



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0080261
(43) 공개일자 2021년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 277/24 (2006.01) A61K 31/426 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 277/24 (2013.01)
A61K 31/426 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0179058
(22) 출원일자 2020년12월18일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
1020190172257 2019년12월20일 대한민국(KR)

(71) 출원인
가천대학교 산학협력단
경기도 성남시 수정구 성남대로 1342 (복정동)
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경
희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
김학원
경기도 용인시 수지구 성북2로 10(성북역 롯데캐
슬 골드타운) 112동 3405호
김선여
서울시 강남구 삼성로 51길 37로 래미안 대치팰리
스 110동 2202호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최은선

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 신규한 티아졸 유도체 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 신규한 티아졸계 화합물 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 신규한 티아졸계 화합물은 최종당화 산물(Advanced glycation and product; AGEs)의 생성을 억제하고, 생성된 최종당화산물을 분해하므로, 최종당화 산물 관련 질병의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 3/10 (2018.01)

(72) 발명자

임윤숙

서울시 동대문구 제기로 131, 한신아파트 105-2004

이지수

경기도 수원시 영통구 봉영로 1744번길 16(영통동,
쌍용아파트) 248동 1305호

맹한주

인천 연수구 아트센터대로 97번길15, 더샵그린워크
2차 1001-1603

이재혁

인천시 미추홀구 주안2동 한나루로 533, 1205호

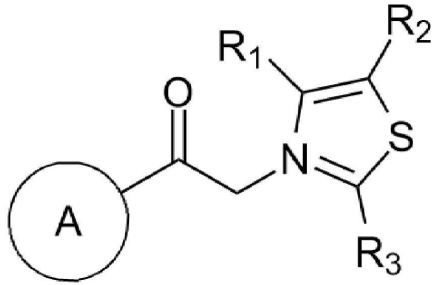
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

상기 고리 A는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 카보닐, 카복실, 아세틸, -ORa, -OC(=O)Rb, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 할로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 또는 시아노이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

고리 A는 아릴이고;

상기 고리 A는 알킬, -ORa, 또는 -OC(=O)Rb로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 또는 알콕시알킬이고;

R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

고리 A는 아릴이고;

상기 고리 A는 C₁₋₆알킬, -ORa, 및 -OC(=O)Rb로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

Ra는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 또는 C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬이고;

Rb는 수소, 또는 C₁₋₆알킬이고,

R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬인 것을 특징으로 하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

고리 A는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 안트라센 또는 인텐이고;

상기 고리 A는 C₁₋₆알킬, -OH, -OC₁₋₆알킬, -OC₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, -OC₂₋₆알케닐, 및 -OC(=O)C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

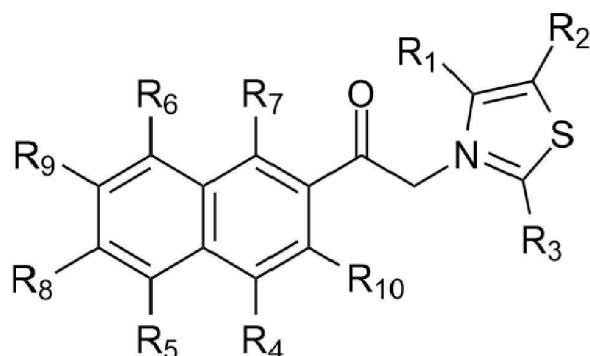
R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고,

R₃는 수소인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 II]



상기 식에서,

R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 또는 시아노이고;

R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 카보닐, 카복실, 아세틸, -ORa, -OC(=O)Rb, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

Ra 또는 Rb는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 할로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

청구항 6

제5항에 있어서,

R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₆알킬이고;

R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, -OH, -OC₁₋₆알킬, -OC₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, -OC₂₋₆알케닐, 또는 -OC(=O)C₁₋₆알킬이고;

R_8 , R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제5항에 있어서,

R_1 , 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R_3 는 수소이고;

R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬- OC_{1-6} 알킬, $-OC_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-OC(=O)C_{1-6}$ 알킬이고;

R_8 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

- 1) 4,5-다이메틸-3-(2-(나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)티아졸;
- 2) 3-(2-(1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 3) 3-(2-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 4) 3-(2-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 5) 3-(2-(5,8-다이메톡시-6-메틸나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 6) 3-(2-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 7) 3-(2-(4-아세톡시-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 8) 3-(2-(4-아세톡시-1-아이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 9) 3-(2-(4-아세톡시-1-(아이소펜틸록시))나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 10) 3-(2-(4-아세톡시-1-(2-메톡시에톡시))나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 11) 3-(2-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸;
- 12) 3-(2-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸; 및
- 13) 3-(2-(4-(알릴옥시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸.

청구항 9

제1항 내지 제8항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 염은 브로마이드 또는 클로라이드인 것을 특징으로, 화합물.

청구항 10

제1항 또는 제5항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방

또는 치료용 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 최종당화산물 관련 질환은 노화, 당뇨병, 당뇨 합병증, 고지혈증, 고혈당증, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 자폐 스펙트럼 장애, 동맥경화, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염, 간염, 간섬유증, 피부섬유증, 폐섬유증, 신장섬유증, 및 심장섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 당뇨 합병증은 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 족부궤양, 당뇨병성 심혈관 질환, 당뇨병성 동맥경화, 당뇨병성 골다공증, 당뇨병성 근감소증 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펔트-야콥병, 루게릭병, 척수소뇌변성증, 프리드리히 운동실조증, 척수소뇌 실조증, 마카도-조셉병, 근육긴장이상, 진행성 핵상마비, 인지기능장애, 노인성 치매, 루이소체 치매, 전두측두엽 치매, 혈관성 치매, 알코올성 치매, 초로기 치매, 측두엽 간질, 및 뇌졸중으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 최종당화산물 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 신규한 티아졸계 화합물 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 신규한 티아졸계 화합물은 최종당화산물 (Advanced glycation end product; AGEs)의 생성을 억제하고, 생성된 최종당화산물을 분해하므로, 최종당화산물 관련 질병의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

배경 기술

[0003]

산화적 스트레스로 인하여 생성되는 최종당화산물 (advanced glycation end products, AGEs)은 당뇨합병증의 주요한 원인이 되고 있다. 당화 반응은 혈액이나 세포액에 존재하는 당류의 aldehyde group과 세포 내외의 단백질의 free amino group 사이의 비효소적 반응으로, 당과 단백질이 반응하여 초기 당화산물이 생성되고 이 초기 당화산물이 분해되지 않고 재배열된 후 다른 단백질과 교차 결합하여 AGEs를 생성하는 일련의 반응을 일컫는다. 이 반응은 반응 시작 단계에서 에너지 공급 없이 거의 자연발생적으로 일어나므로 식품이나 우리의 신체 내에서 일어나며, 일정단계 이후 비가역적인 특징을 가진다. 따라서 최종당화산물은 일단 생성되면 혈당이 정상으로 회복되어도 분해되지 않고, 단백질 생존 기간 동안 조직에 축적되어 조직의 구조와 기능을 비정상적으로 변화시킨다. 이처럼 비효소적 단백질 당화반응에 의하여 기저막, 혈장 알부민, 수정체 단백질, 피브린, 콜라겐 등의 단백질에서 당화가 일어나며, 생성된 최종당화산물 (AGEs)은 조직의 구조와 기능을 비정상적으로 변화시킨다.

[0004]

현재, 체내 최종당화산물의 생성을 억제하는 화합물들이 많은 연구자들에 의해 개발되고 있다. 대표적으로는 아미노구아니딘 (aminoguanidine), 피리독사민 (pyridoxamin), 알라게브리움 (Alagebrium; ALT-711), 티아졸리디네디온 (thiazolidinediones) 등이 있다 (Am J Nephrol 2009;30:323-35.). 아미노구아니딘 (Aminoguanidine)은 친핵성 히드라진 (hydrazine)으로 축합반응의 산물과 결합하여 최종당화산물의 생성을 억제하여 당뇨 합병증으로 진전되는 것을 방지한다. 이는 당뇨 합병증의 예방 및 치료에 가장 유망한 의약품으로 제3상 임상시험까지 진행되었으나, 장기간 투여시 독성이 유발되는 문제점이 있어 더욱 안전한 약제의 개발이 필요한 실정이다.

한국등록특허 제10-1899234호에는 최종당화산물 관련 질환인 당뇨 합병증 치료용 전나무 추출물이 개시되어 있고, 한국공개특허 제10-2018-0024825호에는 최종당화산물의 생성 억제 및 파쇄 활성을 갖는 호모이소플라보노이드계 화합물이 개시되어 있다.

[0005] 이에 최종당화산물의 생성 억제 또는 분해 활성을 갖는 신규한 물질을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-1899234호

(특허문헌 0002) 한국공개특허 제10-2018-0024825호

발명의 내용

해결하려는 과제

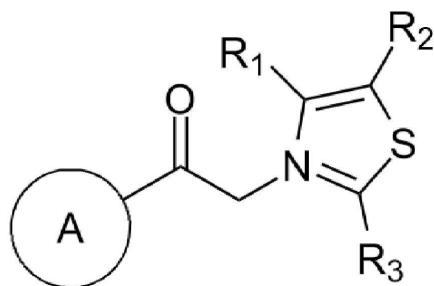
[0008] 본 발명은 최종당화산물의 생성 억제 또는 분해 활성이 우수한 신규한 티아졸 유도체 화합물을 제공하고자 한다.

[0009] 구체적으로 본 발명의 화합물을 포함하는 노화, 당뇨병, 당뇨 합병증, 고지혈증, 고혈당증, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 자폐 스펙트럼 장애, 동맥경화, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염, 간염, 간섬유증, 피부섬유증, 폐섬유증, 신장섬유증, 또는 심장섬유증을 치료 또는 예방하는 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물(이하 '티아졸 화합물' 또는 '화학식 I의 화합물'이라고도 한다) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0016] 상기 고리 A는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 카보닐, 카복실, 아세틸, -ORa, -OC(=O)Rb, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0017] Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 할로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0018] R1, R2 및 R3는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 또는 시아노이다.

발명의 효과

[0020] 본 발명은 신규한 티아졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 본 발명에 따른 티아졸 화합물은 최종당화산물의 생성을 억제하고 생성된 최종당화산물을 분해하는 효과를 가진다. 특히, 본 발명의 화합물은 노화, 당뇨병, 당뇨 합병증, 고지혈증, 고혈당증, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 자폐 스펙트럼 장애, 동맥경화, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염, 간염, 간섬유증, 피부섬유증, 폐섬유증, 신장섬유증, 또는 심장섬유증을 치료 또는 예방하는 약학 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 대식세포에 LPS 및 실시예 4의 화합물을 처리하여, NO 생성 억제 활성을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 대식세포에 LPS 및 실시예 6의 화합물을 처리하여, NO 생성 억제 활성을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 대식세포에 LPS, 및 실시예 12 또는 13의 화합물을 처리하여, NO 생성 억제 활성을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 대식세포에 LPS 및 실시예 6의 화합물을 처리하여, 세포 독성을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 대식세포에 LPS 및 실시예 4의 화합물을 처리하여, IL-1 β 생성량을 ELISA assay kit 방법을 이용해 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 6는 대식세포에 LPS 및 실시예 6의 화합물을 처리하여, IL-1 β 생성량을 ELISA assay kit 방법을 이용해 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 7는 대식세포에 LPS 및 실시예 4의 화합물을 처리하여, TNF- α 생성량을 ELISA assay kit 방법을 이용해 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 8은 대식세포에 LPS, 및 실시예 4 또는 6의 화합물을 처리한 후 iNOS, GAPDH의 발현을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 9는 LX2 세포에 TNF- β , 및 실시예 7, 9, 10, 12 또는 13의 화합물을 처리하여, α -SMA, 및 α -TUB의 발현을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 10은 HepG2 세포에 실시예 4 또는 6의 화합물을 처리한 후 Oil Red O 염색하여 염색정도를 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 11은 HepG2 세포에 실시예 4 또는 6의 화합물을 처리한 후 Oil Red O 염색하여 염색정도를 촬영한 결과를 나타낸 것이다.

도 12는 마우스를 6개월간 고지방식이 진행하며 12주간 투여한 실험 스케줄을 나타낸 것이다.

도 13은 고지방식이 마우스에 실시예 4의 화합물을 투여한 후, 혈중 포도당 수치를 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 14a 및 도 14b는 고지방식이 마우스에 실시예 4의 화합물을 투여한 후, 간조직에서의 GO 레벨을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 15는 실시예 4의 화합물 투여시 ALP 및 GGT 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 16은 고지방식이 마우스의 간조직을 균질화 추출하여 Acetyl-CoA carboxylase (ACC), 및 p-ACC 단백질의 발현을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 17은 고지방식이 마우스의 간조직을 균질화 추출하여 FAS, SREBP1c 및 C/EBP α 단백질의 발현을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 18은 고지방식이 마우스의 간조직을 균질화 추출하여 iNOS 및 COX2의 발현량을 측정한 것이다.

도 19는 hematoxylin eosin (H&E), Oil Red O, PAS 및 Masson's trichrome으로 염색하여 촬영한 결과를 나타낸 것이다.

도 20은 실시예 4의 화합물 투여시 지질방울 (lipid droplet)의 감소 효과를 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 21은 실시예 4의 화합물 투여시 지질 축적 감소 정도를 Oil Red O로 염색하여 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 22는 실시예 4의 화합물 투여시 콜라겐 감소 정도를 Masson's trichrome로 염색하여 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 23은 hematoxylin eosin (H&E), PAS 및 Masson's trichrome으로 염색하여 촬영한 결과를 나타낸 것이다.

도 24는 실시예 4의 화합물 투여시, 혈관사이바탕질 (mesangial matrix)의 감소 정도를 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 25는 실시예 4의 화합물 투여시, 신장 콜라겐 발현 정도를 측정한 결과를 나타낸 것이다.

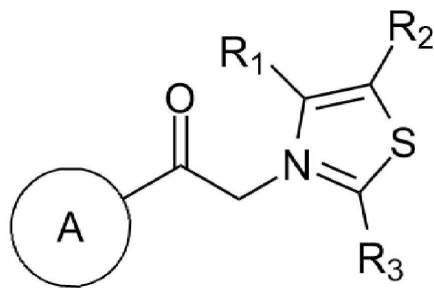
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시태양 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시태양 및 실시예에 한정되지 않는다.

[0024] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0025] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

[0026] [화학식 I]



[0027]

상기 식에서,

[0029] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0030] 상기 고리 A는 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 카보닐, 카복실, 아세틸, -ORa, -OC(=O)Rb, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0031] Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 할로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0032] R1, R2 및 R3는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 또는 시아노이다.

[0033] 다른 일 실시태양에 따른 상기 화학식 I의 화합물에서,

[0034] 고리 A는 아릴이고;

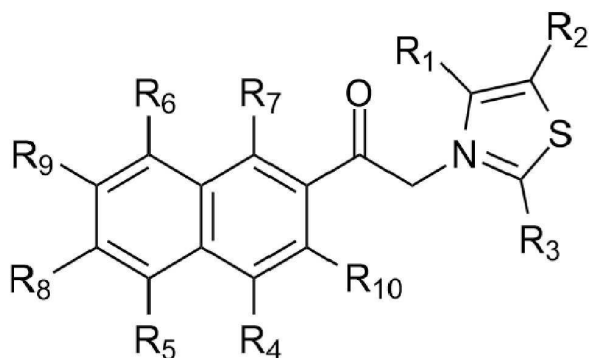
[0035] 상기 고리 A는 알킬, -ORa, 또는 -OC(=O)Rb로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0036] Ra 및 Rb는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 또는 알콕시알킬이고;

[0037] R1, R2 및 R3는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로이다.

[0038] 다른 일 실시태양에 따른 상기 화학식 I의 화합물에서,

- [0039] 고리 A는 아릴이고;
- [0040] 상기 고리 A는 C₁₋₆알킬, -ORa, 및 -OC(=O)Rb로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;
- [0041] Ra는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, 또는 C₁₋₆알콕시C₁₋₆알킬이고;
- [0042] Rb는 수소, 또는 C₁₋₆알킬이고,
- [0043] R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이다.
- [0044] 또 다른 일 실시태양에 따른 상기 화학식 I의 화합물에서,
- [0045] 고리 A는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 안트라센 또는 인텐이고;
- [0046] 상기 고리 A는 C₁₋₆알킬, -OH, -OC₁₋₆알킬, -OC₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, -OC₂₋₆알케닐, 및 -OC(=O)C₁₋₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;
- [0047] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고,
- [0048] R₃는 수소이다.
- [0049] 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0050] [화학식 II]

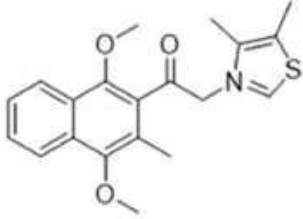
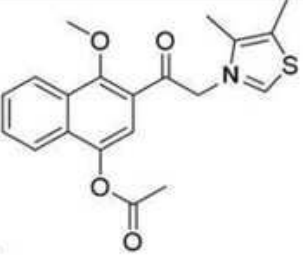
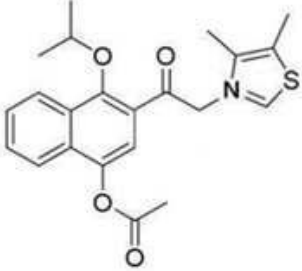
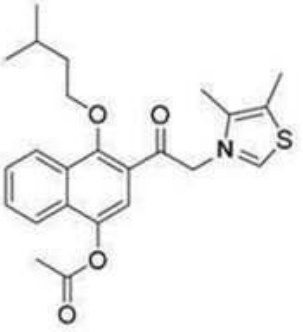


- [0051]
- [0052] 상기 식에서,
- [0053] R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 또는 시아노이고;
- [0054] R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 또는 R₁₀은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 아미노, 니트로, 시아노, 카보닐, 카복실, 아세틸, -ORa, -OC(=O)Rb, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;
- [0055] Ra 및 Rb는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시알킬, 할로, 시아노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.
- [0056] 일 실시태양에 따른 상기 화학식 II의 화합물에서,
- [0057] R₁, R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₆알킬이고;
- [0058] R₄, R₅, R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, -OH, -OC₁₋₆알킬, -OC₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, -OC₂₋₆알케닐, 또는 -OC(=O)C₁₋₆알킬이고;
- [0059] R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이다.
- [0060] 다른 일 실시태양에 따른 상기 화학식 II의 화합물에서,
- [0061] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

- [0062] R_3 는 수소이고;
- [0063] R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬- OC_{1-6} 알킬, $-OC_{2-6}$ 알케닐, 또는 $-OC(=O)C_{1-6}$ 알킬이고;
- [0064] R_8 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,
- [0065] R_9 및 R_{10} 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0066] 또한 본 발명의 화합물은 하기 화합물 1 내지 13으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

화합물	코드명	화합물 명칭	구조식
1	KHAG-100 KHU-08-04	4,5-다이메틸-3-(2-(나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)티아졸	
2	KHAG-100- monomethoxy KHU-08-05	3-(2-(1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	
3	KHAG-101- monohydroxy	3-(2-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	
4	KHAG-101 KHU-08-03	3-(2-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	
5	KHAG-102 KHU-08-06	3-(2-(5,8-다이메톡시-6-메틸나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	

[0067]

6	KHAG-103 KHU-08-07	3-(2-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	
7	KHAG-104	3-(2-(4-아세톡시-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	
8	KHAG-105	3-(2-(4-아세톡시-1-아이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	
9	KHAG-106	3-(2-(4-아세톡시-1-(아이소펜틸록시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	

[0068]

10	KHAG-107	3-(2-(4-아세톡시-1-(2-메톡시에톡시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	
11	KHAG-108	3-(2-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	
12	KHAG-110	3-(2-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	
13	KHAG-111	3-(2-(4-(알릴옥시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸	

[0069]

[0071] 정의

[0072] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술용어는 본 발명이 속한 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 더욱이, 본원에 기재된 수치는 명백히 언급되지 않는 한 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본원에서 사용되는 잔기 및 치환기의 정의를 하기 제공한다. 달리 명시하지 않는 한, 각각의 잔기는 하기 정의를 가지며, 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다.

