



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년10월20일

(11) 등록번호 10-1561987

(24) 등록일자 2015년10월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(73) 특허권자
C07D 209/14 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)	주식회사 종근당
A61P 35/00 (2006.01) C07D 209/04 (2006.01)	서울특별시 서대문구 충정로 8(충정로3가)
(21) 출원번호 10-2013-0103747	인제대학교 산학협력단
(22) 출원일자 2013년08월30일	경남 김해시 인제로 197, 내 (어방동,
심사청구일자 2013년08월30일	인제대학교)
(65) 공개번호 10-2014-0029318	(72) 발명자
(43) 공개일자 2014년03월10일	최호진
(30) 우선권주장	경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, (중
1020120095729 2012년08월30일 대한민국(KR)	동)
1020120108972 2012년09월28일 대한민국(KR)	이재원
(56) 선행기술조사문헌	경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, (중
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012.5.15., 22권, 페이지 3571-3574*	동) (뒷면에 계속)
WO2008121877 A2*	(74) 대리인
Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Khimika i Khimicheskaya Tekhnologiya, 2005, 48권, 5호, 페이지 6-11*	서종완

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

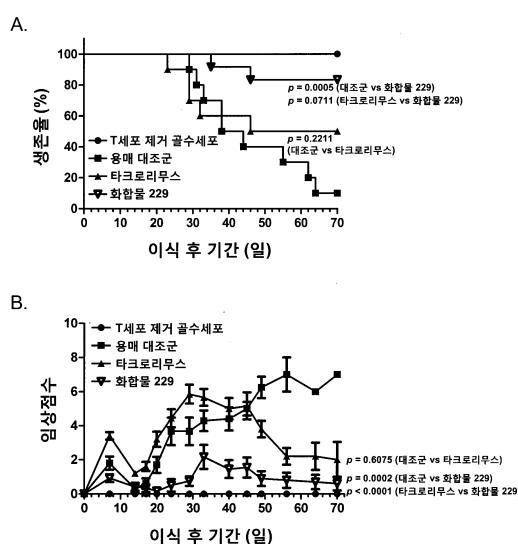
전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 선택적 T 세포 억제제 및 항-림프종양 약물로서 유용한 N-아실하이드라존 유도체

(57) 요약

본 발명은 신규한 N-아실하이드라존 유도체, 보다 상세하게는 선택적 T 세포 억제 및/또는 항-림프종양 활성을 갖는 신규한 N-아실하이드라존 유도체, 이의 입체 이성질체, 약제학적 허용되는 염, 약제학적 조성물을 제조하기 위한 이들의 용도, 이들을 함유하는 약제학적 조성물과 상기 조성물을 이용한 치료 방법, 및 신규한 N-아실하이드라존 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

대표 도 - 도4

(72) 발명자

이창곤

경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, (중동)

하니나

경기 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20, (중동)

서수길

부산광역시 연제구 과정로343번길 43, 116동 604호
(연산동, 연산자이아파트)

이선미

부산광역시 수영구 광남로 56, 2동 301호 (남천동, 진주아파트)

이성민

경상북도 상주시 냉림4길 112, 101동 101호 (냉림동, 동양아파트)

이) 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011K000746

부처명 교육과학기술부 (현 미래창조과학부)

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 장기복제이식 기술개발

연구과제명 이종이식 면역거부반응 제어를 위한 신규 면역억제제 개발

기여율 1/1

주관기관 인제대학교

연구기간 2005.07.31 ~ 2012.07.30

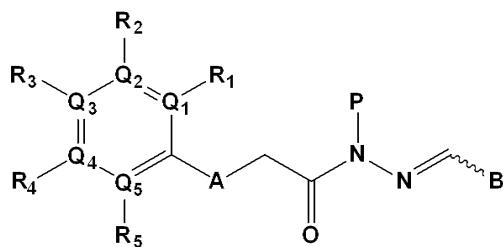
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염:

[화학식 1]

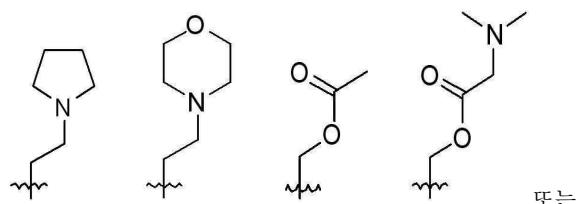


상기 식에서,

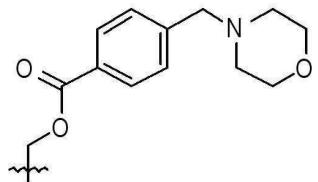
A는 N-H, O 또는 S 이고,

Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ 및 Q₅는 각각 독립적으로 C 또는 N이며,

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, CF₃, 시아나이드, -(CO)NH₂, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-₃)알콕시, -NH₂, -N(CH₃)₂, 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 구성원을 포함하는 4, 5 또는 6원의 헤테로 아릴 또는 헤테로 시클로 알킬이고(이때 헤테로 아릴 또는 헤테로 시클로 알킬은 선택적으로 -수소, -할로겐, 아민 치환기를 갖는다),

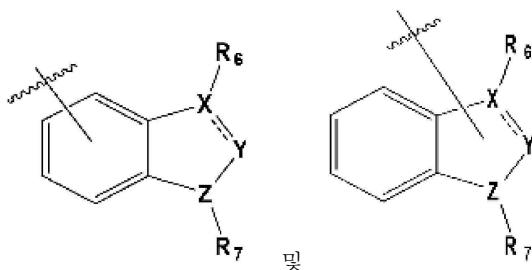


P는 수소, -(C₁-C₃)OH, -(C₁-C₆)알킬, -(CO)(C₁-C₆)알킬, 또는



이며,

B는 아래의 그룹으로부터 선택되고:



및 , 이때 X, Y 및 Z는 각각 독립적으로 C, N, 또는 S이며, R₆

와 R_7 은 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, 브로모, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_3)OH$,



, 또는 이다.

청구항 2

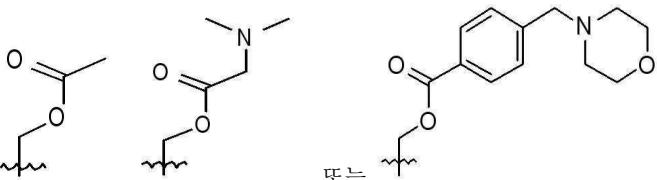
제 1 항에 있어서,

A 는 $N-H$, O 또는 S 이고,

Q_1 , Q_2 , Q_3 , Q_4 및 Q_5 는 C 이고,

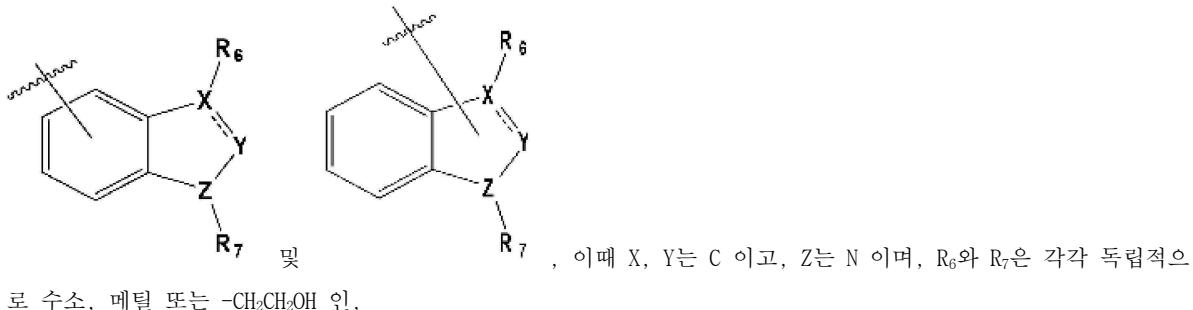
R_2 및 R_4 는 수소이며,

R_1 , R_3 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, $-CH_2OH$, 시아나이드, $-NH_2$, 또는 N , O 및 S 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 구성원을 포함하는 4, 5 또는 6원의 헤테로 아릴 또는 헤테로 시클로 알킬이고,



P 는 수소, 메틸, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, , 또는 , 이며,

B 는 아래의 그룹으로부터 선택되고:



화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 다음 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염:

(E)- N' -((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)- N' -((1H-인돌-5-일)메틸렌)-2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)- N' -((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)- N' -((1H-인돌-2-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)- N' -((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸아미노)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(파리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(파리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(파리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(파리미딘-5-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-3-일)메틸렌)-2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-3-일)메틸렌)-2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드;

(E)-2-(메시틸옥시)-N-메틸-N'-((1-메틸-1H-인돌-4-일)메틸렌)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(파리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(파리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-5-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(파리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-((2-메틸파리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(파리딘-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-아미노-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-N-(하이드록시메틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-(2-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 2-(다이메틸아미노)아세테이트;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-시아노-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-(2-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 2-(다이메틸아미노)아세테이트;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-N-아세틸-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(하이드록시메틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-(2-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 4-(몰포리노메틸)벤조에이트;

(E)-(2-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 아세테이트;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-(2-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 4-(몰포리노메틸)벤조에이트;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-((2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-((2-에틸-6-메틸페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-((2-(페롤리딘-1-일)페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-((2-(시오펜-3-일)페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(시오펜-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)-N-메틸-N'-((1-메틸-1H-인돌-6-일)메틸렌)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

(E)-2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)-N-메틸-N'-((1-메틸-1H-인돌-6-일)메틸렌)아세토하이드라자이드; 및

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 다음 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약체학적으로 허용 가능한 이들의 염:

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드; 및

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드.

청구항 5

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 따르는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염을, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 조혈모세포이식 또는 장기이식에 의한 이식편대숙주병, 다발성경화증 혹은 류마티스 관절염병의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 따르는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염을, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 림프종양의 치료용 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 림프종양이 T 림프구성 백혈병, B 림프구성 백혈병, NK 백혈병, NKT 백혈병, 다발성골수종, T 림프종 또는 B 림프종인 것인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 N-아실하이드라존 유도체, 보다 상세하게는 선택적 T 세포 억제 및/또는 항-림프종양 활성을 갖는 신규한 N-아실하이드라존 유도체, 이의 입체 이성질체, 약제학적 허용되는 염, 약제학적 조성물을 제조하기 위한 이들의 용도, 이들을 함유하는 약제학적 조성물과 상기 조성물을 이용한 치료 방법, 및 신규한 N-아실하이드라존 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

면역억제제

[0003] 이식분야의 핵심이슈는 이식편에 대한 면역거부반응을 억제하는데 있다. 그러므로 이식편(graft)에 특이적인 면역반응을 선택적이고 효과적으로 조절할 수 있는 면역억제 약물의 개발이 이식 성공률을 높일 수 있는 핵심 선결과제이다. T 세포는 이식면역거부반응의 주요 표적으로 대부분의 면역억제 약물이 T 세포의 활성을 억제하기 위해 임상적으로 사용되고 있다.

[0004] 아자싸이오프린(azathioprine)은 장기이식에 사용된 최초의 면역억제제이다. 하지만 DNA 합성을 저해하여 면역활성을 억제시키므로 백혈구감소증, 골수억제, 대적혈구증과 같은 부작용으로 사이클로스포린(cyclosporine)이 소개된 후 2차 처방약제로 전환 되었다. 칼시뉴린(calcineurin) 억제제인 사이클로스포린(cyclosporine)과 타크로리무스(tacrolimus)는 현재 장기이식에서 1차 약재로 사용되고 있다.

[0005] 두 약재는 칼시뉴린을 억제하여 인터루킨-2(IL-2)의 발현을 차단하는데 T 세포의 활성을 초기단계부터 막을 수 있어 강력하게 이식 면역거부반응을 억제한다. 하지만 장기간 투약이 필요하여 신장독성, 빈혈, 고혈압등과 함께 과도한 면역약화에 의한 감염질환 및 종양 등의 부작용이 발생한다. 최근에는 칼시뉴린 억제제의 투여량을 줄여서 부작용을 낮추기 위해 뉴클레오타이드 합성 저해제인 미코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil)이 복합적으로 투약되고 있으나 소화기질환, 백혈구감소증, 빈혈등의 부작용이 나타난다.

[0006] mTOR (mammalian target of rapamycin) 저해제인 시롤리무스 (sirolimus)와 에버롤리무스 (everolimus)는 IL-2의 하위신호 전달을 차단하여 T 세포 증식을 억제하는 약물로 단독투여에 의한 효능이 미약해 칼시뉴린 억제제와 복합처치가 주로 이루어지고 있다. 그러나 고지혈증, 혈소판감소증 등과 같은 칼시뉴린 억제제의 부작용을

증가시키는 부작용이 발생한다.

[0007] 스팽고신-1-포스페이트 (Sphingosine-1-phosphate) 길항제인 FTY720은 T 세포를 림프기관에서 이식편으로의 이동을 차단하여 면역반응을 낮추는 약물로서 타 약물에 비해 독성이 낮다는 장점을 지닌다. 하지만 타약물(예, 일반적인 마취제, 베타-차단제)과 복합처치 시에 심장마비가 발생할 수 있는 위험을 지닌다. 장기이식에서는 사이클로스포린과 복합처치 요법이 임상시험 중에 있다(참조: N Engl J Med. 351, 2715-2729; N Engl J Med. 352, 1371-1373; Nat Med. 11, 605-613; Business Insights. 2010, BI00022-067).

[0008] 이상과 같이 이식편에 대한 면역거부반응을 막기 위한 현재의 면역억제제는 약물자체의 독성뿐만 아니라 전반적 면역약화에 의한 감염과 종양 발생의 많은 부작용을 동반하고 있다. 그러므로 선택적으로 이식항원에 반응하는 T 세포를 효과적으로 제거할 수 있는 새로운 약물의 개발이 요구된다.

이식편대숙주질환

[0010] 동종조혈모세포이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; HSCT)은 각종 악성 혈액질환 및 면역결핍 치료를 위해 가장 효과적이고 영구적인 치료 방법이며, 전 세계적으로 한해에 약 20,000명 이상의 환자 치료에 사용되고 있다(Center for International Blood and Marrow Transplant Research 보고). 최근에는 자각면역질환, 고형암, 장기이식 분야에도 적용이 시도되고 있다. 지난 20년 동안 동종조혈모세포이식의 비약적인 발전(HLA확인기술 및 새로운 면역억제제 개발 등)에도 불구하고 공여(donor) T 세포에 의해 발생되는 면역합병증인 이식편대숙주질환(GVHD)은 여전히 이식 후 사망률의 주요 원인으로 남아있다. 주로 이식 후 100일 이전에 발생되는 급성질환(grades II-IV)은 혈연간 HLA 일치일 경우 25-60% 발생, 비 혈연일 경우 45-70% 이상이 나타나며 발병환자(grades III-IV)의 70% 이상이 사망한다. 급성 이식편대숙주질환의 발생은 3단계로 이루어진다. 첫 번째 단계는 이식 전 고용량 화학요법과 전신 방사선 처치에 의해 생성된 염증인자(TNF- α , LPS)가 말초 림프 기관의 수지상세포를 성숙시킨다. 두 번째 단계는 성숙된 수지상세포에 의해 동종항원-반응 공여 T 세포가 증식하고 작동세포(effectector cell)로 분화가 이루어진다. 마지막 단계는 동종항원-반응 작동 T 세포가 주요 표적장기인 소화기(gut), 간(liver), 피부(skin)에 침윤되어 염증반응으로 조직을 파괴시킨다.

[0011] 급성 이식편대숙주질환 예방을 위한 1차 약제인 칼시뉴린 억제제의 반응률이 약 50% 미만으로 예방률이 장기이식에 비해 매우 낮다. 발병 후 치료는 스테로이드에 의존하지만 이 또한 반응률이 50% 미만이라 시술관련 사망률이 높은 고위험 시술로 분류되고 있다(참조: Annu Rev Immunol. 25, 139-170; Blood. 114, 4327-4336; Lancet. 373, 1550-1561, Curr Opin Immunol. 11, 509-515). 그러므로 급성 이식편대숙주질환의 예방과 치료를 위한 효과적인 새로운 약제의 개발이 절실히 요구되는 상황이다.

다발성 경화증

[0013] 다발성 경화증(multiple sclerosis)은 중추신경계(CNS) 염증질환으로 미에린(myelin)-유래 항원에 반응하는 T 세포에 의해 발생되는 자가면역질환(autoimmune disease)이다. 발병 초기에는 재발-완화 경향(relapse-remitting pattern)을 보이다 점진적으로 뇌척수병변 장애가 축적되어 2차 진행(secondary progressive)형 다발성 경화증으로 진행된다. 뇌척수병변 장애의 축적은 시력 상실, 평행 및 운동 장애, 언어 및 감각 장애, 하지마비, 성기능 및 배뇨배변 장애등으로 나타나며, 축적이 심화되면 전신 마비에 이르게 된다.

[0014] 다발성 경화증의 치료는 크게 급성기 치료, 장기 치료(disease-modifying therapy), 증상 치료(symptomatic therapy), 예방 치료로 구분된다. 급성기 치료는 염증 약화와 면역 억제 효과를 위해, 장기 치료는 질병의 진행을 완화시켜 진행형 다발성 경화증으로 발전하는 것을 방지하기 위해 실시한다.

[0015] 다발성경화증의 급성기 치료에는 고용량(500 ~ 1000 mg/kg)의 글루코코르티코이드(glucocorticoid)를 3 ~ 5일 정맥 투여하여 증세의 완화와 영구적인 손상을 방지하는 방식을 사용한다. 글루코코르티코이드는 면역 세포가 뇌로 이동하는 것을 억제하거나 부종을 줄여 급성기에 발생한 염증을 억제한다(참조: Immunology and Cell Biology. 76, 55-64; Annu. Rev. Immunol. 20, 125-163). 하지만 글루코코르티코이드는 급성기에는 효과가 뛰어나나 장기 치료에서는 병의 진행을 막지 못한다.

[0016] 다발성경화증의 장기 치료는 질병 치료 및 재발 방지를 위해 면역 치료 요법을 시행한다. 면역 치료를 위해 현재 미국 FDA의 승인을 받은 약물로는 인터페론 베타(interferon beta), 글라티라며 아세테이트(glatiramer acetate, GA), 미토산트론(mitoxantrone), 나탈리주맙(natalizumab)이 있다. 그러나 이들은 하기와 같은 부작

용을 갖고 있다 (참조: N Engl J Med. 362, 456-458):

[0017] 인터페론 베타는 현재 가장 대중적으로 사용되는 약물로써 항염증항바이러스 효과를 가지며 항원 발현을 저해하고 T 세포의 활성화를 막는다. 또한 공동자극 분자(co-stimulatory molecule)를 활성화시켜 자가 반응성 세포(self-reactive cell)의 세포 사멸(apoptosis)을 유도한다. 하지만 인터페론 베타는 근육 투여 혹은 피하 투여만이 가능해 장기 투여 시 주사 부위에 홍반, 부종 등이 일어나며, 근육통, 오한, 자가 면역 질환 등의 부작용을 수반한다.

[0018] 미토산트론(mitoxantrone, novatrone)은 분자량이 매우 작아 뇌막을 통과하여 뇌막 내 T 세포, B 세포, 대식 세포의 증식을 억제하고 항원 제시 세포(antigen presenting cell, APC)의 항원 제시 기능을 저하하여 다발성 경화증의 증상을 완화한다. 하지만 미토산트론은 심장에 많은 부담을 주어 투여 용량을 제한해야만 하는 단점이 있다.

[0019] 글라티라마 아세테이트(glatiramer acetate, GA)는 수초염기성 단백질(myelin basic protein, MBP)의 유사물질이다. GA는 MBP가 HLA class II 분자에 결합할 때 GA가 GA / MHC 복합체를 이루어 T 세포 수용체(T cell receptor, TCR)와 결합 시 MBP와 경쟁을 통해 MBP 반응성 T 세포(MBP-reactive T cells)가 활성화되는 것을 억제한다. GA는 인터페론 베타와 마찬가지로 재발-완화형 다발성 경화증의 재발 횟수를 줄이고 재발 시에 나타나는 증상을 완화하는 효과를 가지고 있지만, 인터페론 베타에 비해 중추신경계 손상의 영구적 뇌척수 병변(permanent black hole)의 발병 빈도가 높은 것으로 나타났다.

[0020] 나탈리주맙(natalizumab)은 인간화 단클론 항체(humanized monoclonal antibody)로 integrin VLA 4 (very late antigen 4)의 α 4 subunit(CD49, 백혈구 표면의 부착분자)에 직접 결합함으로써 백혈구와 혈관내피세포가 결합하지 못하게 하여, 활성 T 세포가 중추신경계로 들어가지 못하게 한다. 재발-완화형에 효과가 탁월하지만 투여 2년 후 투여 환자의 0.3 ~ 0.9 %에서 진행성 다초점백질뇌형증(progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)이 유발되는 부작용을 동반한다.

[0021] 편골리모드는 미리오신 (myriocin)에 대한 S1P (sphingosine 1-phosphate) 수용체의 합성 유사체로써 최근 미국 FDA 승인을 받은 최초의 경구 투여 제재이다. 편골리모드는 활성 제 1형 조력 T 세포 표면의 S1PR에 결합하여 2차 림프 조직들로부터 활성화된 림프구가 중추신경계로 이동하는 것을 차단한다. 그러나 개발 중인 약물들도 감염, 황반 부종, 두통, 인플루엔자, 설사, 요통, 간효소 증가 등의 부작용이 보고되고 있다(참조: Nat. Rev. Neurol. 7, 255-262; Nat Rev Drug Discov. 11, 909-925).

[0022] 따라서 단기 경구 투여에 의한 높은 치료효과와 함께 2차 진행형 다발성 경화증으로의 진행을 차단할 수 있는 새로운 약재 개발이 요구된다(참조: N Engl J Med. 362, 456-458).

림프종양

[0024] 림프종양(lymphoid malignancy)은, 골수(bone marrow) 및 림프조직(lymphoid tissue) 내 존재하는 림프구 계열(B 세포, T 세포, NK /T 세포)의 종양을 통칭하며 크게 백혈병(leukemia), 림프종(lymphoma) 그리고 다발성 골수종(multiple myeloma)로 구분된다. 림프구성 백혈병은 골수에서 미성숙 림프구가 암세포로 변하여 조직에 축적되고 혈류를 통해 전신으로 퍼지는 혈액 종양이다. 크게 급성 림프구성 백혈병과 만성 림프구성 백혈병으로 나뉜다. 림프종은 림프 조직 내 림프구가 암세포로 변하여 조직에 축적되고 말초혈액 및 골수로 퍼지는 혈액 종양이다. 호치킨림프종(hodgkin's lymphoma)와 비호치킨림프종(non-hodgkin's lymphoma)로 나뉜다. 다발성 골수종(multiple myeloma)은 말초림프조직에서 형질세포(plasma cell)가 암세포로 변한 후 골수에 축적되는 혈액 종양이다(참조: J Clin Invest. 2012;122:3396-3397; Blood. 1994;84:1361-1392; Lancet. 2012;380:848-857).

[0025] 림프종양의 치료는 씨아이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 독소루비신(doxorubicin), 빙크리스틴(vincristine), 프레드니손(prednisone)의 병용 처지가 표준화학 요법으로 사용되고 있다. 약물의 초기반응 효과는 성인의 경우 관해율(remission rate)이 대략 85%로 높은 편이지만 재발률이 높아 5년 무질병 생존율(disease-free survival)은 30~40%에 불과하다. 또한 비특이적 세포독성이 강해 감염의 위험도가 높고 신경독성, 소화장애, 출혈 등의 부작용이 흔히 발생한다(참조: N Engl J Med. 1998;339:21-26; N Engl J Med 2006;354:166-78; Nat Rev Drug Discov. 2007;6:149-165).

[0026] 최근 특정 세포에 대한 세포독성 효과를 지닌 약물은 동일 세포가 암세포화 된 경우 항-종양효과도 함께 지닌다는 것이 보고되고 있다. B 세포 수용체 (B cell receptor, BCR) 신호전달의 매개체인 Bruton 타이로신 카이네이

즈(Brutan's tyrosine kinase, BTK)를 저해하는 B 세포 면역 억제제인 이브루티닙(ibrutinib)은 재발 혹은 약물 불응성 B 세포 림프종에 대한 항암효과를 가지는 것이 보고되었다. NF- κ B 활성 억제제인 보르테조닙(bortezomib)은 기억 T 세포 및 B 세포를 억제하는 면역억제제로 사용되고 있다. 보르테조닙은 다발성 골수종 치료제로 FDA 승인을 받았으며 최근에는 이브루티닙과 병용요법으로 B 세포 림프종에서도 사용되고 있다. 히스톤 탈아세틸화효소 저해제(histone deacetylase inhibitor, HDACi)인 SAHA (suberoylanilide hydroxamic acid)는 피부 T 세포 림프종(cutaneous T cell lymphoma)에 항암 효과를 가지는 것으로 알려져 있다. 최근 급성 이식편대숙주병(grat-versus-host disease, GVHD) 억제효과가 동물모델에서 확인되면서 SAHA는 면역억제제로 새롭게 조명되고 있다(참조: Semin Cancer Biol. 2011 Nov;21:335-46; Br J Haematol. 2013;161:43-56; N Engl J Med. 2008;359:906-917; Nat Rev Drug Discov. 2006;5:769-784; J. Clin. Invest. 2008;118:2562-2573). 그려므로 특정 면역세포를 표적으로 하는 면역억제 약물은 특정 종양을 선택적으로 표적할 수 있는 새로운 항암제로 임상적용이 가능하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

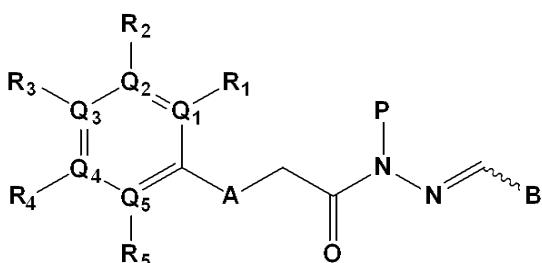
[0027] 본 발명의 목적은 이식항원 및 자가항원-반응 T 세포를 선택적이고 효과적으로 제거할 수 있어 이식 면역거부반응의 예방과 치료 및/또는 자가면역질환의 치료제로 이용될 수 있는 신규한 화합물을 제공하는 것이다. 또한 림프종양 세포주에 대한 사멸효과가 뛰어나기 때문에 림프종양 치료제로 이용될 수 있는 신규한 화합물을 제공하는 것이다.

[0028] 따라서, 본 발명의 목적은 선택적 T 세포 억제 및/또는 항-림프종양 활성을 갖는 신규한 N-아실하이드라존 유도체, 이의 입체 이성질체, 약제학적 허용되는 염, 이들을 함유하는 약제학적 조성물과 상기 조성물을 이용한 치료 방법, 및 신규한 N-아실하이드라존 유도체의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0029] 본 발명은 하기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약제학적 허용 가능한 이의 염에 관한 것이다:

화학식 1

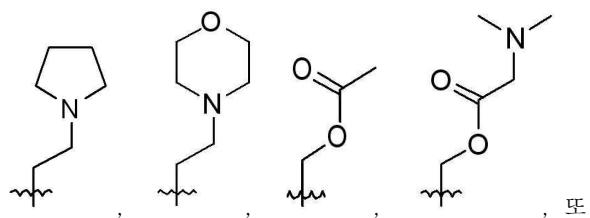


[0030] [0031] 상기 식에서,

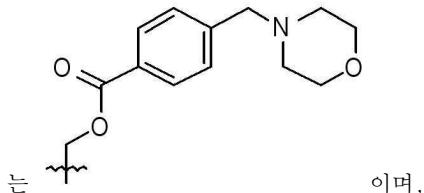
[0032] A는 N-H, O, 또는 S이고,

[0033] Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ 및 Q₅는 각각 독립적으로 C 또는 N이며,

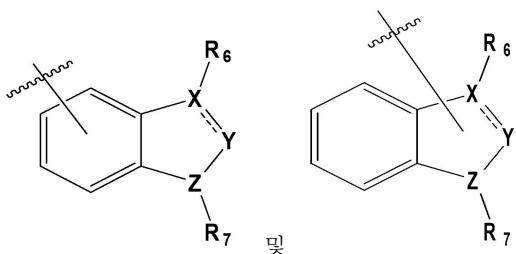
[0034] R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, CF₃, 플루오로, 브로모, 클로로, 시아나이드, -CH₂OH, -(CO)NH₂, -(C₁-C₆)알킬, -(C₁-₃)알콕시, -NH₂, -N(CH₃)₂, 또는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 구성원을 포함하는 4, 5 또는 6원의 헤테로 아릴 또는 헤테로 시클로 알킬이고(이때 헤테로 아릴 또는 헤테로 시클로 알킬은 선택적으로 -수소, -할로겐, 아민 치환기를 갖는다),



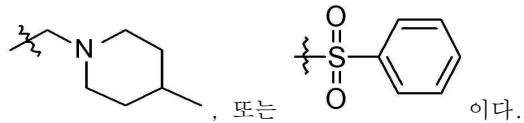
[0035] P는 수소, $-(C_1-C_3)OH$, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(CO)(C_1-C_6)$ 알킬, , , , 또는



[0036] B는 아래의 그룹으로부터 선택되고:



[0037] R₇은 각각 독립적으로 존재하지 않거나, 수소, 브로모, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_1-C_3)OH$, , , 또는



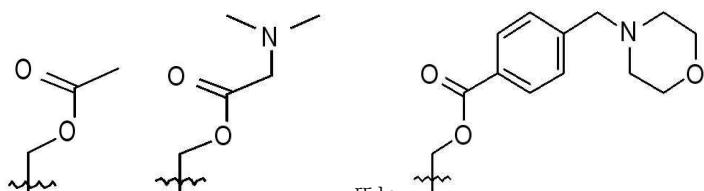
[0038] 본 발명의 일 실시태양에 따르면, 화학식 1의 화합물에서

[0039] A는 N-H, O 또는 S이고,

[0040] Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ 및 Q₅는 C이고,

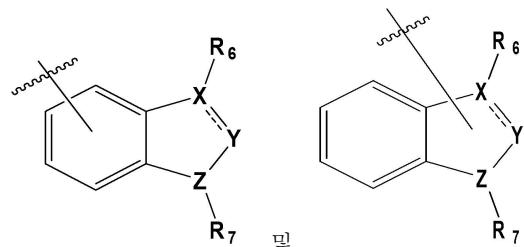
[0041] R₂ 및 R₄는 수소이며,

[0042] R₁, R₃ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소, 플루오로, 브로모, 클로로, 메틸, 에틸, $-CH_2OH$, 시아나이드, $-NH_2$, 또는 N, O 및 S로 이루어진 균으로부터 선택된 1 내지 3개의 구성원을 포함하는 4, 5 또는 6원의 헤테로 아릴 또는 헤테로 시클로 알킬이고,



[0043] P는 수소, 메틸, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, , , 또는 , 이며,

[0044] B는 아래의 그룹으로부터 선택되고:



[0045] 및 $\text{R}_6, \text{R}_7, \text{X}, \text{Y}$, 이때 X, Y 는 C 이고, Z 는 N 이며, R_6 와 R_7 은 각각 독립적으로 수소, 메틸 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 이다.

