3으로 표시되는 (E)-1-사이클로헥실-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MC 20 mL에 상기 수득한 화학식 d3으로 표시되는 화합물 201 mg(0.66 mmol)을 녹인 후 실온에서 교반하였다. 이 용액에 pyridinium chlorochromate 213 mg(0.99 mmol)을 넣고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 ether를 과량으로 넣어 희석시킨 후 celite pad를 통과시킨 후 H_2O 30 mL를 가하고 ether로 추출(30 ml×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 e3으로 표시되는 연한 노란색의 oil형태 168 mg(83%)을 수득하였다.

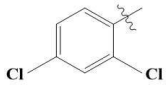
[0099] (E)-1-사이클로헥실-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.34 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ5.06(s, 1H), 4.93(s, 1H), 4.88(s, 1H), 3.25(m, H), 2.45(m, 2H), 2.23(m, 2H), 2.13(m, 3H), 1.89(d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 1.78(s, 3H), 1.76(s, 3H), 1.66(d, 2H, *J* = 2.29 Hz), 1.85~1.21(m, 10H, Cyclohexane). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ213.4, 208.7, 142.8, 136.2, 123.6, 114.8, 58.3, 49.3, 43.8, 37.3, 29.9, 25.3, 22.3, 20.0, 19.9

[0101] (4-4) (E)-1-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)덱-5-엔-1,9-다이온((E)-1-(4-chlorophenyl)-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)dec-5-ene-1,9- dione)의 합성

[0102] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 e4로 표시되는 (E)-1-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MC 20 mL에 상기 수득한 화학식 d4로 표시되는 화합물 253 mg(0.76 mmol)을 녹인 후 실온에서 교반하였다. 이 용액에 pyridinium chlorochromate 246 mg(1.14 mmol)을 넣고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 ether를 과량으로 넣어 희석시킨 후 celite pad를 통과시킨 후 H_2O 30 mL를 가하고 ether로 추출(30 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 e4로 표시되는 연한 노란색의 oil형태 221 mg(87%)을 수득하였다.

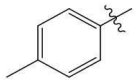
[0103] (E)-1-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.32 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.91(d, 2H, *J* = 5.49 Hz, 1-Benzene), 7.41(d, 2H, *J* = 6.57 Hz, 1-Benzene), 5.07(s, 1H), 4.93(s, 1H), 4.89(s, 1H), 3.94(s, H), 2.35(m, 2H), 2.17(m, 2H), 2.09(d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.98(d, 2H, *J* = 8.07 Hz), 1.70(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.60(d, 2H, *J* = 5.85 Hz). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.6, 198.8, 143.2, 139.3, 135.8, 135.7, 135.4, 135.3, 129.8, 128.8, 123.6, 115.9, 54.9, 43.5, 37.5, 31.9, 28.3, 22.3, 20.1, 15.8

[0105] (4-5) (E)-1-(2,4-다이클로로페닐)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)덱-5-엔-1,9-다이온((E)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)dec-5-ene-1,9-dione)의 합성

[0106] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 e5로 표시되는 (E)-1-(2,4-다이클로로페닐)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MC 20 mL에 상기 수득한 화학식 d5로 표시되는 화합물 216 mg(0.59 mmol)을 녹인 후 실온에서 교반하였다. 이 용액에 pyridinium chlorochromate 192 mg(0.89 mmol)을 넣고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 ether를 과량으로 넣어 희석시킨 후 celite pad를 통과시킨 후 H_2O 30 mL를 가하고 ether로 추출 (30 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 e5로 표시되는 연한 노란색의 oil형태 157 mg(73%)을 수득하였다.