[0073] 본원에 사용된 "알킬"은 치환 또는 비치환된 1차, 2차, 3차 및/또는 4차 탄소 원자를 갖는 탄화수소이며, 직쇄형, 분지형, 환형, 또는 이들의 조합일 수 있는 포화 지방족기를 포함한다. 예를 들어, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₂₀ 알킬), 1 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₁₀ 알킬), 또는 1 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C₁-C₆ 알킬)를 가질 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 바람직한 실시양태에서, 알킬은 C₁-C₆ 알킬을 지칭한다. 적합한 알킬 기의 예로는 메틸 (Me, -CH₃), 에틸 (Et, -CH₂CH₃), 1-프로필 (n-Pr, n-프로필, -CH₂CH₂CH₃), 2-프로필 (i-Pr, i-프로필, -CH(CH₃)₂), 1-부틸 (n-Bu, n-부틸, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-메틸-1-프로필 (i-Bu, i-부틸, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-부틸 (s-Bu, s-부틸, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-메틸-2-프로필 (t-Bu, t-부틸,

$-C(CH_3)_3$), 1-펜틸 (n-펜틸, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-메틸-1-부틸 ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-헥실 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-헥실 ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-헥실 ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-메틸-2-펜틸 ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-메틸-2-펜틸 ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-메틸-3-펜틸 ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-메틸-3-펜틸 ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-디메틸-2-부틸 ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-디메틸-2-부틸 ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 및 옥틸 ($-(CH_2)_7CH_3$)을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0074] 더욱이, 명세서, 실시예 및 청구항 전반에 걸쳐 사용되는 용어 "알킬"은 비치환된 및 치환된 알킬 기 모두를 포함하는 것으로 의도되며, 이들 중 후자는 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸과 같은 할로알킬 기 등을 포함하는, 탄화수소 골격의 1개 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 잔기를 지칭한다.

[0075] 용어 " C_{x-y} " 또는 " C_x-C_y "는, 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학적 잔기와 함께 사용되는 경우, 사슬 내에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, (C_1-C_6) 알킬 기는 사슬 내에 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다.

[0076] "알케닐"은 1차, 2차, 3차 및/또는 4차 탄소 원자를 갖고, 직쇄형, 분지형 및 환형 기, 또는 이들의 조합을 포함하고, 1개 이상의 불포화 영역, 즉, 탄소-탄소 sp^2 이중 결합을 갖는 탄화수소이다. 예를 들어, 알케닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{20} 알케닐), 2 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{12} 알케닐), 2 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{10} 알케닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_6 알케닐)를 가질 수 있다. 적합한 알케닐 기의 예로는 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴 ($-CH_2CH=CH_2$), 시클로펜테닐 ($-C_5H_7$), 및 5-헥세닐 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0077] "알키닐"은 1차, 2차, 3차 및/또는 4차 탄소 원자를 갖고, 직쇄형, 분지형 및 환형 기, 또는 이들의 조합을 포함하고, 1개 이상의 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 갖는 탄화수소이다. 예를 들어, 알키닐 기는 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{20} 알키닐), 2 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{12} 알키닐), 2 내지 10개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_{10} 알키닐), 또는 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_2-C_6 알키닐)를 가질 수 있다. 적합한 알키닐 기의 예로는 아세틸레닉 ($-C\equiv CH$) 및 프로파르길 ($-CH_2C\equiv CH$)을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0078] 본원에 사용된 "알콕시"는 알킬-O-를 나타내며, 상기 알킬은 상술한 바와 같다. 상기 알콕시의 비제한적인 예로서 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, 터트-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 사이클로프로폭시, 사이클로헥실옥시 등이 있다. 본원에 사용된 "알콕시알킬"은 알킬기가 상술한 알콕시에 의하여 치환된 경우를 말한다.

[0079] 본원에 사용된 "시클로알킬"은 치환 또는 비치환된 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있고 고리의 원자 각각이 탄소인 1가 또는 2가, 포화 또는 부분 포화 비방향족 고리를 지칭한다. 또한 "시클로알킬"은 모노시클릭일 때 3 내지 7개의 탄소 원자, 바이시클릭일 때 7 내지 12개의 탄소 원자, 및 폴리시클릭일 때 약 20개 이하의 탄소 원자를 가질 수 있다. 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계는 융합, 다리, 또는 스피로 고리계일 수 있다.

[0080] 본원에 사용된 "헤테로시클로알킬"은 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭인, 치환 또는 비치환된 1가 또는 2가, 포화 또는 부분 포화 비방향족 고리를 지칭한다. 또한 "헤테로시클로알킬"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 경우, 고리 중 1개 이상은 헤테로시클릭이고, 다른 시클릭 고리는 예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클로알킬일 수 있다. 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계는 융합, 다리, 또는 스피로 고리계일 수 있다. "헤테로시클로알킬"은 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등 (이들 각각은 치환되거나 또는 비치환된 것일 수 있음)을 포함한다.

[0081] 본원에 사용된 "할로"는 할로젠을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모, 및 요오드를 포함한다.

[0082] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 고리의 원자 각각이 탄소인, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭인, 치환 또는

는 비치환된 1가 또는 2가 방향족 탄화수소기를 포함한다. "아릴"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 경우, 고리 중 1개 이상은 방향족이고, 다른 시클릭 고리는 예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클로알킬일 수 있다. "아릴"은 예를 들어, 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 안트라센, 인덴, 인단, 페놀, 아닐린 등 (이들 각각은 치환되거나 또는 비치환된 것일 수 있음)일 수 있다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭인, 치환 또는 비치환된 1가 또는 2가 방향족기를 지칭한다. 방향족 고리에 함유될 수 있는 적합한 헤테로원자의 비제한적인 예로는 산소, 황 및 질소를 들 수 있다. "헤테로아릴"은 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 시클릭 고리를 갖는 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리계일 경우, 고리 중 1개 이상은 헤테로방향족이고, 다른 시클릭 고리는 예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릭일 수 있다. "헤테로아릴"은 예를 들어, 벤조푸란, 벤조티오펜, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 인돌, 이소인돌, 이속사졸, 이소티아졸, 옥사졸, 티아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 및 피리미딘 등 (이들 각각은 치환되거나 또는 비치환된 것일 수 있음)을 포함한다.

[0084] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 음이온"은 예시적으로 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드로 이루어지는 할로겐 음이온, 히드록시드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 및 p-톨루엔설포네이트일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게, 본 발명의 약학적으로 허용가능한 음이온은 클로라이드 및 브로마이드 일 수 있다.

[0085] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 1개 이상의 치환기를 갖는 본 발명의 화합물의 특정 잔기를 지칭한다. 알킬, 헤테로시클로알킬 등에 대하여 용어 "치환된", 예를 들어 "치환된 알킬" 또는 "치환된 헤테로시클로알킬"은 알킬 또는 헤테로시클로알킬의 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 비-수소 치환기에 의해 대체된 것을 의미한다.

[0086] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본원에서 환자의 치료에 적합한 또는 상용성이 있는 산부가염 또는 염기부가염을 지칭하는데 사용된다. 적합한 염을 형성하는 예시적 무기산으로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 뿐만 아니라 금속 염, 예컨대 오르토인산 일수소 나트륨 및 황산수소칼륨을 들 수 있다. 적합한 염을 형성하는 예시적 유기산으로는 모노-, 디- 및 트리카르복실산, 예컨대 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 신남산 및 살리실산, 뿐만 아니라 술폰산, 예컨대 p-톨루엔 술폰산 및 메탄술폰산을 들 수 있다. 일산 또는 이산 염이 형성될 수 있으며, 이러한 염은 수화, 용매화 또는 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물의 산부가염은 이의 유리 염기 형태와 비교하여 물 및 다양한 친수성 유기 용매에 더욱 가용성이고, 일반적으로 더 높은 용점을 나타낸다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 공지되어 있다.

[0087] 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물, 바람직하게는, 최종당화산물 관련 질환의 예방, 개선 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

[0088] 상기 조성물은 약학 조성물, 식품 조성물, 또는 동물용 사료 조성물일 수 있다.

[0089] 일 실시태양에서, 상기 최종당화산물 관련 질환은 노화, 당뇨병, 당뇨 합병증, 고지혈증, 고혈당증, 심혈관질환, 퇴행성 뇌질환, 자폐 스펙트럼 장애, 동맥경화, 비알코올성 지방간, 비알코올성 지방간염, 간염, 간섬유증, 피부섬유증, 폐섬유증, 신장섬유증, 및 심장섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다. 바람직하게는, 당뇨 (특히 바람직하게는 제2형 당뇨) 또는 당뇨 합병증이다.

[0090] 일 실시태양에서, 상기 당뇨 합병증은 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 백내장, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 족부궤양, 당뇨병성 심혈관 질환, 당뇨병성 동맥경화, 당뇨병성 골다공증, 당뇨병성 근감소증 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0091] 일 실시태양에서, 상기 퇴행성 뇌질환은 알츠하이머, 파킨슨병, 헌팅턴병, 피크병, 크로이츠펔트-야콥병, 루게릭병, 척수소뇌변성증, 프리드리히 운동실조증, 척수소뇌 실조증, 마카도-조셉병, 근육긴장이상, 진행성 핵상마비, 인지기능장애, 노인성 치매, 루이소체 치매, 전두측두엽 치매, 혈관성 치매, 알코올성 치매, 초로기 치매, 측두엽 간질, 및 뇌졸중으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "당뇨병(diabetes mellitus: DM, 또는 diabetes)"은 높은 혈당 수치가 오랜 기간 지속되는 대사 질환군을 지칭한다. 당뇨병은 췌장이 충분한 인슐린을 만들어 내지 못하거나 몸의 세포가 만들어진

인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 것으로 인해 발생할 수 있다. 당뇨병은 크게 충분한 인슐린을 만들어내지 못하는 것에 기인하는 제1형 당뇨병, 세포가 인슐린에 적절하게 반응하지 못하는 인슐린저항으로부터 나타나는 제2형 당뇨병, 및 임신성 당뇨병으로 나뉜다.

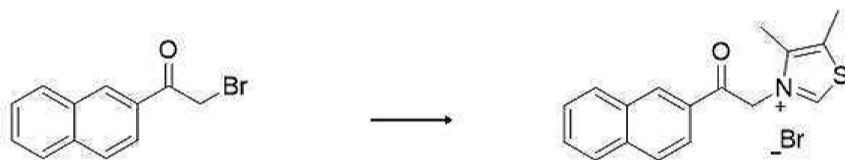
[0093] 본원에 사용된 용어 "당뇨 합병증"은, 당뇨병이 장기간 지속되는 경우 유발되는 증상을 의미한다. "당뇨 합병증"은, 당뇨병의 발병 기준 및 판단 기준과 상이한 기준으로 평가된다.

[0094] 본원에 사용된 용어 "자폐 스펙트럼 장애(Autism Spectrum Disorder; ASD)"는 사회적 의사소통과 상호작용이 결핍되거나 제한적이고 반복적인 패턴의 행동, 관심사 또는 활동을 특징으로 하는 신경발달 장애 계열을 포함한다. 자폐 스펙트럼 장애는 자폐증, 아스퍼거 증후군, 달리 분류되지 않는 전반적 발달 장애(PDD-NOS), 소아기 붕괴성 장애, 렛트 증후군 및 취약 X 증후군을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0095] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

[실시예 1]

[0098] 4,5-다이메틸-3-(2-(나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



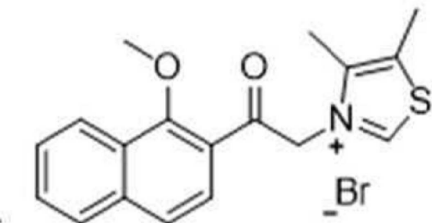
[0099]

[0100] 2-(브로모아세틸)나프탈렌(0.5g)을 아세트니트릴(5mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.28mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 생성된 고체를 필터하였다. 필터한 고체를 아세트니트릴로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(88%).

[0101] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.99(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.22-8.14(m, 2H), 8.09-8.02(m, 2H), 7.79-7.68(m, 2H), 6.51(s, 2H), 2.56(s, 3H), 2.36(s, 3H)

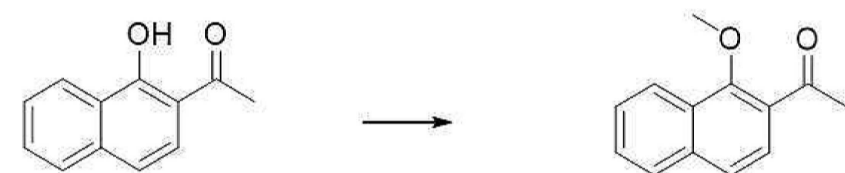
[실시예 2]

[0104] 3-(2-(1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



[0105]

[0107] (단계 1) 1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논의 제조



[0108]

[0109] 1-하이드록시-2-아세트나프톤(1g)을 아세톤에 녹인 후 탄산칼륨(1.5g)과 황산다이메틸(0.8mL)을 넣어주고 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인한 후 반응이 완료되었으면 상온으로 식혔다. 이후 반응물을 감압 농축하고, 이를 메탄올(10mL)에 녹이고 수산화나트륨(1g)을 넣어 1시간 교반하였다. 이후 반응물을 감압 농축하고 에틸 아세테이트로 3번 추출한 뒤 증류수, 1N 탄산수소나트륨 및 포화 소금물로 씻어준 후 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(70%).

[0111] (단계 2) 2-브로모-1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논의 제조



[0113] 브롬화제이구리(1.12g)를 에탄올(25mL)에 넣고 80℃로 가열하였다. 15분 후 1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논(0.5g)을 넣어주고 환류하에 12시간동안 교반하였다. 상온으로 식혀준 다음 celite pad로 여과하였다. 이후 반응물을 감압 농축하고 에틸 아세테이트에 녹였다. 이를 증류수, 1N 탄산수소나트륨 및 포화 소금물로 씻어준 후 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 2-브로모-1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(70%).

[0114] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.22-8.19(m, 1H), 7.90-7.89(m, 1H), 7.76-7.65(m, 2H), 7.63-7.60(m, 2H), 4.75(s, 2H), 4.05(s, 3H)

[0116] (단계 3) 3-(2-(1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조

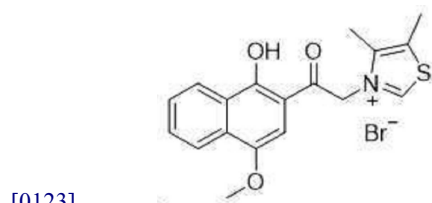


[0118] 2-브로모-1-(1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논(0.3g)을 아세토니트릴(5mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.15mL)을 가한 후 환류하에 12시간 동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 생성된 고체를 필터하였다. 필터한 고체를 아세토니트릴로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(51%).

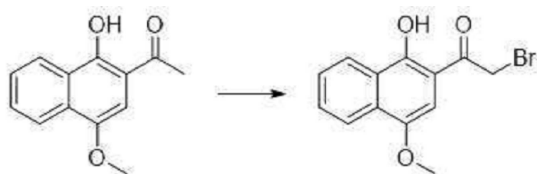
[0119] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.03(s, 1H), 8.09-8.06(m, 1H), 7.87(s, 2H), 7.78-7.75(m, 2H), 6.25(s, 2H), 4.18(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.27(s, 3H)

[0121] [실시예 3]

[0122] 3-(2-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-yl)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-이늄 브로마이드의 제조



[0125] (단계 1) 2-브로모-1-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-일)에타논의 제조

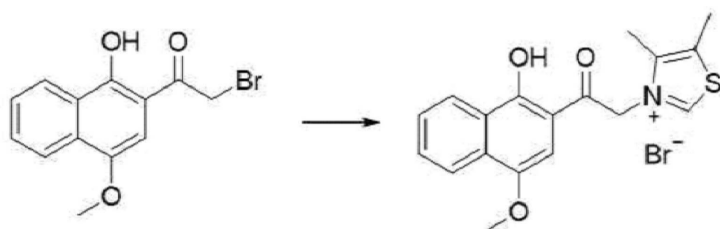


[0126]

[0127] 1-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 문헌(Tetrahedron, Vol 57, Issue 19, Pages 4213-4219 (2001.5.))의 방법으로 제조하였다. 에탄올에 브롬화제이구리(1.5eq)를 넣고 15분 동안 78℃로 가열한 후 1-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-일)에타논(1eq)을 넣고 78℃에서 하루 동안 환류하였다. TLC로 반응 종결여부를 확인하고 반응이 완료되지 않았다면 브롬화제이구리를 추가로 넣었다. 반응이 완료되었으면 셀라이트를 사용하여 필터하였다. 여액을 감압회전농축기를 이용하여 용매를 제거한 뒤 컬럼크로마토그래피(gradient)로 분리하여 2-브로모-1-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(40-50%).

[0128] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ d, J=8.3Hz), 8.20(1H, d, J=7.9Hz), 7.74(1H, t, J=7.7Hz), 7.65(1H, t, J=7.3Hz), 6.82(s, 1H), 4.82(s, 2H), 3.99(s, 3H)

[0130] (단계 2) 3-(2-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-yl)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-이늄 브로마이드의 제조



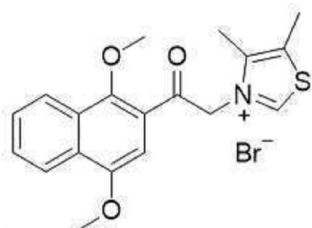
[0131]

[0132] 2-브로모-1-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-일)에타논(0.2g)에 4,5-다이메틸티아졸(0.078mL)을 넣고 110℃에서 6시간 동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 아세트나이트릴에 녹이고 상온으로 식혔다. 이를 아세트나이트릴과 에틸아세테이트를 이용하여 재결정하여 목적 화합물을 수득하였다(65%).

[0133] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.99(s, 1H), 8.39(d, 1H, J=9.0), 8.12-8.10(m, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.66-7.60(m, 1H), 7.11(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.38(s, 2H), 3.97(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.34(s, 3H)

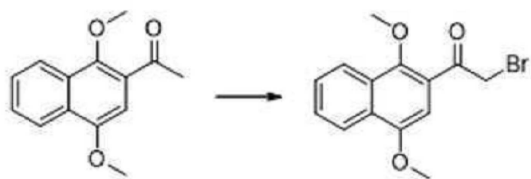
[0135] [실시예 4]

[0136] 3-(2-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-이늄 브로마이드의 제조



[0137]

[0139] (단계 1) 2-브로모-1-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)에타논의 제조

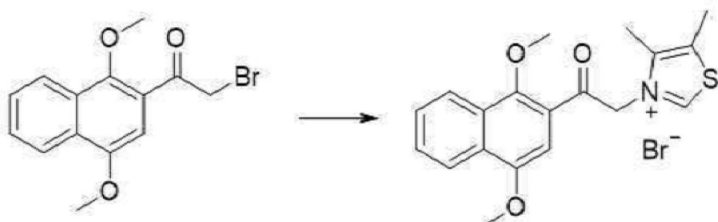


[0140] .

[0141] 1-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 문헌(Tetrahedron, Vol 57, Issue 19, Pages 4213-4219 (2001.5.))의 방법으로 제조하였다. 에탄올에 브롬화제이구리(1.5eq)를 넣고 15분 동안 78℃로 가열한 후 1-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)에타논(1eq)을 넣고 78℃에서 하루 동안 환류하였다. TLC로 반응 종결여부를 확인하고 반응이 완료되지 않았다면 브롬화제이구리를 추가로 넣었다. 반응이 완료되었으면 셀라이트를 사용하여 필터하였다. 여액을 감압회전농축기를 이용하여 용매를 제거한 뒤 컬럼크로마토그래피(gradient)로 분리하여 2-브로모-1-(1-하이드록시-4-메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(40-50%).

