



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년05월14일
(11) 등록번호 10-1394245
(24) 등록일자 2014년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/04 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-0135390
(22) 출원일자 2006년12월27일
심사청구일자 2011년06월13일
(65) 공개번호 10-2007-0072384
(43) 공개일자 2007년07월04일
(30) 우선권주장
1020050135247 2005년12월30일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
US05201932 A*
JP08027130 A*
Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters(2000), Vol. 10, pp. 2047-2050*
JP05279351 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
에스케이바이오팜 주식회사
서울특별시 종로구 종로 26 (서린동)
(72) 발명자
조정우
대전광역시 유성구 엑스포로 448, 102동 101호 (전민동, 엑스포아파트)
최상락
대전광역시 유성구 엑스포로 448, 302동 202호 (전민동, 엑스포아파트)
(74) 대리인
최규팔

전체 청구항 수 : 총 11 항

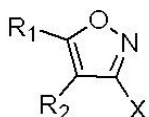
심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 아이속사졸 유도체 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 아이속사졸 유도체 및 이의 용도에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 Wnt/ β -카테닌 신호전달(Wnt/ β -catenin signaling)을 항진하는 효과를 갖는 효능제로서 제공될 수 있는 하기 화학식 1로 표시되는 유도체 및 이의 약제학적으로 유용한 염에 관한 것이다. 본 발명에 따라 제조되는 아이속사졸 유도체 및 이의 약제학적으로 유용한 염은 Wnt/ β -카테닌 신호전달 항진과 관련된 골다공증 또는 골관절 관련 질환, 비만, 당뇨병의 대사성 질환 및 중추신경계의 분화 및 발생과 관련하여 뇌가 피해를 입거나 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뇌졸중 (stroke), 허혈성 뇌질환(Ishemia), 간질(epilepsy), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 우울증(depression) 과 같은 신경세포의 이상을 동반한 질병 등을 치료 및 예방할 수 있다. 그 이외에도 줄기 세포의 분화와 성장을 촉진하는 물질로 탈모(Hair loss) 및 조혈(Haematopoiesis), 조직 재생(tissue regeneration) 등에 활용하거나 질병을 치료 및 예방하는데 사용될 수 있다.

[화학식 1]



(상기 식에서, 각 치환기 R₁, R₂ 및 X는 하기 명세서 내에 기재된 것과 동일하다.)

대표도 - 도1



(72) 발명자

황선관

대전광역시 서구 문예로 174, 샘머리아파트 104동
802호 (둔산동)

조경철

서울특별시 구로구 개봉로20길 6, 116동 2002호 (개봉동, 현대아파트)

배성진

대전광역시 서구 청사로 281, 샘머리아파트 206동
1706호 (둔산동)

곽현정

대전광역시 유성구 유성대로1679번길 18-12, 202호
(전민동)

이소영

대전광역시 유성구 유성대로 1741, 101동 508호 (전민동, 세종아파트)

구태성

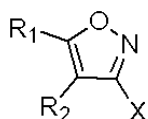
대전광역시 유성구 문화원로 13, 111동 1501호 (장대동, 드림월드아파트)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 신규한 아이속사졸 유도체 또는 그의 약학적으로 유용한 염:

[화학식 1]



상기 식에서,

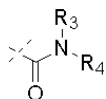
R₁은 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 벤조퓨라닐, 피리디닐, 모폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알콕시, 하이드록시, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, 아미노, 플루오로 및 브로모로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐, 퓨라닐, 티에닐 또는 피롤릴이고;

R₂는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이며;

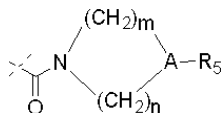
R₁과 R₂는 서로 페닐인 고리를 형성할 수 있고;

X는 하기 화학식 2 내지 6 중 어느 하나로 표시되는 1종의 화합물이다:

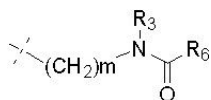
[화학식 2]



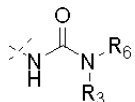
[화학식 3]



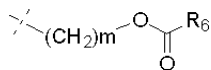
[화학식 4]



[화학식 5]



[화학식 6]



상기 화학식 2 내지 6에서,

m은 0, 1 또는 2이고,

n은 0, 1 또는 2이며,

A는 C 또는 N이고,

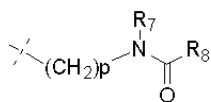
R₃는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이며;

R₄는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 페닐, 니트로, 아미노, 할로젠, 하이드록시, C₁₋₈알콕시, C₁₋₈알콕시카보닐, 카복시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐 또는 이미다졸릴로 치환된 C₂₋₈알킬; 벤조[1,3]다이옥솔릴, 피리디닐, 피라졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴 또는 모폴리닐로 치환된 C₁₋₈알킬; 페놀 또는 아닐린; 또는 하기 화학식 9 내지 16 중 어느 하나로 표시되는 화합물이고;

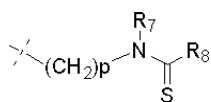
R₅는 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미딜 또는 피롤리디닐이며;

R₆는 페닐 또는 피리디닐로 치환된 C₁₋₈알킬 또는 C₂₋₈알켄일; C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알킬카보닐로 치환된 피페라지닐; 또는 하기 화학식 17로 표시되는 화합물이다:

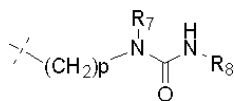
[화학식 9]



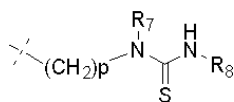
[화학식 10]



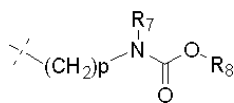
[화학식 11]



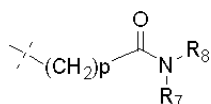
[화학식 12]



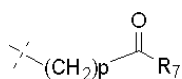
[화학식 13]



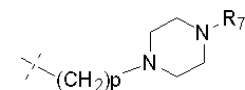
[화학식 14]



[화학식 15]



[화학식 16]



[화학식 17]



상기 화학식 9 내지 17에서,

p는 1, 2, 3 또는 4이고,

R₇은 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알킬카보닐, 페닐아미노 또는 피리미딜; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리디닐이며;

R₈은 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐; 피리딘으로 치환된 C₁₋₈알킬; 또는 벤질 또는 피리디닐이다.

청구항 2

하기 (1) 내지 (254)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 아이속사졸 유도체:

- (1) 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (2): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-하이드록시-페닐)-아마이드
- (3): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-아미노-페닐)-아마이드
- (4): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 벤질아마이드
- (5): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 펜에틸-아마이드
- (6): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-페닐-프로필)-아마이드
- (7): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (피리딘-2-일메틸)-아마이드
- (8): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (피리딘-3-일메틸)-아마이드
- (9): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아마이드
- (10): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드
- (11): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (12): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (13): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-o-톨릴-에틸)-아마이드
- (14): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-m-톨릴-에틸)-아마이드
- (15): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-p-톨릴-에틸)-아마이드
- (16): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(2-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드
- (17): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드
- (18): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드
- (19): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(2-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드
- (20): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드
- (21): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드
- (22): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
- (23): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(3-하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
- (24): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-에틸]-아마이드
- (25): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-브로모-페닐)-에틸]-아마이드
- (26): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-아미노-페닐)-에틸]-아마이드

