



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0048510
(43) 공개일자 2020년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 235/12 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) C07D 263/56 (2006.01) C07D 277/66 (2006.01)	(71) 출원인 계명대학교 산학협력단 대구광역시 달서구 달구벌대로 1095, 계명대학교 산학협력관 201호(신당동)
(52) CPC특허분류 C07D 235/12 (2013.01) A61K 31/4164 (2013.01)	(72) 발명자 서영호 대구광역시 수성구 청수로 261, 1410동 1301호 (황금동, 캐슬골드파크 4단지)
(21) 출원번호 10-2018-0130668	(74) 대리인 특허법인태백
(22) 출원일자 2018년10월30일 심사청구일자 2018년10월30일	

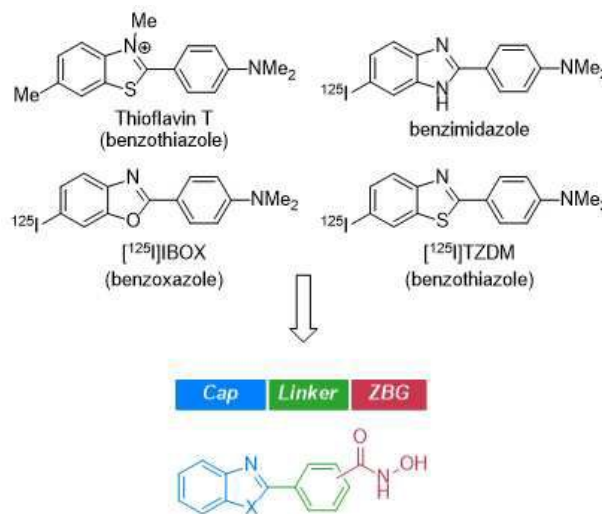
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **벤조헤테로사이클 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 벤조헤테로사이클 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 상기 화합물 또는 상기 염은 암세포주에 대해 높은 항 증식 효과를 보였다. 이를 이용하여, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다. 상기 약학 조성물 또는 건강기능식품 조성물로 다양한 암질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

- A61P 35/00 (2018.01)
- C07D 263/56 (2013.01)
- C07D 277/66 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345262533
 부처명 교육부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 개인기초연구(교육부)
 연구과제명 여성생식기 암 치료를 위한 저분자 화합물 설계 및 합성 연구
 기여율 35/100
 주관기관 계명대학교
 연구기간 2017.06.01 ~ 2018.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1545015678
 부처명 농림축산식품부
 연구관리전문기관 농림수산물기술기획평가원
 연구사업명 가축질병대응개발사업
 연구과제명 항바이러스 제제 합성 및 라이브러리 구축
 기여율 30/100
 주관기관 계명대학교 산학협력단
 연구기간 2017.09.05 ~ 2018.09.04

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345275615
 부처명 교육부
 연구관리전문기관 한국연구재단
 연구사업명 이공학학술연구기반구축
 연구과제명 약물의존장애 핵심 진단기술 개발 및 치료전략 연구(약학연구소)
 기여율 35/100
 주관기관 계명대학교
 연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

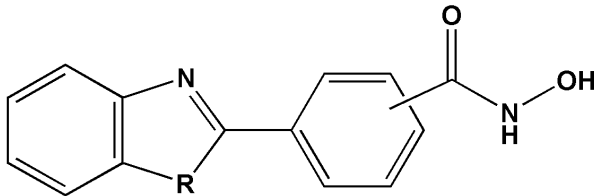
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R은 O, S, 또는 NR¹에서 선택되고,

상기 R¹은 수소, (C1~C10)알킬, (C1~C4)알콕시, 할로젠, 또는 니트로에서 선택됨.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1에서, 상기 R은 O, S, 또는 NR¹에서 선택되고,

상기 R¹은 수소 또는 (C1~C4)알킬인 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 화합물은 4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, N-하이드록시-4-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드, 4-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, N-하이드록시-4-(1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드, 4-(1-부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 4-(벤조[d]옥사졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 4-(벤조[d]티아졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, N-하이드록시-3-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드, 3-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, N-하이드록시-3-(1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드, 3-(1-부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 3-(벤조[d]옥사졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 및 3-(벤조[d]티아졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 암질환은,

뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 암질환은,

뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 벤조헥테로사이클 화합물 및 이를 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 뇌종양(Brain tumor)이란 두개골 내에 생기는 모든 종양을 말하며 뇌 및 뇌 주변 구조물에서 발생하는 모든 종양을 포함한다. 뇌의 해부학적 특수성에 따라, 암세포가 발견되지 않는 이른바 양성종양이라도 뇌에 생기면 크기가 클 경우 뇌압 상승으로 생명을 잃을 수 있다.

[0003] 그 중 악성 뇌종양인 뇌암(Brain cancer)은 뇌에 큰 손상을 일으키며 생존율이 매우 낮은 암이다. 원발성 뇌암은 다른 신체기관으로 전이되지 않으나, 전이성 뇌암은 폐암, 유방암, 소화기계암이 뇌로 전이되어 발생된다. 원발성 뇌암은 신경종, 별아교세포종, 신경모세포종, 신경아교종, 수막종, 희소돌기아교세포종, 속질모세포종, 척수 종양 및 신경집종을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 뇌암의 임상 증세로는 두통, 간질발작, 구토, 운동마비, 물체가 겹쳐 보이는 현상, 시력저하, 호르몬 이상, 청력 저하, 현기증, 언어장애 등이 있다.

[0004] 뇌암에 대한 기존의 치료법으로는 외과적인 수술에 의한 적출이 가장 효과적이지만 뇌암의 종류나 발생 부위에 따라 수술이 불가능한 경우가 많으며, 완전 적출 시 수술 후 합병증의 위험성이 매우 크다. 또한, 뇌에는 약물의 침투를 억제하는 뇌 혈류 장벽(brain-blood barrier; BBB)이 존재하여 약물의 뇌 흡수가 적고, 항암제를 이용한 화학요법으로 뇌암을 치료하기 위해서는 다른 암에 비하여 고농도의 항암제 투여가 필요하게 되어 신체의 다른 장기에 심각한 부작용을 유발하게 되는 문제점이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제10-2003-0005273호(2003.01.17 공개)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해, 본 발명은 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

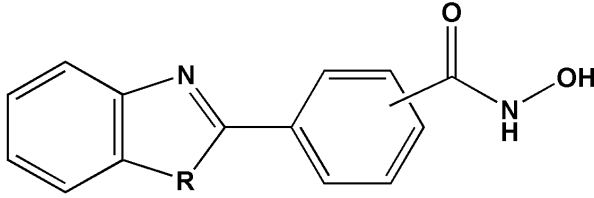
[0007] 본 발명은 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명은 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명에 따른 신규 화합물은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[0010] [화학식 1]



[0011]

[0012] 상기 화학식 1에서, R은 O, S, 또는 NR¹에서 선택되고, 상기 R¹은 수소, (C1~C10)알킬, (C1~C4)알콕시, 할로젠, 또는 니트로에서 선택될 수 있다.

[0013] 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유할 수 있다.

[0014] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유할 수 있다.

발명의 효과

[0015] 본 발명에 따른 신규화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 암세포주에 대해 높은 항 증식 활성을 가져, 효과적인 항암 치료제로 사용될 수 있다. 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물 및 건강기능식품 조성물을 통해, 뇌암 뿐만 아니라, 유방암, 폐암 등 다양한 암질환을 예방, 치료 또는 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 아밀로이드-β 프로브의 구조로부터 파생된 신규 화합물의 설계 모식도이다.
 도 2는 본 발명에 일 실험예에 따른 화합물 9b의 억제 효과를 나타낸다.

