

명세서

발명의 명칭: 광학 활성 피라노크로메닐페놀 유도체 및 그를 포함하는 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 명세서는 2016년 6월 29일에 한국특허청에 제출된 한국 특허 출원 제 10-2016-0081674호의 출원일의 이익을 주장하며, 그 내용 전부는 본 발명에 포함된다.
- [2] 본 발명은 광학 활성의 방향에 따라 효능이 상이한 피라노크로메닐페놀 유도체 및 그를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것으로, 항당뇨 효능이 우수한 R 이성질체와 항비만 효능이 뛰어난 S 이성질체 및 각각 이들을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[3]

배경기술

- [4] 현대인의 약 30 내지 40%가 가지고 있는 비만은 체내에 지방조직이 과다하게 축적된 상태로 정의하며, 인체 내 에너지 공급의 불균형으로 인하여 과도한 에너지의 축적이 일어날 때 발생한다. 최근 경제발전에 따른 생활수준의 향상으로 인하여 인스턴트 음식물의 잦은 섭취 및 육식 위주의 식생활 때문에 그 비율이 빠르게 증가하고 있다.
- [5] 한편, 당뇨병이란 인슐린의 분비량이 부족하거나 인슐린이 정상적인 기능을 발휘하지 않는 현상을 보이는 대사질환의 일종으로, 혈중 포도당의 농도가 높아지는 고혈당을 특징으로 하며, 고혈당으로 인하여 여러 증상 및 징후가 나타나고, 소변에서 포도당을 배출하게 되는 질병으로 정의하고 있다. 당뇨의 치료 및 합병증 예방을 위해서는 혈당을 조절하는 것이 가장 중요하며, 혈당 조절에 관여하는 1차 결정변수(primary efficacy endpoint)로는 당화혈색소(HbA1C) 등이 있다.
- [6] 비만은 오랜 기간 동안 에너지 소비량에 비해 과다한 영양을 섭취할 경우 에너지 불균형에 의해 유발되므로 당뇨병, 지방간, 이상지혈증 등은 물론이고, 성기능 장애, 관절염, 심혈관계 질환, 수면 무호흡증 등의 발병률도 증가시키며, 담석증 및 일부 암의 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 이로 인하여 세계보건기구(WHO)는 비만을 각종 대사성 질환(성인병)을 유발하는 원인으로 규정하고 있으며, 비만은 당뇨의 원인이 되기도 하고, 반대로 당뇨환자들은 인슐린 저항성으로 인하여 비만 상태로 발전하기도 하는 등 비만 및 당뇨는 근본적으로 서로 영향을 주는 질병이라고 할 수 있다.
- [7] 하지만 당뇨와 비만과의 상관관계는 유럽 및 아프리카계는 60% 정도, 한국, 중국, 일본 등 아시아계는 30%로 추정하고 있으며, 여러 가지 이유로 인하여 정상체중 혹은 마른 체형의 당뇨 환자들이 상당수 존재하고 있다(비특허문헌 1).

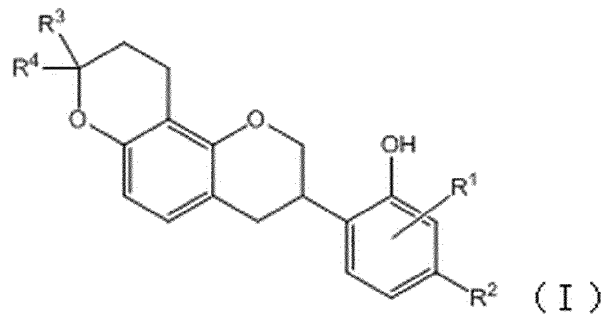
또한 비만 치료제의 목표 및 지표는 체중감소에 있고, 당뇨 치료제의 목표 및 지표는 혈당의 조절에 있어 두 질환의 목표 및 치료법이 상이한 실정이다.

[8]

[9] 글라브리딘(glabridin)은 감초(*Glycyrrhiza glabra*) 추출물에서 발견된 화합물로 멜라닌 합성 과정에서 티로시나아제의 활성을 억제하여 미백활성이 있고, 위장 장애에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 최근에는 고지혈증, 지방간, 당대사 이상, 당뇨병 및 비만을 포함한 대사증후군에 효과적이며, 항염증 작용, 항암 작용 등이 있는 것으로 확인되었다(특허문헌 1). 그러나 글라브리딘은 유용한 약효에도 불구하고 햇빛, 습도, 산성, 염기성, 산소, 열 등에 의해서 쉽게 분해되는 등 화학적 안정성(chemical stability)이 낮아서 이를 실제로 사용하기 위한 제품 개발에는 많은 어려움이 있었다(비특허문헌 2).

[10] 상기 이유로 본 발명의 발명자들은 글라브리딘의 약효는 유지 또는 개선하면서 다양한 물리적 조건에서 안정적인 하기 화학식 (I)의 새로운 피라노크로메닐페놀 유도체를 합성하여 각종 대사질환 및 염증성 질환을 치료하기 위한 새로운 방향을 제시하였다(특허문헌 2).

[11]



[12] 상기 화학식에서,

[13] R¹은 수소 원자, 메틸, 메톡시 또는 할로젠 원자이고;

[14] R²는 수소 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬기; 할로젠 원자; 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알콕시기; 또는 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄ 티오알킬기이고;

[15] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C₁-C₂ 알킬기이고;

[16] 상기 치환 알킬, 치환 알콕시 및 치환 티오알킬의 경우, 상기 치환기는 할로젠 원자, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알콕시기 또는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₃ 티오알킬기이다.

[17] 상기 특허문헌 2에서 화학식 (I)의 화합물은 1개의 비대칭 탄소(asymmetric carbon)를 가지고 있으며, 이 화합물들 중에서 특정 유도체들이 광학 활성에 따라 R 이성질체는 당뇨 치료에 탁월한 효과를 가지고, S 이성질체는 비만 치료에 탁월한 효과를 가지고 있음을 본 발명을 통해 제시하고자 한다.

[18]

- [19] [선행기술문헌]
 [20] [특허문헌]
 [21] (특허문헌 1) 국제특허공개 제WO 07/058480호
 [22] (특허문헌 2) 대한민국 공개특허 제10-2015-0075030호
 [23]
 [24] [비특허문헌]
 [25] (비특허문헌 1) "Lean diabetes mellitus; An emerging entity in the era of obesity." George AM et al. World J Diabetes 2015 May 15; 6(4): 613-620
 [26] (비특허문헌 2) M. Ao, Natural Product Communication 5 (2010), 1907~1912.
 [27]

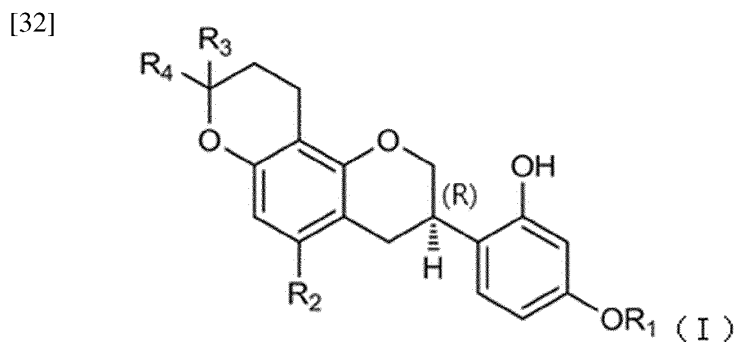
발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [28] 본 발명의 일 양상은 항당뇨 효능이 우수하며 화학적으로 안정한 광학 활성 피라노크로메닐페놀 유도체 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
 [29] 본 발명의 다른 양상은 항비만 효능이 우수하며 화학적으로 안정한 광학 활성 피라노크로메닐페놀 유도체 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
 [30]

과제 해결 수단

- [31] 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 (I)의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 그의 용매화물, 및 그를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:



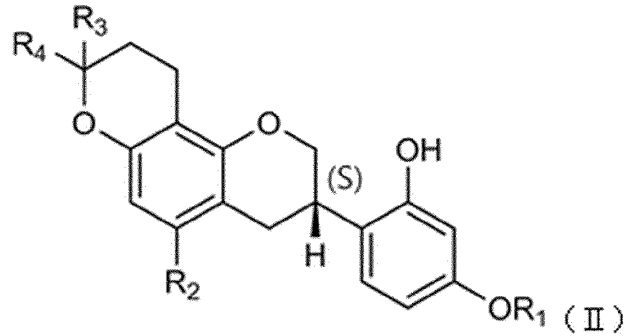
- [33] 상기 화학식 (I)에서,
 [34] R₁은 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₂-C₆ 알킬기이고;
 [35] R₂는 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고;
 [36] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소원자 또는 C₁-C₂ 알킬기이고; 및
 [37] 상기 치환 알킬기에서, 치환기는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알킬기, 할로젠 원자,

또는 C₁-C₅ 티오알킬기이다.

[38]

[39] 본 발명의 다른 양상은 하기 화학식 (II)의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 그의 용매화물, 및 그를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:

[40]



[41] 상기 화학식 (II)에서,

[42] R₁은 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₂-C₆ 알킬기이고;

[43] R₂는 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고;

[44] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소원자 또는 C₁-C₂ 알킬기이고; 및

[45] 상기 치환 알킬기에서, 치환기는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알킬기, 할로젠 원자, 또는 C₁-C₅ 티오알킬기이다.

[46]

발명의 효과

[47] 본 발명의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 유도체 중에서 R 이성질체는 글라브리딘과 비교하여 화학적으로 안정하며 항당뇨 효능이 우수하고, S 이성질체는 항비만 효능이 우수하고 글라브리딘에 비해 화학적으로 안정하다.

[48]

도면의 간단한 설명

[49] 도 1은 본 발명의 실시예 1에서 제조한 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물 1a 및 1b의 컬럼 크로마토그램이다.

[50] 도 2는 글라브리딘으로부터 합성한 피라노크로메닐페놀 화합물 R 이성질체(화합물 1a)의 컬럼 크로마토그램이다.

[51] 도 3은 본 발명의 실시예 1에서 제조한 화합물 1의 라세미 화합물 및 S 이성질체인 화합물 1b의 투여 용량 및 투여 기간에 따른 DIO 마우스의 체중 증가 정도를 나타낸 그래프이다.

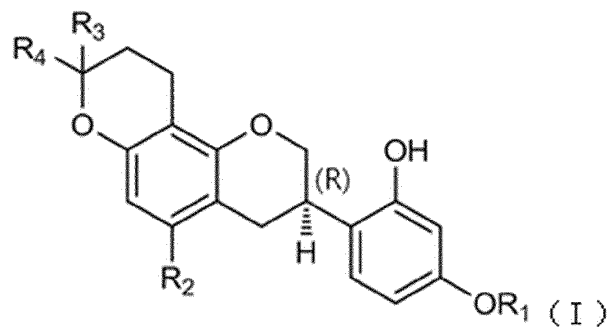
[52] 도 4는 본 발명의 실시예 2에서 제조한 화합물 2의 R 이성질체인 화합물 2a 및 S 이성질체인 화합물 2b의 투여 기간에 따른 DIO 마우스의 체중 증가 정도를 나타낸 그래프이다.