[0142] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ d, J=8.3Hz), 8.20(1H, d, J=7.9Hz), 7.74(1H, t, J=7.7Hz), 7.65(1H, t, J=7.3Hz), 6.82(s, 1H), 4.82(s, 2H), 3.99(s, 3H)

[0144] (단계 2) 3-(2-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-이늄 브로마이드의 제조



[0145] .

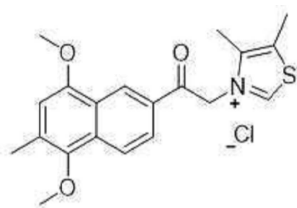
[0146] 2-브로모-1-(1,4-다이메톡시나프탈렌-2-일)에타논(0.2g)에 4,5-다이메틸티아졸(0.078mL)를 넣고 110℃에서 6시간 동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 아세트나이트릴에 녹이고 상온으로 식혔다. 이를 아세트나이트릴과 에틸아세테이트를 이용하여 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(75%).

[0147] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.05(s, 1H), 8.28-8.24(m, 2H), 7.80-7.77(m, 2H), 7.19(s, 1H), 6.26(s, 1H), 4.13(s, 3H), 4.00(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.35(s, 3H)

[0148] ^{13}C NMR (75MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 190.5, 158.1, 153.1, 151.4, 142.3, 132.5, 129.3, 129.1, 127.9, 123.9, 123.2, 122.3, 101.1, 64.3, 64.3, 62.1, 55.9, 12.0, 10.9

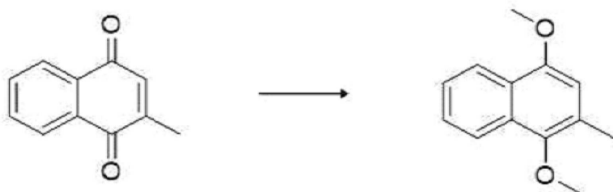
[0150] [실시예 5]

[0151] 3-(2-(5,8-다이메톡시-6-메틸나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 클로라이드의 제조



[0152] .

[0154] (단계 1) 1,4-다이메톡시-2-메틸나프탈렌의 제조

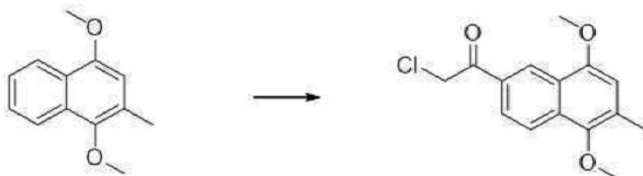


[0155]

[0156] 2-메틸나프토퀴논(2.5g)을 에탄올(50mL)에 녹인 뒤 진한 염산(10mL)에 녹인 염화제일주석(10g) 용액을 천천히 넣어주었다. 30분간 교반하고 감압 농축한 후 증류수를 넣고 생겨난 고체를 필터하였다. 고체를 아세톤(70mL)에 녹여 탄산칼륨(23g)과 황산다이메틸(8mL)을 넣어주고 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인한 후 반응이 완료되면 상온으로 식혔다. 필터로 탄산칼륨을 제거한 후 감압 농축한 뒤, 다이에틸 에터 (100mL)와 20% 수산화칼륨(50mL)을 넣고 1시간 교반했다. 유기층을 분리하여 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 1,4-다이메톡시-2-메틸나프탈렌을 수득하였다(78%).

[0157] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.17(m, 1H, J= 9.0Hz), 8.17-8.02(m, 1H), 8.01-7.39(m, 2H), 6.60(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.86(s, 3H), 2.44(s, 3H)

[0159] (단계 2) 2-클로로-1-(5,8-다이메톡시-6-메틸나프탈렌-2-일)에탄논의 제조

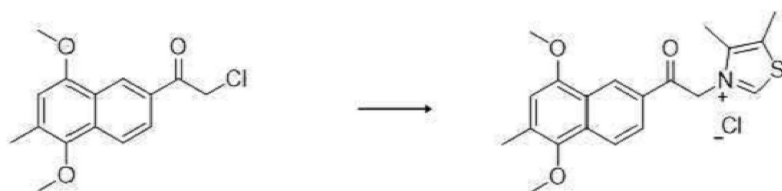


[0160]

[0161] 아르곤을 채운 플라스크에 염화 알루미늄(1g)과 클로로아세틸클로라이드(0.45mL)를 넣고 무수 다이클로로메테인 (10mL)를 넣고 교반하였다. 10분 후, 1,4-다이메톡시-2-메틸나프탈렌(1g)을 넣었다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인한 후 반응이 완료되었으면 1M 염산을 넣고 20분간 교반하였다. 이후 반응물을 다이클로로메테인으로 추출하고, 1N 탄산수소나트륨, 포화 소금물로 씻어준 후 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 2-클로로-1-(5,8-다이메톡시-6-메틸나프탈렌-2-일)에탄논을 수득하였다(44%).

[0162] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.81(s, 1H), 8.03-8.11(m, 2H), 6.68(s, 1H), 4.88(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.86(s, 3H), 2.48(s, 3H)

[0164] (단계 3) 3-(2-(5,8-다이메톡시-6-메틸나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 클로라이드의 제조



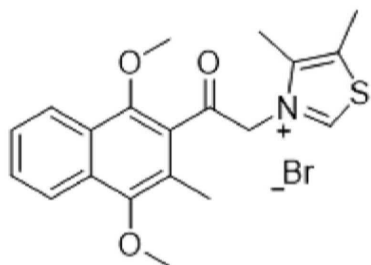
[0165]

[0166] 2-클로로-1-(5,8-다이메톡시-6-메틸나프탈렌-2-일)에탄논(0.3g)을 아세토니트릴(4mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.15mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간 동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 생성된 고체를 필터했다. 필터한 고체를 아세토니트릴로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(48%).

[0167] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.97(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.15-8.04(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.57(s, 2H), 4.03(s, 3H), 3.81(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.34(s, 3H)

[0169] [실시예 6]

[0170] 3-(2-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



[0171]

[0173] (단계 1) 2-브로모-1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌의 제조

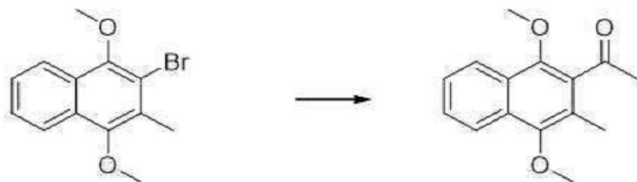


[0174]

[0175] 1,4-다이메톡시-2-메틸나프탈렌(4g)을 다이클로로메테인(40mL)에 녹인 뒤 0℃에서 N-브로모숙신이미드를 넣었다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 5% 티오황산나트륨을 넣고 종결시켰다. 이후 에틸 아세테이트를 넣고 추출한 뒤 유기층을 증류수, 1N 탄산수소나트륨 및 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 감압 농축한 뒤 에탄올로 재결정하여 2-브로모-1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌을 수득하였다(50%).

[0176] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.04(m, 2H), 7.57-7.47(m, 2H), 3.97(s, 3H), 3.88(s, 3H), 2.53(s, 3H)

[0178] (단계 2) 1-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)에타논의 제조

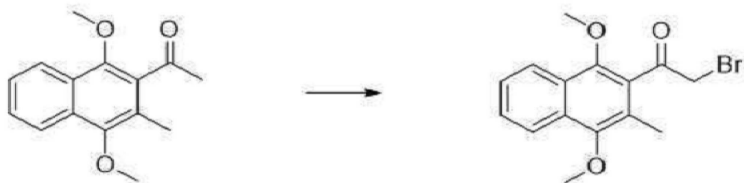


[0179]

[0180] 아르곤으로 채워진 플라스크에 2-브로모-1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌(1.2g)을 넣고 무수 테트라하이드로퓨란(15mL)에 녹였다. -78℃까지 냉각한 후 n-부틸리튬(1.8mL)를 천천히 가하고 10분간 교반한 뒤 무수 아세트산을 넣고 1시간 교반하였다. 반응물에 묶은 염산과 포화 염화나트륨 1:1용액을 넣고 에틸 아세테이트로 녹이고 증류수, 1N 탄산수소나트륨 및 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 1-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(56%).

[0181] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.05(m, 2H), 7.55-7.45(m, 2H), 4.07(s, 3H), 3.88(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.02(s, 3H)

[0183] (단계 3) 2-브로모-1-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)에타논의 제조

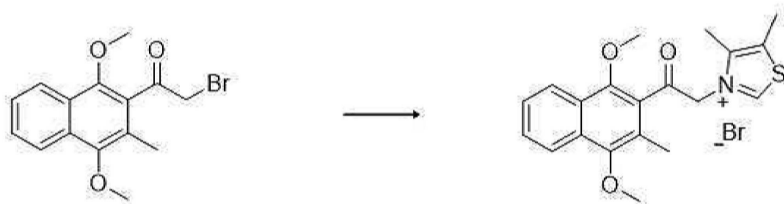


[0184]

[0185] 1-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)에타논(0.1g)을 다이클로로메테인 (25mL)과 메탄올(10mL)에 녹이고 상온에서 테트라부틸암모늄 트리브로마이드(0.84g)를 넣고 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 반응물을 감압 농축한 뒤 다이클로로메테인에 녹여 증류수, 1N 탄산수소나트륨 및 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 2-브로모-1-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(48%).

[0186] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.04(m, 2H), 7.61-7.53(m, 2H), 4.50(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 2.34(s, 3H)

[0188] (단계 4) 3-(2-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



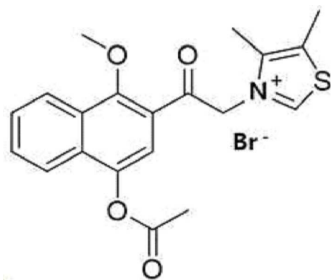
[0189]

[0190] 2-브로모-1-(1,4-다이메톡시-3-메틸나프탈렌-2-일)에타논(0.36g)을 아세트니트릴(10mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.24mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고, 반응이 완료되었으면 용매를 제거한 뒤 에틸 아세테이트로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(52%).

[0191] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.13(s, 1H), 8.13(t, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.76-7.68(m, 2H), 6.18(s, 2H), 3.93(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.32(s, 3H)

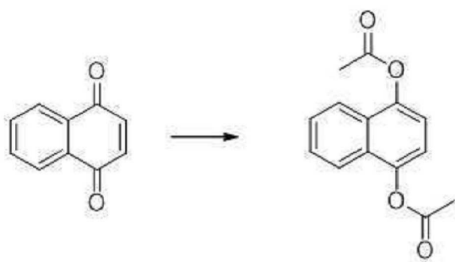
[0193] [실시예 7]

[0194] 3-(2-(4-아세톡시-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



[0195]

[0197] (단계 1) 나프탈렌-1,4-다이일 다이아세테이트의 제조

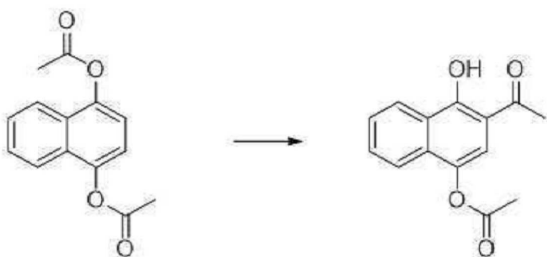


[0198]

[0199] 1,4-나프토키논(3.16g)에 아연(2.88g), 무수 아세트산(20mL) 및 아세트산 나트륨(0.59g)을 넣고 90℃로 환류하에 3시간 교반했다. 상온으로 식혀준 뒤 차가운 증류수(50mL)와 다이클로로메테인(50mL)을 넣고 셀라이트 필터로 여과하였다. 다이클로로 메테인으로 추출하고 증류수로 씻어준 후 감압농축하여 나프탈렌-1,4-다이일 다이아세테이트를 수득하였다(80%).

[0200] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 7.90–7.84(m, 2H), 7.52–7.58(m, 2H), 7.25(s, 2H), 2.46(s, 6H)

[0202] (단계 2) 3-아세틸-4-하이드록시나프탈렌-1-일 아세테이트의 제조

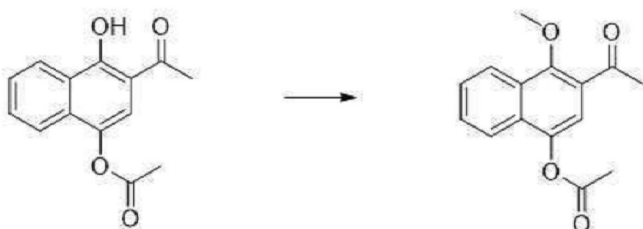


[0203]

[0204] 나프탈렌-1,4-다이일 다이아세테이트(5g)에 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트(20mL)를 가하고 80℃로 환류하에 2시간 교반했다. 상온으로 식힌 후 증류수를 넣고 다이클로로메테인으로 추출, 증류수로 씻어준 후 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 3-아세틸-4-하이드록시나프탈렌-1-일 아세테이트를 수득하였다(90%).

[0205] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 13.98(s, 1H), 8.40–8.38(d, 1H), 7.85–7.81(d, 1H), 7.80–7.78(m, 2H), 7.75(s, 1H), 2.70(s, 3H), 2.50(s, 3H)

[0207] (단계 3) 3-아세틸-4-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트의 제조



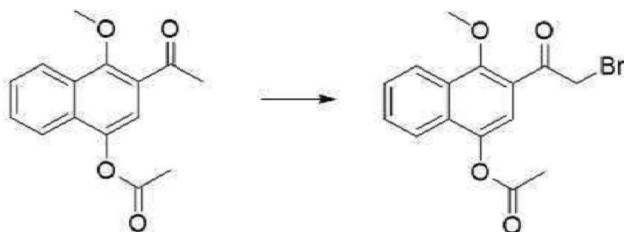
[0208]

[0209] 3-아세틸-4-하이드록시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.49g)을 디메틸포름아마이드(4mL)에 녹이고 아이오도메테인(0.19mL), 탄산세슘(0.98g)을 넣어 70℃로 환류하에 교반했다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 상온으로 식힌 후 증류수를 넣어 에틸 아세테이트로 추출, 포화 소금물로 세척했다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 3-아세틸-4-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트를

수득하였다(80%).

[0210] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.25-8.21(m, 1H), 7.86-7.81(m, 1H), 7.67-7.58(m, 2H), 7.54(s, 1H), 4.01(s, 3H), 2.78(s, 3H), 2.46(s, 3H)

[0212] (단계 4) 3-(2-브로모아세틸)-4-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트의 제조

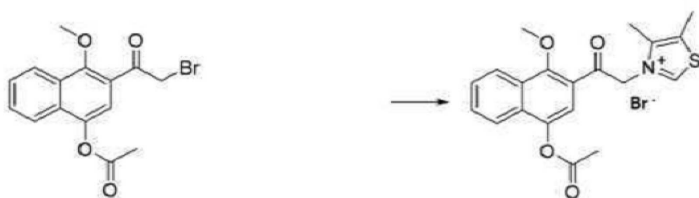


[0213]

[0214] 3-아세틸-4-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.26g)를 다이클로로메테인 (20mL)에 녹이고 상온에서 테트라부틸 암모늄 트리브로마이드(0.63g)를 넣고 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 반응물을 감압 농축한 뒤 다이클로로메테인에 녹여 증류수, 1N 탄산수소나트륨 및 포화 소금물로 세척했다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 3-(2-브로모아세틸)-4-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트를 수득하였다(47%).

[0215] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.23-8.12(m, 1H), 7.87-7.82(m, 1H), 7.76-7.63(m, 2H), 7.54(s, 1H), 4.74(s, 2H), 4.01(s, 3H), 2.46(s, 3H)

[0217] (단계 5) 3-(2-(4-아세톡시-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



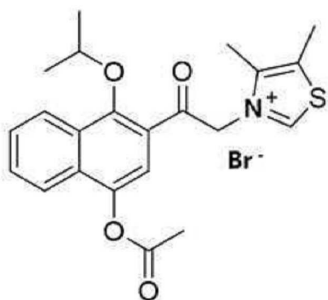
[0218]

[0219] 3-(2-브로모아세틸)-4-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.15g)을 아세트니트릴(5mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.09mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 용매를 제거한 뒤 에틸아세테이트로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(20%).

[0220] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.01(s, 1H), 8.37-8.33(m, 1H), 8.06-8.04(m, 1H), 7.85-7.80(m, 2H), 6.24(s, 2H), 4.20(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.35(s, 3H)

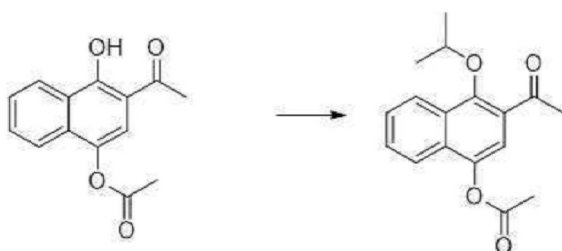
[0222] [실시예 8]

[0223] 3-(2-(4-아세톡시-1-아이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



[0224]

[0226] (단계 1) 3-아세틸-4-아이소프로폭시나프탈렌-1-일 아세테이트의 제조

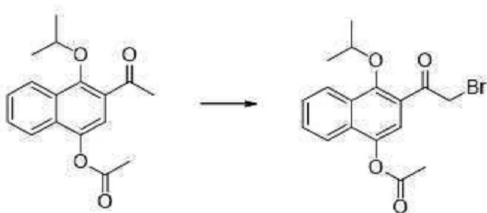


[0227]

[0228] 3-아세틸-4-하이드록시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.49g)을 디메틸포름아마이드(4mL)에 녹이고 2-브로모프로판(0.28mL), 탄산세슘(0.98g)을 넣어 70℃로 환류하에 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 상온으로 식힌 후 증류수를 넣어 에틸 아세테이트로 추출, 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 3-아세틸-4-아이소프로폭시나프탈렌-1-일 아세테이트를 수득하였다(63%).

[0229] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.23-8.18(m, 1H), 7.83-7.80(m, 1H), 7.74-7.54(m, 2H), 7.41(s, 1H), 4.39-4.27(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.35-1.33 (m, 6H)

[0231] (단계 2) 3-(2-브로모아세틸)-4-아이소프로폭시나프탈렌-1-일 아세테이트의 제조

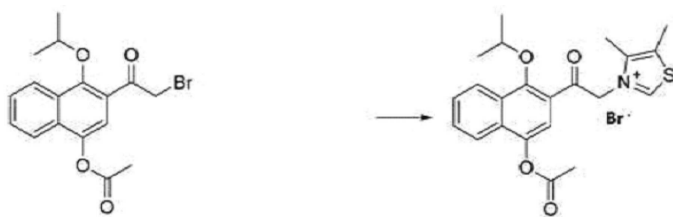


[0232]

[0233] 브롬화제이구리(0.08g)를 테트라하이드로퓨란(5mL)에 넣고 80℃로 가열하였다. 15분 후 3-아세틸-4-아이소프로폭시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.1g)을 넣어주고 환류하에 12시간동안 교반하였다. 반응물을 감압농축 한뒤 에틸 아세테이트에 녹이고 증류수, 1N 탄산수소나트륨 및 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 3-(2-브로모아세틸)-4-아이소프로폭시나프탈렌-1-일 아세테이트를 수득하였다(35%).

