

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0140969

(43) 공개일자 2023년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 235/32 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)*A61K 31/454* (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)*A61K 31/5377* (2006.01) *C07D 295/096*

(2006.01)

C07D 307/64 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 235/32 (2013.01)*A61K 31/4184* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0039908

(22) 출원일자 2022년03월30일

심사청구일자 2022년03월30일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

서재홍

경기도 과천시 관문로 166, 1018동 303호 (중앙동, 주공아파트)

남기달

서울특별시 동대문구 고산자로 534, 107동 803호 (제기동, 한신아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법 및 이를 위한 신규한 중간체

(57) 요약

본 발명은 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법 및 이를 위한 신규한 중간체 등에 관한 것으로서, 본 발명은 메틸 3-머캅토프로파노에이트를 포함하는 중간체를 사용하여 항암 활성을 가지는 티오벤즈이미다졸 유도체를 효율적으로 합성할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
C07D 295/096 (2013.01)
C07D 307/64 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)

(72) 발명자

김지영

서울특별시 구로구 가마산로20라길 28-8, 204호 (구로동)

김윤재

경기도 파주시 한빛로 11, 308동 1502호 (야당동, 한빛마을3단지 자유로아이파크)

강용구

서울특별시 구로구 구로동로47길 13, 503호 (구로동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1465032772
과제번호	HR20C0021010021
부처명	보건복지부
과제관리(전문)기관명	한국보건산업진흥원
연구사업명	연구중심병원육성(R&D)
연구과제명	인공지능 기반 차세대 항암신약 개발 및 플랫폼 고도화
기 여 율	1/3
과제수행기관명	고려대학교 구로병원
연구기간	2021.01.01 ~ 2021.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711156137
과제번호	2019M3E5D1A01068998
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	혁신형 의사과학자 공동연구 사업
연구과제명	난치성 삼중음성유방암의 신규 표적치료제 상용화를 위한 프로드럭 개발
기 여 율	1/3
과제수행기관명	고려대학교 산학협력단
연구기간	2019.07.01 ~ 2023.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711131255
과제번호	2021R1A2C2009723
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구 중견연구
연구과제명	HER2 양성 유방암 트라스투주맙 내성 극복 이중표적 치료제 개발
기 여 율	1/3
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2026.02.28

명세서

청구범위

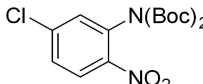
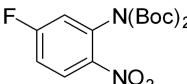
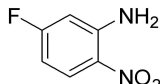
청구항 1

하기 단계를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법:

(1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 메틸 3-머캅토프로파노에이트(methyl 3-mercaptopropanoate), 잔포스(Xantphos), DIEA(N,N-Diisopropylethylamine), 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 을 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

(2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 나트륨 에톡사이드(sodium ethoxide, EtONa)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

(3) 상기 제조된 [화학식 4]로 표시되는 화합물에

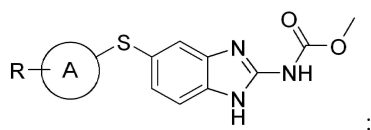




, 및

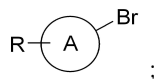
으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

(4) 상기 제조된 [화학식 5]로 표시되는 화합물에 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoourea)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계.

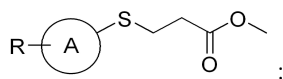
[화학식 1]



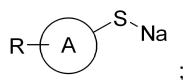
[화학식 2]



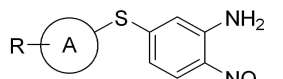
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



(상기 화학식 1 내지 5에서,

A는 C_3 - C_{10} 의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고,

R은 수소, 할로젠기, C_1 - C_{10} 의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고,

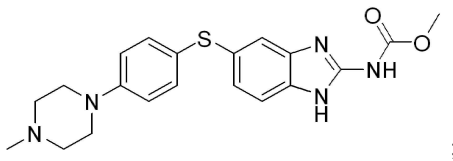
상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고,
상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있음.)

청구항 2

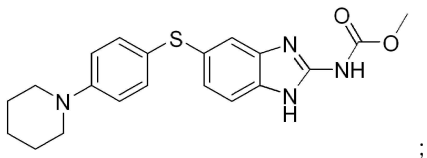
제1항에 있어서,

상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

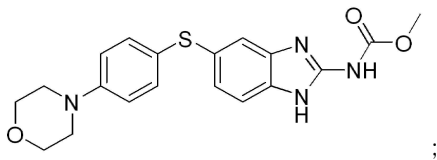
[화학식 1-1]



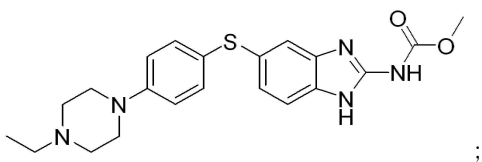
[화학식 1-2]



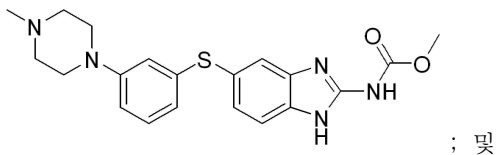
[화학식 1-3]



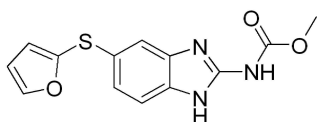
[화학식 1-4]



[화학식 1-5]



[화학식 1-6]

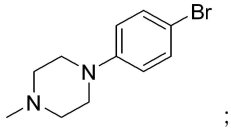


청구항 3

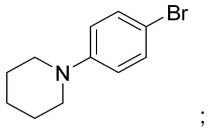
제1항에 있어서,

상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1] 내지 [화학식 2-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

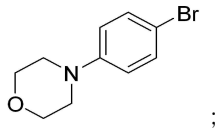
[화학식 2-1]



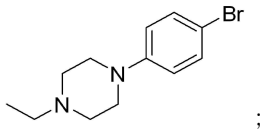
[화학식 2-2]



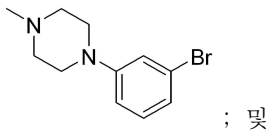
[화학식 2-3]



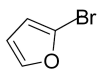
[화학식 2-4]



[화학식 2-5]



[화학식 2-6]

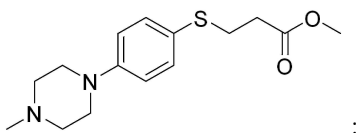


청구항 4

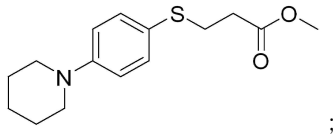
제1항에 있어서,

상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1] 내지 [화학식 3-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

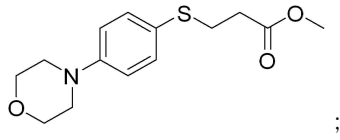
[화학식 3-1]



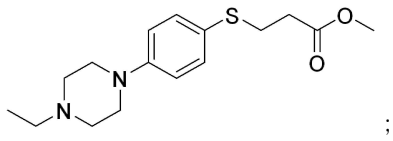
[화학식 3-2]



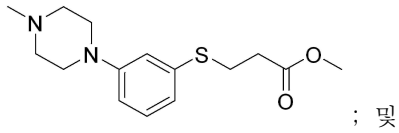
[화학식 3-3]



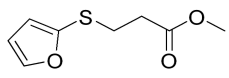
[화학식 3-4]



[화학식 3-5]



[화학식 3-6]

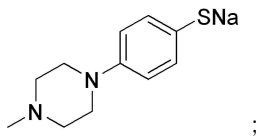


청구항 5

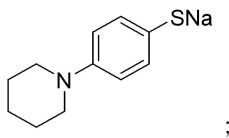
제1항에 있어서,

상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

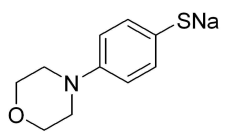
[화학식 4-1]



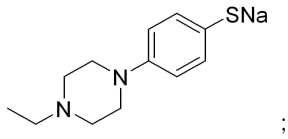
[화학식 4-2]



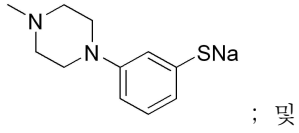
[화학식 4-3]



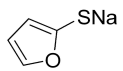
[화학식 4-4]



[화학식 4-5]



[화학식 4-6]

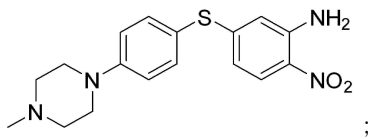


청구항 6

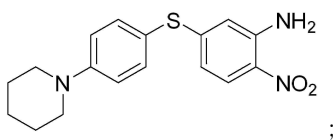
제1항에 있어서,

상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5-1] 내지 [화학식 5-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

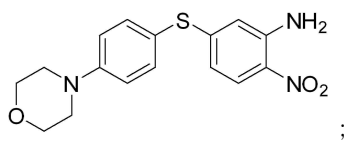
[화학식 5-1]



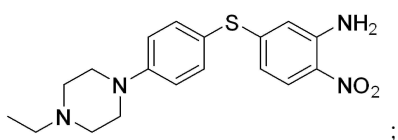
[화학식 5-2]



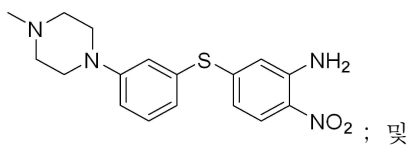
[화학식 5-3]



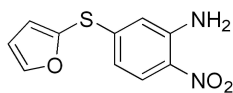
[화학식 5-4]



[화학식 5-5]



[화학식 5-6]



청구항 7

제1항에 있어서,

상기 (1)단계는 디옥산(dioxane)에서 [화학식 2]로 표시되는 화합물에 메틸 3-머캅토프로판노에이트(methyl 3-mercaptopropanoate), 잔포스(Xantphos), DIEA(N,N-Diisopropylethylamine), 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 를 순차적으로 첨가하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 (2)단계는 건조 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran, THF)에서 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 20% 나트륨 에톡사이드(sodium ethoxide, EtONa)를 첨가하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 (3)단계는 1-메틸-2-피롤리디논(1-Methyl-2-pyrrolidinone, NMP)에서

, 및

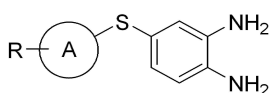
으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상과 함께 K_2CO_3 을 첨가하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 (4)단계는 [화학식 5]로 표시되는 화합물로부터 하기 [화학식 6]를 합성한 다음, 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

[화학식 6]



(상기 화학식 6에서,

A는 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고,

R은 수소, 할로젠기, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고,

상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬실�폴닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고,
상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있음.)