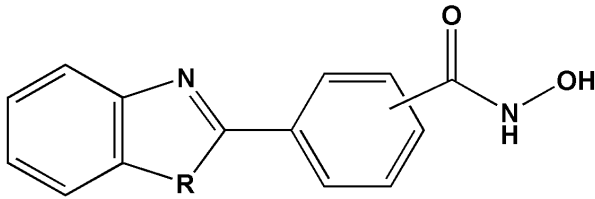
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 이하, 본 발명을 상세하게 설명하기로 한다.

[0019] 도 1은 아밀로이드-β 프로브의 구조로부터 파생된 신규 화합물의 설계 모식도이다. 높은 뇌 흡수를 갖는 아밀로이드-β 프로브 개발을 위해 상당한 노력을 기울인 결과, 생체 내 아밀로이드-β 영상 진단을 위한 방사성 표지가 된 분자 프로브가 다양하게 개발되었고, 상기 분자 프로브로부터 유도된 스캐폴드 중, 벤조티아졸(benzothiazole), 벤족사졸(benzoxazole), 및 벤즈이미다졸(benzimidazole)과 같은 티오플라빈-T(thioflavin-T) 유사체는 아밀로이드-β 집합체에 탁월한 결합 친화력뿐만 아니라 뇌에 높은 흡수력을 발휘한다. 이러한 벤조헤테로사이클은 암 치료에서의 다양한 생리학적 활성으로 인해 종양학에서 주목받고 있고, 이를 기반으로 중추 신경계 투과성이 높은 항암제 개발을 위한 벤조헤테로사이클 유도체를 합성하여 본 발명을 완성하였다.

[0021] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] 상기 화학식 1에서, R은 O, S, 또는 NR¹에서 선택되고, 상기 R¹은 수소, (C1~C10)알킬, (C1~C4)알콕시, 할로젠, 또는 니트로에서 선택될 수 있다.

[0025] 바람직하게는, 상기 화학식 1에서 상기 R은 O, S, 또는 NR¹에서 선택되고, 상기 R¹은 수소 또는 (C1~C4)알킬일 수 있고, 보다 바람직하게는, 상기 R은 O 또는 S일 수 있다.

[0026] 보다 상세하게는, 상기 화합물은 4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, N-하이드록시-4-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드, 4-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, N-하이드록시-4-(1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드, 4-(1-부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 4-(벤조[d]옥사졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 4-(벤조[d]티아졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, N-하이드록시-3-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드, 3-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, N-하이드록시-3-(1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드, 3-(1-부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 3-(벤조[d]옥사졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드, 및 3-(벤조[d]티아졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0028] 본 발명에 따른 상기 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 상기 염은 약학적으로 허용가능한 염기성 염 또는 산성염 중 어느 하나의 형태로 사용할 수 있다.

[0029] 염기성 염은 유기염기염, 무기염기염 중 어느 하나의 형태로 사용할 수 있으며, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 리튬염, 마그네슘염, 세슘염, 아미늄(aminium)염, 암모늄염, 트리에틸아미늄염 및 피리디늄염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0030] 산성 염은 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산, 이중 인산, 질산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 말산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 캄페실폰산, 옥살산, 말론산, 글루타릭산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르탄산, 스테아르산 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 무기산으로는 염산, 유기산으로는 메탄설폰산을 사용할 수 있다.

[0031] 또한, 본 발명에 따른 상기 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.

[0032] 본 발명에 따른 화합물에서, 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 상기 화합물을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세트니트릴 등에 녹이고 과량의 유기염기를 가하거나 무기염기의 염기 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 또는 이 혼합물에서 용매나 과량의 염기를 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[0034] 본 명세서에서 "예방"이란, 본 발명에 따른 약학 조성물 또는 건강기능식품 조성물의 투여에 의해 암질환, 또는 암질환의 적어도 하나 이상의 증상의 발생을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 또한, 재발을 예방하거나 방지하기 위해 상기 질병에 차도가 있는 대상의 치료를 포함한다.

[0035] 본 명세서에서 "치료"란, 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여에 의해 암질환, 또는 암질환의 적어도 하나 이상의 증상을 완화, 감소, 또는 소멸시키는 등 그 증세를 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.

- [0036] 본 명세서에서 "개선"이란, 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물의 섭취에 의해 암질환, 또는 암질환의 적어도 하나 이상의 증상이 완화, 감소, 또는 소멸시키는 등 그 증세를 호전시키거나 이롭게 변경하는 모든 행위를 의미한다.
- [0037] 본 명세서에서 "약학 조성물"이란, 특정한 목적을 위해 투여되는 조성물로, 본 발명의 목적상 암질환, 또는 암질환의 적어도 하나 이상의 증상을 예방하거나 또는 치료하기 위해 투여되는 것을 의미한다.
- [0038] 본 명세서에서 "건강기능식품"이란, 특정보건용식품(food for specified health use, FoSHU)과 유사한 뜻으로, 영양 공급 외에도 생체 조절 기능이 효율적으로 나타나도록 가공된 의학, 의료 효과가 높은 식품을 의미한다.
- [0040] 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0041] 본 발명에 따른 약학 조성물에서, 상기 화합물 또는 염은 암세포에 대한 항 증식 활성을 가지므로, 다양한 암질환에 적용될 수 있다. 상기 암질환은 뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택될 수 있고, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0042] 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 제형에 따라 약학적으로 허용가능한 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함하여 제조할 수 있다. 상기 "약학적으로 허용가능한"이란, 상기 약학 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없는 특성을 나타내는 것을 의미한다.
- [0043] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않고, 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제를 모두 사용 가능하다.
- [0044] 본 발명에 따른 약학 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0045] 본 발명에 따른 약학 조성물을 상기 형태로 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구 투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다.
- [0046] 또한, 상기 약학 조성물은 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.
- [0047] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0048] 또한, 치료 효능의 증진을 위해 칼슘이나 비타민 D₃를 첨가할 수 있다.
- [0049] 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 약학 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다. 상기 "약학적으로 유효한 양"이란, 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 환자의 건강상태, 케양의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다.
- [0050] 본 발명에 따른 약학 조성물의 유효성분인 화합물의 사용량은 환자의 나이, 성별, 체중, 질환에 따라 달라질 수

있으나, 0.001 내지 100mg/kg으로, 바람직하게는 0.01 내지 10mg/kg을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 화합물의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0051] 상기 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0053] 또한, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 암질환 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0054] 본 발명에 따른 건강기능식품 조성물에서, 상기 화합물 또는 염은 암세포에 대한 항 증식 활성을 가지므로, 다양한 암질환에 적용될 수 있다. 상기 암질환은 뇌암, 유방암, 폐암, 피부암, 난소암, 자궁암, 전립선암, 신장암, 결장암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 두부 또는 경부암, 후두암, 식도암, 혈액암 및 백혈병으로 이루어진 군에서 선택될 수 있고, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0055] 본 발명에 따른 건강기능식품은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료의 형태로 제공될 수 있고, 상기 건강기능식품은 유효성분인 본 발명에 따른 화합물 이외에 다른 식품 또는 식품 첨가물과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적, 예를 들어, 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적절하게 결정될 수 있다.

[0056] 본 발명에 따른 건강기능식품에 함유된 상기 화합물의 유효용량은 상기 약학 조성물의 유효용량에 준해서 사용할 수 있으나, 건강 및 위생용 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0057] 본 발명에 따른 건강기능식품의 종류에는 특별한 제한이 없고, 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등을 들 수 있다.