[0234] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.20-8.16(d, 1H), 7.67-7.58(m, 2H), 7.40(s, 1H), 4.77(s, 2H), 4.41-4.32(m, 1H), 2.43(s, 3H), 1.42- 1.34(m, 6H)

[0236] (단계 3) 3-(2-(4-아세톡시-1-아이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



[0237]

[0238] 3-(2-브로모아세틸)-4-아이소프로폭시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.04g)을 아세토니트릴(0.5mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.023mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 용매를 제거한 뒤 에틸 아세테이트로 재결정 하여 목적화합물을 수득하였다(75%).

[0239] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.04(s, 1H), 8.32-8.29(m, 1H), 8.03-8.00(m, 1H), 7.84-7.74(m, 2H), 7.60(s, 1H), 6.22(s, 2H), 4.63-4.58(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.40-1.35(m, 6H)

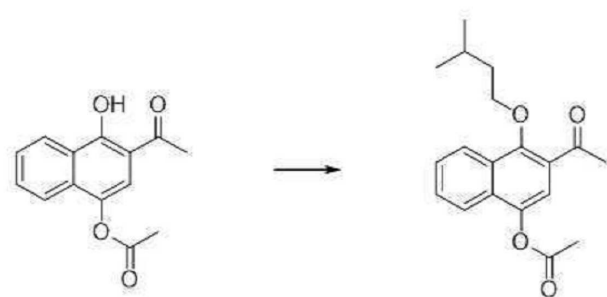
[0241] [실시예 9]

[0242] 3-(2-(4-아세톡시-1-(아이소펜틸록시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨브로마이드의 제조



[0243]

[0245] (단계 1) 3-아세틸-4-(아이소펜틸록시)나프탈렌-1-일 아세테이트의 제조

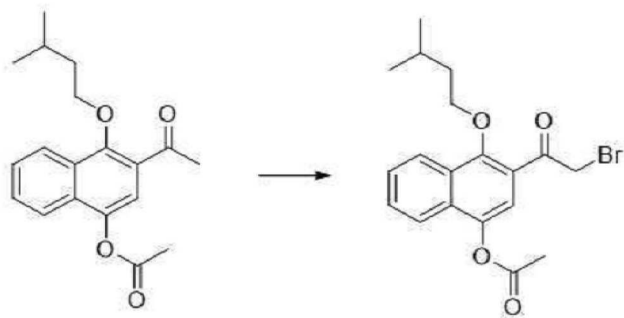


[0246]

[0247] 3-아세틸-4-하이드록시나프탈렌-1-일 아세테이트 (0.49g)을 디메틸포름아마이드(4mL)에 녹이고 이소아밀 브로마이드(0.28mL), 탄산세슘(0.98g)을 넣어 70℃로 환류하에 교반했다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 상온으로 식힌 후 증류수를 넣어 에틸 아세테이트로 추출, 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 3-아세틸-4-(아이소펜틸록시)나프탈렌-1-일 아세테이트를 수득하였다(94%).

[0248] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.23-8.18(m, 1H), 7.84-7.79(m, 1H), 7.66-7.56(m, 2H), 7.49(s, 1H), 4.03(t, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 2.76(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.89-1.82(m, 3H), 1.05(d, 6H, 9.0Hz)

[0250] (단계 2) 3-(2-브로모아세틸)-4-(아이소펜틸옥시)나프탈렌-1-일 아세테이트의 제조

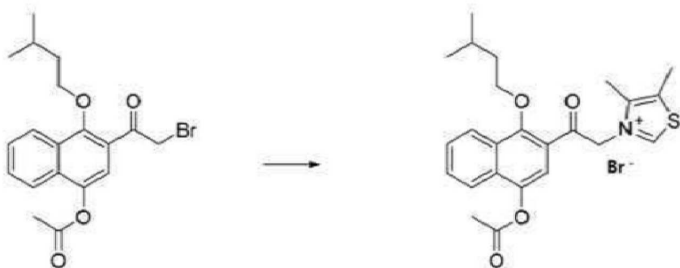


[0251]

[0252] 브롬화제이구리(0.08g)를 에틸 아세테이트(5mL)에 넣고 80℃로 가열했다. 15분 후 3-아세틸-4-(아이소펜틸옥시)나프탈렌-1-일 아세테이트 (0.1g)을 넣어주고 환류하에 12시간동안 교반하였다. 반응물을 증류수, 1N 탄산수소나트륨, 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 3-(2-브로모아세틸)-4-(아이소펜틸옥시)나프탈렌-1-일 아세테이트를 수득하였다(26%).

[0253] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.21-8.17(m, 1H), 7.86-7.66(m, 1H), 7.67-7.61(m, 2H), 7.48(s, 1H), 4.75(s, 2H), 4.07(t, 2H, $J=3.0$ Hz), 2.46(s, 3H), 1.88-1.85(m, 3H), 1.05(d, 6H, $J=6.0$ Hz)

[0255] (단계 3) 3-(2-(4-아세톡시-1-(아이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨브로마이드의 제조



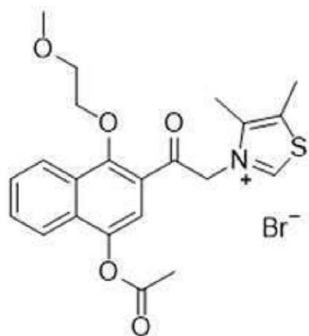
[0256]

[0257] 3-(2-브로모아세틸)-4-(아이소펜틸옥시)나프탈렌-1-일 아세테이트(0.03g)을 아세토니트릴(0.5mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.017mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 용매를 제거한 뒤 에틸 아세테이트로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(85%).

[0258] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.00(s, 1H), 8.28-8.24(m, 1H), 8.03-8.01(m, 1H), 7.83-7.80(m, 2H), 7.67(s, 1H), 6.19(s, 2H), 4.26(t, 2H, $J=3.0$ Hz), 2.56(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.99-1.90(m, 3H), 1.05(d, 6H, $J=6.0$ Hz)

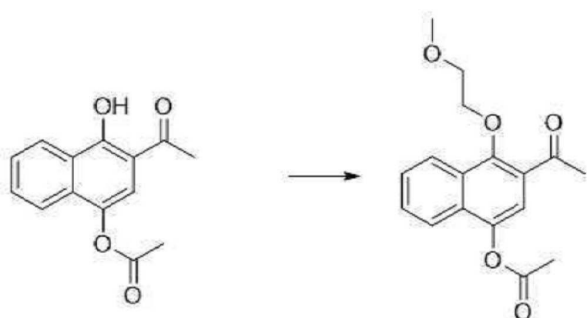
[0260] [실시예 10]

[0261] 3-(2-(4-아세톡시-1-(2-메톡시에톡시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



[0262]

[0264] (단계 1) 3-아세틸-4-(2-메톡시)나프탈렌-1-일 아세테이트의 제조

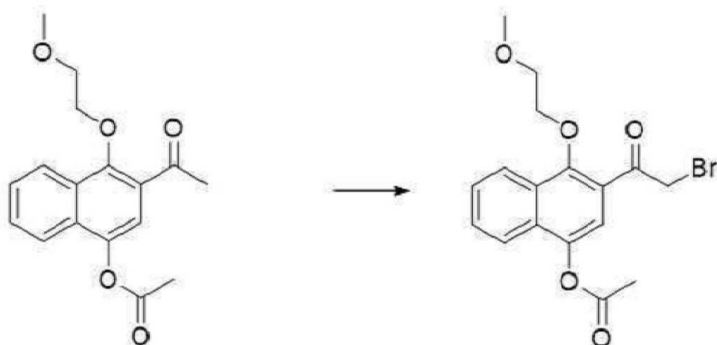


[0265]

[0266] 2-메톡시에틸 토실레이트(0.35g)을 디메틸포름아마이드(2mL)에 녹이고 3-아세틸-4-하이드록시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.24g), 탄산세슘(0.49g)을 넣어 70℃로 환류하에 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 상온으로 식힌 후 증류수를 넣어 에틸 아세테이트로 추출, 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 3-아세틸-4-(2-메톡시)나프탈렌-1-일 아세테이트를 수득하였다(81%).

[0267] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.32(m, 1H), 7.84-7.79(m, 1H), 7.65-7.57(m, 2H), 7.49(s, 1H), 4.22-4.18(m, 2H), 3.80-3.75(m, 2H), 3.49(s, 3H), 2.80(s, 3H), 2.46(s, 3H)

[0269] (단계 2) 3-(2-브로모아세틸)-4-(2-메톡시에톡시)나프탈렌-1-일 아세테이트의 제조



[0270]

[0271] 3-아세틸-4-(2-메톡시)나프탈렌-1-일 아세테이트(0.26g)을 다이클로로메테인(30mL)에 녹이고 상온에서 테트라부틸암모늄 트리브로마이드(1.02g)를 넣고 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 반응물을 감압 농축한 뒤 다이클로로메테인에 녹여 증류수, 1N 탄산수소나트륨, 포화 소금물로 세

적하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 3-(2-브로모아세틸)-4-(2-메톡시에톡시)나프탈렌-1-일 아세테이트를 수득하였다(30%).

[0272] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.28-8.25(m, 1H), 7.91-7.79(m, 1H), 7.78-7.61(m, 2H), 7.60(s, 1H), 4.88(s, 2H), 4.26-4.23(m, 2H), 4.17-4.14(m, 2H), 3.45(s, 3H), 2.46(s, 3H)

[0274] (단계 3) 3-(2-(4-아세톡시-1-(2-메톡시에톡시)나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조

[0275]

[0276] 3-(2-브로모아세틸)-4-(2-메톡시에톡시)나프탈렌-1-일 아세테이트(0.17g)을 아세토니트릴(2mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.09mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 용매를 제거한 뒤 에틸 아세테이트로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(67%).

[0277] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.98(s, 1H), 8.45-8.41(m, 1H), 7.86-7.77(m, 2H), 7.62(s, 1H), 6.30(s, 2H), 4.44(br, 2H), 3.85(br, 2H), 3.38(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.36(s, 3H)

[0279] [실시예 11]

[0280] 3-(2-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조

[0281]

[0283] (단계 1) 1-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)에탄논의 제조

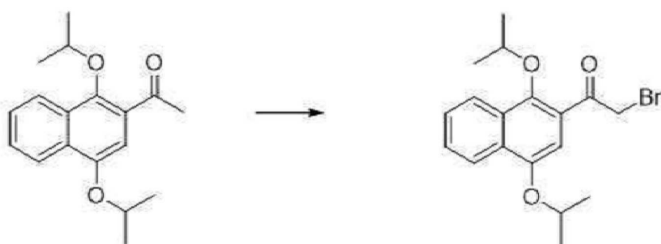
[0284]

[0285] 3-아세틸-4-아이소프로폭시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.12g)을 메탄올(5mL)에 녹인 뒤 0℃로 냉각 후 메탄올에 녹인 1% 수산화칼륨 용액(1mL)을 넣어 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응 여부를 확인하고, 반응이 완료

되었으면 amberlite IR-120(H)를 넣고 15분간 교반하여 중화시켰다. 이를 필터 후 감압 농축하고, 디메틸포름아마이드(3mL)에 녹였다. 2-브로모프로판(0.06mL)와 탄산세슘(0.38g)을 넣고 60℃로 환류 하에 교반하여 1-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(83%).

[0286] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.28-8.25(m, 1H), 8.15-8.11(m, 1H), 7.60-7.53(m, 2H), 6.95(s, 1H), 4.80-4.72(m, 1H), 4.31-4.25(m, 1H), 2.76(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.43(s, 3H), 1.32-1.30(m, 6H)

[0288] (단계 2) 2-브로모-1-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)에타논의 제조

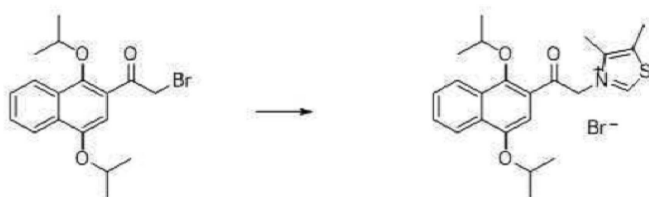


[0289]

[0290] 1-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)에타논(0.17g)을 다이클로로메테인(10mL)에 녹이고 상온에서 테트라부틸암모늄 트리브로마이드(0.225g)를 넣고 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 반응물을 감압 농축한 뒤 다이클로로메테인에 녹여 증류수, 1N 탄산수소나트륨, 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 2-브로모-1-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(56%).

[0291] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.30-8.27(m, 1H), 8.10-8.08(m, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 6.92(s, 1H), 4.79(s, 2H), 4.79-4.76(m, 1H), 4.32-4.26(m, 1H), 1.55-1.43(m, 6H), 1.33-1.30(m, 6H)

[0293] (단계 3) 3-(2-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-3-륨 브로마이드의 제조



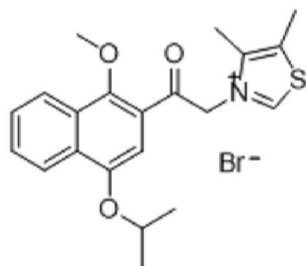
[0294]

[0295] 2-브로모-1-(1,4-다이아이소프로폭시나프탈렌-2-일)에타논(0.13g)을 아세트니트릴(0.2mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.074mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 용매를 제거한 뒤 에틸 아세테이트로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(55%).

[0296] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.07(s, 1H), 8.23-8.17(m, 1H), 7.75-7.71(m, 2H), 7.11(s, 1H), 6.20(s, 2H), 4.84-4.78(m, 1H), 4.53-4.48(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.42-1.35(m, 12H)

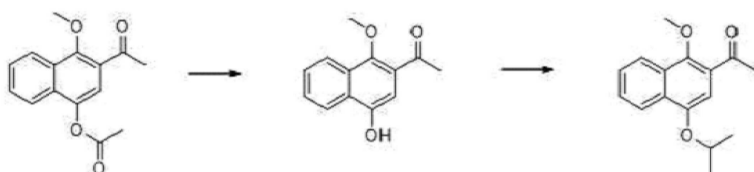
[0298] [실시예 12]

[0299] 3-(2-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸_4,5-다이메틸티아졸-3-릴 브로마이드의 제조



[0300]

[0302] (단계 1) 1-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논의 제조



[0303]

[0304] 3-아세틸-4-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.45g)을 메탄올(7mL)에 녹인 뒤 0℃로 냉각 후 메탄올에 녹인 1% 수산화칼륨 용액(8.4mL)을 넣어 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응 여부를 확인하고, 반응이 완료되었으면 amberlite IR-120(H)를 넣고 15분간 교반하여 중화시켰다. 이를 필터 후 감압 농축하고 디메틸포름아마이드(3mL)에 녹였다. 2-브로모프로판(0.21mL)와 탄산세슘(0.73g)을 넣고 60℃로 환류하에 교반하여 1-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(51%).

[0305] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.31-8.18(m, 1H), 8.17-8.12(m, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.09(s, 1H), 4.83-4.75(m, 1H), 3.95(s, 3H), 2.79(s, 3H), 1.44(d, 6H, $J = 6.0\text{Hz}$)

[0307] (단계 2) 2-브로모-1-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논의 제조



[0308]

[0309] 1-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논(0.2g)을 다이클로로메테인(15mL)에 녹이고 상온에서 테트라부틸암모늄 트리브로마이드(0.45g)를 넣고 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 반응물을 감압 농축한 뒤 다이클로로메테인에 녹여 증류수, 1N 탄산수소나트륨, 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 2-브로모-1-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(70%).

[0310] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.27(m, 1H), 8.16-8.10(m, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.07(s, 1H), 4.78(s, 2H), 3.97(s, 3H), 1.45(d, 6H, $J = 6.0\text{Hz}$)

[0312] (단계 3) 3-(2-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸_4,5-다이메틸티아졸-3-릴 브로마이드의

제조



[0313]

[0314]

2-브로모-1-(4-아이소프로폭시-1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논(0.1g)을 아세토니트릴(2mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.063mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간 동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 용매를 제거한 뒤 에틸 아세테이트로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(68%).

[0315]

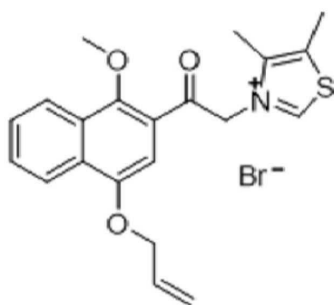
^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.03(s, 1H), 8.26-8.23(m, 2H), 7.78-7.74(m, 2H), 7.19(s, 1H), 6.24(s, 2H), 4.85-4.76(m, 1H), 4.12(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.40(d, 6H, J= 6.0Hz)

[0317]

[실시예 13]

[0318]

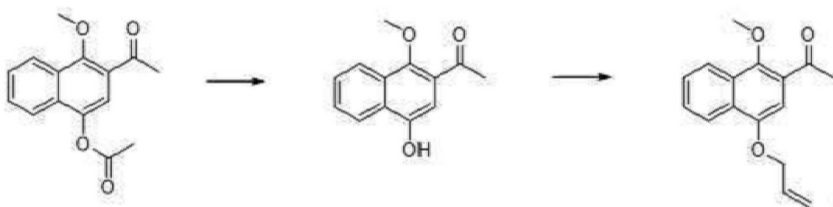
3-(2-(4-(알릴록시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-륨 브로마이드의 제조



[0319]

[0320]

(단계 1) 1-(4-(알릴록시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논의 제조



[0321]

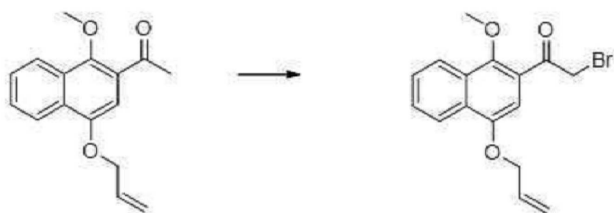
[0323]

3-아세틸-4-메톡시나프탈렌-1-일 아세테이트(0.45g)을 메탄올(7mL)에 녹인 뒤 0℃로 냉각 후 메탄올에 녹인 1% 수산화칼륨 용액(8.4mL)을 넣어 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응 여부를 확인하고, 반응이 완료되었으면 amberlite IR-120(H)를 넣고 15분간 교반하여 중화시켰다. 이를 필터 후 감압 농축하고, 디메틸포름아마이드(3mL)에 녹였다. 알릴 브로마이드(0.9mL)와 탄산세슘(0.73g)을 넣고 상온에서 교반하여 1-(4-(알릴록시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)에타논을 수득하였다(70%).

[0324]

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.18(m, 1H), 8.17-8.15(m, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.10(s, 1H), 6.23-6.10(m, 1H), 5.56-5.32(m, 2H), 5.31-4.70(m, 2H), 3.96(s, 3H), 2.79(s, 3H)

[0326] 1-(4-(알릴록시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-브로모에탄논의 제조



[0327]

[0328] 1-(4-(알릴록시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)에탄논(0.27g)을 다이클로로메테인(20mL)에 녹이고 상온에서 테트라부틸암모늄 트리브로마이드(0.61g)를 넣고 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 반응물을 감압 농축한 뒤 다이클로로메테인에 녹여 증류수, 1N 탄산수소나트륨, 포화 소금물로 세척하였다. 이를 무수황산 나트륨으로 건조시키고 크로마토그래피로 분리하여 1-(4-(알릴록시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-브로모에탄논을 수득하였다(70%).

[0329] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.35-8.31(m, 1H), 8.16-8.13(m, 1H), 7.68-7.61(m, 2H), 7.07(s, 1H), 6.23-6.10(m, 1H), 5.56-5.49(m, 1H), 5.37-5.33(m, 1H), 4.77(s, 2H), 3.98(s, 3H)

[0331] 3-(2-(4-(알릴록시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-옥소에틸)-4,5-다이메틸티아졸-륨 브로마이드의 제조



[0332]

[0333] 1-(4-(알릴록시)-1-메톡시나프탈렌-2-일)-2-브로모에탄논(0.07g)을 아세토니트릴(1mL)에 녹이고 4,5-다이메틸티아졸(0.043mL)을 가했다. 이후 환류하에 12시간동안 교반하였다. 얇은막크로마토그래피로 반응종결여부를 확인하고 반응이 완료되었으면 용매를 제거한 뒤 에틸 아세테이트로 재결정하여 목적화합물을 수득하였다(54%).