청구항 11

제10항에 있어서,

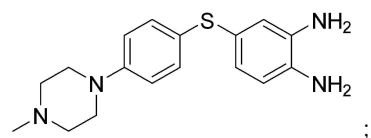
상기 (3)단계는 [화학식 5]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH), 수소 가스(H₂) 및 팔라듐/탄소(Pd/C)를 첨가하여 [화학식 6]로 표시되는 화합물을 합성하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 12

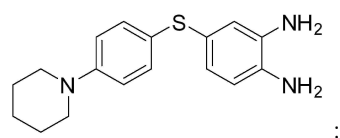
제10항에 있어서,

상기 [화학식 6]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 6-1] 내지 [화학식 6-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

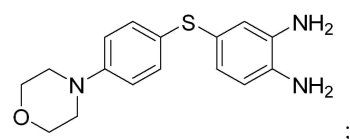
[화학식 6-1]



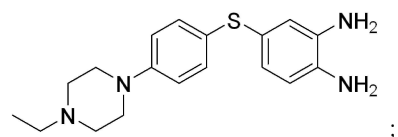
[화학식 6-2]



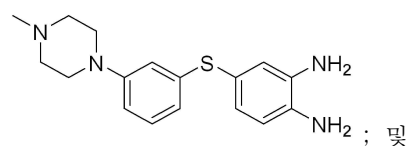
[화학식 6-3]



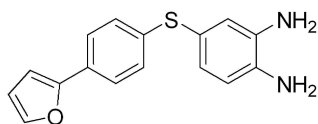
[화학식 6-4]



[화학식 6-5]



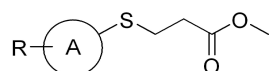
[화학식 6-6]



청구항 13

하기 [화학식 3]으로 표시되는 화합물.

[화학식 3]



(상기 화학식 3에서,

A는 C₃-C₁₀의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고,

R은 C₃-C₁₀의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고,

상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고,

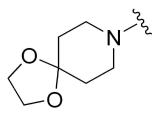
상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있음.)

청구항 14

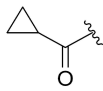
제13항에 있어서,

상기 A는 페닐기(phenyl), 퓨라닐기(furanyl), 피리니딜기(pyridinyl), 및 피리미디닐기(pyrimidinyl)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고,

상기 R은 피페라지닐기(piperazinyl), 피페리디닐기(piperidinyl), 모폴리닐기(morpholinyl), 티오펜닐기

(thiophenyl), 이미다졸기(Imidazolyl), 트리아졸기(triazolyl), 및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고,

상기 피페라지닐기(piperazinyl) 또는 피페리디닐기(piperidinyl)은 비치환이거나, 메틸기, 에틸기, 프로필기,

메틸설폰기, 및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것을 특징으로 하는, 화합물.

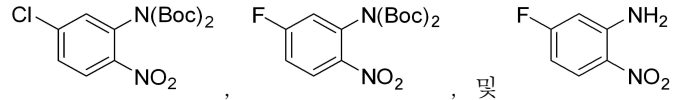
청구항 15

하기 단계를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

(1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 메틸 3-머캅토프로판오에이트(methyl 3-mercaptopropanoate), 잔포스(Xantphos), DIEA(N,N-Diisopropylethylamine), 및 Pd₂(dba)₃를 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조

하는 단계;

(2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 나트륨 에톡사이드(sodium ethoxide, EtONa)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

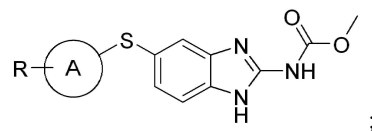


(3) 상기 제조된 [화학식 4]로 표시되는 화합물에
으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

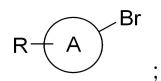
(4) 상기 제조된 [화학식 5]로 표시되는 화합물에 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoourea)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

(5) 상기 제조된 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 염화수소(HCl)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 단계.

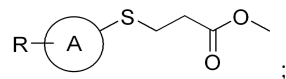
[화학식 1]



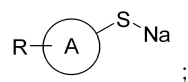
[화학식 2]



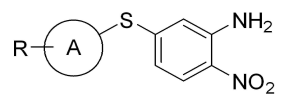
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



(상기 화학식 1 내지 5에서,

A는 C₃-C₁₀의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고,

R은 수소, 할로젠기, C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고,

상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고,

상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있음.)

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 (5)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH) 및 염화수소(HCl)를 첨가한 후, 이소프로필 알코올 및 이소프로필 에테르를 순차적으로 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 (5)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메틸렌클로라이드(CH₂Cl₂) 및 메탄올(MeOH)을 첨가하여 냉각한 후, 디옥산에 포화된 염화수소(HCl)을 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 18

제15항에 있어서,

상기 (5)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 염화수소(HCl) 가스를 첨가한 후, 에틸에테르를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법 및 이를 위한 신규한 중간체 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 삼중음성유방암 (triple-negative breast cancer, TNBC; ER-, PR-, HER2-) 환자는 전체 유방암 환자의 10~15 %를 차지하고, 호르몬 수용체 (ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor)) 및 HER2 단백질이 결여되어 있어, 호르몬 치료법이나 HER2 표적치료제의 혜택을 받지 못한다. 현재 삼중음성유방암의 표준치료는 일반적인 세포독성항암제 (Taxane계 또는 Anthracycline계)에 전적으로 의존하고 있는 실정이다. 확립된 표적 치료제가 없기 때문에 다른 아형은 유방암에 비해 치료 전략이 다양하지 못하다. 더욱 심각한 것은 수술이나 항암치료 후, 대부분의 환자에서 2~3 년 이내에 재발이 나타나고, 폐, 간, 뇌 및 뼈 등의 타 기관으로 전이가 쉽게 유발되어 환자의 생존율 감소에 영향을 미친다.

[0004] 3기 (stage-III)로 진단받은 환자의 5 년 이내 생존율 (5-years overall survival)은 55 % 이하이며, 이미 암 전이가 진행된 환자 (advanced-stage)는 5 년 이내 생존율이 30 % 이하로 매우 낮다. 이들 환자의 대부분은 궁극적으로 수년 내에 모두 사망에 이르게 되는 매우 심각한 질병이다.

[0005] 미세소관 (microtubule)은 세포 골격의 주요 구성요소로서, α 소단위체와 β 소단위체로 이루어진 튜불린 (tubulin) 이형중합체로 구성된다. 미세소관은 세포 내 수송, 극성 유지, 세포 내 신호 전달, 세포 이주 및 증식 등 다양한 세포의 작용을 수행한다. 세포의 유사분열 중에는 방추사를 형성하여 염색체가 세포 중심에 배열된 후 양극으로 분리되는 과정을 수행한다. 방추사가 제대로 기능하지 못하면 세포 분열이 억제되어 세포자멸사 (apoptosis)가 일어나게 되므로, 항암제의 타겟으로 주목받고 있다.

[0006] 미세소관을 타겟으로 하는 약물들은 크게 미세소관을 안정시키는 역할을 하는 약물과 미세소관을 불안정하게 만드는 약물의 두 가지 그룹으로 나뉜다. 첫째, 미세소관 안정제에는 taxane, paclitaxel(Taxol), decetaxel 등이 있으며, 미세소관이 탈중합되는 것을 막고 중합을 강화시키는 작용을 한다. 대부분의 미세소관 안정 물질들

은 taxane- 결합 부위 또는 β 튜불린의 overlapping site에 결합한다. 둘째, 미세소관 탈안정제에는 콜키친(colchicine), vinca alkaloid 등이 있는데, 콜키친 결합 부위나 vinca 결합 부위에 결합한다. 미세소관 중합체에 영향을 주는 약물보다 이들 미세소관 자체를 타겟으로 하는 약물이 더 낮은 농도에서 효과를 보이며, 결과적으로 세포 유사분열을 저해한다는 점은 동일하다. 따라서, 항암제로서 잠재적인 튜불린 중합 저해제를 개발하는 것이 요구되는 실정이다.

[0007] 한편, 플루벤다졸(flubendazole), 알벤다졸(Albendazole)은 튜불린 중합 저해제(tubulin polymerization inhibitor)로서 구충제로 시판된 약품이나, cell cycle arrest에 의한 세포사멸 확인 가능하며, 느리게 자라는 암세포에도 사멸 효과가 확인되어 다양한 암의 치료제로서 주목받고 있다. 다만 물에 대한 낮은 용해도에 의해 체내 흡수가 어려운 한계를 보이고 있고, 다량 섭취시 간 효소 수치 상승과 같은 부작용이 나타나, 새로운 구조의 유도체의 개발이 요구되고 있다.

[0008] 이에, 본 발명자들은 신규한 티오벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 튜불린 중합 저해제로서 암 세포의 세포주기를 중지시켜(cell cycle arrest) 세포 사멸(apoptosis)을 유도한다는 점을 확인하고, 상기 유도체를 제조하기 위해 사용되는 유도체 및 이의 제조방법을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법 및 이를 위한 중간체를 제공하는 것이다.

[0011] 또한, 본 발명의 다른 목적은 티오벤즈이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

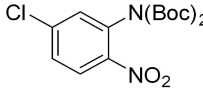
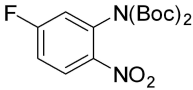
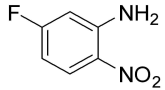
[0012] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법을 제공한다.