[0059] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0061] **[합성 준비]**

[0062] 모든 시약과 용매는 상업적 공급자로부터 구매하여, 추가 정제 없이 사용되었다. 습기에 민감한 화합물을 다루는 실험은 아르곤 대기 하에서 수행되었다. 감압 농축 또는 용매 제거는 회전 농축기(Rotary evaporator)를 이용하여 수행되었다. 분석용 박층 크로마토그래피(Analytical thin layer chromatography)는 UV 광하에서의 가시화 또는 요오드 가스를 이용한 염색에 의해 프리코팅(precoat)된 실리카 겔 F₂₅₄ TLC 플레이트(E, Merck) 상에서 수행되었다. 컬럼 크로마토그래피(Column chromatography)는 중압 하의 실리카(Merck Silica Gel 40-63m) 상에서 수행되거나 미리 충전된 실리카 겔 카트리지(Biotage)와 함께 바이오타지(Biotage) SP1 플래시 정제 시스템을 이용함으로써 수행되었다. NMR 분석은 조엘 공명(Jeol resonance)에 의해 제작된 JNM-ECZ500R(500 MHz)을 이용하여 수행되었다.

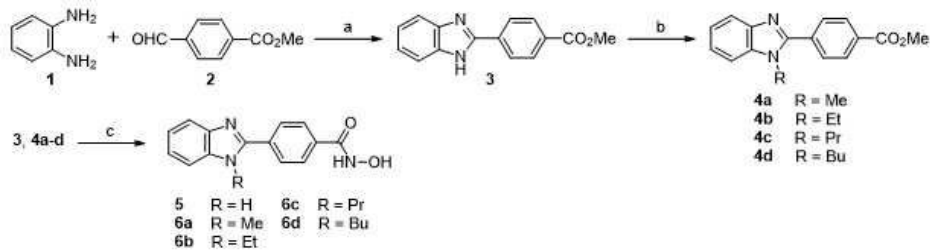
[0063] 화학적 이동(Chemical shifts, δ)은 백만분율로 보고되었다. 시료 용매의 중수소 락 시그널(deuterium lock signal)은 기준 물질로서 사용되었고, 결합 상수(Coupling constants, J)는 헤르츠(Hz) 단위로 나타내었다. 분할 패턴의 약어는 다음과 같다: s, 싱글렛(singlet); d, 더블렛(doublet); t, 트리플렛(triplet); q, 쿼텟(quartet); dd, 더블렛 오브 더블렛(doublet of doublets); td, 트리플렛 오브 더블렛(triplet of doublet); m, 멀티플렛(multiplet).

[0064] 모든 최종 화합물의 순도는 VP-ODS C18 칼럼이 장착된 이중 펌프 시마즈(Shimadzu) LC-6AD 시스템으로 수행된

분석 HPLC에 의해 95% 이상인 것으로 확인되었다.

[0066] [실시예 1] 화합물 합성(5, 6a-d)

[0067] [반응식 1]



[0068]

[0069] 상기 반응식 1은 화합물 5, 화합물 6a-6d의 합성 과정을 나타낸다. 상기 반응식 1을 참조하면, 간략하게, 디메틸포름아미드(dimethylformamide; 이하, DMF) 수용액 내 1의 오쏘-페닐렌디아민(*o*-phenylenediamine)과 2의 알데히드(aldehyde)의 반응은 호기성 산화를 통해 88% 수율의 핵심 중간체인 화합물 3을 제공한다. 상기 화합물 3은 2시간 동안 DMF에서 소듐 하이드라이드(sodium hydride)로 처리되고, 다양한 요오드화 알킬이 첨가되어 45-70% 수율로 화합물 4a-4d를 제공한다. 마지막으로, 메탄올에서 NH₂OH와 KOH로 화합물 3, 4a-4d가 순차적으로 처리되어 32-35% 수율로 화합물 5, 6a-6d를 제공한다. 보다 상세하게는 하기와 같다.

[0071] 1-1) 화합물 3 : 메틸 4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0072] DMF 180 mL와 물 20 mL 내에서 오쏘-페닐렌디아민(5.84 g, 53.98 mmol)과 메틸 4-포르밀벤조에이트(methyl 4-formylbenzoate, 9.75 mL, 59.37 mmol) 혼합물이 80°C, 오픈 플라스크에서 36시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 감압 농축되고 컬럼에 의해 정제되어 88% 수율로 화합물 3을 수득하였다. R_f = 0.23 (3:7 = 에틸 아세테이트(ethyl acetate): 헥산(hexane)).

[0073] ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.19-8.14 (m, 4H), 7.63 (s, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 3.93 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 166.5, 150.6, 133.9, 131.2, 129.9, 126.4, 123.1, 51.5.

[0075] 1-2) 화합물 4a : 메틸 4-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 4-(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0076] 0°C에서 DMF(5 mL)에 용해된 60% 소듐 하이드라이드(0.09 g, 3.75 mmol)가 DMF(5 mL)에 용해된 화합물 3(0.32 g, 1.25 mmol)에 첨가되었다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반되었다. 아이오도메탄(Iodomethane, 0.09 mL, 1.38 mmol)이 첨가되고 8시간 동안 교반되었다. 반응물은 에틸 아세테이트로 희석되었다. 유기층은 물로 세척되고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 감압 농축 및 MPLC로 정제하여 70% 수율로 화합물 4a를 수득하였다. R_f = 0.26 (3:7 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0077] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 152.5, 143.0, 136.7, 134.5, 131.1, 129.9, 129.4, 123.3, 122.7, 120.1, 109.8, 52.4, 31.8.

[0079] 1-3) 화합물 4b : 메틸 4-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 4-(1-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0080] 0°C에서 DMF(5 mL)에 용해된 60% 소듐 하이드라이드(0.09 g, 3.75 mmol)가 DMF(5 mL)에 용해된 화합물 3(0.32

g, 1.25 mmol)에 첨가되었다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반되었다. 아이오도에탄(Iodoethane, 0.09 mL, 1.38 mmol)이 첨가되고 8시간 동안 교반되었다. 반응물은 에틸 아세테이트로 희석되었다. 유기층은 물로 세척되고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 감압 농축 및 MPLC로 정제하여 49% 수율로 화합물 4b를 수득하였다. R_f = 0.25 (3:7 = 에틸아세테이트:헥산).

[0081] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 4.32-4.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 152.3, 143.3, 135.6, 134.9, 131.2, 130.0, 129.3, 123.2, 122.7, 120.3, 110.1, 52.4, 39.8, 15.4. ESI MS (*m/e*) 181.12 [M+H]⁺.

[0083] 1-4) 화합물 4c : 메틸 4-(1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 4-(1-propyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0084] 0°C에서 DMF(5 mL)에 용해된 60% 소듐 하이드라이드(0.08 g, 3.50 mmol)가 DMF(5 mL)에 용해된 화합물 3(0.32 g, 1.25 mmol)에 첨가되었다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반되었다. 아이오도프로판(Iodopropane, 0.13 mL, 1.28 mmol)이 첨가되고 8시간 동안 교반되었다. 반응물은 에틸 아세테이트로 희석되었다. 유기층은 물로 세척되고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 감압 농축 및 MPLC로 정제하여 45% 수율로 화합물 4c를 수득하였다. R_f = 0.30 (3:7 = 에틸아세테이트:헥산).

[0085] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.83-7.79 (m, 3H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 4.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 152.5, 143.0, 136.7, 134.5, 131.1, 129.9, 129.4, 123.3, 122.7, 120.1, 109.8, 52.4, 31.8, 29.7, 15.4. ESI MS (*m/e*) 195.14 [M+H]⁺.