[0046] 본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물은, 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용될 수도 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염 및 산성 부가염, 예를 들면, 금속 염, 예로서, 알칼리 및 알칼리 토금속 염, 암모늄 염, 유기 아민 부가염 및 아미노 산 부가염 및 설포네이트 염을 포함한다. 산 부가염은 무기산 부가염, 예로서, 염화수소염, 황산염 및 인산염; 및 유기산 부가염, 예로서, 알킬 설포네이트, 아릴설포네이트, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 락테이트를 포함한다. 금속 염의 일례로 알칼리 금속 염, 예로서, 리튬염, 나트륨염, 및 칼륨염; 알카리토 금속 염, 예로서, 마그네슘 염, 및 칼슘염, 알루미늄염, 및 아연염을 포함한다. 암모늄염의 일례로, 암모늄염 및 테트라메틸암모늄염이다. 유기아민 부가염의 일례로는 모르폴린 및 피페리딘과의 염이다. 아미노 산 부가염의 일례는 글리신, 페닐알라닌, 글루탐산, 및 리신과의 염이다. 설포네이트 염은 메실레이트, 토실레이트, 및 벤젠 설폰산 염을 포함한다.

[0047] 입체 이성질체 (stereoisomer)라 함은 분자식 및 구성원자의 연결 방법이 같으나 원자 사이의 공간적 배치가 다른 것을 말한다.

[0048] 바람직하게는, 본 발명은 다음 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염이다:

화합물 065

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

화합물 092

(E)-N'-((1H-인돌-5-일)메틸렌)-2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

화합물 108

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

화합물 109

(E)-N'-((1H-인돌-2-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

화합물 112

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

화합물 133

(E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;

화합물 135

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸아미노)아세토하이드라자이드;

화합물 137

(E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

- [0065] 화합물 139
 (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(피리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0066] 화합물 146
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(피리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0067] 화합물 147
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(피리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0068] 화합물 147
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(피리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0069] 화합물 149
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(피리미딘-5-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0070] 화합물 155
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0071] 화합물 156
 (E)-N'-(1H-인돌-3-일)메틸렌)-2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0072] 화합물 157
 (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0073] 화합물 158
 (E)-N'-(1H-인돌-3-일)메틸렌)-2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드;
- [0074] 화합물 159
 (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드;
- [0075] 화합물 164
 (E)-2-(메시틸옥시)-N-메틸-N'-(1-메틸-1H-인돌-4-일)메틸렌)아세토하이드라자이드;
- [0076] 화합물 177
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0077] 화합물 180
 (E)-N'-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0078] 화합물 182
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(피리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0079] 화합물 183
 (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(피리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0080] 화합물 184
 (E)-N'-(1H-인돌-5-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(피리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0081] 화합물 187
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;
- [0082] 화합물 195
 (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0083] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0084] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0085] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0086] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0087] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0088] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0089] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0090] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0091] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0092] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0093] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0094] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0095] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0096] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0097] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0098] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0099] 화합물 217
 (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(2-하이드록시에틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

- [0100] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0101] 화합물 218
- [0102] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0103] 화합물 227
- [0104] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0105] 화합물 228
- [0106] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0107] 화합물 229
- [0108] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0109] 화합물 232
- [0110] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-օ미노-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0111] 화합물 233
- [0112] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-N-(하이드록시메틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0113] 화합물 236
- [0114] (E)-(2-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 2-(다이메틸아미노)아세테이트;
- [0115] 화합물 237
- [0116] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-օ아노-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0117] 화합물 238
- [0118] (E)-(2-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 2-(다이메틸아미노)아세테이트;
- [0119] 화합물 243
- [0120] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-N-아세틸-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0121] 화합물 244
- [0122] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-N-(하이드록시메틸)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;
- [0123] 화합물 245
- [0124] (E)-(2-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 4-(몰포리노메틸)벤조에이트;
- [0125] 화합물 252
- [0126] (E)-(2-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 아세테이트;
- [0127] 화합물 258
- [0128] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0129] 화합물 259
- [0130] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0131] 화합물 260
- [0132] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0133] 화합물 272
- [0134] (E)-(2-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-1-(2-(메시틸옥시)아세틸)하이드라진일)메틸 4-(몰포리노메틸)벤조에이트;
- [0135] 화합물 311

- [0136] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0137] 화합물 312
- [0138] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0139] 화합물 313
- [0140] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0141] 화합물 314
- [0142] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0143] 화합물 317
- [0144] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0145] 화합물 319
- [0146] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-((2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;
- [0147] 화합물 320
- [0148] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0149] 화합물 322
- [0150] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0151] 화합물 323
- [0152] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0153] 화합물 329
- [0154] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-((2-에틸-6-메틸페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;
- [0155] 화합물 331
- [0156] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-((2-(페롤리딘-1-일)페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;
- [0157] 화합물 332
- [0158] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0159] 화합물 333
- [0160] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0161] 화합물 336
- [0162] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0163] 화합물 337
- [0164] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0165] 화합물 343
- [0166] (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-((2-(시오펜-3-일)페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드;
- [0167] 화합물 344
- [0168] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(시오펜-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0169] 화합물 346
- [0170] (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드;
- [0171] 화합물 375

[0172] (E)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)-N-메틸-N'-(1-메틸-1H-인돌-6-일)메틸렌)아세토하이드라자이드;

[0173] 화합물 378

[0174] (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

[0175] 화합물 379

[0176] (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드;

[0177] 화합물 380

[0178] (E)-2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)-N-메틸-N'-(1-메틸-1H-인돌-6-일)메틸렌)아세토하이드라자이드; 및

[0179] 화합물 457

[0180] (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드.

[0181] 보다 바람직하게는, 본 발명은 다음 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염이다:

[0182] 화합물 065

[0183] (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

[0184] 화합물 108

[0185] (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드;

[0186] 화합물 229

[0187] (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드; 및

[0188] 화합물 457

[0189] (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드.

[0190] 본 발명은 또한, 상기 화학식 1의 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 약제학적으로 허용 가능한 이들의 염을, 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0191] 바람직하게는 본 발명에 따르는 조성물은, T 세포 활성 억제 관련 질병의 예방 또는 치료용으로 사용할 수 있으며, 상기 질병의 구체적인 예로는 조혈모세포이식 또는 장기이식에 의한 이식편대숙주병, 다발성경화증, 류마티스 관절염 등이 있다.

[0192] 바람직하게는 본 발명에 따르는 조성물은, 림프종양의 치료용으로 사용할 수 있으며, 상기 림프종양의 구체적인 예로는 T 림프구성 백혈병, B 림프구성 백혈병, NK 백혈병, NKT 백혈병, 다발성골수종, T 림프종, B 림프종 등이 있다.

발명의 효과

[0193] 본 발명은 N-아실하이드라존 구조를 갖는 신규한 화합물을 제공하며, 이는 선택적 T 세포 억제제 및/또는 항-림프종양 약물로서 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 활성 T 세포를 효과적으로 억제할 수 있다. 즉 본 발명의 화합물은, 이식항원- 및 자가항원-반응 T 세포를 선택적이고 효과적으로 제거할 수 있어 이식 면역거부반응의 예방과 치료 및 자가면역질환의 치료에 사용될 수 있으며, 적용 가능한 질병의 예로서는 조혈모세포이식 또는 장기이식에 의한 이식편대숙주병, 다발성경관화증, 류마티스 관절염 등이 있다.

또한 본 발명의 화합물은 림프종양 세포주에 대한 사멸효과가 뛰어나기 때문에 림프종양 치료제로 사용될 수 있으며, 상기 림프종양의 예로서는 T 림프구성 백혈병, B 림프구성 백혈병, NK 백혈병, NKT 백혈병, 다발성골수종, T 림프종, B 림프종 등이 있다.

도면의 간단한 설명

도 1 및 도 2는 본 발명에 따른 화합물의 세포배양 조건에서 동종항원-반응 T 세포 억제 효과 측정 결과를 도시한 것이다.

도 3은 본 발명에 따른 화합물의 생체 내에서 동종항원-반응 T 세포 억제 효과 측정 결과를 도시한 것이다.

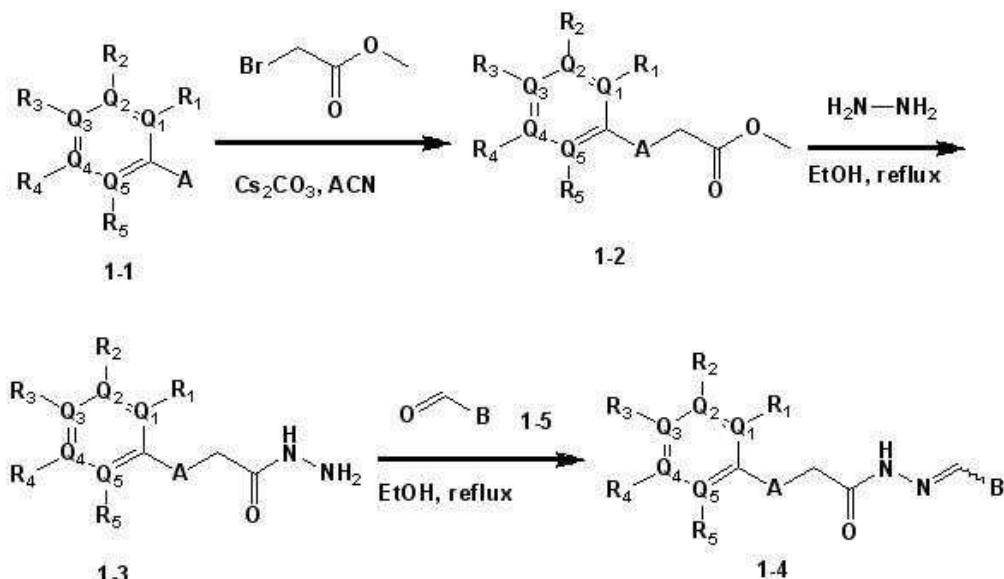
도 4는 본 발명에 따른 화학물의 유행성이 대속주침화 예제효과 측정 결과를 도시한 것이다.

도 5는 본 발명에 따른 화합물의 다발성 경화증 치료 효과 측정 결과를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

화합물의 제조

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 각종 문헌에 알려져 있는 방법으로 제조할 수 있다. 화학식 1 화합물의 제조 방법을 반응식과 함께 구체적으로 설명한다.



화학물 1-2 의 학성 (메틸알로모아세테이트 반응)

화합물 1-1과 메틸브로모아세테이트를 아세토나이트릴에 녹이고 세슘카보네이트를 가하고 교반한다. 반응이 완료되면 세라이트를 얻고 환원 세슘카보네이트를 제거하고 가야 농축하여 정제하여 학부문 1-2를 얻는다.

한학문 1-3 의 학설 (한의드란지 밖으)

1-2번 화합물과 하이드라진 모노하이드레이트를 에탄올에 녹이고 화합물을 교반한다. 반응이 완료되면 반응물을 가아 농축하여 점체하여 회색 고체사태의 하하루 1-3을 얻는다.

[0205] 화합물 1-4의 합성 (알데하이드 반응)

[0206] 1-3번 화합물과 알데하이드 화합물을 에탄올에 녹인 다음 교반한다. 반응이 완료되면 감압 농축하여 에탄올을 제거하고 정제하여 화합물 1-4을 얻는다.

[0207]

[0208]

같은 방법으로 화합물 013, 014, 034, 065, 083, 092, 100, 108, 109, 112, 118, 121, 127, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 146, 147, 149, 152, 155, 156, 157, 158, 159, 180, 182, 183, 184, 187, 190, 191, 192, 193, 194, 196, 205, 206, 211, 217, 218, 227, 228, 229, 237, 256, 258, 259, 260, 279, 280, 286, 288, 291, 293, 301, 302, 303, 304, 310, 311, 312, 313, 314, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 336, 337, 343, 344, 345, 346, 347, 356, 358, 359, 378, 379, 457을 합성하였다.

실시예 1. 화합물 013의 합성

단계 1. 메틸 2-(o-토실옥시)아세테이트의 합성

[0211] o-크레졸 (5 g, 46.24 mmol)을 다이메틸폼아마이드에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (7.1 g, 46.24 mmol)와 탄산칼륨 (19 g, 138.42 mmol)을 가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 염화암모늄 포화 수용액으로 세척한 뒤 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 얻은 메틸 2-(o-토실옥시)아세테이트를 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

단계 2. 2-(o-토실옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0213] 메틸 2-(o-토실옥시)아세테이트 (8.3 g, 46.24 mmol)에 과량의 하이드라진 모노하이드레이트를 가하고 90 °C에서 10분간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하여 생성되는 고체를 여과하고 디에틸에테르로 세척하여 흰색 고체상태의 2-(o-토실옥시)아세토하이드라자이드를 얻었다.

단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(o-토실옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0215] 2-(o-토실옥시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.55 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.08 g, 0.55 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 90 °C에서 3시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 헥산을 가하여 생성되는 고체를 여과해 디에틸에테르로 세척하여 흰색 고체 상태의 화합물 013을 얻었다.

[0216] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.51-11.37 (m, 2H), 8.51-8.25 (m, 0.7H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.23-6.97 (m, 5H), 6.91-6.79 (m, 2H), 5.22-4.68 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 3H).

실시예 2. 화합물 014의 합성

[0218] 2-(o-토실옥시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.55 mmol)와 1H-인돌-5-카발데하이드 (0.08 g, 0.55 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 90 °C에서 3시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 용매를 제거하고 헥산과 에틸아세테이트를 가하여 생성되는 고체를 여과하고 디에틸에테르로 세척하여 흰색 고체 상태의 화합물 014를 얻었다.

[0219] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.38-11.28 (m, 2H), 8.33-8.07 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 5.15-4.63 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 3H).

실시예 3. 화합물 034의 합성

[0221] 2-(o-토실옥시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.55 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드(0.101 g, 0.67 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 90 °C에서 18시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 감압 농축하여 생성되는 고체를 여과하고 디에틸에테르로 세척하여 화합물 034를 얻었다.

[0222] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.41–11.20 (m, 1.6H), 8.33 (s, 0.3H), 8.06 (m, 0.4H), 7.69–7.41 (m, 4H), 7.18–7.06 (m, 2H), 6.90–6.80 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 5.14–4.63 (m, 2H), 2.23–2.16 (m, 3H).

실시예 4. 화합물 065의 합성

단계 1. 메틸 2-(메시틸옥시)아세테이트의 합성

[0225] 2,4,6-트라이메틸페놀 (1 g, 7.3 mmol)을 다이메틸폼아마이드에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (1.1 g, 7.3 mmol)와 탄산칼륨 (3 g, 22 mmol)을 가하고 실온에서 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물로 3회 세척한 뒤 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 2-(메시틸옥시)아세테이트 (1.5 g 100 %)를 얻었다.

단계 2. 2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0227] 메틸 2-(메시틸옥시)아세테이트 (1.5 g, 7.3 mmol)를 테트라하이드로퓨란에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (5.16 g, 103 mmol)를 가하고 화합물을 상온에서 1시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 물을 넣고 여과하였다. 잔사를 물과 디에틸에테르로 세척하여 흰색 고체상태의 2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드 (1.36 g, 89 %)를 얻었다.

단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0229] 2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.48 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.08 g, 0.53 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 90 °C에서 3시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 헥산을 가하여 생성되는 고체를 여과해 에탄올로 세척하여 흰색 고체상태의 화합물 065(58 mg, 36 %)를 얻었다.

[0230] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.48–11.35 (m, 2H), 8.70 (s, 0.5H), 8.23 (s, 0.5H), 7.50–7.43 (m, 2H), 7.25–7.10 (m, 2.5H), 6.85–6.76 (m, 2.5H), 4.84 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.19 (s, 3H).

실시예 5. 화합물 083의 합성

단계 1. 메틸 2-(o-톨루이디노)아세테이트의 합성

[0233] o-톨루이딘 (1 g, 9.3 mmol)을 다이메틸폼아마이드에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (1.3 g, 9.3 mmol)와 탄산칼륨 (3.9 g, 28 mmol)을 가하고 상온에서 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물로 3회 세척한 뒤 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 얻은 메틸 2-(o-톨루이디노)아세테이트를 다음 반응에 사용 하였다.

단계 2. 2-(o-톨루이디노)아세토하이드라자이드의 합성

[0235] 메틸 2-(o-톨루이디노)아세테이트 (1.7 g, 9.3 mmol)를 테트라하이드로퓨란에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (5.16 g, 103 mmol)를 가하고 화합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 결럼 크로마토그래피로 정제하여 노랑색 액체상태의 2-(o-톨루이디노)아세토하이드라자이드 (0.3 g, 18 %)를 얻었다.

단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(o-톨루이디노)아세토하이드라자이드의 합성

[0237]

2-(o-톨루이디노)아세토하이드라자이드 (0.12 g, 0.67 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드(0.12 g, 0.803 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 90 °C에서 3시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 감압 농축하여 생성되는 고체를 여과하여 디에틸에테르로 세척하여 갈색 상태의 화합물 083 (58 mg, 5 %)을 얻었다.

[0238]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.40–11.20 (m, 2.4H), 8.27–8.07 (m, 1H), 7.79–7.37 (m, 5H), 7.00–6.97 (m, 2H), 6.52–6.47 (m, 3H), 4.26 (d, *J* = 5.44 Hz, 1.4H), 3.82–3.80 (d, *J* = 5.88 Hz, 1H), 2.13–2.11 (m, 3H).

[0239]

실시예 6. 화합물 100의 합성

[0240]

2-(o-토실옥시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.56 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.97 g, 0.67 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 90 °C에서 3시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 감압 농축하여 생성되는 고체농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 100 (0.04 g, 47 %)을 얻었다.

[0241]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.37 (bs, 0.4H), 8.37 (bs, 0.4H), 8.26–8.25 (m, 1H), 8.09 (bs, 0.6H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16–7.08 (m, 2H), 6.88–6.81 (m, 2H), 5.15–4.64 (m, 2H), 2.23–2.20 (m, 3H).

[0242]

실시예 7. 화합물 108의 합성

[0243]

2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드 (0.12 g, 0.57 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.1 g, 0.69 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 90 °C에서 밤새 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 감압 농축하여 생성되는 고체농축물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)와 재결정(에틸아세테이트:헥산 = 1:1)으로 정제하여 화합물 108 (0.03 g, 16 %)을 얻었다.

[0244]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.39–11.20 (m, 2H), 8.48 (s, 0.5H), 8.01 (s, 0.3H), 7.68 (s, 0.5H), 7.57–7.24 (m, 3H), 6.83 (s, 2H), 6.45–6.41 (m, 1H), 4.73–4.30 (m, 2H), 2.21–2.14 (m, 9H).

[0245]

실시예 8. 화합물 109의 합성

[0246]

2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드 (0.12 g, 0.57 mmol)와 1H-인돌-2-카발데하이드 (0.1 g, 0.69 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 90 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 감압 농축하여 생성되는 고체농축물을 컬럼 크로마토그래피와 재결정으로 정제하여 화합물 109 (0.07 g, 36 %)를 얻었다.

[0247]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.35–11.30 (m, 2H), 8.47 (s, 0.6H), 8.01 (s, 0.4H), 7.78–7.70 (m, 1H), 7.53–7.34 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.49–6.49 (m, 1H), 4.72–4.29 (m, 2H), 2.21–2.17 (m, 9H).

[0248]

실시예 9. 화합물 112 의 합성

[0249]

단계 1. 메틸 2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

[0250]

4-브로모-2,6-다이메틸페놀 (3.0 g, 14.9 mmol)과 메틸브로모아세테이트 (1.55 mL, 16.4 mmol)를 아세토나이트 릴에 녹이고 세슘카보네이트 (14.6 g, 44.8 mmol)를 가하고 상온에서 하루 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조 후 여과하고 감압 농축하여 정제 없이 메틸 2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (4.1 g, 100 %)를 얻었다.

[0251] 단계 2. 2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (4.1 g, 14.9 mmol)와 하이드라진 모노하이드레이트 (0.87 mL, 17.9 mmol)를 에탄올에 녹이고 화합물을 하루 동안 환류 교반하여 준다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 잔사농축물을 건조, 정제하여 흰색 고체상태의 2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (2.5 g, 51%)을 얻었다.

[0253] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.18 g, 0.66 mmol)과 인돌-4-카복살데하이드 (0.11 g, 0.73 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 밤새 환류 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 잔사농축물을 건조, 정제하여 백색 고체 형태의 화합물 112 (52 mg, 20%)를 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.52, 11.48 (s, 1H), 11.37 (bs, 1H), 8.67, 8.23 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2.65H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.77 (s, 0.47H), 4.90, 4.42 (s, 2H), 2.29, 2.28 (m, 6H).

[0256] 실시예 10. 화합물 118의 합성**[0257] 단계 1.** 메틸 2-(2,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

2,6-다이메틸페놀 (3.0 g, 24.6 mmol)과 메틸브로모아세테이트 (2.57 mL, 27.0 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 세슘카보네이트 (24.0 g, 73.7 mmol)를 가하고 상온에서 하루 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조 후 여과하고 감압 농축하여 정제 없이 메틸 2-(2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (4.77 g, 100 %)를 얻었다.

[0259] 단계 2. 2-(2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (4.77 g, 24.6 mmol)과 하이드라진 모노하이드레이트 (1.43 mL, 29.4 mmol)를 에탄올에 녹이고 화합물을 하루 동안 환류 교반하여 준다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 잔사농축물을 건조, 정제하여 백색 고체 형태의 2-(2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (2.2 g, 46%)을 얻었다.

[0261] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.52 mmol)과 인돌-4-카복살데하이드 (82.2 mg, 0.57 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 밤새 환류 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 잔사농축물을 건조, 정제하여 백색 고체 형태의 화합물 118 (71.6 mg, 43%)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.51, 11.46 (s, 1H), 11.37 (bs, 1H), 8.70, 8.24 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.26-6.78 (m, 6H), 4.89, 4.41 (s, 2H), 2.29, 2.28 (m, 6H).

[0264] 실시예 11. 화합물 121의 합성**[0265] 단계 1.** 메틸 2-(2,6-다이아이소프로필페녹시)아세테이트의 합성

2,6-다이아이소프로필페놀 (10 g, 56.1 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (8.5 g, 56.1 mmol)와 세슘카보네이트 (37 g, 112.4 mmol)를 가하고 16시간동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물로 3회 세척한 뒤 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 얻은 메틸 2-(2,6-다이아이소프로필페녹시)아세테이트 (14 g, 100 %)를 다음 반응에 사용

하였다.

[0267] 단계 2. 2-(2,6-다이아이소프로필페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2,6-다이아이소프로필페녹시)아세테이트 (14 g, 56.1 mmol)를 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (2.5 g, 56.1 mmol)를 가하고 화합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 걸럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,6-다이아이소프로필페녹시)아세토하이드라자이드 (8.8 g, 62 %)를 얻었다.

[0269] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이아이소프로필페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2,6-다이아이소프로필페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.399 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.07 g, 0.479 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 걸럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 화합물을 감압 농축해 생성되는 결정을 고체를 여과하여 화합물 121 (0.03 g, 20 %)을 얻었다.

[0271] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.57–11.22 (m, 2H), 8.62–8.20 (m, 1H), 7.36–6.72 (m, 8H), 4.83–4.33 (m, 2H), 1.19–1.16 (m, 16H).

[0272] 실시예 12. 화합물 127의 합성

[0273] 단계 1. 메틸 2-(2,6-다이-터트-부틸-4-메틸페녹시)아세테이트의 합성

2,6-다이-터트-부틸-4-메틸페놀 (10 g, 45.4 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (7 g, 45.4 mmol)와 세슘카보네이트 (30 g, 91 mmol)를 가하고 16시간동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물로 3회 세척한 뒤 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 메틸 2-(2,6-다이-터트-부틸-4-메틸페녹시)아세테이트 (13.3 g, 100 %) 다음 반응에 사용하였다.

[0275] 단계 2. 2-(2,6-다이-터트-부틸-4-메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2,6-다이-터트-부틸-4-메틸페녹시)아세테이트 (13.3 g, 45.4 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (2.3 g, 45.4 mmol)를 가하고 화합물을 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 걸럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,6-다이-터트-부틸-4-메틸페녹시)아세토하이드라자이드(6 g, 45 %)을 얻었다.

[0277] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이-터트-부틸-4-메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2,6-다이-터트-부틸-4-메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.342 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.07 g, 0.41 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 아세토나이트릴로 세척하여 화합물 127 (0.025 g, 18 %)을 얻었다.

[0279] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.52–8.22 (s, 1H), 7.78 (m, 1.6H), 7.41 (m, 0.8H), 7.14 (m, 3.2H), 6.92 (m, 0.7H), 4.77 (s, 1.3H), 4.23 (s, 0.5H), 2.33 (d, J = 4.56 Hz, 3H), 1.38 (s, 18H).

[0280] 실시예 13. 화합물 133의 합성

2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.37 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.11 g, 0.74 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 12시간 동안 환류 교반했다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 생성되는 결정고체를 여과하여 에탄올로 세척하고 얻은 화합물을 걸럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물

133을 얻었다.

[0282] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.42 (d, $J = 9.72$ Hz, 1H), 11.33–11.22 (s, 1H), 8.47 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.70 (s, 0.5H), 7.59–7.37 (m, 3H), 7.29 (m, 2.5H), 6.45(m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.32 (d, $J = 5.36$ Hz, 6H).

실시예 14. 화합물 135의 합성

단계 1. 메틸 2-(메시틸아미노)아세테이트의 합성

[0285] 2,4,6-트라이메틸벤젠아마이드 (10 g, 74 mmol)를 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (11.3 g, 74 mmol)와 세슘카보네이트 (48 g, 148 mmol)를 가하고 16시간동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 물로 3회 세척한 뒤 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 메틸 2-(메시틸아미노)아세테이트 (15.3 g, 100 %)를 얻어 다음 반응에 사용 하였다.

단계 2. 2-(메시틸아미노)아세토하이드라자이드의 합성

[0287] 메틸 2-(메시틸아미노)아세테이트 (15.3 g, 74 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (3.7 g, 74 mmol)를 가하고 화합물을 100 °C에서 16시간 동안 환류 교반하여준다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 고체화합물을 여과하여 2-(메시틸아미노)아세토하이드라자이드 (3.9 g, 25 %)를 얻었다.

단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸아미노)아세토하이드라자이드의 합성

[0289] 2-(메시틸아미노)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.48 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.084 g, 0.58 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 얻은 화합물을 감압 농축해했다. 생성된 결정고체를 여과하여 화합물 135 (0.089 g, 55 %)를 얻었다.

[0290] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.47–11.34 (m, 2H), 8.41–8.20 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.48–7.10 (m, 2H), 6.91 (s, 0.6H), 6.74 (m, 2H), 4.36–3.60 (m, 3H), 2.25–2.12 (m, 9H).

실시예 15. 화합물 136의 합성

[0292] 2-(메시틸아미노)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.48 mmol)와 1H-인돌-3-카발데하이드 (0.084 g, 0.58 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 얻은 화합물을 감압 농축해했다. 생성된 결정고체를 여과하여 화합물 136 (0.06 g, 37 %)을 얻었다.

[0293] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.53 (bs, 1H), 11.25–11.06 (m, 1H), 8.33–8.03 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21–7.05 (m, 2H), 6.74–6.71 (m, 2H), 4.36–4.01 (m, 3H), 2.25–2.12 (m, 9H).