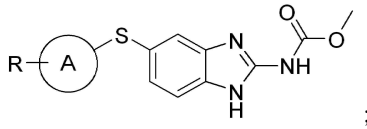
[0015] (1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 메틸 3-머캅토프로파노에이트(methyl 3-mercaptopropionate), 잔포스(Xantphos), DIEA(N,N-Diisopropylethylamine), 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 를 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0016] (2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 나트륨 에톡사이드(sodium ethoxide, EtONa)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

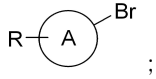
[0017] (3) 상기 제조된 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 , , 및 으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0018] (4) 상기 제조된 [화학식 5]로 표시되는 화합물에 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudothiouracil)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계.

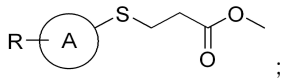
[0019] [화학식 1]



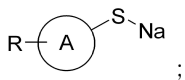
[화학식 2]



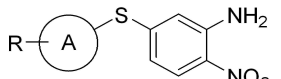
[화학식 3]



[화학식 4]

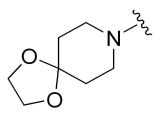


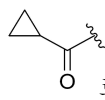
[화학식 5]



본 발명의 일 구현예로서, 상기 화학식 1 내지 5에서, A는 C₃-C₁₀의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고, R은 수소, 할로젠기, C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, 상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고, 상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있다.

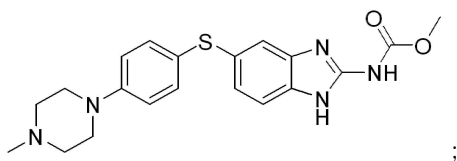
본 발명의 다른 구현예로서, 상기 A는 페닐(phenyl), 퓨란(furan), 피리딘(pyridine), 피리미딘(pyrimidine), 티오펜(thiophen), 티아졸(thiazole), 이미다졸(imidazole), 피롤(pyrrole), 트리아졸(triazole) 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 R은 수소, 할로젠기, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 피페라지닐기(piperazinyl), 피페리디닐기(piperidinyl), 모폴리닐기(morpholinyl), 티오펜닐기(thiophenyl), 이미다졸기(Imidazolyl), 트

리아졸기(triazolyl),  등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 피페라지닐기(piperazinyl)

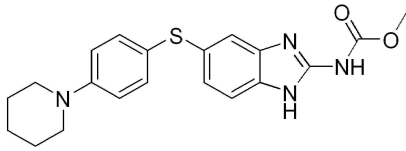
또는 피페리디닐기(piperidinyl)은 비치환이거나, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 메틸설폰기, 및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[화학식 1-1]

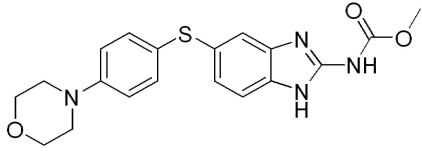


[화학식 1-2]



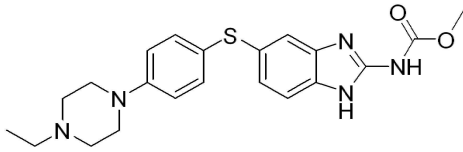
[0035] ;

[0036] [화학식 1-3]



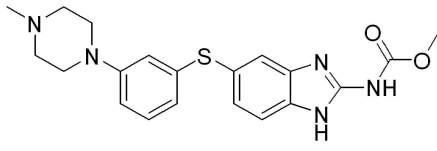
[0037] ;

[0038] [화학식 1-4]



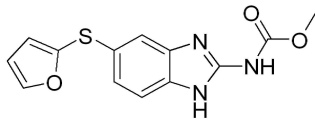
[0039] ;

[0040] [화학식 1-5]



[0041] ; 및

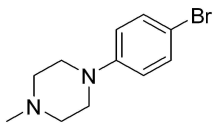
[0042] [화학식 1-6]



[0043] .

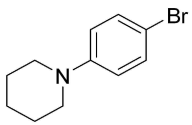
[0044] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1] 내지 [화학식 2-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0045] [화학식 2-1]



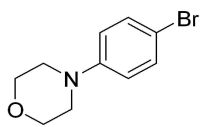
[0046] ;

[0047] [화학식 2-2]



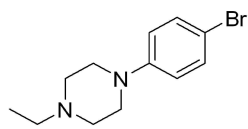
[0048] ;

[0049] [화학식 2-3]



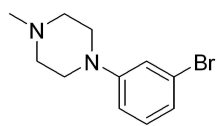
[0050] ;

[0051] [화학식 2-4]



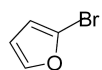
[0052] ;

[0053] [화학식 2-5]



[0054] ; 및

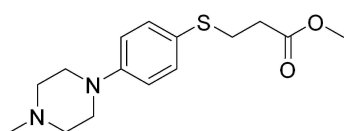
[0055] [화학식 2-6]



[0056] .

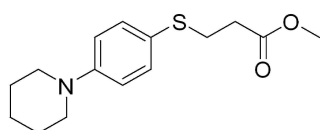
[0057] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1] 내지 [화학식 3-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0058] [화학식 3-1]



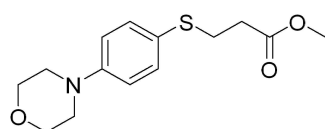
[0059] ;

[0060] [화학식 3-2]



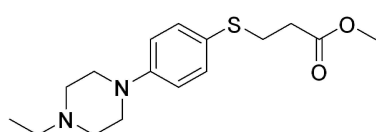
[0061] ;

[0062] [화학식 3-3]



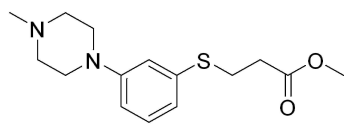
[0063] ;

[0064] [화학식 3-4]



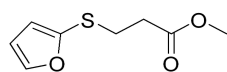
[0065] ;

[0066] [화학식 3-5]



[0067] ; 및

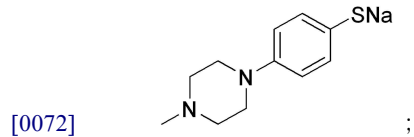
[0068] [화학식 3-6]



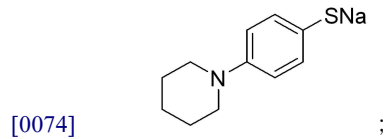
[0069] .

[0070] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

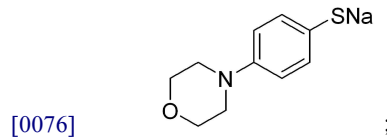
[0071] [화학식 4-1]



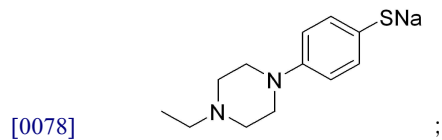
[0073] [화학식 4-2]



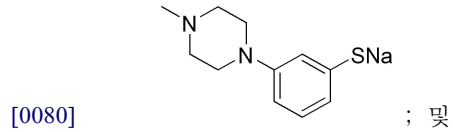
[0075] [화학식 4-3]



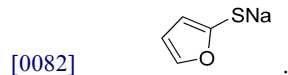
[0077] [화학식 4-4]



[0079] [화학식 4-5]

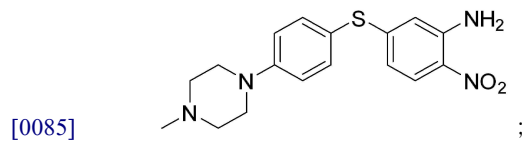


[0081] [화학식 4-6]

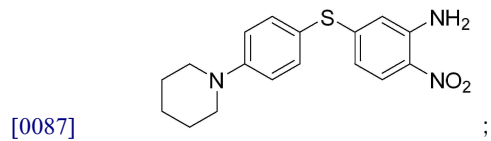


[0083] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5-1] 내지 [화학식 5-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

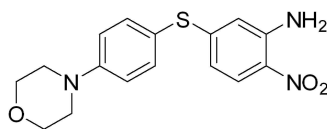
[0084] [화학식 5-1]



[0086] [화학식 5-2]

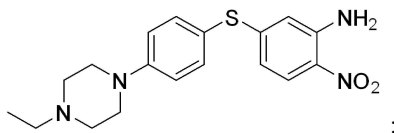


[0088] [화학식 5-3]



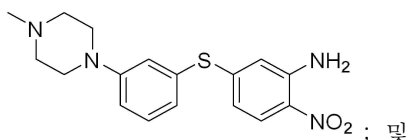
[0089]

[0090] [화학식 5-4]



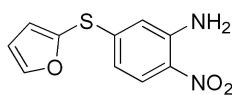
[0091]

[0092] [화학식 5-5]



[0093]

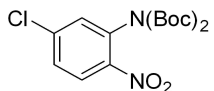
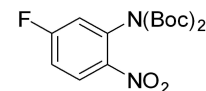
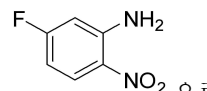
[0094] [화학식 5-6]



[0095]

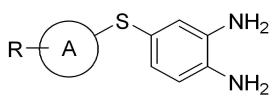
[0096] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (1)단계는 디옥산(dioxane)에서 [화학식 2]로 표시되는 화합물에 메틸 3-머캅토프로판오에이트(methyl 3-mercaptopropanoate), 잔포스(Xantphos), DIEA(N,N-Diisopropylethylamine), 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 를 순차적으로 첨가하는 것일 수 있다. 첨가 후 110 °C에서 16 시간 동안 교반하는 것일 수 있다.

[0097] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (2)단계는 실온에서 건조 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran, THF)에서 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 20% 나트륨 에톡사이드(sodium ethoxide, EtONa)를 첨가하는 것일 수 있다.