[0334] ^1H NMR (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 10.04(s, 1H), 8.32-8.25(m, 2H), 7.81-7.77(m, 2H), 7.12(s, 1H), 6.24(s, 2H), 6.22-6.10(m, 1H), 5.56-5.55(m, 1H), 5.50-5.32(m, 2H), 4.13(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.34(s, 3H)

[0336] [실험예 1]

[0337] **최종당화산물 (Advanced glycation end products, AGEs) 분해 효과 확인**

[0339] 최종당화산물은 단백질의 유리 아민 말단이 반응성 글루코스 또는 기타 카르보닐 함유 분자에 의해 공유적 개질이 일어나는 비효소적 반응을 통해 생성된다. 따라서 본 실험예에서는 TNBSA(2,4,6-트리니트로벤젠 설폰산) 분석을 이용하여 최종당화산물의 분해물인 유리 아민의 양을 측정함으로써, 본 발명의 실시예 화합물이 나타내는 최종당화산물 (AGEs) 분해 효과를 평가하였다.

[0340] 메틸글리옥살 (methylglyoxal, MGO) 또는 글리옥살 (glyoxal, GO)을 소 혈청 알부민 (BSA) 및 아지드화 나트륨 (sodium azide)과 혼합한 후 7일 동안 37 °C에 보관하여 최종당화산물 (AGEs)을 제조하였다. 메틸글리옥살 (MGO)로부터 유도된 최종당화산물을 MGO-AGEs, 글리옥살 (GO)로부터 유도된 최종당화산물을 GO-AGEs로 지칭하였다.

[0341] MGO-AGEs 또는 GO-AGEs 1 mg/ml의 최종당화산물에 본 발명의 화합물을 0.4 mM의 농도로 24시간 동안 처리하였다. 양성대조군으로는 최종당화산물 (AGEs) 억제제로 알려진 아미노구아니딘(AG)을 사용하였다. TNBSA

(2,4,6-트리니트로벤젠 설펜산), 4% 소듐바이카보네이트(sodium bicarbonate) 시약을 넣어 반응시킨 후, 10% 소듐 도데실 설펜레이트(sodium dedecyl sulfate) 및 1N 염산 용액을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 마이크로플레이트 리더기를 이용하여 최종당화산물의 분해물인 유리 아민의 양을 335 nm에서 측정하여, 최종당화산물(AGEs)의 분해 정도를 확인하였다. 본 발명의 화합물을 MGO-AGEs에 처리하였을 때의 결과는 표 1 및 표 2에, GO-AGEs에 처리하였을 때의 결과는 표 3 및 표 4에 나타내었다.

표 1

구분	농도	유리 아민 (%)
BSA (Control)	1mg/ml	100.00 ± 1.25
MGO-AGEs	1mg/ml	49.23 ± 1.07
실시예 1의 화합물	0.4 mM	63.57 ± 0.30
실시예 2의 화합물	0.4 mM	61.34 ± 2.53
실시예 4의 화합물	0.4 mM	71.90 ± 1.09
실시예 5의 화합물	0.4 mM	69.80 ± 4.69
실시예 6의 화합물	0.4 mM	55.52 ± 0.44
실시예 7의 화합물	0.4 mM	62.02 ± 2.00
실시예 8의 화합물	0.4 mM	60.08 ± 2.62
실시예 9의 화합물	0.4 mM	57.16 ± 2.38
실시예 10의 화합물	0.4 mM	62.54 ± 1.23
실시예 11의 화합물	0.4 mM	67.88 ± 1.62
실시예 12의 화합물	0.4 mM	68.73 ± 0.20
실시예 13의 화합물	0.4 mM	69.81 ± 2.91
아미노구아니딘	1 mM	71.25 ± 1.02

표 2

구분	농도	유리 아민 (%)
BSA (Control)	1mg/ml	100.00 ± 1.74
MGO-AGEs	1mg/ml	65.38 ± 0.86
실시예 3의 화합물	0.4 mM	67.67 ± 2.31
아미노구아니딘	1 mM	88.65 ± 0.48

표 3

구분	농도	유리 아민 (%)
BSA (Control)	1mg/ml	100.00 ± 1.66
GO-AGEs	1mg/ml	43.14 ± 1.74
실시예 1의 화합물	0.4 mM	58.35 ± 1.24
실시예 2의 화합물	0.4 mM	56.09 ± 0.91
실시예 4의 화합물	0.4 mM	60.80 ± 4.61
실시예 5의 화합물	0.4 mM	73.80 ± 8.81
실시예 6의 화합물	0.4 mM	55.05 ± 1.27
실시예 7의 화합물	0.4 mM	54.22 ± 0.93
실시예 8의 화합물	0.4 mM	55.53 ± 2.50
실시예 9의 화합물	0.4 mM	54.96 ± 1.63
실시예 10의 화합물	0.4 mM	57.39 ± 2.28
실시예 11의 화합물	0.4 mM	60.65 ± 1.97
실시예 12의 화합물	0.4 mM	63.87 ± 3.15
실시예 13의 화합물	0.4 mM	62.05 ± 0.65
아미노구아니딘	1 mM	68.69 ± 0.96

표 4

구분	농도	유리 아민 (%)
BSA (Control)	1mg/ml	100.00 ± 1.74
GO-AGEs	1mg/ml	66.46 ± 2.11
실시예 3의 화합물	0.4 mM	64.68 ± 2.86
아미노구아니딘	1 mM	83.73 ± 3.84

표 1 내지 4에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 최종당화산물만을 처리한 음성 대조군(MGO-AGEs 또는 GO-AGEs)과 비교하여 유리 아민의 양을 증가시켰으며, 대부분의 화합물들이 낮은 농도(0.4 mM)에서도 양성 대조군(아미노구아니딘 1 mM)과 유사한 분해 정도를 나타내어, 최종당화산물 MGO-AGEs 또는 GO-AGEs의 분해 효과가 매우 우수함을 확인하였다.

[실험예 2]

최종당화산물 (Advanced glycation end products, AGEs) 생성 억제 효과 확인

본 발명의 화합물의 최종당화산물 (AGEs)의 생성 억제 효과를 확인하고자 하였다.

최종당화산물 (AGEs) 시약은 5 mg/ml 소 혈청 알부민 (BSA), 세균 증식을 막기 위한 0.02% 아지드화 나트륨, 및 메틸글리옥살 (Methylglyoxal, MGO) 또는 글리옥살 (Glyoxal, GO)을 넣어 제조하였다. 메틸글리옥살로부터 유도된 최종당화산물을 MGO-AGEs, 글리옥살로부터 유도된 최종당화산물을 GO-AGEs로 지칭하였다.

각각 0.4 mM의 농도로 희석된 실시예 6 내지 10 화합물을, 최종당화산물 (AGEs) 반응 시약과 37℃에서 7일 동안 배양하였다. 배양 후, 반응 생성물의 형광 강도를 VICTORTMX3 멀티라벨 플레이트 리더기를 이용하여 여기 파장과 방출 파장을 각각 355 nm와 460 nm에서 측정하여 그 결과를 하기 표 5 및 6에 나타내었다.

표 5

구분	농도	최종당화산물 생성량 (%)
MGO-AGEs	-	100.00 ± 1.80
실시예 6의 화합물	0.4 mM	74.79 ± 2.12
실시예 7의 화합물	0.4 mM	49.72 ± 0.66
실시예 8의 화합물	0.4 mM	57.31 ± 0.94
실시예 9의 화합물	0.4 mM	52.10 ± 1.73
실시예 10의 화합물	0.4 mM	53.05 ± 1.11
아미노구아니딘	1 mM	62.39 ± 4.36

표 6

구분	농도	최종당화산물 생성량 (%)
MGO-AGEs	-	100.00 ± 2.97
실시예 6의 화합물	0.4 mM	86.08 ± 1.15
실시예 7의 화합물	0.4 mM	45.10 ± 0.68
실시예 8의 화합물	0.4 mM	51.68 ± 1.08
실시예 9의 화합물	0.4 mM	48.07 ± 1.75
실시예 10의 화합물	0.4 mM	49.13 ± 1.23
아미노구아니딘	1 mM	73.56 ± 2.95

- [0360] 표 5 및 6에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 대조군(MGO-AGEs 또는 GO-AGEs)과 비교하여 최종당화산물 생성량을 감소시켰으며, 대부분의 화합물들이 낮은 농도(0.4 mM)에서도 양성 대조군(아미노구아니딘 1 mM)과 유사하거나 더 우수한 생성 억제 정도를 나타내어, MGO-AGEs 또는 GO-AGEs 최종당화산물 생성 억제 효과가 매우 우수함을 확인하였다.
- [0362] **[실험예 3]**
- [0363] **대식세포주 (Raw 264.7 세포주)에서 항염증 효과 확인**
- [0365] 본 발명의 화합물의 항염증 효과를 확인하기 위해, NO 생성 억제 효과를 평가하였다.
- [0366] 대식세포인 Raw 264.7 세포를 96 웰 플레이트에 각각 5×10^4 로 시딩하여 37 °C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 24 시간 배양한 후, 상기의 화합물을 다양한 농도로 30분 동안 전처리한 후 100 ng/ml의 LPS으로 24시간 동안 자극하였다. 24 시간 후, 상등액을 50 µl씩 취해 96 웰 플레이트에 옮겨준 후, Griess reagent (50 µl, % sulfanilamide in 5% phosphoric acid and 50 µl 0.1% N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride in water)를 각각 1:1 로 혼합한 후에 50 µl 상등액이 들어있는 플레이트에 처리하였다. 반응 후, microplate reader의 파장의 범위는 540 nm로 측정을 하였으며, NO 측정을 위하여 조정배지(conditioned medium)을 사용하였다. 이 때, 양성 대조군으로는 20 µM의 L-NMMA를 사용하여 도 1 내지 도 3에 나타내었다.
- [0367] 도 1 내지 도 3에 나타난 바와 같이, 실시예 4, 6, 12 및 13 화합물은 NO 생성을 현저히 감소시켜, 우수한 염증 억제 효과를 나타내는 것을 확인하였다.
- [0369] **[실험예 4]**
- [0370] **대식세포주 (Raw 264.7 세포주)에서 세포 독성 평가**
- [0372] 본 발명의 화합물의 세포 독성을 하기의 방법으로 평가하였다.
- [0373] 대식세포인 Raw 264.7 세포를 96 웰 플레이트에 각각 5×10^4 로 시딩하여 37 °C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 24 시간 배양한 후, 상기의 화합물을 다양한 농도 및 양성 대조군 L-NMMA (20 µM)를 30분 동안 전처리한 후 100 ng/ml의 LPS으로 24시간 동안 자극하였다. 24 시간 배양한 후, 0.5 mg/ml MTT 용액 (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-bromide)을 1시간 동안 처리하였다. 이 후, DMSO 100 µl를 이용하여 세포를 용해시킨 뒤 570 nm 파장 값을 microplated reader기로 측정하여 세포 독성 여부를 평가하여 그 결과를 도 4에 나타내었다.
- [0374] 도 4에 나타난 바와 같이, 실시예 6 화합물은 세포 독성을 보이지 않았으며, LPS 독성에 대한 우수한 보호효과를 나타내는 것을 확인하였다.
- [0376] **[실험예 5]**
- [0377] **대식세포주 (Raw 264.7 세포주)에서 염증성 사이토카인에 대한 효과 확인**
- [0379] 본 실험예에서는 실시예 4 및 6 화합물의 염증성 사이토카인에 대한 효과를 나타내는지를 확인하기 위해, IL-1β 및 TNF-α 생성 억제 효과를 평가하였다.
- [0380] 대식세포인 Raw 264.7 세포를 96 웰 플레이트에 각각 5×10^4 로 시딩하여 37 °C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 24 시간 배양한 후, 상기의 화합물을 다양한 농도로 30분 동안 전처리한 후 100 ng/ml의 LPS으로 24시간 동안 자극하였다. 24 시간 후, 상등액을 100 µl씩 취해 ELISA assay kit 방법을 이용하여 IL-1β 및 TNF-α 생성량 증가 또는 감소 여부를 측정하였다. 이 때, 양성 대조군으로는 20 µM의 L-NMMA를 사용하여 도 5 내지 도 7에 나타내었다.

다.

[0381] 도 5 내지 도 7에 나타난 바와 같이, 상기의 화합물은 염증성 사이토카인인 IL-1 β 및 TNF- α 생성을 억제하여, 우수한 염증 억제 효과를 갖는 것을 확인하였다.

[0383] [실험예 6]

[0384] 대식세포주 (Raw 264.7 세포주)에서 염증성 관련 단백질 인자인 iNOS 단백질 발현에 대한 효과 확인

[0386] 본 실험예에서는 실시예 4 및 6 화합물의 염증 인자와 관련된 단백질 발현에 대한 효과를 나타내는지 확인하기 위해, iNOS 단백질 발현 감소 효과를 평가하였다.

[0387] Raw 264.7 세포를 60 Φ 디쉬에 각각 1×10^6 로 시딩하여 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO₂ 인큐베이터에서 24 시간 배양한 후, 실시예 4, 6 화합물을 다양한 농도별로 전처리하여 30 분 동안 배양하고, LPS를 100 ng/ml의 농도로 처리하여 24 시간 동안 배양하였다. 배양한 세포를 모은 후, 원심분리기 (5,000 rpm, 5 min, 4 $^{\circ}\text{C}$)로 세포 pellet을 spin down 시키고 lysis buffer를 첨가, 1일 동안 용해시킨 후 원심분리기 (12,000 rpm, 25 min, 4 $^{\circ}\text{C}$)하여 세포막 성분 등을 제거하였다. SDS-PAGE로 변성 분리하여, 이를 PVDF membrane에 transfer하였다. 그 후, 1차 항체를 하룻밤 동안 반응시킨 후, 2차 항체를 결합시키고 ChmiDoc XRS+ imaging system (Bio-Rad, CA, USA)을 이용해서 iNOS, GAPDH의 발현을 측정하여 그 결과를 도 8에 나타내었다.

[0388] 도 8에 나타난 바와 같이, 실시예 4 및 6의 화합물은 음성 대조군 대비 iNOS의 발현을 용량에 비례하여 감소시켰으며, GAPDH의 발현을 변화시키지 않는 것을 확인하였다. 따라서, 이로써, 본 발명의 화합물은 우수한 항염증 효과를 갖는 것을 알 수 있다.

[0390] [실험예 7]

[0391] LX2 세포주에서 간섬유증에 대한 보호 효과 확인

[0393] 본 발명의 화합물이 섬유증과 관련된 단백질 발현에 대한 효과를 나타내는지 확인하기 위해, α -SMA 단백질 발현 감소 효과를 평가하였다.

[0394] LX2 세포를 60 Φ 디쉬에 각각 1×10^6 로 시딩하여 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO₂ 인큐베이터에서 24 시간 배양한 후, 실시예 7, 9, 10, 12, 13 화합물을 10 μM 농도로 전처리하여 1 시간 동안 배양하고, TGF- β 를 5 ng/ml의 농도로 처리하여 24 시간 동안 배양하였다. 배양한 세포를 모은 후, 원심분리기 (5,000 rpm, 5 min, 4 $^{\circ}\text{C}$)로 세포 pellet을 spin down 시키고 lysis buffer를 첨가, 1일 동안 용해시킨 후 원심분리기 (12,000 rpm, 25 min, 4 $^{\circ}\text{C}$)하여 세포막 성분 등을 제거하였다. SDS-PAGE로 변성 분리하여, 이를 PVDF membrane에 transfer하였다. 그 후, 1차 항체를 하룻밤 동안 반응시킨 후, 2차 항체를 결합시키고 ChmiDoc XRS+ imaging system (Bio-Rad, CA, USA)을 이용해서 α -SMA, α -TUB의 발현을 측정하여 그 결과를 도 9에 나타내었다.

[0395] 도 9에 나타난 바와 같이, 실시예 7, 9, 10, 12, 13의 화합물은 음성 대조군 대비 α -SMA의 발현을 감소시켰으며, α -TUB의 발현을 변화시키지 않는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 우수한 간섬유증 보호 효과를 갖는 것을 알 수 있다.

[0397] [실험예 8]

[0398] HepG3 세포주에서 지방방울 (lipid droplets)에 생성 억제 효과 확인

[0400] 본 발명의 화합물의 HepG2 세포에서 중성지방 생성량을 확인하기 위해, 세포질내 지방 (intracytoplasmic lipids)을 측정하는데 적합한 Oil red O 용액을 활용하여 염색을 하였다.

- [0401] 40 Φ dish에 1×10^6 cells/dish만큼 시딩하였다. 24시간 배양 후, 화합물을 1시간 전처리 후, Palmitic acid 0.5 mM+LPS 1 μ g/ml 조건으로 24시간 처리 후 PBS로 2회 세척하고, 10% formalin으로 1시간 고정하였으며, 60% isopropanol로 세척 후, dish를 완전히 말린 후 Oil Red O dye를 처리하였다. 20 분 동안 shaker에 넣고 교반한 다음 증류수를 이용하여 4번 세척하였고, 염색 정도 확인을 위해 현미경으로 관찰하였다. 관찰이 완료된 후, 100% isopropanol로 용해시킨 후 560 nm 파장의 범위로 microplate reader기로 측정하여 그 결과를 도 10 및 11에 나타내었다.
- [0402] 도 10 및 11에 나타난 바와 같이, 실시예 4 및 6의 화합물은 음성 대조군 대비 지방방울 (Lipid droplet) 생성을 현저히 억제하는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 우수한 지방 생성 억제 효과를 갖는 것을 알 수 있다.
- [0404] **[실험예 9]**
- [0405] **제2형 당뇨병 및 비알코올성 지방간염 (NASH) 마우스 모델**
- [0407] 본 실험예에서는 C57BL/6 마우스 (male)에 고지방식이 (High fat diet 60% kcal fat) 및 췌장세포의 부분적 손상에 의한 당뇨병 유발을 위해 60 mg/kg 스트렙토조토신 (streptozotocin, STZ) 2번 투여를 통해 제2형 당뇨병 및 비알코올성 지방간염 (NASH) 마우스 모델을 확립하였다. 총 6개월 (24주) 동안 고지방食이를 진행하였으며 실시예 4 화합물 (10 mg/kg)을 12주 동안 투여하여 당뇨병, 당뇨병증 및 비알코올성 지방간염 (NASH)과 관련된 효능을 측정하였다(도 12).
- [0409] **[실험예 10]**
- [0410] **인슐린 내성 (ITT) 및 경구내당능 (OGTT) 측정**
- [0412] 본 발명의 화합물의 혈중 포도당 수치 감소 효능을 확인하기 위하여 C57BL/6J 마우스 (male)을 사용하여 실험예 9의 in vivo 실험을 수행하였다. 음성 대조군 (DMC; Diabetes mellitus control) 및 실험군은 60 % kcal의 지방이 함유된 고지방 식이를 하도록 하였고, 정상군 (CON 또는 C)은 설취류의 정상 식이를 하도록 하였다. 실험 시작 후 5주, 8주째 STZ(streptozotocin) 60 mg/kg을 투여하였고, 정상군의 경우 citrate buffer 만을 투여하였다. 실험군의 경우 실험 시작후 11주째부터 실시예 4 화합물 10 mg/kg을 투여하였다.
- [0413] 고지방 식이 섭취 23주째 (T12) 마우스를 대상으로 경구내당능 검사(OGTT) 및 인슐린내성 검사(ITT)을 수행하여 혈중 포도당 수치를 측정하였다. 경구내당능 검사(OGTT)는 23주째 12시간 금식 시킨 후 포도당 용액을 체중 kg당 1g씩 경구투여 한 다음 0, 15, 30, 60, 90 및 120분 후 마우스 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였다. 인슐린내성 검사(ITT)는 23주째 12시간 금식 시킨 후 인슐린 용액을 체중 kg당 1 unit씩 복강투여 한 다음 0, 15, 30, 60, 90 및 120분 후 마우스 꼬리 정맥에서 혈액을 채취하여 혈당을 측정하여 그 결과를 도 13에 나타내었다.
- [0414] 도 13에 나타난 바와 같이, 음성 대조군(DMC)와 비교하여, 본 발명의 실시예 4 화합물 처리군은 혈중 포도당 농도가 감소하였다. 이로부터 본 발명의 화합물은 당뇨병 또는 당뇨병 합병증의 치료에 효과적으로 사용될 수 있는 것을 알 수 있다.
- [0416] **[실험예 11]**
- [0417] **Glyoxal (GO) 수치 감소 효과 확인**
- [0419] 글리옥살 (GO)은 당뇨병 합병증을 유발하는 물질 중 하나로 알려져 있다. 본 실험예에서는 본 발명의 화합물의 GO level 감소 효과를 평가하여 본 발명의 화합물이 당뇨병 합병증 치료에 효과를 갖는지 여부를 확인하였다.