[0107] (E)-1-(2,4-다이클로로페닐)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.38 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.41(s, H, 1-Benzene), 7.31(s, H, 1-Benzene), 7.27(s, H, 1-Benzene), 5.09(s, 1H), 4.91(s, 1H), 4.80(s, 1H), 3.82(s, H), 2.44(m, 2H), 2.24(m, 2H), 2.13(s, 3H), 1.93(m, 2H), 1.69(m, 3H), 1.65(m, 3H), 1.53(s, 2H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.6, 201.7, 141.4, 137.7, 136.7, 135.8, 131.8, 130.3, 126.9, 123.5, 58.6, 43.6, 37.1, 29.9, 27.1, 22.3, 19.9, 15.8

[0109] (4-6) (E)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)-1-p-톨릴덱-5-엔-1,9-다이온((E)-5-methyl-2-(prop-1-en-2-yl)-1-p-tolyldec-5-ene-1,9-dione)의 합성

[0110] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 e6으로 표시되는 (E)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)-1-p-톨릴덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MC 20 mL에 상기 수득한 화학식 d6으로 표시되는 화합물 200 mg(0.64 mmol)을 녹인 후 실온에서 교반하였다. 이 용액에 pyridinium chlorochromate 207 mg(0.96 mmol)을 넣고 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 ether를 과량으로 넣어 희석시킨 후 celite pad를 통과시킨 후 H_2O 30 mL를 가하고 ether로 추출(30 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 e6으로 표시되는 연한 노란색의 oil형태 150 mg(75%)을 수득하였다.

[0111] (E)-5-메틸-2-(프로-1-엔-2-일)-1-p-톨릴덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.35(n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.88(m, 2H, 1-Benzene), 7.24(m, 2H, 1-Benzene), 5.07(s, 1H), 4.92(s, 1H), 4.89(s, 1H), 3.75(s, H), 2.38(m, 2H), 2.34(m, 3H), 2.22(m, 2H), 2.08(m, 3H), 1.72(m, 3H), 1.71(m, 3H), 1.58(s, 2H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ199.6, 143.6, 136.1, 129.2, 129.1, 128.6, 123.4, 114.6, 54.6, 43.8, 37.6, 31.9, 23.2, 22.3, 20.2, 15.8

[0113] (5-1) (E)-6,12-다이메틸-9-(프로-2-일리덴)트리덱-5-엔-2,10-다이온((E)-6,12-dimethyl-9-(propan-2-ylidene)tridec-5-ene-2,10-dione)의 합성

[0114] 다음으로, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 1로 표시되는 (E)-6,12-다이메틸-9-(프로-2-일리덴)트리덱-5-엔-2,10-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MeOH 10 mL에 상기 수득한 화학식 e1으로 표시되는 화합물 204 mg(0.73 mmol)를 녹인 후 80℃에서 10 분 동안 교반하였다. 이 반응물에 소듐메톡사이드(sodiummethoxide) 158 mg(2.92 mmol)을 넣고 80℃ 온도로 유지하며 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 물 20 mL를 가하고 에틸 아세테이트(EA)로 추출(20 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 1로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 168 mg(82%)의 화합물을 수득하였다.

[0115] (E)-6,12-다이메틸-9-(프로-2-일리덴)트리덱-5-엔-2,10-다이온: R_f 0.48 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ5.08(s, 1H), 2.40(d, 2H, J = 2.94 Hz), 2.37(s, 2H), 2.28(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.17(s, 1H),

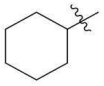
2.14(d, 2H, J = 2.19 Hz), 2.08(m, 2H), 1.77(m, 3H), 1.73(m, 3H), 1.63(s, 3H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.4, 194.9, 137.2, 135.7, 134.8, 123.1, 51.2, 43.5, 38.7, 31.3, 24.4, 22.7, 22.6, 22.3, 22.2, 20.7, 20.6, 16.0

[0117] (5-2) (E)-5-메틸-1-페닐-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온((E)-5-methyl-1-phenyl-2-(propan-2-ylidene)dec-5-ene-1,9-dione)의 합성

[0118] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 2로 표시되는 (E)-5-메틸-1-페닐-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MeOH 10 mL에 상기 수득한 화학식 e2로 표시되는 화합물 182 mg(0.61 mmol)를 녹인 후 80℃에서 10 분 동안 교반하였다. 이 반응물에 sodiummethoxide 132 mg(2.44 mmol)을 넣고 80℃ 온도로 유지하며 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 물 20 mL를 가하고 EA로 추출(20 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 2로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 158 mg(87%)의 화합물을 수득하였다.