[0098] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (3)단계는 1-메틸-2-피롤리디논(1-Methyl-2-pyrrolidinone, NMP)에서 , , 및  으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상과 함께 K_2CO_3 을 첨가하는 것일 수 있다. 첨가 후 130 °C에서 16 시간 동안 교반하는 것일 수 있다.

[0099] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (4)단계는 [화학식 5]로 표시되는 화합물로부터 하기 [화학식 6]를 합성한 다음, 아세트산(AcOH) 존재 하에서 1,3-비스(메톡시카보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 것일 수 있다. 첨가 후 80 °C에서 2 시간 동안 교반하는 것일 수 있다.

[0100] [화학식 6]

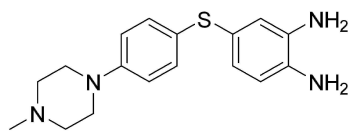


[0101]

[0102] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 화학식 1 내지 5에서, A는 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고, R은 수소, 할로젠기, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, 상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고, 상기 카보닐기는 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있다.

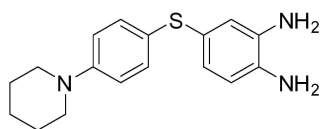
[0103] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 [화학식 6]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 6-1] 내지 [화학식 6-6]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0104] [화학식 6-1]



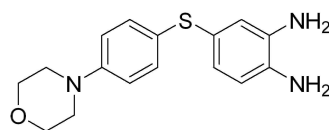
[0105] ;

[0106] [화학식 6-2]



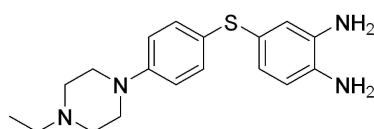
[0107] ;

[0108] [화학식 6-3]



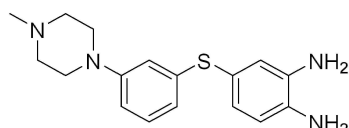
[0109] ;

[0110] [화학식 6-4]



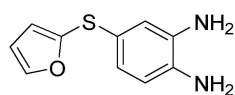
[0111] ;

[0112] [화학식 6-5]



[0113] ; 및

[0114] [화학식 6-6]



[0115] .

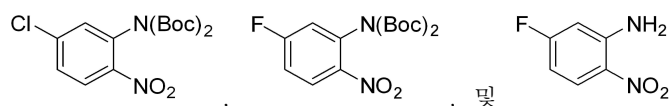
[0116] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 (3)단계는 [화학식 5]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH), 수소 가스(H₂) 및 팔라듐/탄소(Pd/C)를 첨가하거나 아연(Zn)을 첨가하여 [화학식 6]로 표시되는 화합물을 합성하는 것일 수 있다.

[0118] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[0119] (1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 메틸 3-머캅토프로파노에이트(methyl 3-mercaptopropanoate), 잔포스(Xantphos), DIEA(N,N-Diisopropylethylamine), 및 Pd₂(dba)₃을 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0120] (2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 나트륨 에톡사이드(sodium ethoxide, EtONa)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0121] (3) 상기 제조된 [화학식 4]로 표시되는 화합물에

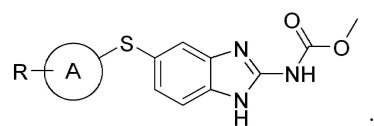


으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0122] (4) 상기 제조된 [화학식 5]로 표시되는 화합물에 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoeura)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

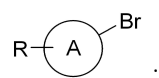
[0123] (5) 상기 제조된 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 염화수소(HCl)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 단계.

[0124] [화학식 1]



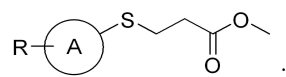
[0125] ;

[0126] [화학식 2]



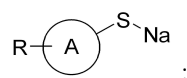
[0127] ;

[0128] [화학식 3]



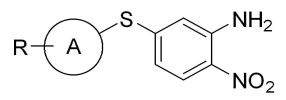
[0129] ;

[0130] [화학식 4]



[0131] ;

[0132] [화학식 5]



[0133] .

[0134] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 화학식 1 내지 5에서, A는 C₃-C₁₀의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고, R은 수소, 할로젠기, C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, 상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고, 상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있다.

[0135] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (5)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH) 및 염화수소(HCl)를 첨가한 후, 이소프로필 알코올 및 이소프로필 에테르를 순차적으로 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것일 수 있다.

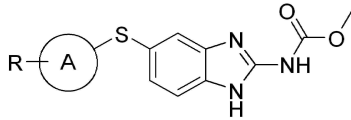
[0136] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (5)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메틸렌클로라이드(CH₂Cl₂) 및 메탄올(MeOH)을 첨가하여 냉각한 후, 디옥산에 포화된 염화수소(HCl)을 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것일 수 있다.

[0137] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (5)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 염화수소(HCl) 가스를 첨가한 후, 에틸에테르를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0139] 본 발명은 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법 및 이를 위한 신규한 중간체 등에 관한 것으로서, 본 발명은 메틸 3-머캅토프로파노에이트를 포함하는 중간체를 사용하여 항암 활성을 가지는 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체를 효율적으로 합성할 수 있다.

[0140] [화학식 1]



[0141]

[0142] 또한, 본 발명의 제조방법으로 합성된 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체는 암 세포에서 활성화되어 튜블린 중합을 저해하여, 개체에 투여 시 세포사멸을 유도함으로써 세포 독성을 나타내는 바, 암의 예방 또는 치료에 활용될 수 있다.

[0143] 본 발명의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0145] 본 발명은 신규 중간체를 경유하여 티오벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[0146] (1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 메틸 3-머캅토프로파노에이트(methyl 3-mercaptopropionate), 잔포스(Xantphos), DIEA(N,N-Diisopropylethylamine), 및 $Pd_2(dba)_3$ 를 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

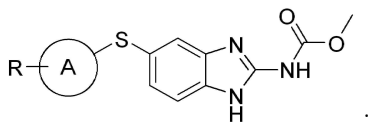
[0147] (2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 나트륨 에톡사이드(sodium ethoxide, EtONa)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0148] (3) 상기 제조된 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 , 및
으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상을 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0149] (4) 상기 제조된 [화학식 5]로 표시되는 화합물에 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoeurol)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 를 포함하는 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법을 제공한다.

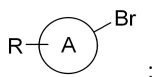
[0150] 또한, 상기 (4)단계 이후 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH) 및 염소를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 단계를 포함하는 티오벤즈이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[0151] [화학식 1]



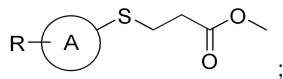
[0152] ;

[0153] [화학식 2]

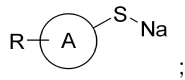


[0154] ;

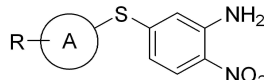
[0155] [화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



본 발명의 일 구현예로서, 상기 화학식 1 내지 5에서, A는 C₃-C₁₀의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고, R은 수소, 할로젠기, C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, 상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고, 상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있다.

본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.

본 발명에서, 용어 “사슬형”이란, 사슬형 구조가 있는 분자를 일컬으며, 사슬형 구조는 탄소 원자가 사슬 모양으로 이어진 화학구조로, 곧은 사슬 모양의 것과 분지한 모양의 것이 있다.

본 발명에서, 용어 “고리형”이란, 유기 화합물의 골격에서 연쇄된 양단이 이어져 고리모양이 된 구조를 말한다.

본 발명에서, 용어 “사슬형 또는 고리형 알킬기”는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는, 오직 탄소와 수소 원자로만 이루어진 1가 선형 또는 분지형 또는 고리형 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

본 발명에서, 용어 “헤테로시클로알킬기”는 통상적으로 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 시클로탄화수소 (Cyclohydrocarbon)를 지칭하고, 이는 선택적으로 비치환, 단일 치환 또는 다중 치환된 것일 수 있으며, 이의 구조에서 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로 원자로부터 선택된다.

본 발명에서, 용어 “아릴기”는 단일고리 (예를 들면 페닐) 또는 복수의 축합고리 (예를 들면 나프틸)를 갖는 탄소원자수 3 내지 12의 불포화 방향족 고리화합물을 의미한다. 이러한 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

본 발명에서, 용어 “헤테로아릴기”는 고리를 구성하는 원자 중 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로원자를 갖는 단일고리 또는 복수의 축합고리를 가리킨다. 이러한 헤테로아릴기의 예로는 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 옥사졸릴기, 푸릴기 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.

본 발명에서, “할로젠기”는 플루오린 (F), 클로라이드 (Cl), 브로민 (Br), 또는 아이오딘 (I) 등일 수 있다.

본 발명에서, 용어, “약학적으로 허용 가능한 염”은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않은 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 화합물을 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 술폰산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프릭산, 이소부탄산, 말론산, 석신산, 프탈산, 클루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산과 반응시켜 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜, 암모늄염, 나트륨 또는 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염 등의 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스 (히드록시메틸) 메틸아민 등의 유기염기들의 염 및 아르기닌, 리신 등의 아미노산 염을

형성함으로써 얻어질 수도 있다.

[0171] 또한, 상기 티오벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

[0173] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

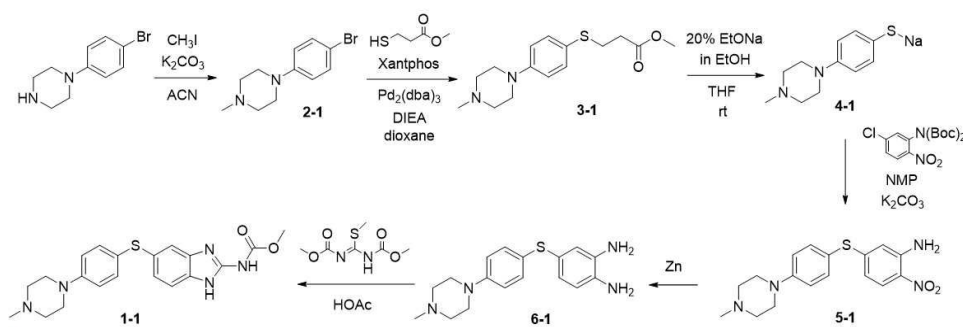
[0174] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0175] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

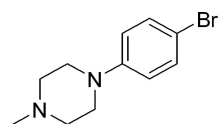
[0177] 실시예 1. 화학식 1-1의 합성

[0178] 화학식 1-1의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 1에 나타내었다.