- (27): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(4-나이트로-페닐)-에틸]-아마이드
- (28): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(3,4-다이하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
- (29): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-벤조[1,3]다이옥솔-5-일-에틸)-아마이드
- (30): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(3,4-다이메톡시-페닐)-에틸]-아마이드
- (31): 4-{2-[(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카보닐)-아미노]-에틸}-벤조산 메틸 에스터
- (32): 4-{2-[(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카보닐)-아미노]-에틸}-벤조산
- (33): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
- (34): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (4-이미다졸-1-일-뷰틸)-아마이드
- (35): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-에틸]-아마이드
- (36): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(5-메틸-이미다졸-1-일)-에틸]-아마이드
- (37): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-에틸]-아마이드
- (38): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (39): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-피라졸-1-일-에틸)-아마이드
- (40): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아졸-2-일-에틸)-아마이드
- (41): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (42): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-테트라졸-2-일-에틸)-아마이드
- (43): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-테트라졸-1-일-에틸)-아마이드
- (44): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(2-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- (45): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(2-에틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- (46): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(2-아이소프로필-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- (47): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(2-페닐-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- (48): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-피라졸-1-일-프로필)-아마이드
- (49): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-[1,2,3]트리아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (50): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-[1,2,3]트리아졸-2-일-프로필)-아마이드
- (51): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (52): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-테트라졸-1-일-프로필)-아마이드
- (53): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-테트라졸-2-일-프로필)-아마이드
- (54): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(2-나이트로-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- (55): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(4-나이트로-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- (56): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- (57): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(5-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- (58): 1-{3-[(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카보닐)-아미노]-프로필}-1H-이미다졸-4-카복실산 메틸 에스터
- (59): 1-{3-[(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카보닐)-아미노]-프로필}-1H-이미다졸-4-카복실산
- (60): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(4-브로모-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- (61): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드
- (62): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-메틸-아마이드

- (63): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 에틸-(3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (64): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 벤질-(3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (65): 5-퓨란-2-일-4-메틸-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (66): 4-에틸-5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (67): 4-벤질-5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (68): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (69): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
- (70): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드
- (71): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (72): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (73): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
- (74): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-아미노-페닐)-에틸]-아마이드
- (75): 5-피리딘-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (76): 5-피리딘-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (77): 5-피리딘-4-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (78): 5-o-톨릴-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (79): 5-m-톨릴-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (80): 5-p-톨릴-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (81): 5-(2-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (82): 5-(3-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (83): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (84): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (85): 5-(2-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
- (86): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
- (87): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피라졸-1-일-에틸)-아마이드
- (88): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (89): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아졸-2-일-에틸)-아마이드
- (90): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (91): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-테트라졸-2-일-에틸)-아마이드
- (92): 5-(3-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (93): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (94): 5-(3-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (95): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (96): 5-(4-클로로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (97): 5-(4-클로로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (98): 5-(4-클로로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드

- (99): 5-(2-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (100): 5-(3-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (101): 5-(4-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (102): 5-(4-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (103): 5-(3-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (104): 5-(2-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (105): 5-(2-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (106): 5-(3-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (107): 5-(4-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (108): 5-(3-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (109): 5-(4-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (110): 5-(3-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (111): 5-(4-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (112): 5-(2-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (113): 5-(3-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (114): 5-(4-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (115): 5-(3-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (116): 5-(4-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (117): 5-(3-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (118): 5-(4-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (119): 5-(3-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (120): 5-(4-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (121): 5-(3-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (122): 5-(4-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (123): 5-(3-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (124): 5-(4-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (125): 5-(3-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (126): 5-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (127): 5-(3-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (128): 5-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (129): 5-(3-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (130): 5-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (131): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (132): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (133): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
- (134): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피라졸-1-일-에틸)-아마이드

- (135): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (136): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아아졸-2-일-에틸)-아마이드
- (137): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (138): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드
- (139): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- (140): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (141): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
- (142): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-아미노-페닐)-에틸]-아마이드
- (143): 5-(5-브로모-싸이오펜-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (144): 5-(5-나이트로-싸이오펜-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (145): 5-(4-메틸-싸이오펜-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (146): 5-(5-메틸-퓨란-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (147): 5-(5-나이트로-퓨란-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (148): 5-(5-아미노-퓨란-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (149): 5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (150): 5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (151): 5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (152): 5-퓨란-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (153): 5-퓨란-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (154): 5-퓨란-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]-트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (155): 5-싸이오펜-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (156): 5-싸이오펜-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (157): 5-싸이오펜-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
- (158): 5-싸이오펜-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]-트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (159): 5-(1H-피롤-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (160): 5-(1H-피롤-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (161): 5-모폴린-4-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (162): 5-모폴린-4-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (163): 5-모폴린-4-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]-트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (164): 5-사이클로헥실-3-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (165): 5-사이클로헥실-3-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (166): 5-사이클로헥실-3-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]-트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (167): 5-tert-뷰틸-3-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (168): 5-tert-뷰틸-3-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드
- (169): 5-벤조퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (170): 5-벤조퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드

- (171): 5-벤조퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트라이아졸-1-일-에틸)-아마이드
- (172): 벤조[d]아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- (173): 벤조[d]아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- (174): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피페리딘-1-일-에틸)-아마이드
- (175): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드
- (176): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피페라진-1-일-에틸)-아마이드
- (177): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸]-아마이드
- (178): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-에틸]-아마이드
- (179): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(4-플루오로페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (180): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(4-나이트로페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (181): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(4-메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (182): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-에틸]-아마이드
- (183): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(4-메틸페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (184): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(4-클로로페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (185): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(3-메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (186): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(3,4-다이메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (187): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(2,4-다이메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (188): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(3,5-다이메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (189): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(3-메톡시-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (190): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(3-메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (191): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (192): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-에틸]-아마이드
- (193): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 {2-[4-(2-메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- (194): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-페닐-피페라진-1-일)-에틸]-아마이드
- (195): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-페닐아미노-에틸)-아마이드
- (196): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-다이페닐아미노-에틸)-아마이드
- (197): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-벤질아미노-에틸)-아마이드
- (198): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐아미노)-에틸]-아마이드
- (199): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-아이소프로필-페닐아미노)-에틸]-아마이드
- (200): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-메톡시-페닐아미노)-에틸]-아마이드
- (201): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-페닐아미노-프로필)-아마이드
- (202): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(메틸-페닐-아미노)-에틸]-아마이드
- (203): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [3-(메틸-페닐-아미노)-프로필]-아마이드
- (204): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(피리딘-2-일아미노)-에틸]-아마이드
- (205): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-옥소-2-페닐-에틸)-아마이드

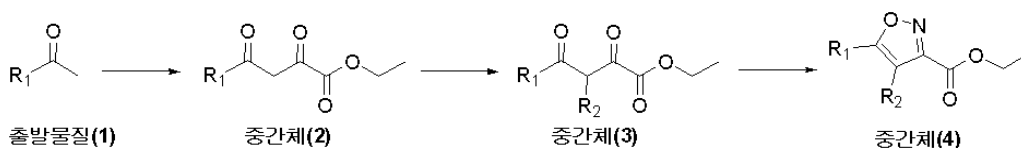
- (206): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-옥소-3-페닐-프로필)-아마이드
- (207): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 페닐카밤오일메틸-아마이드
- (208): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (피리딘-2-일카밤오일메틸)-아마이드
- (209): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페닐카밤오일-에틸)-아마이드
- (210): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-벤조일아미노-에틸)-아마이드
- (211): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(3-페닐-유레이도)-에틸]-아마이드
- (212): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(3-페닐-싸이오유레이도)-에틸]-아마이드
- (213): {2-[(5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카보닐)-아미노]-에틸}-카밤산 페닐 에스터
- (214): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페녹시-에틸)-아마이드
- (215): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페녹시-에틸)-아마이드
- (216): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(피리딘-2-일옥시)-에틸]-아마이드
- (217): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(피리딘-2-일옥시)-에틸]-아마이드
- (218): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페닐설파닐-에틸)-아마이드
- (219): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-벤젠설파닐-에틸)-아마이드
- (220): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페닐설파오일-에틸)-아마이드
- (221): (4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-(5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-일)-메탄온
- (222): (4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-(5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-일)-메탄온
- (223): (4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-일)-(5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-일)-메탄온
- (224): (5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-(4-이미다졸-1-일-피페리딘-1-일)-메탄온
- (225): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-3-피리딘-2-일-아크릴아마이드
- (226): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-3-피리딘-3-일-아크릴아마이드
- (227): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-3-피리딘-4-일-아크릴아마이드
- (228): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-3-피리딘-2-일-프로피온아마이드
- (229): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-3-피리딘-3-일-프로피온아마이드
- (230): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-3-피리딘-4-일-프로피온아마이드
- (231): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-2-피리딘-4-일-아세트아마이드
- (232): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-3-페닐-프로피온아마이드
- (233): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드
- (234): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일메틸)-2-피리딘-4-일-아세트아마이드
- (235): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일메틸)-3-피리딘-2-일-아크릴아마이드
- (236): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일메틸)-3-피리딘-3-일-아크릴아마이드
- (237): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일메틸)-3-피리딘-4-일-아크릴아마이드
- (238): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일메틸)-3-피리딘-2-일-프로피온아마이드
- (239): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일메틸)-3-피리딘-3-일-프로피온아마이드
- (240): N-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일메틸)-3-피리딘-4-일-프로피온아마이드
- (241): 1-벤질-3-(5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-일)-유레아

