

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 213/55
A61K 31/44

(45) 공고일자 1995년05월 19일
(11) 공고번호 특1995-0005198

(21) 출원번호	특1992-0003921	(65) 공개번호	특1992-0018025
(22) 출원일자	1992년03월 10일	(43) 공개일자	1992년 10월 21일
(30) 우선권주장	91-44709 1991년03월 11일 일본(JP) 91-178161 1991년07월 18일 일본(JP)		
(71) 출원인	에자이 가부시끼가이샤 나이또오 하루오 일본국 도오쿄오도 분쿄오구 고이시가와 4쥬오메 6반 10고오		

(72) 발명자	오카모또 야스시 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 니노미야 4쥬오메 4-18, 201 다가미 가쯔야 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 우메조노 2쥬오메 20-12, 203 히비 시게끼 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 니노미야 2쥬오메 6-1, 102 누마따 히로또시 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 나미끼 3쥬오메 18-7, B201 가와하라 데쯔야 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 아마꾸보 2쥬오메 23-5, 304 고바야시 나오끼 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 아마꾸보 3쥬오메 23-5, 205 시노다 마사노부 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 가스가 4쥬오메 19-13, 203 하라다 고우끼찌 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 마쯔시로 2쥬오메 11-2, 3-2 미야모또 가나메 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 니노미야 2쥬오메 3-7, 207 아베 고이찌 일본국 이바라끼켄 쥬구바시 고지라하자마 672-253
(74) 대리인	장용식

심사관 : 정진수 (책자공보 제3977호)

(54) 퀴논 유도체

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

퀴논 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약제로서 우수한 활성을 나타내는 퀴논 유도체에 관한 것이다.

최근에 루코트리엔 및 트롬복산이 염증 매개체임이 알려졌다. 이들은 각기 단독으로 또는 서로 상호 작용하면서 염증을 유발하거나 염증의 유지에 관여한다. 그러나 루코트리엔 생성-억제활성 및 트롬복산생성-억제활성 모두를 나타내는 화합물은 거의 밝혀지지 않았다.

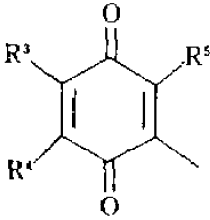
본 발명자들은 상기 활성 모두를 나타내는 화합물을 얻기 위하여 다년간 많은 연구를 하였으며 마침내 하기하는 바와같은 퀴논 유도체가 균형적인 활성비로 두 활성을 나타내고 소위 복합-억제제로서 우수하다는 사실을 발견하였다. 본 발명은 이 발견에 기초하여 완성되었다.

본 발명은 다음 일반식(1) :

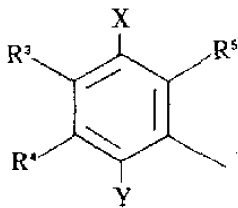


으로 표시하는 쿼논 유도체 또는 이들의 약리학적 허용 염을 제공한다.

상기 식에서 A는 식 :



으로 표시되는 기(여기서 R³, R⁴ 및 R⁵는 서로 같거나 다를수 있고 각각은 수소원자, 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 티올기 또는 티오알킬기를 나타내고 단 R³와 R⁴가 각기 저급알콕시기일 경우는 제외된다.) 또는 식 :



으로 표시되는 기(여기서 R³, R⁴ 및 R⁵는 서로 같거나 다를수 있고 각각은 수소원자, 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 티올기 또는 티오알킬기를 나타내고 단 R³와 R⁴가 각기 저급알콕시기일 경우 동시에 기대되고, X와 Y는 서로 같거나 다를 수 있고 각각은 히드록 실기 또는 보호히드록실기를 나타낸다)을 나타내고 ; R¹은 헤테로아릴알킬기를 나타내고 ; 그리고 B는 카르복실기 또는 보호카르복실기를 나타낸다.

바람직하게는 본 발명은 쿼논 유도체 또는 이것의 약리학적 허용 염은 일반식(1)의 R¹이 헤테로아릴알킬기인 것, 일반식(1)의 R³가 저급알콕시기인 것, 일반식(1)의 R⁵가 저급알킬기인 것, 일반식(1)의 X가 히드록시기 또는 알콕시기인 것, 일반식(1)의 Y가 히드록시기 또는 알콕시기인 것 및 일반식(1)의 B가 카르복실기인 것 등이다. 더욱 바람직하게는 본 발명의 쿼논 유도체 또는 이것의 약리학적 허용 염은 일반식(1)의 R¹이 피리딜핵실기 또는 피리딜펜틸기인 것, 일반식(1)의 R³가 메톡시기 또는 메틸기인 것, 일반식(1)의 R⁴가 메틸기 또는 메톡시기인 것, 일반식(1)의 R⁵가 메틸기 또는 메톡시기인 것, 일반식(1)의 X가 히드록시기 또는 메톡시기인 것 및 일반식(1)의 Y가 히드록시기 또는 메톡시기인 것 등이다.

본 발명의 쿼논 유도체 또는 이것의 약리학적 허용 염의 쿼논 유도체부는 다음 쿼논 유도체로 구성되는 군으로부터 바람직하게 선택된다 :

- (E)-3-(2-메톡시-3,5-디메틸-1,4-벤조퀴논-6-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산
- (E)-3-(2-메톡시-5,6-디메틸-1,4-벤조퀴논-3-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산
- (E)-3-(2-메톡시-5,6-디메틸-1,4-벤조퀴논-3-일)-2-[6-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산
- (E)-3-(2,4,5-트리메톡시-3,6-디메틸페닐)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산
- (E)-3-(2,5-디히드록시-4-메톡시-3,6-디메틸페닐)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산
- (E)-3-(2,3,5-트리메톡시-4,6-디메틸페닐)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산

본 발명의 쿼논 유도체 또는 이것의 약리학적 허용 염의 쿼논 유도체부는 (E)-3-(2-메톡시-3,6-디메틸-1,4-벤조퀴논-5-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산이 바람직하다.

또한 본 발명은 본 발명의 쿼논 유도체 또는 약리학적 허용 염을 유효성분으로서 함유하는 루코트리엔 생성억제제 및/또는 트롬복산 생성억제제를 제공한다.

본 발명은 또한 본 발명의 쿼논 유도체 또는 이것의 약리학적 허용 염을 유효성분으로 함유하는 루코트리엔 생성억제제 및/또는 트롬복산 억제제가 유효한 질환의 치료 및 예방제를 제공한다.

본 발명은 본 발명의 쿼논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용 염의 치료유효량으로 구성되는 약리학

적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 트롬복산 A₂의 생성이 일어나는 질환 및/또는 루코트리엔의 생성이 일어나는 질환의 치료를 위한 약제를 제공하기 위한, 본 발명의 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용 염의 이용을 제공한다.

본 발명은 또한, 천식, 만성간염, 급성간염, 약물성간염, 바이러스성간염, 알코올성간염, 황달, 경변, 심근경색, 협심증, 뇌색전증, 뇌혈전증, 신부전, 신증 및 신염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 질환의 치료제를 제조하기 위한, 본 발명의 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용 염의 이용을 제공한다.

본 발명은 루코트리엔의 생성이 일어나는 질환을 앓고 있는 환자 및/또는 트롬복산 A₂의 생성이 일어나는 질환을 앓고 있는 환자에 본 발명의 퀴논 유도체 또는 약리학적 허용 염의 약학적 유효량을 투여하는 것으로 이루어지는 질환의 치료방법을 제공한다.

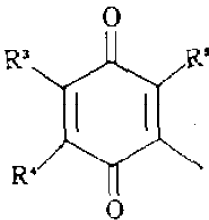
또한 본 발명은 천식, 만성간염, 급성간염, 약물성간염, 황달, 경변, 심근경색, 협심증, 뇌색전증, 뇌혈전증, 신부전증, 신증 및 신염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 질환을 앓는 환자에 본 발명의 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용 염의 약학적 유효량을 투여하는 것으로 이루어지는 질환의 치료방법을 제공한다.

본 발명의 화합물은 일반식(1) :

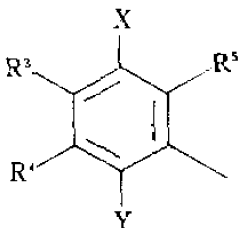


으로 표시되는 퀴논 유도체 또는 이들의 약리학적 허용 염을 제공한다.

상기 식에서 A는 식 :



으로 표시되는 기(여기서 R³, R⁴ 및 R⁵는 서로 같거나 다를 수 있고 각각은 수소원자, 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 티올기 또는 티오알킬기를 나타내고 단 R³와 R⁴가 각기 저급알콕시기일 경우 동시에 기대된다) 또는 식 :



으로 표시되는 기(여기서 R³, R⁴ 및 R⁵는 서로 같거나 다를 수 있고 각각은 수소원자, 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 티올기 또는 티오알킬기를 나타내고 단 R³와 R⁴가 각기 저급알콕시기일 경우 동시에 기대고, X와 Y는 서로 같거나 다를 수 있고 각각은 히드록실기 또는 보호히드록실기를 나타낸다)을 나타내고 ; R¹은 헤테로아릴알킬기를 나타내고 ; 그리고 B는 카르복실기 또는 보호카르복실기를 나타낸다.

본 발명에 따른 화합물(1)의 상기 정의에서 R³, R⁴ 및 R⁵에 대하여 정의된 저급알킬기는 1 내지 8탄소 원자를 가지는 직쇄 또는 분지알킬기이며 그 예로는 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, n-펜틸(아밀)기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, tert-펜틸기, 1-메틸부틸기, 2-메틸부틸기, 3-메틸부틸기, 1,2-디메틸프로필기, n-헥실기, 이소헥실기, 1-메틸펜틸기, 2-메틸펜틸기, 3-메틸펜틸기, 1,1-디메틸부틸기, 1,2-디메틸부틸기, 2,2-디메틸부틸기, 1,3-디메틸부틸기, 2,3-디메틸부틸기, 3,3-디메틸부틸기, 1-에틸부틸기, 2-에틸부틸기, 1,1,2-트리메틸프로필기, 1,2,2-트리메틸프로필기, 1-에틸-1메틸프로필기, 1-에틸-2-메틸프로필기, 헵틸기 및 옥틸기 등이 있다. 이들 중에서 메틸기, 에틸기, n-프로필기 및 이소프로필기가 바람직하다.

R³, R⁴ 및 R⁵에 대하여 정의된 저급알콕시기는 상기 저급알킬기로 부터 유래하는 것이며 그 예로는 메톡시기, 에톡시기 및 n-프로폭시기 등이 있으며 메톡시기가 가장 바람직하다. R³, R⁴ 및 R⁵에 대하여 정의된 알킬알콕시기를 구성하는 알콕시기는 1 내지 8 탄소원자, 바람직하게는 1 또는 2탄소원자를 가지며 한편 알킬기 즉 이를 구성하는 알킬렌 사슬은 1 내지 10 탄소원자를 가진다.

R^3, R^4 및 R^5 에 대하여 정의된 시클로알킬알콕시기를 구성하는 시클로알킬기는 3 내지 7탄소원자, 바람직하게는 5 또는 6탄소원자를 가지며 한편 이를 구성하는 알콕시기는 저급알콕시기에 대하여 상기에서 정의된 바와같다.

R^3, R^4 및 R^5 에 대하여 정의된 티오알킬기를 구성하는 알킬기는 1 내지 8 탄소원자, 바람직하게는 1 또는 2탄소원자를 가진다.

본 발명에서 R^3 및 R^4 둘다는 동시에 각각 메톡시기 등의 저급알콕시기는 될 수 없다.

R^3, R^4 및 R^5 의 가장 바람직한 조합은 R^3, R^4 및 R^5 의 하나가 메톡시기 등의 저급알콕시기이고 다른 것은 각기 메틸 및 에틸기 등의 저급알킬기로서 이들은 서로 같거나 다를수 있는 경우이다.