[0179] [반응식 1]



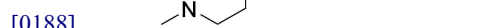
[0182] 1.1. 1-(4-bromophenyl)-4-methylpiperazine(화학식 2-1)의 합성



[0184] 1-(4-bromophenyl)piperazine(5.0 g, 20.73 mmol, 1.0 eq)의 무수 acetonitrile(25 mL)용액에 Methyl iodide(3.53 mL, 24.88 mmol, 1.2 eq) 및 K₂CO₃(5.73 g, 41.46 mmol, 2.0 eq)를 첨가하였다. 첨가가 완료된 후 반응물을 N₂ 하에서 70 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카겔(HE:EtOAc=5:1, v/v) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 화합물 1-(4-bromophenyl)-4-methylpiperazine(화학식 2-1, 4.34 g, 수율 82%)을 수득하였다.

[0185] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).

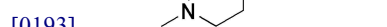
[0187] 1.2. methyl 3-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-1)의 합성



[0189] 1-(4-bromophenyl)-4-methylpiperazine(화학식 2-1, 4.45 g, 17.45 mmol, 1.0 eq)의 건조 디옥산(25 mL)용액에 methyl 3-mercaptopropanoate(13.6 mL, 122.2 mmol, 7.0 eq), xantphos(2.02 g, 3.49 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 여기에 DIEA(9.15 mL, 52.35 mmol, 3.0 eq) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.6 g, 1.75 mmol, 0.1 eq) 첨가가 완료된 후, 반응물을 N_2 기류하의 110 $^\circ\text{C}$ 에서 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 여액을 농축하였다. 다시 잔류물을 메틸렌클로라이드로 소량과 에틸아세테이트로 용해하고 적당한 농도에서 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hexane : EtOAc = 2:1, v/v)로 정제하여 황색 오일 상의 화합물 methyl 3-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-1, 4.57 g, 수율 89%)를 수득하였다.

[0190] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.44 (m, 4H), 3.15 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).

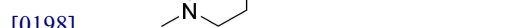
[0192] 1.3. sodium 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-1)의 합성



[0194] 3-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-1, 2.68 g, 9.1 mmol, 1.0 당량)의 건조 THF(50 mL) 용액에 20% Sodium ethoxide(4.64 g, 13.65 mmol, 1.5 당량) 에탄올을 가한 다음, 반응물을 30분 동안 실온으로 반응하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하여 갈색 고체 화합물 Sodium 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-1, 1.8 g, 수율 86%)를 수득하였다.

[0195] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).

[0197] 1.4. 5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 5-1)의 합성



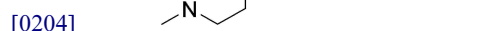
[0199] Sodium 4-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-1, 1.8 g, 7.81 mmol, 1.0 당량)를 건조 N-메틸 피롤리딘디메틸(40 mL)에 용해하고, tert-butyl (tert-butoxycarbonyl)(5-chloro-2-nitrophenyl)carbamate(2.91 g, 7.81 mmol, 1.0 당량) 및 K_2CO_3 (3.23 g, 23.43 mmol, 3.0 당량)를 차례로 가한 용액을 N_2 기류하에 130 $^\circ\text{C}$ 에서 18시간 동안 교반하였다.

[0200] 반응이 완료된 후 잔류물을 묽은 염산으로 처리한 다음 실리카겔 컬럼크로마토그래피로(DCM: MeOH = 20:1, v/v)로 정제하여 오렌지색 고체로서 5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 5-1,

2.30 mg, 수율 86%)를 수득하였다.

[0201] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (br. s, 2H), 7.82 - 6.53 (m, 7H, 2X aromatic H), 3.64 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)

[0203] 1.5. 4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-1)의 합성



[0205] 5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 5-1, 2.3g, 6.68 mmol, 1.0 eq)의 acetic acid(30 mL)용액에 활성화된 Zinc powder (1.9 g)을 가하고 상온에서 10시간 동안 반응하였다. 반응혼합물을 여과하고, 여액을 감압증발하여 과량의 초산을 제거하고 포화 중탄산소다수 용액으로 pH를 약알칼리화시킨 다음 에틸아세테이트로 추출, 정제하여 노란색 고체로서 4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-1, 1.0 g, 수율 48%)을 수득하였다.

[0206] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.23 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.44 (m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)

[0208] 1.6. Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1)의 합성



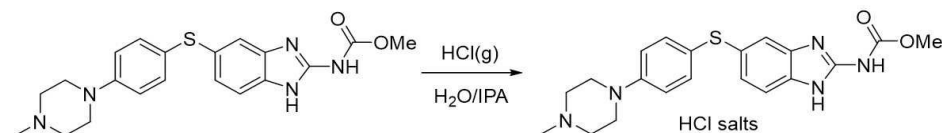
[0210] 4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-1, 800 mg, 2.54 mmol, 1.0 당량)의 아세트산(20 mL) 용액에 1,3-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea(575 mg, 2.79 mmol, 1.1 당량)을 첨가하고 혼합물을 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하고, LCMS로 반응이 완료된 것을 확인하였다. 반응 생성 혼합물을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하였다. 여액을 농축하고, 분취물을 Prep-TLC로 정제하여 백색 고체로서 methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1, 632 mg, 수율 63%)을 수득하였다.

[0211] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 & 11.70 (2 x br. s, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.11-3.14 (m, 4H), 2.41-2.43 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)

[0213] 1.7. Methyl(5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)carbamate hydrochloric acid salt의 합성



1.7.1. 방법 1



methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1, 370 mg, 0.93 mmol)의 메탄올(75 mL) 염화수소(HCl) 가스를 2 분 간격으로 주입하면서 pH 1 이하가 될 때까지 주입하였다. 반응물을 감압 증발하여 오일형태 생성물을 얻은 후 다시 이소프로필 알코올(Isopropyl alcohol, 37 mL)를 가하고, 가열 용해한 다음 실온으로 냉각하여 고체 부유물을 생성하였다. 이후 상기 고체 부유물에 이소프로필 에테르(Isopropylether, 35 mL)를 나누어 가하면서 3 시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 이때 IPA와 IPE 혼용매로 세척하고 50 °C에서 1 시간 동안 열풍건조, 40 °C에서 2 시간 동안 진공 건조하여 회백색 고체로서 0.350 g의 Methyl(5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate hydrochloric acid salt를 수득하였다(수율 87%).

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 2.93(s, 3H), 3.08-3.14 & 3.19-3.25 (2m,4H), 3.61(d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.64(d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 7.04-7.44(m, 7H).

1.7.2. 방법 2

Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1, 500 mg, 1.257 mmol)의 메틸렌클로라이드(CH_2Cl_2 , 30 mL)와 메탄올(30 mL) 혼합용액을 찬 얼음욕조에서 냉각한 다음, 여기에 Dioxane에 포화된 4몰 염산 용액(HCl, 5.03 mmol, 4당량)을 가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 용매를 감압증발하여 제거하고 아세톤으로 세척하여 회백색 고체인 Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate hydrochloric acid salt (500 mg)를 수득하였다(수율 91%).

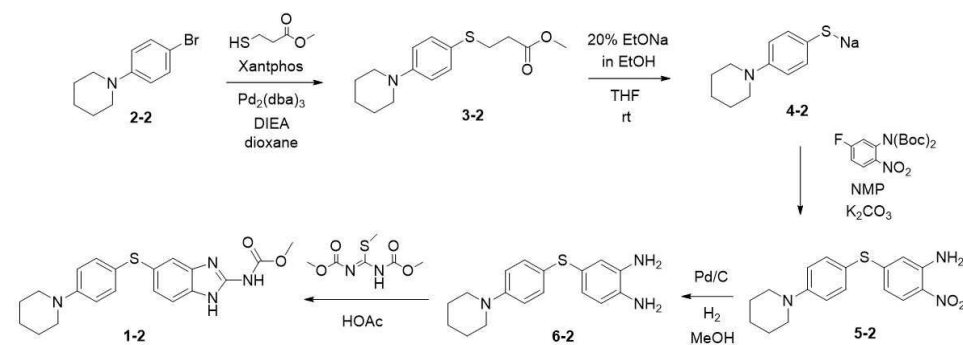
1.7.3. 방법 3

밀이 둥근 플라스크에 Sodium chloride(NaCl)를 넣고, 진한 황산($\text{c-H}_2\text{SO}_4$)를 적가하여 생성되는 염화수소 가스를 관을 통하여 methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1, 40 mg, 0.1 mmol)의 메탄올(10mL) 부유액에 주입하면 산성 용액으로 되면서 침전이 생성되었다. 용매를 일부 제거하고 여기에 에틸에테르를 가하면서 여과하여 회색 생성물로서 Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate hydrochloric acid salt(30 mg)을 수득하였다(수율 69%).

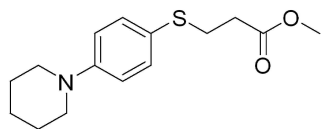
실시예 2. 화학식 1-2의 합성

화학식 1-2의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 2에 나타내었다.