- (242): 1-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-2-일메틸-유레아
 (243): 1-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-3-일메틸-유레아
 (244): 1-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-4-일메틸-유레아
 (245): 1-(5-페닐-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-2-일메틸-유레아
 (246): 1-(5-페닐-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-3-일메틸-유레아
 (247): 1-(5-페닐-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-4-일메틸-유레아
 (248): 1-피리딘-2-일메틸-3-(5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-일)-유레아:
 (249): 1-피리딘-3-일메틸-3-(5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-일)-유레아
 (250): 1-피리딘-4-일메틸-3-(5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-일)-유레아
 (251): 이미다졸-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터
 (252): 4-아세틸-피페라진-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터
 (253): 4-메틸-피페라진-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터
 (254): 피리딘-4-일메틸-카바산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터

청구항 3

하기 단계 (i)~(iii)을 필수적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 상기 제1 항에 따른 아이속사졸 유도체의 제조 방법:

- (i) 출발물질(1)을 에탄올 용액에서 소듐에톡사이드와 옥살산 다이에틸 에스터를 이용하여 중간체(2)를 얻는 단계;
 (ii) 상기 중간체(2)를 무수 다이메틸폼아마이드 용액에서 소듐하이드라이드와 알킬할라이드를 이용하여 반응시켜 알킬이 치환된 중간체(3)을 얻는 단계; 및
 (iii) 상기 중간체(3)을 무수에탄올 용액에서 하이드록실아민과 반응시켜 아이속사졸 중간체(4)를 얻는 단계.



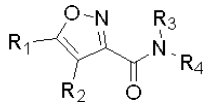
청구항 4

제3항에 있어서, 상기 단계 (i)~(iii)에 후속하여 하기 단계 (iv)~(v)를 추가로 포함하고, 상기 아이속사졸 유도체는 하기 화학식 18로 표시되는 아이속사졸 유도체인 것을 특징으로 하는 아이속사졸 유도체의 제조 방법:

- (iv) 상기 중간체(4)를 테트라하이드로퓨란 및 메탄올 용매 하에서 수산화리튬 수용액과 반응시켜 중간체(5)를 얻는 단계; 및
 (v) 상기 중간체(5)를 하기 화학식 23으로 표시되는 아민과 커플링시켜 하기 화학식 18로 표시되는 아이속사졸 유도체를 획득하는 단계.



[화학식 18]



[화학식 23]



상기 식에서,

R₁은 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 벤조퓨라닐, 피리디닐, 모폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알콕시, 하이드록시, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, 아미노, 플루오로 및 브로모로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐, 퓨라닐, 티에닐 또는 피롤릴이고;

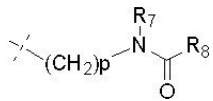
R₂는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이며;

R₁과 R₂는 서로 페닐인 고리를 형성할 수 있고;

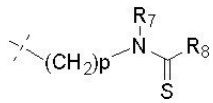
R₃는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이며;

R₄는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 페닐, 니트로, 아미노, 할로젠, 하이드록시, C₁₋₈알콕시, C₁₋₈알콕시카보닐, 카복시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐 또는 이미다졸릴로 치환된 C₂₋₈알킬; 벤조[1,3]다이옥솔릴, 피리디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴 또는 모폴리닐로 치환된 C₁₋₈알킬; 페놀 또는 아닐린; 또는 하기 화학식 9 내지 16 중 어느 하나로 표시되는 화합물이다:

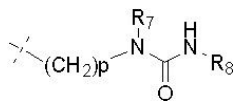
[화학식 9]



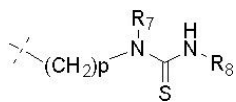
[화학식 10]



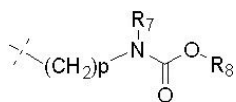
[화학식 11]



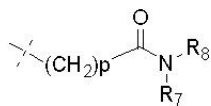
[화학식 12]



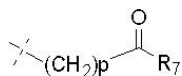
[화학식 13]



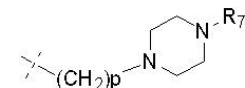
[화학식 14]



[화학식 15]



[화학식 16]



상기 화학식 9 내지 화학식 16에서,

p는 1, 2, 3 또는 4이고,

R₇은 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알킬카보닐, 페닐아미노 또는 피리미딜; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리디닐이며;

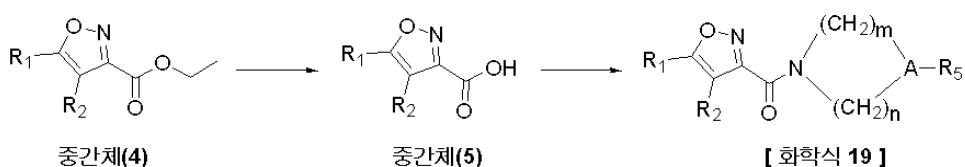
R₈은 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐; 피리딘으로 치환된 C₁₋₈알킬; 또는 벤질 또는 피리디닐이다.

청구항 5

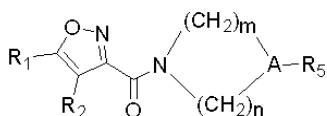
제3항에 있어서, 상기 단계 (i)~(iii)에 후속하여 하기 단계 (iv)~(v)를 추가로 포함하고, 상기 아이속사졸 유도체는 하기 화학식 19로 표시되는 아이속사졸 유도체인 것을 특징으로 하는 아이속사졸 유도체의 제조 방법:

(iv) 상기 중간체(4)를 테트라하이드로퓨란 및 메탄올 용매 하에서 수산화리튬 수용액과 반응시켜 중간체(5)를 얻는 단계; 및

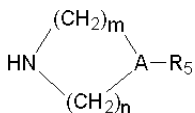
(v) 상기 중간체(5)를 하기 화학식 24으로 표시되는 아민과 커플링시켜 하기 화학식 19로 표시되는 아이속사졸 유도체를 수득하는 단계.



[화학식 19]



[화학식 24]



상기 식에서,

m은 0, 1 또는 2이고,

n은 0, 1 또는 2이며,

A는 C 또는 N이고,

R₁은 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 벤조푸라닐, 피리디닐, 모폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알콕시, 하이드록시, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, 아미노, 플루오로 및 브로모로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐, 푸라닐, 티에닐 또는 피롤릴이며;

R₂는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이고;

R₁과 R₂는 서로 페닐인 고리를 형성할 수 있으며;

R₅는 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미딜 또는 피롤리디닐이다.