- [53] 도 5는 본 화합물 13의 라세미 화합물(라세미체), R 이성질체인 화합물 13a, 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a의 투여에 따른 *db/db* 마우스의 혈당 변화 측정 결과를 나타낸 그래프이다.
- [54] 도 6은 본 화합물 13의 라세미 화합물, R 이성질체인 화합물 13a, 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a의 투여에 따른 *db/db* 마우스의 당화혈색소 변화를 나타낸 그래프이다.
- [55] 도 7은 본 화합물 13의 라세미 화합물, R 이성질체인 화합물 13a, 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a를 투여한 *db/db* 마우스의 당부하 검사 결과를 나타낸 그래프이다.

[56]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [57] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [58] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.
- [59]
- [60] 본 발명의 일 측면에 따르면, 하기 화학식 (I)의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 그의 용매화물이 제공된다:
- [61]



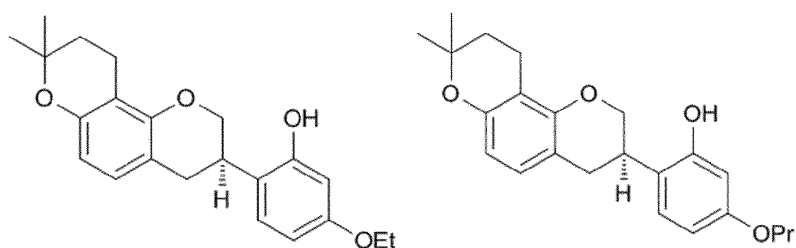
- [62] 상기 화학식 (I)에서,
- [63] R₁은 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₂-C₆ 알킬기이고;
- [64] R₂는 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고;
- [65] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소원자 또는 C₁-C₂ 알킬기이고; 및
- [66] 상기 치환 알킬기에서, 치환기는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알킬기, 할로젠 원자, 또는 C₁-C₅ 테오알킬기이다.
- [67] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (I)에서, R₁은 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-메틸프로필, n-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸,

2-에틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸 또는 2-에틸부틸이고, R₂는 수소 원자이며, R₃ 및 R₄는 각각 메틸일 수 있다.

[68] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (I)에서, R₁은 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-메틸프로필, n-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-에틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸 또는 2-에틸부틸이고, R₂는 메틸 또는 메톡시이고, R₃ 및 R₄는 각각 메틸일 수 있다.

[69] 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (I)의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나일 수 있다:

[70]



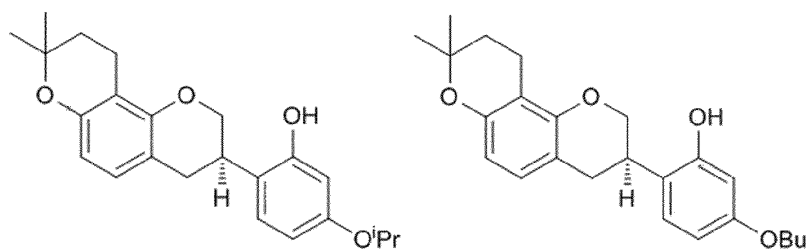
<화합물 1a>

<화합물 2a>

[71]

[72]

[73]



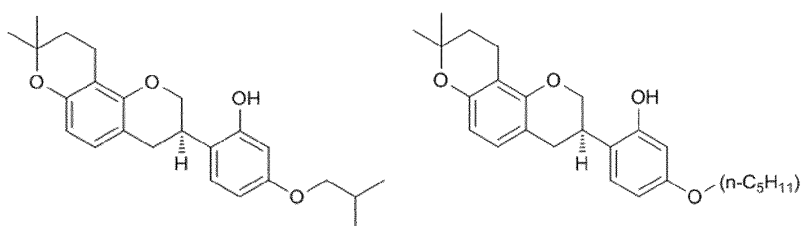
<화합물 3a>

<화합물 4a>

[74]

[75]

[76]



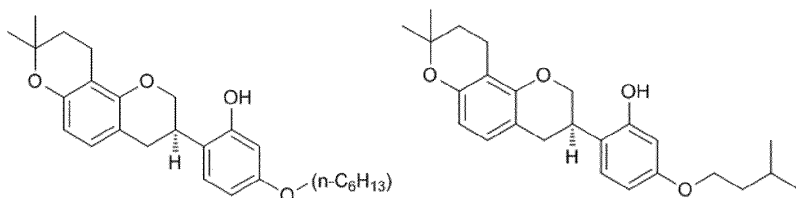
<화합물 5a>

<화합물 6a>

[77]

[78]

[79]



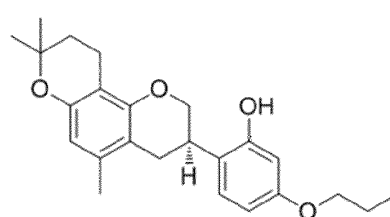
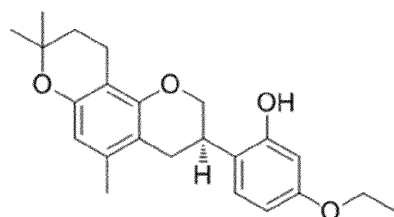
[80]

<화합물 7a>

[81]

<화합물 8a>

[82]



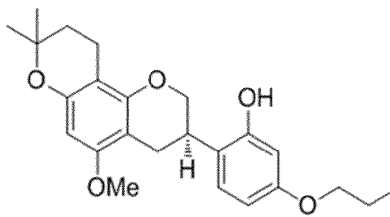
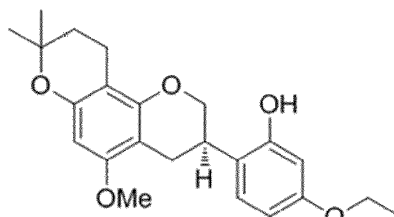
[83]

<화합물 9a>

[84]

<화합물 10a>

[85]



[86]

<화합물 11a>

<화합물 12a>

[87]

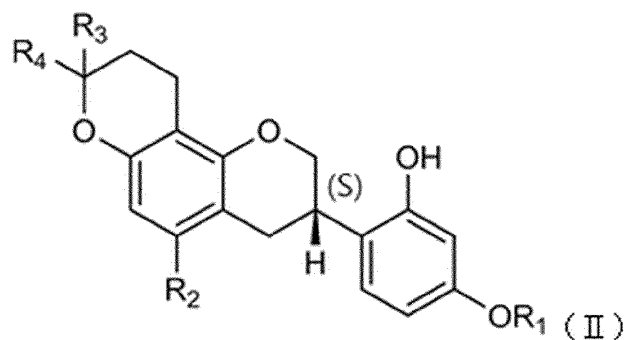
본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (I)의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물은 혈당 조절 능력이 탁월하여 당뇨의 예방 및 치료에 있어서 우수한 효과를 가지는 동시에 화학적 안정성 측면에서도 우수하다.

[88]

[89]

본 발명의 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 (II)의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 그의 용매화물이 제공된다:

[90]



[91]

상기 화학식 (II)에서,

[92]

 R_1 은 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_2 - C_6 알킬기이고;

[93]

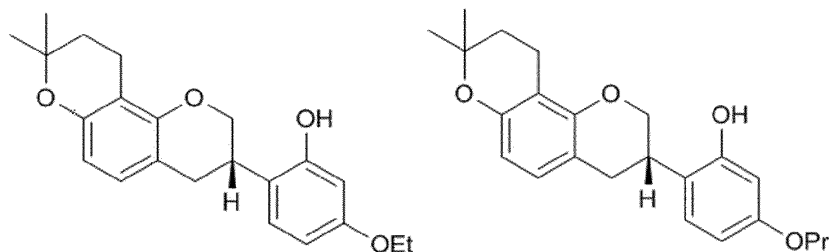
 R_2 는 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고;

[94]

 R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 C_1 - C_2 알킬기이고; 및

- [95] 상기 치환 알킬기에서, 치환기는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알킬기, 할로젠 원자, 또는 C_1 - C_5 티오알킬기이다.
- [96] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (II)에서, 상기 R_1 은 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-메틸프로필, n-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-에틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸 또는 2-에틸부틸이고, R_2 는 수소 원자이며, R_3 및 R_4 는 각각 메틸일 수 있다.
- [97] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (II)에서, R_1 은 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-메틸프로필, n-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-에틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸 또는 2-에틸부틸이고, R_2 는 메틸 또는 메톡시이고, R_3 및 R_4 는 각각 메틸일 수 있다.
- [98] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (II)의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나일 수 있다:

[99]



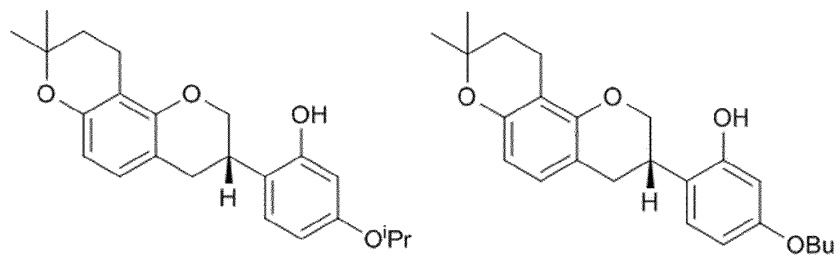
[100]

<화합물 1b>

<화합물 2b>

[101]

[102]



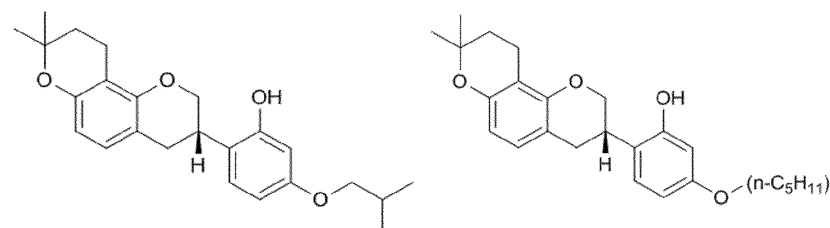
[103]

<화합물 3b>

<화합물 4b>

[104]

[105]



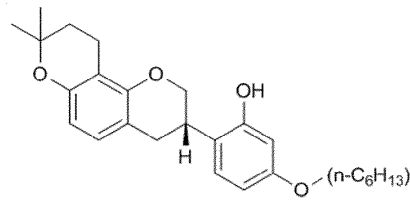
[106]

<화합물 5b>

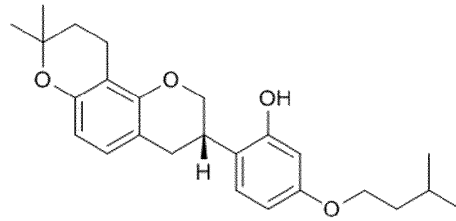
<화합물 6b>

[107]

[108]