실시예 16. 화합물 137의 합성

단계 1. 2-(2,6-다이메틸-4-(페리딘-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0296] 2-(4-브로모-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.5 g, 1.8 mmol)를 디메톡시에탄/물(2:1)과 다이메틸 폼아마이드에 녹이고 페리딘-2-일보로닉 산 (0.27 g, 2.2 mmol)와 Pd(dppf)Cl₂ (0.074 g, 0.055 mmol), 탄산나트륨 (0.58 g, 5.5 mmol)을 가하고 마이크로 웨이브 반응기에서 120 °C로 15분간 반응하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,6-다이메틸-4-(페리딘-2-일)페녹시)아세토하이드라

자이드 (0.34 g, 69 %)를 얻었다.

[0297] 단계 2. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(페리딘-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0298] 2-(2,6-다이메틸-4-(페리딘-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.37 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.11 g, 0.74 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 12시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체 화합물을 여과하여 화합물 137 (0.09 g, 61 %)을 얻었다.

[0299] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.54–11.35 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 0.5H), 8.5 (m, 1H), 8.23 (s, 0.5H), 8.02 (m, 1H), 7.49–6.78 (m, 7H), 4.93 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 2.35 (d, J = 3.08 Hz, 6H).

[0300] 실시예 17. 화합물 138의 합성

[0301] 2-(2,6-다이메틸-4-(페리딘-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.37 mmol)와 1H-인돌-3-카발데하이드 (0.11 g, 0.74 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 12시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체 화합물을 여과하여 화합물 138 (0.08 g, 46 %)을 얻었다.

[0302] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.57–11.22 (m, 2H), 8.84–7.00 (m, 12H), 4.91 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.36 (m, 6H).

[0303] 실시예 18. 화합물 139의 합성

[0304] 2-(2,6-다이메틸-4-(페리딘-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.37 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.11 g, 0.74 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 12시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 139 (0.1 g, 52 %)를 얻었다.

[0305] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45–11.22 (m, 2H), 8.84–7.23 (m, 11H), 6.45 (m, 1H), 4.88 (s, 0.8H), 4.11 (s, 1H), 2.31 (d, J = 5.76 Hz, 6H).

[0306] 실시예 19. 화합물 146의 합성

[0307] 단계 1. 메틸 2-(2-(페리딘-3-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0308] 2-(페리딘-3-일)페놀 (화합물 6-6) (0.25 g, 1.4 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.15 g, 1.4 mL)와 탄산칼륨 (0.6 g, 0.4 mmol)을 가하고 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 감압 농축하여 메틸 2-(2-(페리딘-3-일)페녹시)아세테이트 (0.35 g, 100 %)를 얻어 다음 반응에 사용 하였다.

[0309] 단계 2. 2-(2-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0310] 메틸 2-(2-(페리딘-3-일)페녹시)아세테이트 (0.32 g, 1.3 mmol)를 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.078 g, 1.56 mmol)를 가하고 화합물을 16시간 동안 환류 교반하여준다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 31 %)를 얻었다.

[0311] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0312] 2-(2-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.41 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.072 g, 0.49 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 얻은 화합물을 감압 농축하였다. 생성된 결정고체를 여과

하여 화합물 146 (0.030 g, 20 %)을 얻었다.

[0313] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.54–11.33 (bs, 2H), 8.83 (m, 1H), 8.53–8.49 (m, 1H), 8.42 (s, 0.3H), 8.25 (s, 0.7H), 8.07–8.03 (m, 1H), 7.49–7.32 (m, 6H), 7.23–6.94 (m, 5H), 5.27–4.74 (m, 2H).

실시예 20. 화합물 147의 합성

단계 1. 메틸 2-(메시틸싸이오)아세테이트의 합성

[0316] 2,4,6-트라이메틸벤젠싸이올 (1.5 g, 10 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (1.7 g, 11 mmol)와 탄산칼륨 (3 g, 2.2 mmol)을 가하고 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 여액에 염화암모늄 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 메틸 2-(메시틸싸이오)아세테이트를 얻어 다음 반응에 사용하였다.

단계 2. 2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드의 합성

[0318] 메틸 2-(메시틸싸이오)아세테이트 (2.5 g, 11 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.56 g, 11 mmol)를 가하고 화합물을 100 °C에서 16시간 동안 환류 교반하여준다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물에 염화암모늄 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드 (1 g, 41 %)를 얻었다.

단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드의 합성

[0320] 2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.45 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.078 g, 0.54 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 얻은 화합물을 감압 농축하였다. 생성된 결정고체를 여과하여 화합물 147 (0.028 g, 6.3 %)을 얻었다.

[0321] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.32–11.27 (m, 2H), 8.30–8.17 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.47–6.88 (m, 5H), 3.72–3.33 (m, 2H), 2.44–1.96 (m, 9H).

실시예 21. 화합물 149의 합성

단계 1. 메틸 2-(2,6-다이메틸-4-(파리미딘-5-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0324] 2,6-다이메틸-4-(파리미딘-5-일)페놀 (화합물 6-3) (0.32 g, 1.6 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.24 g, 1.6 mmol)와 세슘카보네이트 (1 g, 3.2 mmol)를 가하고 12시간동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 메틸 2-(2,6-다이메틸-4-(파리미딘-5-일)페녹시)아세테이트 (0.44 g, 100 %)를 얻었다.

단계 2. 2-(2,6-다이메틸-4-(파리미딘-5-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0326] 2-(2,6-다이메틸-4-(파리미딘-5-일)페녹시)아세테이트 (0.44 g, 1.6 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.12 g, 2.4 mmol)를 가하고 화합물을 100 °C에서 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 2-(2,6-다이메틸-4-(파리미딘-5-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.085 g, 19 %)를 얻었다.

단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(파리미딘-5-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합

성

[0328] 2-(2,6-다이메틸-4-(페리미딘-5-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.085 g, 0.31 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.068 g, 0.47 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 12시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체 화합물을 여과하여 화합물 149 (0.06 g, 70 %)를 얻었다.

[0329] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.55 (bs, 1H), 11.35 (bs, 1H), 9.11 (m, 3.2H), 8.7 (s, 0.5H), 8.24 (s, 0.5H), 7.55–6.8 (m, 7H), 4.95 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.38 (d, J = 3.2 Hz, 6H).

0330] **실시예 22.** 화합물 152의 합성

단계 1. 메틸 2-(4-(2-아미노페리미딘-5-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

4-(2-아미노페리미딘-5-일)-2,6-다이메틸페놀 (화합물 6-4) (0.27 g, 1.24 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.12 g, 1.24 mmol)와 세슘카보네이트 (0.81 g, 2.3 mmol)를 가하고 12시간동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 여액에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 메틸 2-(4-(2-아미노페리미딘-5-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (0.28 g, 70 %)를 얻었다.

단계 2. 2-(4-(2-아미노페리미딘-5-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(4-(2-아미노페리미딘-5-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (0.28 g, 1 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.06 g, 1.2 mmol)를 가하고 화합물을 100 °C에서 8시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 생성되는 고체를 여과해 2-(2,6-다이메틸-4-(페리미딘-5-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.31 g, 100 %)를 얻었다.

단계 3. (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-(2-아미노페리미딘-5-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2,6-다이메틸-4-(페리미딘-5-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.080 g, 0.28 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.061 g, 0.41 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 12시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체 화합물을 여과하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 화합물 152를 얻었다.

[0336] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.14–7.01 (m, 10H), 4.93 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.37 (d, J = 7.96 Hz, 6H).

0338] **실시예 23.** 화합물 155의 합성

단계 1. 메틸 2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

4-클로로-2,6-다이메틸페놀 (0.5 g, 3.2 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.49 g, 3.2 mmol)와 세슘카보네이트 (1.8 g, 6.4 mmol)를 가하고 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 여액에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 메틸 2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (0.4 g, 55 %)를 얻어 다음 반응에 사용하였다.

단계 2. 2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (0.5 g, 2.2 mmol)를 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.13 g, 2.6 mmol)를 가하고 화합물을 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로

건조 후 감압농축하여 2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.22 g, 44 %)를 얻었다.

[0343] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0344] 2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.08 g, 0.35 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.076 g, 0.53 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 화합물 155 (0.063 g, 51 %)를 얻었다.

[0345] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.48–11.33 (m, 1.5H), 8.64 (s, 0.3H), 8.21 (s, 0.4H), 7.44 (m, 2H), 7.24–6.75 (m, 5H), 4.87 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 2.25 (d, J = 3.48 Hz, 6H).

[0346] 실시예 24. 화합물 156의 합성

[0347] 2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.08 g, 0.35 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.076 g, 0.53 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 화합물 156 (0.03 g, 24 %)을 얻었다.

[0348] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.20 (bs, 1H), 11.1 (bs, 1H), 8.54 (s, 0.5H), 8.21 (d, J = 7.16 Hz, 5H), 8.14 (s, 0.5H), 7.85 (m, 0.5H), 7.75 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20–7.01 (m, 4H), 4.84 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.2 (d, J = 3.48 Hz, 6H).

[0349] 실시예 25. 화합물 157의 합성

[0350] 2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.08 g, 0.35 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.076 g, 0.53 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 화합물 157 (0.043 g, 34 %)을 얻었다.

[0351] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.40–11.2 (m, 1.5H), 8.45 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.4H), 7.69–7.26 (m, 4H), 7.11 (d, J = 5.72 Hz, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.79 (s, 0.8H), 4.36 (s, 1H), 2.25 (d, J = 4.92 Hz, 6H).

[0352] 실시예 26. 화합물 158의 합성

[0353] 2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드 (0.2 g, 0.89 mmol)와 1H-인돌-3-카발데하이드 (0.155 g, 1.1 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 생성되는 결정고체를 여과하여 화합물 158 (0.035 g, 11 %)을 얻었다.

[0354] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.52 (bs, 1H), 11.04–11.00 (m, 1H), 8.25–7.96 (m, 2H), 7.75–7.71 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.18–6.88 (m, 4H), 3.70 (s, 1.4H), 2.45–2.13 (m, 9H).

[0355] 실시예 27. 화합물 159의 합성

[0356] 2-(메시틸싸이오)아세토하이드라자이드 (0.2 g, 0.89 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.16 g, 1.1 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 얻은 화합물을 감압 농축하였다. 생성된 결정고체를 여과하여 화합물 159 (0.023 g, 7.3 %)를 얻었다.

[0357] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.22 (bs, 2H), 8.13–7.94 (m, 1H), 7.65–7.18 (m, 4H), 6.93–6.86 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 3.68–3.30 (m, 2H), 2.49–2.08 (m, 9H).

[0358] 실시예 28. 화합물 180의 합성

[0359] 2-(메시틸아미노)아세토하이드라자이드 (0.03 g, 0.14 mmol)와 1-(2-하이드록시에틸)-1H-인돌-4-카발데하이드 (0.03 g, 0.16 mmol)를 다이메틸설포사이드와 아세트산에 녹인 다음 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 반응 혼합물에 물을 가하고 디에틸에테르로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조 후 감압 농축하여 얻은 농축물을 재결정하여 화합물 180 (0.002 g, 3.3 %)을 얻었다.

[0360] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44 (d, J = 25 Hz, 1H), 8.67 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.26–7.09 (m, 2H), 6.82–6.73 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.2 (d, J = 0.6 Hz, 6H), 2.17 (s, 3H).

[0361] 실시예 29. 화합물 182의 합성**[0362] 단계 1. 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세테이트의 합성**

[0363] 2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페놀 (화합물 6-7) (0.7 g, 3.51 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.54 g, 3.51 mmol)와 세슘카보네이트 (2.3 g, 7.02 mmol)를 가하고 16시간동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세테이트 (0.71 g, 75 %)를 얻었다.

[0364] 단계 2. 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0365] 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세테이트 (0.71 g, 2.63 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.13 g, 2.63 mmol)를 가하고 화합물을 100 °C에서 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.71 g, 100 %)를 얻었다.

[0366] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0367] 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.2 g, 0.74 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.13 g, 0.88 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 182 (0.1 g, 34 %)를 얻었다.

[0368] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.32 (bs, 1H), 11.22 (bs, 1H), 8.78–8.75 (m, 1H), 8.57–8.50 (m, 1.5H), 8.04–7.98 (m, 1.5H), 7.48–7.41 (m, 3H), 7.21–7.01 (m, 4.5H), 6.33 (m, 0.5H), 4.46–4.00 (m, 2H), 2.35–2.27 (m, 6H).

[0369] 실시예 30. 화합물 183의 합성

[0370] 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.2 g, 0.74 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.13 g, 0.88 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 183 (0.14 g, 47 %)을 얻었다.

[0371] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.29–11.14 (m, 2H), 8.77–8.74 (m, 1H), 8.52–8.51 (m, 1H), 8.36 (s, 0.5H), 8.02–7.96 (m, 1H), 7.87 (s, 0.5H), 7.67–7.33 (m, 5H), 7.11–7.05 (m, 2.5H), 6.45–6.41 (m, 1H), 4.41–3.97 (m, 2H), 2.37–2.21 (m, 9H).

[0372] 실시예 31. 화합물 184의 합성

2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.2 g, 0.74 mmol)와 1H-인돌-5-카발데하이드 (0.13 g, 0.88 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 184 (0.14 g, 48 %)를 얻었다.

[0374] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.38–11.32 (m, 1H), 11.11–11.09 (m, 1H), 8.78–8.75 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.37 (s, 0.5H), 8.04–7.97 (m, 1H), 7.86–7.77 (m, 1H), 7.58–7.05 (m, 6.5H), 6.51–6.45 (m, 1H), 4.40–3.96 (m, 2H), 2.32–2.27 (m, 6H).

[0375] 실시예 32. 화합물 187의 합성**[0376]** 단계 1. 메틸 2-(2-메틸페리딘-3-일옥시)아세테이트의 합성

2-메틸페리딘-3-올 (0.6 g, 4.4 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.41 mL, 4.4 mmol)와 세슘카보네이트 (1.7 g, 5.3 mmol)를 가하고 80 °C에서 12시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 메틸 2-(2-메틸페리딘-3-일옥시)아세테이트 (0.34 g, 42 %)를 다음 반응에 사용하였다.

[0378] 단계 2. 2-(2-메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2-메틸페리딘-3-일옥시)아세테이트 (0.34 g, 1.1 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.14 mL, 1.6 mmol)를 가하고 화합물을 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 여과하여 조 (crude) 상태의 2-(2-메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드를 얻었다.

[0380] 단계 3. (E)-N'-((1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.55 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.088 g, 0.61 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 화합물 187 (0.14 g, 82 %)을 얻었다.

[0382] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.54 (bs, 1H), 11.42 (m, 1H), 8.49 (s, 0.4H), 8.24 (s, 0.6H), 8.0 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.29–7.10 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 5.28 (s, 1.3H), 4.74 (s, 0.7H), 2.39 (d, J = 18.2 Hz, 3H).

[0383] 실시예 33. 화합물 190의 합성**[0384]** 단계 1. 메틸 2-(2,4-다이메틸페리딘-3-일옥시)아세테이트의 합성

2,4-다이메틸페리딘-3-올 (0.5 g, 3.2 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.35 mL, 3.9 mmol)와 세슘카보네이트 (1.25 g, 3.9 mmol)를 가하고 100 °C에서 12시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축해 컬럼 크로마토그래피하여 얻은 메틸 2-(2,4-다이메틸페리딘-3-일옥시)아세테이트 (0.18 g, 28 %)를 다음 반응에 사용하였다.

[0386] 단계 2. 2-(2,4-다이메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2,4-다이메틸페리딘-3-일옥시)아세테이트 (0.18 g, 0.9 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.05 mL, 1.1 mmol)를 가하고 화합물을 3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합

물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 에탄올로 재결정 하여 2-(2,4-다이메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드를 얻었다.

[0388] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.08 g, 0.41 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.065 g, 0.45 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 3시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 생성되는 고체를 여과하여 취한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 190 (0.045 g, 33 %)을 얻었다.

[0389] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.52-11.33 (m, 1H), 8.62 (s, 0.5H), 8.2 (s, 0.5H), 8.08 (m, 1H), 7.49-6.77 (m, 6H), 4.94 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.47 (m, 3H), 2.29 (m, 3H).

[0391] 실시예 34. 화합물 191의 합성

2-(4-클로로-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.065 g, 0.33 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.053 g, 0.36 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하고 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 191 (0.088 g, 82 %)을 얻었다.

[0393] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.41 (m, 1H), 11.25 (m, 1H), 8.43 (s, 0.5H), 8.06 (m, 1.5H), 7.7-7.07 (m, 5H), 6.43 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.39 (d, $J = 3.08$ Hz, 3H), 2.28 (d, $J = 3.08$ Hz, 3H).

[0394] 실시예 35. 화합물 192의 합성

[0395] 단계 1. 메틸 2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세테이트의 합성

2-(트라이플루오로메틸)페놀 (1 g, 6.2 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.94 g, 6.2 mmol)와 세슘카보네이트 (4 g, 12 mmol)를 가하고 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 여액에 탄산수소나트륨 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 메틸 2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세테이트 (1.4 g, 100 %)를 얻어 다음 반응에 사용하였다.

[0397] 단계 2. 2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세테이트 (1.4 g, 6.2 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (2 g, 40 mmol)를 가하고 화합물을 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압농축하여 2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세토하이드라자이드 (1.4 g, 96 %)를 얻었다.

[0399] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.2 g, 0.85 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.13 g, 0.85 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 192 (0.27 g, 88 %)를 얻었다.

[0401] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.57-11.33 (m, 2H), 8.43-8.25 (m, 1H), 7.64-7.44 (m, 4H), 7.25-6.96 (m, 6H), 5.37-4.84 (m, 2H).

[0402] 실시예 36. 화합물 193의 합성

[0403] 2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.2 g, 0.85 mmol)와 1H-인돌-5-카발테하이드 (0.13 g, 0.85 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 193 (0.18 g, 43 %)을 얻었다.

[0404] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.57–11.33 (m, 2H), 8.25–8.06 (m, 1H), 7.77–7.79 (m, 1H), 7.62–7.51 (m, 4H), 7.41–7.36 (m, 2.5H), 7.16–7.07 (m, 2.5H), 7.47 (m, 1H), 5.30–4.79 (m, 2H).

실시예 37. 화합물 194의 합성

[0406] 2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.2 g, 0.85 mmol)와 1H-인돌-6-카발테하이드 (0.13 g, 0.85 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 194 (0.17 g, 55 %)를 얻었다.

[0407] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.49–11.26 (m, 2H), 8.27–8.07 (m, 1H), 7.71–7.54 (m, 4H), 7.44–7.42 (m, 2H), 7.20–7.06 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.31–4.80 (m, 2H).

실시예 38. 화합물 196의 합성

단계 1. 메틸 2-(2-클로로페리딘-3-일옥시)아세테이트의 합성

[0410] 2-클로로페리딘-3-올 (0.6 g, 4.6 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.52 mL, 9.26 mmol)와 세슘카보네이트 (1.8 g, 5.6 mmol)를 가하고 3시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(2-클로로페리딘-3-일옥시)아세테이트 (0.86 g, 92 %)를 얻어 다음 반응에 사용하였다.

단계 2. 2-(2-클로로페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0412] 메틸 2-(2-클로로페리딘-3-일옥시)아세테이트 (0.4 g, 1.98 mmol)를 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.1 mL, 2.2 mmol)를 가하고 화합물을 12시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2-클로로페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드를 얻었다.

단계 3. (E)-N'-(4-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-클로로페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0414] 2-(2-클로로페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.49 mmol)와 1H-인돌-4-카발테하이드 (0.086 g, 0.59 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 12시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 종료 후 생성된 고체를 분리여과하여 화합물 196 (0.15 g, 92 %)을 얻었다.

[0415] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.61 (bs, 1H), 11.36 (m, 1H), 8.46 (s, 0.2H), 8.25 (s, 0.8H), 7.56–7.09 (m, 7H), 6.97 (m, 1H), 5.42 (s, 1.5H), 4.88 (s, 0.5H), 4.9 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 6.28$ Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.18 (d, $J = 4.28$ Hz, 9H).

실시예 39. 화합물 205의 합성

[0417] 2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드 (0.10 g, 0.48 mmol)와 1H-벤조[d]이미다졸-5-카발테하이드 (0.079 g, 0.48 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 감압 농축하여 생성되는 고체를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 205 (0.058 g, 36 %)를 얻었다.

[0418] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.62–12.48 (m, 1H), 11.47–11.39 (m, 1H), 8.52 (s, 0.5H), 8.29–8.23 (m,

1H), 8.05 (s, 0.5H), 7.88-7.43 (m, 3H), 6.83-6.82 (m, 2H), 4.74-4.31 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 9H).

[0419] 실시예 40. 화합물 206의 합성

2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드 (0.10 g, 0.39 mmol)와 벤조[d][1,2,3]싸이아다이아졸-5-카발데하이드 (0.079 g, 0.48 mmol) 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 감압 농축하여 생성되는 고체를 걸럼 크로마토그래피와 재결정으로 정제하여 화합물 206 (0.11 g, 65 %)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.81-11.73 (m, 1H), 8.89-8.85 (m, 1H), 8.69 (s, 0.5H), 8.47-8.36 (m, 1H), 8.23-8.07 (s, 1.5H), 6.84-8.81 (m, 2H), 4.80-4.36 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 9H).

[0422] 실시예 41. 화합물 211의 합성

2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드 (0.10 g, 0.39 mmol)와 3-((4-메틸페페리딘-1-일)메틸)-1H-인돌-4-카발데하이드 (0.089 g, 0.42 mmol)를 다이메틸설폭사이드에 녹인 다음 상온에서 12시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물의 온도를 상온으로 내리고 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산 마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 생성되는 고체를 여과 하여 화합물 211 (0.078 g, 45 %)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.42-11.17 (m, 1H), 11.1 (m, 1H), 9.08 (s, 0.5H), 8.6 (s, 0.5H), 7.59 (d, J = 7.60 Hz, 5H), 7.43-7.27 (m, 1.5H), 7.13 (t, J = 7.68 Hz, 0.5H), 7.03 (t, J = 7.72 Hz, 0.5H), 6.83 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.81 (m, 3H).

[0425] 실시예 42. 화합물 217의 합성

[0426] 단계 1. 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-4-일)페녹시)아세테이트의 합성

2,4-다이메틸-6-(페리딘-4-일)페놀 (화합물 6-8) (0.12 g, 0.6 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.092 g, 0.6 mmol)와 세슘카보네이트 (0.2 g, 0.6 mmol)를 가하고 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 걸럼 크로마토그래피로 정제해 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-4-일)페녹시)아세테이트 (0.1 g, 61 %)을 얻었다.

[0428] 단계 2. 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-4-일)페녹시)아세테이트 (0.1 g, 0.37 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (0.13 g, 2.63 mmol)를 가하고 화합물을 100 °C에서 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 걸럼 크로마토그래피로 정제해 2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 100 %)을 얻었다.

[0430] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2,4-다이메틸-6-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.06 g, 0.22 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.032 g, 0.22 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 걸럼 크로마토그래피로 정제해 화합물 217 (0.04 g, 45 %)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.28-11.12 (m, 2H), 8.61-8.58 (m, 2H), 8.38-7.89 (2s, 1H), 7.68 (s, 0.5H), 7.63-7.34 (m, 5.5H), 7.14-7.09 (m, 2.5H), 6.46-6.42 (m, 1H), 4.44-3.99 (2s, 2H), 2.34-2.29 (m, 6H).

[0433] 실시예 43. 화합물 218의 합성

[0434] 단계 1. 메틸 2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

[0435] 2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페놀 (화합물 6-2) (0.2 g, 1.1 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.16 g, 1.1 mmol)와 세슘카보네이트 (0.35 g, 1.1 mmol)를 가하고 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과 감압농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 메틸 2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (0.18 g, 64 %)을 얻었다.

[0436] 단계 2. 2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0437] 메틸 2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (0.1 g, 0.38 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (1 g, 20 mmol)를 가하고 화합물을 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.03 g, 30 %)를 얻었다.

[0438] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0439] 2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.03 g, 0.12 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.017 g, 0.12 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제해 화합물 218 (0.02 g, 45 %)를 얻었다.

[0440] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.38–11.37 (m, 1H), 11.29–11.16 (m, 1H), 8.46, 8.30 (2s, 1H), 8.26 (s, 0.5H), 8.00 (s, 0.5H), 7.73 (m, 1.5H), 7.60–7.20 (m, 4.5H), 7.02–6.98 (m, 2H), 6.51–6.39 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.30–2.27 (m, 6H).

[0441] 실시예 44. 화합물 227의 합성

[0442] 단계 1. 메틸 2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

[0443] 4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페놀 (0.034 g, 0.22 mmol)을 메탄올에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.034 g, 0.22 mmol)와 탄산칼륨 (0.031 g, 0.22 mmol)을 가하고 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 염화암모늄 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 메틸 2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (0.04 g, 80 %)를 다음 반응에 사용하였다.

[0444] 단계 2. 2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0445] 메틸 2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (0.3 g, 1.3 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (1 g, 18 mmol)를 가하고 화합물을 60 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (0.25 g, 83 %)를 얻었다.

[0446] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-(하이드록시메틸)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0447] 2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.45 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (0.065 g, 0.45 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 100 °C에서 16시간 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 227 (0.05 g, 32 %)을 얻었다.

[0448] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.53–11.46 (m, 1H), 11.37 (bs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50–

7.43 (m, 2H), 7.25–7.11 (m, 2.5H), 6.98 (m, 2H), 6.76 (s, 0.5H), 5.10–5.08 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.39–4.38 (m, 3H), 2.27–2.26 (m, 6H).

[0449] **실시예 45.** 화합물 228의 합성

[0450] 2-(2-(트라이플루오로메틸)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.07 g, 0.31 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.045 g, 0.31 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 228 (0.05 g, 46 %)을 얻었다.

[0451] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44–11.40 (m, 1H), 11.33–11.23 (m, 1H), 8.50–8.03 (2s, 1H), 7.77 (s, 0.5H), 7.59–6.76 (m, 3.5H), 6.98 (s, 2H), 6.47–6.42 (m, 1H), 5.11–5.07 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.39–4.34 (m, 3H), 2.26–2.24 (m, 6H).

[0452] **실시예 46.** 화합물 229의 합성

[0453] **단계 1.** 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0454] 2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (화합물 7-2) (0.4 g, 2.1 mmol)을 아세토나이트릴에 녹이고 메틸브로모아세테이트 (0.32 g, 2.1 mmol)와 세슘카보네이트 (1.4 g, 4.2 mmol)를 가하고 16시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과 감압농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제해 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트 (0.42 g, 76 %)를 얻었다.

[0455] **단계 2.** 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0456] 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트 (0.18 g, 0.68 mmol)을 에탄올에 녹여서 하이드라진 모노하이드레이트 (1 g, 20 mmol)를 가하고 화합물을 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 56 %)를 얻었다.

[0457] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0458] 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (0.1 g, 0.38 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (0.067 g, 0.45 mmol)을 에탄올에 녹인 다음 16시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 감압 농축하여 얻은 농축물을 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산 = 2:1)로 정제해 화합물 229 (0.063 g, 43 %)를 얻었다.

[0459] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.48–11.44 (m, 1H), 11.35–11.23 (m, 1H), 8.48 (s, 0.5H), 8.05 (s, 0.5H), 7.72 (s, 0.5H), 7.59–7.27 (m, 3.5H), 6.96–6.88 (m, 2H), 6.47–6.43 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.02–3.92 (m, 2H), 3.77–3.73 (m, 2H), 3.53–3.43 (m, 1H), 2.26–2.20 (m, 7H), 1.89–2.20 (m, 1H).

[0460] **실시예 47.** 화합물 237의 합성

[0461] **단계 1.** 메틸 2-(4-시아노-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

[0462] 4-하이드록시-3,5-다이메틸벤조나이트라일 (200 mg, 1.4 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (0.15 mL, 1.4 mmol)와 세슘카보네이트 (500 mg, 1.68 mmol)를 아세토나이트릴 4 mL에 녹인 후, 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료 되면 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축하여 메틸 2-(4-시아노-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (303 mg, 99 %)를 얻었다.

[0463] **단계 2.** 2-(4-시아노-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0464] 메틸 2-(4-시아노-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (200 mg, 0.91 mmol)와 하이드라진 (0.05 mL, 1.0 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료 되면 반응 혼합물을 감압농축하여 2-(4-시아노-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (180 mg, 90 %)를 얻었다.

[0465] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-시아노-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0466] 2-(4-시아노-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (92 mg, 0.42 mmol), 1H-인돌-6-카발데하이드 (67 mg, 0.46 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료 되면 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)후 헥산/에틸아세테이트를 이용하여 재결정 후, 여과하여 화합물 237 (31 mg, 21 %)을 얻었다.

[0467] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45 (m, 1H), 11.32–11.24 (m, 1H), 8.45–8.04 (2s, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.59–7.57 (m, 3H), 7.53–7.38 (m, 2H), 7.27 (m, 0.5H), 6.45 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 2.30 (d, J = 4.24 Hz, 6H).

[0468] **실시예 48.** 화합물 256의 합성

[0469] 화합물 108 (100 mg, 0.35 mmol), NBS (57 mg, 0.35 mmol)를 CH_2Cl_2 2 mL에 녹인 후, 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 여과한 후, 여액을 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 2:1)로 정제하여 화합물 256 (40 mg, 32 %)을 얻었다.

[0470] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (s, 0.5H), 7.61 (m, 1H), 7.54–7.39 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 2.21 (m, 9H).