[0087] 1-5) 화합물 4d : 메틸 4-(1-부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 4-(1-butyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0088] 0°C에서 DMF(5 mL)에 용해된 60% 소듐 하이드라이드(0.09 g, 3.60 mmol)가 DMF(5 mL)에 용해된 화합물 3(0.30 g, 1.20 mmol)에 첨가되었다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반되었다. 아이오도부탄(Iodobutane, 0.15 mL, 1.32 mmol)이 첨가되고 8시간 동안 교반되었다. 반응물은 에틸 아세테이트로 희석되었다. 유기층은 물로 세척되고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 감압 농축 및 MPLC로 정제하여 46% 수율로 화합물 4d를 수득하였다. R_f = 0.35 (3:7 = 에틸아세테이트:헥산).

[0089] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 4.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 152.5, 143.0, 136.7, 134.5, 131.1, 129.9, 129.4, 123.3, 122.7, 120.1, 109.8, 52.4, 44.6, 31.9, 19.9, 13.5.

[0091] 1-6) 화합물 5 : 4-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [4-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N-hydroxybenzamide]

[0092] 0°C에서 메탄올(methanol, 5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(Hydroxylamine hydrochloride, 3.72 g, 53.51 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨(potassium hydroxide, 3.00 g, 53.51 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨(potassium chloride)이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran, 10 mL)에 용해된 화합물 3(0.30 g, 1.19 mmol)의 용액이 새로 제조된 하이드록실아민(hydroxylamine)에 첨가되고 동일 온도에서 2시간 동안 교반되었다. 혼합물은 아세

트산에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 40% 수율로 화합물 5를 수득하였다. R_f = 0.08 (9:1 = 에틸아세테이트:헥산).

[0093] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆) δ 163.3, 151.2, 137.2, 130.4, 126.6, 125.9, 122.1. ESI MS (m/e) 254.09 [M+H]⁺.

[0095] 1-7) 화합물 6a : N-하이드록시-4-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드 [N-hydroxy-4-(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamide]

[0096] 0°C에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(1.29 g, 18.6 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨(1.04 g, 18.6 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후, 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 4a(0.11 g, 0.41 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 2시간 동안 교반되었다. 혼합물은 3N HCl에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 36% 수율로 화합물 6a를 수득하였다. R_f = 0.17 (9:1 = 에틸아세테이트:헥산).

[0097] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆) δ 154.5, 152.9, 138.8, 134.5, 133.9, 132.8, 131.5, 130.3, 129.8, 129.7, 129.2, 126.7, 124.3, 115.4, 29.8. ESI MS (m/e) 167.11 [M+H]⁺.

[0099] 1-8) 화합물 6b : 4-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [4-(1-Ethyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N-hydroxybenzamide]

[0100] 0°C에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(1.12 g, 16.05 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨(0.90 g, 16.05 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 4b(0.10 g, 0.36 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 아세트산에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 51% 수율로 화합물 6b를 수득하였다. R_f = 0.19 (9:1 = 에틸아세테이트:헥산).

[0101] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 11.42 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.34 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 167.1, 153.6, 143.4, 136.4, 135.2, 134.2, 130.7, 128.7, 124.6, 124.1, 119.9, 111.9, 40.8, 15.4. ESI MS (m/e) 282.12 [M+H]⁺.

[0103] 1-9) 화합물 6c : N-하이드록시-4-(1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드 [N-hydroxy-4-(1-propyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamide]

[0104] 0°C에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(1.06 g, 15.29 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨(0.86 g, 15.29 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 4c(0.11 g, 0.34 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 2시간 동안 교반되었다. 혼합물은 아세트산에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로

정제하여 49% 수율로 화합물 6c를 수득하였다. $R_f = 0.19$ (9:1 = 에틸아세테이트:헥산).

[0105] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ 11.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 0.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6) δ 163.7, 152.1, 142.2, 135.7, 133.8, 132.9, 129.3, 127.4, 122.8, 122.3, 119.2, 111.2, 45.7, 22.7, 11.0. ESI MS (m/e) 296.14 [M+H] $^+$.

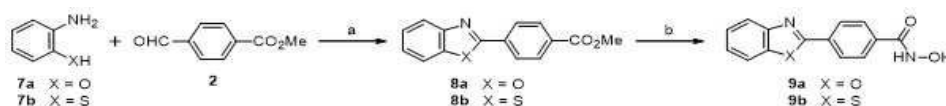
[0107] 1-10) 화합물 6d : 4-(1-부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [4-(1-Butyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N-hydroxybenzamide]

[0108] 0°C에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(2.03 g, 29.19 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨(1.64 g, 29.19 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 4d(0.20 g, 0.65 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 아세트산에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na_2SO_4 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 51% 수율로 화합물 6d를 수득하였다. $R_f = 0.26$ (9:1 = 에틸아세테이트:헥산).

[0109] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ 11.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 4.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H), 0.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6) δ 164.1, 152.6, 143.1, 136.2, 134.1, 133.6, 129.7, 127.8, 123.2, 122.6, 119.8, 111.6, 44.4, 31.7, 19.7, 13.8. ESI MS (m/e) 310.16 [M+H] $^+$.

[0111] [실시예 2] 화합물 합성(9a-b)

[0112] [반응식 2]



[0114] 상기 반응식 2는 화합물 9a-9b에 대한 합성 과정을 나타낸다. 상기 반응식 2를 참조하면, 화합물 8a 및 8b는 2의 알데히드와 함께 해당 출발 물질인 7a의 2-아미노페놀(2-aminophenol) 또는 7b의 2-아미노티오페놀(2-aminothiophenol)의 요오드-매개 고리화에 의해 32-35% 수율로 합성되었다. 메탄올에서 NH_2OH 와 KOH로의 에스터 8a 및 8b의 순차적 처리는 성공적으로 42-45% 수율로 화합물 9a 및 9b를 수득하였다. 보다 상세하게는 하기와 같다.

[0116] 2-1) 화합물 8a : 메틸 4-(벤조[d]옥사졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 4-(benzo[d]oxazol-2-yl)benzoate]

[0117] 2-아미노페놀(0.20 g, 1.83 mmol)과 메틸 4-포르밀벤조에이트(0.30 g, 1.83 mmol)가 디클로로메탄(dichloromethane, 20ml)에 용해되고, 실온의 아르곤 대기하에서 4시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 요오드(iodine, 0.12 g, 0.92 mmol)에 첨가되고 실온의 오픈 플라스크에서 1시간 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 농축 및 컬럼에 의해 정제되어 32% 수율로 화합물 8a를 수득하였다. $R_f = 0.31$ (1:9 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0118] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.96 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 162.1, 151.0, 142.1, 132.6, 131.1, 130.2, 127.6, 125.9, 125.0, 120.5, 110.9, 52.6.

[0120] 2-2) 화합물 8b : 메틸 4-(벤조[d]티아졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 4-(benzo[d]thiazol-2-yl)benzoate]

[0121] 2-아미노티오펜놀(1.71 mL, 15.98 mmol)과 메틸 4-포르밀벤조에이트(2.62 g, 15.98 mmol)가 디클로로메탄 (dichloromethane, 100ml)에 용해되고, 실온의 아르곤 대기하에서 4시간 동안 교반되었다. 반응 혼합물은 요오드(1.01 g, 7.99 mmol)에 첨가되고 실온의 오픈 플라스크에서 45분 동안 교반되었다. 혼합물은 감압 농축 및 컬럼에 의해 정제되어 35% 수율로 화합물 8b를 수득하였다. $R_f = 0.31$ (1:9 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0122] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15-8.14 (m, 4H), 8.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 154.2, 137.6, 135.4, 132.2, 130.4, 129.7, 127.6, 126.7, 125.8, 123.7, 121.9, 52.5.