R^1 에 대하여 정의된 헤테로아릴알킬기를 구성하는 헤테로아릴기는 5-또는 6-원소 질소 헤테로아릴기가 바람직하고 이들의 특징 예로는 피리딜기 및 이미다졸릴기로서 이들은 메틸기 및 에틸기 등과 같은 저급알킬기, 메톡시기 및 에톡시기 등과 같은 저급알콕시기 또는 염소원자 및 브롬원자 등과 같은 할로겐 원자로 각기 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

헤테로아릴알킬기 즉 알킬렌 사슬을 구성하는 알킬기는 1 내지 10탄소원자, 바람직하게는 2 내지 8 탄소원자, 더욱 바람직하게는 4 내지 6탄소원자를 가진다. 더욱이, 알킬렌 사슬은 탄소원자에 메틸렌기 및 에틸렌기 등의 치환 저급알킬기를 가질 수 있다.

X 및 Y에 대하여 정의된 보호히드록실기는 에컨대, 메틸기 및 에틸기 등의 상기 저급알킬기로 보호된 히드록실기 즉 알콕시기, 또는 아세틸기, 프로피오닐기, 부티로일기, 피발로일기 및 니코티오일기 등의 아실기로 보호된 히드록실기 즉 에스테르 결합을 가지는 기일수 있다. 간단히, 이것은 생체내에서 히드록실기를 재생시키기 위하여 일부 수단에 의하여 탈보호될 수 있는 것이다.

B에 대하여 정의된 보호카르복실기를 구성하는 보호기에는 메틸기, 에틸기 및 t-부틸기 등의 저급알킬기 ; n-메톡시벤질기, p-니트로벤질기, 3,4-디메톡시벤질기, 디페닐메틸기, 트리틸(트리페닐메틸)기 및 펜에틸기 등, 치환될 수 있는 페닐기로 치환된 저급알킬기 ; 2,2,2-트리클로로에틸기 및 2-요오도에틸기등의 할로겐화 저급알킬기 ; 피발로일옥시메틸기, 아세톡시메틸기, 프로피오닐옥시메틸기, 브티릴옥시메틸기, 발레릴옥시메틸기, 1-아세톡시메틸기, 2-아세톡시메틸기, 1-피발로일옥시메틸기 및 2-피발로일옥시메틸기 등의 저급알카노일옥시저급알킬기 ; 팔미토일옥시메틸기, 헥사데카노일옥시메틸기 및 1-팔미토일옥시메틸기 등의 고차 알카노일옥시 저급알킬기 ; 메톡시카르보닐옥시메틸기, 1-부톡시카르보닐옥시메틸기, 1-t-부톡시카르보닐옥시저급알킬기 ; 카르복시메틸기 및 2-카르복시메틸기 등의 카르복시 저급알킬기 ; 3-프탈리딜기 등의 헤테로시클릭기 ; 4-글티실옥시벤조일옥시메틸기 및 4-[N-(t-부톡시카르보닐)-글리실옥시]벤조일옥시메틸기 등의 치환될 수 있는 벤조일옥시저급알킬 ; (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸기 등의 (치환디옥솔렌) 저급알킬기 ; 1-시클로헥실아세틸옥시메틸기 등의 시클로알킬치환 저급알카노일옥시 저급알킬기 ; 및 1-시클로헥실옥시카르보닐옥시카르보닐옥시메틸기 등의 시클로알킬옥시카르보닐옥시 저급알킬기 등이 속한다.

더욱이 보호카르복시기는 산아미드일 수 있다.

간단히, 보호카르복시기는 생체내에서 카르복실기를 재생하기 위하여 일부수단에 의하여 탈보호될 수 있는 것이다.

본 발명에 따른 약리학적 허용 염에서는 염화수소산염, 브롬화수소산염, 황산염 및 인산염 등의 무기산염 ; 아세트산염, 말레산염, 타르타르산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염 및 톨루엔술폰산염 등의 유기산염; 및 아르긴산염, 아스파탐산염 및 글루탐산염 등의 아미노산염 등이 있다.

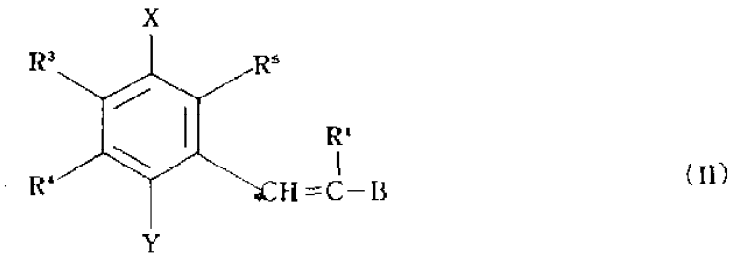
또한 본 발명의 퀴논 유도체는 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 및 마그네슘염 등의 금속염을 형성할 수 있다.

본 발명의 약리학적 허용 염은 이들 금속염을 포함한다.

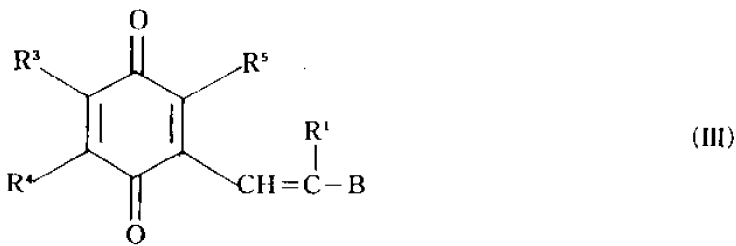
본 발명의 화합물이 그 분자에 이중결합을 가지기 때문에 기하 이성질체(cis- 및 trans-이성질체 포함)로서 존재할 수 있지만 본 발명은 이들 모든 이성질체를 포함한다는 것을 말할 필요도 없다.

본 발명에 따른 화합물의 대표적인 제조방법에 대하여 이하 기술하고자 한다.

제조방법 1



산화 ↓ ↑ 환원



(식(I) 및 (III))에서, X, Y, R¹, R³, R⁴, R⁵ 및 B는 각각 상기에서 정의한 바와 같다).

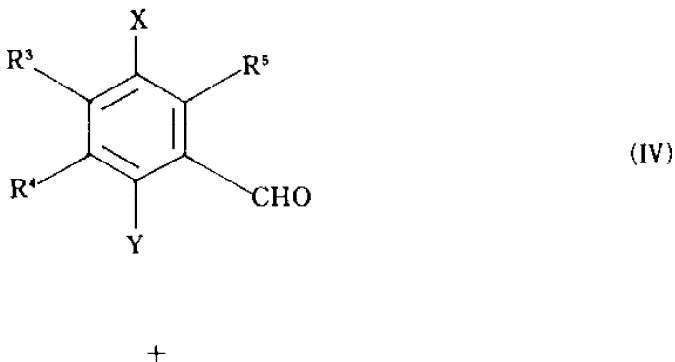
상기 반응도식에서, 화합물(II) 및 (III)는 본 발명의 화합물들이다. 반응도식에서 자명한 바와같이 식(III)로 표시되는 벤조퀴논 유도체는 식(II)로 표시되는 히드로퀴논 유도체를 산화제와 반응시킴으로써 제조되는 한편 히드로퀴논 유도체(II)는 벤조퀴논 유도체(III)의 환원에 의하여 제조될 수 있다.

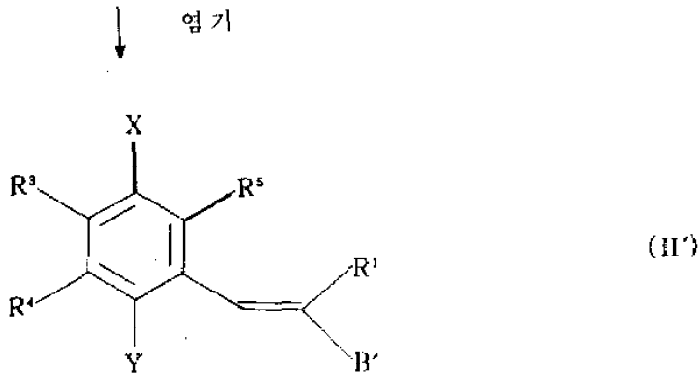
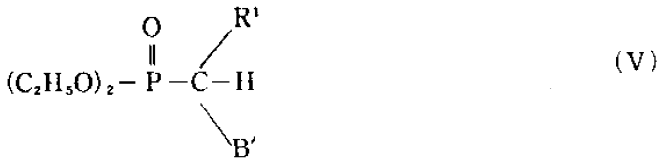
식(II)로 표시되는 히드로퀴논 유도체의 산화에서 예컨대, 질산세슘(IV)암모늄, 염화철(III) 옥수화물 또는 산화납이 산화제로서 사용된다. 사용될 산화제의 양은 히드로퀴논 보다 2 내지 10배몰이 바람직하다. 산화에 사용될 바람직한 용매는 아세토니트릴, 벤젠, 에틸아세테이트, 디옥산, 에탄올, 1,2-디메톡시에탄 및 이들과 물의 혼합물 등이다. 산화는 0 내지 80° C, 바람직하게는 0 내지 20° C의 반응온도에서 실시하는 것이 바람직하다. 반응시간은 보통 약 1내지 12시간이다.

이와달리, 목적 화합물의 하나인 히드로퀴논 유도체로 퀴논 유도체를 환원시키는데 있어서, 수소화붕소 나트륨 또는 아황산수소나트륨이 환원제로서 바람직하게 사용된다. 환원에서 사용되는 바람직한 용매는 에탄올, 테트라히드로푸란, 에틸아세테이트, 1,2-디메톡시에탄 및 이들과 물의 혼합물 등이다. 반응온도는 0 내지 40° C가, 바람직하고 0 내지 20° C가 더욱 바람직하다.

제조방법 2

본 발명에 따른 목적 화합물의 하나인 히드로퀴논 유도체(II')는 다음 방법에 의해서 제조된다 :





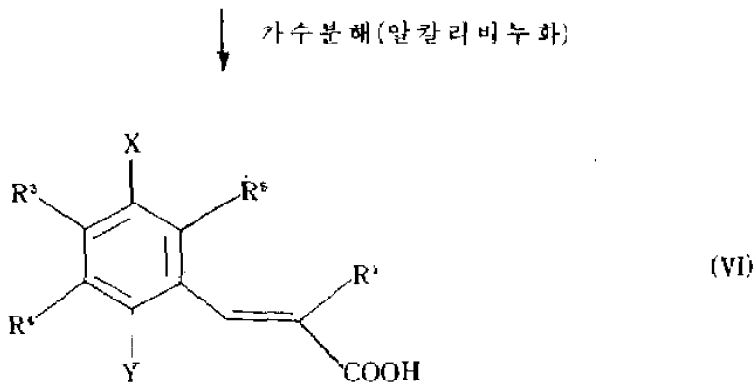
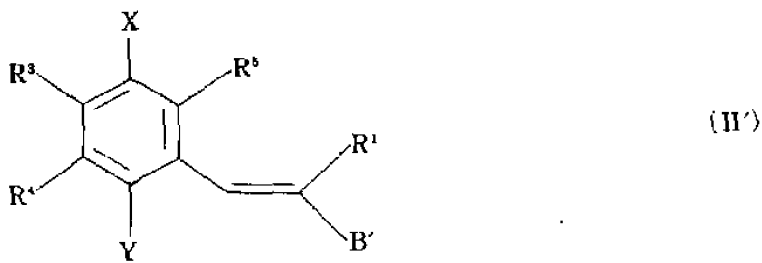
상기 반응 도식에서 R¹, R³, R⁴, R⁵, X 및 Y는 각기 상기에서 정의한 바와같고, B'는 카르복실기만 제외하고 B에 대하여 정의된 것들중에서 선택되는 기이다.