- [0420] Dhar et al. 논문을 참고로 글리옥살 (GO)의 양을 실험에 9의 고지방 식이 섭취 23주 쯤 마우스의 간 조직에서 측정하였다 (PMID: 19299210). 마우스의 간 조직을 균질화한(homogenized) 후 24시간 동안 10 mM o-phenylenediamine (o-PD) 및 0.45N perchloric acid 용매와 각각 반응시켰다. 반응 후, 여과하고 HPLC vial에 옮겨 20% ACN 용매 조건으로 분석하였다. 글리옥살 (GO)은 o-PD와 반응하여 Quinoxaline의 유도체가 생성되어 HPLC에 검출되며 internal standard로 5-methylauinoxaline (5-MQ)을 처리 후 HPLC를 통해서 분석하여, 그 결과를 도 14에 나타내었다.
- [0421] 도 14a 및 도 14b에 나타난 바와 같이, 음성 대조군 (DMC)와 비교하여, 본 발명의 실시예 4 화합물 처리군은 GO level이 현저히 감소한 것을 확인하였다. 특히, 본 발명의 화합물을 처리시 GO level은 정상군과 거의 유사한 정도까지 감소하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 우수한 당뇨 합병증 치료 효과를 갖는 것을 알 수 있다.
- [0423] **[실험예 12]**
- [0424] **ALP 및 GGT 측정**
- [0426] 본 실험예에서는 혈장 (Plasma)에서 alkaline phosphatase (ALP) 및 gamma glutamyl transpeptidase (GGT) Hitachi 7180 (Japan) 기기를 이용하여 생화학 분석을 하여 그 결과를 도 15에 나타내었다.
- [0427] 도 15에 나타난 바와 같이, 실시예 4의 화합물 투여군은 월등하게 ALT 및 GGT가 감소하여, 우수한 간섬유증 및 간질환의 예방 및 치료효과를 갖는 것을 알 수 있다.
- [0429] **[실험예 13]**
- [0430] **지방생성 (Lipogenesis) 관련 간 단백질 (hepatic protein) 측정**
- [0432] Acetyl-CoA carboxylase (ACC)의 경우는 지방산을 산화시키는 인자로 지방생성시 감소되고, FAS, SREBP1c, C/EBP α는 지방생성 인자로 지방생성시 발현이 증가되는 것으로 알려져 있다.
- [0433] 본 실험예에서는 고지방 식이 섭취 23주 쯤 마우스의 간 조직을 균질화한(homogenized) 후 24시간 동안 lysis buffer를 넣고 단백질을 추출하였다. 단백질 추출 후, 브래드 퍼드 (Bradford assay) 단백질 정량법을 통해서 정량한 후 샘플을 제작하였다. 그 후, SDS-PAGE로 변성 분리하여, 이를 PVDF membrane에 transfer하였다. 그 후, 1차 항체를 하룻밤 동안 반응시킨 후, 2차 항체를 결합시키고 ChmiDoc XRS+ imaging system (Bio-Rad, CA, USA)을 이용해서 Acetyl-CoA carboxylase (ACC), FAS, SREBP1c, C/EBP α 단백질의 발현을 측정하여 그 결과를 도 16 및 도 17에 나타내었다.
- [0434] 도 16 및 도 17에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 4 화합물 처리군은 ACC 대비 p-ACC의 비율이 증가하고, FAS, SREBP1c, 및 C/EBP α 단백질 발현이 감소한 것을 확인하였다.
- [0436] **[실험예 14]**
- [0437] **비알코올성 지방간염 및 염증 관련 간 단백질 (hepatic protein) 측정**
- [0439] 본 발명의 화합물의 비알코올성 지방간염, 당뇨, 당뇨 합병증 등에서 동반되는 비알코올성 지방간염 마커 및 염증반응 억제 효능을 평가하여, 본 발명의 화합물이 비알코올성 지방간염, 당뇨, 당뇨 합병증 치료에 사용될 수 있는지 확인하였다.
- [0440] 고지방 식이 섭취 23주 쯤 마우스의 간 조직을 균질화한(homogenized) 후 24시간 동안 lysis buffer를 넣고 단백질을 추출하였다. 단백질 추출 후, 브래드 퍼드 (Bradford assay) 단백질 정량법을 통해서 정량 후 샘플을 제작하였다. 그 후, SDS-PAGE로 변성 분리하여, 이를 PVDF membrane에 transfer하였다. 그 후, 1차 항체를 하룻밤 동안 반응시킨 후, 2차 항체를 결합시키고 ChmiDoc XRS+ imaging system (Bio-Rad, CA, USA)을 이용해서 마우

스의 간 조직의 iNOS 및 COX2의 발현량을 측정하여, 그 결과를 도 18에 나타내었다.

[0441] 도 18에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 실시예 4 화합물 처리군은 CRP (C-reactive protein), Leptin, iNOS 및 COX2의 발현량을 감소시키는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 우수한 비알코올성 지방간염, 당뇨, 당뇨 합병증 치료 및 예방 효과를 갖는 것을 알 수 있다.

[0443] [실험예 15]

[0444] 간 지방증 (hepatic steatosis) 효과 확인

[0446] 간 지방증의 대표적인 특징은 간 조직에서의 지질방울이 관찰되고, 지질 축적이 확인되며, 콜라겐이 발현된다는 점이다. 본 실험예에서는 간 조직에서의 지질방울, 지질 축적, 콜라겐 발현 정도를 확인하여, 본 발명의 화합물이 지방간, 특히 비알코올성 지방간 또는 비알코올성 지방간염의 치료에 사용될 수 있는지를 확인하였다.

[0447] 고지방 식이 섭취 23주째 마우스의 간 조직을 hematoxylin eosin (H&E) 또는 PAS로 염색하여 지질방울(lipid droplet)을 확인하였고, Oil Red O로 염색하여 지질 축적을 확인하였으며, Masson's trichrome로 염색하여 콜라겐 발현을 확인하여, 그 결과를 도 19 내지 도 22에 나타내었다.

[0448] 도 19 내지 도 22에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 실시예 4의 화합물 투여군은 지질방울, 지질 축적, 및 콜라겐 발현을 모두 현저히 감소시키는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 지방간, 특히 비알코올성 지방간 또는 비알코올성 지방간염을 예방 또는 치료하는 효과를 갖는 것을 알 수 있다.

[0450] [실험예 16]

[0451] 당뇨병성 신장병증 (Diabetic nephropathy) 효과 확인

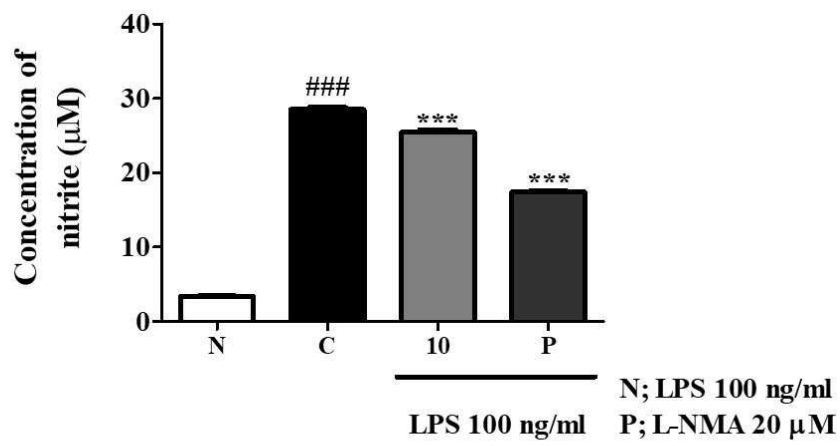
[0453] 당뇨병성 신장병증의 대표적인 특징은 사구체 모양이 변형되며, 혈관사이바탕질(mesangial matrix)의 수 및 콜라겐 발현이 증가된다는 점이다. 본 실험예에서는 신장 조직에서의 사구체 모양을 관찰하고, 혈관사이바탕질(mesangial matrix)의 수 및 콜라겐 발현 정도를 확인하여, 본 발명의 화합물이 당뇨병성 신장병증의 치료에 사용될 수 있는지를 확인하였다.

[0454] 고지방 식이 섭취 23주째 마우스의 신장 조직을 hematoxylin eosin(H&E)로 염색하여 사구체(glomerulus)를 확인하였고, PAS로 염색하여 혈관사이바탕질(mesangial matrix)을 확인하였으며, Masson's trichrome로 염색하여 신장의 콜라겐 발현을 확인하여, 그 결과를 도 23 내지 도 25에 나타내었다.

[0455] 도 23 내지 도 25에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 실시예 4 화합물 투여군은 변형된 사구체(glomerulus)의 모양을 회복시키고, 혈관사이바탕질(mesangial matrix)의 수, 신장의 콜라겐 발현을 감소시키는 것을 확인하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병성 신장병증의 치료 및 예방에 우수한 효과를 갖는 것을 알 수 있다.

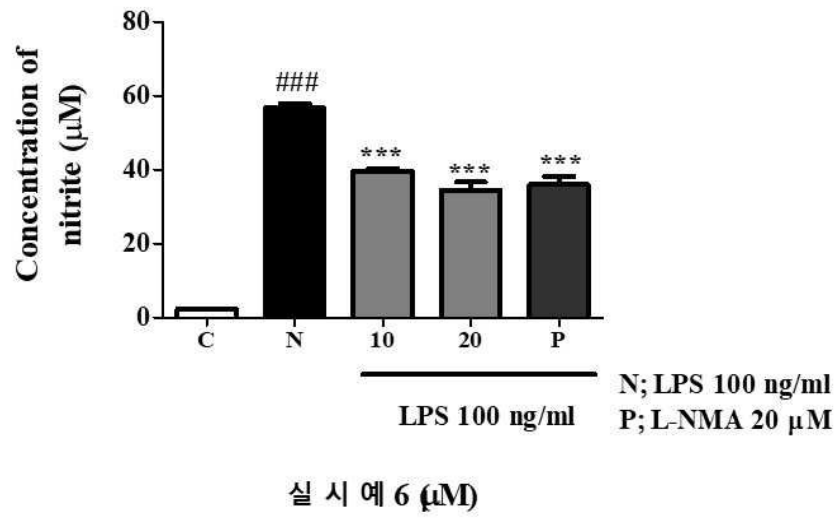
도면

도면1

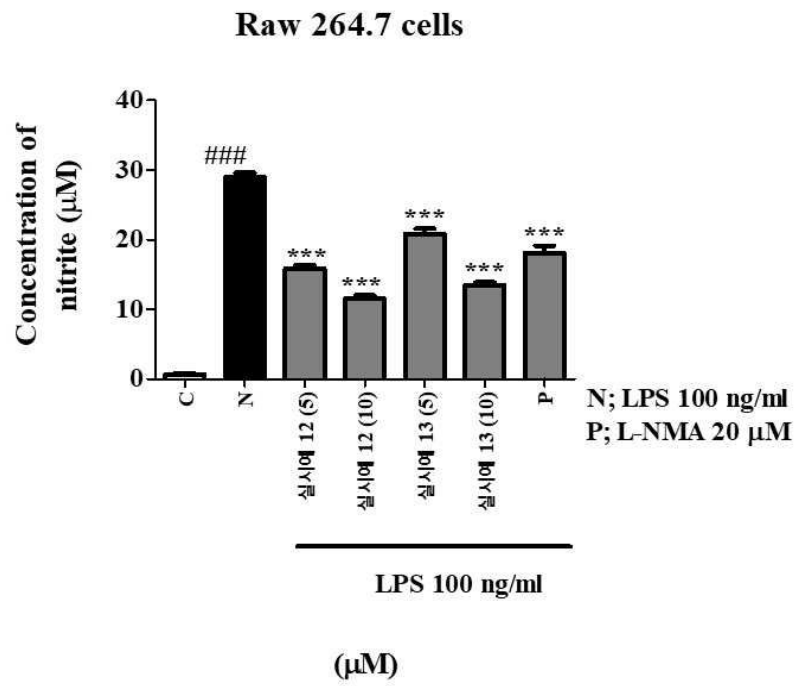


실시예 4 (μM)