[0471] **실시예 49.** 화합물 258의 합성

[0472] 2-(2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.51 mmol), 1H-인돌-6-카발데하이드 (74 mg, 0.51 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거한 후, 테트라하이드로퓨란과 헥산을 이용하여 재결정하여 화합물 258 (42 mg, 26 %)을 얻었다.

[0473] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.38 (m, 1H), 11.29 (m, 1H), 8.49, 8.04 (2s, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.58 (m, 1H), 7.52–7.27 (m, 2.5H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.27 (m, 6H).

[0474] **실시예 50.** 화합물 259의 합성

[0475] **단계 1.** 메틸 2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

[0476] 2-브로모-4,6-다이메틸페놀 (200 mg, 1.4 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (0.15 mL, 1.4 mmol)와 세슘카보네이트 (500 mg, 1.68 mmol)를 아세토나이트릴 4 mL에 녹인 후, 100 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 에틸아세테이트로 추출하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 메틸 2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (516 mg, 100 %)를 얻었다.

[0477] **단계 2.** 2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0478] 메틸 2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (423 mg, 1.55 mmol)와 하이드라진 (0.08 mL, 1.57 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료 되면 반응 종료 후 반응 혼합물을 감압농축하여 2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (393 mg, 93 %)를 얻었다.

[0479] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0480] 2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (85 mg, 0.31 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (45 mg, 0.31 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 감압농축하였다. 에탄올을 이용하여 재결정 후, 여과하여 화합물 259 (50 mg, 40 %)를 얻었다.

[0481] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.47–11.44 (m, 1H), 11.34 (bs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.17–7.13 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.32–2.24 (m, 9H).

[0482] **실시예 51.** 화합물 260의 합성

[0483] 2-(2-브로모-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (85 mg, 0.31 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (45 mg, 0.31 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료 되면 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 260 (60 mg, 48 %)을 얻었다.

[0484] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.38 (s, 1H), 11.29–11.20 (m, 1H), 8.48–8.02 (2s, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.58–7.25 (m, 3H), 7.28–7.25 (m, 0.5H), 7.05 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 4.88, (2s, 2H), 2.28 (m, 6H).

[0485] **실시예 52.** 화합물 279의 합성

[0486] 2-(o-토실옥시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.56 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (81 mg, 0.56 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료 되면 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 화합물 279 (50 mg, 29 %)를 얻었다.

[0487] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.30 (m, 1H), 11.28 (m, 1H), 8.34 (s, 0.5H), 8.08 (s, 0.5H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46–7.37 (m, 2H), 7.18–7.10 (m, 2H), 6.89–6.81 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.23 (d, J = 13.2 Hz, 3H).

[0488] **실시예 53.** 화합물 280의 합성

[0489] **단계 1.** 1-(페닐설포닐)-1H-인돌-6-카발데하이드의 합성

[0490] 1H-인돌-4-카발데하이드 (1000 mg, 6.89 mmol), 소디움하이드라이드 (360 mg, 8.26 mmol)와 벤질설포닐 클로라이드 (1 mL, 6.89 mmol)를 테트라하이드로푸란 10 mL에 녹인 후, 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 1-(페닐설포닐)-1H-인돌-6-카발데하이드 (500 mg, 25 %)를 얻었다.

[0491] **단계 2.** (E)-2-(메시틸옥시)-N'-(1-(페닐설포닐)-1H-인돌-4-일)메틸렌)아세토하이드라자이드의 합성

[0492] 2-(메시틸옥시)아세토하이드라자이드 (30 mg, 0.14 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (44 mg, 0.16 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 화합물 280 (30 mg, 39 %)을 얻었다.

[0493] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.64 (m, 1H), 8.65–8.18 (2s, 1H), 8.02–7.97 (m, 4H), 7.7–7.2 (m, 6H), 4.78 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.20 (m, 9H).

[0494] **실시예 54.** 화합물 286의 합성

[0495] 단계 1. 메틸 2-(2,6-다이메틸페리딘-4-일옥시)아세테이트의 합성

2,6-다이메틸페리딘-4-올 (300 mg, 2.44 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.27 mL, 2.93 mmol)와 세슘카보네이트 (2.4 g, 7.32 mmol)를 아세토나이트릴 6 mL에 녹인 후, 80 °C에서 1시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 3:1)로 정제하여 메틸 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세테이트 (200 mg, 42 %)를 얻었다.

[0497] 단계 2. 2-(2,6-다이메틸페리딘-4-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2,6-다이메틸페리딘-4-일옥시)아세테이트 (200 mg, 1.03 mmol)와 하이드라진 (0.05 mL, 1.13 mmol)를 에탄올 3 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (190 mg, 79 %)를 얻었다.

[0499] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸페리딘-4-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2,6-다이메틸페리딘-4-일옥시)아세토하이드라자이드 (30 mg, 0.15 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (22 mg, 0.15 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 화합물 286 (20 mg, 41 %)을 얻었다.

[0501] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.53 (m, 1H), 11.38 (m, 1H), 8.53-8.26 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.19 (m, 2.5H), 7.11 (s, 0.5H), 6.70-6.64 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.34 (m, 6H).

[0502] 실시예 55. 화합물 288의 합성

2-(2,6-다이메틸페리딘-4-일옥시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.51 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (74 mg, 0.51 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 110 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 288 (30 mg, 18 %)을 얻었다.

[0504] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.43 (m, 1H), 11.28 (m, 1H), 8.35-8.07 (2s, 1H), 7.68 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 22.0 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.20 (s, H), 4.69 (s, 1H), 2.34 (m, 6H).

[0505] 실시예 56. 화합물 291의 합성**[0506] 단계 1. 메틸 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세테이트의 합성**

4-플루오로-2-메틸페놀 (500 mg, 3.96 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.36 mL, 3.96 mmol)와 세슘카보네이트 (1.9 mg, 5.94 mmol)를 아세토나이트릴 8 mL에 녹인 후, 90 °C에서 5시간 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 칼럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 3:1)로 정제하여 메틸 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세테이트 (450 mg, 57 %)를 얻었다.

[0508] 단계 2. 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세테이트 (400 mg, 2.02 mmol)와 하이드라진 (0.12 mL, 2.42 mmol)을 에탄올 4 mL에 녹인 후, 90 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (280 mg, 70 %)를 얻었다.

[0510] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.50 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (73 mg, 0.50 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 291 (37 mg, 23 %)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.43–11.41 (m, 1H), 11.34–11.30 (m, 1H), 8.34–8.07 (2s, 1H), 7.72 (d, J = 27.7 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.95 (m, 3H), 5.15 (s, H), 4.63 (s, H), 2.22 (s, 3H)

[0513] 실시예 57. 화합물 293의 합성**[0514] 단계 1. 메틸 2-(2-에틸-6-메틸페리딘-3-일옥시)아세테이트의 합성**

2-에틸-6-메틸페리딘-3-올 (500 mg, 3.62 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.33 mL, 3.62 mmol)와 세슘카보네이트 (1.78 g, 5.43 mmol)를 아세토나이트릴 5 mL에 녹인 후, 100 °C에서 5시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 3:1)로 정제하여 메틸 2-(2-에틸-6-메틸페리딘-3-일옥시)아세테이트 (565 mg, 70 %)를 얻었다.

[0516] 단계 2. 2-(2-에틸-6-메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2-에틸-6-메틸페리딘-3-일옥시)아세테이트 (400 mg, 1.79 mmol)와 하이드라진 (0.1 mL, 2.15 mmol)를 에탄올 4 mL에 녹인 후, 90 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 여과하여 2-(2-에틸-6-메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드 (242 mg, 65 %)를 얻었다.

[0518] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-에틸-6-메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2-에틸-6-메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.50 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (73 mg, 0.50 mmol)를 에탄올 3 mL에 녹인 후, 90 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 화합물 293 (46 mg, 29 %)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.43 (bs, 1H), 11.30–11.27 (s, 1H), 8.32–8.06 (2s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.21 (m, 3H).

[0521] 실시예 58. 화합물 301의 합성**[0522] 단계 1. 메틸 2-(2,6-다이메틸페리미딘-4-일옥시)아세테이트의 합성**

2,6-다이메틸페리미딘-4-올 (300 mg, 2.42 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (0.22 mL, 2.90 mmol)와 세슘카보네이트 (945 mg, 2.90 mmol)를 아세토나이트릴 4 mL에 녹인 후, 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 메틸 2-(2,6-다이메틸페리미딘-4-일옥시)아세테이트 (170 mg, 36 %)를 얻었다.

[0524] 단계 2. 2-(2,6-다이메틸페리미딘-4-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2,6-다이메틸페리미딘-4-일옥시)아세테이트 (170 mg, 0.87 mmol)와 하이드라진 (0.05 mL, 0.95 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축하여 2-(2,6-다이메틸페리미딘-4-일옥시)아세토하이드라자이드 (149 mg, 88 %)를 얻었다.

[0526] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸페리미딘-4-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0527] 2-(2,6-다이메틸페리미딘-4-일옥시)아세토하이드라자이드 (57 mg, 0.29 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (42 mg, 0.30 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 종료 후 생성된 고체를 여과하여 화합물 301 (20 mg, 21 %)을 얻었다.

[0528] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.51–11.33 (m, 2H), 8.47–8.24 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.94 (s, 1H).

[0529] **실시예 59.** 화합물 302의 합성

[0530] **단계 1.** 메틸 2-(2-터트-부틸-4-메톡시페녹시)아세테이트의 합성

[0531] 2-터트-부틸-4-메톡시페놀 (300 mg, 1.67 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (0.18 mL, 2.00 mmol)와 세슘카보네이트 (653 mg, 2.00 mmol)를 아세토나이트릴 4 mL에 녹인 후, 80 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 메틸 2-(2-터트-부틸-4-메톡시페녹시)아세테이트 (259 mg, 62 %)를 얻었다.

[0532] **단계 2.** 2-(2-터트-부틸-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0533] 메틸 2-(2-터트-부틸-4-메톡시페녹시)아세테이트 (259 mg, 1.03 mmol)와 하이드라진 (0.06 mL, 1.13 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2-터트-부틸-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드 (231 mg, 89 %)를 얻었다.

[0534] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-터트-부틸-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0535] 2-(2-터트-부틸-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드 (90 mg, 0.36 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (57 mg, 0.39 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:2)로 정제하여 화합물 302 (60 mg, 44 %)를 얻었다.

[0536] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.50 (m, 1H), 11.37 (m, 1H), 8.47–8.27 (2s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0537] **실시예 60.** 화합물 303의 합성

[0538] 2-(2-터트-부틸-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드 (90 mg, 0.36 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (57 mg, 0.39 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:2)로 정제하여 화합물 303 (66 mg, 48 %)을 얻었다.

[0539] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.41 (m, 1H), 11.26 (m, 1H), 8.31–8.08 (2s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.46 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

[0540] **실시예 61.** 화합물 304의 합성

[0541] **단계 1.** 메틸 2-((2-메틸페리딘-3-일)옥시)아세테이트의 합성

[0542] 3-하이드록시-2-메틸페리딘 (500 mg, 4.58 mmol)과 메틸브로모아세테이트 (0.48 mL, 5.04 mmol)를 아세토나이

트릴에 녹이고 세슘카보네이트 (2.24 g, 6.82 mmol)를 가하고 상온에서 하루 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조 후 여과하고 감압 농축하였다. 잔사농축물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 헥산/에틸아세테이트, 6/4)로 정제하여 메틸 2-((2-메틸페리딘-3-일)옥시)아세테이트 (356 mg, 43%)을 얻었다.

[0543] 단계 2. 2-((2-메틸페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드의 합성

화합물 1-2 (메틸 2-((2-메틸페리딘-3-일)옥시)아세테이트, 356 mg, 1.94 mmol)과 하이드라진 모노하이드레이트 (0.19 mL, 3.93 mmol)를 에탄올에 녹이고 화합물을 하루 동안 환류 교반하여 준다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하고 잔사농축물을 건조, 정제하여 흰색 고체상태의 2-((2-메틸페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드 (240 mg, 67%)을 얻었다.

[0545] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-((2-메틸페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드의 합성

2-((2-메틸페리딘-3-일)옥시)아세토하이드라자이드 (240 mg, 1.32 mmol)과 인돌-6-카복실데하이드 (211.6 mg, 1.46 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 밤새 환류 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 잔사농축물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 메틸렌클로라이드/메탄올, 10/1)로 정제하여 갈색 고체 화합물 304 (46 mg, 11%)을 얻었다.

[0547] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.47 (m, 1H), 11.29 (m, 1H), 8.34-8.00 (m, 2H), 7.69 (d, 1 H, J = 23.4 Hz), 7.58 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.47-7.32 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.24-4.73 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

[0548]

[0549] 실시예 62. 화합물 310의 합성

[0550] 단계 1. 메틸 2-(2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일옥시)아세테이트의 합성

2-(퓨란-3-일)페리딘-3-올(화합물 6-10) (100 mg, 0.62 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (0.07 mL, 0.75 mmol)와 세슘카보네이트 (244 mg, 0.75 mmol)를 아세토나이트릴 4 mL에 녹인 후, 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 감압 여과 및 감압 농축 한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 메틸 2-(2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일옥시)아세테이트 (128 mg, 89 %)를 얻었다.

[0552] 단계 2. 2-(2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일옥시)아세테이트 (128 mg, 0.54 mmol)와 하이드라진 (0.03 mL, 0.6 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일옥시)아세토-하이드라자이드 (108 mg, 84 %)를 얻었다.

[0554] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.43 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (70 mg, 0.44 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 3:7)로 정제하여 화합물 310 (60 mg, 39 %)을 얻었다.

[0556] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.57 (bs, 1H), 11.30 (bs, 1H), 8.78-8.57 (2s, 1H), 8.30 (s, 0.2H), 8.21 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.72 (s, 0.9H), 7.59-7.40 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 1 H), 6.47 (m, 1 H), 5.36 (s, 1H), 4.87 (s, 1H).

[0557] 실시예 63. 화합물 311의 합성

[0558] 단계 1. 메틸 2-(2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0559] 2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (화합물 7-3) (117 mg, 0.66 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (0.07 mL, 0.79 mmol)와 세슘카보네이트 (258 mg, 0.79 mmol)를 아세토나이트릴 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 감압 여과 및 감압 농축 한 후, 농축물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 메틸 2-(2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트 (141 mg, 86 %)를 얻었다.

[0560] 단계 2. 2-(2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0561] 메틸 2-(2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트 (141 mg, 0.56 mmol)와 하이드라진 (0.03 mL, 0.6 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (127 mg, 90 %)를 얻었다.

[0562] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌-2-(2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0563] 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (70 mg, 0.28 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (45 mg, 0.31 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 311 (70 mg, 67 %)을 얻었다.

[0564] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.31 (m, 1H), 11.20 (m, 1H), 8.47-8.04 (2s, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.58 (m, 1H), 7.58-7.38 (m, 3H), 7.27 (m, 0.5H), 7.17 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.19 (m, 1H).

[0565] 실시예 64. 화합물 312의 합성

[0566] 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (70 mg, 0.28 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (45 mg, 0.31 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 312 (70 mg, 67 %)를 얻었다.

[0567] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.35 (m, 1H), 11.3 (m, 1H), 8.66-8.23 (2s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 0.5H), 7.16 (m, 5H), 6.77 (m, 0.5H), 4.90 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.89 (m, 1H).

[0568] 실시예 65. 화합물 313의 합성

[0569] 단계 1. 메틸 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세테이트의 합성

[0570] 2-(퓨란-3-일)-6-메틸페놀 (화합물 6-9) (100 mg, 0.57 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (0.04 mL, 0.68 mmol)와 세슘카보네이트 (160 mg, 0.68 mmol)를 아세토나이트릴 4 mL에 녹인 후, 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 메틸 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세테이트 (146 mg, 100 %)을 얻었다.

[0571] 단계 2. 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0572] 메틸 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세테이트 (146 mg, 0.57 mmol)와 하이드라진 (0.03 mL, 0.6 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토-하이드라자이드 (121 mg, 83 %)를 얻었다.

[0573] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0574] 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (70 mg, 0.28 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (45 mg, 0.31 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 313 (20 mg, 19 %)을 얻었다.

[0575] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.41 (m, 2H), 8.45–8.01 (2s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.10 (m, 4H), 6.44 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.30 (m, 3H).

[0576] 실시예 66. 화합물 314의 합성

[0577] 2-(2-(퓨란-3-일)-6-메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (70 mg, 0.28 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (45 mg, 0.31 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 314 (28 mg, 26 %)를 얻었다.

[0578] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44 (m, 1H), 11.34 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.27–7.00 (m, 5.5H), 6.57 (s, 0.5H), 4.78 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 2.37 (m, 3H).

[0579] 실시예 67. 화합물 317의 합성

[0580] 단계 1. 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

[0581] 2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페놀 (화합물 6-18) (133 mg, 0.71 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.08 mL, 0.85 mmol)와 세슘카보네이트 (276 mg, 0.85 mmol)를 아세토나이트릴 1 mL에 녹인 후, 100 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:4)로 정제하여 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (168 mg, 100 %)를 얻었다.

[0582] 단계 2. 2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0583] 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (168 mg, 0.65 mmol)와 하이드라진 (0.03 mL, 0.72 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (169 mg, 100 %)를 얻었다.

[0584] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0585] 2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (85 mg, 0.33 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (52 mg, 0.36 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 생성된 고체를 여과하여 화합물 317 (140 mg, 31 %)을 얻었다.

[0586] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.57 (m, 1H), 11.46 (m, 1H), 8.64–8.24 (2s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.11 (m, 4.5H), 6.62 (m, 1.5H), 4.80 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 2.32 (m, 6H).

[0587] 실시예 68. 화합물 318의 합성

[0588] 2-(2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (85 mg, 0.33 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (52 mg, 0.36 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 45:55)로 정제하여 화합물 318 (30 mg, 23 %)을 얻었다.

[0589] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44 (m, 1H), 11.20 (m, 1H), 8.47–8.02 (2s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.23 (m, 0.5H), 7.14 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 2.32 (m, 6H).

[0590] 실시예 69. 화합물 319의 합성

[0591] 2-(2-(퓨란-3-일)페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드 (70 mg, 0.30 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (48 mg, 0.33 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 80 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하였다. 테트라하이드로퓨란 / 헥산을 이용하여 재결정 한 후, 여과하여 화합물 319 (50 mg, 46 %)를 얻었다.

[0592] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.62 (m, 1H), 11.39 (m, 1H), 8.74–8.46 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.20 (m, 4H), 7.01 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.90 (s, 1H).

[0593] 실시예 70. 화합물 320의 합성

[0594] 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (40 mg, 0.15 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (22 mg, 0.15 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 320 (17 mg, 29 %)을 얻었다.

[0595] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45 (bs, 1H), 11.35 (bs, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25–8.16 (2s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 5.49–4.94 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[0596] 실시예 71. 화합물 322의 합성**[0597]** 단계 1. 메틸 2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

[0598] 4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페놀 (화합물 6-5) (120 mg, 0.46 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.05 mL, 0.55 mmol)와 세슘카보네이트 (448 mg, 1.39 mmol)를 아세토나이트릴 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트(130 mg, 79 %)를 얻었다.

[0599] 단계 2. 2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0600] 2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세테이트 (125 mg, 0.48 mmol)와 하이드라진 (0.024 mL, 0.48 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 여과한 후, 디에틸에테르 10 mL 첨가하여 10분 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하여 2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토-하이드라자이드 (102 mg, 82 %)을 얻었다.

[0601] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0602] 2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (40 mg, 0.15 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (22 mg, 0.15 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 322 (19 mg, 32 %)를 얻었다.

[0603] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.41–11.38 (m, 1H), 11.30–11.20 (m, 1H), 8.50–8.04 (2s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.48–7.37 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 2.07 (m, 6H).

[0604] **실시예 72.** 화합물 323의 합성

[0605] **단계 1.** 메틸 2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0606] 2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (화합물 7-6) (68 mg, 0.35 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.04 mL, 0.45 mmol)와 세슘카보네이트 (341 mg, 1.05 mmol)를 아세토나이트릴 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 4시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 메틸 2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로-퓨란-3-일)페녹시)아세테이트 (74 mg, 79 %)를 얻었다.

[0607] **단계 2.** 2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0608] 메틸 2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트 (67 mg, 0.25 mmol)와 하이드라진 (0.012 mL, 0.25 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 2시간동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 디에틸에테르 10 mL 첨가하여 10분 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하여 2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (45 mg, 66 %)를 얻었다.

[0609] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0610] 2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (30 mg, 0.11 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (17 mg, 0.11 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 90 °C에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 323 (15 mg, 34 %)을 얻었다.

[0611] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.42–11.39 (m, 1H), 11.37–11.32 (m, 1H), 8.47–8.03 (s, 1H), 7.57–7.48 (m, 2H), 7.40–7.37 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0612] **실시예 73.** 화합물 326의 합성

[0613] **단계 1.** 메틸 2-(2,3-다이메틸페녹시)아세테이트의 합성

[0614] 2,3-다이메틸페놀 (500 mg, 4.09 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.45 mL, 4.90 mmol)와 세슘카보네이트 (4.0 g, 12.3 mmol)를 아세토나이트릴 8 mL에 녹인 후, 100 °C에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 메틸 2-(2,3-다이메틸페녹시)아세테이트 (628 mg, 83 %)를 얻었다.

[0615] 단계 2. 2-(2,3-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(2,3-다이메틸페녹시)아세테이트 (600 mg, 3.09 mmol)와 하이드라진 (0.15 mL, 3.09 mmol)을 에탄올 8 mL에 녹인 후, 90 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 디에틸에테르 10 mL 첨가하여 10분 동안 교반한 후, 생성된 고체를 여과하여 2-(2,3-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (572 mg, 95 %)를 얻었다.

[0617] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,3-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(2,3-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.55 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (75 mg, 0.52 mmol)를 에탄올 3 mL에 녹인 후, 90 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 326 (93 mg, 56 %)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.50–11.44 (m, 1H), 11.37–11.32 (m, 1H), 8.52–8.25 (2s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0620] 실시예 74. 화합물 327의 합성

2-(2,3-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.55 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (75 mg, 0.52 mmol)를 에탄올 3 mL에 녹인 후, 90 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 327 (104 mg, 62 %)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.41 (bs, 1H), 11.27 (bs, 1H), 8.34–8.07, (2s, 1H), 7.69 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 4.82 (d, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[0623] 실시예 75. 화합물 329의 합성

2-(2-에틸-6-메틸페리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드 (30 mg, 0.14 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (21 mg, 0.37 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 90 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 생성된 고체를 여과하여 화합물 329 (19 mg, 40 %)를 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.52 (bs, 1H), 11.37 (bs, 1H), 8.49–8.25 (2s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.18 (m, 3H).

[0626] 실시예 76. 화합물 330의 합성**[0627] 단계 1. 메틸 2-(4-브로모-2-시아노페녹시)아세테이트의 합성**

5-브로모-2-하이드록시벤조나이트라일 (400 mg, 2.01 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.2 mL, 2.2 mmol)와 세슘카보네이트 (716 mg, 2.2 mmol)를 아세토나이트릴 4 mL에 녹인 후, 80 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 메틸 2-(4-브로모-2-시아노페녹시)아세테이트 (451 mg, 83 %)를 얻었다.

[0629] 단계 2. 2-(4-브로모-2-시아노페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(4-브로모-2-시아노페녹시)아세테이트 (451 mg, 1.67 mmol)와 하이드라진 (0.09 mL, 1.84 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 생성된 고체를 여과하여 2-(4-브로모-2-시아노페녹시)아세토하이드라자이드 (398 mg, 88 %)를 얻었다.

[0631] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(4-브로모-2-시아노페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0632] 2-(4-브로모-2-시아노페녹시)아세토하이드라자이드 (100 mg, 0.37 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (53 mg, 0.39 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 2:1)로 정제하여 화합물 330 (21 mg, 0.05 mmol, 14 %)을 얻었다.

[0633] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.6 (bs, 1H), 11.37 (m, 1H), 8.45–8.26 (2s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.93 (s, 1H).

[0634] **실시예 77.** 화합물 331의 합성

[0635] **단계 1.** 메틸 2-(2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일옥시)아세테이트의 합성

[0636] 2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-올(화합물 7-9) (78 mg, 0.41 mmol), 메틸 브로모아세테이트 (0.05 mL, 0.49 mmol)와 세슘카보네이트 (159 mg, 0.49 mmol)를 아세토나이트릴 2 mL에 녹인 후, 80 °C에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 여과 및 여액을 감압농축 한 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:5)로 정제하여 메틸 2-(2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일옥시)아세테이트 (86 mg, 88 %)를 얻었다.

[0637] **단계 2.** 2-(2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0638] 메틸 2-(2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일옥시)아세테이트 (86 mg, 0.36 mmol)와 하이드라진 (0.02 mL, 0.39 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일옥시)아세토-하이드라자이드 (85 mg, 99 %)를 얻었다.

[0639] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0640] 2-(2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드 (85 mg, 0.36 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (57 mg, 0.39 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 331 (64 mg, 48 %)을 얻었다.

[0641] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44 (m, 1H), 11.27 (m, 1H), 8.32–8.07 (2s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.59 (m, 4H), 1.82 (m, 4H).

[0642] **실시예 78.** 화합물 332의 합성

[0643] **단계 1.** 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0644] 2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페놀 (화합물 7-5) (200 mg, 1.04 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.095 mL, 1.14 mmol)와 세슘카보네이트 (327 mg, 1.14 mmol)를 아세토나이트릴 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페녹시)아세테이트 (145 mg, 0.73 mmol, 30 %)를 얻었다.

[0645] **단계 2.** 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0646] 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페녹시)아세테이트 (80 mg, 0.30 mmol)와 하이드라진 (0.02 mL, 0.33 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (80 mg, 100 %)를

얻었다.

[0647] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0648] 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (80 mg, 0.30 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (43 mg, 0.32 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 332 (60 mg, 51 %)를 얻었다.

[0649] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.36 (m, 1H), 11.2 (m, 1H), 8.48–8.03 (2s, 1H), 7.70 (s, 0.5H), 7.50 (m, 4H), 7.39 (m, 0.5H), 6.85 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 4.74–4.31 (2s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.22 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (m, 2H).

[0650] **실시예 79.** 화합물 333의 합성

[0651] 2-(2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (30 mg, 0.12 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (17 mg, 0.12 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 생성된 고체를 여과하여 화합물 333 (14 mg, 31 %)을 얻었다.

[0652] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.48–11.43 (m, 1H), 11.34 (s, 1H), 8.43 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.64–8.27 (2s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

[0653] **실시예 80.** 화합물 336의 합성

[0654] 2-(4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드 (30 mg, 0.11 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (17 mg, 0.15 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 90 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 336 (18 mg, 41 %)을 얻었다.

[0655] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.51 (bs, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.35–8.27 (2s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 2.31 (d, J = 16.0 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H).

[0656] **실시예 81.** 화합물 337의 합성

[0657] 2-(2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (50 mg, 0.19 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (100 mg, 0.55 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 90 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 337 (31 mg, 50 %)을 얻었다.

[0658] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.42 (bs, 1H), 11.29 (m, 1H), 8.55–8.16 (2s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.75 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

[0659] **실시예 82.** 화합물 343의 합성

[0660] **단계 1.** 메틸 2-(2-(싸이오펜-3-일)페리딘-3-일옥시)아세테이트의 합성

[0661] 2-(싸이오펜-3-일)파리딘-3-올(화합물 6-12) (50 mg, 0.28 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.03 mL, 0.31 mmol)와 세슘카보네이트 (101 mg, 0.31 mmol)를 아세토나이트릴 1mL에 녹인 후, 80 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 메틸 2-(2-(싸이오펜-3-일)파리딘-3-일옥시)아세테이트 (48 mg, 67 %)를 얻었다.

[0662] 단계 2. 2-(2-(싸이오펜-3-일)파리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0663] 메틸 2-(2-(싸이오펜-3-일)파리딘-3-일옥시)아세테이트 (48 mg, 0.19 mmol)와 하이드라진 (0.01 mL, 0.21 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2-(싸이오펜-3-일)파리딘-3-일옥시)-아세토하이드라자이드 (48 mg, 100 %)를 얻었다.

[0664] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2-(싸이오펜-3-일)파리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드의 합성

[0665] 2-(2-(싸이오펜-3-일)파리딘-3-일옥시)아세토하이드라자이드 (48 mg, 0.19 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (30 mg, 0.21 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 85 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 343 (31 mg, 42 %)을 얻었다.

[0666] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.50 (m, 1H), 11.30 (m, 1H), 8.62-8.50 (m, 1H), 8.29-8.21 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.86 (s, 1H).

[0667] 실시예 83. 화합물 344의 합성

[0668] 단계 1. 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0669] 2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페놀 (화합물 6-13) (100 mg, 0.49 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.05 mL, 0.53 mmol)와 세슘카보네이트 (190 mg, 0.53 mmol)를 아세토나이트릴 1 mL에 녹인 후, 100 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:4)로 정제하여 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페녹시)아세테이트 (141 mg, 100 %)를 얻었다.

[0670] 단계 2. 2-(2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0671] 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페녹시)아세테이트 (141 mg, 0.51 mmol)와 하이드라진 (0.03 mL, 0.56 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 85 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (128 mg, 91 %)를 얻었다.