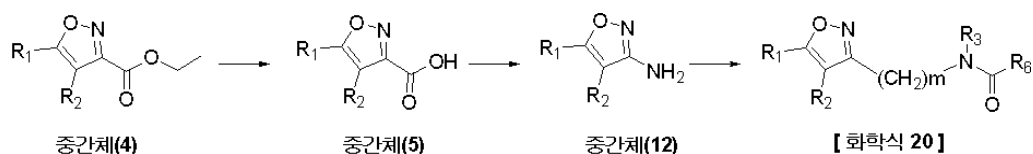
청구항 6

제3항에 있어서, 상기 단계 (i)~(iii)에 후속하여 하기 단계(iv)~(vi)을 추가로 포함하고, 상기 아이속사졸 유도체는 하기 화학식 20으로 표시되는 아이속사졸 유도체인 것을 특징으로 하는 아이속사졸 유도체의 제조방법:

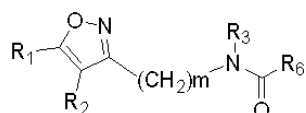
(iv) 상기 중간체(4)를 테트라하이드로푸란 및 메탄올 용매 하에서 수산화리튬 수용액과 반응시켜 중간체(5)를 얻는 단계;

(v) 상기 중간체(5)를 다이페닐포스포릴 아자이드(DPPA)와 반응시켜 아민 중간체(12)를 수득하는 단계; 및

(vi) 상기 아민 중간체(12)를 카복실산과 커플링시켜 하기 화학식 20으로 표시되는 아이속사졸 유도체를 수득하는 단계.



[화학식 20]



상기 식에서,

m은 0, 1 또는 2이고,

R₁은 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 벤조푸라닐, 피리디닐, 모폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알콕시, 하이드록시, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, 아미노, 플루오로 및 브로모로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐, 푸라닐, 티에닐 또는 피롤릴이며;

R₂는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이고;

R₁과 R₂는 서로 페닐인 고리를 형성할 수 있으며;

R₃는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이고;

R₆는 페닐 또는 피리디닐로 치환된 C₁₋₈알킬 또는 C₂₋₈알켄일; C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알킬카보닐로 치환된 피페라지닐; 또는 하기 화학식 17로 표시되는 화합물이다:

[화학식 17]



상기 화학식 17에서,

R₇은 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알킬카보닐, 페닐아미노 또는 피리미딜; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리디닐이고;

R₈은 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐; 피리딘으로 치환된 C₁₋₈알킬; 또는 벤질 또는 피리디닐이다.

청구항 7

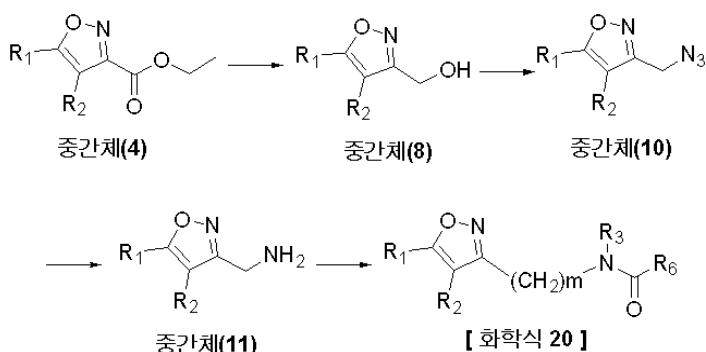
제3항에 있어서, 상기 단계 (i)~(iii)에 후속하여 하기 단계 (iv)~(vii)을 추가로 포함하고, 상기 아이속사졸 유도체는 하기 화학식 20으로 표시되는 아이속사졸 유도체인 것을 특징으로 하는 아이속사졸 유도체의 제조방법:

(iv) 상기 중간체(4)를 에탄올 용매 하에서 소듐보로하이드라이드를 이용하여 반응시켜 알코올 중간체(8)를 수득하는 단계;

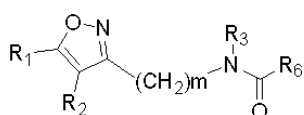
(v)상기 알코올 중간체(8)를 메탄술포닐클로라이드와 트라이에틸아민을 이용한 후 소듐아자이드로 처리하여 중간체(10)을 수득하는 단계;

(vi)상기 중간체(10)을 팔라듐 촉매 하에서 수소화하여 아민 중간체(11)을 수득하는 단계; 및

(vii)상기 아민 중간체(11)을 카복실산과 커플링시켜 하기 화학식 20으로 표시되는 아이속사졸 유도체를 수득하는 단계.



[화학식 20]



상기 식에서,

m은 0, 1 또는 2이고,

R₁은 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 벤조플라닐, 피리디닐, 모폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알콕시, 하이드록시, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, 아미노, 플루오로 및 브로모로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐, 플라닐, 티에닐 또는 피롤릴이며;

R₂는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이고;

R₁과 R₂는 서로 페닐인 고리를 형성할 수 있으며;

R₃는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이고;

R₆는 페닐 또는 피리디닐로 치환된 C₁₋₈알킬 또는 C₂₋₈알켄일; C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알킬카보닐로 치환된 피페라지닐; 또는 하기 화학식 17로 표시되는 화합물이다:

[화학식 17]



상기 화학식 17에서,

R₇은 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알킬카보닐, 페닐아미노 또는 피리미딜; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리디닐이고;

R₈은 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐; 피리딘으로 치환된 C₁₋₈알킬; 또는 벤질 또는 피리디닐이다.

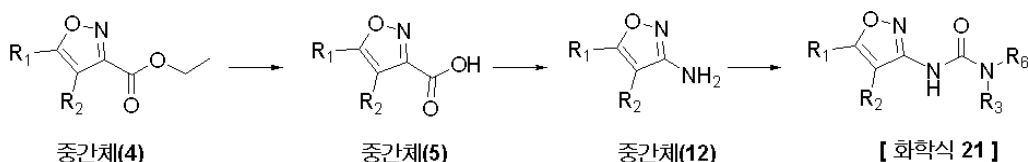
청구항 8

제3항에 있어서, 상기 단계 (i)~(iii)에 후속하여 하기 단계(iv)~(vi)을 추가로 포함하고, 상기 아이속사졸 유도체는 하기 화학식 21로 표시되는 아이속사졸 유도체인 것을 특징으로 하는 아이속사졸 유도체의 제조방법:

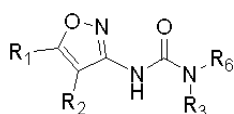
(iv) 상기 중간체(4)를 테트라하이드로퓨란 및 메탄올 용매 하에서 수산화리튬 수용액과 반응시켜 중간체(5)를 얻는 단계;

(v) 상기 중간체(5)를 다이페닐포스포릴 아자이드(DPPA)와 반응시켜 아민 중간체(12)을 수득하는 단계; 및

(vi) 상기 아민 중간체(12)을 1,1'-카보닐다이이미다졸(CDI)과 아민과 반응시켜 하기 화학식 21로 표시되는 아이속사졸 유도체를 수득하는 단계.



[화학식 21]



상기 식에서,

R₁은 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 벤조퓨라닐, 피리디닐, 모폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알콕시, 하이드록시, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, 아미노, 플루오로 및 브로모로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐, 퓨라닐, 티에닐 또는 피롤릴이며;

R₂는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이고;

R₁과 R₂는 서로 페닐인 고리를 형성할 수 있으며;

R₃는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이고;

R₆는 페닐 또는 피리디닐로 치환된 C₁₋₈알킬 또는 C₂₋₈알켄일; C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알킬카보닐로 치환된 피페라지닐; 또는 하기 화학식 17로 표시되는 화합물이다:

[화학식 17]



상기 화학식 17에서,

R₇은 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알킬카보닐, 페닐아미노 또는 피리미딜; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리디닐이고;

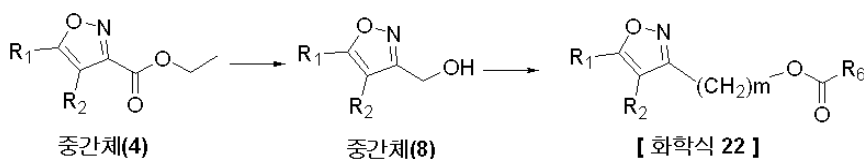
R₈은 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐; 피리딘으로 치환된 C₁₋₈알킬; 또는 벤질 또는 피리디닐이다.