[0124] 2-3) 화합물 9a : 4-(벤조[d]옥사졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [4-(Benzo[d]oxazol-2-yl)-N-hydroxybenzamide]

[0125] 0°C에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(2.47 g, 35.56 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨 (1.99 g, 35.56 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 8a(0.2 g, 0.79 mmol)의 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 2시간 동안 교반되었다. 혼합물은 3N HCl에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na_2SO_4 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 45% 수율로 화합물 9a를 수득하였다. $R_f = 0.24$ (7:3 = 에틸아세테이트:헥산).

[0126] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ 11.41 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ 163.3, 161.5, 150.3, 141.4, 135.7, 128.6, 127.9, 127.3, 125.9, 125.1, 120.1, 111.1. ESI MS (m/e) 255.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

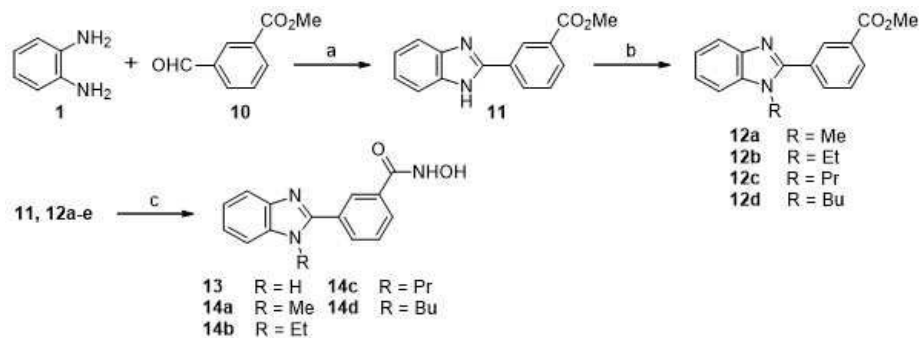
[0128] 2-4) 화합물 9b : 4-(벤조[d]티아졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [4-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-N-hydroxybenzamide]

[0129] 0°C에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(43.44 g, 3.02 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨 (43.44 g, 2.24 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 8b(0.26 g, 0.79 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 2시간 동안 교반되었다. 혼합물은 3N HCl에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na_2SO_4 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 42% 수율로 화합물 9b를 수득하였다. $R_f = 0.30$ (7:3 = 에틸아세테이트:헥산).

[0130] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ 11.41 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 3H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ 166.4, 163.2, 153.5, 135.1, 135.0, 134.7, 127.9, 127.2, 126.9, 125.9, 123.1, 122.5. ESI MS (m/e) 271.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0132] [실시예 3] 화합물 합성(13, 14a-d)

[0133] [반응식 3]



[0134]

[0135]

상기 반응식 3은 메타-구조이성질체(*meta*-regioisomer)의 생물학적 활성을 탐색하기 위해 화합물 13, 화합물 14a-14e의 합성 과정을 나타낸 것이다. 상기 반응식 3을 참조하면, 상기 반응식 1과 유사하게, 화합물 11은 DMF 수용액에서 10의 알데히드와 1의 오쏘-페닐렌디아민으로부터 86% 수율로 얻어졌다. 화합물 11은 DMF에서 소듐 하이드라이드로 2시간 동안 처리되고, 이어서 다양한 요오드화 알킬로 알킬화시켜 11-91% 수율로 화합물 12a-12d를 수득하였다. 화합물 13, 화합물 14a-14d의 합성은 메탄올에서 NH_2OH 와 KOH 로 화합물 11, 화합물 12a-12d의 반응을 통해 최종적으로 33-55% 수율로 얻어졌다.

[0137]

3-1) 화합물 11 : 메틸 3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0138]

DMF 180 mL와 물 20 mL 내에서 오쏘-페닐렌디아민(2.00 g, 18.50 mmol)과 메틸 3-포르밀벤조에이트(methyl 3-formylbenzoate, 3.03 g, 18.50 mmol)의 혼합물이 80°C, 오픈 플라스크에서 48시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 감압 농축되고, 컬럼에 의해 정제되어 86% 수율로 화합물 11을 수득하였다. $R_f = 0.25$ (3:7 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0139]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.23-7.22 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-D_6) 165.9, 150.3, 131.0, 130.8, 130.7, 130.5, 130.3, 129.6, 127.1, 127.1, 127.0, 122.6, 122.3, 52.4. ESI MS (m/e) 253.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0141]

3-2) 화합물 12a : 메틸 3-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 3-(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0142]

0°C에서 DMF(5 mL)에 용해된 60% 소듐 하이드라이드(0.05 g, 1.24 mmol)가 DMF(5 mL)에 용해된 화합물 11(0.21 g, 0.82 mmol)에 첨가되었다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반되었다. 아이오도메탄(0.06 mL, 0.91 mmol)이 첨가되고 2.5시간 동안 교반되었다. 반응물은 에틸 아세테이트로 희석되었다. 유기층은 물로 세척되고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰으며, 감압 농축 및 MPLC로 정제하여 91% 수율로 화합물 12a를 수득하였다. $R_f = 0.25$ (4:6 = 에틸아세테이트:헥산).

[0143]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-D_6) δ 166.6, 152.8, 143.0, 134.0, 130.9, 130.8, 130.4, 129.2, 123.2, 122.8, 120.1, 109.9, 52.5, 31.97. ESI MS (m/e) 267.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0145]

3-3) 화합물 12b : 메틸 3-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 3-(1-ethyl-1H-

benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0146] 0℃에서 DMF(5 mL)에 용해된 60% 소듐 하이드라이드(0.05 g, 2.04 mmol)가 DMF(5 mL)에 용해된 화합물 11(0.20 g, 0.81 mmol)에 첨가되었다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반되었다. 아이오도에탄(0.07 mL, 0.89 mmol)이 첨가되고 2.5시간 동안 교반되었다. 반응물은 에틸 아세테이트로 회석되었다. 유기층은 물로 세척되고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 감압 농축 및 MPLC로 정제하여 11% 수율로 화합물 12b를 수득하였다. R_f = 0.28 (4:6 = 에틸아세테이트:헥산).

[0147] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 4.31 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.50 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆) δ 166.6, 152.4, 143.3, 135.5, 133.9, 131.1, 131.9, 130.8, 130.3, 129.2, 123.1, 122.7, 120.3, 110.2, 52.5, 39.9, 15.4. ESI MS (m/e) 281.13 [M+H]⁺.

[0149] 3-4) 화합물 12c : 메틸 3-(1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 3-(1-propyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0150] 0℃에서 DMF(5 mL)에 용해된 60% 소듐 하이드라이드(0.07 g, 1.78 mmol)가 DMF(5 mL)에 용해된 화합물 11(0.30 g, 1.19 mmol)에 첨가되었다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반되었다. 아이오도프로판(0.12 mL, 1.31 mmol)이 첨가되고 8시간 동안 교반되었다. 반응물은 에틸 아세테이트로 회석되었다. 유기층은 물로 세척되고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 감압 농축 및 MPLC로 정제하여 28% 수율로 화합물 12c를 수득하였다. R_f = 0.32 (3:7 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0151] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.17 (td, J = 8.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (td, J = 7.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 4.19 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.87-1.82 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 152.6, 143.1, 135.7, 133.9, 131.1, 130.7, 130.2, 129.1, 123.0, 122.5, 120.1, 110.3, 52.4, 46.4, 23.3, 11.2. ESI MS (m/e) 295.14 [M+H]⁺.