좀더 구체적으로, 일반식(II')로 표시되는 목적 화합물은 일반식(IV)로 표시되는 알데히드유도체를 염기의 존재하에서 일반식(V)로 표시되는 인산염과 반응시켜 위티그반응(예컨대 J.A.C.S., 83, 1733(1961)참조)를 통하여 제조될 수 있다.

이 반응에서 사용되는 염기 수소화나트륨 및 수소화칼륨 등의 알칼리금속 수화물, 메틸레이트나트륨, 에틸레이트나트륨 및 tert-부톡시드칼륨 등의 알칼리 금속 알코올레이트 등이다. 사용되는 용매의 바람직한 예를 벤젠, 톨루엔, 디클로로메탄, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메톡시에탄 및 디메틸포름아미드 등이 있다. 반응온도는 0 내지 100° C 바람직하게는 20 내지 80° C이다.

제조방법 3

B가 카르복실기인 일반식(I)으로 표시되는 히드로퀴논 유도체는 다음 방법에 의하여 제조될 수 있다 :

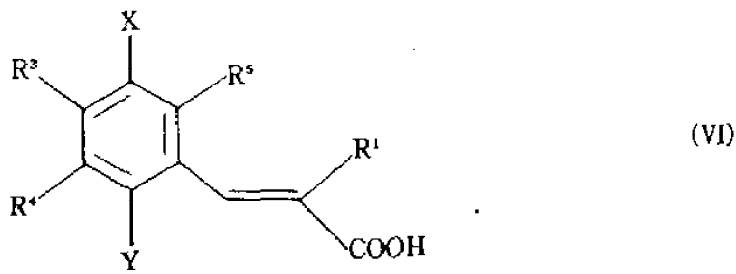


(반응도식에서 R¹, R³, R⁴, R⁵, X, Y 및 B'는 각기 상기에서 정의한 바와같다).

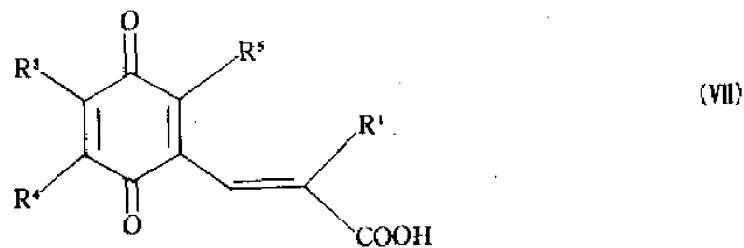
좀더 구체적으로 목적화합물의 하나인 일반식(VI)로 표시되는 화합물은 일반식 (II')로 표시되는 화합물을 알칼리로 종래방법에 따라 비누화시켜 제조될 수 있다.

이 비누화반응은 알코올성 가성소다 또는 가성칼리 등의 기존의 알칼리를 이용하여 실시한다.

이 방법에 의하여 제조된 화합물(VI)는 제조방법 1에 기술된 방법과 유사한 방법으로 본 발명에 따른 목적 화합물의 하나인 일반식(VII)로 표시되는 화합물로 쉽게 산화될 수 있다.



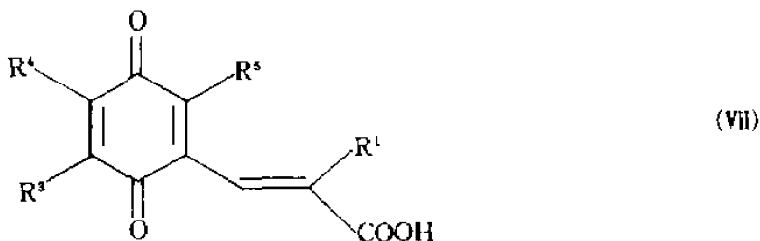
↓ 산화



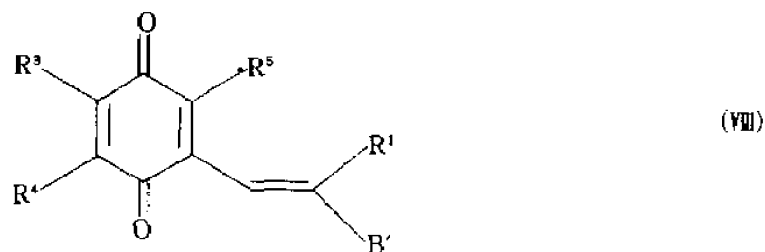
(반응도식에서 R¹, R³, R⁴, R⁵, X, 및 Y는 각기 상기에서 정의한 바와 같다).

제조방법 4

B가 보호카르복실기인 일반식(I)으로 표시되는 화합물은 다음 방법에 따라 제조될 수 있다 :



↓ 아민화 또는 에스테르화



(반응도식에서 R¹, R³, R⁴, R⁵ 및 B'는 각기 상기에서 정의한 바와 같다).

목적화합물(II') 또는 (VIII)가 에스테르일 때 이것은 종래방법에 따라 일반식 (VII)로 표시되는 카르복실산을 에스테르화하여 제조될 수 있다.

이 에스테르화에서 사용되는 용매는 에스테르화반응에 불활성인 용매이다.

반응온도는 특히 한정되지 않으나 반응유도체의 종류에 따라 다양하다.

목적 화합물(II') 또는 (VIII)가 아미드일 경우, 일반식(VII)로 표시되는 카르복실산 또는 그것의 반응 유도체는 종래방법에 의하여 대응 아미드로 전환함으로써 제조될 수 있다.

화합물(VII)의 반응유도체는 염화산 및 브롬화산 등의 산할로겐화물 ; 산아자이드 ; 이들과 N-히드

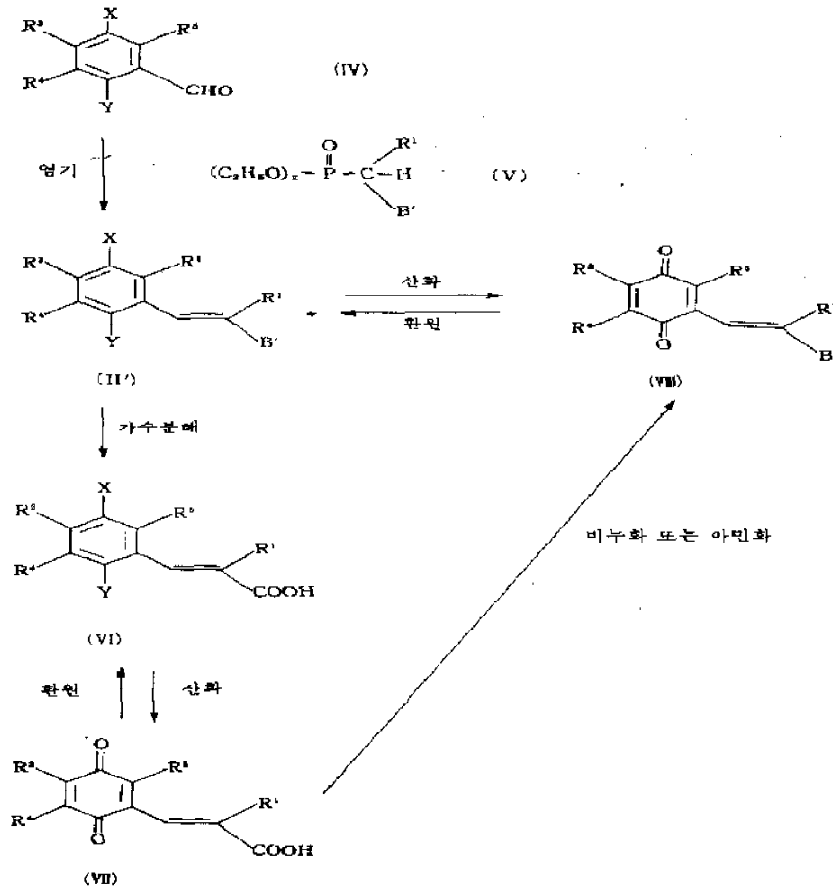
록시벤조트리아졸 또는 N-히드록시벤조트리아졸 또는 N-히드록시숙신아미드의 활성에스테르 ; 대칭 무수물 ; 및 이들과 알킬카르복산 또는 P-톨루엔술폰산과의 혼합산무수물 등이 있다.

화합물(VII)가 유리카복실산일 경우, 디시클로헥실카르보디이미드 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 등의 축합제의 존재하에서 화합물(VII)의 아민화를 실시하는 것이 바람직하다.

아민화는 아민화에 불활성인 유기용매 예컨대 피리딘, 테트라히드로푸란, 디옥산, 에테르, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 메틸렌클로라이드, 디클로로에탄, 클로로포름, 디메틸포름아미드, 에틸아세테이트 또는 아세토니트릴 등에서 실시한다.

반응온도는 특히 한정되지 않으나 반응유도체의 종류에 따라 다양하다.

본 발명에 따른 화합물의 제조방법은 다음 반응도식으로 도시될 수 있다 :



본 발명에 따른 화합물의 효과를 예시하기 위하여 실험실시예를 하기에 기술하고자 한다.

실험실시예

쥐 복강 침윤세포로부터 루코트리엔 B₄(LTB₄) 및 트롬복산 B₂(TxB₂)의 생성에 대한 억제활성

< 실험방법 >

생리식염수상의 글리코겐(시그마, 오이스트의 타잎 II) 6%(w/v)용액 10ml를 체중 150 내지 200g의 수컷 Fisher 쥐의 복강에 주사하였다. 20 내지 24시간후, 이들로부터 복강삼출세포를 회수하고 세척하고 5 × 10⁶/ml 농도로 Hanks' 균형염용액(HBSS)에 현탁하였다. 일정 농도로 희석된 테스트 약제가 10 μl/웰 또는 100 μl/웰의 양으로 첨가되어 있는 96-웰 배양 플레이트(Costar : 등록상표)에 이 현탁액을 주입하였다. 생성 플레이트를 37° C에서 5분간 배양하였다. 칼슘 이온포어 A-23187[Calbiochem(등록상표)]을 최종농도 2Mg/ml로 첨가하였다. 37° C에서 10분 더 반응시킨후 플레이트를 얼음에 넣고 BW755C용액을 최종농도 100 μM로 첨가하였다. 생성플레이트를 10분간 1500rpm에서 원심분리하였다. 상정액을 회수하고 상정액의 LTB₄ 및 TxB₂ 양을 Cayman상에서 제조된 EIA키트로 효소면역분석법에 의하여 측정하였다.

< 결정 >

루코트리엔 B₄ 및 트롬복산 B₂의 생성에 대한 각 화합물의 억제활성(IC₅₀)(이하에서 기술된 실시예의 번호로 표시)은 표 1에 주어져 있다.

[표 1]

화합물 No	퀴북강글리코젠삼출세포의 IC ₅₀ (μm)	
	LTB ₄	TxB ₂
Ex. 9	3.16	0.16
Ex. 3	1.16	0.05
Ex. 6	0.59	0.12
Ex. 4	7.86	0.46
Ex. 5	3.16	0.48
Ex. 7	1.39	0.09
Ex. 10	0.32	0.42

상기 실시예의 결과로부터, 본 발명의 화합물은 루코트리엔(LTs) 및 트롬복산(Tx) 모두의 생성에 대하여 억제활성을 가진다는 사실을 알 수 있다.

따라서, 본 발명에 따른 퀴논 유도체는 루코트리엔 생성-억제활성 및/또는 트롬복산 A₂ 생성-억제 활성이 유효한 질환의 치료에 효과적이다. 이들 질환의 예로서는 천식, 다양한 간장애(예컨대 만성간염, 급성간염, 약물성간염, 바이러스성간염, 알코올성간염, 황달 및 경변), 허혈성 심장질환(예컨대, 심근경색 및 협심증), 뇌뇌혈질환(예컨대, 뇌색전증 및 뇌혈전증) 및 다양한 신장질환(예컨대 신부전증, 신증 및 신염)등이 있다.

또한 본 발명의 화합물은 매우 안정성이 높고 따라서 이러한 점에서 가치가 높다.