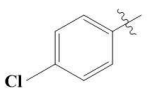
[0119] (E)-5-메틸-1-페닐-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.41 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.87(d, 2H, J = 1.47 Hz,1-Benzene), 7.53(m, 1H, 1-Benzene), 7.45(m, 2H,1-Benzene), 5.04(s, 1H), 2.39(m, 2H), 2.21(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.06(m, 2H), 2.04(m, 2H), 1.63(d, 3H, J = 1.47 Hz), 1.57(d, 3H, J = 2.58 Hz). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.7, 201.4, 137.5, 135.8, 134.5, 133.6, 129.3, 129.2, 128.6, 128.4, 123.1, 43.8, 38.4, 31.9, 22.8, 22.2, 19.9, 15.9

[0121] (5-3) (E)-1-사이클로헥실-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온((E)-1-cyclohexyl-5-methyl-2-(propan-2-ylidene)dec-5-ene-1,9-dione)의 합성

[0122] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 3으로 표시되는 (E)-1-사이클로헥실-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로 MeOH 10 mL에 상기 수득한 화학식 e3으로 표시되는 화합물 168 mg(0.55 mmol)을 녹인 후 80℃에서 10 분 동안 교반하였다. 이 반응물에 sodiummethoxide 119 mg(2.2 mmol)을 넣고 80℃ 온도로 유지하며 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 물 20 mL를 가하고 EA로 추출(20 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 3으로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 132 mg(78%)의 화합물을 수득하였다.

[0123] (E)-1-사이클로헥실-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.42 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ5.09(s, 1H), 2.46(m, 2H), 2.31(s, 2H), 2.26(m, 2H), 2.04(s, 3H), 1.98(m, 4H), 1.72(s, 3H), 1.71(s, 3H), 1.62(s, 4H, Cyclohexane). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ212.3, 208.7, 135.8, 134.1, 123.0, 49.0, 43.5, 38.7, 29.9, 28.5, 25.9, 22.7, 22.4, 20.3, 16.1

[0125] (5-4) (E)-1-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온((E)-1-(4-chlorophenyl)-5-methyl-2-(propan-2-ylidene)dec-5-ene-1,9-dione)의 합성

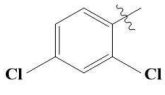
[0126] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이 

인 경우의 화학식 4로 표시되는 (E)-1-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MeOH 10 mL에 상기 수득한 화학식 e4로 표시되는 화합물 221 mg(0.66 mmol)를 녹인 후 80℃에서 10 분 동안 교반하였다. 이 반응물에 sodiummethoxide 143 mg(2.64 mmol)을 넣고 80℃ 온도로 유지하며 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 물 20 mL를 가하고 EA로 추출(20 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압

하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 4로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 164 mg(74%)의 화합물을 수득하였다.

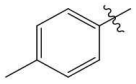
[0127] (E)-1-(4-클로로페닐)-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.47 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.82(d, 2H, *J* = 8.79 Hz, 1-Benzene), 7.42(d, 2H, *J* = 6.96 Hz, 1-Benzene), 5.03(s, 1H), 2.39(m, 2H), 2.18(m, 2H), 2.07(s, 3H), 2.04(m, 2H), 2.01(m, 2H), 1.61(d, 3H, *J* = 6.24 Hz), 1.55(d, 3H, *J* = 7.32 Hz). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.7, 200.1, 139.5, 139.4, 135.9, 135.6, 134.2, 130.7, 130.6, 129.0, 128.9, 123.2, 43.5, 38.3, 30.9, 22.9, 22.2, 20.0, 15.9