[반응식 2]



[0230] **2.1. Methyl 3-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-2)의 합성**

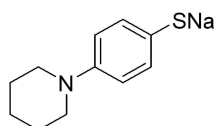


[0231]

[0232] 1-(4-bromophenyl)piperidine(화학식 2-2, 5.0 g, 20.83 mmol, 1.0 eq)의 건조 디옥산(50 ml)용액에 methyl 3-mercaptopropanoate(16.13 mL, 145.81 mmol, 7.0 eq), Xantphos(2.4 g, 4.17 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 이 혼합물에 계속하여 N,N-Diisopropylethylamine(DIEA, 10.9 mL, 62.49 mmol, 3.0 eq) 및 Pd₂(dba)₃ (1.9 g, 2.08 mmol, 0.1 eq) 첨가가 완료된 후, 반응물을 질소 가스 하에 110 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(HE:EtOAc=40:1)로 정제하여 황색 오일로서 5.9g의 methyl 3-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-2, 수율 100%)를 수득하였다.

[0233] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.68 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.46 (m, 4H), 3.17(t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.60 (s, J = 4.2 Hz, 2H), 1.60-1.48 (m, 5H).

[0235] **2.2. Sodium 4-(piperidin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-2)의 합성**

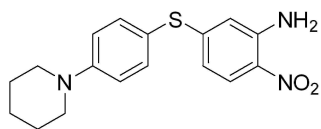


[0236]

[0237] methyl 3-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-2, 3.6 g, 12.9 mmol, 1.0 eq)의 건조 THF(60 mL) 용액에 실온에서 20% NaOEt(6.59 g, 19.355 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 실온으로 가열하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하여 갈색 화합물로서 3.45 g의 sodium 4-(piperidin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-2)을 수득하였다.

[0238] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.47 (m, 4H), 1.58-1.90 (m, 5H).

[0240] **2.3. 2-Nitro-5-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)aniline(화학식 5-2)의 합성**

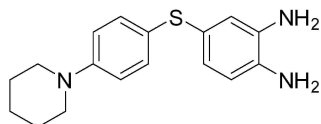


[0241]

[0242] sodium 4-(piperidin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-2, 3.45g, 16.05 mmol, 1.0 eq), 4-fluoro-2-di(tert-butoxycarbonyl) nitroaniline(5.98g, 16.05mmol, 1.0 eq) 및 K₂CO₃(6.65 g, 48.15 mmol, 3.0 eq)의 무수 1-Methyl-2-pyrrolidinone(NMP, 60 mL)의 용액에 질소 충전하의 130 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(HE:EtOAc=20:1)로 정제하여 황색 고체로서 0.630g의 2-nitro-5-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)aniline(화학식 5-2)을 수득하였다.

[0243] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.25 (br. s. 2H), 3.54 (m, 4H), 1.62-1.47 (m, 5H).

[0245] 2.4. 4-((4-(Piperidin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-2)의 합성

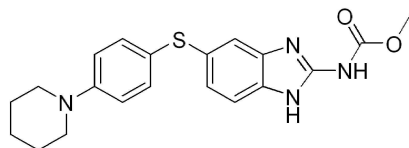


[0246]

[0247] 2-nitro-5-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)aniline(화학식 5-2, 450 mg, 1.37 mmol, 1.0 eq) 및 Pd/C(110 mg)의 MeOH(30 mL) 용액에 MeOH/NH₃(10 mL)를 가하고, 대기압하의 수소(H₂) 기류 속에서 실온으로 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 여액을 농축하여 보라색 고체로서 0.370g의 4-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-2, 수율 90.5%)을 수득하였다.

[0248] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.21-7.25 (m, 2H), 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.69-6.74 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.34-3.43 (m, 4H), 3.14-3.16 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 6H)

[0250] 2.5. (5-((4-(Piperidin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-2)의 합성



[0251]

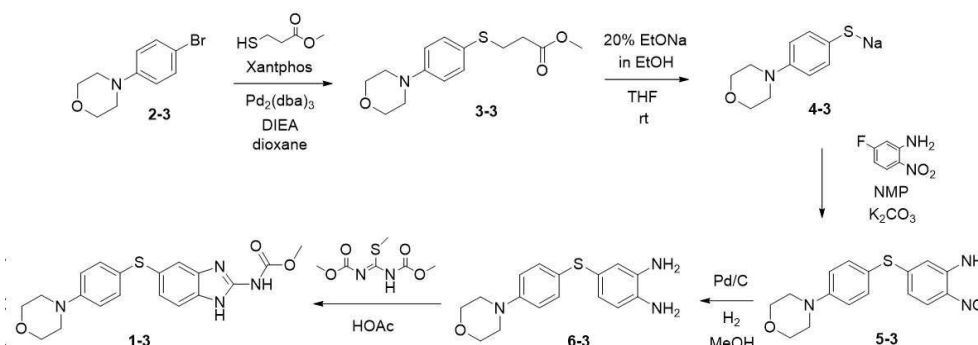
[0252] 4-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-2, 100 mg, 0.334 mmol, 1.0 eq)의 acetic acid(5 mL) 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoourea(76 mg, 0.367 mmol, 1.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반 반응하였다. 반응물을 DCM으로 추출하고 포화 NaHCO₃로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하였다. 여액을 농축하고 얻어진 혼합생성물을 Prep-TLC에 의해 정제하여 백색 고체로서 20mg의 methyl (5-((4-(piperidin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-2, 수율 15.7%)를 수득하였다.

[0253] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01-7.03 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.08 (brs, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.11-3.19 (m, 4H), 1.53-1.59 (m, 6H)

[0255] 실시예 3. 화학식 1-3의 합성

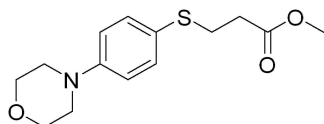
[0256] 화학식 1-3의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 3에 나타내었다.

[0257] [반응식 3]



[0258]

[0260] 3.1. methyl 3-((4-morpholinophenyl)thio)propanoate(화학식 3-3)의 합성

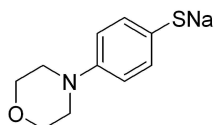


[0261]

[0262] 4-(4-bromophenyl)morpholine(화학식 2-3, 7.0 g, 30.9 mmol, 1.0 eq)의 건조 디옥산(50 mL) 용액에 methyl 3-mercaptopropanoate(18.6 g, 154.9 mmol, 5.0 eq), Xantphos (3.6 g, 6.2 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 여기에 DIEA(12.2 g, 92.9 mmol, 3.0 eq) 와 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.4 g, 1.6 mmol, 0.05 eq)를 차례로 가한 후 반응물을 110 °C에서 16 시간 동안 교반하면서 반응하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 여과하고 여액을 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(HE:EtOAc=8:1)로 분리 정제하여 황색 오일로서 7.5g의 methyl 3-((4-morpholinophenyl)thio)propanoate(화학식 3-3, 수율 91.2 %)를 수득하였다.

[0263] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.36 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.14 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J=4.2$ Hz, 2H).

[0265] 3.2. sodium 4-morpholinobenzenethiolate(화학식 4-3)의 합성

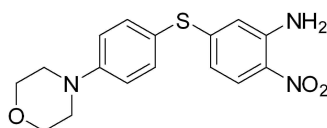


[0266]

[0267] methyl 3-((4-morpholinophenyl)thio)propanoate(화학식 3-3, 7.4 g, 26.3 mmol, 1.0 eq)의 건조 THF(100 mL) 용액에 실온에서 20 % NaOEt(10.7 g, 31.6 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응물을 1 시간 동안 실온에서 반응하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하고 갈색 기름상의 액체 화합물로서 5.2g의 sodium 4-morpholinobenzenethiolate(화학식 4-3, 수율 88.9%)을 수득하였다.

[0268] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.20 (m, 4H).

[0270] 3.3. 4-morpholino-2-nitroaniline(화학식 5-3)의 합성

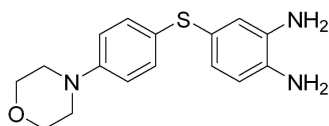


[0271]

[0272] 4-morpholinobenzenethiolate(화학식 4-3, 5.2 g, 23.9 mmol, 1.0 eq)의 무수 1-Methyl-2-pyrrolidinone(60 mL) 용액에 5-fluoro-2-nitroaniline(4.5 g, 28.7 mmol, 1.2 eq)과 K_2CO_3 (9.9 g, 71.8 mmol, 3.0 eq) 질소 충전하에서 가한 다음 130 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 컬럼크로마토그래피로 실리카 겔(HE:EtOAc=20:1)로 정제하여 노란색 고체로서 1.2g의 4-morpholino-2-nitroaniline(화학식 5-3, 수율 15.2%)을 수득하였다.

[0273] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.27 (br. s, 2H), 7.76 - 6.52 (m, 7H, aromatic H), 3.60 (m, 4H), 3.18 (m, 4H).

[0275] 3.4. 4-morpholinobenzene-1,2-diamine(화학식 6-3)의 합성

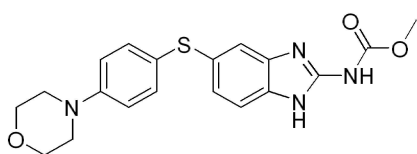


[0276]

[0277] 4-morpholino-2-nitroaniline(화학식 5-3, 1.2 g, 3.6 mmol, 1.0 eq)의 MeOH(20 mL) 용액에 Pd/C(300 mg)를 가하고, 실온에서 수소 가스(H₂) 존재 하에 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 여액을 보라색 고체로서 640mg의 4-morpholinobenzene-1,2-diamine(화학식 6-3, 수율 60.1%)를 수득하였다.