[0153] 3-5) 화합물 12d : 메틸 3-(1-부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 3-(1-butyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzoate]

[0154] 0℃에서 DMF(5 mL)에 용해된 60% 소듐 하이드라이드(0.07 g, 1.78 mmol)가 DMF(5 mL)에 용해된 화합물 11(0.30 g, 1.19 mmol)에 첨가되었다. 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반되었다. 아이오도부탄(0.15 mL, 1.31 mmol)이 첨가되고 8시간 동안 교반되었다. 반응물은 에틸 아세테이트로 회석되었다. 유기층은 물로 세척되고, Na₂SO₄ 상에서 건조시켰으며, 감압 농축 및 MPLC로 정제하여 79% 수율로 화합물 12d를 수득하였다. R_f = 0.33 (3:7 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0155] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (td, J = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 4.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 152.5, 143.1, 135.7, 133.9, 131.1, 130.8, 130.7, 130.2, 129.1, 123.0, 122.7, 120.1, 110.3, 52.4, 44.7, 31.9, 20.0, 13.6. ESI MS (m/e) 309.16 [M+H]⁺.

[0157] 3-6) 화합물 13 : 3-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N-

hydroxybenzamide

- [0158] 0℃에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(3.72 g, 53.51 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨(3.00 g, 53.51 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0℃에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0℃에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 11(0.3 g, 11.89 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 3N HCl에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 33% 수율로 화합물 13을 수득하였다.
- [0159] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 10.12 (brs, 2H), 8.91(s, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 3H), 7.56-7.54 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 167.5, 149.5, 135.4, 133.9, 133.0, 131.5, 132.8, 129.9, 127.9, 124.2, 115.1. ESI MS (*m/e*) 254.09 [M+H]⁺.
- [0161] 3-7) 화합물 14a : N-하이드록시-3-(1-메틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드 [N-hydroxy-3-(1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamide]
- [0162] 0℃에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(3.72 g, 53.51 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨(3.00 g, 53.51 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0℃에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0℃에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 12a(0.30 g, 11.89 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 아세트산에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 49% 수율로 화합물 14a를 수득하였다.
- [0163] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 11.4 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 3.90 (s, 3H) ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆) δ 163.6, 152.4, 142.5, 136.5, 133.3, 131.9, 130.4, 129.0, 128.1, 127.7, 122.6, 122.2, 119.1, 110.8, 31.8. ESI MS (*m/e*) 268.11 [M+H]⁺.
- [0165] 3-8) 화합물 14b : 3-(1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [3-(1-Ethyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N-hydroxybenzamide]
- [0166] 0℃에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(3.72 g, 53.51 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨(3.00 g, 53.51 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0℃에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0℃에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 12b(0.30 g, 11.89 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 3N HCl에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 43% 수율로 화합물 14b를 수득하였다.
- [0167] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.33 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.36 (t, *J* = 7 Hz, 3H) ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 168.4, 152.5, 141.9, 135.0, 132.9, 131.0, 130.0, 129.9, 128.9, 123.2, 122.7, 118.5, 39.4, 14.1. ESI MS (*m/e*) 282.12 [M+H]⁺.
- [0169] 3-9) 화합물 14c : N-하이드록시-3-(1-프로필-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)벤즈아미드 [N-hydroxy-3-(1-propyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzamide]
- [0170] 0℃에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(2.83 g, 40.71 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨

(2.28 g, 40.71 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 12c(0.28 g, 0.90 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 아세트산에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 55% 수율로 화합물 14c를 수득하였다. R_f = 0.22 (8:2 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0171] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 11.39 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89(d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.67-7.62 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 4.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 0.69 (t, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆) δ 163.5, 152.3, 142.6, 135.8, 133.2, 131.7, 131.2, 129.1, 128.2, 127.6, 122.6, 122.1, 119.3, 111.1, 45.6, 22.7, 11.0. ESI MS (m/e) 296.13 [M+H]⁺.

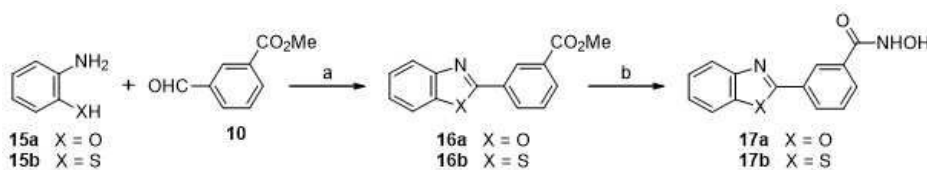
[0173] 3-10) 화합물 14d : 3-(1-부틸-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [3-(1-Butyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N-hydroxybenzamide]

[0174] 0°C에서 메탄올(5 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(2.83 g, 40.71 mmol)이 메탄올(5 mL)에 용해된 수산화칼륨(2.28 g, 40.71 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨이 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(10 mL)에 용해된 화합물 12d(0.28 g, 0.90 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 아세트산에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na₂SO₄ 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 50% 수율로 화합물 14d를 수득하였다. R_f = 0.28 (8:2 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0175] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 11.45 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.15 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 4.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.18-1.10 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-D₆) δ 163.4, 152.3, 142.6, 135.7, 133.3, 131.7, 130.8, 129.0, 128.0, 127.6, 122.7, 122.1, 119.3, 111.1, 43.8, 31.3, 19.2, 13.3. ESI MS (m/e) 310.15 [M+H]⁺.

[0177] [실시예 4] 화합물 합성(17a-b)

[0178] [반응식 4]



[0179] [0180] 상기 반응식 4는 화합물 17a-17b에 대한 합성 과정을 나타낸다. 상기 반응식 4는 상기 반응식 2와 달리, 화합물 15a-15b와 10의 알데히드의 요오드-매개 고리화를 통한 화합물 16a-16b를 구성하는 첫번째 시도가 좋지 않았다. 그리하여 우리는 DMF에서 화합물 15a-15b와 10의 알데히드의 시안화나트륨-촉매 고리화(sodium cyanide-catalyzed cyclization)를 수행하였고, 성공적으로 44-67% 수율로 화합물 16a-16b를 수득하였다. 마지막으로 우리는 메탄올에서 NH₂OH와 KOH로 화합물 16a-16b에서 화합물 17a-17b로의 전환을 이루었다. 보다 상세하게는 하기와 같다.

[0182] 4-1) 화합물 16a : 메틸 3-(벤조[d]옥사졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 3-(benzo[d]oxazol-2-yl)benzoate]

[0183] DMF 40 mL에 용해된 2-아미노페놀(0.50 g, 4.58 mmol)과 메틸 3-포르밀벤조에이트(0.75 g, 4.58 mmol)가 분자 체(분자 여과기)에 첨가되었다. 그리고 나서, 반응 혼합물은 60°C, 오픈 플라스크에서 4시간 동안 교반되었다. 4

시간 후, 상기 반응 혼합물은 실온에서 냉각되어 시안화나트륨(NaCN, 0.02 g, 0.46 mmol)에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 24시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 감압 농축되고 컬럼에 의해 정제되어 67% 수율로 화합물 16a를 수득하였다. $R_f = 0.25$ (1:9 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0184] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 3.92 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 162.2, 150.9, 142.1, 132.5, 131.8, 131.2, 129.3, 128.8, 127.7, 125.6, 124.9, 120.3, 52.5. ESI MS (m/e) 254.08 [M+H] $^+$.

[0186] 4-2) 화합물 16b : 메틸 3-(벤조[d]티아졸-2-일)벤조에이트 [Methyl 3-(benzo[d]thiazol-2-yl)benzoate]

[0187] DMF 40 mL에 용해된 2-아미노티오페놀(0.50 g, 4.58 mmol)과 메틸 3-포르밀벤조에이트(0.66 g, 4.58 mmol)가 분자체(분자 여과기)에 첨가되었다. 그리고나서, 반응 혼합물은 60°C, 오픈 플라스크에서 4시간 동안 교반되었다. 4시간 후, 상기 반응 혼합물은 실온에서 냉각되어 시안화나트륨(0.02 g, 0.46 mmol)에 첨가되었다. 상기 반응 혼합물은 실온에서 24시간 동안 교반되었다. 상기 혼합물은 감압 농축되고 컬럼에 의해 정제되어 44% 수율로 화합물 16b를 수득하였다. $R_f = 0.26$ (1:9 = 에틸 아세테이트:헥산).