청구항 9

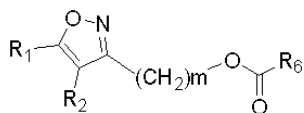
제3항에 있어서, 상기 단계 (i)~(iii)에 후속하여 하기 단계(iv)~(v)을 추가로 포함하고, 상기 아이속사졸 유도체는 하기 화학식 22로 표시되는 아이속사졸 유도체인 것을 특징으로 하는 아이속사졸 유도체의 제조방법:

(iv) 상기 중간체(4)를 에탄올 용매 하에서 소듐보로하이드라이드를 이용하여 반응시켜 알코올 중간체(8)를 수득하는 단계; 및

(v) 상기 알코올 중간체(8)를 1,1'-카보닐다이이미다졸(CDI) 및 아민과 반응시켜 하기 화학식 22로 표시되는 아이속사졸 유도체를 수득하는 단계.



[화학식 22]



상기 식에서,

m은 0, 1 또는 2이고,

R₁은 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 벤조푸라닐, 피리디닐, 모폴리닐로 구성된 군으로부터 선택되거나; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알콕시, 하이드록시, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, 아미노, 플루오로 및 브로모로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐, 푸라닐, 티에닐 또는 피롤릴이며;

R₂는 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬 또는 벤질이고;

R₁과 R₂는 서로 페닐인 고리를 형성할 수 있으며;

R₆는 페닐 또는 피리디닐로 치환된 C₁₋₈알킬 또는 C₂₋₈알켄일; C₁₋₈알킬 또는 C₁₋₈알킬카보닐로 치환된 피페라지닐; 또는 하기 화학식 17로 표시되는 화합물이다:

[화학식 17]



상기 화학식 17에서,

R₇은 수소, C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, C₁₋₈알킬카보닐, 페닐아미노 또는 피리미딜; 또는 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, 할로-C₁₋₈알킬, 니트로, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리디닐이고;

R₈은 C₁₋₈알킬, 포화된 C₅₋₈사이클로알킬, 할로젠, C₁₋₈알콕시로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상으로 치환될

수 있는 페닐; 피리딘으로 치환된 C₁₋₈알킬; 또는 벤질 또는 피리디닐이다.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 따른 아이속사졸 유도체를 치료 유효량으로 포함하는, 골다공증 및 골관절 질환; 비만, 당뇨병을 포함하는 대사성 질환; 중추신경계의 분화 및 발생과 관련된 뇌손상, 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뇌졸중(stroke), 허혈성 뇌질환(Ishemia), 간질(epilepsy), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 우울증(depression), 양극성 장애(Bipolar disease), 정신분열증(Schizophrenia); 또는 줄기세포의 분화 및 성장과 관련된 탈모(Hair loss)로 구성된 군으로부터 선택되는 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구용 제제, 비경구용 제제, 주사용 제제 또는 경피용 제제로 제형화 되는데 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- [0009] 본 발명은 아이속사졸 유도체의 및 이의 용도에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 Wnt/ β -카테닌 신호전달을 향진하는 효과를 갖는 효능제로서의 아이속사졸 유도체, 이의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다.
- [0010] 윈트(이하, "Wnt"라 함.) 단백질은 약 40kDa의 시스테인(cystein)이 풍부한 분비 당 단백질로서 세포 증식 및 분화 그리고 세포 극성(cell polarity)을 포함하는 다양한 발달 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다(Moon RT et al., Science, 2002; Reya T and Clevers H, Nature, 2005). 사람에서는 19개의 wnt 단백질이 보고되어 있으며, wnt 수용체로 작용하는 10개의 프리즐드(frizzled) 단백질과 2개의 보조 수용체(LRP5 및 6)가 있다 (He XC et al., Nat Genet, 2004; Tamai K et al, Mol Cell, 2004; Tamai K et al., Nature, 2000).
- [0011] 전형적인 Wnt 신호 전달은 단백질 인산화 효소의 조절을 통한 β -카테닌 단백질의 안정화, 그에 따른 세포 핵 내로의 이동 및 전사 활성을 유도한다. 이러한 전사 활성은 Lef1/Tcf군의 전사 인자에 의해 일어남이 보고되어 있다 (Moon RT et al., Science, 2002; Reya T and Clevers H, Nature, 2005; Wodarz A and Nusse R, Annu Rev Cell Dev Biol., 1998).
- [0012] Wnt 신호 기작이 없는 경우, 활성화된 GSK-3(glycogen synthase kinase 3) 단백질 인산화 효소에 의해 β -카테닌이 인산화 되고, 이것을 단백질 분해 복합체가 인지/분해함으로써 β -카테닌의 전사활성이 차단된다. 단백질 분해 복합체는 단백질 인산화 효소, GSK-3 β 및 카세인 인산화 효소 I(Casein Kinase I: CKI), 액신(Axin), Dsh(Dishevelled) 단백질, APC(Adenomatous Polyposis Coli)로 구성되어 있으며, GSK-3 β 및 CKI에 의한 β -카테닌 인산화는 DpSGXXpS (여기서, pS는 인산화된 세린(serine), X는 불특정의 아미노산) 모티프(motif)를 생성하고, 이는 E3 SCF 유비퀴틴 결합효소(ubiquitin ligase)의 일종으로 F-box를 함유하고 있는 β -TrCP에 의해 인지된다. E3 SCF 유비퀴틴 결합효소 복합체(ubiquitin ligase complex)에 의해 β -카테닌은 유비퀴틴화(ubiquitination)되고 단백질 분해 효소에 의해 분해가 되므로 Lef1/Tcf를 매개하는 전사 활성은 억제된다 (Hart M et al., Curr Biol., 1999; Winston JT et al., Curr Biol., 1999).
- [0013] 한편, Wnt 단백질이 프리즐드(frizzled) 수용체 및 LRP5 보조 수용체에 결합하면 단백질 분해 복합체는 그 활성을 잃게 되면서 β -카테닌의 세포 핵으로의 이동을 유발하여 Lef1/Tcf 단백질과 결합을 통한 표적 유전자 전사 활성이 촉진된다(Reya T and Clevers H, Nature, 2005; Tamai K et al., Mol Cell, 2004; Westendorf JJ et al., Gene, 2004).
- [0014] Wnt 단백질에 의한 세포내 신호 전달 체계에 관련된 단백질들의 이상은 발생학적 이상, 모낭 생성 이상, 줄기 세포 분화 이상, 세포 증식 이상 등 다양한 인간의 질병 발생과 밀접히 연관되어 있으며, 특히 대장암, 백혈병 등의 암 발생 과정에 매우 중요하게 여겨지고 있다(Taipale et al., Nature, 2001). 뿐만 아니라 최근 연구 결과에서 중추신경계에 있어 신경세포의 분화 및 발생에 중요한 역할을 하며, 이에 따른 신경퇴행성 질환 및 우울증을 포함하는 여러 중추신경계 질환에 있어 주요할 역할을 하는 것으로 보고 되고 있다. 특히, 뇌가 피해를 입

거나 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뇌졸중(stroke), 간질(epilepsy), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 심지어 우울증(depression) 및 양극성 장애(Bipolar disease), 정신질환(Schizophrenia)에도 신경세포의 이상이 동반되어 Wnt signal이 관련되어 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 이를 치료하기 위해서는 정상적으로 작동하는 건강한 신경세포로 대체하는 방법이 필요한데, 이러한 한 가지 대안으로 Wnt 신호전달을 항진하는 방법이 제시되었다(Dieter-Chichung Lie et al., Nature 2005).