<화합물 7b>

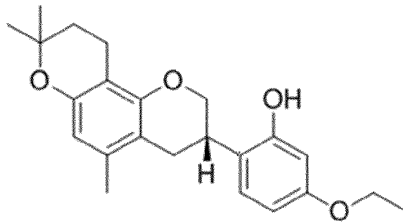


<화합물 8b>

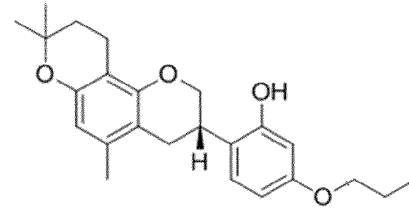
[109]

[110]

[111]



<화합물 9b>

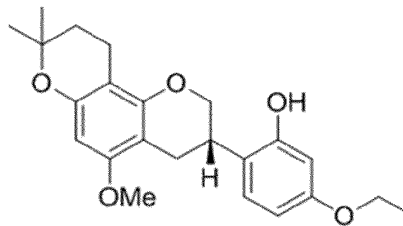


<화합물 10b>

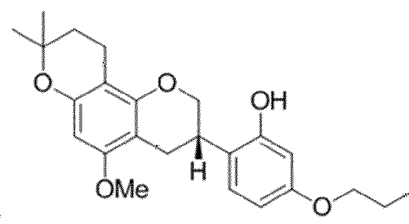
[112]

[113]

[114]



<화합물 11b>



<화합물 12b>

[115]

[116]

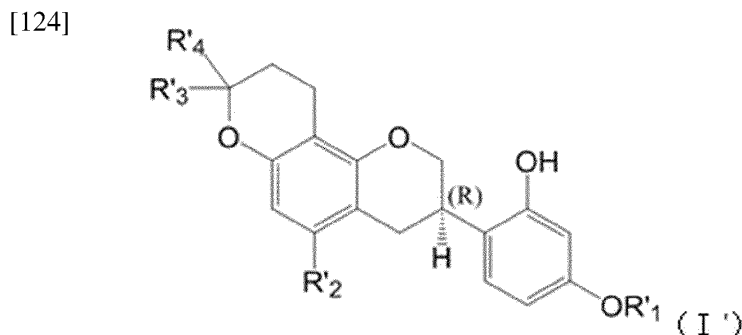
본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (II)의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물은 체중 증가를 억제하여 비만의 예방 및 치료에 있어서 우수한 효과를 가지는 동시에 화학적 안정성 측면에서도 우수하다.

[117]

[118]

본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물이 유리산과 함께 염을 형성하여, 산 부가염으로 존재할 수 있다. 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물은 당해 기술분야에 공지된 통상의 방법에 따라 약학적으로 허용되는 산 부가염을 형성할 수 있다. 상기 유리산으로는 유기산 또는 무기산을 사용할 수 있고, 상기 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 또는 인산 등을 사용할 수 있고, 상기 유기산으로는 구연산(citric acid), 초산, 젖산, 주석산(tartaric acid), 말레인산, 푸마르산(fumaric acid), 포름산, 프로피온산(propionic acid), 옥살산, 트리플루오로아세트산, 벤조산, 글루콘산, 메탄술폰산, 글리콜산, 숙신산, 4-톨루엔술폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산 또는 아스파르트산 등을 사용할 수 있다.

- [119] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물의 무기염으로 존재할 수 있다. 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물은 당해 기술분야에 공지된 통상의 방법에 따라 약학적으로 허용되는 무기염을 형성할 수 있다. 상기 무기염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철, 리튬, 마그네슘, 망간, 칼륨, 나트륨, 또는 아연과의 염이 있으나 이에 한정되지 않으며, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 또는 나트륨염이 바람직하다.
- [120] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (II)의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물을 포함한 용매화물을 모두 포함할 수 있다.
- [121] 상기 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 제조방법은 특별히 제한되지는 않으나, 대한민국 공개특허 10-2015-0075030(특허문헌 2)에 개시된 제조 방법을 기반으로 제조될 수 있다. 즉, 상기 문헌에 개시된 방법으로 제조된 피라노크로메닐페놀 화합물의 라세미 화합물을 컬럼 크로마토그래피와 같은 분리 방법으로 분리하여 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물인 R 이성질체와 S 이성질체를 얻을 수 있다.
- [122]
- [123] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 (I')의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 그 용매화물을 포함하는 당노의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다:

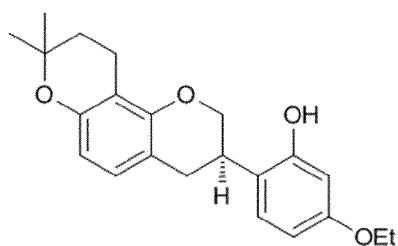


- [125] 상기 화학식 (I')에서,
[126] R₁'은 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬기이고;
[127] R₂'는 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고;
[128] R₃' 및 R₄'는 각각 독립적으로 수소원자 또는 C₁-C₂ 알킬기이고; 및
[129] 상기 치환 알킬기에서, 치환기는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알킬기, 할로젠 원자, 또는 C₁-C₅ 티오알킬기이다.
- [130] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (I')에서, R₁'은 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-메틸프로필, n-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-에틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸 또는 2-에틸부틸이고, R₂'는 수소 원자이며, R₃' 및 R₄'는 각각 메틸일 수 있다.

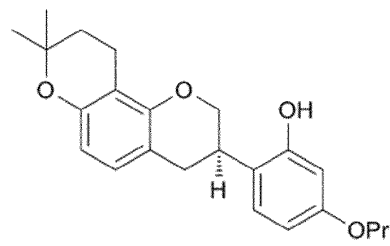
[131] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (I')에서, R₁'은 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-메틸프로필, n-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-에틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸 또는 2-에틸부틸이고, R₂'는 메틸 또는 메톡시이고, R₃' 및 R₄'는 각각 메틸일 수 있다.

[132] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (I')의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나일 수 있다:

[133]



<화합물 1a>

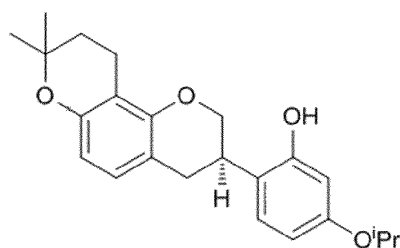


<화합물 2a>

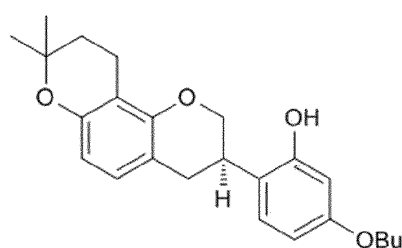
[134]

[135]

[136]



<화합물 3a>

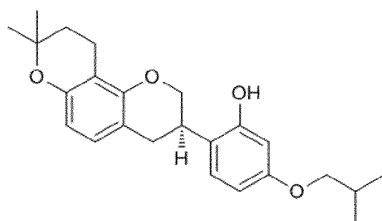


<화합물 4a>

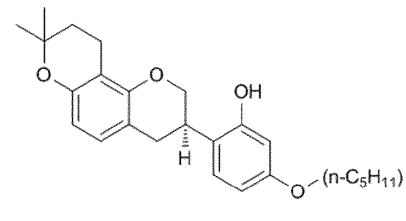
[137]

[138]

[139]



<화합물 5a>

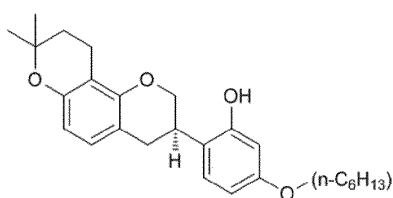


<화합물 6a>

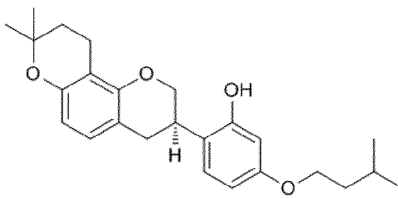
[140]

[141]

[142]



<화합물 7a>

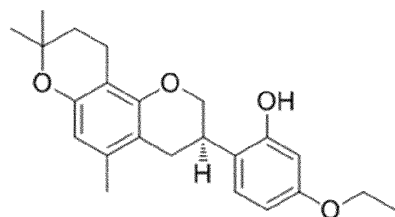


<화합물 8a>

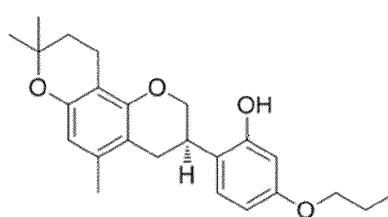
[143]

[144]

[145]



<화합물 9a>

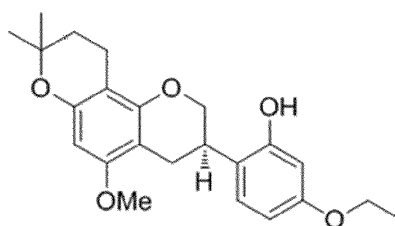


<화합물 10a>

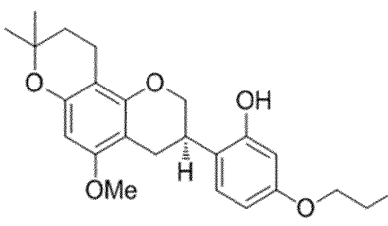
[146]

[147]

[148]



<화합물 11a>

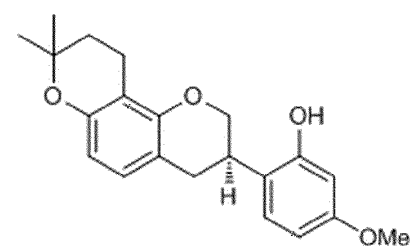


<화합물 12a>

[149]

[150]

[151]



<화합물 13a>

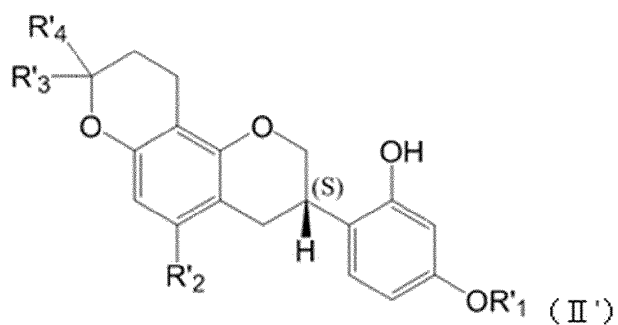
[152]

[153]

[154]

본 발명의 다른 측면에 따르면, 하기 화학식 (II')의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물, 약학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 그의 용매화물을 포함하는 비만의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다:

[155]

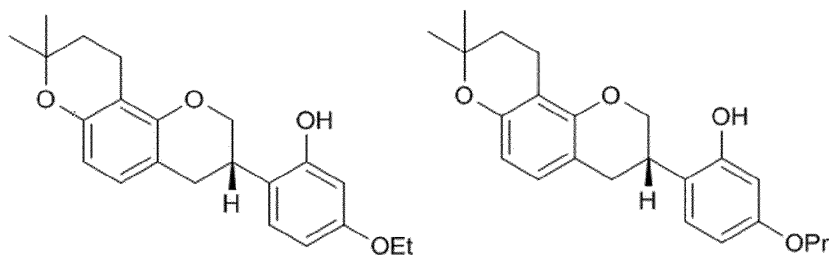


[156]