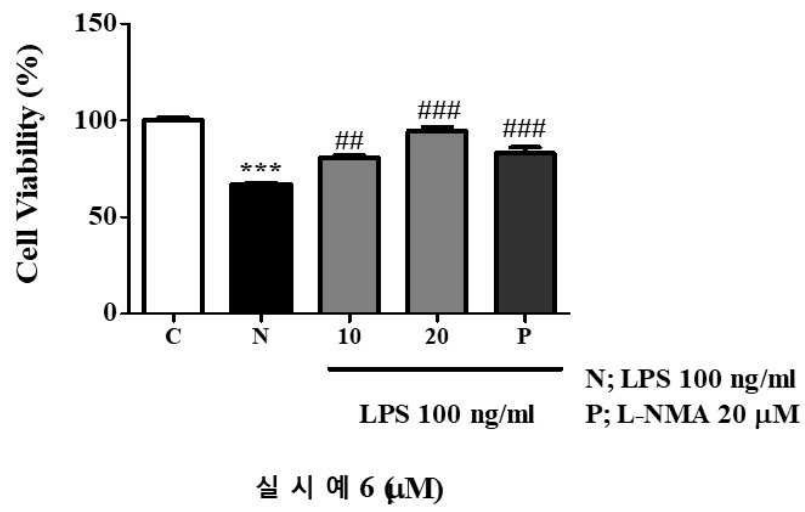
도면2



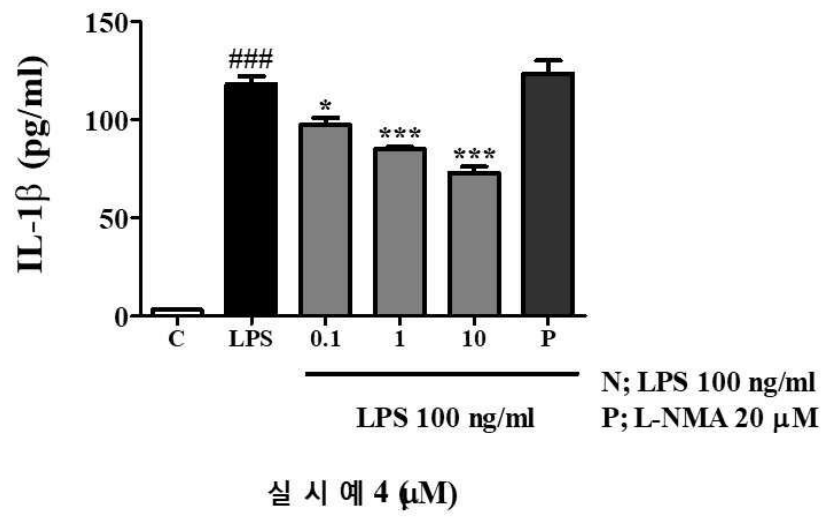
도면3



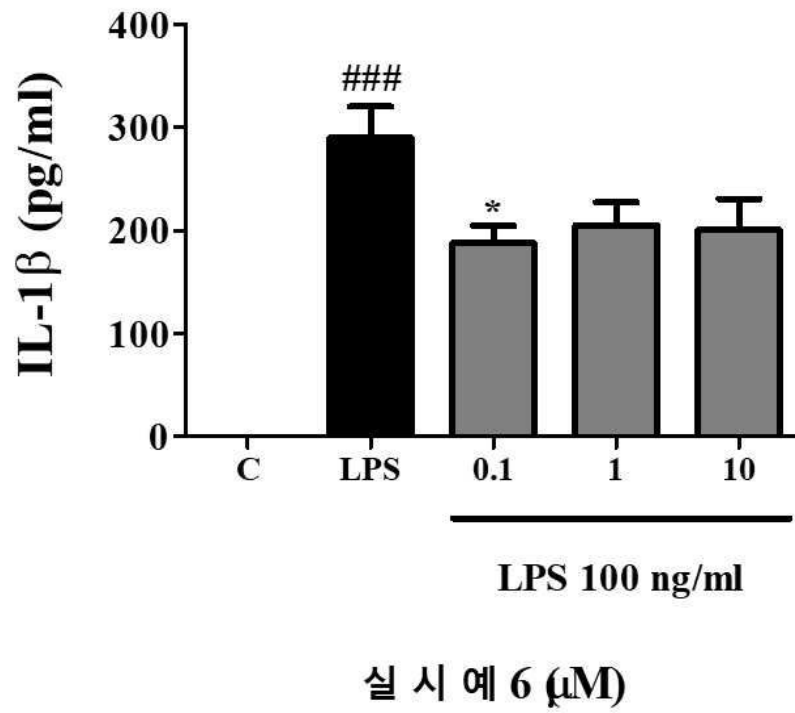
도면4



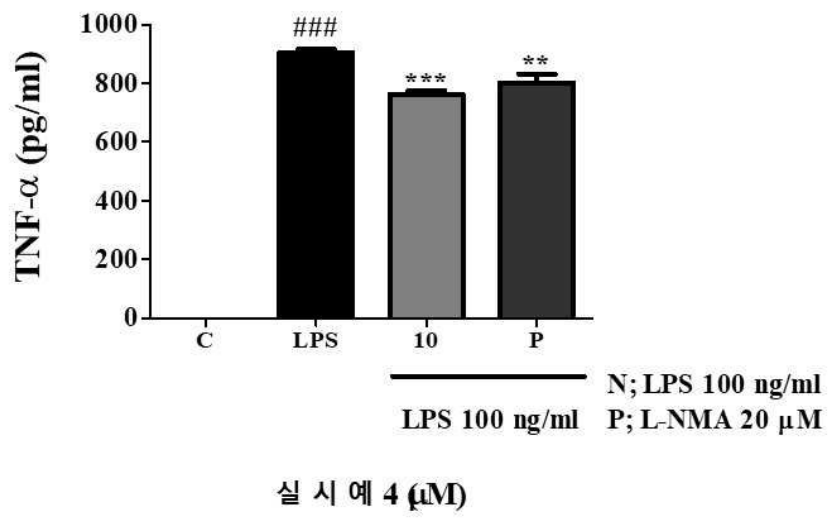
도면5



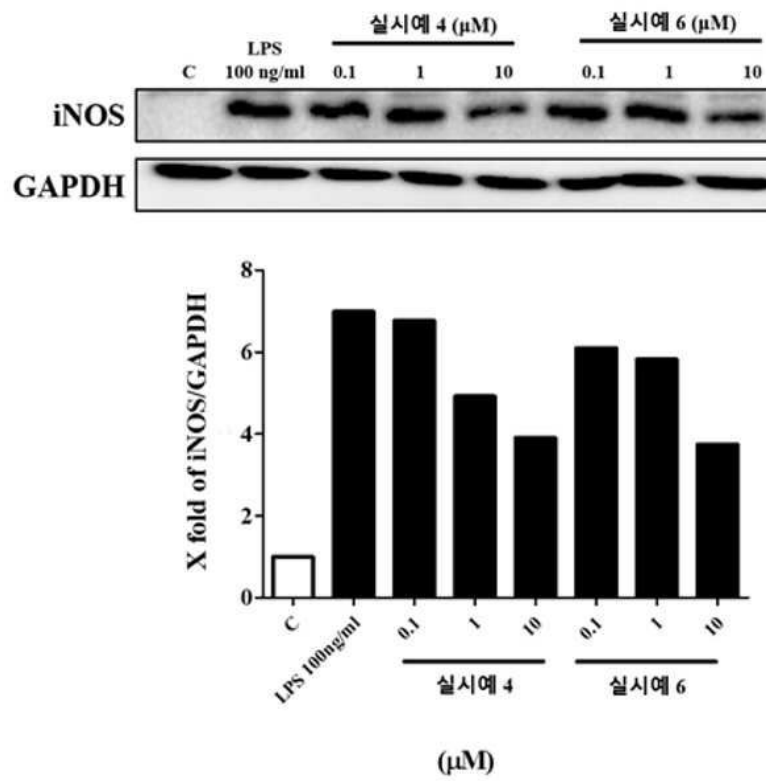
도면6



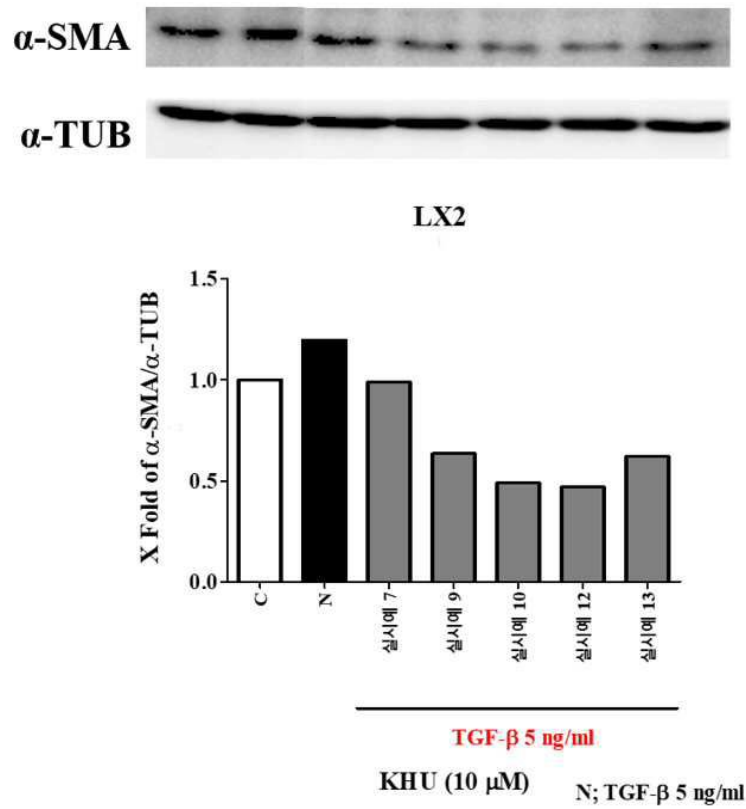
도면7



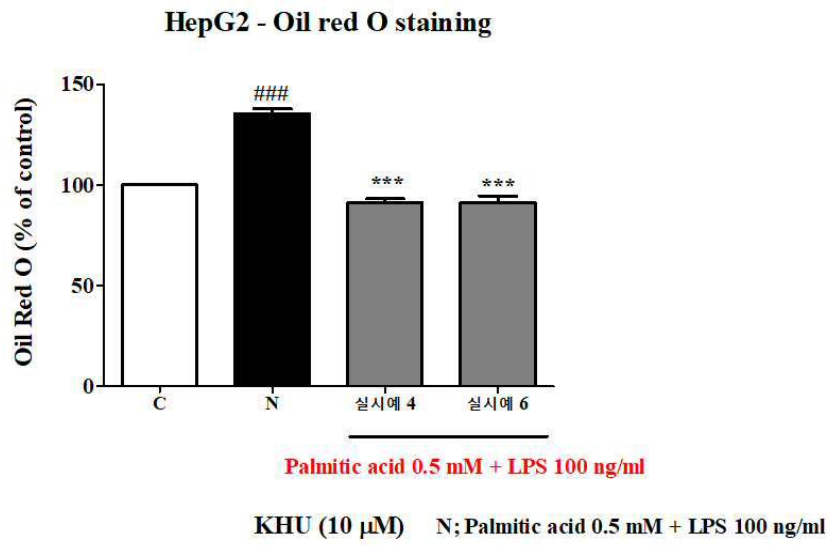
도면8



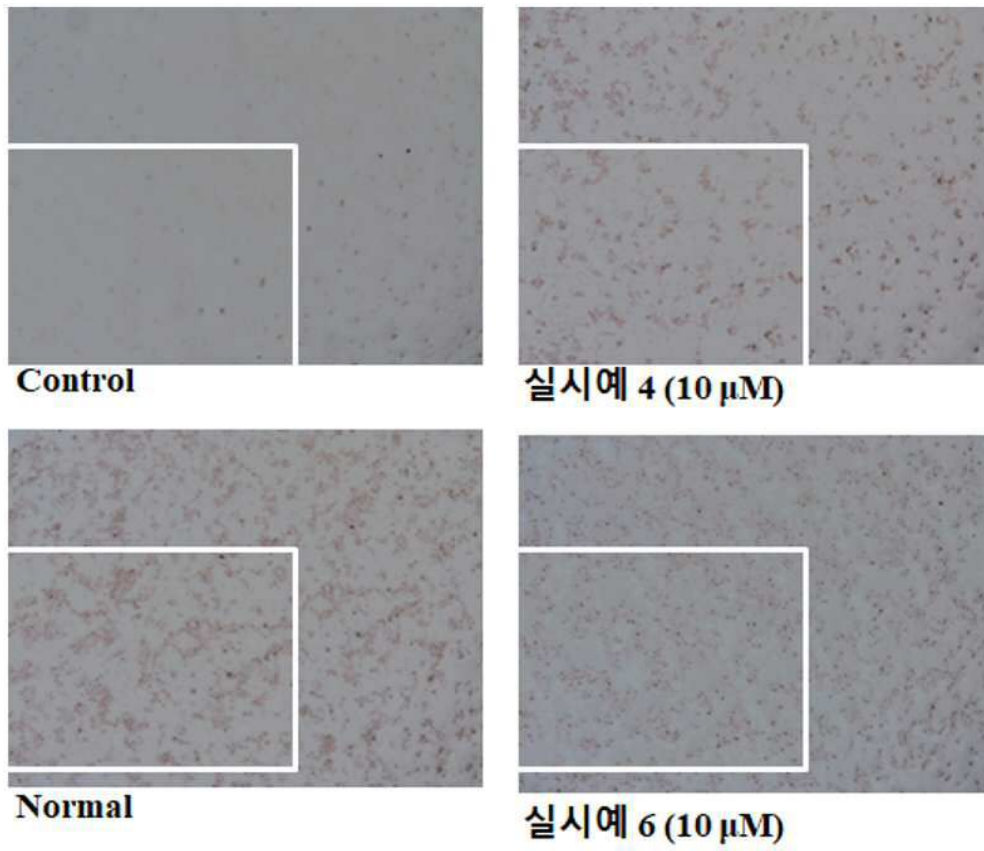
도면9



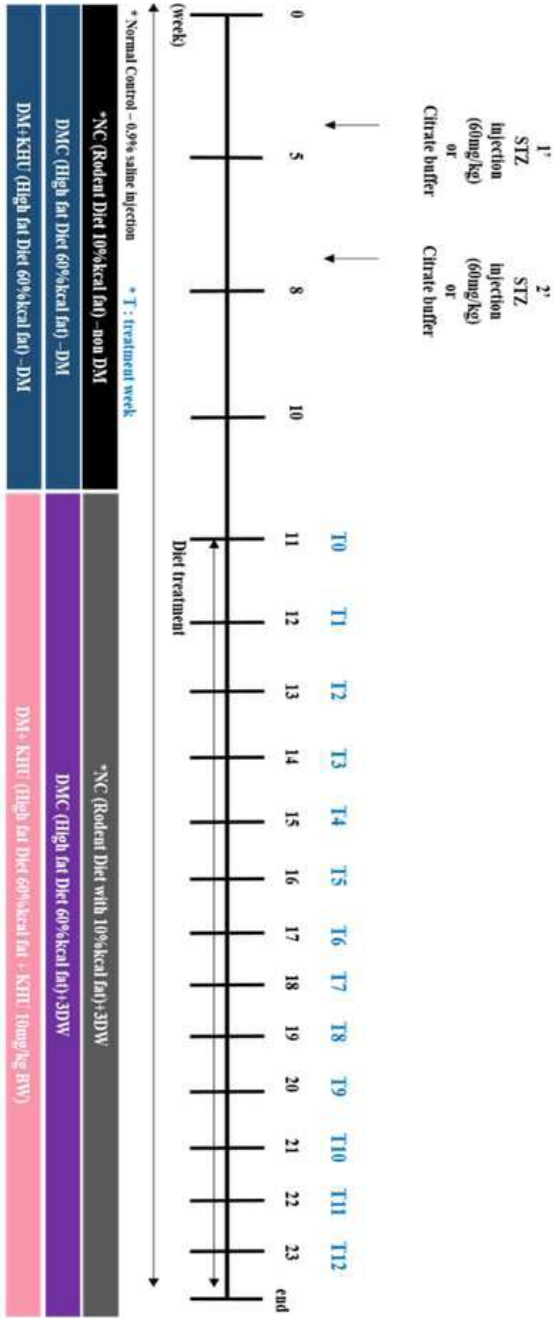
도면10



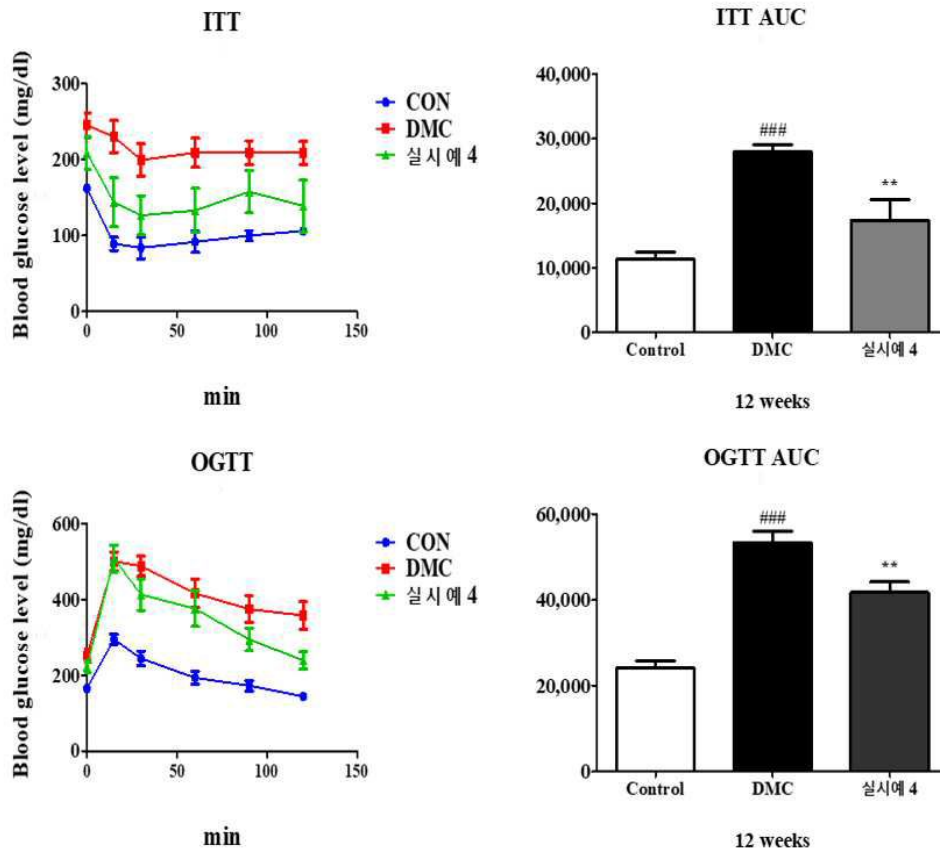
도면11



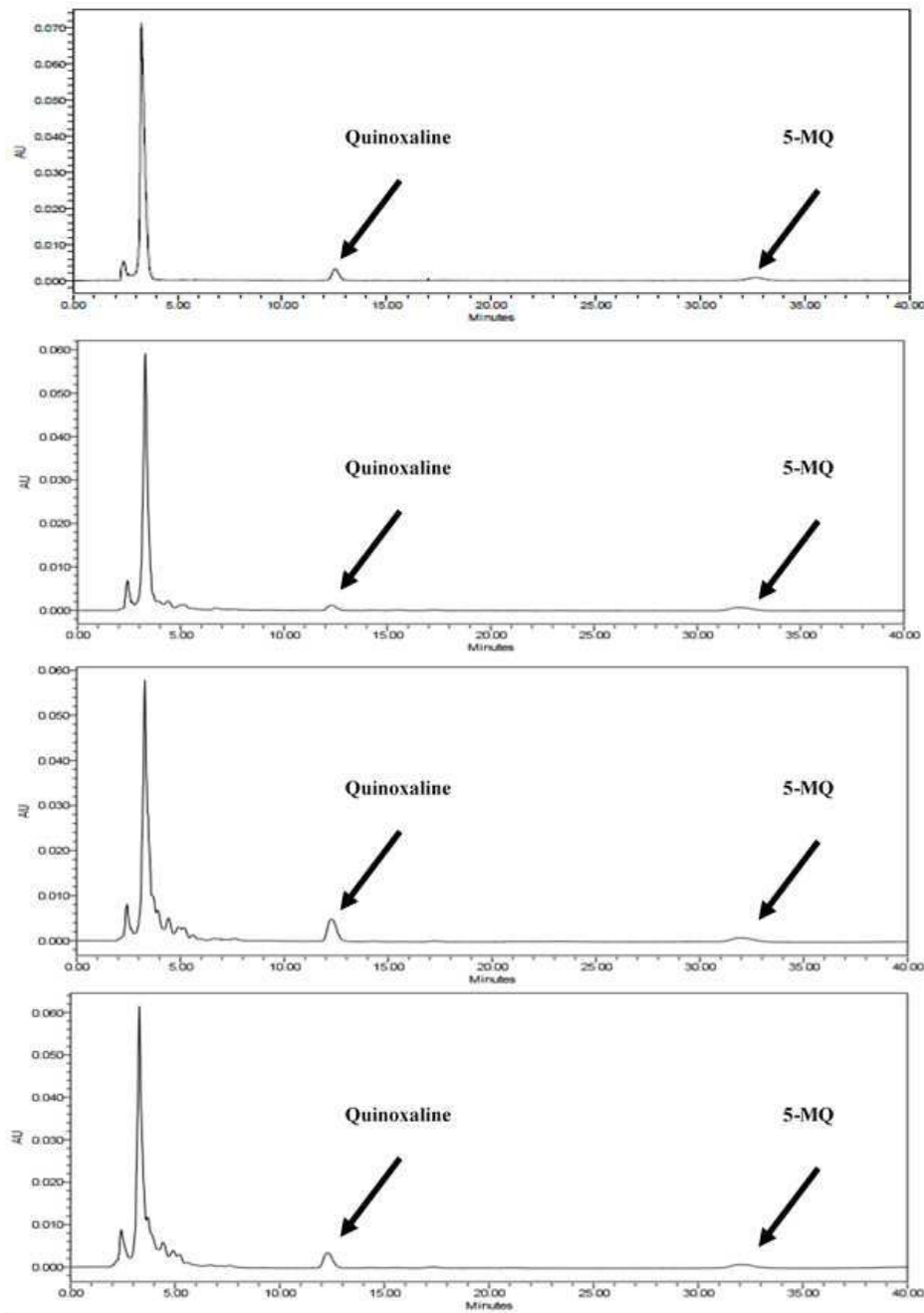
도면12



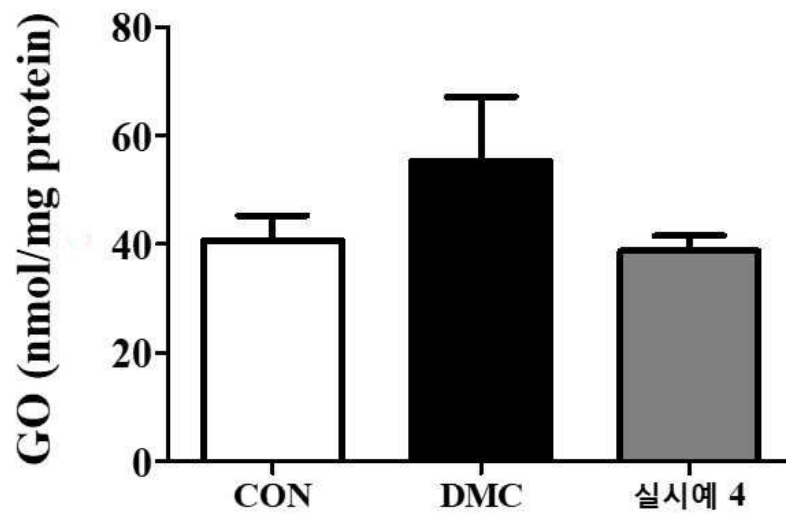
도면13



도면14a

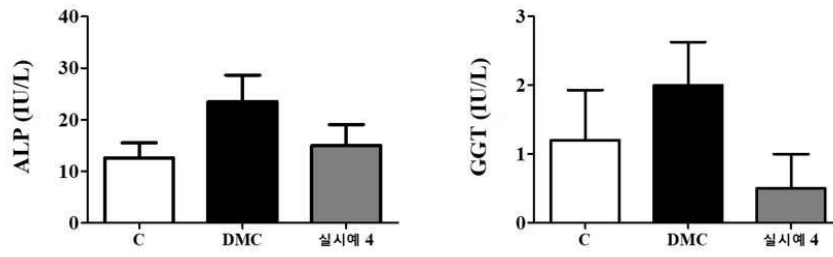


도면14b

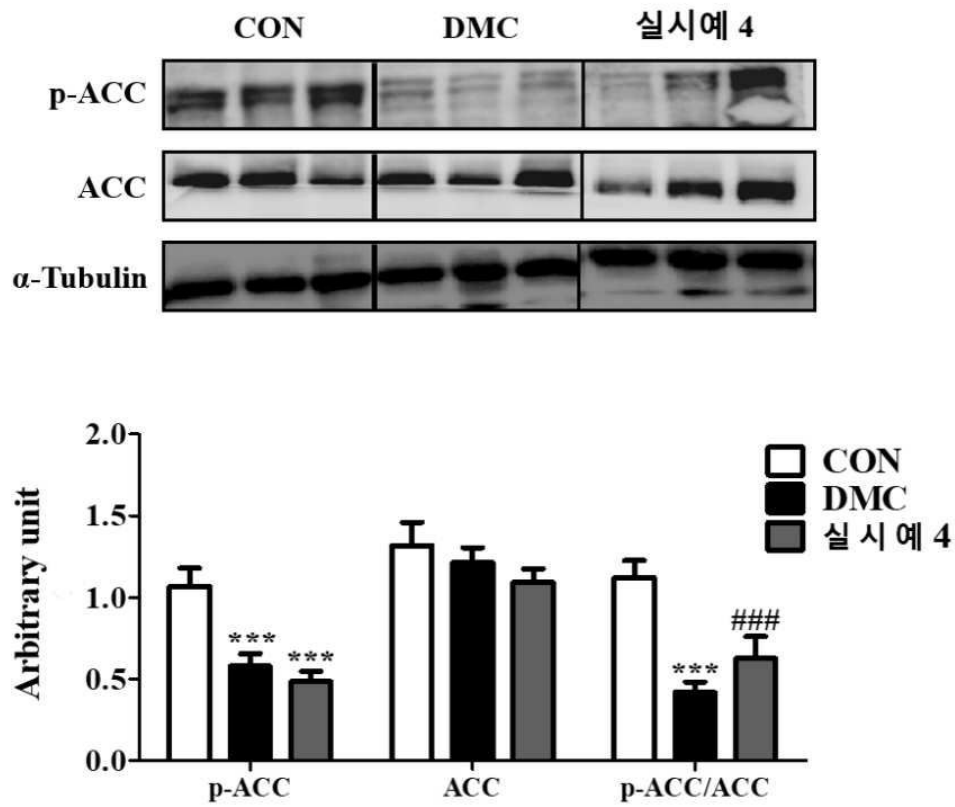


Sample	Concentration (nmol/mg protein)
CON	40.76 ± 1.12
DMC	55.29 ± 29.07
실시예 4 10 mg/kg	38.76 ± 6.93