[0672] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0673] 2-(2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (70 mg, 0.25 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (40 mg, 0.26 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 344 (31 mg, 31 %)를 얻었다.

[0674] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.42 (bs, 0.5H), 11.35 (m, 1.5H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (s, 0.5H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.35-7.05 (m, 7H), 6.49 (m, 0.5H), 4.72 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.28 (m, 6H).

[0675] 실시예 84. 화합물 345의 합성

[0676] 2-(2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (70 mg, 0.25 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (40 mg, 0.26 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 100 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 345 (20 mg, 20 %)를 얻었다.

[0677] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.35 (m, 1H), 11.20 (m, 1H), 8.49-7.97 (2s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61-7.34 (m, 6.5H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.65-4.20 (2s, 1H), 2.19 (m, 6H).

[0678] 실시예 85. 화합물 346의 합성**[0679]** 단계 1. 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세테이트의 합성

[0680] 2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페놀 (화합물 6-14) (205 mg, 1.09 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.1 mL, 1.08 mmol)와 세슘카보네이트 (1.05 g, 3.24 mmol)를 아세토나이트릴 4 mL에 녹인 후, 90 °C에서 9시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세테이트 (194 mg, 68 %)를 얻었다.

[0681] 단계 2. 2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0682] 메틸 2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세테이트 (189 mg, 0.72 mmol)와 하이드라진 (0.035 mL, 0.72 mmol)을 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 디에틸에테르 10 mL를 첨가하고 10분 동안 교반하여 생성된 고체를 여과하여 2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세토-하이드라자이드 (146 mg, 80 %)를 얻었다.

[0683] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0684] 2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드 (50 mg, 0.19 mmol)와 1H-인돌-4-카발데하이드 (28 mg, 0.19 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 90 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 346 (21 mg, 28 %)을 얻었다.

[0685] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.57-11.54 (m, 1H), 11.34-11.28 (m, 1H), 8.27- 7.75 (2s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.17 (m, 5H), 6.98 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).

[0686] 실시예 86. 화합물 347의 합성

[0687] 2-(2-(퓨란-2-일)-4-메톡시페녹시)아세토하이드라자이드 (50 mg, 0.19 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (28 mg, 0.19 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 90 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 347 (39 mg, 53 %)을 얻었다.

[0688] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.50-11.47 (m, 1H), 11.32-11.28 (m, 1H), 8.30- 8.09 (2s, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).

[0689] 실시예 87. 화합물 356의 합성

[0690] **단계 1.** 메틸 2-(3-(퓨란-2-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0691] 3-(퓨란-2-일)페놀 (화합물 6-15) (183 mg, 1.14 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.11 mL, 1.14 mmol)와 세슘카보네이트 (556 mg, 1.71 mmol)를 아세토나이트릴 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 4시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 메틸 2-(3-(퓨란-2-일)페녹시)아세테이트 (228 mg, 86 %)를 얻었다.

[0692] **단계 2.** 2-(3-(퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0693] 메틸 2-(3-(퓨란-2-일)페녹시)아세테이트 (220 mg, 0.95 mmol)와 하이드라진 (0.05 mL, 0.95 mmol)를 에탄올 2 mL에 녹인 후, 90 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 디에틸에테르 10 mL 첨가하여 10분 동안 교반하여 생성된 고체를 여과하여 2-(3-(퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (185 mg, 84 %)를 얻었다.

[0694] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(3-(퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0695] 2-(3-(퓨란-2-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (50 mg, 0.21 mmol)와 1H-인돌-4-카발테하이드 (32 mg, 0.21 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 90 °C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 356 (47 mg, 61 %)을 얻었다.

[0696] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.54–11.49 (m, 1H), 11.41–11.38 (m, 1H), 8.58–8.27 (2s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.74 (s, 1H).

[0697] **실시예 88.** 화합물 358의 합성

[0698] **단계 1.** 메틸 2-(3-(페리딘-3-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0699] 3-(페리딘-3-일)페놀 (화합물 6-16) (379 mg, 2.22 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트 (0.2 mL, 2.22 mmol)와 세슘카보네이트 (1086 mg, 3.33 mmol)를 아세토나이트릴 5 mL에 녹인 후, 100 °C에서 4시간 교반하였다. 반응이 완료되면 감압여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 7:3)로 정제하여 메틸 2-(3-(페리딘-3-일)페녹시)아세테이트 (420 mg, 78 %)을 얻었다.

[0700] **단계 2.** 2-(3-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0701] 메틸 2-(3-(페리딘-3-일)페녹시)아세테이트 (410 mg, 1.69 mmol)와 하이드라진 (0.08 mL, 1.69 mmol)를 에탄올 4 mL에 녹인 후, 90 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 디에틸에테르 10 mL 첨가하여 10분 동안 교반하여 생성된 고체를 여과하여 2-(3-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (365 mg, 89 %)를 얻었다.

[0702] **단계 3.** (E)-N'-(1H-인돌-4-일)메틸렌)-2-(3-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0703] 2-(3-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (50 mg, 0.20 mmol)와 1H-인돌-4-카발테하이드 (30 mg, 0.20 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 90 °C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 생성된 고체를 여과하여 화합물 358 (39 mg, 53 %)을 얻었다.

[0704] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.53 (bs, 1H), 11.39–11.34 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.57–8.26 (2s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.13 (m, 3H), 6.99 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.80 (s, 1H).

[0705] 실시예 89. 화합물 359의 합성

2-(3-(페리딘-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (50 mg, 0.21 mmol)와 1H-인돌-6-카발데하이드 (32 mg, 0.21 mmol)를 에탄올 1 mL에 녹인 후, 90 °C에서 17시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압농축 후, 캔버 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 359 (28 mg, 38 %)를 얻었다.

[0707] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.45–11.42 (m, 1H), 11.33–11.28 (m, 1H), 8.91 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.56–8.23 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (m, 6H), 7.05 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.76 (s, 1H).

[0708] 실시예 90. 화합물 378 의 합성**[0709]** 단계 1. 메틸 2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트의 합성

4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (화합물 7-4) (368 mg, 1.87 mmol)과 메틸브로모아세테이트 (0.21 mL, 2.25 mmol)를 아세토나이트릴에 녹이고 세슘카보네이트 (915 mg, 2.81 mmol)를 가하고 상온에서 하루 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 탄산수소나트륨 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조 여과하고 감압 농축하였다. 잔사를 캔버 크로마토그래피 (실리카겔 ; 헥산/에틸아세테이트, 9/1)로 정제하여 메틸 2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트 (415 mg, 83%)를 얻었다.

[0711] 단계 2. 2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

메틸 2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세테이트 (415 mg, 1.55 mmol)과 하이드라진 모노하이드레이트 (91.0 μ L, 3.93 mmol)를 에탄올에 녹이고 화합물을 하루 동안 환류 교반하여 준다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하고 잔사농축물을 캔버 크로마토그래피 (실리카겔 ; 다이클로로메탄/메탄올, 9/1)로 정제하여 무색 오일 형태의 2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (316 mg, 76%)를 얻었다.

[0713] 단계 3. (E)-N'-((1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (230 mg, 0.86 mmol)과 인돌-6-카복실데하이드 (137 mg, 0.94 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 밤새 환류 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 캔버 크로마토그래피 (실리카겔 ; 에틸아세테이트:헥산, 3/7)로 정제하여 흰색 고체 형태의 화합물 378 (145 mg, 45%)을 얻었다.

[0715] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.48–11.44 (m, 1H), 11.35–11.23 (m, 1H), 8.48, 8.05 (2s, 1H), 7.72 (s, 0.5H), 7.59–7.27 (m, 3.5H), 6.96–6.88 (m, 2H), 6.47–6.43 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.02–3.92 (m, 2H), 3.77–3.73 (m, 2H), 3.53–3.43 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 7H), 1.89–2.20 (m, 1H).

[0716] 실시예 91. 화합물 379 의 합성

2-(4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (80.5 mg, 0.30 mmol)과 인돌-4-카복실데하이드 (52.3 mg, 0.36 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 하루 동안 환류 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 캔버 크로마토그래피 (실리카겔 ; 에틸아세테이트:헥산, 3/7)로 정제하여 흰색 고체 형태의 화합물 379 (42 mg, 36%)을 얻었다.

[0718] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.48–11.44 (m, 1H), 11.35–11.23 (m, 1H), 8.48, 8.05 (2s, 1H), 7.72 (s, 0.5H), 7.59–7.27 (m, 3.5H), 6.96–6.88 (m, 2H), 6.47–6.41 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.02–

3.92 (m, 2H), 3.75–3.71(m, 2H), 3.53–3.43 (m, 2H), 2.26–2.21 (m, 7H), 1.88–2.22 (m, 1H).

[0719] 실시예 92. 화합물 457의 합성

[0720] 단계 1. 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세테이트의 합성

[0721] 2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페놀 (화합물 7-7) (156 mg, 0.76 mmol)과 메틸브로모아세테이트 (0.089 mL, 0.91 mmol)를 아세토나이트릴에 녹이고 세슘카보네이트 (370 mg, 1.14 mmol)를 가하고 상온에서 하루 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 씻어준 후, 무수 황산나트륨으로 건조 여과하고 감압 농축하였다. 잔사 를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 헥산/에틸아세테이트, 9/1)로 정제하여 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세테이트 (168 mg, 80%)을 얻었다.

[0722] 단계 2. 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0723] 메틸 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세테이트 (168 mg, 0.60 mmol)과 하이드라진 모노하이드레이트 (36.0 μ L, 0.72 mmol)를 메탄올에 녹이고 화합물을 하루 동안 환류 교반하여 준다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 감압 농축하고 헥сан을 이용하여 흰색 침전물을 만들어 여과한 후 건조하여 흰색 고체 형태의 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (114 mg, 68%)를 얻었다.

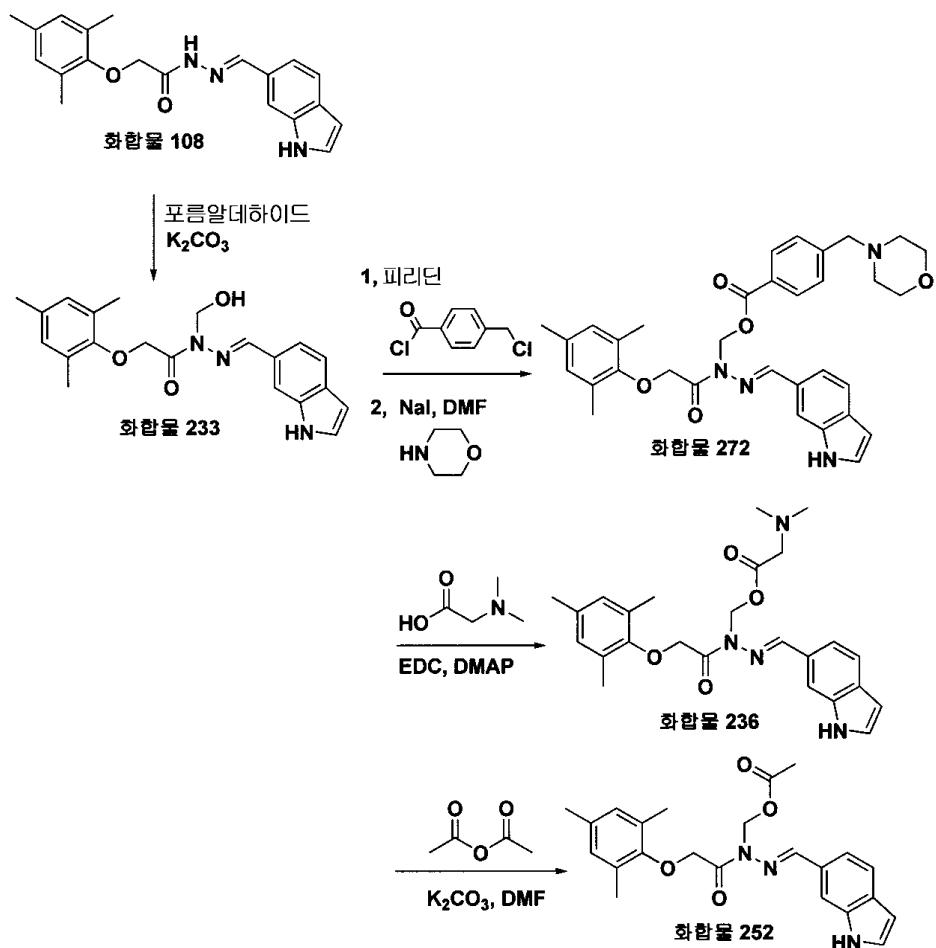
[0724] 단계 3. (E)-N'-(1H-인돌-6-일)메틸렌)-2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드의 합성

[0725] 2-(2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페녹시)아세토하이드라자이드 (114 mg, 0.41 mmol)과 인돌-6-카복실데하이드 (65.3 mg, 0.45 mmol)를 에탄올에 녹인 다음 밤새 환류 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 에틸아세테이트:헥산=7:3)로 정제하여 갈색 고체 형태의 화합물 457 (78 mg, 47%)을 얻었다.

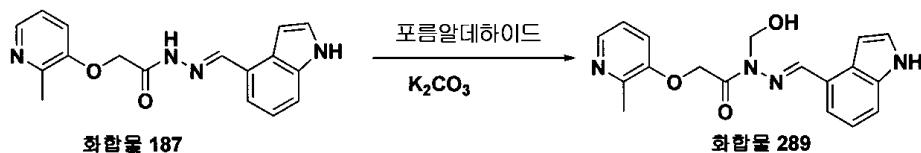
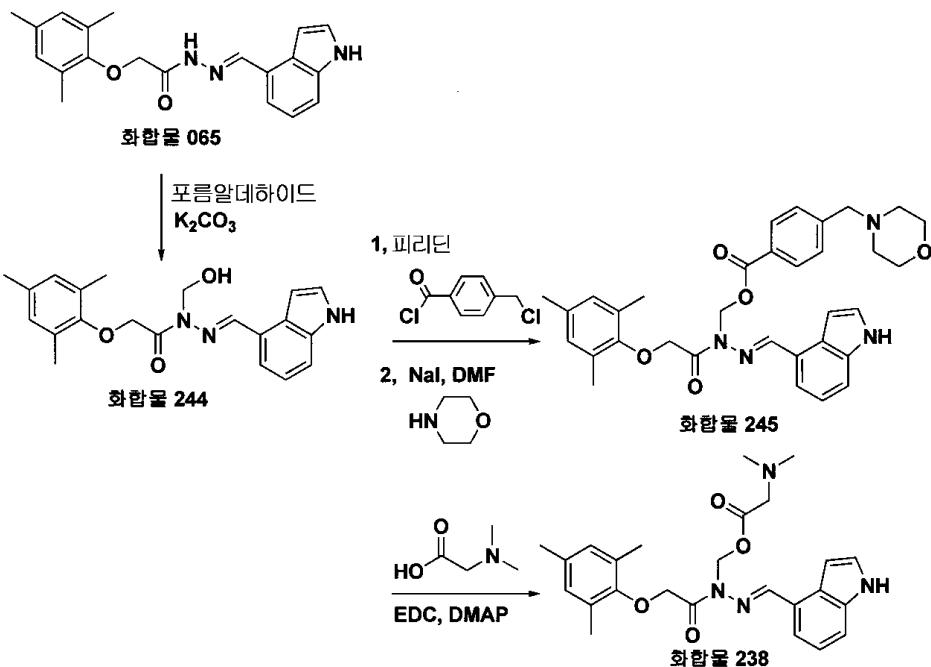
[0726] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.44–11.40 (m, 1H), 11.32–11.23 (m, 1H), 8.49 (s, 0.5H), 8.04 (2s, 0.45H), 7.72 (s, 0.53H), 7.60–7.26 (m, 3.5H), 6.93–6.88 (m, 2H), 6.48–6.43 (m, 1H), 4.77 (s, 0.9H), 4.33 (s, 1.1H), 3.91 (bs, 2H), 3.22–3.18 (m, 2H), 2.25–2.23(m, 6H), 1.67–1.61 (m, 4H).

[0727] 하기 반응식 2는 상기 반응식 1에서 제조된 화합물 108, 065 및 187을 이용하여 화합물 233, 272, 236, 252, 244, 245, 238 및 289를 제조하는 방법을 나타낸다.

[0728] [반응식 2]



[0729]



[0730]

실시예 93. 화합물 233의 합성

화합물 108 (510 mg, 1.52 mmol), 포름알데하이드 35 % (0.6 mL, 15.2 mmol), 탄산칼륨 (210 mg, 1.52 mmol)를 다이메틸폼아마이드 1 mL에 녹이고 40 °C에서 48시간 동안 교반시킨다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 넣고 흰색 고체를 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물 233 (110 mg, 20 %)을 얻었다.

[0731] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.43–11.40 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07–7.37 (m, 5H), 6.83 (d, *J* = 4.44 Hz, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.45 (m, 2H), 5.52 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.22 (m, 9H).

실시예 94. 화합물 244의 합성

화합물 065 (510 mg, 1.52 mmol), 포름알데하이드 35 % (0.6 mL, 15.2 mmol), 탄산칼륨 (210 mg, 1.52 mmol)를 다이메틸폼아마이드 1 mL에 녹이고 40 °C로 온도를 올린 후 2일 동안 교반 시킨다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 넣고 흰색 고체를 여과하였다. 여액을 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 화합물 244 (110 mg, 20 %)를 얻었다.

[0732] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.4 (m, 1H), 8.69–8.24 (2s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.83 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 5.54 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.31 (m, 9H).

실시예 95. 화합물 289의 합성

[0738] 화합물 187 (110 mg, 0.36 mmol)을 다이메틸폼아마이드 1.5 mL에 녹인 후 포름알데하이드 (0.09 mL, 1.08 mmol), 탄산칼륨 (41 mg, 0.36 mmol)를 넣고 45 °C로 16시간 동안 교반 시킨다. 반응이 완료되면 생성된 고체를 여과하여 화합물 289 (50 mg, 41 %)을 얻었다.

[0739] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.56 (m, 1H), 8.51–8.27 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.31–6.97 (m, 4H), 5.75 (m, 2H), 5.42–4.76 (m, 2H), 2.43 (m, 3H).

0740] 실시예 96. 화합물 272의 합성

[0741] 화합물 233 (200 mg, 0.55 mmol), 3-(클로로메틸)벤질 클로라이드 (113 mg, 0.60 mmol)를 피리딘 2 mL에 녹이고 3시간 동안 상온에서 교반 시킨다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 물과 에틸아세테이트로 추출한 후, 황산마그네슘으로 건조 후 농축하여 얻은 농축물을 다이메틸폼아마이드에 녹이고 모르폴린 (0.04 mL, 0.44 mmol), 소디움아이오다이드 (cat.)을 넣어 4시간 동안 상온에서 교반 시킨다. 반응이 완료되면 물을 첨가하여 생성된 흰색 고체를 여과하여 화합물 272 (20 mg, 0.03 mmol, 32 %)을 얻었다.

[0742] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.49 (m, 1H), 8.55 (s, 0.5H), 7.88 (s, 0.5H), 7.81 (m, 3H), 7.69–7.63 (m, 1.5H), 7.57–7.51 (m, 1.5H), 7.41 (m, 3H), 6.83 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.50 (d, J = 1.80 Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.52 (m, 6H), 2.30 (m, 4H), 2.20 (m, 9H)

0743] 실시예 97. 화합물 245의 합성

[0744] 화합물 244 (33 mg, 0.09 mmol), 3-(클로로메틸)벤질 클로라이드 (17 mg, 0.12 mmol)를 피리딘 0.2 mL에 녹이고 3시간 동안 상온에서 교반 시킨다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 농축하여 얻은 농축물을 다이메틸폼아마이드에 녹이고 모르풀린 (0.02 mL, 0.24 mmol), 소디움아이오다이드 (cat.)를 넣어 4시간 동안 상온에서 교반 시킨다. 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨다. 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1 ~ 2:1)로 정제하여 화합물 245 (18 mg, 58 %)를 얻었다.

[0745] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.52–46 (m, 1H), 8.71–8.24 (2s, 1H), 7.89–7.76 (m, 3H), 7.70–7.65 (m, 1H), 7.44–7.23 (m, 5H), 6.84 (m, 2H), 6.50 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.53–3.49 (m, 6H), 2.31 (m, 4H), 2.22 (m, 9H).

0746] 실시예 98. 화합물 238의 합성

[0747] 화합물 244 (20 mg, 0.05 mmol), N,N-다이메틸글라이신 (6 mg, 0.05 mmol), EDC (24 mg, 0.13 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘 (3 mg, 0.03 mmol)을 메틸렌클로라이드:다이메틸폼아마이드 = 1 mL:1 mL에 녹이고 2시간 동안 상온에서 교반 시킨다. 반응 혼합물에 물을 가하고 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨다. 헥산으로 재결정하여 원하는 화합물 238 (10 mg, 44 %)을 얻었다.

[0748] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.4 (m, 1H), 8.70 (s, 0.5H), 8.23 (s, 0.5H), 7.74–7.56 (m, 2H), 7.34–7.21 (m, 3H), 6.84 (d, J = 5.92 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.19 (m, 15H).

0749] 실시예 99. 화합물 236의 합성

[0750] 화합물 233 (20 mg, 0.06 mmol), N,N-다이메틸글라이신 (16 mg, 0.15 mmol), EDC (28 mg, 0.15 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘 (4 mg, 0.03 mmol)을 다이메틸아세트아마이드 1 mL에 녹이고 1.5시간 동안 40 °C에서 교반 시킨다. 0 °C로 냉각한 후 물 1.5mL를 천천히 떨어뜨리면서 30분간 교반시킨다. 1시간 교반시킨 후, 반응 혼합물에 물을 가하고 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 얻어진 유기층을 감압 농축하여 농축물을 컬럼 크로마토그래피

(에틸아세테이트:메틸렌클로라이드 = 1:4)로 정제하여 화합물 236 (10 mg, 37 %)을 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.52 (m, 1H), 8.54, 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 0.5H), 7.59–7.56 (m, 3H), 6.85 (d, *J* = 7.48 Hz, 2H), 6.5 (m, 1H), 6.45 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.15 (d, *J* = 18.9 Hz, 2H), 2.19 (m, 15H).

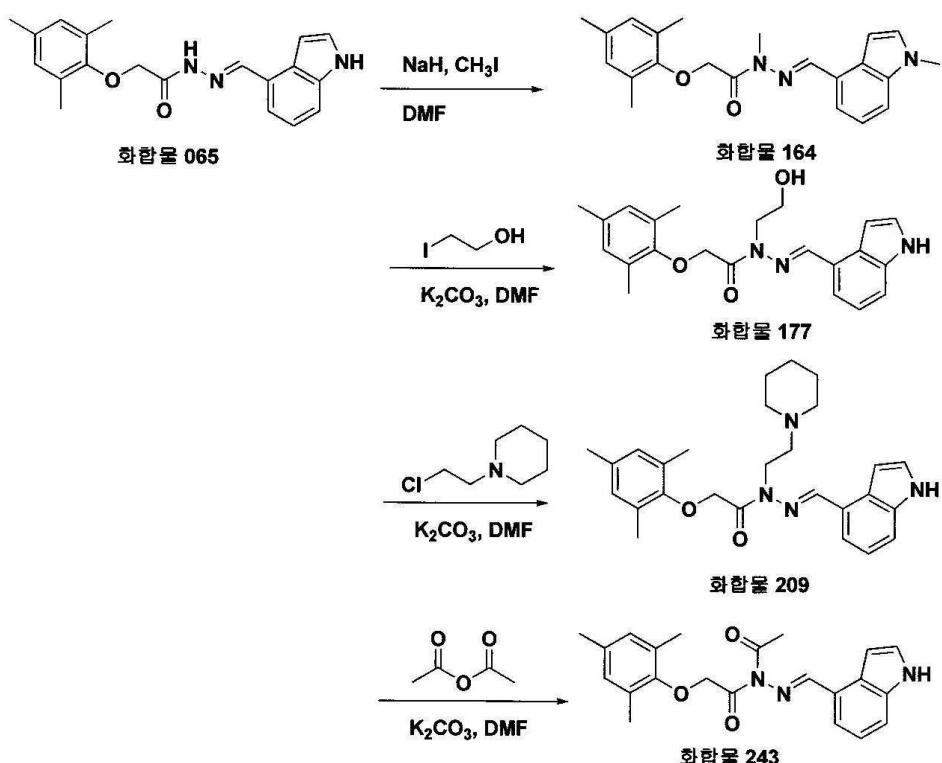
실시예 100. 화합물 252의 합성

화합물 233 (30 mg, 0.08 mmol), 아세트산무수물 (8 mg, 0.08 mmol), 트라이에틸아민 (8 mg, 0.08 mmol)을 다이메틸폼아마이드 1 mL에 녹인 후, 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하여 생성된 흰색 고체를 여과한 후, 혁산으로 재결정하여 화합물 252 (20 mg, 0.04 mmol, 60 %)을 얻었다.

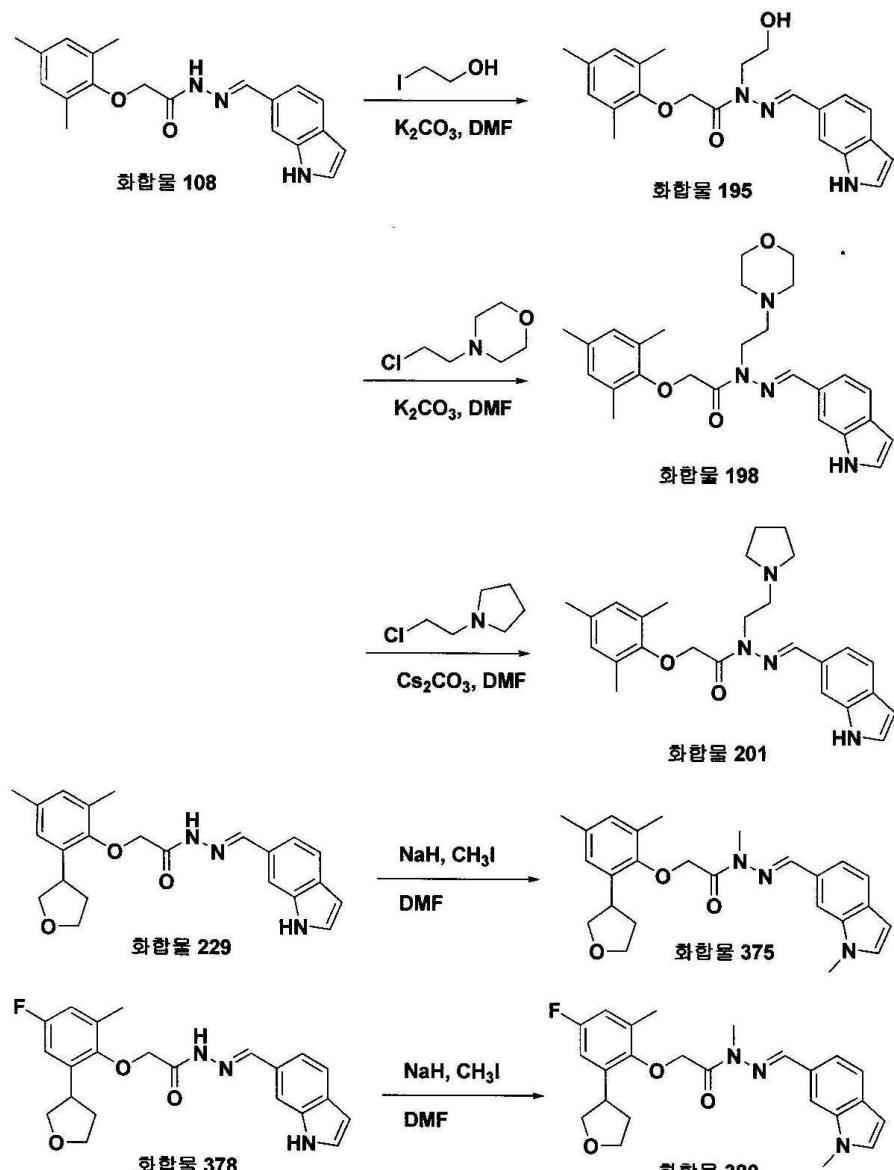
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.47 (m, 1H), 8.69–8.24 (2s, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.31–7.09 (m, 2.5H), 6.84 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 3.2 Hz, 0.5H), 6.45 (m, 1H), 5.54 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.24 (m, 9H).

하기 반응식 3은 상기 반응식 1에서 제조된 화합물 065, 108, 229 및 378을 이용하여 화합물 164, 177, 243, 195, 198, 201, 375 및 380을 제조하는 방법을 나타낸다.

[반응실 3]



[0757]



심심예 101 학한물 164이 학서

화합물 065(265 mg, 0.79 mmol), 2-아이오도메탄 (336 mg, 2.37 mmol), 소다움하이드라이드(38 mg, 1.58 mmol)를 다이메틸폼아마이드(2 mL)에 녹이고 90 °C에서 12시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 시킨 후 감압 농축하여 농축물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물 164 (152 mg, 0.42 mmol, 53%)를 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.18 (s, 0.5H), 7.48 (s, 0.5H), 7.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 0.5H), 6.81 (s, 2H), 6.77 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.18 (s, 9H).