다양한 질환의 치료를 위하여 루코트리엔 및/또는 트롬복산 생성에 대한 억제제로서 본 발명의 화합물을 사용하는데 있어서 이들 화합물들을 분말, 과립, 캡슐 또는 시럽등으로 경구투여되거나 또는 좌약주사, 외용제 또는 점제 등으로 비경구 투여될 수 있다.

화합물의 투여량은 질환의 종류 및 증상에 따라 현저하게 다양하지만, 일반적으로 성인 1인당 약 0.1 내지 2,000mg, 바람직하게는 약 2 내지 500mg 더욱 바람직하게는 약 5 내지 150mg이며 이들은 하루 1회 내지 수회에 걸쳐 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 종래의 따라 기존 부형제, 담체를 이용하여 약학적 조성물로 전환될 수 있다.

본 발명에 따른 경구투여용 고정제제는 비이콜과 필요하다면 결합제, 분해제, 윤활제, 착색제 및/또는 고정제를 활성성분에 첨가하고 얻어진 혼합물을 정제, 코팅정제, 과립, 파우더 또는 캡슐로 재형함으로써 제조한다.

비이콜의 예로는 락토오스, 옥수수전분, 수크로오스, 글루코오스, 소르비톨, 크리스탈린셀룰로오스 및 실리콘이산화물 등이 있으며 ; 결합제의 예로는 폴리비닐알코올, 폴리비닐에테르, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 아라비아검, 트라가칸트, 젤라틴, 셀락, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 시트산칼슘, 덱스트린 및 펙틴 등이 있으며 윤활제의 예로서는 스테아르산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 실리카 및 경화 식물성유 등이 있으며; 착색제의 예로서는 약학적 첨가제로 인정되는 것들이며 고정제로서는 코코아파우더, 박하(멘톨), 방향분말, 박하오일(페퍼민트오일), 보르네올 및 분말계피등이 있다. 물론, 정제 및 과립은 필요하다면 당, 젤라틴 등으로 적당히 코팅될 수 있다.

본 발명에 따른 주사제는 pH조절제, 완충제, 안정제 및/또는 용해제를 필요에 따라 활성성분에 첨가하고 혼합물을 피하, 근육내 또는 혈관내 투여용 주사액에 첨가할 수 있다.

[실시예]

이하 본 발명의 실시예에 대하여 기술하고자 하며 본 발명은 이들에 한정되지 않는다는 것은 말할 필요도 없다.

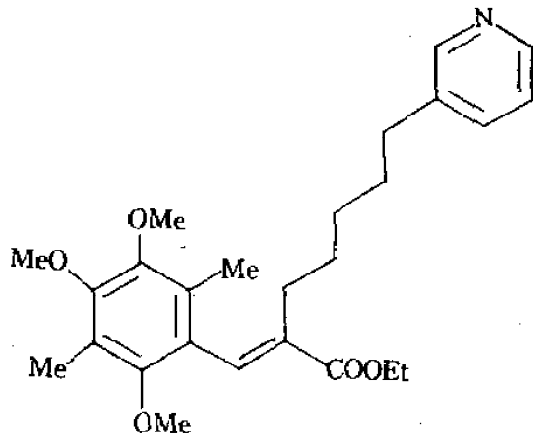
본 발명의 화합물을 제조하기 위한 출발물질의 제조는 다음 제조실시예에서 기술한다.

하기의 화학식에서 사용되는 심벌은 각각 다음을 의미한다.

Me:메틸기, Et:에틸기, n-Bu:n-부틸기, n-Hep:헵틸기, MOMO:메톡시메톡시기

[제조실시예 1]

에틸 2-디에틸포스포노-7-(3-피리딜)헵타노에이트

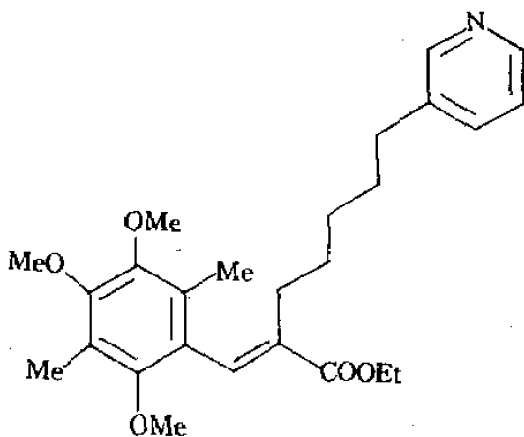


5-(3-피리딜) 펜타놀 221g을 메틸렌클로라이드(2ℓ)에 용해한 후 트리에틸아민 142g을 첨가하였다. 메틸클로라이드(161g)을 얼음냉각하에 생성혼합물에 적하하였다. 적하가 종료된 후, 생성혼합물을 얼음 냉각하에서 1시간 동안 교반하였다. 유기층을 물로 2회 세척하고 황산마그네슘에서 건조하고 진공에서 증류하여 용매를 제거하였다. 옅은 적색의 오일을 잔류물로서 얻었다.

별도로, 수소화나트륨(55%오일 현탁액, 59g)을 N,N-디메틸포름아미드 (500ml)에 현탁한 후, 트리ethyl포스포노아세테이트 300g을 적가하였다. 생성혼합물을 50 내지 60° C에서 1시간동안 교반한 후, N,N-디메틸 포름아미드(500ml)에 상기 잔류물(연-적색오일)용액을 첨가하였다. 생성혼합물을 50 내지 60° C에서 18시간동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 에틸아세테이트(3ℓ)를 반응혼합물에 첨가하고 혼합물을 염화나트륨 포화수용액으로 2회 세척하였다. 유기층을 무수황산마그네슘에서 건조하고 진공에서 증류하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 [n-헥산/에틸아세테이트(30%-50%), 에틸아세테이트-메탄올(5%)]로 정제하여 연-적색 오일의 표제 화합물 226g을 얻었다.

[실시예 1]

에틸(E)-3-(2,4,5-트리메톡시-3,6-디메틸페닐)-2-[5-(3-피리딜)페닐]-2-프로페노에이트



60% 수소화나트륨 24g(0.6mol)을 N,N-디메틸포름아미드 200ml에 현탁하고 얻어진 현탁액을 상온에서 교반하였다.

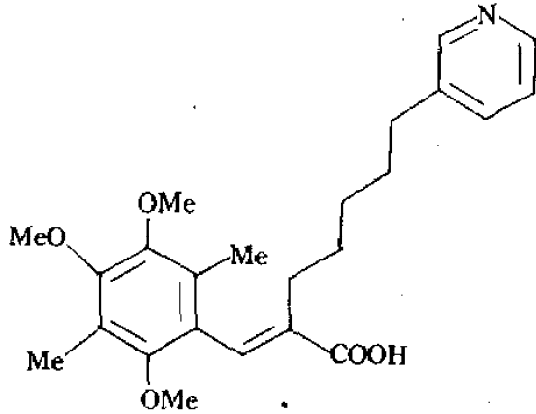
제조실시예 1에서 제조된 에틸 2-디에틸포스포노-7-(3-피리딜) 헵타노에이트 (위티그시약) 222g(0.6mol)의 N,N-디메틸포름아미드 300ml용액을 상기 현탁액에 천천히 적가하였다. 반응이 종결 후 얻어진 생성물을 1시간동안 상온에서 교반하여 투명용액을 얻었다. 2,4,5-트리메톡시-3,6-디메틸 벤조알데히드 122g(0.54mol)의 N,N-디메틸포름아미드 200ml용액을 투명용액에 적가하였다. 얻어진 혼합물을 50° C에 가열하면서 하룻밤 동안 교반하였다.

반응혼합물을 얼음물 1ℓ에 넣었다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트 1ℓ로 2회 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘에서 건조하고 증류하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 [용매:n-헥산→에틸아세테이트(10%→30%/n-헥산)]에 작용시켰다. 연황색 오일의 표제화합물 177g을 얻었다.

● ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) 1(ppm) ; 1.21(tt,J=7.5,7.5Hz,2H), 1.35 (tt,J= 7.1,3H), 1.38(tt,J=7.5,7.5Hz,2H), 1.46(tt,J=7.5,7.5Hz,2H), 2.07(s,3H), 2.16 (t,J =7.5Hz,2H), 2.16(s,3H), 2.48(t,J=7.5Hz,2H), 3.54(s,3H), 3.76(s,3H), 4.12 (q,J =7.1Hz,2H), 7.16(dd,J=5.5,7.8Hz,1H), 7.39(dt,J=1.5,5.5Hz,1H), 7.45(s,1H), 8.36 (d,J=1.5Hz,1H), 8.39(dd,J=1.5,5.5Hz,1H)

[실시예 2]

(E)-3-(2,4,5-트리메톡시-3,6-디메틸페닐)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산



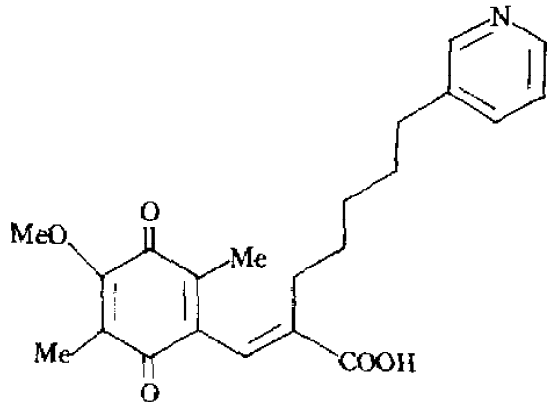
실시예 1에서 제조된 에스테르 177g(0.39mol)을 500ml에 용해하고 그 다음 수산화나트륨 78g 수용액 100ml을 첨가하였다. 얻어진 혼합물 한시간동안 가열환류한 후 얼음 1ℓ를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 6N 염산으로 중화하였다. 생성혼합물을 에틸아세테이트 1ℓ로 2회 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 수용액으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하고 증류하고 용매를 제거하였다.

무색오일의 표제화합물 159g을 얻었다.

- ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm) ; 1.24(tt,J=7.6,7.6Hz,2H), 1.47(tt,J= 7.6,2H), 1.52(tt,J=7.6,7.6Hz,2H), 2.09(s,3H), 2.17(s,3H), 2.20(t,J=7.6Hz,2H), 2.54 (t,J=7.6Hz,2H), 3.57(s,3H), 3.78(s,3H), 3.83(s,3H), 7.23(dd,J=5.0,7.6Hz,1H), 7.48(bd,J=,7.6Hz,1H), 7.59(s,1H), 8.46(bs,2H)

[실시예 3]

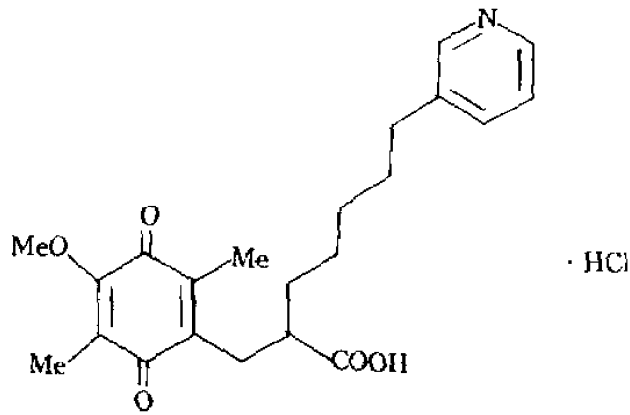
(1) (E)-3-(2-메톡시-3,6-디메틸-1,4-벤조퀴논-5-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산



실시예 2에서 제조된 카르복실산 159g(0.39mol)을 아세트니트릴(800ml) /물(400ml) 혼합물에 용해하였다. 얻어진 용액을 얼음욕에서 냉각하고 그 다음 세슘 (IV) 암모늄 니트레이트 527g(0.96mol) 수용액 70ml를 천천히 적가하였다. 얻어진 혼합물을 30분간 교반하고 탄산수소나트륨 포화용액으로 pH를 5에 조정후 물 3ℓ를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트 6ℓ로 2회추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화수용액으로 세척하고 황산마그네슘에서 건조하고 증류하여 용매를 제거하였다. 얻어진 오일을 소량의 에틸아세테이트로부터 결정화하여 황색결정 114g을 얻었다. 이 결정을 에탄올/물 혼합물로부터 재결정화하여 표제화합물 90g을 얻었다.