[0015] 또한, 최근 연구 결과에 따르면 Wnt 단백질이 성체 줄기 세포의 골세포 및 지방세포 형성에 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀지고 있다. 먼저 LRP5, Wnt 보조 수용체가 변형된 사람에게서는 병적으로 현저하게 뼈 밀도가 감소되는 것이 확인되었고(Boyden LM et al., N Engl J Med., 2002; Gong Y et al., Cell, 2001), 지방 및 골수 세포에 특정적으로 발현되도록 만들어진 Wnt10b 형질전환 마우스에 대한 연구 결과, 고지방 섭취에 의한 비만 및 당 불내인성(glucose intolerance)이 감소한 반면, 현저하게 증가된 뼈 밀도가 관찰되었다(Longo KA et al., J Biol Chem., 2004; Bennett CN et al, Proc Natl Acad Sci U S A, 2005). 더불어 성체 줄기 세포에 Wnt10b를 과발현 시킬 경우, 조골 세포 특이적 표지 인자의 증가를 관찰할 수 있었다(Bennett CN et al, Proc Natl Acad Sci U S A, 2005). 이와 반대로, Wnt10b 불활성화 마우스(knock out mouse)의 경우, 현저하게 감소된 조골 세포와 뼈 밀도를 보이고 있다.

[0016] 그 외에도 β -카테닌 자체가 실질적으로 불활성화(knock out)를 통해 생체내(in vivo)에서 후천성 골 획득(postnatal bone acquisition)에 주요할 역할을 한다는 사실이 보고되고 있다(Holmen et al., J Biol Chem., 2005).

[0017] 또한, 안정적으로 활성화된 β -카테닌은 조골 세포분화의 초기 표지 인자인 알칼리성 인산분해 효소(Alkaline Phosphatase)의 발현을 증가시키지만, 후기 표지 인자인 오스테오칼신(Osteocalcin)의 발현에는 영향을 주지 않는다 (Vinals F et al., FEBS Lett., 2002). 또한 Lef1과 β -카테닌은 Runx2 의존적 전사 활성을 억제하기도 한다 (Kahler RA and Westendorf JJ, J Biol Chem., 2003). Wnt10b 신호 전달의 경우, 전형적인 Wnt 신호 전달 기작에 따라 움직이되, 조골 세포 및 지방세포 생성의 조절에 있어 Wnt/GSK-3b 신호에는 의존적이나 β -카테닌에는 비의존적인 신호 기작이 존재하고 있다 (Vinals F et al., FEBS Lett., 2002; Kahler RA and Westendorf JJ, J Biol Chem., 2003). 따라서, 전형적인 Wnt 신호 전달 기작 중, β -카테닌 비의존적인 신호 기전이 있을 수 있음을 시사한다.

[0018] 앞서 제시한 Wnt 신호전달 경로의 중요성에 근거, 유방암, 대장암 및 골 대사질환, 비만 등, 관련 질환을 치료할 수 있는 약물 개발을 위하여 Wnt 신호전달 분자(signaling molecules)는 약물 선별(drug screening)을 위한 좋은 표적(targets)으로 인식되고 있으며, 이를 조절할 수 있는 물질인 활성화제 또는 저해제를 발굴하고 신약으로 개발하려는 많은 시도들이 진행 중이다.

[0019] 또한 최근에는 Wnt 신호전달 경로가 줄기 세포의 유지 및 분화, 성장 촉진과 관련하여 주요한 역할을 하는 것이 보고 되었으며(Reya T et al., Nature.,2003; Trowbridge JJ et al., NatuerMed., 2006), 이에 따라 조직의 재생(tissue regeneration), 탈모(Hair loss), 조혈(Haematopoiesis), 및 줄기 세포의 성장, 유지, 분화 촉진물질로 개발하려는 시도들이 많이 진행 중이다.

[0020] 특히, 사회환경적 영향 및 유전적 영향에 의해 현대인에게서 골질환의 발병율이 점점 증가하고 있는 추세이다. 이러한 현상은 노인 인구의 증가와 더불어 점진적으로 증가하고 있는 양상을 보이고 있으며, 골질환의 경우에는 특별한 증상 없이 시작/전개되어 노화와 더불어 급격히 악화되는 양상을 띠고 있는 현실이다. 이러한 골질환 치료를 위하여 현재까지 많은 약물들이 개발되어 왔으나, 이러한 약물들은 질병의 증상에 따른 통증 완화를 주된 목적으로 하고 있거나, 골밀도의 감소 완화에만 효과가 있어 이미 진행된 골다공증 환자의 골밀도 증가에 효과가 없거나, 주사제로만 사용되는 제한점이 있거나, 장기간 복용시 많은 부작용을 수반하는 등의 문제점을 내포하고 있는 바, 이를 해결하기 위한 새로운 약물 개발이 요청되고 있는 실정이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

[0021] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위하여 예의 연구한 결과, Wnt/ β -카테닌 신호전달을 항진하는 효과를 가지는 길항제로서 하기 화학식 1로 표시되는 아이속사졸 유도체 및 이의 약제학적으로 유용한 염을 합성하고, 이러한 아이속사졸 유도체가 조골 세포 분화를 촉진하여 뼈를 형성하며, 이를 통해 골다공증을 비롯한 각종 골질환의 예방 및 치료 물질로서 효과적임을 입증함으로써 본 발명에 이르게 되었다.

- [0022] 따라서 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 한 측면은 wnt/ β -카테닌 신호전달을 향진하는 효과를 갖는 아이속사졸 유도체 및 이의 약제학적 유용한 염을 제공하는 것이다.
- [0023] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 다른 한 측면은 wnt/ β -카테닌 신호전달을 향진하는 효과를 갖는 아이속사졸 유도체 및 이의 약제학적 유용한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0024] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 또 다른 한 측면은 상기 아이속사졸 유도체가 유효성분으로 함유되어 wnt/ β -카테닌 신호전달을 향진하는 효과를 갖는 조성물 및 이의 용도를 제공하는 것이다.