[0278] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.24-6.27 (m, 1H), 3.69 - 3.76 (m, 4H), 3.19-3.23 (m, 4H)

[0280] 3.5. methyl (5-((4-morpholinophenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-3)의 합성



[0281]

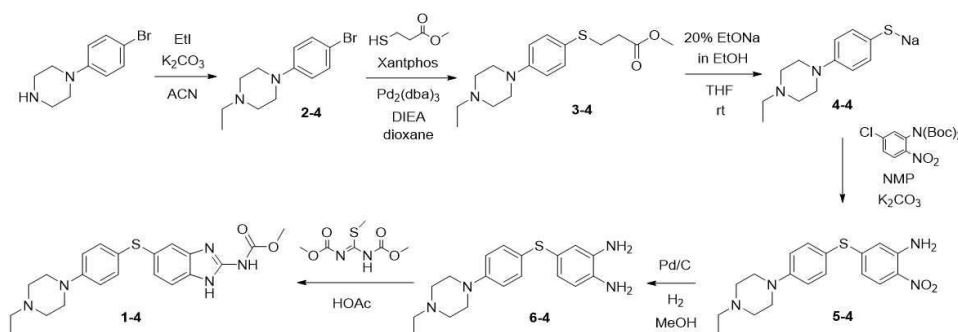
[0282] 4-morpholinobenzene-1,2-diamine(화학식 6-3, 100 mg, 0.332 mmol, 1.0 eq)의 아세트산(5 mL) 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoeura(75 mg, 0.365 mmol, 1.1 eq)를 첨가하고, 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반했으며, LCMS로 반응이 완료된 것을 확인하였다. 반응물을 DCM으로 추출하고 포화 중탄산수로 씻고, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하였다. 여액을 농축하고 이 물질을 Prep-TLC로 정제하여 백색 고체로서 30 mg의 methyl (5-((4-morpholinophenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-3, 수율 23.6 %)을 수득하였다.

[0283] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71-3.73 (m, 4H), 3.10-3.12 (m, 4H)

[0285] 실시예 4. 화학식 1-4의 합성

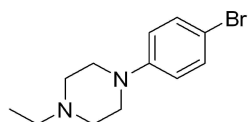
[0286] 화학식 1-4의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 4에 나타내었다.

[0287] [반응식 4]



[0288]

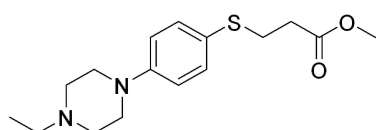
[0290] 4.1. 1-(4-bromophenyl)-4-ethylpiperazine(화학식 2-4)의 합성



[0291]

[0292] 1-(4-bromophenyl)piperazine(10.0 g, 41.83 mmol, 1.0 eq)의 무수 acetonitrile(50 mL)용액에 ethyl iodide(4.0 mL, 49.78 mmol, 1.2 eq) 및 K_2CO_3 (11.47 g, 82.96 mmol, 2.0 eq)를 첨가하였다. 첨가가 완료된 후 반응물을 질소 가스(N_2) 하에서 70 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 여과액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔(HE:EtOAc=5:1) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 9.84g의 1-(4-bromophenyl)-4-ethylpiperazine(화학식 2-4, 수율 84.2%)를 수득하였다.

[0294] 4.2. methyl 3-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-4)의 합성

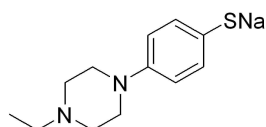


[0295]

[0296] 1-(4-bromophenyl)-4-ethylpiperazine(화학식 2-4, 9.4 g, 34.9 mmol, 1.0 eq)의 건조 디옥산(50 mL)용액에 methyl 3-mercaptopropanoate(27.1 mL, 244.4 mmol, 7.0 eq), Xantphos(4.04 g, 6.98 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 여기에 DIEA(18.3 mL, 104.7 mmol, 3.0 eq) 및 $Pd_2(dba)_3$ (3.2 g, 3.5 mmol, 0.1 eq) 첨가가 완료된 후, 반응물을 N_2 기류하의 110 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 농축액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(Hexane:EtOAc=2:1)로 정제하여 황색 오일로서 9.5g의 methyl 3-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-4, 수율 88.29%)를 수득하였다.

[0297] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.64 - 3.44(m, 8H), 3.17 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.50 (s, J = 4.4 Hz, 2H), 2.38 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 1.02 (t, J = 4.6 Hz, 3H).

[0299] 4.3. sodium 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-4)의 합성

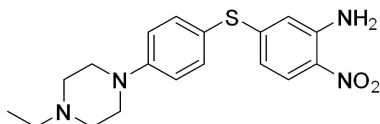


[0300]

[0301] 3-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-4, 2.81 g, 9.1 mmol, 1.0 eq)의 건조 THF(60 mL) 용액에 20 % Sodium ethoxide(4.64 g, 13.65 mmol, 1.5 eq)를 가한 다음, 반응물을 20 분 동안 실온으로 가열하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하여 갈색 고체로서 2.8g의 sodium 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-4)를 수득하였다.

[0302] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.6 Hz, 2H), 3.37 (m, 8H), 2.38 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 4.4 Hz, 3H).

[0304] 4.4. 5-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 5-4)의 합성

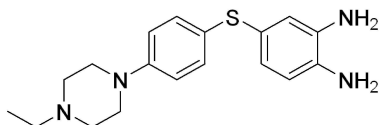


[0305]

[0306] Sodium 4-(4-ethylpiperazin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-4, 2.8 g, 11.5 mmol, 1.0 eq)를 건조 N-메틸피롤리딘디메틸(60 mL)에 용해하고, tert-butyl (tert-butoxycarbonyl)(5-chloro-2-nitrophenyl)carbamate(4.29 g, 11.5 mmol, 1.0 eq) 및 K₂CO₃(4.77 g, 34.5 mmol, 3.0 eq)를 차례로 가한 용액을 N₂ 기류하에 130 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 잔류물을 실리카 겔 컬럼크로마토그래피로(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 오렌지색 고체로서 520 mg의 5-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 5-4)를 수득하였다.

[0307] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88- 6.50 (m, 7H, aromatic H), 6.24 (br. s, 2H), 3.64 (s, 8H), 2.34 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 4.4 Hz, 3H).

[0309] 4.5. 4-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-4)의 합성

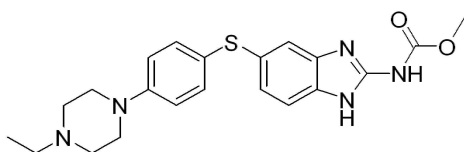


[0310]

[0311] 5-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 5-4, 520 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq)의 MeOH(15 mL) 및 MeOH/NH₃(5 mL) 용액 중에 Pd/C(150 mg)를 가하고, 이 용액에 수소 가스(H₂) 존재 하에 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 여액을 농축하여 보라색 고체로서 470mg의 4-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-4, 수율 99.5%)를 수득하였다.

[0312] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.73-6.78 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.26-3.46 (m, 8H), 2.78-2.92 (m, 4H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.29-1.30 (m, 3H)

[0314] 4.6. Methyl (5-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-4)의 합성



[0315]

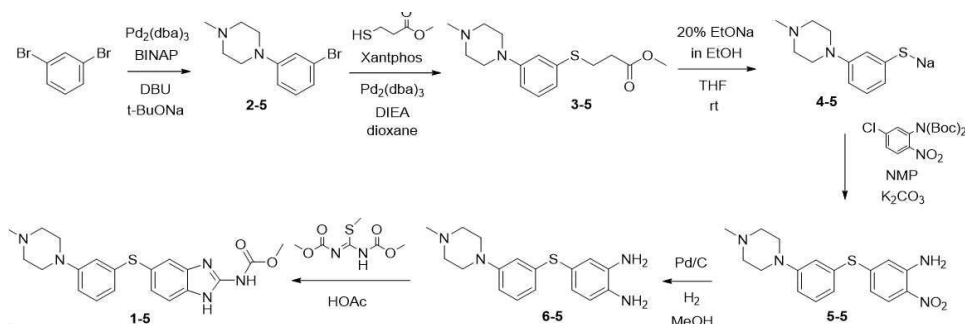
[0316] 4-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-4, 100 mg, 0.305 mmol, 1.0 eq)의 아세트산(5 mL)용액에 첨가하였다. 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudo-eura(69 mg, 0.335 mmol, 1.1 eq) 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반하고, LCMS로 반응이 완료된 것을 확인하였다. 반응이 DCM으로 추출되고 포화된 NaHCO₃로 세척하였다. 여액을 농축하고 그 생성물을 Prep-TLC에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체로서 44 mg의 methyl(5-((4-(4-ethylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-4, 44 mg)을 수득하였다.

[0317] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-7.03 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.13-3.15 (m, 4H), 2.46-2.48 (m, 4H), 2.32-2.37 (m, 2H), 1.01-1.04 (m, 3H)

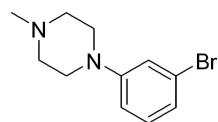
실시예 5. 화학식 1-5의 합성

화학식 1-5의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 5에 나타내었다.

[반응식 5]

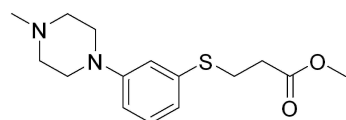


5.1. 1-(3-bromophenyl)-4-methylpiperazine(화학식 2-5)의 합성



1,3-dibromobenzene(9.0 g, 38.5 mmol, 1.0eq)의 톨루엔(100 mL) 용액에 1-methylpiperazine(19.2 g, 192.4 mmol, 5.0 eq), BINAP(4.8 g, 7.7 mmol, 0.2 eq), DBU(17.5 g, 115.5 mmol, 3.0 eq) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.2 g, 1.9 mmol, 0.05 eq)를 각각 가하고, 반응 혼합물을 60 °C로 가열한 후 새로 분쇄한 sodium tert-butoxide(12.9 g, 192.4 mmol, 3.0 eq)를 한 번에 추가하였다. 반응물을 N_2 하의 60 °C에서 16 시간 동안 교반한 후에, 반응물을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(HE:EtOAc=60:1)로 분리, 정제하여 황색 오일로서 5.5g의 1-(3-bromophenyl)-4-methylpiperazine(화학식 2-5, 수율 56.3%)를 수득하였다.