- m.p. : 134 또는 135° C,
- ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm) ; 1.26(tt,J=7.0,7.0Hz,2H), 1.50(tt,J= 7.0,7.0Hz,2H), 1.61(tt,J=7.0,7.0Hz,2H), 1.95(s,3H), 1.96(s,3H), 2.12(t,J =7.0Hz ,2H), 2.60(t,J=7.0Hz,2H), 4.01(s,3H), 7.26(s,1H), 7.27(dd,J=5.0,8.5Hz ,1H), 7.55(bd,J=8.5Hz,1H), 8.44(bd,J=5.0Hz,1H), 8.50(bs,1H)

(2) (E)-3-(2-메톡시-3,6-디메틸-1,4-벤조퀴논-5-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산 히드로클로라이드



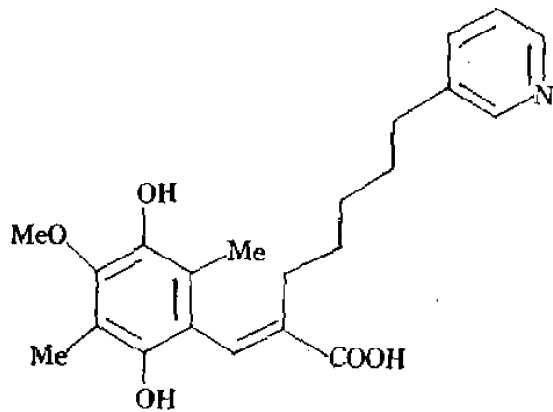
상기 (1)에 기술된 화합물의 히드로클로라이드를 종래방법에 따라 제조하였다.

●m.p.:138 또는 139° C,

●¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.18(tt,J=7.2,7.2Hz,2H), 1.37(tt,J =7.2,7.2Hz,2H), 1.54(tt,J=7.2,7.2Hz,2H), 1.82(s,3H), 1.84(s,2H), 2.04(t,J=7.2Hz, 2H), 2.71(t,J=7.2Hz,2H), 3.92(s,3H), 7.04(d,J=1.2Hz,1H), 7.97(dd,J=2.4,8.0Hz ,1H), 8.41(d,J=8.0Hz,1H), 8.76(d,J=5.6Hz,1H), 8.79(s,1H).

[실시예 4]

(E)-3-(2,5-디히드록시-4-메톡시-3,6-디메틸-페닐)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산



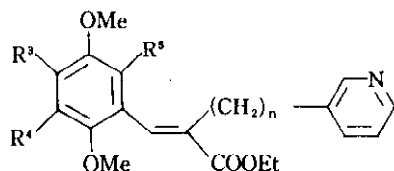
실시예 3(1)에서 제조된 퀴논 1.0g을 에틸아세테이트 150ml에 현탁하고 얻어진 현탁액을 물 50ml의 히드로아황산나트륨 2g용액과 완전히 혼합하였다. 유기층을 분리하고 무수황산나트륨에서 건조하고 진공에서 농축하여 백색무정형물질의 표제화합물 660mg을 얻었다.

●¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm) : 1.21(tt,J=7.0,7.0Hz,2H), 1.44(tt=7. 0,7.0Hz,2H), 1.51(tt,J=7.0,7.0Hz,2H), 2.06(s,3H), 2.17(s,3H), 2.23(t,J=7.0Hz,2H), 2.54(t,J=7.0Hz,2H), 3.76(s,3H), 5.22(bs=2H), 7.26(dd,J=5.5,7.0Hz,1H), 7.43(s, 1H), 7.51(dd,J=1.5,7.0Hz,1H), 8.40-8.47(m,2H).

[실시예 5 내지 22]

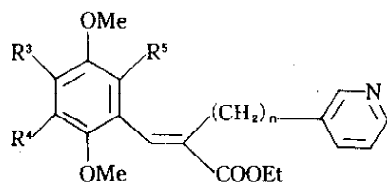
하기표 2 내지 7의 화합물 각각을 실시예 1과 유사한 방법으로 제조하였다.

[표 2]



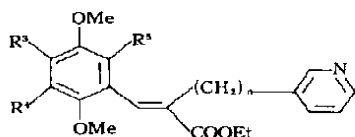
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
5	n-HePO	Me	Me	5	무색오일	0.90(t, J=7.0Hz, 3H), 1.16-1.58(m, 14 H), 1.26(t, J=7.0Hz, 3H), 1.76(tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 2.07(s, 3H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.48(t, J=7.0 Hz, 2H), 3.54(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.91(t, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2 H), 7.18(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.40(bd, J=8.0Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 8.38(d, J=.5Hz, 1H), 8.40(bd, J=5.0Hz, 1 H)
6	Me	MeO	Me	5	무색오일	1.21(tt, J=8.0Hz, 2H), 1.35(t, J=7.2Hz, 3H), 1.40(t, J=8.0Hz, 2H), 1.48(tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 2.07(s, 3H), 2.15(t, J=8.0Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.49(t, J=8.0 Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.28(q, J=7.2Hz, 2H), 7.16(dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.39(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 8.36(d, J=1.6Hz, 1 H), 8.40(dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H)
7	Me	n-BuO	Me	5	무색오일	0.97(t, J=8.0Hz, 3H), 1.22(tt, J=7.6Hz, 2H), 1.36(t, J=8.0Hz, 3H), 1.38-1.52(m, 6H), 1.725(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 2.06(s, 3H), 2.15(t, J=7.6Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.48(t, J=7.6Hz, 2H), 3.65(s, 3H), 3.67(s, 3H), 3.88(t, J=8.0Hz, 2H), 4.275(q, J=8.0Hz, 2H), 7.17(dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.39(d, J=7.6Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.41(d, J=4.8Hz, 1H)

[표 3]



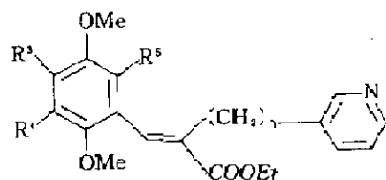
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
8	Me	n-BuO	Me	3	무색오일	0.98(t, J=8.0Hz, 3H), 1.34(t, J=8.0Hz, 3H), 1.51(q, J=7.6Hz, 2H), 1.67-1.80(m, 4H), 2.06(s, 3H), 2.20(t, J=7.6Hz, 2H), 2.23(s, 3H), 2.47(t, J=7.6Hz, 2H), 3.67(s, 6H), 3.89(t, J=8.0Hz, 2H), 4.27(q, J=8.0Hz, 2H), 7.09(dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.32(d, J=7.6, 1H), 7.48(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.37(d, J=4.8Hz, 1H)
9	Me	n-HepO	Me	5	무색오일	0.89(t, J=7.0Hz, 3H), 1.21(tt, J=.0, 8.0 Hz, 2H), 1.25-1.52(m, 12H), 1.35(t, J=7.5Hz, 3H), 1.74(tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 2.07(s, 3H), 2.15(t, J=8.0Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.48(t, J=8.0Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.88(t, J=6.5Hz, 2H), 4.27(q, J=7.5Hz, 2H), 7.16(dd, J=4.8, 7.5Hz, 1H), 7.39(d, J=7.5Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 8.36(d, J=1.2Hz, 1H), 8.41(dd, J=1., 4.8Hz, 1H)
10	MeO	Me	Me	3	무색오일	1.34(t, J=7Hz, 3H), 1.70(tt, J=7.6, 7.6 Hz, 2H), 2.06(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.20(t, J=7.6Hz, 2H), 2.48(t, J=7.6Hz, 2H), 3.54(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.27(q, J=7.1Hz, 2H), 7.11(dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 8.32(d, J=2.0Hz, 1H), 8.37(dd, J=2.0, 4.8Hz, 1H)

[표 4]



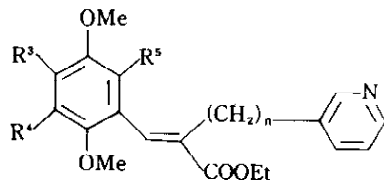
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
11	Me	Me	MeO	5	무색오일	1.30(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.42-1.57(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.28(t, J=7.6Hz, 2H), 2.64(t, J=7.6Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.76(s, 3H), 7.24(m, 1H), 7.49(d, J=7.2Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 8.43(bs, 2H)
12	MeO	Me	Me	4	무색오일	1.33(t, J=7.2Hz, 3H), 1.41(tt, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 1.49(tt, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 2.06(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.21(t, J=7.2Hz, 2H), 2.47(t, J=7.2Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.27(q, J=7.2 Hz, 2H), 7.15(dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 8.36(d, J=1.6Hz, 1H), 8.39(d, J=1.6Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 8.35(d, J=1.6Hz, 1H), 8.39(dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H)
13	MeO	Me	Me	6	무색오일	1.19(t, J=3.2Hz, 4H), 1.35(t, J=7.0Hz, 5H), 1.51(t, J=8.0Hz, 2H), 2.08(s, 3H), 2.16(t, J=8.0Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 2.52(t, J=8.0Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.85(s, 3H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.19(dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.44(d, J=7.6Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.42(d, J=4.8Hz, 1H)

[표 5]



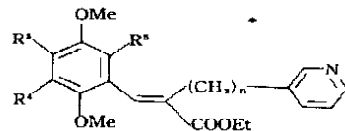
실시예 No.	R ¹	R ²	R ³	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
14	Me	MeO	Me	6	무색오일	0.71-1.23 (m, 4H), 1.33 (t, J=8.0Hz, 5H), 1.51 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.12 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.51 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.27 (q, J=8.0Hz, 2H), 7.18 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.41 (d, J=4.8Hz, 1H)
15	Me	Me	MeO	6	무색오일	1.21-1.25 (m, 4H), 1.34 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.41 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.55 (tt, J=8.0, 8.0Hz), 2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.53 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.28 (q, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.43 (d, J=4.8Hz, 1H)
16	H	Me	MeO	5	무색오일	1.25 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.35 (t, J=9.0Hz, 3H), 1.40-1.53 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.27 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.50 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.28 (q, J=9.0Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.16 (dd, J=5.0, 9.0Hz, 1H), 7.42 (bd, J=9.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.40 (bd, J=5.0Hz, 1H)

[표 6]



실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
17	Me	Me	Me	5	무색오일	1.17-1.52 (m, 6H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.46 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.53 (2, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.26 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.16 (dd, J=4.0, 7.6Hz, 1H), 7.38 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.35 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.40 (dd, J=1.6, 4.0Hz, 1H)
18	Me		Me	5	무색오일	1.12 (dq, J=4.0, 12.0Hz, 2H), 1.16-1.30 (m, 4H), 1.34 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.40 (t, J=8.0, 2H), 1.48 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.66-1.80 (m, 5H), 1.88 (bd, J=12.0Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.15 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.48 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.67 (d, J=16Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.28 (q, J=8.0Hz, 2H), 7.16 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.37 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.41 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H)
19	EtO	Me	Me	5	무색오일	1.20 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 10H), 2.06 (s, 3H), 2.14-2.20 (s, 5H), 2.46 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.00 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.35 (bs, 2H)

[표 7]