상기 화학식 (II')에서,

- [157] R'_1 은 치환 또는 비치환, 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_6 알킬기이고;
 [158] R'_2 는 수소 원자, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이고;
 [159] R'_3 및 R'_4 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 C_1 - C_2 알킬기이고; 및
 [160] 상기 치환 알킬기에서, 치환기는 직쇄 또는 분지쇄 C_1 - C_5 알킬기, 할로젠 원자, 또는 C_1 - C_5 티오알킬기이다.
 [161] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (II')에서, R'_1 은 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-메틸프로필, n-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-에틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸 또는 2-에틸부틸이고, R'_2 는 수소 원자이며, R'_3 및 R'_4 는 각각 메틸일 수 있다.
 [162] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (II')에서, R'_1 은 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2-메틸프로필, n-펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-에틸프로필, n-헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸 또는 2-에틸부틸이고, R'_2 는 메틸 또는 메톡시이고, R'_3 및 R'_4 는 각각 메틸일 수 있다.
 [163] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 (II')의 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물은 하기 화합물 중 어느 하나일 수 있다:

[164]



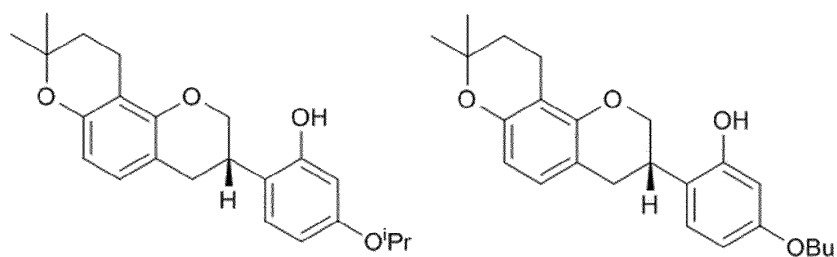
[165]

<화합물 1b>

<화합물 2b>

[166]

[167]



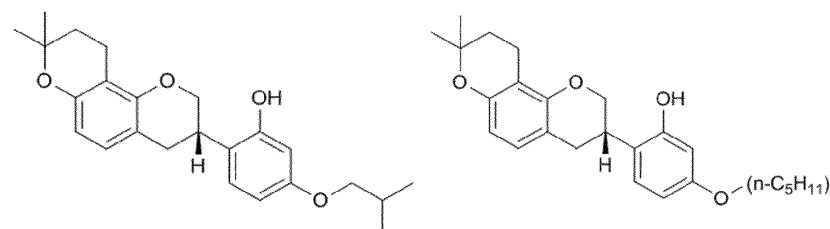
[168]

<화합물 3b>

<화합물 4b>

[169]

[170]



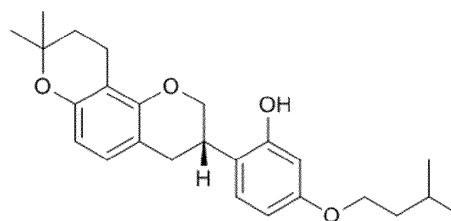
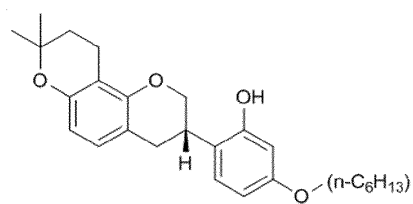
[171]

<화합물 5b>

[172]

<화합물 6b>

[173]



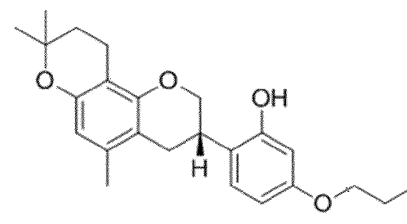
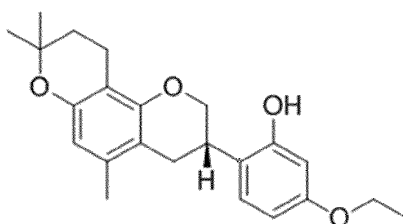
[174]

<화합물 7b>

<화합물 8b>

[175]

[176]



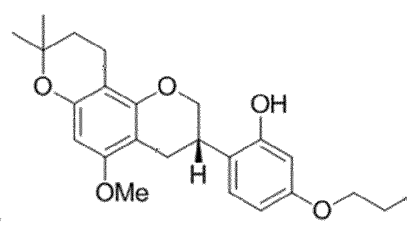
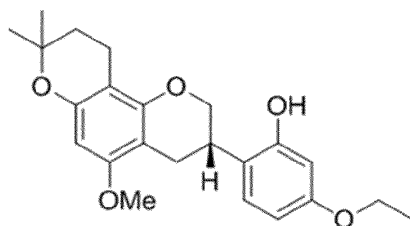
[177]

<화합물 9b>

<화합물 10b>

[178]

[179]



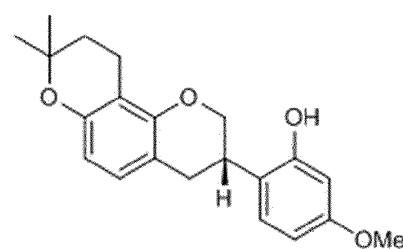
[180]

<화합물 11b>

<화합물 12b>

[181]

[182]



[183]

<화합물 13b>

[184]

[185]

본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 약학적 조성물은 당해 기술분야에 공지되어 있는 통상적인 약학적 제형으로 제제화될 수 있다. 상기 제형은 경구투여제제, 주사제, 좌제, 경피투여제제, 및 경비투여제제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 임의의 제형으로 제제화되어 투여될 수도 있으나,

바람직하게는 경구 투여용 제제 및 주사제로 제제화될 수 있다.

- [186] 상기 각각의 제형으로 제제화 시, 각각의 제형의 제조에 필요한 약학적으로 허용 가능한 담체를 부가하여 제조할 수 있다. 본 명세서에서 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 약학적 활성 성분을 제외한 임의의 구성 성분을 지칭하기 위해 사용된다. "약학적으로 허용 가능한"이란 조성물 중에 존재하는 다른 구성 성분들과 상호작용하여(예를 들면, 담체들 상호 간 또는 약학적 활성 성분과 담체 간의 상호작용) 약학적으로 바람직하지 않은 변화를 야기하지 않는 성질을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체의 선택은 특정한 투여 제형의 특성, 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 상기 담체의 효과와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.
- [187] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 경구 투여용 약학적 조성물에 포함되는 약학적으로 허용 가능한 담체는 희석제, 결합제, 활택제(또는 윤활제), 붕해제, 안정화제, 용해 보조제, 감미제, 착색제, 착향제로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [188] 희석제(diluent)는 조성물의 부피를 증량하여 제형에 따른 적절한 크기로 만들기 위해 첨가되는 임의의 부형제를 지칭한다. 상기 희석제는, 전분(예를 들면, 감자전분, 옥수수전분, 밀전분, 전젤라틴화 전분), 미세결정성 셀룰로오스(예를 들면, 저수화 미세결정셀룰로오스), 유당(예를 들면, 유당 일수화물, 무수유당, 분무유당), 포도당, 소르비톨, 만니톨, 수크로오스, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜 및 디칼슘포스페이트, 무수인산수소칼슘, 이산화규소 등을 단독으로 또는 혼합물로서 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 부형제는 상기 약학적 조성물 총량에 대해 5 중량% 내지 50 중량% 범위로 사용될 수 있으며, 정제화 및 품질 유지를 위해 예를 들면, 조성물 총량에 대해 10 중량% 내지 35 중량%로 사용될 수 있다.
- [189] 결합제(binder)는 분말상의 물질에 점착성을 부여하여 압착을 용이하게 하고 유동성을 개선하기 위해 사용되는 물질을 지칭한다. 상기 결합제는 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스 유도체(예를 들면, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스), 천연검, 합성검, 포비돈, 코포비돈 및 젤라틴으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 결합제는 상기 약학적 조성물 총량에 대해 2 중량% 내지 15 중량%로 사용될 수 있으며, 정제화 및 품질 유지를 위해 예를 들면, 1 중량% 내지 3 중량%로 사용될 수 있다.
- [190] 붕해제(disintegrant)는 생체 투여 후 고체 제형의 붕괴 또는 붕해를 용이하게 하기 위해 첨가되는 물질을 지칭한다. 상기 붕해제는 나트륨전분글리콜레이트, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화전분과 같은 전분 또는 변성전분,

벤토나이트, 몬모릴로나이트, 비검(veegum) 과 같은 클레이(clay), 미세결정성셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스, 알긴산나트륨 또는 알긴산과 같은 알긴류, 크로스카르멜로스(croscarmellose) 나트륨과 같은 가교 셀룰로오스, 구아검, 잔탄검과 같은 검, 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone)과 같은 가교 중합체, 중탄산나트륨, 시트르산과 같은 비등성 제제를 단독 또는 혼합 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 봉해제를 약학적 조성물 총량에 대해 2 중량% 내지 15 중량% 내외로 사용할 수 있으며, 예를 들면, 정제화 및 품질 유지를 위해 4 중량% 내지 10 중량%로 사용될 수 있다.

[191] 활택제(glidant) 또는 윤활제(lubricant)는 압착 설비에 대한 분말의 부착을 방지하고 과립의 유동을 개선시키는 기능을 수행하는 물질을 지칭한다. 상기 활택제는 경질 무수 규산, 탈크, 스테아린산, 스테아린산의 금속염(마그네슘염 또는 칼슘염 등), 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 푸마르산스테아릴나트륨, 글리세릴비헤네이트, 글리세릴모노스테아레이트 또는 폴리에틸렌글리콜을 단독 또는 혼합 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 활택제는 약학적 조성물 총량에 대해 0.1 중량% 내지 5 중량%로 사용될 수 있으며, 예를 들면, 정제화 및 품질 유지를 위해 1 중량% 내지 3 중량%로 사용될 수 있다.