실시예 102. 화합물 375의 합성

화합물 229 (50 mg, 0.13 mmol)를 다이메틸폼아마이드에 녹인 후 소디움하이드라이트 (16.7 mg, 0.38 mmol)와 메틸 아이오다이드 (54.5 mg, 0.38 mmol)를 넣어 쪼다. 삼운에서 2시간 동안 반응 시킨 후 반응 혼합물을 침투

농축하여 잔사를 걸럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 메틸렌클로라이드/메탄올, 10/1)로 정제하여 갈색 고체 형태의 화합물 375 (8.5 mg, 16%)를 얻었다.

[0764] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.48–11.44 (m, 1H), 11.35–11.23 (m, 1H), 8.48, 8.05 (2s, 1H), 7.72 (s, 0.5H), 7.59–7.27 (m, 3.5H), 6.96–6.88 (m, 2H), 6.47–6.43 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.02–3.92 (m, 2H), 3.77–3.73 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53–3.43 (m, 2H), 2.26–2.20 (m, 7H), 1.89–2.20 (m, 1H).

실시예 103. 화합물 380의 합성

[0766] 화합물 378 (115 mg, 0.28 mmol)를 다이메틸폼아마이드에 녹인 후 소디움하이드라이드 (36.9 mg, 0.85 mmol)와 메틸 아이오다이드 (0.53 mL, 0.85 mmol)를 넣어 준다. 상온에서 하루 동안 반응 시킨 후 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 물로 추출하고 감압 농축하여 농축물을 걸럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 헥산/에틸아세테이트, 3/7)로 정제하여 흰색 고체 형태의 화합물 380 (26 mg, 22%)을 얻었다.

[0767] ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.59 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.43 (dd, 1 H, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.13 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 6.88 (dd, 1 H, J = 9.5, 3.1 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 8.7, 3.0 Hz), 6.49 (d, 1 H, J = 3.0 Hz), 5.03, 5.01 (ABq, 2 H, J = 10.3, 15.8 Hz), 4.14–4.04 (m, 2H), 3.94–3.84 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74–3.71 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.44–2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.98–1.89 (m, 1H).

실시예 104. 화합물 177의 합성

[0769] 화합물 065 (265 mg, 0.79 mmol), 2-아이오도에탄올 (0.12 mL, 1.58 mmol), 탄산칼륨 (436 mg, 3.16 mmol)을 다이메틸폼아마이드 (2 mL)에 녹이고 50 °C에서 12시간 동안 교반시킨다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 걸럼 크로마토그래피로 정제한 후 원하는 화합물 177 (121 mg, 0.32 mmol, 41%)을 얻었다.

[0770] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.33 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.88 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.79 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.76 Hz, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.16 (s, 3H).

실시예 105. 화합물 195의 합성

[0772] 화합물 108 (265 mg, 0.79 mmol), 2-아이오도에탄올 (0.12 mL, 1.58 mmol), 탄산칼륨 (436 mg, 3.16 mmol)을 다이메틸폼아마이드 (2 mL)에 녹이고 50 °C에서 12시간 동안 교반시킨다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조하여 걸럼 크로마토그래피로 정제한 후 원하는 화합물 195 (50 mg, 17 %)를 얻었다.

[0773] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.27 (bs, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.96 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.28 Hz, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.18 (d, J = 4.28 Hz, 9H).

실시예 106. 화합물 198의 합성

[0775] 화합물 108 (100 mg, 0.29 mmol), 4-(2-클로로에틸)모르폴린 (0.11 g, 0.58 mmol), 탄산칼륨 (164 mg, 1.2 mmol)을 다이메틸폼아마이드 (2 mL)에 녹이고 90 °C에서 12시간 동안 교반시킨다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 걸럼 크로마토그래피로 정제한 후 원하는 화합물 198을 얻었다.

[0776] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.26 (bs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.96 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 2.22 (d, J = 4.28 Hz, 9H).

[0777] 실시예 107. 화합물 201의 합성

[0778] 화합물 108 (40 mg, 0.12 mmol), 1-(2-클로로에틸)파롤리딘 (40 mg, 0.24 mmol), 세슘카보네이트 (116 mg, 0.36 mmol)를 다이메틸폼아마이드에 녹이고 100 °C에서 12시간 동안 교반시킨다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조하여 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 원하는 화합물 201 (17 mg, 33 %)을 얻었다.

[0779] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.26 (bs, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.96 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.4 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.53 (m, 6 H), 2.18 (d, J = 3.2 Hz, 9H), 1.68 (m, 4 H).

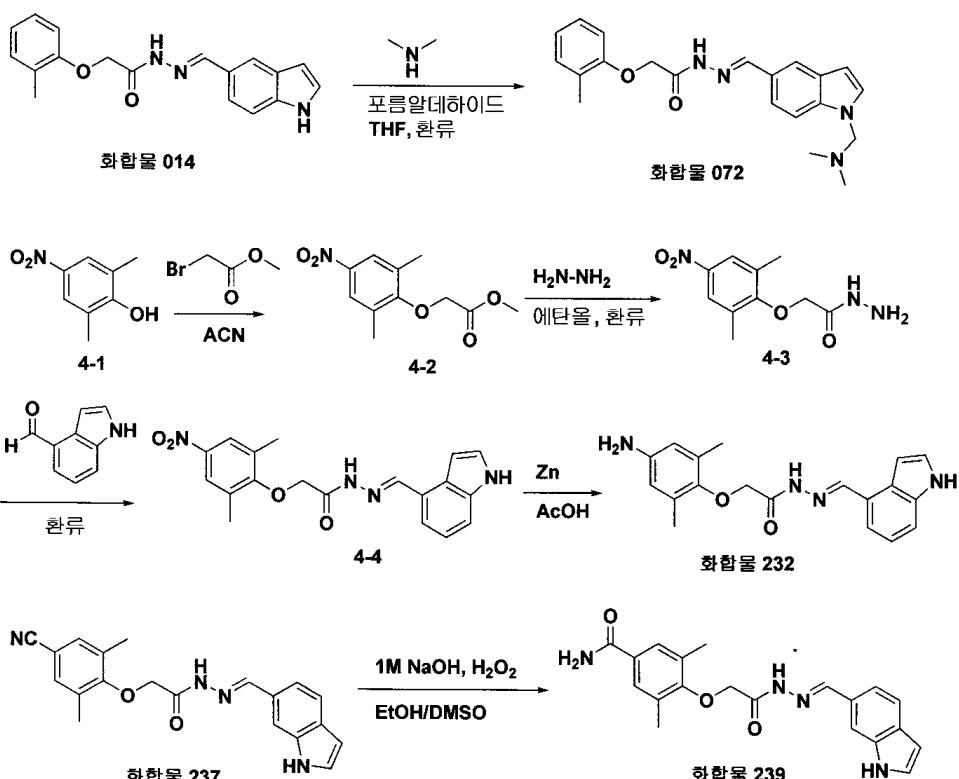
[0780] 실시예 108. 화합물 243의 합성

[0781] 화합물 065 (30 mg, 0.08 mmol), 아세트산무수물 (9 mg, 0.08 mmol), 탄산칼륨 (12 mg, 0.08 mmol)을 다이메틸 폼아마이드 2 mL에 녹이고 상온에서 12시간 동안 교반 시킨다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물과 에틸아세테이트를 넣고 추출한 후, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 243 (517 mg, 64 %)을 얻었다.

[0782] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.62 (m, 1H), 8.44–8.37 (m, 1H), 8.25 (s, 0.5H), 8.80 (m, 1H), 7.51–7.33 (m, 2.5H), 7.02 (d, J = 3.48 Hz, 0.5H), 6.85 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.10 (m, 9H).

[0783] 하기 반응식 4는 화합물 072, 232, 237 및 239를 제조하는 방법을 나타낸다.

[발음식 4]



최신예 109 환환율 072의 환선

화합물 014 (100 mg, 1.52 mmol), 포름알데하이드 (48.6 mg, 1.62 mmol), 그리고 테트라하이드로퓨란 중 디아메틸아민의 2 M 용액 (1.62 mL, 3.24 mmol)을 6시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물과 에틸아세테이트를 넣고 추출한 후, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 072 (6 mg, 5 %)을 얻었다

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.4 (bs, 0.8H), 8.32–8.06 (m, 0.7H), 7.80–7.79 (m, 1H), 7.63–7.61 (m, 1H), 7.57–7.55 (m, 1H), 7.41–7.40 (m, 1H), 7.14–7.10 (m, 2H), 6.87–6.79 (m, 2H), 6.51–6.50 (m, 1H), 5.14–4.63 (m, 4H), 2.23–2.18 (m, 9H).

실시예 110 화합물 232의 합성

단계 1. 메틸 2-(2,6-다이메틸-4-나이트로페놀시)아세테이트(화합물 4-2)의 합성

2,6-다이메틸-4-나이트로페놀 (1000 mg, 5.98 mmol)과 메틸 브로모아세테이트 (0.6 mL, 5.98 mmol), 세슘카보네이트 (2.9 g, 8.97 mmol)를 아세토나이트릴 10 mL에 녹인 후, 80 °C에서 12시간 교반 시킨다. 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 시킨다. 캘럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 메틸 2-(2,6-다이메틸-4-나이트로페녹시)아세테이트 (682 mg, 48%)를 얻었다.

단계 2. 2-(2,6-다이메틸-4-나이트로페녹시)아세토하이드라자이드(화합물 4-3)의 합성

메틸 2-(2,6-다이메틸-4-나이트로페녹시)아세테이트 (300 mg, 1.25 mmol), 하이드라진 모노하이드레이트 (0.07 mL, 1.40 mmol)를 에탄올 3 mL에 녹인 후, 90 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 2-(2,6-다이메틸-4-나이트로페녹시)아세토하이드라자이드 (280

mg, 96 %)를 얻었다.

[0794] **단계 3.** (E)-N'-(*(1H-인돌-4-일)메틸렌*)-2-(2,6-다이메틸-4-나이트로페녹시)아세토하이드라자이드(화합물 4-4)의 합성

[0795] 2-(2,6-다이메틸-4-나이트로페녹시)아세토하이드라자이드 (289 mg, 1.21 mmol), 1H-인돌-4-카발테하이드 (175 mg, 1.21 mmol)를 에탄올 3 mL에 녹인 후, 90 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 걸럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 (E)-N'-(*(1H-인돌-4-일)메틸렌*)-2-(2,6-다이메틸-4-나이트로페녹시)아세토하이드라자이드(127 mg, 29 %)를 얻었다.

[0796] **단계 4.** (E)-N'-(*(1H-인돌-4-일)메틸렌*)-2-(4-아미노-2,6-다이메틸페녹시)아세토하이드라자이드(화합물 232)의 합성

[0797] (E)-N'-(*(1H-인돌-4-일)메틸렌*)-2-(2,6-다이메틸-4-나이트로페녹시)아세토하이드라자이드 (20 mg, 0.05 mmol), 아연 (74 mg, 1 mmol)를 아세트산 1 mL에 녹이고 6시간 동안 상온에서 교반 시킨다. 반응 혼합물을 걸럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 2:1)로 정제하여 화합물 232 (2 mg, 11 %)를 얻었다.

[0798] ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.68 (s, 0.6H), 8.20 (s, 0.4H), 7.51–7.30 (m, 3H), 7.21–7.15 (m, 2H), 6.83 (m, 0.5H), 6.45 (d, J = 8.04 Hz, 1.5H), 4.62 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 2.25 (s, 6H).

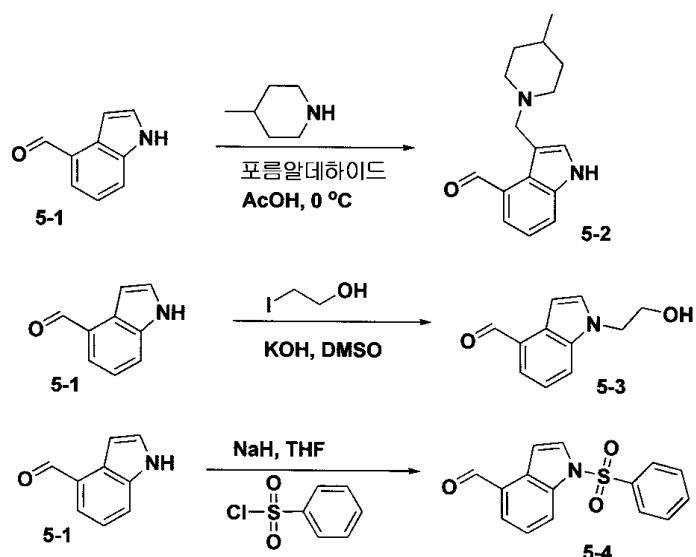
실시예 111. 화합물 239의 합성

[0800] 화합물 237 (16 mg, 0.05 mmol)을 에탄올:다이메틸설포사이드 = 4 mL:1 mL에 녹인다. 반응물의 온도를 0 °C로 내리고 1 M 수산화나트륨과 30 % H₂O₂를 넣는다. 온도를 상온으로 올리고 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물에 물과 에틸아세테이트를 넣고 추출한 후, 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축하여 걸럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 239 (8 mg, 44 %)를 얻었다.

[0801] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.43 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 11.32–11.21 (d, J = 40.9 Hz, 1H), 8.48–8.04 (2s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71 (s, 0.5H), 7.29–7.22 (m, 1.5H), 6.45 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.30 (d, J = 5.16 Hz, 6H).

[0802] 하기 반응식 5는 반응식 1의 알데하이드(화합물 1-5)에 해당하는 물질을 합성한 반응식이다.

[0803]



[0804]

제조예 1. 화합물 5-2의 합성 (화합물 211의 중간체 화합물)

화합물 5-1 (200 mg, 1.38 mmol), 포름알데하이드 37 %(1.1mL, 1.66 mmol)을 아세트산에 녹인다. 반응물은 온도를 0 °C로 내리고 4-메틸피페리딘 (154 mL, 1.38 mmol)를 넣은 뒤 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 1 M 수산화나트륨을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 소금물로 세척해주고 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 화합물 5-2 (311 mg, 87 %)을 얻었다.

제조예 2. 화합물 5-3의 합성 (화합물 180의 중간체 화합물)

화합물 5-1 (125 mg, 1.06 mmol), 2-아이오도에탄올 (0.1 mL, 1.59 mmol), 수산화칼륨 (96 mg, 2.12 mmol)을 다이메틸실록사이드 (2 mL)에 녹인 후, 상온에서 12시간 동안 교반시킨다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 물로 추출하고 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 원하는 화합물 5-3 (120 mg, 59.8%)를 얻었다.

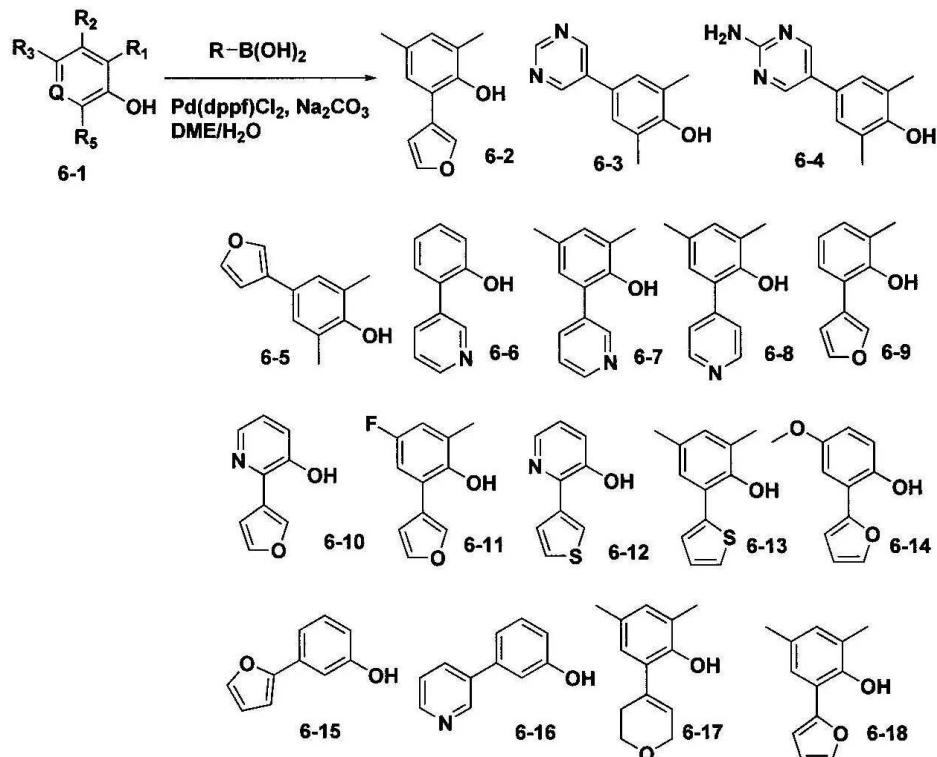
제조예 3. 화합물 5-4의 합성 (화합물 280의 중간체 화합물)

화합물 5-1 (1 g, 6.89 mmol)를 테트라하이드로퓨란에 녹이고 소디움하이드라이드(360 mg, 8.27 mmol)를 넣는다. 여기에 벤젠설포닐 클로라이드 (1.2 g, 6.89 mmol)넣고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 물로 추출하고 유기층을 컬럼 크로마토그래피로 정제한 후 원하는 화합물 5-4 (500 mg, 25%)을 얻었다.

[0811] 하기 반응식 6은 반응식 1 및 반응식 7의 시작물질(화합물 1-1)에 해당하는 물질을 합성한 반응식이다.

[0812]

[반응식 6]



제조예 4 2-(풀라-3-일)-4-6-다이메틸페놀 (화합물 6-2)의 합성

2-브로모-4,6-다이메틸페놀 (1.8 g, 8.9 mmol)을 디메톡시에탄/물(2:1)에 녹이고 퓨란-3-일보로닉 산 (1 g, 8.9 mmol)와 Pd(dppf)Cl₂ (0.36 g, 0.45 mmol), 탄산나트륨 (3.7 g, 45 mmol)를 가하고 1시간동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 포화 수용액을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 감압 농축해 컬럼 크로마토그래피하여 2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페놀 (0.9 g, 54%)을 얻었다.

제조예 5. 2,6-다이메틸-4-(피리미딘-5-일)페놀 (화합물 6-3)의 합성

4-브로모-2,6-다이메틸페놀 (0.5 g, 2.5 mmol)을 디메톡시에탄/물(2:1)에 녹이고 피리미딘-5-일보로닉 산 (0.37 g, 2.8 mmol)와 Pd(dppf)Cl₂ (0.02 g, 0.13 mmol), 탄산나트륨 (0.79 g, 7.5 mmol)를 가하고 마이크로 웨이브 반응기에서 120 °C로 15분간 반응하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 견조 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피하여 2,6-다이메틸-4-(피리미딘-5-일)페놀 (0.1 g, 20 %)을 얻었다.

제조예 6. 4-(2-아미노피리미딘-5-일)-2,6-다이메틸페놀 (화합물 6-4)의 합성

2-아미노페리미딘-5-일보로닉 산 (0.76 g, 5.4 mmol)을 디메톡시에탄/물(2:1)에 녹이고 4-브로모-2,6-다이메틸페놀 (0.91 g, 4.52 mmol)와 Pd(dppf)Cl₂ (0.19 g, 0.14 mmol), 탄산나트륨 (1.4 g, 14 mmol)를 가하고 마이크로 웨이브 반응기에서 120 °C로 15분간 반응하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피하여 4-(2-아미노페리미딘-5-일)-2,6-다이메틸페놀 (0.27 g, 27 %)을 얻었다.

[0821] 제조예 7. 4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페놀 (화합물 6-5)의 합성

4-브로모-2,6-다이메틸페놀 (350 mg, 1.74 mmol), 3-퓨라닐보로닉 산 (269 mg, 2.26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (71 mg, 0.087 mmol)와 탄산나트륨 (553 mg, 5.22 mmol)을 DME : 물 = 4 mL : 2 mL에 녹인 후, 마이크로웨이브에서 120 °C, 20분 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과한 뒤, 여액을 에틸아세테이트로 추출하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페놀 (225 mg, 50 %)을 얻었다.

[0823] 제조예 8. 2-(파리딘-3-일)페놀 (화합물 6-6)의 합성

2-브로모페놀 (0.5 g, 2.9 mmol)을 디메톡시에탄/물 (2:1)에 녹이고 파리딘-3-일보로닉 산 (0.71 g, 5.8 mmol)과 Pd(dppf)Cl₂ (0.12 g, 0.14 mmol), 탄산나트륨 (1.2 g, 14 mmol)를 가하고 1시간 동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피하여 2-(파리딘-3-일)페놀 (0.25 g, 20 %)을 얻었다.

[0825] 제조예 9. 2,4-다이메틸-6-(파리딘-3-일)페놀 (화합물 6-7)의 합성

2-브로모-4,6-다이메틸페놀 (1 g, 5 mmol)을 디메톡시에탄/물 (2:1)에 녹이고 파리딘-3-일보로닉 산 (0.62 g, 5 mmol)과 Pd(dppf)Cl₂ (0.20 g, 0.25 mmol), 탄산나트륨 (2.1 g, 25 mmol)를 가하고 1시간동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피하여 2,4-다이메틸-6-(파리딘-3-일)페놀 (0.7 g, 70%)을 얻었다.

[0827] 제조예 10. 2,4-다이메틸-6-(파리딘-4-일)페놀 (화합물 6-8)의 합성

2-브로모-4,6-다이메틸페놀 (0.5 g, 2.5 mmol)을 디메톡시에탄/물(2:1)에 녹이고 파리딘-4-일보로닉 산 (0.32 g, 2.5 mmol)과 Pd(dppf)Cl₂ (0.10 g, 0.13 mmol), 탄산나트륨 (1 g, 13 mmol)를 가하고 1시간동안 환류 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하고 컬럼 크로마토그래피하여 2,4-다이메틸-6-(파리딘-4-일)페놀 (0.15 g, 30%)을 얻었다.

[0829] 제조예 11. 2-(퓨란-3-일)-6-메틸페놀 (화합물 6-9)의 합성

2-브로모-6-메틸페놀 (800 mg, 4.28 mmol), 3-퓨란보로닉 산 (574 mg, 5.13 mmol), 탄산나트륨 (1400 mg, 12.8 mmol)과 Pd₂(dppf)₂Cl₂ (699 mg, 0.82 mmol)를 디메톡시에탄/물 10 mL/10 mL에 녹인 후, 마이크로웨이브에서 120 °C, 20분 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과한 뒤, 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 2-(퓨란-3-일)-6-메틸페놀 (273 mg, 26 %)을 얻었다.

[0831] 제조예 12. 2-(퓨란-3-일)파리딘-3-올 (화합물 6-10)의 합성

2-브로모파리딘-3-올 (200 mg, 1.15 mmol), 3-퓨란보로닉 산 (574 mg, 1.38 mmol), 탄산나트륨 (365 mg, 12.8 mmol)과 Pd₂(dppf)₂Cl₂ (187 mg, 0.23 mmol)를 디메톡시에탄/물 2 mL/1 mL에 녹인 후, 마이크로웨이브에서 120 °C, 20분 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과한 뒤, 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 2-(퓨란-3-일)파리딘-3-올 (50 mg, 27 %)을 얻었다.

[0833] 제조예 13. 4-플루오로-2-(퓨란-3-일)-6-메틸페놀 (화합물 6-11)의 합성

2-브로모-4-플루오로-6-메틸페놀 (337 mg, 1.20 mmol), 3-퓨라닐보로닉 산 (162 mg, 1.45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (98.3 mg, 0.12 mmol)와 탄산나트륨 (383 mg, 3.61 mmol)을 DME : 물 = 20 mL : 10 mL에 녹인 후, 마이크로웨이브를 이용하여 120 °C에서 20분 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과 및 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 헥산/에틸아세테이트, 9/1)로 정제하여 노란 오일 형태의 4-플루오로-2-(퓨란-3-일)-6-메틸페놀 (96 mg, 30%)을 얻었다.

[0835] 제조예 14. 2-(싸이오펜-3-일)파리딘-3-올 (화합물 6-12)의 합성

2-브로모파리딘-3-올 (100 mg, 0.58 mmol), 3-싸이오펜일 보로닉산 (88 mg, 0.69 mmol), 탄산나트륨 (184 mg, 2.07 mmol), Pd₂(dppf)₂Cl₂ (94 mg, 0.12 mmol)를 디메톡시에탄/물 1 mL/1 mL에 녹이고 마이크로웨이브에서 120 °C, 20분 동안 교반 시킨다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과한 뒤, 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 2-(싸이오펜-3-일)파리딘-3-올 (50 mg, 48 %)을 얻었다.

[0837] 제조예 15. 2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페놀 (화합물 6-13)의 합성

2-브로모-4,6-다이메틸페놀 (500 mg, 2.49 mmol), 2-싸이오펜일 보로닉산 (88 mg, 2.99 mmol), 탄산나트륨 (791 mg, 7.47 mmol)와 Pd₂(dppf)₂Cl₂ (406 mg, 0.49 mmol)를 디메톡시에탄/물 6 mL/3 mL에 녹인 후, 마이크로웨이브에서 120 °C, 20분 동안 교반 시킨다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과한 뒤, 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 2,4-다이메틸-6-(싸이오펜-2-일)페놀 (231 mg, 45 %)을 얻었다.

[0839] 제조예 16. 2-(퓨란-2-일)-4-놀메톡시페 (화합물 6-14)의 합성

2-브로모-4-놀메톡시페 (400 mg, 1.97 mmol), 2-퓨라닐보로닉 산 (287 mg, 2.56 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (81 mg, 0.1 mmol)와 탄산나트륨 (626 mg, 5.91 mmol)을 DME : 물 = 4 mL : 2 mL에 녹인 후, 마이크로웨이브에서 120 °C, 20분 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과한 뒤, 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 2-(퓨란-2-일)-4-놀메톡시페 (212 mg, 57 %)을 얻었다.

[0841] 제조예 17. 3-(퓨란-2-일)페놀 (화합물 6-15)의 합성

3-브로모페놀 (500 mg, 2.86 mmol)과 퓨란-2-보로닉 산 (420 mg, 3.76 mmol)을 디메톡시에탄/물=5 mL/2.5 mL에 녹인 후, Pd(dppf)Cl₂ (118 mg, 0.14 mmol)과 탄산나트륨 (919 mg, 8.67 mmol)을 첨가하여 마이크로웨이브에서 120 °C, 20분간 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과한 뒤, 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 3-(퓨란-2-일)페놀 (191 mg, 41 %)을 얻었다.

[0843] 제조예 18. 3-(파리딘-3-일)페놀 (화합물 6-16)의 합성

3-브로모페놀 (500 mg, 2.86 mmol)과 파리딘-3-일보로닉 산 (422 mg, 3.76 mmol)을 디메톡시에탄/물=5 mL/2.5 mL에 녹인 후, Pd(dppf)Cl₂ (118 mg, 0.14 mmol)과 탄산나트륨 (919 mg, 8.67 mmol)을 첨가하여 마이크로웨이브에서 120 °C, 20분간 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과한 뒤, 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트 = 9:1)로 정제하여 3-(파리딘-3-일)페놀 (386 mg, 78 %)을 얻었다.

[0845] 제조예 19. 2-(3,6-다이하이드로-2H-파이란-4-일)-4,6-다이메틸페놀 (화합물 6-17)의 합성

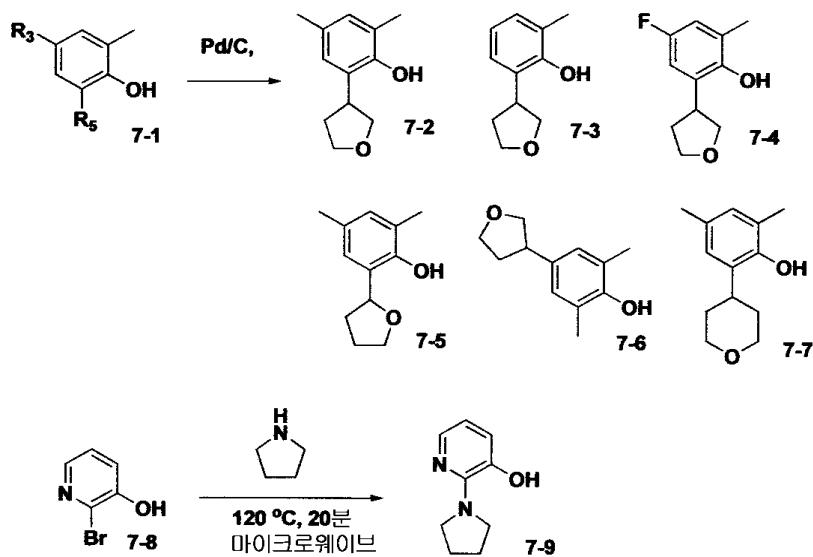
2-브로모-4,6-다이메틸페놀 (430 mg, 2.14 mmol), 2-(3,6-다이하이드로-2H-파이란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보로레인 (494 mg, 2.35 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (69.7 mg, 0.11 mmol)와 탄산나트륨 (680 mg, 6.45 mmol)을 다이메톡시에탄 : 물 = 3 mL : 1 mL에 녹인 후, 마이크로웨이브를 이용하여 120 °C에서 30분 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과 및 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 헥산/에틸아세테이트, 9/1)로 정제하여 무색 오일 형태의 2-(3,6-다이하이드로-2H-파이란-4-일)-4,6-다이메틸페놀 (160 mg, 37%)을 얻었다.