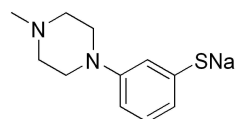
5.2. methyl 3-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-5)의 합성



1-(3-bromophenyl)-4-methylpiperazine(화학식 2-5, 5.5 g, 21.65 mmol, 1.0 eq)의 무수 디옥산(50 mL)용액에 methyl 3-mercaptopropanoate(18.2 mg, 155.55 mmol, 7.0 eq)를 첨가하였다. 여기에 Xantphos(2.5 g, 4.33 mmol, 0.2 eq), DIEA(8.4 g, 64.95 mmol, 3.0 eq) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.0 g, 2.165 mmol, 0.1 eq)를 차례로 첨가하여 완료된 후, 반응물을 N_2 하에서 110 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 주황색 오일로서 4.5g의 methyl 3-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-5, 수율 70.7%)을 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 3.15 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.58 (s, $J=4.2$ Hz, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.23 (s, 3H).

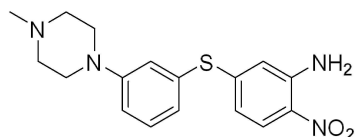
5.3. sodium 3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-5)의 합성



[0335] Methyl 3-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)propanoate(화학식 3-5, 2.3 g, 7.82 mmol, 1.0 eq)의 건조 THF(60 mL) 용액에 20 % NaOEt(3.8 g, 11.73 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 실온의 반응물을 10 분 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하여 갈색 고체로서 2.05g의 sodium 3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-5)를 수득하였다.

[0336] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.23 (s, 3H).

[0338] 5.4. 5-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 5-5)의 합성

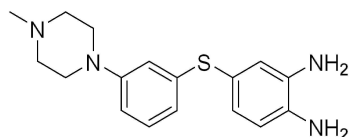


[0339]

[0340] Sodium 3-(4-methylpiperazin-1-yl)benzenethiolate(화학식 4-5, 2.05 g, 8.91 mmol, 1.0 eq) 건조 N-메틸피롤리딘디메틸 (60 mL)용액에 tert-butyl (tert-butoxycarbonyl)(5-chloro-2-nitrophenyl)carbamate(3.3 g, 8.91 mmol, 1.0 eq) 및 K_2CO_3 (3.7 g, 26.73 mmol, 3.0 eq)를 차례로 가하고, N_2 하에 130 $^\circ\text{C}$ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 주황색 고체로서 3.1g의 5-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 5-5)을 수득하였다.

[0341] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 - 6.58 (m, 7H, aromatic H), 6.43 (br. s, 2H), 3.44 (s, 4H), 2.36 (s, 4H), 2.23 (s, 3H).

[0343] 5.5. 4-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-5)의 합성

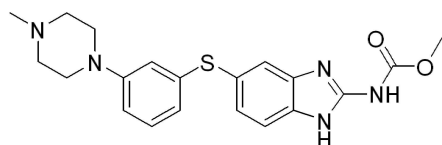


[0344]

[0345] 5-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 5-5, 3.1 g, 9.0 mmol, 1.0 eq) 및 Pd/C(1.0 g)의 MeOH 용액에(60 mL) MeOH/ NH_3 (20 mL)를 가하고 18 시간 동안 H_2 존재 하에서 교반하였다. 반응물을 여과하고 여액을 농축하고, 회색 고체로서 600mg의 4-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-5)를 수득하였다.

[0346] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.07-7.12 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.66-6.70 (m, 2H), 6.60-6.63 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.14-3.17 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 4H), 2.34(d, J= 5.6 Hz, 3H)

[0348] 5.6. methyl (5-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-5)의 합성



[0349]

[0350] 4-((3-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-5, 100 mg, 0.318 mmol, 1.0 eq)의 아세트산(CH_3COOH , 10 mL) 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoourea(72 mg, 0.35 mmol,

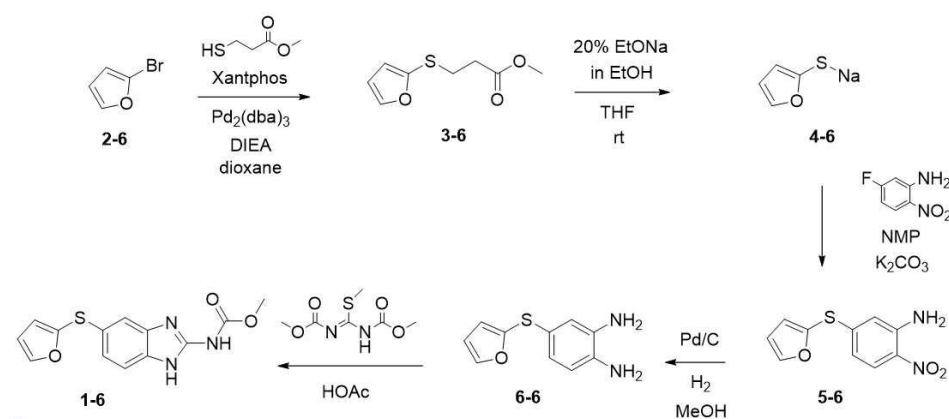
1.1 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 2 시간 동안 교반한 후, LCMS로 반응이 완료된 것을 확인하였다. 반응물을 DCM으로 추출하고 sat. NaHCO₃ 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과하였다. 여액을 농축하고 혼합물을 Prep-TLC로 정제하여 백색 고체로서 20 mg의 methyl (5-((3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-5, 수율 15.87%)를 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 6.77 (d, J= 6 Hz, 2H), 6.47 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.04-3.07 (m, 4H), 2.38-2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)

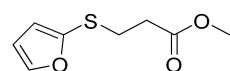
실시예 6. 화학식 1-6의 합성

화학식 1-6의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 6에 나타내었다.

[반응식 6]

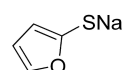


6.1. Methyl 3-(furan-2-ylthio)propanoate(화학식 3-6)의 합성



2-Bromofuran(화학식 2-6, 6.0 g, 40.8 mmol, 1.0 eq)의 무수 디옥산(50 mL)용액에 methyl 3-mercaptopropanoate(31.6 mL, 285.6 mmol, 7.0 eq), Xantphos(4.787 g, 8.16 mmol, 0.2 eq), DIEA(21.4 mL, 122.4 mmol, 3.0 eq) 및 Pd₂(dba)₃(3.623 g, 4.08 mmol, 0.1 eq)를 차례로 첨가하였다. 첨가가 완료된 후 반응물을 N₂ 하에서 110 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 여액을 농축하였다. 얻어진 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 실리카 겔 (HE:EtOAc=40:1)로 정제하여 황색 기름상의 액체로서 6.34g의 methyl 3-(furan-2-ylthio)propanoate(화학식 3-6, 수율 83.4%)를 수득하였다.

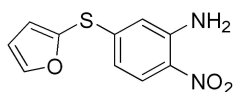
6.2. sodium furan-2-thiolate(화학식 4-6)의 합성



건조 THF(60 mL) 중 methyl 3-(furan-2-ylthio)propanoate(화학식 3-6, 6.34 g, 34.08 mmol, 1.0 eq)의 용액에 20 % NaOEt(14.06 g, 41.32 mmol, 1.2 eq)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 가열하여 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하여 갈색 고체로서 4.61g의 sodium furan-2-thiolate(화학식 4-6)를 수득하였다.

[0365] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.55 (m, 1H).

[0367] **6.3. 5-(furan-2-ylthio)-2-nitroaniline(화학식 5-6)의 합성**

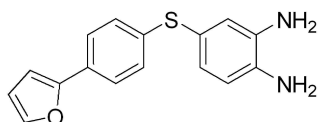


[0368]

[0369] Sodium furan-2-thiolate(화학식 4-6, 4.61 g, 37.86 mmol, 1.1 eq), 5-fluoro-2-nitroaniline(5.39 g, 34.4 mmol, 1.0 eq) 및 K_2CO_3 (14.26 g, 103.2 mmol, 3.0 eq)의 무수 N-methylpyrrolidinedimethyl(60 mL)용액을 N_2 하에 130 $^\circ\text{C}$ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(HE: EtOAc= 20:1)로 정제하여 노란색 고체로서 860 mg의 5-(furan-2-ylthio)-2-nitroaniline(화학식 5-6)를 수득하였다.

[0370] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 - 6.48 (m, 6H, aromatic H), 6.35 (br, s, 2H).

[0372] **6.4. 4-(furan-2-ylthio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-6)의 합성**

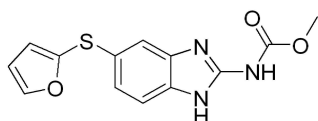


[0373]

[0374] MeOH(36 mL) 과 MeOH/ NH_3 (12 mL)의 혼합용매에 5-(furan-2-ylthio)-2-nitroaniline(화학식 5-6, 860 mg, 3.624 mmol, 1.0 eq) 및 Pd/C(360 mg)를 가하고, 실온에서 18 시간 동안 H_2 존재 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 보라색 고체로서 750 mg의 4-(furan-2-ylthio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-6, 수율 100%)를 수득하였다.

[0375] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.49-7.50 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 2H), 6.59-6.62 (m, 2H), 6.39-6.41 (m, 1H), 3.37 (brs, 4H)

[0377] **6.5. methyl (5-(furan-2-ylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-6)의 합성**



[0378]

[0379] 아세트산(CH_3COOH , 5mL) 중 4-(furan-2-ylthio)benzene-1,2-diamine(화학식 6-6, 100 mg, 0.485 mmol, 1.0 eq)의 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudo-eura(100 mg, 0.485 mmol, 1.1 eq)을 첨가하고, 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하여 반응이 완료된 것을 확인한 다음, DCM으로 추출하고 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 여과하였다. 여액을 농축하고 반응 잔유물을 Prep-TLC로 정제하여 백색 고체로서 20 mg의 methyl (5-(furan-2-ylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-6, 20 mg, 수율 14.2%)를 수득하였다.

[0380] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7.88-7.89 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.61-6.63 (m, 1H), 3.78 (s, 3H)

[0382] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면

상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[0383] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.