[192] 흡착제(adsorbant)는 함수이산화규소, 경질무수규산, 콜로이달실리콘디옥사이드, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당 또는 가교 폴리비닐피롤리돈을 단독 또는 혼합 사용할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[193] 안정화제(stabilizer)는 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 카로틴, 레티놀, 아스코르빈산, 토코페롤, 토코페롤폴리에틸렌글리콜 숙신산 또는 프로필갈레이트와 같은 항산화제, 사이클로텍스트린, 카르복시에틸 사이클로텍스트린, 히드록시프로필 사이클로텍스트린, 술포부틸에테르 또는 사이클로텍스트린과 같은 당류의 환산화합물, 인산, 젖산, 초산, 구연산, 주석산, 숙신산, 말레인산, 푸마르산, 글리콜산, 프로피온산, 글루콘산 또는 글루쿠론산과 같은 유기산 중 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[194] 선택적으로, 상기 약학적 조성물에는 미각을 둔구어 기호성을 증진시키기 위한 공지의 첨가제가 포함될 수 있다. 예를 들면, 수크랄로오스, 수크로오스, 프럭토오스, 에리스리톨, 아세설팜 칼륨, 당 알코올, 벌꿀, 소르비톨 또는 아스파르탐과 같은 감미제를 첨가하여, 쓴맛을 보다 효과적으로 은폐시키고 제제의 안정성 및 품질을 유지할 수 있다. 또한, 구연산, 구연산나트륨과 같은 산미제, 매실향, 레몬향, 파인애플향, 허브향 등의 천연향료, 천연과즙, 클로로필린, 플라보노이드 등의 천연색소가 사용될 수 있다.

[195] 상기 경구 투여용 약학적 조성물은 경구 투여를 위한 고형 제제, 반고형 제제

또는 액상 제제일 수 있다. 경구 투여를 위한 고형 제제는 예를 들면, 정제, 환제, 경질 또는 연질 캡슐제, 산제, 세립, 과립, 용액 또는 현탁액 재구성용 분말, 로젠지, 웨이퍼, 구강필름 (oral strip) 드라제(dragee) 및 씹임검(chewable gum) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 경구 투여를 위한 액상 제제는 액제, 현탁제, 에멀전, 시럽제, 엘릭서제, 주정제, 방향수제, 레모네이드제, 엑스제, 침전제, 틴크제 및 약유제를 포함한다. 반고형 제제는 에어로졸, 크림, 젤(gel) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [196] 상기 본 발명에 따른 약학적 조성물은 주사제로서 제제화될 수 있으며, 주사제로 제제화될 경우 혈액과 등장인 무독성 완충용액을 희석제로서 포함할 수 있으며, 예를 들어 pH 7.4의 인산완충용액 등이 있다. 상기 약학적 조성물은 완충용액 이외에 기타 다른 희석제 또는 첨가제를 포함할 수 있다.
- [197] 상기 언급된 제제에 사용되는 담체와 제제의 제조방법은 당해 기술분야에 널리 알려져 바에 따라 선택하고 제조할 수 있으며, 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Science 최신판에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [198] 상기 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여량 및 투여시기는 투여대상의 나이, 성별, 상태, 체중, 투여경로, 투여 횟수, 약의 형태에 따라서 달라질 수 있다. 일일 투여량은 약 0.1 내지 1000 mg/kg이고, 바람직하게는 1 내지 100 mg/kg 이다. 상기 투여량은 질환이 종류, 암의 진행 정도, 투여 경로, 성별, 나이, 체중 등에 따라 적절히 증감될 수 있다.
- [199] 상기 본 발명에 따른 약학적 조성물은 목적하는 효과를 얻기 위하여, 유효성분으로서 성인을 기준으로 1 일 총 투여량이 화합물로서 0.1 내지 1000 mg/kg이 되도록 임의로 수회 나누어서 투여할 수 있다. 상기 투여량은 치료 또는 예방하고자 하는 질병의 종류, 질병의 진행 정도, 투여 경로, 성별, 나이, 체중, 건강상태 등에 따라 적절히 증감될 수 있다.
- [200] 상기 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명에 따른 상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 화학식 (II)의 화합물을 전체 조성물 총 중량에 대해 약 0.0001 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.001 내지 1 중량%의 양으로 함유할 수 있다.

[201]

발명의 실시를 위한 형태

- [202] 이하 하나 이상의 구체예를 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[203]

- [204] 실시예 1: (R)-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {(R)-3-(2-hydroxy-4-ethoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromen} (화합물 1a) 및 (S)-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크

로멘 {(S)}

-3-(2-hydroxy-4-ethoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromen} (화합물 1b)의 제조

[205] 대한민국 공개특허 제10-2015-0075030호(특허문헌 2)에 예시된 방법에 준하여 라세미 화합물의 형태로

3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘을 합성하였다.

[206]

[207] 1-1: 2-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-벤조피란-6-일)아크릴산 메틸 에스테르의 제조

[208] 3구 둥근 플라스크를 질소 분위기에서 유지하면서 -78의 드라이아이스-아세톤 중탕에서 냉각시키고, 여기에 1.0 M 리튬다이소프로필아미드(lithium diisopropyl amide; LDA)-THF 용액 45 ml를 첨가하였다. 이후

(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르{(methyl 2-benzyloxy-4-ethoxyphenyl)acetate} 8.10 g (30.0 mmol)을 THF 150 ml에 용해시킨 후, 상기 준비한 1.0 M LDA-THF 용액에 30분 동안 천천히 가하고 30분 동안 추가로 교반시켰다. 다음으로 5-벤조일옥시-2,2-디메틸-6-포틸-2H-1-벤조피란 9.24 g (30.0 mmol)을 THF 20 ml에 용해시킨 후, 이 용액을 상기 준비한 반응액에 30분에 걸쳐서 천천히 첨가하고, 30분 동안 추가로 교반시켰다. 둥근 플라스크를 드라이아이스-아세톤 중탕으로부터 분리한 후 방치하여 반응액을 0로 천천히 냉각시켰다. 이 상태에서 소금물 100 ml를 첨가하여 상온에서 30분 동안 세차게 교반시킨 후 유기층은 분리하고, 물층은 200 ml의 에틸아세테이트(ethyl acetate, CH₃COOC₂H₅)로 한번 더 추출하였다. 상기 에틸아세테이트로 추출한 유기층을 먼저 분리한 유기층과 합쳐서 무수 황산마그네슘으로 건조한 다음 감압 증류하여 농축하였다. 이 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-벤조피란-6-일)아크릴산 메틸 에스테르 5.79 g (12.70 mmol)을 얻었다(Yield: 42.3%).

[209]

[210] 1-2: 2-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-벤조피란-6-일)프로판-1-올의 제조

[211] 상기 실시예 1-1에서 수득한

2-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-벤조피란-6-일)아크릴산 메틸 에스테르 4.56 g (10.0 mmol)을 THF 20 ml에 용해시키고, LiBH₄ 1.0 M THF 용액 60 ml를 첨가하여 5시간 동안 환류시켰다. 반응액을 얼음중탕으로 냉각시킨 후, 1 N HCl 50 ml를 천천히 가하고, CH₂Cl₂ 100 ml를 사용하여 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 다음, 감압 증류하여 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2H-1-벤조피란-6-일)프로

판-1-올 2.35 g (5.47 mmol)을 수득하였다(Yield: 54.7%).

[212]

[213] **1-3:** 3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8-테트라히드로피라노[2,3-*f*]크로멘의 제조

[214] 상기 실시예 1-2에서 수득한

2-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-3-(2,2-디메틸-5-히드록시-2*H*-1-벤조피란-6-일)프로판-1-올 1.57 g (3.65 mmol)을 THF 10 ml에 용해시키고, 이 용액에

트리페닐포스핀(Ph_3P) 0.995 g (3.80 mmol)을 첨가하고 가열하여 반응액을 천천히 환류시켰다. 이 상태를 유지하면서

디에틸아조디카복실레이트(diethylazodicarboxylate; DEAD) 1.0 M 톨루엔 용액 3.9 ml를 천천히 첨가하여 1시간 동안 세차게 교반시켰다. 반응액을 상온으로 냉각시킨 후 감압 증류하여 농축하고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여

3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8-테트라히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 1.31 g (3.17 mmol)을 얻었다(Yield: 86.8%).

[215]

[216] **1-4:** 3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘의 제조

[217] 100 ml 압력 용기에 상기 실시예 1-3에서 수득한

3-(2-벤질옥시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8-테트라히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 4.12 g (10.0 mmol)을 넣고, 에탄올 50 ml를 첨가하여 잘 용해시켰다. 이후 상기 용액에 5% Pd/C(palladium on carbon) 150 mg을 혼합하고, 5기압 수소 상태를 유지하면서 상온에서 25시간 동안 세차게 교반시켰다. 반응액을 여과하여 촉매를 제거하고 감압 증류하여 농축시킨 다음, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여

3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 2.67 g (8.23 mmol)을 수득하였다(Yield=82%).

[218]

[219] **1-5:** 3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘의 광학 이성질체 제조

[220] 상기 실시예 1-4에서 수득한 라세미 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 각각의 이성질체로 분리하였으며, 컬럼 크로마토그래피 조건은 하기 표 1과 같다.

[221] [표1]

	조 건
컬럼	CHIRALPAK IA(DaiceI) 0.46 cm I.D. × 25 cm L
시료 주입 부피	2.0 μ l
시료 용액	1.0 mg/ μ l in Ethanol
이 동 상	Hexane/Isopropanol=95/5 (V/V)
유 속	1.0 ml/min
파 장	UV 214 nm
온 도	35°C

[222]

[223] 도 1은 상기 실시예 1-4에서 제조한 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물 1a 및 1b의 컬럼 크로마토그램이다.

[224] 비교를 위해, 글라브리딘(대촌화학, 대한민국)으로부터 R 이성질체를 합성한 후 동일한 조건으로 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 결과를 얻었다.

[225] 도 2는 글라브리딘으로부터 합성한 피라노크로메닐페놀 화합물 R 이성질체(화합물 1a)의 컬럼 크로마토그램이다.

[226] 상기 도 1의 크로마토그램과 도 2의 크로마토그램을 비교한 결과, 도 1에서 16.5분대의 피크가 R 이성질체, 20.5분대의 피크가 S 이성질체인 것을 알 수 있었다.

[227] 라세미 화합물로부터 R 및 S 이성질체 각각을 분리할 수 있는 크로마토그래피 조건을 확인한 다음, Daicel Chiral Technologies Co. Ltd.(중국)에 라세믹 화합물 시료(37.0 g)의 분리 및 정제를 의뢰하였다. 그 결과 >99%ee의 R 이성질체 16.5 g 및 S 이성질체 16.2 g을 수득하였으며, 이들에 대한 $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, optical rotation 및 M.P.(melting point) 결과는 하기와 같다.

[228]

[229] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.995(d, 1H, J=8.4Hz), 6.832(d, 1H, J=8.0Hz), 6.465(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.388(d, 1H, J=8.4Hz), 6.331(d, 1H, J=2.4Hz), 5.170(s, 1H), 4.389(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.009(t, 1H, J=10.4Hz), 3.960(q, 2H, J=7.2Hz), 3.483(m, 1H), 3.010(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.858(m, 1H, J=15.6, 4.8, 1.6Hz), 2.642(m, 2H), 1.773(t, 2H, J=6.8Hz), 1.384(t, 2H, J=6.8Hz), 1.333(s, 3H), 1.318(s, 3H).

[230]

[231] $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 158.552, 154.340, 152.719, 152.091, 128.075, 127.465, 119.882, 112.909, 109.305, 109.248, 106.572, 102.504, 73.798, 70.018, 63.450, 32.311, 31.749, 30.614, 26.776, 26.390, 17.116, 14.781.