[0847] 제조예 20. 2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페놀 (화합물 6-18)의 합성

2-브로모-4,6-다이메틸페놀 (500 mg, 2.49 mmol), 퓨란-2-일보로닉 산 (88 mg, 2.99 mmol), 탄산나트륨 (791 mg, 7.47 mmol)와 Pd₂(dpdpf)₂Cl₂ (406 mg, 0.49 mmol)를 디메톡시에탄/물 6 mL/3 mL에 녹인 후, 마이크로웨이브에서 120 °C, 20분 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트를 이용하여 여과한 뒤, 여액에 물을 가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산 = 1:3)로 정제하여 2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페놀 (231 mg, 45 %)을 얻었다.

[0849] 하기 반응식 7은 반응식 1의 시작물질(화합물 1-1)에 해당하는 물질을 합성한 반응식이다.

[반응식 7]



[0851] 제조예 21. 2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (화합물 7-2)의 합성

2-(퓨란-3-일)-4,6-다이메틸페놀 (화합물 6-2) (0.6 g, 3.2 mmol)을 메탄올에 녹이고 펠라듐카본 (0.06 g) 넣어 풍선으로 수소가스를 가하여 상온에서 6시간동안 교반하였다. 반응이 다 진행하면 반응 혼합물을 셀라이트로 여과하고 감압 농축해 컬럼 크로마토그래피하여 2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (0.45 g, 73 %)을 얻었다.

[0854] 제조예 22. 2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (화합물 7-3)의 합성

2-(퓨란-3-일)-6-메틸페놀 (화합물 6-9) (173 mg, 0.70 mmol)과 펠라듐카본 (25 mg, 15%) 메탄올 : 테트라하이

드로퓨란 = 1 mL : 1mL에 녹인 후, 수소 풍선하에서 48시간 교반하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 셀라이트 여과 후 여액을 감압 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산:에틸아세테이트 = 3:1)로 정제하여 2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (117 mg, 93 %)을 얻었다.

[0856] 제조예 23. 4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (화합물 7-4)의 합성

4-플루오로-2-(퓨란-3-일)-6-메틸페놀 (화합물 6-11) (471 mg, 2.45 mmol)을 메탄올에 녹인 후, 팰라듐카본 (64.3 mg, 5 wt%)을 첨가 하여 수소풍선 하에서 24시간 교반 하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트 여과 및 감압 농축하였다. 농축물을 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 헥산/에틸아세테이트, 9/1)로 정제하여 흰색 고체 형태의 4-플루오로-2-메틸-6-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (368 mg, 76%)을 얻었다.

[0858] 제조예 24. 2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페놀 (화합물 7-5)의 합성

2-(퓨란-2-일)-4,6-다이메틸페놀 (화합물 6-18) (200 mg, 1.06 mmol)을 메탄올 3 mL에 녹인 후, 팰라듐카본 (30 mg)을 넣고 수소 풍선하에서 12시간 동안 교반 시킨다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 셀라이트 여과 후 여액을 감압 농축하여 2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로퓨란-2-일)페놀 (200 mg, 98 %)을 얻었다.

[0860] 제조예 25. 2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (화합물 7-6)의 합성

4-(퓨란-3-일)-2,6-다이메틸페놀 (화합물 6-5) (110 mg, 0.74 mmol)을 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 = 1 mL : 1 mL에 녹인 후, 팰라듐카본 (15 mg, 15 %)을 첨가한 후, 수소 풍선하에서 18시간 교반 하였다. 반응이 완료되면 반응 혼합물을 셀라이트 여과 및 감압 농축하여 2,6-다이메틸-4-(테트라하이드로퓨란-3-일)페놀 (74 mg, 72 %)을 얻었다.

[0862] 제조예 26. 2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페놀 (화합물 7-7)의 합성

2-(3,6-다이하이드로-2H-파이란-4-일)-4,6-다이메틸페놀 (화합물 6-17) (234 mg, 1.14 mmol)을 메탄올에 녹인 후, 팰라듐카본 (92 mg, 40 wt%)을 첨가 하여 수소풍선 하에서 24시간 교반 하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 셀라이트 여과 및 감압 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔 ; 헥산/에틸아세테이트, 9/1)로 정제하여 흰색 고체 형태의 2,4-다이메틸-6-(테트라하이드로-2H-파이란-4-일)페놀 (156 mg, 66%)을 얻었다.

[0864] 제조예 27. 2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-올 (화합물 7-9)의 합성

2-브로모파리딘-3-올 (200 mg, 1.15 mmol)와 파롤리딘 (184 mg, 2.58 mmol)을 반응튜브에 넣은 후, 마이크로웨이브에서 120 °C로 20분간 반응한 뒤 반응 혼합물에 1 M HCl 용액을 가하여 중성화 한 후 에틸아세테이트와 디이클로로메탄으로 추출하였다. 얻어진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 2-(파롤리딘-1-일)파리딘-3-올 (78 mg, 41 %)을 얻었다.

[0866] 상기 화합물 구조식은 하기 [표 1] ~ [표 9]에 표시된 바와 같다.

표 1

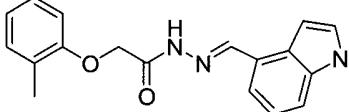
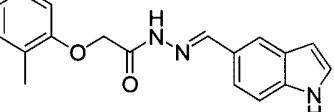
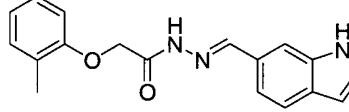
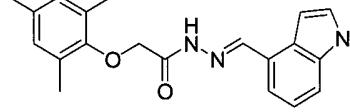
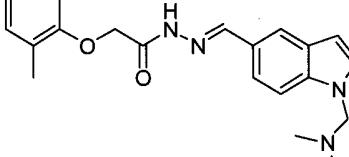
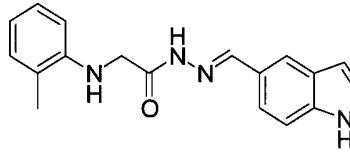
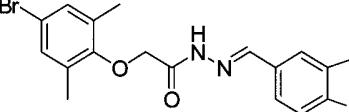
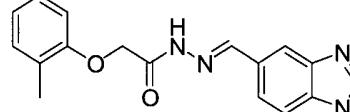
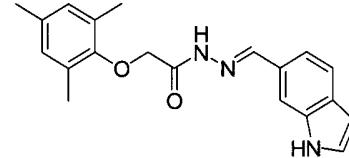
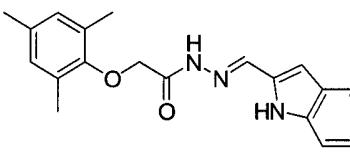
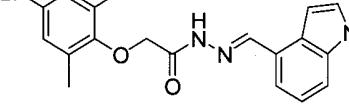
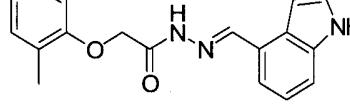
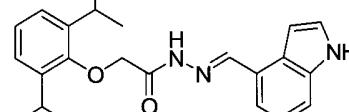
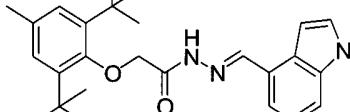
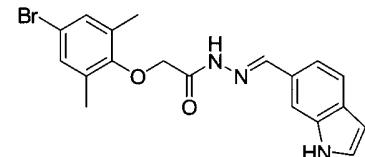
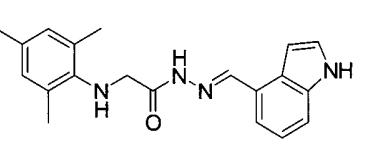
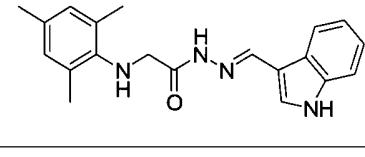
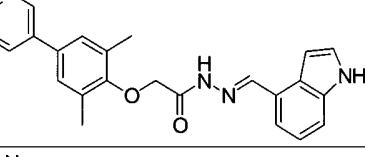
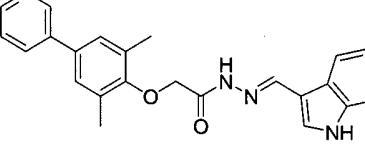
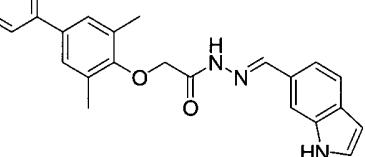
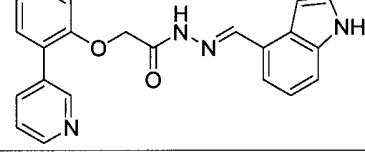
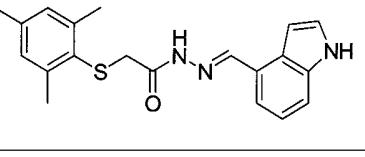
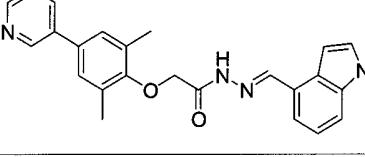
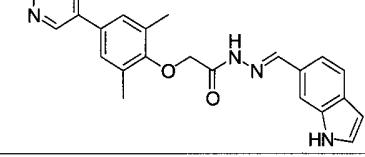
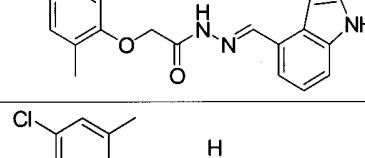
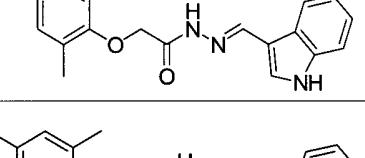
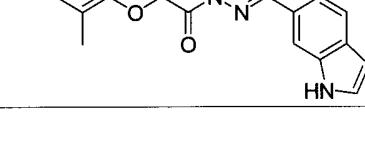
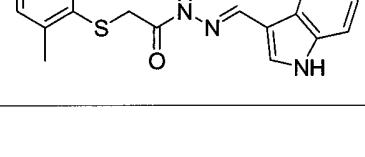
화합물	구조	화합물	구조
013		014	
034		065	
072		083	
092		100	
108		109	
112		118	
121		127	

표 2

화합물	구조	화합물	구조
133		135	
136		137	
138		139	
146		147	
149		152	
155		156	
157		158	

[0868]

표 3

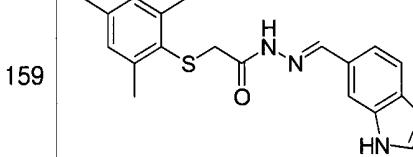
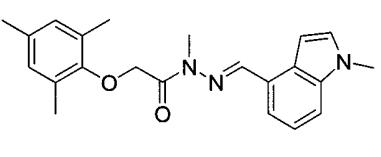
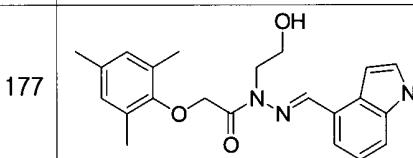
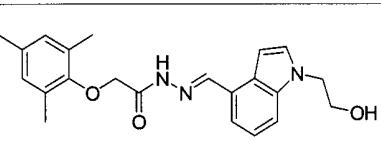
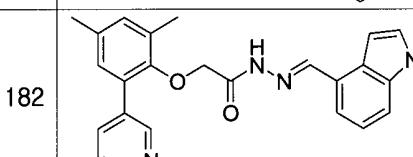
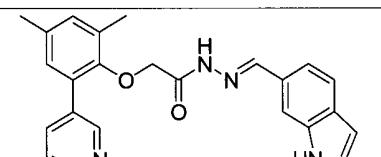
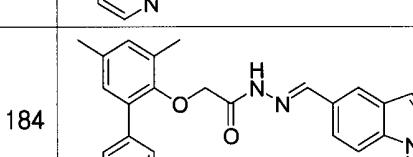
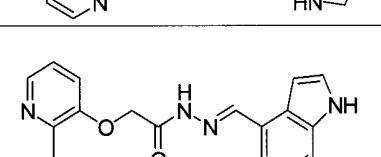
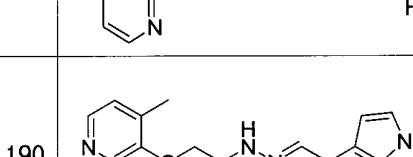
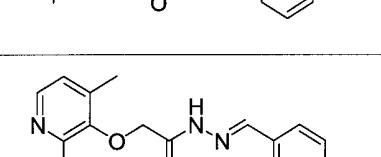
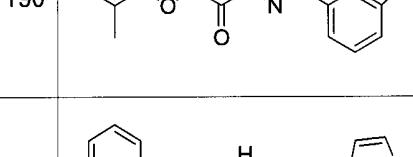
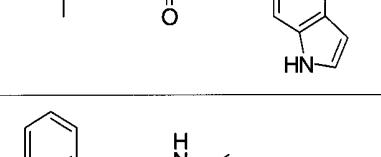
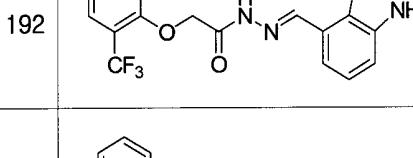
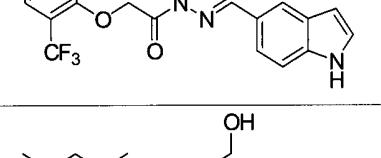
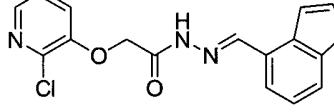
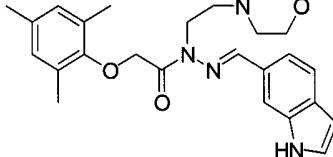
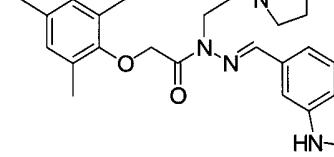
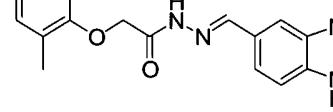
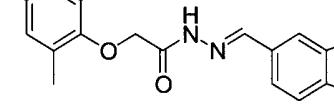
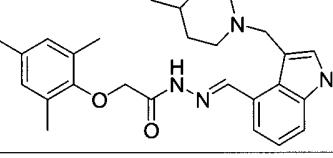
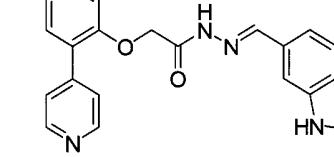
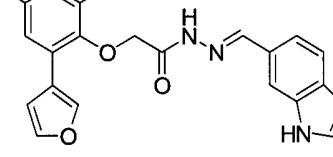
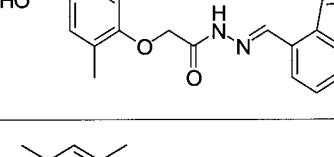
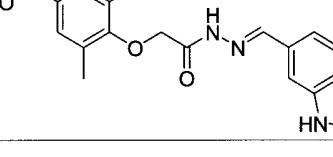
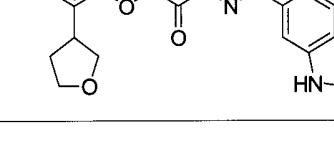
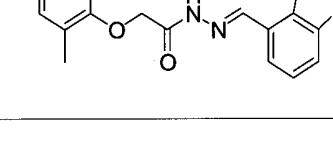
화합물	구조	화합물	구조
159		164	
177		180	
182		183	
184		187	
190		191	
192		193	
194		195	

표 4

화합물	구조	화합물	구조
196		198	
201		205	
206		211	
217		218	
227		228	
229		232	

[0870]

표 5

화합물	구조	화합물	구조
233		236	
237		238	
239		243	
244		245	
252		256	
258		259	

표 6

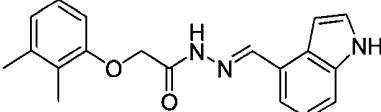
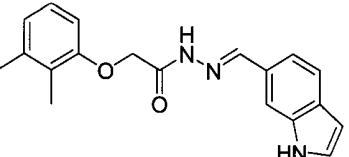
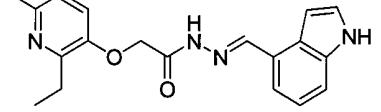
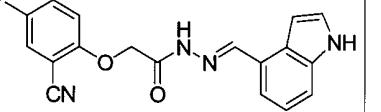
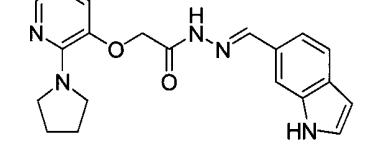
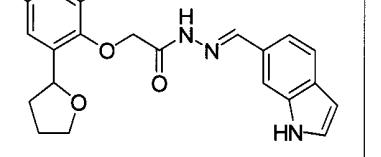
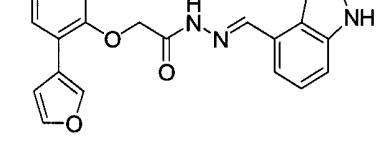
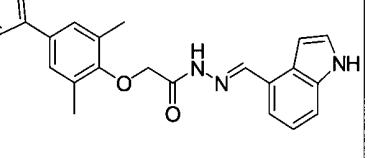
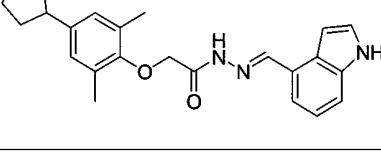
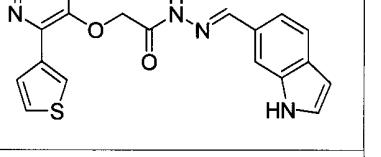
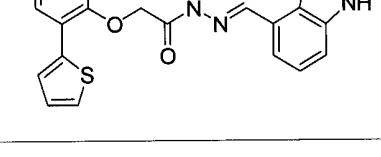
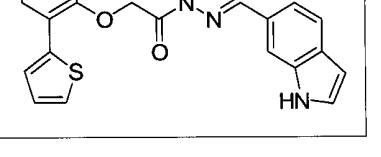
화합물	구조	화합물	구조
260		272	
279		280	
286		288	
289		291	
293		301	
302		303	

[0872]

표 7

화합물	구조	화합물	구조
304		310	
311		312	
313		314	
317		318	
319		320	
322		323	

표 8

화합물	구조	화합물	구조
326		327	
329		330	
331		332	
333		336	
337		343	
344		345	

[0874]

표 9

화합물	구조	화합물	구조
346		347	
356		358	
359		375	
378		379	
380		457	

[0875]

본 발명 화합물의 활성 측정-실험 프로토콜

<실험 예 1> 화합물의 사멸유도 활성측정

제조된 화합물들의 효능 탐색을 위하여 인간 급성 백혈병 세포주인 Jurkat T 세포에 대한 세포사멸 효과를 하기와 같은 방법으로 평가하였다.

RPMI-우태혈청(fetal bovine serum; FBS) 10% 배지에 배양 중인 Jurkat T 세포를 회수하여 트리판블루(trypan blue; Sigma) 염색을 통해 생존율이 97% 이상임을 확인한 다음, 실온에서 1200 rpm의 속도로 5 분간 원심분리 후 세포를 RPMI-우태혈청 10% 배지에 $1.5 \times 10^5/\text{ml}$ 개로 재현탁시켜 준비하였다. 이후 세포를 평면 바닥 96-웰 플레이트(flat bottom 96-well plate, Costar)에 200 μl 씩 분주하고, 각 웰에 분주된 세포에 RPMI 배지로 회석된 화합물들을 1 또는 5 μM 농도로 각각 10 μl 씩 처리한 다음, 72 시간 동안 37°C 세포배양기(5% CO_2 incubator)에서 배양하였다. 용매대조군으로는 1% 디메틸суль포사이드(dimethylsulfoxide; DMSO, Sigma)를 함유하는 RPMI 배지 10 μl 를 처리하였다. 배양된 세포들을 회수하여 5 ml FACS용튜브(FACS tube, BD Falcon)에 넣고 1 ml의 인산완충식염수(Phosphate buffered saline; PBS)로 세척한 다음, 0.1ml의 결합완충용액(binding buffer; 10 mM Hepes-NaOH, pH 7.4, 140 mM NaCl, 2.5 mM CaCl₂)에 재현탁시켰다. 현탁된 세포에 플루오르세인 이소티오시아네이트(fluorescein isothiocyanate; FITC)-아넥신 V(Annexin V, BD Biosciences)와 7-아미노-악티노마이신 D (7-amino-actinomycin D; 7-AAD, e-Biosciences)을 처리하여 실온에서 15 분간 염색하였다. 염색

이 끝난 세포에 0.3 μl의 결합 완충용액을 추가하고 혼탁시킨 후 유세포분석기로 측정하였다. 세포사멸은 전체 반응세포 중 플루오르세인 이소티오시아네이트-아넥신 V와 7-아미노-악티노마이신 D가 염색된 세포의 % 값으로 구하였다 [표 10] ~ [표 11].

표 10

화합물	Jurkat T 세포에 대한 세포 사멸 효과 (% in 5 uM)	화합물	Jurkat T 세포에 대한 세포 사멸 효과 (% in 5 uM)
화합물 013	100	화합물 014	100
화합물 034	90	화합물 457	100
화합물 065	100	화합물 072	95
화합물 083	95	화합물 092	100
화합물 100	90	화합물 108	100
화합물 109	100	화합물 112	100
화합물 118	100	화합물 121	100
화합물 127	100	화합물 133	100
화합물 135	100	화합물 136	100
화합물 137	100	화합물 138	90
화합물 139	100	화합물 146	100
화합물 147	100	화합물 149	100
화합물 152	90	화합물 155	100
화합물 156	90	화합물 157	100
화합물 158	100	화합물 159	100
화합물 164	100	화합물 177	100
화합물 180	90	화합물 182	100
화합물 183	100	화합물 184	100
화합물 187	100	화합물 190	100
화합물 191	100	화합물 192	90
화합물 193	100	화합물 194	100
화합물 195	100	화합물 196	100
화합물 198	100	화합물 201	100
화합물 202	100	화합물 205	100
화합물 206	100	화합물 209	100
화합물 211	100	화합물 217	100
화합물 218	100	화합물 227	90
화합물 228	100	화합물 229	100
화합물 232	100	화합물 233	100
화합물 236	100	화합물 237	100
화합물 238	100	화합물 239	100
화합물 243	100	화합물 244	100
화합물 245	100	화합물 252	100
화합물 256	100	화합물 258	100

표 11

화합물	Jurkat T 세포 사멸 (% in 5 uM)	화합물	Jurkat T 세포 사멸 (% in 5 uM)
화합물 259	100	화합물 260	100
화합물 272	100	화합물 279	100
화합물 280	100	화합물 286	100
화합물 288	90	화합물 289	100
화합물 291	100	화합물 293	100
화합물 301	100	화합물 302	100
화합물 303	100	화합물 304	90
화합물 310	100	화합물 311	100
화합물 312	100	화합물 313	100
화합물 314	100	화합물 317	100
화합물 318	100	화합물 319	100
화합물 320	100	화합물 322	100
화합물 323	100	화합물 326	95
화합물 327	95	화합물 329	100
화합물 330	80	화합물 331	100
화합물 332	100	화합물 333	100
화합물 336	100	화합물 337	100
화합물 343	100	화합물 344	100
화합물 345	95	화합물 346	100
화합물 347	100	화합물 356	90
화합물 358	100	화합물 359	80
화합물 375	100	화합물 378	100
화합물 379	100	화합물 380	100

[0881]

<실험 예 2> In vitro 동종항원-반응 T 세포 억제효과

[0882] 본 발명에 따른 화합물 229의 동종항원에 반응하는 T 세포에 대한 억제효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0883] 정상 C57BL/6 마우스(8~12 주령, 암컷, 20 ± 2 g)로부터 림프절과 비장을 무균적으로 채취하여 RPMI 배지를 첨가하고 분쇄한 다음, 셀 스트레이너(cell strainer, BD Falcon)에 통과시켜 단일세포현탁액(single cell suspension)으로 만들었다. 비장의 단일세포현탁액은 1200 rpm에서 5 분간 원심분리한 후 상층액을 버리고 ACK 용해 완충용액(ammonium chloride/potassium bicarbonate(ACK) lysis buffer; 0.15 M NH_4Cl , 1 mM KHCO_3 , 0.1 mM Na_2EDTA) 1ml 을 첨가하여 1 분간 votex한 다음 RPMI 배지로 세척하였다. 상기 적혈구-용해 비장세포(erythrocyte-lysed spleen cell)를 림프절 세포와 함께 원심분리 후 1 ml의 MACS 완충용액(magnetic activated cell sorting(MACS) buffer; 0.5% BSA, 2 mM EDTA in PBS)에 재현탁시키고 마우스 CD90.2 마이크로비드(mouse CD90.2 microbeads, Miltenyi Biotec) 100 μl 를 첨가한 후, 4°C에서 15 분간 반응시켰다. 반응이 끝난 세포현탁액에 10 ml의 MACS 완충용액을 넣고 5 분간 원심분리하여 세척한 다음, MACS 완충용액 2 ml에 재현탁시켰다. 현탁된 세포를 자동세포분류기(autoMACS Pro Separator, Miltenyi Biotec)에 넣고 CD90.2 마이크로비드가 결합된 T 세포를 분리하였다. 분리한 T 세포를 인산완충식염수로 세척한 다음 인산완충식염수에 $1 \times 10^8/\text{ml}$ 개로 재현탁시켜 준비하였다. 정상 BALB/c 마우스(10~12 주령, 암컷, 20~23 g)에 방사선조사기(IBL 437C Irradiator, CIS bio international)을 이용하여 950 라드(rad)의 γ 방사선을 조사한 후, 상기에서 준비한 C57BL/6 마우스의 T 세포를 100 μl 씩 BALB/c 마우스의 꼬리정맥으로 주입하였다. 이식 후 3일째 마우스를 희생시켜 비장을 적출하고 상기의 방법으로 적혈구가 제거된 단일세포현탁액을 만든 다음, 자동세포분류기로 공여 T 세포를 분리하여 2차 반응세포로 준비하였다. 정상 C57BL/6 마우스로부터 상기와 동일한 방법으로 T 세포를 분리하여 1차 반응세포로 준비한 다음, 1,2차 반응세포를 각각 1 ml의 1% 우테혈청-인산완충식염수에 재현탁하였다. 현탁된 1,2차 반응세포에 카르복시플루오레신 디아세테이트 숙신이미딜 에스테르(carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester; CFSE, Invitrogen)을 각각 3 μM 농도로 처리하고 실온에서 4 분 동안 반응시킨 후, 냉장보관된 5% 우테혈청-인산완충식염수를 넣어 반응을 중지시키고 세척하였다. 세척된 세포를 각각

RPMI-우태혈청 10% 배지에 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 개로 재현탁시켜 준비하였다. 정상 BALB/c 마우스(8~12 주령, 암컷, 20±2 g)의 비장을 무균적으로 채취하여 상기와 같은 방법으로 비장세포를 분리 (즉 erythrocyte-free spleen cells 수득)한 다음, 1 ml의 인산완충식염수에 재현탁시켰다. 0.5 mg/ml의 마이토마이신-C(Mitomycin-C, Sigma)을 0.5 µg/ml의 농도로 첨가하고 37°C에서 20 분간 반응 시킨 후, 과량의 인산완충식염수로 3회 세척하였다. 세척된 세포를 RPMI-우태혈청 10% 배지에 $4 \times 10^6/\text{ml}$ 개로 재현탁시켜 자극세포로 준비하였다. 상기에서 준비한 1,2차 반응세포와 자극세포를 각각 동일 비율로 섞은 다음 둥근 바닥 96-웰 플레이트(round bottom 96-well plate, Costar)에 200 µl씩 분주하였다. 각 웰에 분주된 세포에 RPMI 배지로 희석된 다양한 농도의 화합물 229를 10 µl 씩 처리한 다음, 72 시간 동안 37°C, 5% CO₂ 세포배양기에서 배양하였다. 용매대조군으로는 10 µl의 0.2% 디메틸실록사이드/RPMI 배지를 처리하였다. 배양된 세포들을 회수하여 5 ml FACS용 튜브에 넣고 1 ml의 FACS 완충액(fluorescence activated cell sorting(FACS) buffer; 1% FBS, 0.1% sodium azide in PBS)으로 세척하였다. 세포를 0.1 ml의 FACS 완충용액에 재현탁시키고 항체의 비특이적 결합을 막기 위해 1 µg의 마우스 면역글로불린 G(immunoglobulin G; IgG, e-Biosciences)을 처리하고 4°C에서 15 분간 반응시켰다(incubation). 이후 0.5 µg의 홍조소-부착 항-마우스 H-2K^b 단클론항체(phycoerythrin-conjugated anti-mouse H-2Kb mAb, e-Biosciences)을 처리하고 4°C에서 30 분간 염색하였다. 염색 후 1 ml의 FACS 완충용액으로 2회 세척하고 0.1 ml의 FACS 완충용액에 재현탁한 다음, 7-아미노-악티노마이신 D(7-amino-actinomycin D; 7-AAD, e-Biosciences)을 처리하여 실온에서 5 분간 염색하였다. 염색이 끝난 세포에 0.3 ml의 FACS 완충용액을 추가하고 현탁시킨 후 유세포분석기로 측정하였다. T 세포의 증식억제는 전체 생존 반응세포 중 카르복시플루오레신 디아세테이트 숙신이미딜 에스테르의 형광강도가 낮은 분획의 %를 비교하여 나타내었고, 세포사멸은 전체 반응세포 중 7-아미노-악티노마이신 D가 염색된 세포의 % 값을 구하였다.