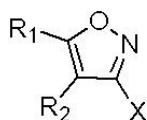
발명의 구성 및 작용

- [0025] 본 발명의 내용을 구체적으로 설명하기에 앞서, 본 명세서에 사용된 몇 가지 용어들을 다음과 같이 정의한다.
- [0026] a) 알킬(alkyl) 그룹(group) : 탄소수 1~10개로 구성된 것으로서, 선형(linear) 또는 분지형(branched)의 포화 탄화수소로 이루어진 경우도 포함한다. 여기서, 1 이상의 수소가 아실(acyl), 아미노(amino), 카보알콕시(carboalkoxy), 카복시(carboxy), 카복시아미노(carboxyamino), -O-카뱄오일(-O-(C=O)-NH₂), 사이아노(cyano), 할로(halo), 하이드록시(hydroxy), 나이트로(nitro), 싸이오(thio), 알킬(alkyl), 사이클로알킬(cycloalkyl), 아릴(aryl), 알콕시(alkoxy), 아릴옥시(aryloxy), 설폭시(sulfoxy), 및 구아니도(guanido)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환체로 순서와 종류에 관계없이 치환 가능한 최대 수까지 치환될 수 있다.
- [0027] b) 사이클로알킬(cycloalkyl) 그룹(group) : 포화 탄화수소를 포함하는 3~12각형의 고리 구조로서, 상기 고리는 3~12각형의 단일 고리(single ring) 화합물이다. 여기서 1이상의 수소는 아실(acyl), 아미노(amino), 카보알콕시(carboalkoxy), 카복시(carboxy), 카복시아미노(carboxyamino), -O-카뱄오일(-O-(C=O)-NH₂), 사이아노(cyano), 할로(halo), 하이드록시(hydroxy), 나이트로(nitro), 싸이오(thio), 알킬(alkyl), 사이클로알킬(cycloalkyl), 아릴(aryl), 알콕시(alkoxy), 아릴옥시(aryloxy), 설폭시(sulfoxy), 및 구아니도(guanido)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환체로 순서와 종류에 관계없이 치환 가능한 최대 수까지 치환될 수 있다.
- [0028] 상기 사이클로알킬 그룹의 구체적인 예로는 사이클로프로필(cyclopropyl), 사이클로뷰틸(cyclobutyl), 사이클로펜틸(cyclopentyl), 사이클로헥실(cyclohexyl), 사이클로헵틸(cycloheptyl), 사이클로옥틸(cyclooctyl) 등을 들 수 있다.
- [0029] c) 아릴(aryl) 그룹(group) : 단순 고리형 또는 융합 고리형의 5~15각의 불포화 탄화수소로 이루어진 아로메틱 그룹과 1~5개의 산소, 황, 질소 등의 헤테로 원자(heteroatom)가 포함된 헤테로아로메틱 그룹을 모두 포함한다. 여기서, 1이상의 수소는 아실(acyl), 아미노(amino), 카보알콕시(carboalkoxy), 카복시(carboxy), 카복시아미노(carboxyamino), -O-카뱄오일(-O-(C=O)-NH₂), 사이아노(cyano), 할로(halo), 하이드록시(hydroxy), 나이트로(nitro), 싸이오(thio), 알킬(alkyl), 사이클로알킬(cycloalkyl), 아릴(aryl), 알콕시(alkoxy), 아릴옥시(aryloxy), 설폭시(sulfoxy), 및 구아니도(guanido)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 치환체로 순서와 종류에 관계없이 치환 가능한 최대 수까지 치환될 수 있다.
- [0030] 상기 아릴 그룹의 구체적인 예로서는 페닐(phenyl), 1-나프틸(1-naphtyl), 2-나프틸(2-naphtyl), 피리딘일(pyridinyl), 피리미딘일(pyrimidinyl), 퀴놀린일(quinolinyl), 벤조티에닐(benzothienyl), 인돌일(indolyl), 피라진일(pyrazinyl), 아이소인돌일(isoindolyl), 아이소퀴놀릴(isoquinolyl), 퀴나졸린일(quinazolinyl), 퀴노ξα린일(quinoxalyl), 프탈라진일(phthalazinyl), 이미다졸린일(imidazolinyl), 아이속사졸린일(isoxazolinyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 싸이아졸릴(thiazolyl), 인돌리진일(indoliziny), 인다졸릴(indazolyl), 벤조싸이아졸릴(benzothiazolyl), 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 벤조퓨라닐(benzofuranyl), 싸이엔일(thienyl), 피롤릴(pyrrolyl), 옥사다리아졸릴(oxadiazolyl), 싸이아다리아졸릴(thiadiazolyl), 트리아아졸릴(triazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 옥사졸로피리딘일(oxazolopyridinyl), 이미다조피리딘일(imidazopyridinyl), 아이소싸이아졸릴(isothiazolyl), 시놀린일(cinnolinyl), 카바졸릴(carbazolyl), 아이소크로마닐(isochromanyl), 크로마닐(chromanyl), 테트라하이드로아이소퀴놀린일(tetrahydroisoquinolinyl), 아이소인돌린일(isoindolinyl), 아이소벤조테트라하이드로퓨라닐(isobenzotetrahydrofuranly), 아이소벤조테트라하이드로싸이엔일(isobenzotetrahydrothienyl), 아이소벤조싸이엔일(isobenzothienyl), 벤조옥사졸린일(benzoxazolyl), 피리도피리딘일(pyridopyridinyl), 벤조테트라하이드로퓨라닐(benzotetrahydrofuranly), 벤조테트라하이드로싸이엔일(benzotetrahydrothienyl), 퓨린일

(purinyl), 벤조다이옥솔릴(benzodioxolyl), 트리아진일(triazinyl), 페녹사진일(phenoxazinyl), 페노싸이아진일(phenothiazinyl), 프테리딘일(pteridinyl), 벤조싸이아졸릴(benzothiazolyl), 이미다조피리딘일(imidazopyridinyl), 이미다조싸이아졸릴(imidazothiazolyl), 다이하이드로벤즈아이속사지닐(dihydrobenzisoxazinyl), 벤즈아이속사지닐(benzisoxazinyl), 벤즈옥사지닐(benzoxazinyl), 다이하이드로벤즈아이소싸이오피라닐(dihydrobenzisothiothiopyranyl), 벤조피라닐(benzopyranyl), 벤조싸이오피라닐(benzothiothiopyranyl), 쿠마린일(coumarinyl), 아이소쿠마린일(isocoumarinyl), 크로모닐(chromonil), 크로마노닐(chromanonyl), 피리딘-N-옥사이드(pyridinyl-N-oxide), 테트라하이드로퀴놀린일-N-옥사이드(tetrahydroquinolinyl-N-oxide), 다이하이드로퀴놀린일(dihydroquinolinyl), 다이하이드로퀴놀린일(dihydroquinolinonyl), 다이하이드로아이소퀴놀리노닐(dihydroisoquinolinonyl), 다이하이드로쿠마린일(dihydrocoumarinyl), 다이하이드로아이소쿠마린일(dihydroisocoumarinyl), 아이소인돌리논일(isoindolinonyl), 벤조다이옥산일(benzodioxanyl), 벤조옥사졸리논일(benzoxazolinonyl), 피롤릴-N-옥사이드(pyrrolyl-N-oxide), 피리미딘일-N-옥사이드(pyrimidinyl-N-oxide), 피라진일-N-옥사이드(pyrazinyl-N-oxide), 퀴놀린일-N-옥사이드(quinolinyl-N-oxide), 인돌릴-N-옥사이드(indolyl-N-oxide), 인돌린일-N-옥사이드(indolinyl-N-oxide), 피라진일-N-옥사이드(pyrazinyl-N-oxide), 아이소퀴놀릴-N-옥사이드(isoquinolyl-N-oxide), 쿠나조린일-N-옥사이드(qunazolinyl-N-oxide), 퀴녹사린일-N-옥사이드(quinoxalinyl-N-oxide), 프탈라진일-N-옥사이드(phthalazinyl-N-oxide), 이미다졸린일-N-옥사이드(imidazolinyl-N-oxide), 아이속사졸릴-N-옥사이드(isoxazolyl-N-oxide), 옥사졸릴-N-옥사이드(oxazolyl-N-oxide), 싸이아졸릴-N-옥사이드(thiazolyl-N-oxide), 인돌리진일-N-옥사이드(indolizinyln-oxide), 인다졸릴-N-옥사이드(indazolyl-N-oxide), 벤조싸이아졸릴-N-옥사이드(benzothiazolyl-N-oxide), 벤지이미다졸릴-N-옥사이드(benzimidazolyl-N-oxide), 피롤릴-N-옥사이드(pyrrolyl-N-oxide), 옥사다이아졸릴-N-옥사이드(oxadiazolyl-N-oxide), 싸이아다이아졸릴-N-옥사이드(thiadiazolyl-N-oxide), 싸이아졸릴-N-옥사이드(triazolyl-N-oxide), 테트라졸릴-N-옥사이드(tetrazolyl-N-oxide) 등을 들 수 있다.

- [0031] d) 할로(halo): 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 총칭한다.
- [0032] 한편, 본 명세서에서는 설명의 편의를 위하여 다음과 같이 화합물을 약칭하기로 한다.
- [0033] - N,N-다이메틸폼아마이드(N,N-dimethyl formamide): DMF
- [0034] - 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran): THF
- [0035] - 1-(3-다이메틸아미노프로필)-3-에틸카보다이이미드 (1-(3-dimethyl aminopropyl)-3-ethylcarbodiimide): EDC
- [0036] - 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(1-hydroxybenzotriazole hydrate): HOBt
- [0037] - 1,1'-카보닐다이이미다졸(1,1'-carbonyldiimidazole): CDI
- [0038] - 다이페닐포스포릴 아자이드(diphenylphosphoryl azide): DPPA
- [0039] - 트라이에틸아민(triethylamine): TEA
- [0040] - 메틸(methyl): Me
- [0041] - 에틸(ethyl): Et
- [0042] 이하, 본 발명에 관하여 보다 상세하게 설명하고자 한다.
- [0043] 본 발명의 제 1측면은 Wnt/ β -카테닌 신호전달을 항진하는 효과를 갖는 것을 특징으로 하는 하기 화학식1로 표시되는 신규한 아이속사졸 유도체에 관한 것이다.