[232]

[233] Optical Rotation data

[234] R 이성질체- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -6.2°(c=0.025, 에탄올); 및

[235] S 이성질체- $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +6.0°(c=0.025, 에탄올).

- [236]
- [237] M. P.
- [238] R 이성질체: 132.5; 및
- [239] S 이성질체: 132.0.
- [240]
- [241] 실시예 2: (R)-3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {(R)-3-(2-hydroxy-4-propoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromen} (화합물 2a) 및 (S)-3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {(S)-3-(2-hydroxy-4-propoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromen} (화합물 2b)의 제조
- [242] 상기 실시예 1-1에서 (2-벤질옥시-4-에톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-ethoxyphenyl)acetate} 대신 (2-벤질옥시-4-프로폭시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-propoxyphenyl)acetate}를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 이용하여 라세미 화합물의 형태로 3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘을 합성하였다.
- [243] 상기 합성한 시료를 Daicel Chiral Technologies Co. Ltd.에 의뢰하여 >99%ee의 R 이성질체 10 g 및 S 이성질체 10 g을 제공 받았으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, optical rotation 및 M.P. 결과는 하기와 같다.
- [244]
- [245] ¹H-NMR(CDCl₃): 6.976(d, 1H, J=8.4Hz), 6.817(d, 1H, J=8.0Hz), 6.452(dd, 1H, J=8.0, 2.0Hz), 6.392(d, 1H, J=8.4Hz), 6.316(d, 1H, J=2.0Hz), 5.600(s, 1H), 4.380(d, 1H, J=10.0Hz), 4.000(t, 1H, J=10.0Hz), 3.812(t, 2H, J=6.4Hz), 3.488(m, 1H), 2.997(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.837(dd, 1H, J=15.6, 4.4Hz), 2.640(m, 2H), 1.782(t, 2H, J=6.8Hz), 1.765(m, 2H), 1.329(s, 3H), 1.314(s, 3H), 0.994(t, 3H, J=7.2Hz).
- [246]
- [247] ¹³C-NMR(CDCl₃): 158.678, 154.412, 152.596, 152.054, 128.015, 127.483, 119.827, 113.016, 109.299, 109.226, 106.588, 102.460, 73.888, 70.014, 69.537, 32.287, 31.702, 30.552, 26.728, 26.349, 22.453, 17.096, 10.458.
- [248]
- [249] Optical Rotation data
- [250] R 이성질체 - [α]_D²⁰: -5.3°(c=0.025, 에탄올); 및
- [251] S 이성질체 - [α]_D²⁰: +5.8°(c=0.025, 에탄올).
- [252]
- [253] M. P.

- [254] R 이성질체: 153.6; 및
- [255] S 이성질체: 153.4.
- [256]
- [257] 실시예 3: (R)-3-(2-히드록시-4-부톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-f]크로멘 {(R)-3-(2-hydroxy-4-butoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromene} (화합물 4a) 및 (S)-3-(2-히드록시-4-부톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-f]크로멘 {(S)-3-(2-hydroxy-4-butoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromene} (화합물 4b)의 제조
- [258] 상기 실시예 1-1에서 (2-벤질옥시-4-에톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-ethoxyphenyl)acetate} 대신 (2-벤질옥시-4-부톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-butoxyphenyl)acetate}를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 이용하여 라세미 화합물의 형태로 3-(2-히드록시-4-부톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사하이드로피라노[2,3-f]크로멘을 합성하였다.
- [259] 상기 합성한 시료를 Daicel Chiral Technologies Co. Ltd.에 의뢰하여 >99%ee의 R 이성질체 10 g 및 S 이성질체 10 g을 제공받았으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, optical rotation 및 M.P. 결과는 하기와 같다.
- [260]
- [261] ¹H-NMR(CDCl₃): 7.009(d, 1H, J=8.4Hz), 6.847(d, 1H, J=8.0Hz), 6.482(dd, 1H, J=8.0, 2.0Hz), 6.408(d, 1H, J=8.4Hz), 6.355(d, 1H, J=2.0Hz), 5.313(s, 1H), 4.407(m, 1H, J=10.0Hz), 4.027(t, 1H, J=10.0Hz), 3.906(t, 2H, J=6.4Hz), 3.503(m, 1H), 3.027(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.874(dd, 1H, J=15.6, 4.4Hz), 2.662(m, 2H), 1.70~1.90(m, 4H), 1.482(m, 2H), 1.351(s, 3H), 1.337(s, 3H), 0.977(t, 3H, J=7.2Hz).
- [262]
- [263] ¹³C-NMR(CDCl₃): 158.793, 154.331, 152.721, 152.092, 128.047, 127.461, 119.777, 112.909, 109.299, 109.248, 106.628, 102.511, 73.786, 70.023, 67.738, 32.317, 31.756, 31.227, 30.626, 26.777, 26.390, 19.193, 17.117, 13.807.
- [264]
- [265] Optical Rotation data
- [266] R 이성질체 - [α]_D²⁰: -5.3°(c=0.025, 에탄올); 및
- [267] S 이성질체 - [α]_D²⁰: +5.1°(c=0.025, 에탄올).
- [268]
- [269] M. P.
- [270] R 이성질체: 115.9; 및
- [271] S 이성질체: 114.6.

[272]

[273] 실시예 4: (*R*)-3-(2-히드록시-4-이소펜틸옥시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*R*)-3-(2-hydroxy-4-isopentyloxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 8a) 및 (*S*)-3-(2-히드록시-4-이소펜틸옥시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*S*)-3-(2-hydroxy-4-isopentyloxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 8b)의 제조

[274] 상기 실시예 1-1에서 (2-벤질옥시-4-에톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-ethoxyphenyl)acetate} 대신 (2-벤질옥시-4-이소펜틸옥시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-isopentyloxyphenyl)acetate}를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 이용하여 라세미 화합물의 형태로 3-(2-히드록시-4-이소펜틸옥시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘을 합성하였다.

[275] 상기 합성한 시료를 Daicel Chiral Technologies Co. Ltd.에 의뢰하여 >99%ee의 R 이성질체 0.5 g 및 S 이성질체 0.5 g을 제공받았으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, M.P. 및 optical rotation 결과는 하기와 같다.

[276]

[277] ¹H-NMR(CDCl₃): 6.992(d, 1H, J=8.4Hz), 6.827(d, 1H, J=8.4Hz), 6.468(dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.385(d, 1H, J=8.4Hz), 6.335(d, 1H, J=2.0Hz), 5.083(s, 1H), 4.387(m, 1H, J=10.0, 5.6, 2.4Hz), 4.011(t, 1H, J=10.0Hz), 3.918(t, 2H, J=6.8Hz), 3.485(m, 1H), 3.008(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.857(dd, 1H, J=15.6, 4.4Hz), 2.643(m, 2H), 1.806(m, 1H), 1.772(t, 2H, J=6.8Hz), 1.644(m, 2H), 1.331(s, 3H), 1.316(s, 3H), 0.944(t, 3H, J=6.4Hz).

[278]

[279] ¹³C-NMR(CDCl₃): 158.881, 154.197, 152.861, 152.137, 128.120, 127.459, 119.736, 112.789, 109.288, 109.284, 106.724, 102.561, 73.700, 70.031, 66.431, 37.940, 32.345, 31.805, 30.710, 26.836, 26.434, 25.031, 22.573, 17.150.

[280]

[281] Optical Rotation data

[282] R 이성질체 - [α]_D²⁰: -1.7° (c=0.001, 염화메틸렌)

[283] S 이성질체 - [α]_D²⁰: +1.5° (c=0.001, 염화메틸렌).

[284]

[285] M. P.

[286] R 이성질체: 164.7 ;

[287] S 이성질체: 164.1

[288]

- [289] 실시예 5: (*R*)-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-5,8,8-트라이메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*R*)-3-(2-hydroxy-4-ethoxyphenyl)-5,8,8-trimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 9a) 및 (*S*)-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-5,8,8-트라이메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*S*)-3-(2-hydroxy-4-ethoxyphenyl)-5,8,8-trimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 9b)의 제조
- [290] 상기 실시예 1-1에서 5-벤조일옥시-2,2-디메틸-6-포밀-2H-1-벤조피란 대신 5-벤조일옥시-2,2,7-트라이메틸-6-포밀-2H-1-벤조피란(5-benzoyloxy-2,2,7-trimethyl-6-formyl-2H-1-benzopyran)를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 이용하여 라세미 화합물의 형태로 3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-5,8,8-트라이메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘을 합성하였다.
- [291] 상기 합성한 시료를 Daicel Chiral Technologies Co. Ltd.에 의뢰하여 >99%ee의 R 이성질체 0.5 g 및 S 이성질체 0.5 g을 제공받았으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR 결과는 하기와 같다.
- [292]
- [293] ¹H-NMR(CDCl₃): 7.011(d, 1H, J=8.4Hz), 6.475(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.341(d, 1H, J=2.4Hz), 6.311(s, 1H), 5.189(s, 1H), 4.353(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.007(t, 1H, J=10.4Hz), 3.966(q, 2H, J=6.8Hz), 3.485(m, 1H), 2.848(dd, 1H, J=16.0, 5.6Hz), 2.757(dd, 1H, J=16.0, 10.8Hz), 2.566(m, 2H), 2.138(s, 3H), 1.760(t, 2H, J=7.2Hz), 1.385(t, 2H, J=6.8Hz), 1.325(s, 3H), 1.309(s, 3H).
- [294]
- [295] ¹³C-NMR(CDCl₃): 158.598, 154.290, 152.245, 152.131, 135.428, 128.196, 120.218, 112.011, 110.471, 106.961, 106.722, 102.577, 73.700, 69.461, 63.521, 32.478, 31.938, 28.717, 26.845, 26.371, 19.031, 17.009, 14.786.
- [296]
- [297] 실시예 6: (*R*)-3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-5,8,8-트라이메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*R*)-3-(2-hydroxy-4-propoxyphenyl)-5,8,8-trimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 10a) 및 (*S*)-3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-5,8,8-트라이메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*S*)-3-(2-hydroxy-4-propoxyphenyl)-5,8,8-trimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 10b)의 제조
- [298] 상기 실시예 1-1에서 5-벤조일옥시-2,2-디메틸-6-포밀-2H-1-벤조피란 대신 5-벤조일옥시-2,2,7-트라이메틸-6-포밀-2H-1-벤조피란(5-benzoyloxy-2,2,7-trimethyl-6-formyl-2H-1-benzopyran)을 사용하고 (2-벤질옥시-4-에톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-ethoxyphenyl)acetate} 대신 (2-벤질옥시-4-프로폭시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl

(2-benzyloxy-4-propoxyphenyl)acetate}를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 이용하여 라세미 화합물의 형태로 3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-5,8,8-트라이메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘을 합성하였다.

[299] 상기 합성한 시료를 Daicel Chiral Technologies Co. Ltd.에 의뢰하여 >99%ee의 R 이성질체 0.5 g 및 S 이성질체 0.5 g을 제공받았으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR 결과는 하기와 같다.