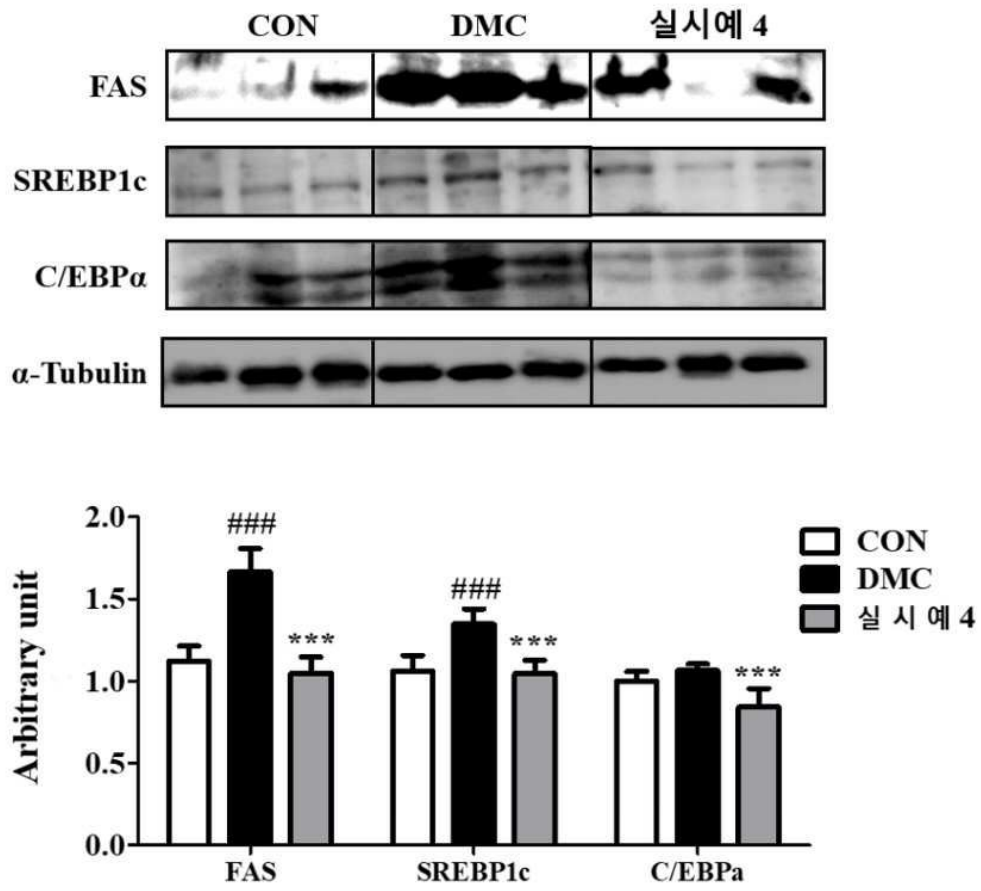
도면15



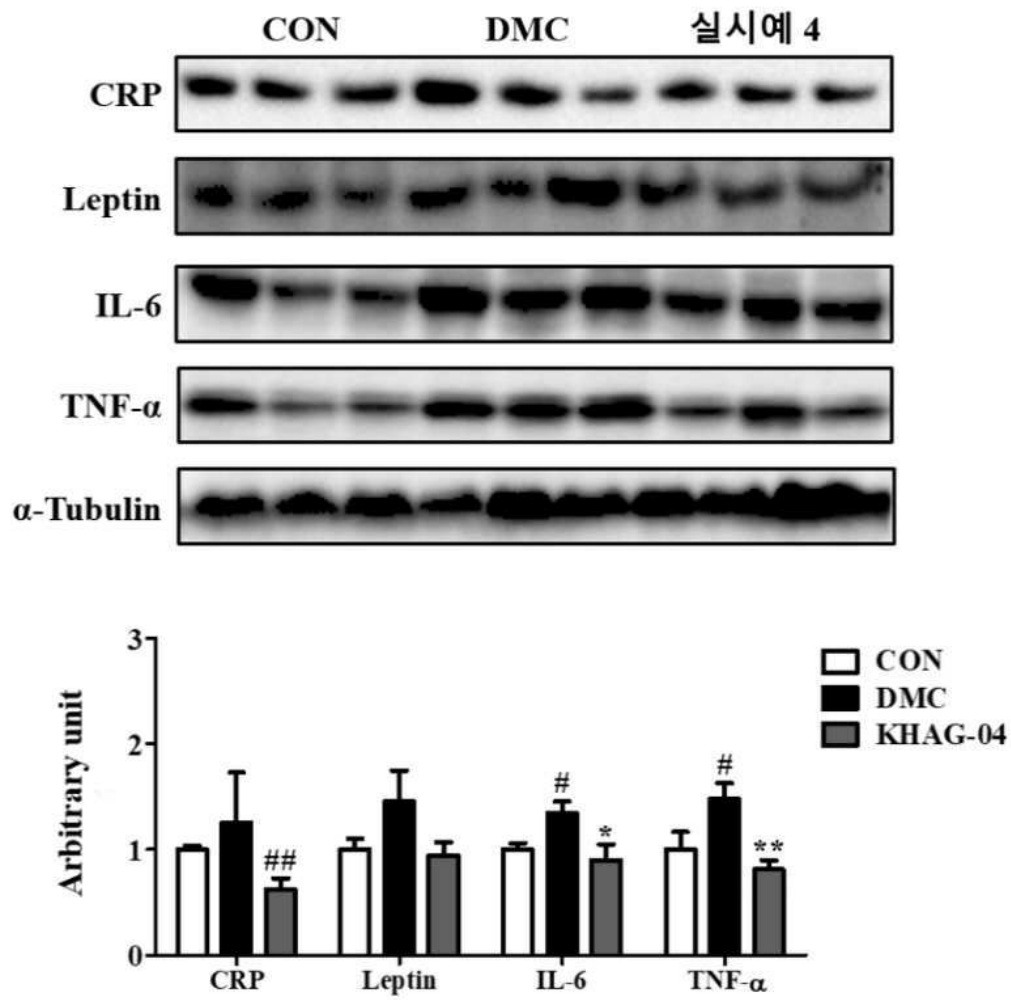
도면16



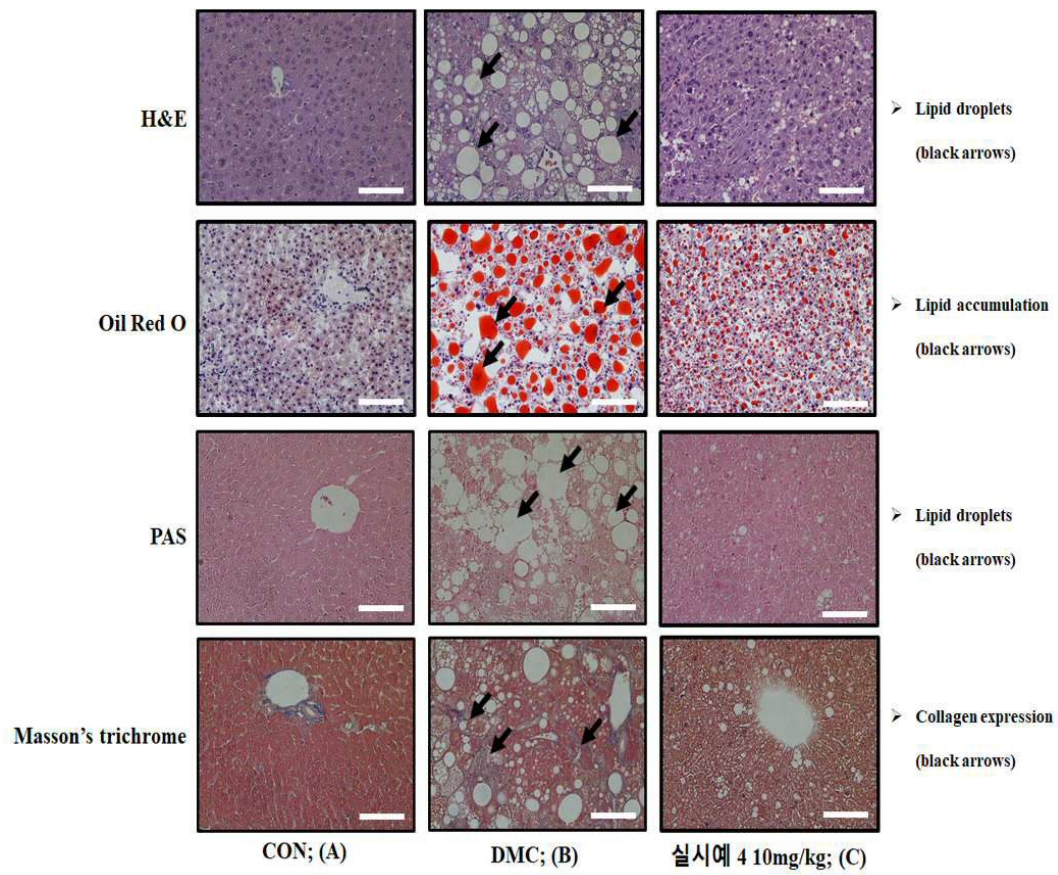
도면17



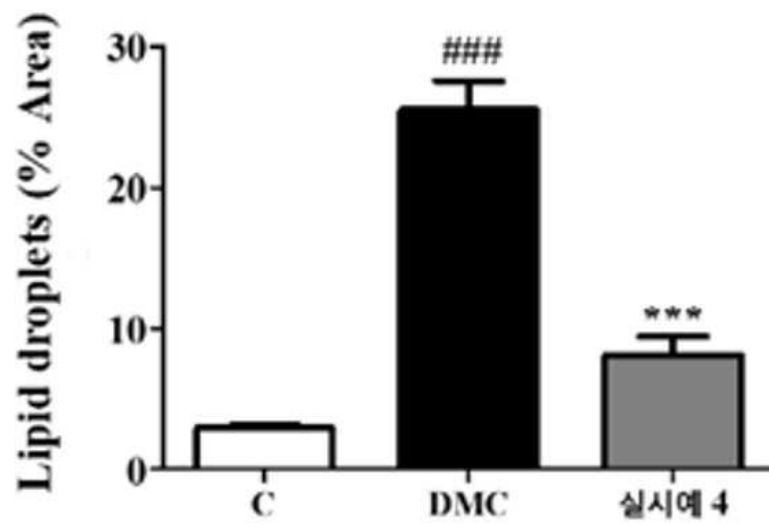
도면18



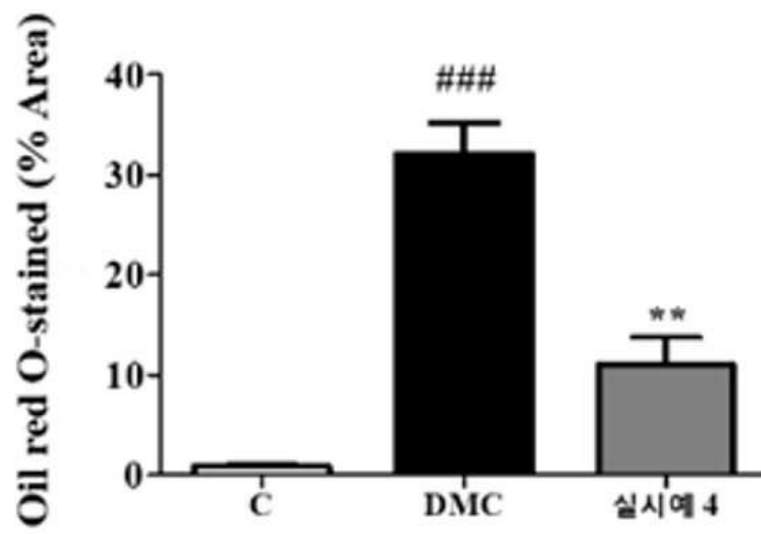
도면19



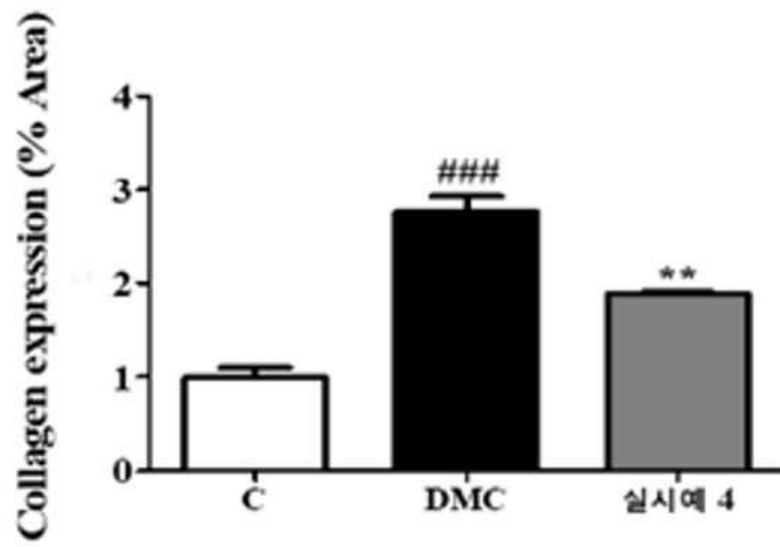
도면20



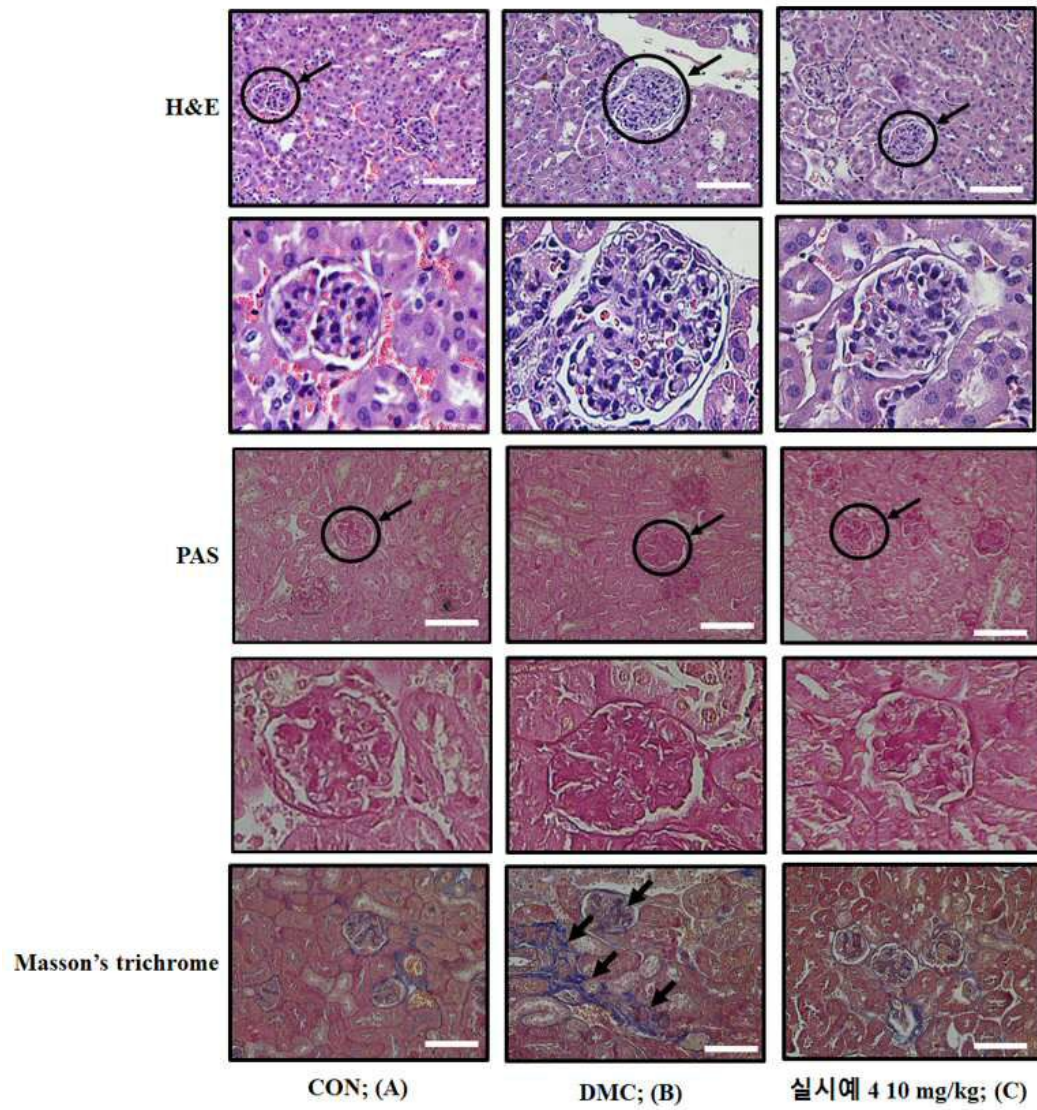
도면21



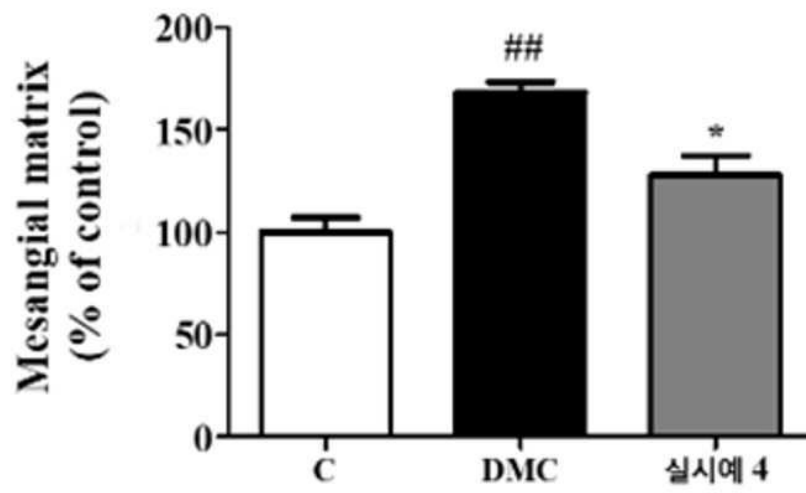
도면22



도면23



도면24



도면25