[0188] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 166.4, 154.1, 135.1, 134.0, 131.8, 131.6, 131.1, 129.2, 128.6, 126.5, 126.5, 125.5, 123.4, 52.4. ESI MS (m/e) 270.06 [M+H] $^+$.

[0190] 4-3) 화합물 17a : 3-(벤조[d]옥사졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [3-(Benzo[d]oxazol-2-yl)-N-hydroxybenzamide]

[0191] 0°C에서 메탄올(6 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(3.70 g, 53.31 mmol)이 메탄올(6 mL)에 용해된 수산화칼륨(2.99 g, 53.31 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(12 mL)에 용해된 화합물 16a(0.30 g, 1.18 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 3N HCl에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na_2SO_4 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제하여 50% 수율로 화합물 17a를 수득하였다.

[0192] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ 11.52 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.0 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6) δ 163.2, 161.7, 150.3, 141.4, 133.8, 130.1, 129.4, 129.7, 126.7, 125.9, 125.1, 120.0, 111.1. ESI MS (m/e) 255.08 [M+H] $^+$.

[0194] 4-4) 화합물 17b : 3-(벤조[d]티아졸-2-일)-N-하이드록시벤즈아미드 [3-(Benzo[d]thiazol-2-yl)-N-hydroxybenzamide]

[0195] 0°C에서 메탄올(6 mL)에 용해된 염산 하이드록실아민(2.32 g, 33.42 mmol)이 메탄올(6 mL)에 용해된 수산화칼륨(1.87 g, 33.42 mmol) 용액에 첨가되었다. 혼합물은 0°C에서 15분 동안 교반되고, 침전된 염화칼륨 제거된 후 여액은 그대로 사용되었다; 0°C에서 테트라하이드로푸란(12 mL)에 용해된 화합물 16b(0.20 g, 0.74 mmol) 용액이 새로 제조된 하이드록실아민에 첨가되고 동일 온도에서 3시간 동안 교반되었다. 혼합물은 3N HCl에 의해 pH 7로 중화되었고, 에틸 아세테이트로 추출되었다. 유기층은 Na_2SO_4 상에서 건조되고, 감압 농축되었으며, MPLC로 정제

하여 4% 수율로 화합물 17b를 수득하였다.

[0196] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- D_6) δ 166.6, 163.3, 153.5, 134.6, 133.9, 133.1, 129.8, 129.7, 129.6, 126.9, 125.8, 125.6, 123.1, 122.6. ESI MS (m/e) 271.05 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0198] [실험예 1] SH-SY5Y 세포주에서의 항 증식 효과(anti-proliferative effect)

[0199] 상기 실시예 1 내지 실시예 4를 통해 합성이 완료된 상기 화합물들을 이용하여 인간 악성 전이성 신경 모세포종의 시험관내 모델인 인간 신경 모세포종 세포주 SH-SY5Y에 대한 항 증식 활성에 대해 조사하였다.

[0200] 1. 세포 배양

[0201] SH-SY5Y 세포는 스트렙토마이신(streptomycin) 500 mg/mL, 페니실린(penicillin) 100 units/mL, 및 10% 소태아 혈청(FBS)으로 보충되고 L-글루타민(L-glutamin)이 있는 DMEM(Dulbeco's Modified Eagle's Media) 배지에서 배양되었다. 세포는 습한 대기(37 °C, 5% CO₂)에서 밀집되어 배양되었다.

[0203] 2. 실험 결과

[0204] 하기 표 1은 실험예 1에 따른 항 증식 활성 실험에 따른 결과로, 72시간 후의 세포주 SH-SY5Y에 대한 세포독성(Cytotoxicity) 값, 즉 상기 화합물에 의해 세포의 증식이 절반으로 감소되는 순간의 최대 농도값(GI₅₀; Half maximal growth inhibition concentration)을 나타낸다. 표 1을 참조하면, 화합물 9b는 SH-SY5Y 세포주에 대한 GI₅₀ 값이 2.01 μM으로 가장 강력한 항 증식 활성을 나타내었다. 비교 약물 SAHA 또한 SH-SY5Y 세포주에 대해 2.90 μM의 GI₅₀ 값으로 우수한 항 증식 활성을 나타내었다. 상기 SAHA는 암의 일종인 피부 T세포 림프종을 치료하는 사용되는 약물이다.

표 1

화합물	R	*SH-SY5Y (GI ₅₀ ; μM)	화합물	R	SH-SY5Y (GI ₅₀ ; μM)
5	N-H	60	13	N-H	>100
6a	N-Me	58.3	14a	N-Me	>100
6b	N-Et	38.1	14b	N-Et	28.2
6c	N-Pr	54.7	14c	N-Pr	34.6
6d	N-Bu	26.8	14d	N-Bu	20.7
9a	O	25.7	17a	O	17.5
9b	S	2.01	17b	S	21.4
SAHA		2.90			

[0206] 파라(para)-치환된 벤즈이미다졸(benzimidazole) 유사체 5와 6a-6d는 벤조티아졸(benzothiazole) 유사체 화합물 9b와 비교하여 38.1-60 μM 정도의 GI₅₀ 값으로 상대적으로 낮은 항 증식 활성을 보이나, 벤즈이미다졸 그룹(6d)의 질소 원자에서 더 긴 부틸 치환기는 26.8 μM의 GI₅₀ 값으로 항 증식 활성 효과가 증가함을 보였다.

[0207] 가장 강력한 화합물 9b의 황 원소 대신 산소 원소를 가지는 벤조자졸(benzoxazole) 9a는 GI₅₀ 값이 25.7 μM로, 화합물 9b 보다 12배 덜 강력한 항 증식 활성을 제공한다. 그것은 아마 황 원소의 소수성(hydrophobicity)이 HDAC 효소와의 결합과 세포 침투성에 중요한 역할을 하기 때문이다.

[0208] 화합물 14b-14d를 포함하는 메타-치환된 벤즈이미다졸 잔기의 질소 원자상의 에틸, 프로필, 및 부틸 치환기도 메틸 치환기 화합물 13 및 치환기가 없는 화합물 14a와 비교하여 SH-SY5Y 세포주에 대해 세포 항 증식 활성이 증가했다. 그러나, 모든 메타-치환된 화합물 13, 14a-14d 및 17a-17b는 파라-치환된 벤조티아졸 9b와 비교하여

상대적으로 낮거나 보통의 항 증식 활성을 나타내었다.

[0210] [실험예 2] 유방암 세포주 MDA-MB-231 에서의 항 증식 효과

[0211] 상기 실시예 1 내지 실시예 4를 통해 합성이 완료된 상기 화합물들을 이용하여 유방암 세포주 MDA-MB-231에 대한 항 증식 활성에 대해 조사하였다.

[0212] 하기 표 2는 유방암 세포주 MDA-MB-231에 대한 항 증식 활성 실험에 따른 결과이다. 표 2를 참조하면, 화합물 9b는 MDA-MB-231 세포주에 대해 3.86 μ M의 GI₅₀ 값으로 가장 강력한 항 증식 활성을 나타내었고, 비교 약물 SAHA 또한 MDA-MB-231 세포주에 대해 3.16 μ M의 GI₅₀ 값으로 우수한 항 증식 활성을 나타냈다. 가장 강력한 화합물 9b의 항 원소 대신 산소 원소를 가지는 벤족사졸 9a는 GI₅₀ 값이 8.31 μ M로, 화합물 9b 보다 덜 강력하나 높은 항 증식 활성을 제공한다.