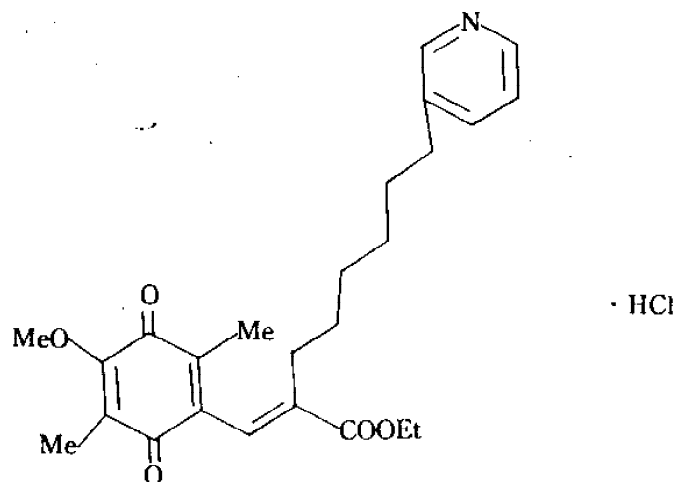


실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
20	Me	MeO-	Me	5	무색오일	1.19 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.30-1.35 (m, 5H), 1.45 (tt, J=7.5Hz, 2H), 1.73 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.15 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.40 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.27 (q, J=7.5Hz, 2H), 7.16 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.40 (d, J=4.8Hz, 1H)
21	MeS	Me	Me	5	무색오일	1.22 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.32 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.39 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.47 (tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.14 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.49 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.27 (q, J=8.0Hz, 2H), 7.17 (dd, J=4.5, 7.5Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.40 (d, J=4.5Hz, 1H)
22	MOMO	Me	Me	5	연황색 오일	1.20 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.32 (t, J=8.5Hz, 3H), 1.33 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.48 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.16 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.49 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.26 (t, J=8.5Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 7.16 (dd, J=4.5, 7.5Hz, 1H), 7.40 (bd, J=7.5Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.40 (d, J=4.5Hz, 1H)

[실시예 23]

에틸(E)-3-(2-메톡시-3,6-디메틸-1,4-벤조퀴논-5-일)-2-[6-(3-피리딜)헥실]-2-프로페노에이트 히드

로클로라이드



실시예 13에서 제조된 에틸(E)-3-(2,4,5-트리메톡시-3,6-디메틸페닐)-2-[6-(3-피리딜)헥실]-2-프로페노에이트 0.60g을 아세트니트릴(20ml)/물(10ml)혼합물에 용해하였다. 얻어진 용액을 얼음으로 냉각하에 교반한 후, 세슘(IV) 암모늄니트레이트 1.66g을 수차례 나누어 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 얼음으로 냉각하에 교반한 후 에틸 아세테이트 100ml를 첨가하였다.

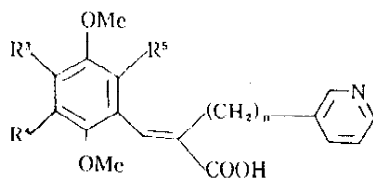
얻어진 혼합물을 탄산수소나트륨 포화수용액으로 2회 세척하고 염화나트륨 포화수용액으로 세척하고 황산마그네슘에서 건조하고 여과하였다. 여과물을 10ml로 농축하고 실리카겔 칼럼상에 흡수시키고 에틸아세테이트/n-헥산(1:1) 혼합물로 용출하였다. 목적 화합물을 함유하는 분획을 모우고 무수 염화수소가스로 1분간 버블링 하였다. 용매를 진공에서 증류제거하였다. 황색 오일의 표제화합물 0.40g을 얻었다.

● ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.07-1.33(m,6H), 1.23(t,J=7.0Hz,3H), 1.45-1.57 (t,J=8.0Hz,2H), 1.80(s,3H), 1.81(s,3H), 2.03(t,J=8.0Hz,2H), 2.49(t,J= 8.0Hz,2H), 3.91(s,3H), 4.18(q,J=7.0Hz,2H), 7.03(s,1H), 7.93(bt,J=8.0Hz,1H), 8.37(bd,J=8.0Hz,1H), 8.73(d,J=8.0Hz,1H), 8.76(s,1H).

[실시예 24 내지 41]

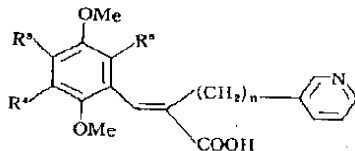
하기표 8 내지 13의 화합물을 각각 실시예 2와 유사한 방법으로 제조하였다.

[표 8]



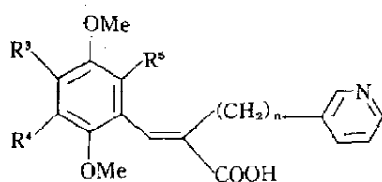
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
24	MeO	Me	Me	5	무색오일	1.24 (tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.47 (tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.52 (tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.20 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.28 (dd, J=5.0, 7.6Hz, 1H), 7.48 (bd, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.46 (bs, 2H)
25	Me	MeO	Me	5	무색오일	1.21 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.40 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.48 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.15 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.49 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.16 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.36 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.40 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H)
26	Me	n-BuO	Me	5	무색오일	0.96 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.13 (bs, 2H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.71 (tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.13 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.48 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.62 (bs, 6H), 3.86 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.44 (s, 2H)

[표 9]



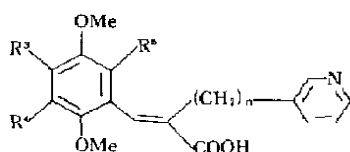
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
27	Me	n-BuO	Me	3	무색오일	0.98 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.51 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.71-1.85 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 2.22 (bs, 5H), 2.52 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.90 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.16 (bs, 1H), 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.42 (bs, 1H), 8.51 (bs, 1H)
28	Me	n-HepO	Me	5	무색오일	0.96 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 10 H), 1.41-1.54 (m, 4H), 1.76 (tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.18 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.53 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.90 (t, J=8.0Hz, 3H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.46 (bs, 2H)
29	Me	EtO	Me	5	무색오일	1.24 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.35 (t, J=8.0 Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.18 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.53 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.99 (q, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (dd, J=4.8, 7.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)

[표 10]



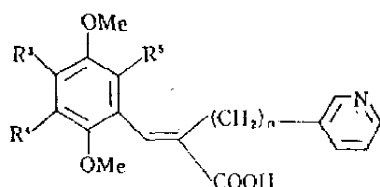
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
30	MeO	Me	Me	3	무색오일	1.84(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 2.10(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.25(t, J=7.6Hz, 2H), 2.57(t, J=7.6Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.87(s, 3H), 7.21(t, J=7.6Hz, 1H), 7.46(d, J=7.6Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 8.46(bs, 1H), 8.58(bs, 1H)
31	Me	Me	MeO	5	무색오일	1.30(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.42-1.52(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.28(t, J=7.6Hz, 2H), 2.64(t, J=7.6Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.76(s, 3H), 7.24(m, 1H), 7.49(d, J=7.2Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 8.43(bs, 2H)
32	MeO	Me	Me	4	무색오일	1.41-1.58(m, 4H), 2.08(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.25(t, J=7.2Hz, 2H), 2.53(t, J=7.2 Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.85(s, 3H), 7.21(t, J=7.6Hz, 1H), 7.44(d, J=7.6Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 8.44(bs, 2H)

[표 11]



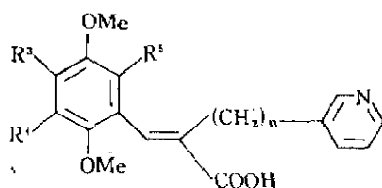
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치 (ppm)
33	MeO	Me	Me	6	무색오일	1.22(t, J=3.5Hz, 4H), 1.41(t, J=7.6Hz, 2H), 1.53(t, J=7.6Hz, 2H), 2.10(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.19(t, J=7.6Hz, 2H), 2.55(t, J=7.6Hz, 2H), 3.57(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.85(s, 3H), 7.23(t, J=8.0Hz, 1H), 7.51(d, J=8.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.47(bs, 2H)
34	Me	MeO	Me	6	무색오일	1.20-1.27(m, 4H), 1.42(tt, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 1.55(tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 2.19(t, J=8.0Hz, 2H), 2.23(s, 3H), 2.58(t, J=8.0Hz, 3H), 3.69(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.82(s, 3H), 7.26(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.54(d, J=7.6Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.50(bs, 2H)
35	H	Me	MeO	5	무색오일	1.28(t, J=8.0Hz, 2H), 1.30-1.55(m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.30(t, J=8.0Hz, 2H), 2.53(t, J=8.0Hz, 2H), 3.58(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.83(s, 3H), 6.60(s, 1H), 7.21(dd, J=5.0, 7.0Hz, 1H), 7.47(dd, J=1.0, 9.0Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 8.43(bs, 2H)

[표 12]



실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치(ppm)
36	Me		Me	5	무색오일	1.09(dq, J=4.0, 12.0Hz, 2H), 1.17-1.34(m, 4H), 1.42-1.55(m, 4H), 1.67-1.82(m, 5H), 1.90(bd, J=12Hz, 2H), 2.10(s, 3H), 2.18(t, J=8.0Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.54(t, J=8.0Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.70(d, 7.6Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.43(bs, 2H)
37	Me	Me	MeO	4	무색오일	1.46-1.60(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.33(t, J=8.0Hz, 2H), 2.54(t, J=8.0Hz, 2H), 3.53(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.75(s, 3H), 7.19(d, J=7.5Hz, 1H), 7.44(d, J=7.5Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 8.42(bs, 2H)
38	EtO	Me	Me	5	무색오일	1.23(m, 2H), 1.39(t, J=7.0Hz, 3H), 1.46(m, 2H), 1.52(m, 2H), 2.08(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.20(t, J=8.0Hz, 2H), 2.53(t, J=8.0Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 3.78(s, 3H), 4.03(t, J=7.0Hz, 2H), 7.21(bs, 1H), 7.46(d, J=8.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.43(bs, 2H)

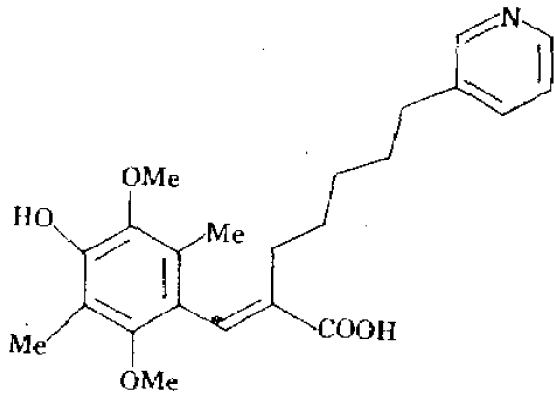
[표 13]



실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ수치(ppm)
39		Me	Me	5	무색오일	1.20(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.40-1.55(m, 4H), 1.74(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.11(s, 3H), 2.18(t, J=7.5Hz, 3H), 2.24(s, 3H), 2.51(t, J=8.0Hz, 2H), 2.66(t, J=7.5Hz, 2H), 3.34(s, 3H), 3.41(t, J=8.0Hz, 2H), 3.57(s, 3H), 3.64(s, 3H), 7.22(dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.47(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 8.44(bs, 2H)
40	MeS	Me	Me	5	연황색 오일	1.21(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.42-1.65(m, 4H), 2.13(s, 3H), 2.19(t, J=7.5Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.53(t, J=7.5Hz, 2H), 3.58(s, 3H), 3.79(s, 3H), 7.22(dd, J=4.5, 7.5Hz, 1H), 7.47(d, J=7.5Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.40-8.51(m, 2H)
41	MOMO	Me	Me	5	연황색 오일	1.24(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.45(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.52(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.08(s, 3H), 2.20(t, J=7.5Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.53(t, J=7.5Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.72(s, 3H), 5.11(s, 2H), 7.11(dd, J=4.5, 7.5Hz, 1H), 7.47(d, J=7.5Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 8.40-8.48(bs, 2H)

[실시예 42]

(E)-3-(4-히드록시-2,5-디메톡시-3,6-디메틸페닐)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산

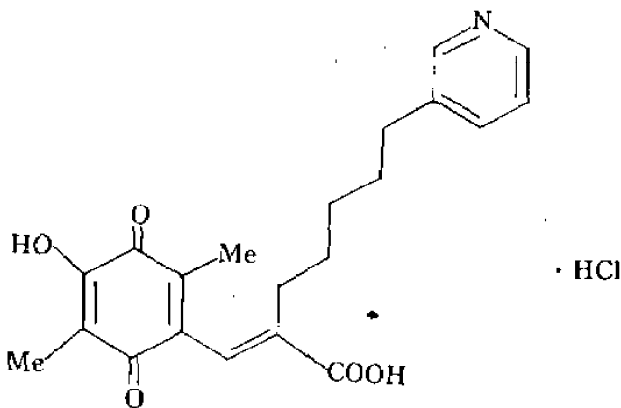


실시에 41에서 제조된 화합물 1.85g을 아세톤 15ml에 용해한 후, 진한 염산 2.5ml을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 10시간 교반하고, 탄산수소나트륨 포화수용액으로 중화하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염화나트륨 포화수용액으로 세척하고 황산마그네슘에서 건조하고 여과하였다. 여과물을 증류하여 용매를 제거하였다. 백색 유리물질의 표제화합물 7.59g을 얻었다.