[0129] (5-5) (E)-1-(2,4-다이클로로페닐)-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온((E)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-(propan-2-ylidene)dec-5-ene-1,9-dione)의 합성

[0130] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 5로 표시되는 (E)-1-(2,4-다이클로로페닐)-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MeOH 10 mL에 상기 수득한 화학식 e5로 표시되는 화합물 157 mg(0.43 mmol)를 녹인 후 80℃에서 10 분 동안 교반하였다. 이 반응물에 sodiummethoxide 93 mg(1.72 mmol)을 넣고 80℃ 온도로 유지하며 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 물 20 mL를 가하고 EA로 추출(20 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 5로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 112 mg(70%)의 화합물을 수득하였다.

[0131] (E)-1-(2,4-다이클로로페닐)-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.51 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.43(s, 1H, 1-Benzene), 7.41(s, 1H, 1-Benzene), 7.38(s, 1H, 1-Benzene), 5.03(s, 1H), 2.43(m, 2H), 2.12(m, 2H), 2.04(m, 2H), 2.02(s, 2H), 1.76(s, 3H), 1.71(s, 3H). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.7, 197.5, 142.6, 136.9, 135.6, 135.4, 132.8, 130.9, 127.2, 123.2, 43.7, 38.7, 31.2, 23.0, 22.3, 15.8, 14.1

[0133] (5-6) (E)-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)-1-p-톨릴덱-5-엔-1,9-다이온((E)-5-methyl-2-(propan-2-ylidene)-1-p-tolyldec-5-ene-1,9-dione)의 합성

[0134] 또한, 상기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 R이  인 경우의 화학식 6으로 표시되는 (E)-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)-1-p-톨릴덱-5-엔-1,9-다이온을 합성하였다. 구체적으로, MeOH 10 mL에 상기 수득한 화학식 e6으로 표시되는 화합물 150 mg(0.48 mmol)를 녹인 후 80℃에서 10 분 동안 교반하였다. 이 반응물에 sodiummethoxide 104 mg(1.92 mmol)을 넣고 80℃ 온도로 유지하며 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결됨이 확인이 되면 물 20 mL를 가하고 EA로 추출(2 0 mL×3)한 후, $MgSO_4$로 물을 제거하고 여과하였다. 이 용액을 감압 하에서 증류한 후, 남은 여액을 flash column chromatography를 이용하여 화학식 6으로 표시되는 연한 노란색의 oil 형태 103 mg(69%)의 화합물을 수득하였다.

[0135] (E)-5-메틸-2-(프로판-2-일리덴)-1-p-톨릴덱-5-엔-1,9-다이온: R_f 0.42 (n-Hex:EtOAc=5:1) ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), δ7.79(d, 2H, *J* = 8.04 Hz, 1-Benzene), 7.25(d, 2H, *J* = 10.62 Hz, 1-Benzene), 5.03(s, 1H), 2.41(s, 2H), 2.37(m, 3H), 2.17(m, 2H), 2.11(d, 3H, *J* = 4.77 Hz), 2.04(s, 2H), 2.02(s, 2H), 1.86(d, 3H, *J* = 9.87 Hz), 1.63(d, 3H, *J* = 1.11 Hz). ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ208.8, 201.2, 143.8, 135.8, 134.9, 133.0, 129.4, 129.3, 122.9, 43.5, 38.3, 30.9, 23.2, 22.7, 19.8, 15.9

[0137] **실험예. 혈소판 응집 억제 실험**

[0138] 1. 혈소판의 분리

[0139] 먼저 혈소판 응집활성을 검사하기 위하여 랫드를 마취시킨 후 가슴부위를 열어 심장으로부터 직접

채혈하였으며, 이때 혈액응고 방지를 위하여 산 시트레이트 덱스트로오스(acid citrate dextrose, ACD)용액 1 mL를 미리 10 mL 주사기에 취하여 6 mL의 혈액을 채취하였으며 바로 1000 rpm에서 15 분간 원심분리하여 혈소판이 포함된 적혈구 윗층의 혈장층을 분리하였다. 상기 혈장층을 다시 1800 rpm에서 10 분간 원심분리 하여 혈소판을 회수한 후 혈구계수기를 이용하여 혈소판농도를 5 x 10^8/mL농도로 맞추어 실험에 사용하였다.