[300]

[301] ¹H-NMR(CDCl₃): 7.008(d, 1H, J=8.4Hz), 6.477(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.347(d, 1H, J=2.4Hz), 6.312(s, 1H), 5.263(s, 1H), 4.353(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 4.006(t, 1H, J=10.4Hz), 3.850(t, 2H, J=6.8Hz), 3.512(m, 1H), 2.826(dd, 1H, J=16.0, 6.0Hz), 2.757(dd, 1H, J=16.0, 10.8Hz), 2.622(m, 2H), 2.137(s, 3H), 1.784(t, 2H, J=7.2Hz), 1.761(m, 2H), 1.325(s, 3H), 1.309(s, 3H), 1.011(t, 3H, J=7.2Hz).

[302]

[303] ¹³C-NMR(CDCl₃): 158.800, 154.324, 152.244, 152.112, 135.428, 128.163, 120.164, 112.043, 110.471, 106.958, 106.734, 102.593, 73.710, 69.584, 69.471, 32.482, 31.937, 28.717, 26.839, 26.368, 22.505, 19.025, 17.009, 10.470.

[304]

[305] 실시예 7: (R)-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-5-메톡시-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {(R)-3-(2-hydroxy-4-ethoxyphenyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromene} (화합물 11a) 및 (S)-3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-5-메톡시-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘 {(S)-3-(2-hydroxy-4-ethoxyphenyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-f]chromene} (화합물 11b)의 제조

[306] 상기 실시예 1-1에서 5-벤조일옥시-2,2-디메틸-6-포밀-2H-1-벤조피란 대신 5-벤조일옥시-7-메톡시-2,2-디메틸-6-포밀-2H-1-벤조피란(5-benzoyloxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-6-formyl-2H-1-benzopyran)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 이용하여 라세미 화합물의 형태로 3-(2-히드록시-4-에톡시페닐)-5-메톡시-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-f]크로멘을 합성하였다.

[307] 상기 합성한 시료를 Daicel Chiral Technologies Co. Ltd.에 의뢰하여 >99%ee의 R 이성질체 0.5 g 및 S 이성질체 0.5 g을 제공받았으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR 결과는 하기와 같다.

[308]

[309] ¹H-NMR(CDCl₃): 7.008(d, 1H, J=8.4Hz), 6.441(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.310(d, 1H, J=2.4Hz), 6.009(s, 1H), 5.439(s, 1H), 4.358(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 3.978(t, 1H, J=10.4Hz), 3.939(t, 2H, J=6.8Hz), 3.735(s, 3H), 3.406(m, 1H), 2.922(dd, 1H, J=16.0,

5.6Hz), 2.722(dd, 1H, J=16.0, 10.8Hz), 2.582(m, 2H), 1.756(t, 2H, J=6.8Hz), 1.367(t, 2H, J=7.2Hz), 1.334(s, 3H), 1.321(s, 3H).

[310]

[311] $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 158.493, 156.541, 154.402, 152.710, 152.641, 128.191, 120.124, 106.585, 102.814, 102.474, 101.609, 92.026, 74.135, 69.806, 63.472, 55.315, 32.521, 31.376, 26.805, 26.369, 25.166, 16.643, 14.767.

[312]

[313] 실시예 8: (*R*)-3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-5-메톡시-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 (*R*)-3-(2-hydroxy-4-propoxyphenyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 12a) 및 (*S*)-3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-5-메톡시-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 (*S*)-3-(2-hydroxy-4-propoxyphenyl)-5-methoxy-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 12b)의 제조

[314] 상기 실시예 1-1에서 5-벤조일옥시-2,2-디메틸-6-포밀-2H-1-벤조피란 대신 5-벤조일옥시-7-메톡시-2,2-디메틸-6-포밀-2H-1-벤조피란(5-benzoyloxy-7-methoxy-2,2-dimethyl-6-formyl-2H-1-benzopyran)를 사용하고, (2-벤질옥시-4-에톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-ethoxyphenyl)acetate} 대신 (2-벤질옥시-4-프로폭시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-propoxyphenyl)acetate}를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 이용하여 라세미 화합물의 형태로 3-(2-히드록시-4-프로폭시페닐)-5-메톡시-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘을 합성하였다.

[315] 상기 합성한 시료를 Daicel Chiral Technologies Co. Ltd.에 의뢰하여 >99%ee의 R 이성질체 0.5 g 및 S 이성질체 0.5 g을 제공받았으며, 이들에 대한 $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ 결과는 하기와 같다.

[316]

[317] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.023(d, 1H, J=8.4Hz), 6.463(dd, 1H, J=8.4, 2.4Hz), 6.344(d, 1H, J=2.4Hz), 6.004(s, 1H), 5.024(s, 1H), 4.360(m, 1H, J=10.4, 3.2, 2.0Hz), 3.978(t, 1H, J=10.4Hz), 3.858(t, 2H, J=6.8Hz), 3.744(s, 3H), 3.403(m, 1H), 2.930(dd, 1H, J=16.0, 5.6Hz), 2.722(dd, 1H, J=16.0, 10.8Hz), 2.584(m, 2H), 1.786(t, 2H, J=6.8Hz), 1.761(m, 2H), 1.336(s, 3H), 1.323(s, 3H), 1.014(t, 3H, J=7.2Hz).

[318]

[319] $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 158.795, 156.587, 154.296, 152.741, 152.720, 128.212, 119.988, 106.678, 102.732, 102.530, 101.567, 91.979, 74.076, 69.828, 69.557, 55.320, 32.547, 31.393, 26.846, 26.399, 25.229, 22.530, 16.658, 10.490.

[320]

[321] 실시예 9: (*R*)-3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-

헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*R*)-3-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 13a) 및 (*S*)-3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘 {(*S*)-3-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-8,8-dimethyl-2,3,4,8,9,10-hexahydropyrano[2,3-*f*]chromene} (화합물 13b)의 제조

- [322] 상기 실시예 1-1에서 (2-벤질옥시-4-에톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-ethoxyphenyl)acetate} 대신 (2-벤질옥시-4-메톡시페닐)아세트산 메틸 에스테르 {methyl (2-benzyloxy-4-methoxyphenyl)acetate}를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 이용하여 라세미 화합물의 형태로 3-(2-히드록시-4-메톡시페닐)-8,8-디메틸-2,3,4,8,9,10-헥사히드로피라노[2,3-*f*]크로멘을 합성하였다.
- [323] 상기 합성한 시료를 Daicel Chiral Technologies Co. Ltd.에 의뢰하여 >99%ee의 *R* 이성질체 0.5 g 및 *S* 이성질체 0.5 g을 제공받았으며, 이들에 대한 ¹H-NMR, ¹³C-NMR 결과는 하기와 같다.
- [324]
- [325] ¹H-NMR(CDCl₃): 7.022(d, 1H, J=8.4Hz), 6.837(d, 1H, J=8.0Hz), 6.488(dd, 1H, J=8.0, 2.4Hz), 6.388(d, 1H, J=8.4Hz), 6.364(d, 1H, J=2.4Hz), 5.059(s, 1H), 4.392(m, 1H, J=10.0, 2.0Hz), 4.024(t, 1H, J=10.0Hz), 3.768(s, 3H), 3.488(m, 1H), 3.017(dd, 1H, J=15.6, 11.2Hz), 2.875(m, 1H, J=15.6, 6.8, 2.0Hz), 2.645(m, 2H), 1.778(t, 2H, J=6.8Hz), 1.335(s, 3H), 1.321(s, 3H).
- [326] ¹³C-NMR(CDCl₃): 159.257, 154.516, 152.772, 152.160, 128.184, 127.546, 120.182, 112.994, 109.394, 109.340, 105.957, 102.118, 73.917, 70.069, 55.340, 32.391, 31.811, 30.671, 26.833, 26.459, 17.187.
- [327]
- [328] **실험예 1:** 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물의 *R* 이성질체(화합물 1a) 및 *S* 이성질체(화합물 1b)의 항비만 효과 실험
- [329] 상기 실시예 1에서 제조한 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물의 *R* 이성질체(화합물 1a) 및 *S* 이성질체(화합물 1b)의 항비만 효능을 하기와 같이 실험하였다.
- [330] 구체적으로, 5 내지 6주령의 암컷 C57BL/6J 마우스(Jackson Lab., 미국)를 구입하여 최소 11주 이상 고지방 사료만으로 사육하여 DIO(diet induced obesity) 마우스로 유도하였다. 대조군 및 실시예 1의 라세미 화합물, *R* 이성질체(화합물 1a) 및 *S* 이성질체(화합물 1b)를 투여 용량에 따라(0, 20 및 50 mg/kg) 정확히 시료를 취하여 팔콘 튜브(Falcon tube)에 넣고, 0.5% 메틸 셀룰로오스 수용액 3 ml를 첨가하여 볼텍스 믹서(vortex mixer)로 부드럽게 혼합하였다. 이후, 0.5% 메틸 셀룰로오스 수용액 1.5 ml를 추가한 상태에서 호모게나이저(30,000 rpm,

Ultra-Turrax® T10 Basic, IKA)를 이용하여 3분 동안 균질화하였다. 상기 준비한 시료를 1회용 플라스틱 주사기를 사용하여 매일 한 차례씩 6주 동안 경구 위관(oral gavage)에 투여하였다. 이렇게 DIO 마우스를 사육하면서 1주일에 1번씩 체중을 측정하였다.

[331] 상기 측정한 데이터를 바탕으로 하기 수학식 1에 따라 항비만 효과를 산출하였다.

[332] [수학식 1]

[333]
$$\text{항비만 효과(\%)} = \frac{\text{화합물투여후체중} - \text{화합물투여전체중}}{\text{화합물투여전체중}} \times 100$$

[334]

[335] 그 결과, 하기 표 2에 나타난 바와 같이, 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물 중 S 이성질체인 화합물 1b가 라세미 화합물보다 체중 증가를 억제하는 효과가 우수하여 항비만 활성이 뛰어난 것을 확인할 수 있었다.

[336] [표2]

실험군	대조군(DIO mouse)	라세미 화합물		S 이성질체(화합물 2b)
투여용량 (mg/kg)	0	20	50	50
항비만 효과 (%)	35.02	16.11	2.29	-10.99

[337]

[338] 도 3은 실시예 1에서 제조한 라세미 화합물 및 S 이성질체인 화합물 1b의 투여 용량 및 투여 기간에 따른 마우스의 체중 증가 정도를 나타낸 그래프이다.

[339] 도 3에 나타난 바와 같이, 실시예 1에서 제조한 라세미 화합물은 마우스의 체중이 증가되는 것을 억제하는 효과가 있지만, 실시예 1에서 제조한 본 발명의 S 이성질체인 화합물 1b의 체중 증가를 억제하는 항비만 효과가 라세미 화합물에 비해 훨씬 더 우수한 것을 확인할 수 있었다.

[340]

[341] **실험예 2:** 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물의 R 이성질체(화합물 2a) 및 S 이성질체(화합물 2b)의 항비만 효과 실험

[342] 상기 실시예 2에서 제조한 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물의 R 이성질체(화합물 2a) 및 S 이성질체(화합물 2b)의 항비만 효능을 상기 실험예 1과 동일한 방법으로 실험하였다.