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) ; 1.21(tt, J=7.5,7.5Hz, 2H), 1.49(tt, J=7.5,7.5Hz, 2H), 2.12(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.02(t, J=7.5Hz, 2H), 2.50(t, J=7.5Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 3.74(s, 3H), 7.18-7.28(m, 1H), 7.24(d, J=5.5Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 8.35-8.50(m, 2H).

[실시에 43]

(E)-3-(2-히드록시-3,6-디메틸-1,4-벤조퀴논-5-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산 히드로클로라이드



실시에 42에서 제조된 (E)-3-(4-히드록시-2,5-디메톡시-3,6-디메틸페닐)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2-프로페노산 1.26g을 아세토니트릴(60ml)/물(30ml)혼합물에 용해하였다. 얻어진 용액을 얼음 온도까지 냉각한 후, 세슘(IV)암모늄 니트레이트 3.63g의 수용액 20ml을 천천히 적가하였다.

탄산수소나트륨 5%수용액을 생성용액에 첨가하여 pH를 6에 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 황산마그네슘에서 건조하고 여과하였다.

6N 염산 1.6ml 및 에탄올 100ml를 여과물에 첨가하고 용매를 진공에서 증류하였다. 잔류물을 에탄올로부터 재결정화하여 황색결정의 표제 화합물 0.80g을 얻었다.

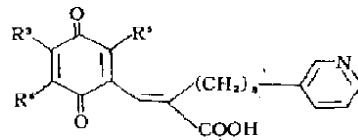
- ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.05-1.18(m, 2H), 1.20-1.38(m, 2H), 1.40-1.54(m, 2H), 1.73(s, 3H), 1.80(s, 3H), 2.00(bt, J=7.0Hz, 2H), 2.66(t, J=7.0Hz, 2H), 7.04(bs, 1H), 7.91(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 8.35(bd, J=8.0Hz, 1H), 8.65-8.80(m, 1H), 8.75(s, 1H)

- MS ; 370(MH⁺).

[실시에 44 내지 62]

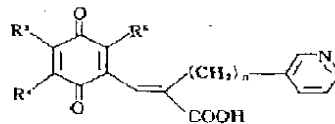
다음 표 14 내지 20의 화합물 각각을 실시에 3과 유사한 방법으로 제조하였다.

[표 14]



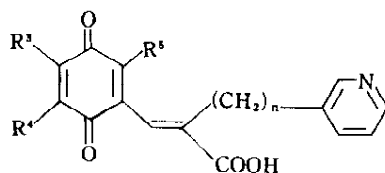
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ 수치 (ppm)
44	n-HepO	Me	Me	5	황색오일	0.76(t, J=7.0Hz, 3H), 1.20-1.40(m, 8H), 1.40-1.55(m, 4H), 1.60(tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.74(tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.95(s, 3H), 1.99(s, 3H), 2.13(t, J=7.0Hz, 2H), 2.60(t, J=7.0Hz, 2H), 4.20(t, J=7.0Hz, 2H), 7.23(s, 1H), 7.25(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.53(bd, J=8.0Hz, 1H), 8.43(d, J=5.0Hz, 1H), 8.49(bs, 1H)
45	MeO	Me	Me	5	황색결정 m.p. : 134-135°C	1.26(tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.50(tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.61(tt, J=7.0, 7.0Hz, 2H), 1.95(s, 3H), 1.96(s, 3H), 2.12(t, J=7.0Hz, 2H), 2.60(t, J=7.0Hz, 2H), 4.01(s, 3H), 7.26(c, 1H), 7.27(dd, J=5.0, 8.5Hz, 1H), 7.55(bd, J=8.5Hz, 1H), 8.44(bd, J=5.0Hz, 1H), 8.50(bs, 1H)
46	Me	MeO	Me	5	황색결정 m.p. : 128-130°C	1.27(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.51(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.61(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.97(s, 3H), 1.98(s, 3H), 2.13(t, J=7.2Hz, 2H), 2.61(t, J=8.0Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 7.23(s, 1H), 7.28(dd, J=2.4, 7.2Hz, 1H), 8.45(d, J=4.8Hz, 1H), 8.90(s, 1H)

[표 15]



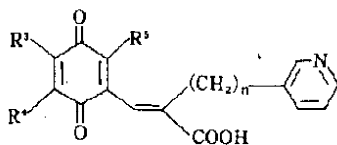
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ 수치 (ppm)
47	Me	n-EuO	Me	5	황색결정 m.p. : 97-100°C	0.95(t, J=7.4Hz, 3H), 1.26(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.40-1.52(m, 4H), 1.60(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.70(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.99(s, 3H), 2.00(s, 3H), 2.13(t, J=8.0Hz, 2H), 2.60(t, J=8.0Hz, 2H), 4.20(t, J=8.0Hz, 2H), 7.24(s, 1H), 7.28(dd, J=2.4, 7.6Hz, 1H), 7.55(d, J=6.4Hz, 1H), 8.45(d, J=4.0Hz, 1H), 8.49(s, 1H)
48	Me	n-BuO	Me	3	황색결정 m.p. : 92-95°C	0.95(t, J=6.8Hz, 3H), 1.45(q, J=7.2Hz, 2H), 1.70(tt, J=4.8, 4.8Hz, 2H), 1.92(bs, 2H), 1.95(s, 3H), 1.99(s, 3H), 2.13-2.27(m, 2H), 2.53-2.66(m, 2H), 4.12(t, J=7.6Hz, 2H), 7.25(bs, 2H), 7.53(d, J=6.0Hz, 1H), 8.43(bs, 1H), 8.61(bs, 1H)
49	Me	n-HepO	Me	5	황색오일	0.87(t, J=8.0Hz, 3H), 1.22-1.36(m, 8H), 1.39(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.49(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.60(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.70(q, J=8.0Hz, 2H), 1.97(s, 3H), 1.99(s, 3H), 2.14(t, J=7.6Hz, 2H), 2.60(t, J=7.6Hz, 2H), 4.08(t, J=8.0Hz, 2H), 7.24(d, J=4.8Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.54(d, J=7.6Hz, 1H), 8.44(d, J=4.8Hz, 1H), 8.48(s, 1H)

[표 16]



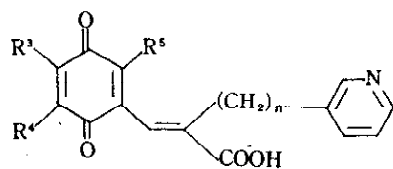
실시예 No.	R³	R⁴	R⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ 수치 (ppm)
50	Me	EtO	Me	5	황색결정 m.p. : 105-108°C	1.26(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.34(t, J=6.8 Hz, 3H), 1.50(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.59(tt, J=7.6, 7.6Hz, 2H), 1.97(s, 3H), 1.98(s, 3H), 2.13(t, J=7.2Hz, 2H), 2.59(t, J=8.0Hz, 2H), 4.26(q, J=7.2Hz, 2H), 7.24(s, 1H), 7.29(dd, J=2.8, 7.6Hz, 1H), 7.561(d, J=7.6Hz, 1H), 8.46(d, J=4.8 Hz, 1H), 8.48(s, 1H)
51	MeO	Me	Me	3	황색결정 m.p. : 140-142°C	1.90(tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.95(s, 3H), 1.97(s, 3H), 2.17(t, J=8.0Hz, 2H), 2.63(t, J=8.0Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 7.26(s, 1H), 7.28(dd, J=4.5, 7.5Hz, 1H), 7.56(bd, J=7.5Hz, 1H), 8.47(bd, J=4.5Hz, 1H), 8.64(bs, 1H)
52	Me	Me	MeO	5	황색결정 m.p. : 148-149°C	1.28(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.51(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.60(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 2.03(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.18(t, J=7.5Hz, 2H), 2.59(t, J=7.5Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 7.27(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.55(bd, J=8.0Hz, 1H), 8.45(dd, J=1.5, 5.0Hz, 1H), 8.48(d, J=1.5 Hz, 1H)

[표 17]



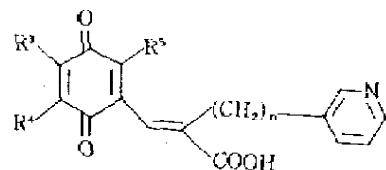
실시예 No.	R³	R⁴	R⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ 수치 (ppm)
53	MeO	Me	Me	4	황색결정 m.p. : 124-125°C	1.42-1.63(m, 4H), 1.95(s, 6H), 2.17(t, J=7.0Hz, 2H), 2.62(t, J=7.0Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 7.25(s, 1H), 7.31(dd, J=5.0, 8.0Hz, 1H), 7.60(d, J=8.0Hz, 1H), 8.46(bd, J=5.0Hz, 1H), 8.48(bs, 1H)
54	MeO	Me	Me	6	황색결정 m.p. : 119-121°C	1.15-1.34(m, 4H), 1.44(tt, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.58(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.95(s, 6H), 2.12(t, J=7.5Hz, 2H), 2.60(t, J=7.5Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 7.25(s, 1H), 7.32(dd, J=5.5, 8.0Hz, 1H), 7.60(d, J=8.0Hz, 1H), 8.47(dd, J=1.0, 5.5Hz, 1H), 8.50(d, J=1.0Hz, 1H)
55	Me	MeO	Me	6	황색결정 m.p. : 108-110°C	1.19-1.33(m, 4H), 1.45(tt, J=7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.58(tt, J=6.8, 6.8Hz, 2H), 1.97(s, 3H), 1.98(s, 3H), 2.13(t, J=7.6Hz, 2H), 2.60(t, J=8.0Hz, 2H), 4.99(s, 3H), 7.24(d, J=1.2Hz, 1H), 7.29(dd, J=2.4, 7.2Hz, 1H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 8.46(d, J=4.8Hz, 1H), 8.49(s, 1H)

[표 18]



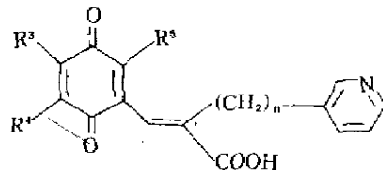
실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ 수치 (ppm)
56	Me	Me	MeO	6	황색결정 m.p. : 64-66°C	1.20-1.31 (m, 4H), 1.43 (tt, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.56 (tt, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.15 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.25 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.46 (bs, 2H)
57	H	Me	MeO	5	황색결정 m.p. : 110-112°C	1.14 (tt, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 1.34 (tt, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 1.45 (tt, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 2.03 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.48 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.24 (dd, J=4.0, 7.0 Hz, 1H), 7.53 (dt, J=1.0, 4.0 Hz, 1H), 8.34 (bs, 2H)
58	Me	Me	Me	5	황색결정 m.p. : 152-154°C	1.18-1.31 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.12 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.38-8.60 (m, 2H)