[0141] 2. 혈소판 응집 억제 활성시험

[0142] 상기 제조예에서 수득한 화학식 1 내지 6으로 표시되는 화합물의 혈소판 응집 억제 활성을 측정하였으며, 이의 결과를 하기 표 1 및 도 1에 나타내었다.

[0143] [표 1]

화합물(농도)	응집 억제 효과(%)
아스피린(80 μg/mL)	69.3
아스피린(40 μg/mL)	8.5
화학식 1의 화합물(100 μM)	49.1
화학식 2의 화합물(100 μM)	46.4
화학식 3의 화합물(100 μM)	51.8
화학식 4의 화합물(100 μM)	55.4
화학식 5의 화합물(100 μM)	75.0
화학식 6의 화합물(100 μM)	54.5

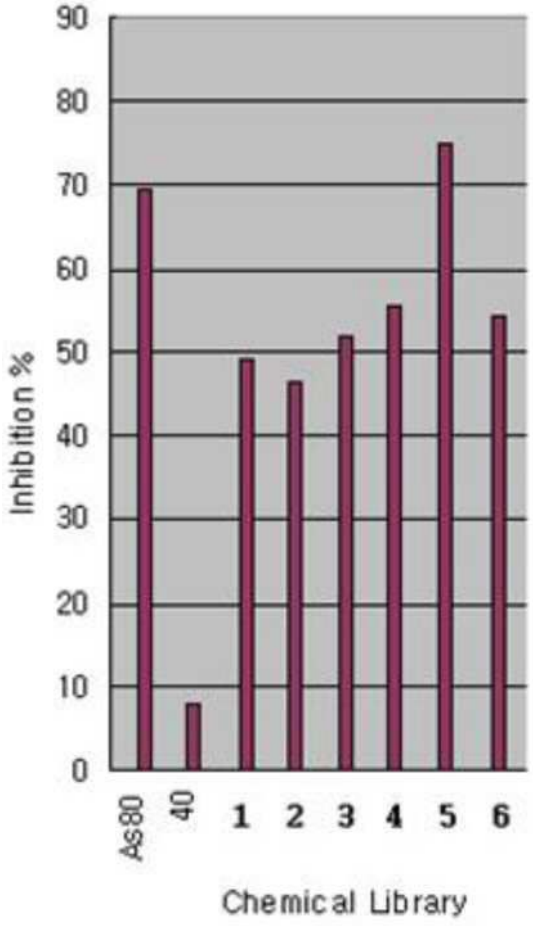
[0144]

[0146] 상기 표 1 및 도 1에 나타낸 바와 같이 화학식 1 내지 6으로 표시되는 화합물들은 아스피린 80 μg/mL의 농도에서 나타나는 혈소판 응집 억제 효과와 유사한 활성을 보였다. 특히, 화합식 5로 표시되는 화합물은 본 제조예에서 제조한 화합물 중에서 혈소판 응집억제 효과가 가장 뛰어난 것을 확인할 수 있었다.

[0147] 즉, 아스피린을 비롯한 현재 임상에서 사용하고 있는 많은 항혈액응고제가 공통적으로 내출혈등의 부작용을 가지고 있다는 점을 고려할 때 상기 화학식 1 내지 6으로 표시되는 화합물들은 이를 대체할 수 있는 가능성이 매우 높을 것으로 판단되었다.

도면

도면1


90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Inhibition %
As80
40
1
2
3
4
5
6
Chemical Library