[343] 상기 측정한 데이터를 바탕으로 상기 수학식 1에 따라 항비만 효과를 산출하였다.

[344] 그 결과, 하기 표 3에 나타난 바와 같이 본 발명에 따른 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물 중 S 이성질체인 화합물 2b가 R 이성질체인 화합물 2a와 비교하여 항비만 활성이 뛰어난 것을 확인할 수 있었다.

[345] [표3]

실험군	정상 대조군(normal mouse)	대조군(DIO mouse)	R 이성질체(화합물 2a)	S 이성질체(화합물 2b)
투여용량 (mg/kg)	0	0	200	200
항비만 효과 (%)	5.7	4.0	-6.0	-19

[346]

[347] 도 4는 본 발명의 실시예 2에서 제조한 R 이성질체인 화합물 2a 및 S 이성질체인 화합물 2b의 투여 기간에 따른 마우스의 체중 증가 정도를 나타낸 그래프이다.

[348] 도 4에 나타나 있듯이 S 이성질체인 화합물 2b의 항비만 활성이 R 이성질체인 화합물 2a의 항비만 활성보다 뛰어나며, 6주 동안 S 이성질체(화합물 3b)를 투여한 마우스의 체중은 정상 마우스의 체중에 가까워질 정도로 항비만 활성이 우수한 것을 알 수 있다.

[349]

[350] 실험예 3: 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물의 R 이성질체(화합물 2a) 및 S 이성질체(화합물 2b)의 항당뇨 효과 실험

[351] 상기 실시예 2에서 제조한 광학 활성 피라노크로메닐페놀 화합물의 R 이성질체 및 S 이성질체의 항당뇨 효능을 하기과 같이 실험하였다.

[352] 구체적으로, 5주령의 C57BLKS/J-*db/db* 수컷 마우스(중앙실험동물, 대한민국)를 구입하여 2주 동안 순화시킨 다음 본 실험에 사용하였다. 상기 실시예 2에서 제조한 R 이성질체(화합물 2a) 및 S 이성질체(화합물 2b)를 투여 용량에 따라 칭량(CP423S, Sartorius, 독일)하여 50 ml 튜브에 넣고, 실온에 보관 중인 부형제(10% LM 2125 CS MCT 용액)를 첨가한 후, 볼텍스 믹서로 교반하여 용해시켰다. 이후 약 10분 동안 초음파 처리하고, 규정농도로 조제하여 저장용액(stock solution)을 준비하였다. 조제한 저장용액에 부형제로 0.5% MC 수용액을 첨가하여 가볍게 볼텍스 믹서로 교반하고, 호모게나이저(PT-1600E, Kinematica, 스위스)로 30,000 rpm에서 3분 동안 균질화하여 조제한 후 30분 동안 초음파 처리하여 최종 규정농도로 조제하였다. 상기 준비한 시료를 경구 투여용 존데(zonde)를 부착한 1회용 플라스틱 주사기를 사용하여 매일 한 차례씩 6주 동안 경구 위관에 투여하였다.

[353] 상기와 같이 C57BLKS/J-*db/db* 마우스를 사육하면서 투여 후 48일째에 마우스를 14 내지 16 시간 동안 절식시킨 후 포도당(Lot No: SLBM9269V, Sigma-Aldrich, 미국)을 2 g/kg 용량으로 경구 투여하여 당부하검사를

실시하였다. 구체적으로 포도당 투여 전, 투여 후 15분, 투여 후 30분, 투여 후 60분, 투여 후 120분, 투여 후 180분 및 투여 후 240분으로 총 7회 꼬리정맥에서 채혈하였다. 이후 2개의 혈당측정기(AGM-4000, Allmedicus Inc., 대한민국)를 이용하여 각각 혈당을 측정한 후 각각의 혈당 측정치를 이용하여 평균 혈당을 산출하였다. Phoenix WinNonlin 프로그램을 이용하여 각 측정 시점의 혈당치에 대한 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)을 산출하였다.

- [354] 그 결과, 하기 표 4에 나타난 바와 같이 본 발명에 따른 피라노크로메닐페놀 유도체들은 R 이성질체(화합물 2a)가 S 이성질체(화합물 2b)에 비해서 혈당을 잘 조절하는 것을 알 수 있었다.

[355] [표4]

그룹		혈당(mg/dℓ)							AUC(mg/dℓ/min)
		포도당 투여 후 시간(분)							
		0	15	30	60	120	180	240	
음성대조군(0 mg/kg)	평균(mean)	321	636	595	634	442	414	349	764
	표준편차(S.D.)	218	148	120	103	246	309	270	279
	표준오차(S.E.)	97	66	54	46	110	138	121	125
	샘플수(num ber)	5	5	5	5	5	5	5	5
R 이성질체- 화합물 2a(100 mg/kg)	평균	193	473	527	541	200	176	184	526
	표준편차	38	50	109	44	19	22	45	59
	표준오차	19	25	54	22	9	11	23	29
	샘플수	4	4	4	4	4	4	4	4
R 이성질체- 화합물 2a (150 mg/kg)	평균	175	440	469	460	234	153	163	481
	표준편차	25	43	74	94	26	20	18	55
	표준오차	11	19	33	42	12	9	8	24
	샘플수	5	5	5	5	5	5	5	5
R 이성질체- 화합물 2a(200 mg/kg)	평균	159	488	507	437	223	183	174	501
	표준편차	37	131	82	46	51	68	42	89
	표준오차	16	59	37	21	23	30	19	40
	샘플수	5	5	5	5	5	5	5	5
S 이성질체- 화합물 2b(100 mg/kg)	평균	392	595	616	628	472	422	397	782
	표준편차	215	185	110	150	227	298	231	292
	표준오차	96	83	49	67	101	133	103	130
	샘플수	5	5	5	5	5	5	5	5

[356]

[357] 실험예 4: 항당뇨 효능의 비교

[358] 상기 실험예 3과 동일한 방법을 이용하여 C57BLKS/J-db/db 마우스에 정상군, 음성대조군, 실시예 9에서 제조한 화합물 13의 라세미 화합물, R 이성질체인 화합물 13a, 실시예 2에서 제조한 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인

화합물 2a를 투여한 후, 항당뇨 효과를 확인하였다.

- [359] 도 5는 본 화합물 13의 라세미 화합물(라세미체), R 이성질체인 화합물 13a, 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a의 투여에 따른 *db/db* 마우스의 혈당 변화 측정 결과를 나타낸 그래프이다. 구체적으로, 도 5는 상기 실험예 3과 동일한 방법을 이용하여 C57BLKS/J-*db/db* 마우스에 화합물 13의 라세미 화합물, R 이성질체인 화합물 13a, 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a를 각각 매일 150 mg/kg의 용량으로 42일 투여하고, 투여전과 43일째 *db/db* 마우스 혈중 혈당 농도의 차이를 측정하여 나타낸 도면이다.
- [360] 혈중 혈당 농도를 관찰한 결과, 도 5에 나타난 바와 같이 본 발명에 따른 광학 활성 피라노크로메닐페놀 유도체들은 R 이성질체가 라세미 화합물과 비교하여 혈당을 조절하는 능력이 우수한 것을 알 수 있었다.
- [361] 하기 표 5는 정상군, 음성대조군 및 실시예 9에서 제조한 화합물 13의 라세미 화합물, R 이성질체인 화합물 13a, 실시예 2에서 제조한 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a의 투여에 따른 *db/db* 마우스의 당화혈색소 변화를 측정한 결과이다.

[362] [표5]

그룹		당화혈색소(HbA1c, %)		
		투여 전	투여 후 29일	투여 후 43일
정상군(0 mg/kg)	평균	4.3	4.1	4.2
	표준편차	0.1	0.1	0.1
	샘플수	3	3	3
음성대조군(0 mg/kg)	평균	4.7	9.7	9.9
	표준편차	0.2	1.0	1.0
	샘플수	4	4	4
R 이성질체- 화합물 13a(300 mg/kg)	평균	4.7	9.0	7.6
	표준편차	0.1	0.6	1.8
	샘플수	7.0	7.0	7
라세미 화합물- 화합물 13(300 mg/kg)	평균	4.7	10.6	9.7
	표준편차	0.1	0.5	2.4
	샘플수	7.0	7.0	7.0
R 이성질체- 화합물 2a(300 mg/kg)	평균	4.7	7.1	5.3
	표준편차	0.1	0.6	0.4
	샘플수	7.0	7.0	7.0
라세미 화합물- 화합물 2(300 mg/kg)	평균	4.7	6.7	6.2
	표준편차	0.1	0.5	0.4
	샘플수	7.0	7.0	7.0

[363]

[364] 도 6은 본 화합물 13의 라세미 화합물, R 이성질체인 화합물 13a, 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a의 투여에 따른 db/db 마우스의 당화혈색소 변화를 나타낸 그래프이다. 구체적으로, 도 6은 상기 표 5에서 화합물 13의 라세미 화합물, R 이성질체인 화합물 13a, 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a의 투여 전과 투여 후 43일이 지난 뒤의 db/db 마우스의 당화혈색소 변화 값을 나타낸 도면이다.

[365] 상기 표 5 및 도 6에서 보듯이, 실시예 2 및 실시예 9에서 제조한 라세미 화합물은 혈당을 조절하는 효과가 있기는 하나, 실시예 2 및 실시예 9에서 제조한 본 발명의 R 이성질체인 화합물 2a 및 화합물 13a는 각각의 라세미 화합물보다 혈당 조절 효과가 훨씬 더 우수한 것을 확인할 수 있었다.

- [366] 도 7은 본 화합물 13의 라세미 화합물, R 이성질체인 화합물 13a, 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a를 투여한 *db/db* 마우스의 당부하 검사 결과를 나타낸 그래프이다. 구체적으로, 도 7은 화합물 13의 라세미 화합물, R 이성질체인 화합물 13a, 화합물 2의 라세미 화합물 및 R 이성질체인 화합물 2a를 투여한 뒤, 경과되는 시간에 따른 *db/db* 마우스의 혈중 혈당을 나타낸 도면이다.
- [367] 도 7에 나타난 바와 같이, 실시예 2 및 실시예 9에서 제조한 라세미 화합물은 항당뇨 효능이 있기는 하나, 실시예 2 및 실시예 9에서 제조한 본 발명의 R 이성질체인, 화합물 2a 및 화합물 13a는 각각의 라세미 화합물보다 항당뇨 효능이 훨씬 더 우수한 것을 확인할 수 있었다.
- [368]
- [369] 이상에서 보듯이, 본 발명에 따른 광학 활성 피라노크로메닐페놀 유도체는 각각 항비만 활성 또는 항당뇨 활성이 라세미 화합물보다 모두 우수한 것을 확인할 수 있으며, 각 광학 이성질체는 서로 상이한 활성을 가짐을 알 수 있었다.
- [370]
- [371] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.