[표 19]



실시예 No.	R ³	R ⁴	R ⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ 수치 (ppm)
59	Me		Me	5	황색오일	1.02 (dp, J=4.0, 12.0 Hz, 2H), 1.20-1.30 (m, 4H), 1.49 (tt, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 1.59 (tt, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 1.65-1.85 (m, 7H), 1.95 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.12 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.99 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.45 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H)
60	Me	Me	MeO	4	황색결정 m.p. : 164-166°C	1.36 (tt, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 1.46 (tt, J=8.0, 8.0 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.09 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.50 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.25 (dd, J=4.8, 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.35 (d, J=4.8 Hz, 1H)
61	EtO	Me	Me	5	황색결정 m.p. : 116-118°C	1.26 (m, 2H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.12 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.55 (dt, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=5.0, 1.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J=1.0 Hz, 1H)

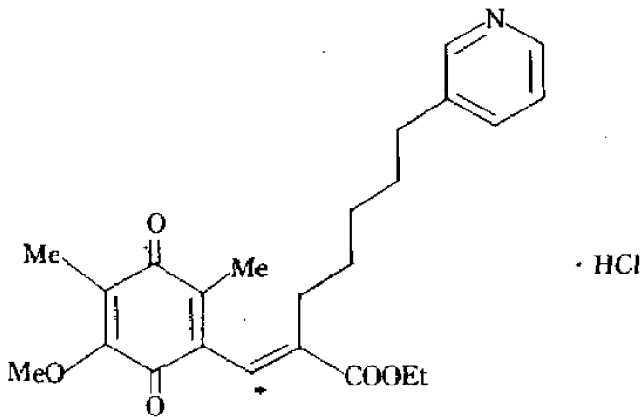
[표 20]



실시예 No.	R³	R⁴	R⁵	n	성질	¹ H-NMR 스펙트럼 내부기준으로 TMS, δ 수치(ppm)
62	Me	MeO	Me	5	황색오일	1.15(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.31(tt, J=7.5, 7.5Hz, 2H), 1.43-1.58(m, 4H), 1.83(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.99(t, J=7.5Hz, 2H), 2.43(t, J=8.0Hz, 2H), 2.57(t, J=7.5Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 3.24(t, J=8.0Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 7.93(t, J=7.5Hz, 1H), 8.35(d, J=7.5Hz, 1H), 8.27(bs, 2H)

[실시예 63]

에틸 3-(2-메톡시-3,5-디메틸-1,4-벤조퀴논-6-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-프로페노이트 히드록로라이드



실시예 46에서 제조된 화합물 1g를 에탄올 10ml에 용해한 후 진한 황산 0.7ml을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 12시간 동안 가열·환류시키고 냉각하고 중화시켜 에틸 아세테이트로 추출하였다.

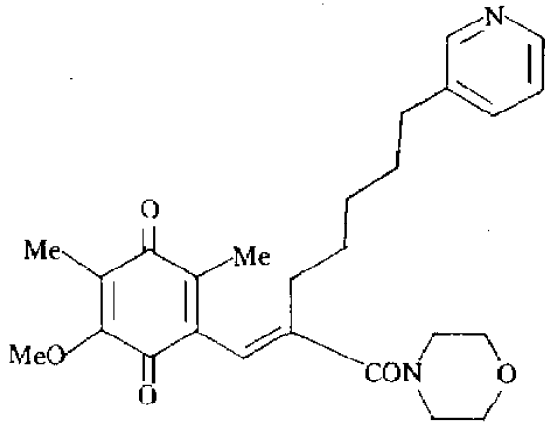
유기층을 염화나트륨 포화수용액으로 세척하고 무수황산 마그네슘에서 건조하고 진공에서 농축하였다.

잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피[에틸아세테이트(0→30%)/헥산]에서 정제하였다. 잔류물을 소량의 에탄올에 용해하고 진한 황산 0.25ml를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 진공에서 농축하여 황색 오일의 표제 화합물을 얻었다.

● ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ;

1.17(tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.27(t, J=6.4Hz, 3H), 1.36(tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.55 (tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.85(s, 3H), 1.88(s, 3H), 2.07(t, J=8.0Hz, 2H), 2.73(t, J= 8.0Hz ,2H), 3.88(s, 3H), 4.20(q, J=6.4Hz, 2H), 7.06(s, 1H), 8.00(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 8.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.78(d, J=5.2Hz, 1H), 8.81(s, 1H).

[실시예 64]



실시예 46에서 제조된 화합물 1.4g을 디클로로메탄 200ml에 용해하였다. 얻어진 용액을 황산 수황산 나트륨 10% 수용액 100ml로 2회 세척하였다. 디클로로메탄층을 무수황산 마그네슘에서 건조하고 진공에서 농축하였다. N,N-디메틸포름아미드 20ml 및 수아황산나트륨 1g을 잔류물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0° C까지 냉각한 후 디페닐 포스포노아자이드 1.1g, 모르폴린 0.32g 및 트리에틸아민 0.38g을 순서대로 적하하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 밤 · 낮 동안 교반한 후 물을 첨가하였다.

얻어진 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 2시간 동안 공기로 버블링하면서 교반하고 염화나트륨 포화수용액으로 세척하고 무수황산 마그네슘에서 건조하고 진공에서 농축하였다.

잔류물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(에틸아세테이트)로 정제하여 오렌지색 오일의 표제화합물 0.71g을 얻었다.

● ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) ;

1.27(tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.36(tt=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.55(tt, J=8.0, 8.0Hz, 2H), 1.98(s, 6H), 2.10(t, J=8.0 Hz, 2H), 2.55(t, J=8.0Hz, 2H), 3.65-3.80(m, 8H), 3.96(s, 3H), 5.97(d, J=1.2Hz, 1H), 7.18(dd, J=3.6, 8.0Hz, 1H), 7.44(dt, J=3.6, 8.0Hz, 1H), 8.39(d, J=1.50Hz, 1H), 8.42(dd, J=1.5, 3.6Hz, 1H)

독성테스트(1)

쥐에서 4주간 반복적인 경구투여 테스트

<방법>

실시예 3에서 얻어진 화합물 30 및 100mg/kg을 생후 7주된 암컷, SI₀:SD쥐(각기 5마리로 구성된 그룹)에 4주간 경구투여하였다.

이 화합물을 메틸셀룰로오스 0.5wt.% 수용액에 현탁하고 1일 1회 투여하였다.

투여 기간 동안에 동물의 일반적인 상태를 관찰하였으며 체중 및 음식물 섭취를 측정하였다. 최종 투여가 종결된 후, 혈청학적 조사, 혈생화학적 조사, 뇨검사 및 생체해부를 실시하고 기관의 중량을 측정하였다. 또한 간 및 신장을 광학 현미경에서 병리학적으로 검사하였다.

<결과>

30 및 100mg/kg 투여량 각각에는 어떠한 변화도 관찰되지 않았다.

독성테스트(2)

개에서 4주간 반복적인 경구투여 테스트.

<방법>

실시예 3에서 얻어진 화합물 30 및 100mg/kg을 생후 8개월된 암컷 비이글에 4주간 걸쳐 경구투여 하였다. 이 화합물을 락토오스로 연화하여 1일 1회 투여하였다.

투여기간 동안에 동물의 일반적인 상태를 관찰하고 체중, 음식물 섭취를 측정하였다. 제1,7 및 최종 투여가 종결된 후, 혈액 생화학적 검사를 실시하였다.

제 7 및 최종 투여가 종결된 후, 혈청학적 검사 및 뇨검사를 실시하였다. 또한 최종 투여후 생체해부를 실시하고 기관들의 중량을 측정하였다. 간, 신장 및 부신을 광학 현미경으로 병리학적으로 검사하였다.

<결과>

30 및 100mg/kg 투여량에서는 어떠한 변화도 관찰되지 않았다. 따라서 실시예 3에서 얻어진 화합물의 독성학적 무영향 투여량은 100mg/kg으로 판단하였다.

(57) 청구의 범위

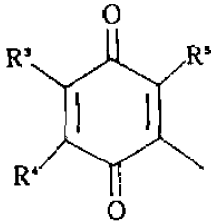
청구항 1

1. 일반식(I) :

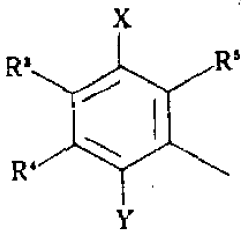


으로 표시되는 퀴논 유도체 또는 이것의 약리학적 허용염.

상기 식에서 A는 식 :



으로 표시되는 기(여기서 R³, R⁴ 및 R⁵는 서로 같거나 다를 수 있고 각각은 수소원자, 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 티올기 또는 티오알킬기를 나타내고 단 R³ 및 R⁴가 각기 저급알콕시기일 경우는 제외된다) 또는 식 :



으로 표시되는 기(여기서 R³, R⁴ 및 R⁵는 서로 같거나 다를 수 있고 각각은 수소원자, 히드록실기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 알콕시알킬기, 알콕시알콕시기, 티올기 또는 티오알킬기를 나타내고 단 R³ 및 R⁴가 각기 저급알콕시기일 경우 동시에 기대되고, X와 Y는 서로 같거나 다를 수 있고 각각은 히드록실기 또는 보호히드록실기를 나타낸

다)을 나타내고 ;

R¹은 헤테로아릴알킬기를 나타내고 ; 그리고 B는 카르복실기 또는 보호카르복실기를 나타낸다.

청구항 2

제1항의 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염을 주성분으로 구성되는 것을 특징으로 하는 루코트리엔 생성 억제제.

청구항 3

제1항의 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염을 주성분으로 구성되는 것을 특징으로 하는 트롬복산 생성 억제제.

청구항 4

치료유효량의 제1항의 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염 및 약리학적 허용 비이클로로 구성되는 것을 특징으로 하는 루코트리엔 및 트롬복산 생성억제제가 유효한 질병의 치료를 위한 약리학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, R¹은 헤테로아릴알킬기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 6

제1항에 있어서, R³은 저급알콕시기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 7

제1항에 있어서, R⁴은 저급알콕시기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용

염.

청구항 8

제1항에 있어서, R⁵은 저급알콕시기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 9

제1항에 있어서, X는 히드록시기 또는 알콕시기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 10

제1항에 있어서, Y는 히드록시기 또는 알콕시기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 11

제1항에 있어서, B는 카르복실기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 12

제1항에 있어서, R¹은 피리딜핵실기 또는 피리딜펜틸기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 13

제1항에 있어서, R³은 메톡시기 또는 메틸기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 14

제1항에 있어서, R⁴는 메틸기 또는 메톡시기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 15

제1항에 있어서, R⁵는 메틸기 또는 메톡시기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 16

제1항에 있어서, X는 히드록시기 또는 메톡시기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 17

제1항에 있어서, Y는 히드록시기 또는 메톡시기인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 18

제1항에 있어서, 퀴논 유도체는

- (E)-3-(2-메톡시-3,5-디메틸-1,4-벤조퀴논-6-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2프로페노산
- (E)-3-(2-메톡시-5,6-디메틸-1,4-벤조퀴논-3-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2프로페노산
- (E)-3-(2-메톡시-3,5-디메틸-1,4-벤조퀴논-3-일)-2-[6-(3-피리딜)펜틸]-2프로페노산
- (E)-3-(2,4,5-트리메톡시-3,6-디메틸페닐)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2프로페노산
- (E)-3-(2,3,5-트리메톡시-4,6-디메틸페닐)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2프로페노산 등의 퀴논유도체로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.

청구항 19

제1항에 있어서, 퀴논 유도체는 (E)-3-(2-메톡시-3,6-디메틸-1,4-벤조퀴논-5-일)-2-[5-(3-피리딜)펜틸]-2프로페노산인 것을 특징으로 하는 퀴논 유도체 또는 그것의 약리학적 허용염.