표 2

화합물	R	MDA-MB-231 (GI ₅₀ ; μ M)	화합물	R	MDA-MB-231 (GI ₅₀ ; μ M)
5	N-H	15.6	13	N-H	>100
6a	N-Me	40.3	14a	N-Me	>100
6b	N-Et	15.6	14b	N-Et	>100
6c	N-Pr	44.6	14c	N-Pr	62.1
6d	N-Bu	35.5	14d	N-Bu	60.8
9a	O	8.31	17a	O	47.9
9b	S	3.86	17b	S	23.1
SAHA		3.16			

[0215] [실험예 3] 화합물 9b의 H1975, A549, HeLa 세포주에서의 항 증식 효과

[0216] 상기 실험예 1 및 2에서 높은 항 증식 활성을 보인 화합물 9b를 이용하여, 비소세포폐암 세포주 H1975, 폐암 세포주 A549, 자궁경부암 세포주 HeLa에 대한 항 증식 활성에 대해 조사하였다.

표 3

화합물	H1975 (GI ₅₀ ; μ M)	A549 (GI ₅₀ ; μ M)	HeLa (GI ₅₀ ; μ M)
9b	3.71	15.6	13.5

[0218] 상기 표 3은 비소세포폐암 세포주 H1975, 폐암 세포주 A549, 및 자궁경부암 세포주 HeLa에 대한 항 증식 활성 실험에 따른 결과이다. 표 3을 참조하면, 화합물 9b는 상기 세포주들에 대해 대체적으로 높은 항 증식 활성을 제공하는 것으로 나타나, 다양한 암 세포주에서 항 증식 효과를 보임을 확인할 수 있다.

[0220] [실험예 4] 콜로니 형성 분석

[0221] 비부착 세포성장(Anchorage-independent cell growth)은 세포 발암의 특징이고 변형된 세포가 고체 표면과 독립적으로 성장할 수 있는 능력을 나타낸다. 연한 한천(soft agar) 콜로니 형성 분석은 시험관내 비부착 세포성장의 능력을 측정하기 위해 널리 사용되는 방법이다. 그리하여, 우리는 연한 한천 콜로니 형성 분석에 의해 비부착 세포성장에서 화합물 9b의 억제 효과를 조사하였다.

[0223] 1. 실험 방법

- [0224] SH-SY5Y 세포는 1.2% 한천(agar)과 함께 6웰 플레이트에 시드되었고(4×10^5 cells/well), 화합물 9b는 1 μ M, 3 μ M, 5 μ M 농도만큼 추가되어 1-2주 배양되었다. DMSO(0.5%)는 음성 대조군(negative control)으로 사용되었다. 배양 후에, 콜로니는 0.05% 크리스탈 바이올렛(crystal violet)으로 10분간 염색되었다. 상기 콜로니는 3차 증류수로 세척된 후 캡처되었다.
- [0226] **2. 실험 결과**
- [0227] 도 2는 본 발명에 일 실험예에 따른 화합물 9b의 억제 효과를 나타낸다. 도 2를 참조하면, 화합물 9b에 의한 SH-SY5Y 세포의 처리는 SH-SY5Y 신경 모세포의 콜로니 형성에 대한 억제 효과를 나타내었다. 게다가, SH-SY5Y 세포의 콜로니 형성 능력은 화합물 9b의 농도가 증가함에 따라 농도 의존적으로 감소했고, 화합물 9b의 3 μ M 농도에서 SH-SY5Y 신경 모세포의 비부착 세포성장은 거의 완전히 억제되었다. 전체적으로, 실험 결과 데이터는 화합물 9b가 농도 의존적으로 SH-SY5Y 세포의 비부착 성장 능력을 효과적으로 억제함을 나타내었다.
- [0229] 하기에 본 발명에 따른 화합물 9b를 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.
- [0231] **[처방예 1] 약학 조성물의 처방예**
- [0232] [처방예 1-1] 산제의 제조
- [0233] 화합물 9b 20 mg, 유당 100 mg 및 탈크 10 mg을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.
- [0234] [처방예 1-2] 정제의 제조
- [0235] 화합물 9b 20 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.
- [0236] [처방예 1-3] 셀제의 제조
- [0237] 화합물 9b 10 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0238] [처방예 1-4] 주사제의 제조
- [0239] 화합물 9b 10 mg, 주사용 멸균 증류수 적량 및 pH 조절제 적량을 혼합한 후 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2ml) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.
- [0240] [처방예 1-5] 연고제의 제조
- [0241] 화합물 9b 10mg, PEG-4000 250mg, PEG-400 650mg, 백색바셀린 10mg, 파라옥시안식향산메칠 1.44mg, 파라옥시안식향산프로필 0.18mg 및 잔량의 정제수를 혼합한 후 통상의 연고제의 제조방법에 따라서 연고제를 제조하였다.
- [0243] **[처방예 2] 건강기능식품**
- [0244] [처방예 2-1] 건강식품의 제조
- [0245] 화합물 9b 1 mg, 비타민 혼합물 적량(비타민 A 아세테이트 70 μ g, 비타민 E 1.0 mg, 비타민 B 1 0.13 mg, 비타민 B 2 0.15 mg, 비타민 B 6 0.5 mg, 비타민 B 12 0.2 μ g, 비타민 C 10 mg, 비오틴 10 μ g, 니코틴산아미드 1.7 mg, 엽산 50 μ g, 판토텐산 칼슘 0.5 mg) 및 무기질 혼합물 적량(황산제1철 1.75 mg, 산화아연 0.82 mg, 탄산마그네슘 25.3 mg, 제1인산칼륨 15 mg, 제2인산칼슘 55 mg, 구연산칼륨 90 mg, 탄산칼슘 100 mg, 염화마그네슘 24.8 mg)을 혼합한 다음 과립을 제조하고 통상의 방법에 따라 건강식품을 제조하였다.
- [0246] [처방예 2-2] 건강음료의 제조
- [0247] 화합물 9b 1 mg, 구연산 1000 mg, 올리고당 100 g, 매실농축액 2 g, 타우린 1 g 및 정제수를 가하여 전체 900 ml가 되도록 하며, 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85°C에서 교반

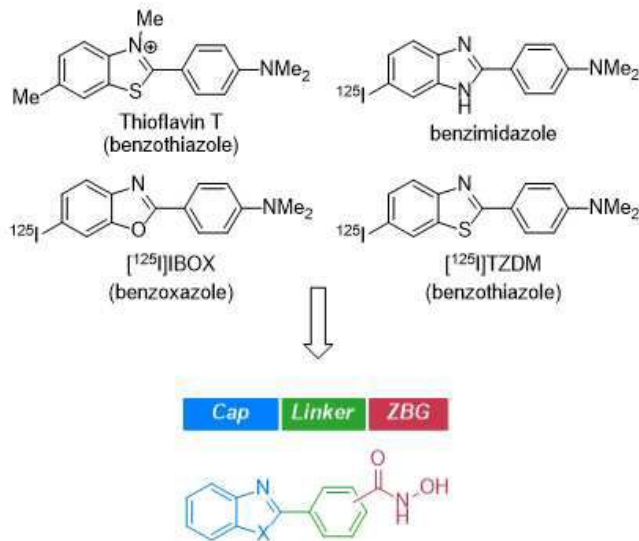
가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 2 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관하였다.

[0249]

이제까지 본 발명에 대한 구체적인 실시예들을 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

도면1



도면2