[0885] 측정 결과, 동종항원에 반응하여 증식하는 T 세포(CFSE^{low})는 용매대조군에서 전체 T 세포의 50% 이나, 화합물 229를 0.5 µM 이상의 농도로 처리한 시험군에서는 그 비율이 3% 이내로 감소되어 동종항원에 반응하는 T 세포의 증식이 현저히 억제되었다. 또한 생체 내에서 동종항원에 1차 반응하여 이미 활성화된 T 세포가 동일항원에 다시 반응(2차 반응)하는 시험조건에서도 화합물 229가 동종항원-반응 T 세포를 효과적으로 억제하였다(도 1 참조). 화합물 229에 의한 동종항원-반응 T 세포의 억제효과가 세포사멸에 의한 것인지를 확인하기 위하여 7-아미노-악티노마이신 D(7-AAD)을 염색하여 유세포분석을 실시하였다. 그 결과 1차 반응에서 0.5 µM 이상 농도의 화합물 229를 처리한 시험군에서 용매대조군에 비해 세포사멸이 14~19% 증가하였으며, 2차 반응에서는 0.25 µM 이상의 농도에서 용매대조군에 비하여 유의성 있는 세포사멸 증가가(21~42%) 관찰되었다(도 2 및 표 12 참조).

표 12

화합물 229의 농도 (µM)	세포사멸 % (평균±표준편차)	
	1차 반응	2차 반응
0	30.91 ± 3.80	39.10 ± 4.10
0.125	28.42 ± 5.31	41.40 ± 4.35
0.25	31.20 ± 4.26	60.27 ± 6.10 **
0.5	45.01 ± 5.48 *	81.70 ± 5.62 ***
1	50.37 ± 6.19 **	80.37 ± 7.16 ***

* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

[0888] 따라서 본 발명에 따른 화합물 229는 동종항원에 1차 및 2차 반응하는 T 세포 모두에 대하여 증식억제 효과를 지니며 이러한 증식억제 효과는 세포사멸을 통해 이루어진다. 또한 이미 활성화된 T 세포에 대해서는 더 낮은 농도에서도 증식억제가 이루어지므로 이식면역반응 예방에 대해서 치료용 면역억제제로서도 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

[0889] <실험예 3> In vivo 동종항원-반응 T 세포 억제효과

[0890] 본 발명에 따른 화합물 229가 in vivo에서 동종항원에 반응하는 T 세포에 대한 억제 효과가 있는지 알아보기 위

하여 하기와 같이 동물모델에서 실험을 실시하였다.

[0891] 정상 C57BL/6-Ly5.1 마우스(8~12 주령, 암컷, 20±2 g)로부터 림프절과 비장을 무균적으로 채취하여 실험에 2에 서 기술한 방법으로 T 세포를 분리한 다음, 인산완충식염수에 $1 \times 10^8/\text{mL}$ 개로 재현탁시켜 준비하였다. 정상 BDF1 마우스(10~12 주령, 암컷, 20~23 g)에 방사선조사기를 이용하여 950 라드의 γ 방사선을 조사한 후, 상기에 서 준비한 C57BL/6-Ly5.1 마우스의 T 세포를 100 μl 씩 BDF1 마우스의 꼬리정맥으로 주입하였다. 본 발명에 따른 화합물 229는 복강투여의 경우에는 투여용량의 15% (v/v), 경구투여의 경우에는 투여용량의 7.5% (v/v)에 해당하는 양의 크레모포어 EL-에탄올 혼합물(Cremophor EL (Sigma)/ethanol, 1:1, v/v)에 완전히 녹인 다음, 인산 완충식염수에 희석하여 이식당일부터 이식 후 5일까지 매일 복강(200 $\mu\text{l}/\text{마우스}$) 또는 경구(500 $\mu\text{l}/\text{마우스}$)로 투여하였다. 용매대조군에는 크레모포어 EL-에탄올-인산완충식염수 혼합물을 처리군과 동일한 비율과 용량으로 투여하였다. 이식 후 6일째 마우스를 회생시켜 비장을 적출하고 상기 실험에 2의 방법으로 적혈구가 제거된 단 일세포현탁액을 만든 다음, 트리판블루(trypan blue, Sigma)로 염색하여 개체별로 장기당 생존 세포수를 조사하였다. 이후 비장 세포현탁액을 5 mL FACS용 튜브에 넣고 1 mL의 FACS 완충용액으로 세척하였다. 세포를 0.1 mL 의 FACS 완충용액에 재현탁시킨 다음, 항체의 비특이적 결합을 막기 위해 1 μg 의 마우스 면역글로불린 G를 처리하고 4°C에서 15 분간 반응시켰다. 이후 0.5 μg 의 홍조소-부착 항-마우스 Ly5.1 단클론항체를 처리하고 4°C에서 30 분간 염색하였다. 염색 후 1 mL의 FACS 완충용액으로 2회 세척하고 0.3 mL의 FACS 완충용액에 재현탁하여 유 세포분석기로 측정하였다. 비장내 공여 T 세포의 수는 비장당 생존 세포수에 대한 공여 T 세포 분획(Ly5.1⁺ 세 포)의 % 값을 이용하여 구하였다.

[0892] 그 결과, 본 발명에 따른 화합물 229를 복강투여(도 3A) 또는 경구투여(도 3B)한 모든 처리군에서 수혜마우스의 비장 내 동종항원반응-공여 T 세포수가 용매대조군에 비하여 농도 의존적으로 유효하게 감소하였으며, 50 mg/kg 을 투여한 경우에는 활성 T 세포의 수가 현저히 줄어들어 동종항원에 반응하는 T 세포의 증식이 완전하게 억제됨을 확인하였다(도 3A, 3B 참조).

[0893] 따라서 본 발명에 따른 화합물 229는 생체 내에서도 동종항원에 반응하는 T 세포를 효과적으로 억제하는 약효를 지니고 있으며, 경구용 면역억제제로 개발될 가능성 또한 지닌다.

<실험 예 4> 급성 이식편대숙주질환 억제효과

[0895] 본 발명에 따른 화합물 229의 급성 이식편대숙주질환에 대한 억제효과를 알아보기 위하여 하기와 같이 동종골수 이식 마우스모델에서 급성 이식편대숙주질환을 유도하고 화합물 229를 처리하여 그 효능을 평가하였다.

[0896] 정상 C57BL/6 마우스(8~12 주령, 암컷, 20~23 g)로부터 림프절과 비장 그리고 양쪽 대퇴골과 경골을 무균적으로 채취한 다음, 림프절과 비장에서 실험에 2에서 기술한 방법으로 T 세포를 분리하고 인산완충식염수에 $8 \times 10^7/\text{mL}$ 개로 재현탁시켜 준비하였다. 대퇴골과 경골은 끝 부분을 자르고 주사기(대퇴골 21G, 경골 26G)을 이용하여 골조직 내에 RPMI 배지를 관류시켜 골수를 추출한 다음, 잘 부유시키고 셀 스트레이너에 통과시켜 단일세포현탁액으로 만들었다. 이후 1200 rpm에서 5 분간 원심분리한 후 상층액을 버리고 1 mL의 ACK 용해 완충용액을 첨가하여 1 분간 votex한 다음 RPMI 배지로 세척하였다. 원심분리로 모아진 골수세포를 300 μl 의 MACS 완충용액에 재현탁시키고 마우스 30 μl 의 CD90.2 마이크로비드를 첨가한 다음, 4°C에서 15 분간 반응시켰다. 반응이 끝난 세포현탁액에 5 mL의 MACS 완충용액을 넣고 5분간 원심분리하여 세척한 다음, MACS 완충용액 2 mL에 재현탁시켰다. 현탁된 세포를 자동세포분류기에 넣고 CD90.2 마이크로비드가 결합된 T 세포를 제거하였다. 분리한 T 세포-제거 골수세포(T cell-depleted bone marrow cells; TCD-BM)을 인산완충식염수로 세척하고 인산완충식염수에 $1 \times 10^8/\text{mL}$ 개로 재현탁시켜 준비하였다. 정상 BDF1 마우스(10~12 주령, 암컷, 20~23g)에 방사선조사기를 이용하여 850 라드의 γ 방사선을 조사한 후, 상기에서 준비한 C57BL/6 마우스의 T 세포와 T 세포-제거 골수세포를 동일 비율로 섞은 이식편을 100 μl 씩 BDF1 마우스의 꼬리정맥으로 주입하였다. 본 발명에 따른 화합물 229 처리군에는 마우스 한 마리당 25 mg/kg의 화합물 229를 투여용량의 15% (v/v)에 해당하는 크레모포어 EL-에 탄올 혼합물(1:1, v/v)에 완전히 녹인 다음 인산완충식염수에 희석하여 200 μl 씩 이식당일부터 이식 후 10일 동안 매일 복강투여 하였다. 또한 일단의 마우스에 현재 임상에서 사용되고 있는 면역억제제인 타크로리무스(Tacrolimus)을 화합물 229와 동일한 양으로 투여하여 이식편대숙주병 억제 효능을 비교하였으며, 용매대조군에는 크레모포어 EL-에탄올-인산완충식염수 혼합물 (7.5 : 7.5 : 85, v/v/v)을 200 μl 씩 처리군과 동일하게 투여하였다. 이후 마우스의 생존여부를 매일 확인하고 이식편대숙주병의 진행정도는 일주일에 두 번씩 마우스를 관

찰하여 체중감소, 털의 상태, 자세, 활동 정도, 피부변화에 대한 각각의 점수를 매기는 임상점수체계를 사용하여 평가하였으며 각 항목마다 3가지 점수(0~2점) 범위에서 점수를 기록하였다.

[0897] 분석 결과, 용매대조군의 마우스는 이식 후 29일부터 이식편대숙주질환으로 사망하기 시작하여 최종 70일에는 10%의 생존율을 나타내었고, 타크로리무스를 처리한 처리군은 이식 후 23일부터 마우스가 사망하기 시작하여 최종적으로 50%의 마우스가 생존하였다. 본 발명의 화합물 229를 처리한 처리군은 이식 후 35일과 46일에 각각 마우스의 사망이 발생하였으나 최종적으로는 80%의 마우스가 생존하여 용매대조군에 비해 유의성 있는 생존율 증가가 나타났으며, 타크로리무스 처리군과 비교하였을 때도 유의성은 없지만 생존율이 증가하는 양상을 나타내었다(도 4A 참조). 임상점수체계를 통하여 이식편대숙주질환의 중증도를 평가한 결과 타크로리무스를 처리한 마우스에서 심각한 털 상태의 악화와 피부조직의 손상이 나타난 반면, 화합물 229를 처리한 마우스에서는 약간의 체중감소를 포함한 경미한 수준의 이식편대숙주병 증상들이 관찰되었다. 이러한 화합물 229 처리에 의한 이식편대숙주질환의 감소는 통계적으로도 유의성 있는 결과를 나타내었다(도 4B 참조).

[0898] 따라서 본 발명의 화합물 229는 마우스 모델의 이식편대숙주질환을 억제하는 효능을 가지며 기존의 면역억제제인 타크로리무스 보다 억제효능이 뛰어나므로 신규 면역억제제로 유용하게 사용될 수 있다.

<실험 예 5> 다발성 경화증 치료효과

[0900] 본 발명에 따른 화합물 229의 다발성 경화증에 대한 치료효과를 알아보기 위하여 하기와 같이 마우스모델 (murine models)에서 실험적 자가면역 뇌척수염 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: EAE)을 유도하고 화합물 229를 처리하여 그 효능을 평가하였다.

[0901] 실험 첫째날 (0일째) MOG₃₅₋₅₅ (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein₃₅₋₅₅, Peptron) (200ug), 미코박테리움 투버 쿨러시스 (Mycobacterium Tuberculosis; Difco, Cat No. 231141) (500 μg), 아쥬반트 (Complete freund's adjuvant, Sigma aldrich, Cat No. F5506)을 혼합한 후 5 분 동안 임머션 (immersion)하였다. 임머션 (immersion)된 펩타이드 (peptide)를 정상 C57BL/6 마우스(9 주령, 암컷, 18±2 g)의 양쪽 옆구리(flank)에 각각 0.1 ml 피하주사(subcutaneous injection)한 후 페르투시스 톡신 (pertussis toxin; Sigma aldrich, Cat No. P2980) (200ng) 0.1 ml을 꼬리정맥 투여 하였다. 실험 2일째 동량의 페르투시스 톡신을 정맥 투여하였다. 마우스는 주입된 부위에 임머션 (immersion)이 새어 나오는지 확인하고, 실험 7일부터 육안 관찰하여 EAE 발병 여부를 확인하였다.

[0902] 화합물 229 및 현재 임상에서 사용되고 있는 다발성 경화증 치료제인 펜골리모드(Fingolimod)를 투여용량의 7.5% (v/v)에 해당하는 크레모포어 EL-에탄올 혼합물(1:1, v/v)에 완전히 녹인 다음 인산완충식염수에 희석하였다. 두 군의 마우스에는 각각, 마우스 한 마리당 50 mg/kg 및 25 mg/kg의 투여량으로 화합물 229 희석액 200 μl 씩을, 그리고 3 번째군에는 1 mg/kg의 투여량으로 펜골리모드 희석액 200 μl을 실험 17일부터 실험 37일까지 총 21회 매일 경구 투여하였다. 용매대조군에는 크레모포어 EL-에탄올-인산완충식염수 혼합물 (3.75 : 3.75 : 92.5, v/v/v)을 200 μl씩 처리 군과 동일하게 투여하였다. EAE 지수는 실험 7일부터 0-5단계로 분류한 증증 지수 체계로 육안 관찰하여 매일 기록하였다.

[0903] 실험적 다발성 경화증 증상은 이하의 항목에 따라 지수 평가하였다.

[0904] 0 증상 없음

[0905] 1 꼬리 부분에 힘이 빠짐

[0906] 2 꼬리 부분에 힘이 빠지고 뒷다리 약화

[0907] 3 뒷다리 마비

[0908] 4 뒷다리 마비 및 앞다리 약화

[0909] 5 빈사 혹은 사망

[0910] 분석 결과, 모든 실험군은 실험 7일부터 EAE이 발병되어 실험 17일 째 증증 지수 3 ± 1.25로 100% 급성 반응이

유도됨을 확인하였다. 용매대조군의 마우스는 중증 지수가 실험 17일째 3 ± 1, 만성 반응 기간인 실험 39일째 2.5 ± 0.75, 실험 101일째 2.33 ± 0.25로 나타났다. 용매대조군은 재발-관해 경향(relapse-remitting pattern)을 보이며 실험 기간 내내 높은 중증 지수를 나타내었다. 편골리모드 처리군은 실험 17일째 3 ± 1이었으나, 실험 39일째 1.5 ± 0.5로 용매대조군에 비해 완화된 급성 반응과 미약한 만성 반응 치료효과를 보였다. 그러나 편골리모드 처리군은 투약이 끝난 후, 실험 39일부터 중증 지수가 증가하여 실험 101일 째 2.7 ± 0.25의 높은 중증 지수를 나타내었다. 본 발명의 화합물 229 25 mg/kg를 처리한 처리군은 실험 17일째 3 ± 1로 용매대조군과 유사한 중증 도를 보였음에도 불구하고, 실험 39일째 1.25 ± 0.75, 실험 55일째 1.17 ± 0.75로 용매대조군에 비해 통계적으로 유의한 치료효과가 나타났다. 그러나 화합물 229 25 mg/kg 처리군은 실험 57일째부터 중증 지수가 증가하여 실험 101일 째 1.83 ± 0.5로 용매대조군보다 낮으나 치료 초기에 비해 다소 증가한 중증 지수를 나타내었다 (용매대조군 대비 #, p<0.05; ##, p<0.01; ###, p<0.001; 도 5 참조). 본 발명의 화합물 229 50 mg/kg를 처리한 처리군은 실험 17일째 3 ± 0.75로 용매대조군과 유사한 중증 도를 보였음에도 불구하고, 실험 39일째 0.9 ± 0.25, 실험 101일째 0.63 ± 0.25로 용매대조군에 비해 통계적으로 유의한 치료효과가 나타났다 (용매대조군 대비 *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001; 도 5 참조). 화합물 229 50 mg/kg 처리군은 경구 투약 이후 치료효과가 지속적으로 유지되며, 이 효과는 실험 49일째부터 편골리모드 처리군에 비해 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 (편골리모드 처리군 대비 †, p<0.05; ††, p<0.01; †††, p<0.001; 도 5 참조). 본 발명의 화합물 229는 25 mg/kg 처리 시 초기 치료 효과는 뛰어나나 재발 방지에는 다소 취약하였으며, 50 mg/kg 처리 시 뛰어난 초기 치료 및 지속적인 재발 방지 효과를 보였다.

[0911]

따라서 본 발명의 화합물 229는 마우스 모델의 실험적 EAE에 대한 치료 효능을 가지며 기존의 다발성 경화증 경구 치료제인 편골리모드 보다 치료 효능 및 효능 지속성이 뛰어나므로 신규 다발성 경화증 경구 치료제로써 보다 매력적인 치료 전략을 제시할 수 있다.

[0912]

<실험 예 6> 림프종양 세포주 사멸효과

앞서 합성된 화합물 457의 림프종양 세포주들에 대한 억제효과를 평가하고자 다음 실험을 수행하였다.

[0913]

급성 T 세포 백혈병 세포주 Jurkat, Molt4, CCRF-CEM과 급성 B 세포 백혈병 세포주 Raji 그리고 다발성 골수종 세포주 KMS11, KMS12BM, KMS26, KMS28BM, IM9를 각각 RPMI-우태혈청 10% 배지에 $1.5 \times 10^5/\text{ml}$ 개로 재현탁 후 평평한 바닥 96-웰 플레이트(flat bottom 96-well plate, Costar)에 200 μl 씩 분주하였다. 급성 NK 세포 림프 종 세포주 NK-92MI를 우태혈청 20%, MEM 비타민 용액(vitamine solution) 1X, 2-mercaptoethanol 50 μM , penicillin/ streptomycin 1X를 첨가한 α-MEM 배지에 $1.5 \times 10^5/\text{ml}$ 개로 재현탁 후 평평한 바닥 96-웰 플레이트에 200 μl 씩 분주하였다. 각 웰에 분주된 세포에 RPMI 배지로 희석된 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1 농도의 각 화합물을 10 μl 씩 처리하고 24 시간 동안 37°C 세포배양기(5% CO₂ incubator)에서 배양하였다. 용매대조군으로 10 μl 의 0.05% 디메틸сульфон이드(dimethylsulfoxide; DMSO, Sigma)/배양 배지를 처리하였다.

[0914]

세포 회수 후 사멸 분석은 Annexin V-7-아미노-악티노마이신 D 염색 후 유세포분석기로 측정하였다. 배양된 세포들을 회수하여 5 ml FACS용 튜브(FACS tube, BD Falcon)에 넣고 1 ml의 FACS 완충용액(fluorescence activated cell sorting (FACS) buffer; 1% FBS, 0.1% sodium azide in PBS)으로 세척하였다. 세포를 0.1 ml의 FACS 완충용액에 재현탁시키고 홍조소-부착 Annexin V (phycoerythrin-Annexin V)를 처리하고 실온에서 10 분간 염색하였다. 염색 10분 후 7-아미노-악티노마이신 D (7-amino-actinomycin D; 7-AAD)를 처리하여 실온에서 5 분간 염색하였다. 염색이 끝난 세포에 0.3 ml의 FACS 완충용액을 추가하고 현탁 후 유세포분석기로 측정하였다. [표 13] ~ [표 16]에서 보는 바와 같이 본 발명의 화합물 065, 화합물 108, 화합물 229 및 화합물 457은 다양한 림프종양 세포에서 사멸유도 효능을 지닌다. 따라서 본 발명의 화합물 065, 화합물 108, 화합물 229, 화합물 457은 새로운 항-림프종양 약물로 사용될 수 있다.

표 13

세포주	종양 근원	화합물 065 투여량 (mean ± SD, /L)
		반수치사량 (사멸)
Jurkat	급성 T 세포 백혈병	0.79 ± 0.01
Molt4	급성 T 세포 백혈병	1.58 ± 0.03

IM9	다발성 골수종	1.21 ± 0.01
-----	---------	-------------

표 14

세포주	종양 근원	화합물 108 투여량 (mean ± SD, /L)
		반수치사량 (사멸)
Jurkat	급성 T 세포 백혈병	0.78 ± 0.04
Molt4	급성 T 세포 백혈병	1.38 ± 0.04
IM9	다발성 골수종	1.41 ± 0.03

표 15

세포주	종양 근원	화합물 229 투여량 (mean ± SD, /L)
		반수치사량 (사멸)
Jurkat	급성 T 세포 백혈병	0.62 ± 0.00
Molt4	급성 T 세포 백혈병	1.30 ± 0.05
KMS11	다발성 골수종	0.35 ± 0.09
KMS12BM	다발성 골수종	0.94 ± 0.09
KMS20	다발성 골수종	0.74 ± 0.05
KMS26	다발성 골수종	1.31 ± 0.35
KMS28BM	다발성 골수종	0.49 ± 0.08
IM9	다발성 골수종	0.90 ± 0.03

표 16

세포주	종양 근원	화합물 457 투여량 (mean ± SD, /L)
		반수치사량 (사멸)
Jurkat	급성 T 세포 백혈병	0.20 ± 0.01
Molt4	급성 T 세포 백혈병	0.25 ± 0.11
CCRF-CEM	급성 T 세포 백혈병	0.17 ± 0.00
Raji	급성 B 세포 백혈병	0.68 ± 0.05
KMS11	다발성 골수종	0.63 ± 0.31
KMS12BM	다발성 골수종	0.22 ± 0.02
KMS26	다발성 골수종	0.55 ± 0.12
KMS28BM	다발성 골수종	0.47 ± 0.06
IM9	다발성 골수종	0.38 ± 0.01
NK-92MI	급성 NK 세포 림프종	0.46 ± 0.01

[0920] <실험 예 7> 독성실험

[0921] ICR 융성 마우스에 화합물 229를 0.5% 메틸셀룰로즈 용액에 각각 혼탁하여 10mg/kg, 50mg/kg 및 100mg/kg의 용량으로 1회 단회 경구투여하고 7일간 마우스의 생존율 및 체중을 조사하였다.

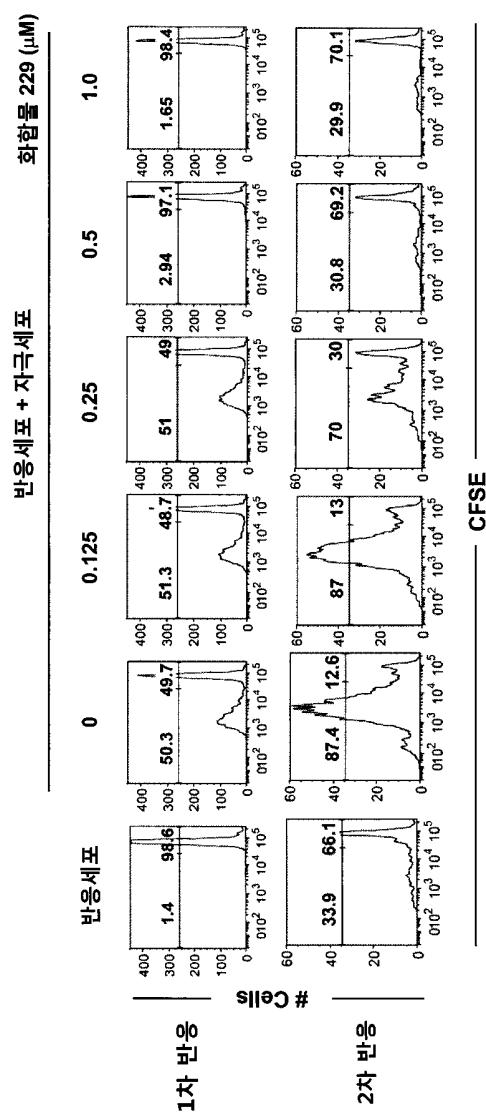
[0922] 이러한 투여 후 동물의 폐사여부, 임상증상, 체중변화를 관찰하고 혈액학적검사와 혈액생화학적 검사를 실시하였으며, 부검하여 육안으로 복강장기와 흉강장기의 이상여부를 관찰하였다.

[0923] 그 결과, 모든 동물에서 특기할 만한 임상증상이나 폐사된 동물은 없었으며, 체중변화, 혈액검사, 혈액생화학 검사, 부검소견 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다.

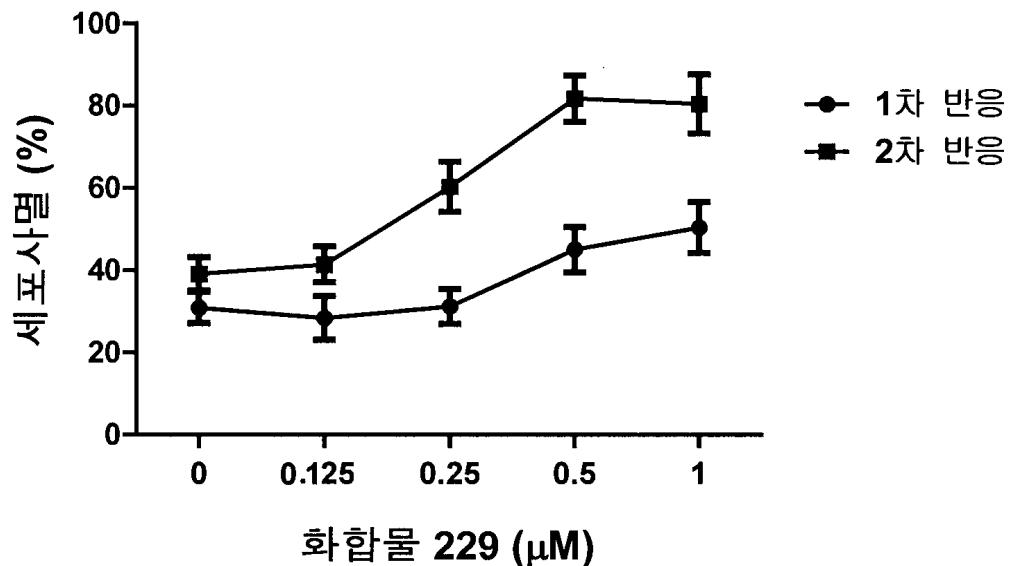
[0924] 이상의 결과, 화합물 229는 마우스에서 100 mg/kg까지 독성변화를 나타내지 않으며, 따라서, 경구 투여 중간치 사량 (LD50)은 100 mg/kg 이상인 안전한물질로 판단되었다.

도면

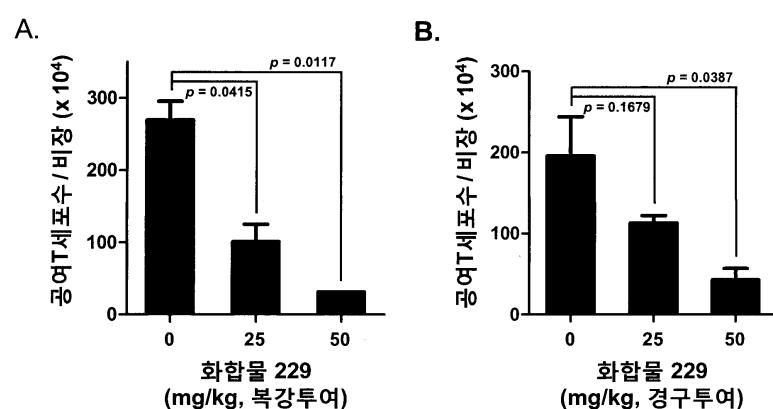
도면1



도면2

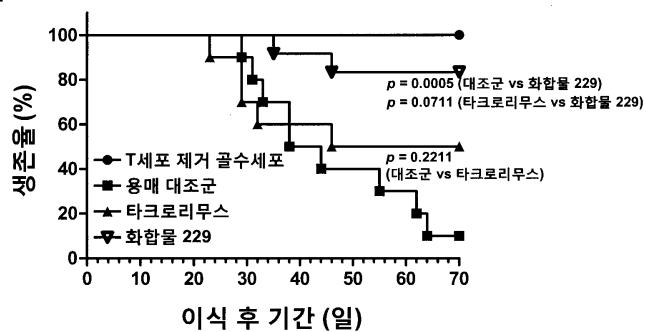


도면3

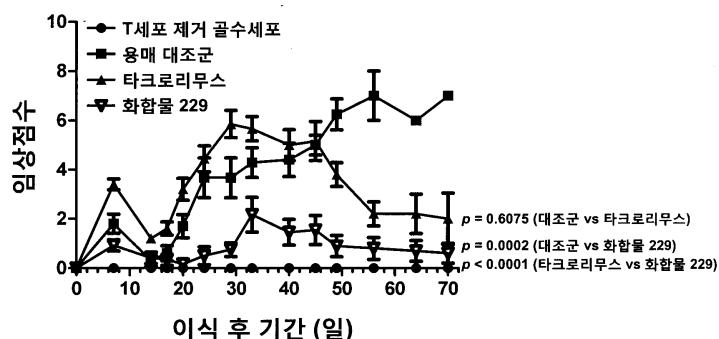


도면4

A.



B.



도면5