화학식 1



- [0044]
- [0045] 상기 식에서, R₁은 수소, 알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아릴(aryl) 그룹, 아릴(aryl) 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아실(acyl), 아미노(amino), 카보알콕시(carboalkoxy), 카복시(carboxy), 카복시아미노(carboxyamino), -O-카밤오일(-O-(C=O)-NH₂), 사이아노(cyano), 할로(halo), 하이드록

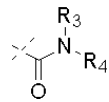
시(hydroxy), 나이트로(nitro), 싸이오(thio), 알콕시(alkoxy), 아릴옥시(aryloxy), 설펍시(sulfoxy), 또는 구아니도(guanido) 이고, 바람직하게는 아릴(aryl) 그룹이며;

[0046] R₂는 수소, 알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아릴(aryl) 그룹, 아릴(aryl) 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아실(acyl), 아미노(amino), 카보알콕시(carboalkoxy), 카복시(carboxy), 카복시아미노(carboxyamino), -O-카bam오일(-O-(C=O)-NH₂), 사이아노(cyano), 할로(halo), 하이드록시(hydroxy), 나이트로(nitro), 싸이오(thio), 알콕시(alkoxy), 아릴옥시(aryloxy), 설펍시(sulfoxy), 또는 구아니도(guanido) 이고, 바람직하게는 수소이며,

[0047] R₁과 R₂는 서로 아릴기의 고리를 형성할 수 있고;

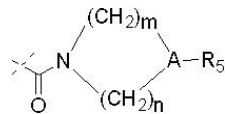
[0048] X는 하기 화학식 2 ~ 화학식 6으로 표현되는 1종의 치환기이다.

화학식 2



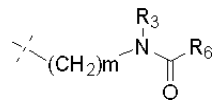
[0049]

화학식 3



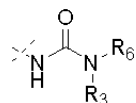
[0050]

화학식 4



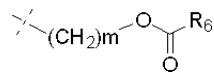
[0051]

화학식 5



[0052]

화학식 6



[0053]

[0054] 상기 화학식 2 ~ 화학식 6에서,

[0055] m은 0, 1 또는 2이다

[0056] n은 0, 1 또는 2이다

[0057] A는 C 또는 N이다

[0058] R₃는 수소, 알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아릴(aryl) 그룹, 또는 아릴(aryl) 그룹으로 치환된 알킬 그룹이고, 바람직하게는 수소이다.

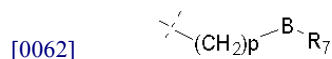
[0059] R₄는 수소, 알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아릴(aryl) 그룹, 또는 아릴(aryl) 그룹으로 치환된 알킬 그룹이고, 바람직하게는 아릴(aryl) 그룹으로 치환된 알킬 그룹이다. 또한 R₄는 하기 화학식 7 ~ 화학식 16으로 표시되는 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0060] R₅는 수소, 알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아릴(aryl) 그룹, 또는

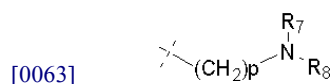
아릴(aryl) 그룹으로 치환된 알킬 그룹이고, 바람직하게는 아릴(aryl) 그룹이다.

[0061] R₆는 수소, 알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아릴(aryl) 그룹, 아릴 (aryl) 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 또는 하기 화학식 17로 표시되는 그룹이다.

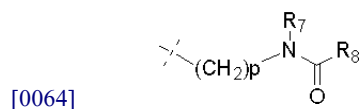
화학식 7



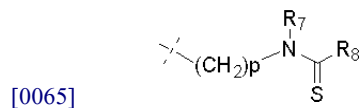
화학식 8



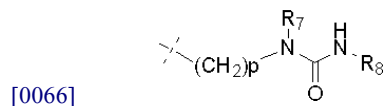
화학식 9



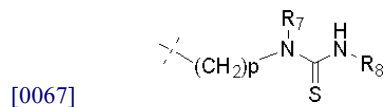
화학식 10



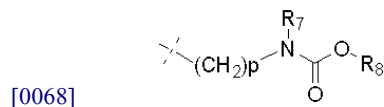
화학식 11



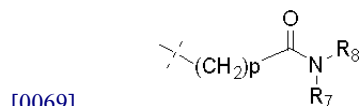
화학식 12



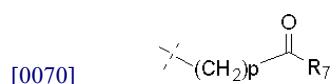
화학식 13



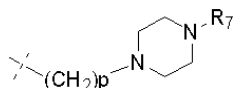
화학식 14



화학식 15



화학식 16



화학식 17



상기 화학식 7 ~ 화학식 17에서,

p는 1, 2, 3 또는 4이고,

B는 O, S, SO, S(=O)₂ 또는 NR₈S(=O)₂ 이며,

R₇은 수소, 알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아릴(aryl) 그룹, 또는 아릴(aryl) 그룹으로 치환된 알킬 그룹이고,

R₈은 수소, 알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 그룹으로 치환된 알킬 그룹, 아릴(aryl) 그룹, 또는 아릴(aryl) 그룹으로 치환된 알킬 그룹이다.

또한, 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체에는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물뿐만 아니라 이들의 약제학적으로 허용 가능한 산 또는 염기 부가염, 및 그의 입체화학적 이성체 형태가 모두 포함되는데, 상기 염에는 투여 대상인 객체에서 모 화합물(parent compound)의 활성을 유지하고 바람직하지 못한 효과를 유발하지 않는 염이라면 어느 것이든 포함되는 것으로, 특별히 제한되는 것이 아니다. 그러한 염에는 무기염과 유기염이 포함되며, 바람직하게는 다음과 같은 산들의 염을 들 수 있다. 보다 구체적으로, 아세트산(acetic), 질산(nitric), 아스파르트산(aspartic), 술폰산(sulfonic), 설푸릭산(sulfuric), 말레인산(maleic), 글루탐산(glutamic), 포믹산(formic), 숙신산(succinic), 인산(phosphoric), 프탈산(phthalic), 탄닌산(tannic), 타르타르산(tartaric), 하이드로브롬산(hydrobromic), 프로피오닉산(propionic), 벤젠술폰산(benzenesulfonic), 벤조인산(benzoic), 스테아르산(stearic), 에실산(esyl), 락트산(lactic), 바이카본산(bicarbonic), 바이설푸릭산(bisulfuric), 바이타르타르산(bitartaric), 옥살산(oxalic), 뷰틸산(butyric), 칼슘 이데트산(calcium edetate), 캄실리산(camsylic), 카보닉산(carbonic), 클로로벤조산(chlorobenzoic), 시트르산(citric), 이데트산(edetic), 톨루엔 설푸닉산(toluenesulfonic), 에디실린산(edisyllic), 에실린산(esylic), 푸마린산(fumaric), 글루셉트산(glucaptic), 파모인산(pamoic), 글루코닉산(gluconic), 글리콜릴라르사닐산(glycolylarsanilic), 메틸니트릭산(methylnitric), 폴리갈라트록닉산(polygalactouronic), 헥실리소르시논산(hexylresorcinoic), 말론산(malonic), 하이드라밤산(hydrabamic), 하이드로클로린산(hydrochloric), 하이드로아이오도닉산(hydroiodic), 하이드록시나프톨린산(hydroxynaphthoic), 이세싸이산산(isethionic), 락토바이오닉산(lactobionic), 만델린산(mandelic), 에스톨린산(estolic), 메틸설푸린산(methylsulfuric), 점액산(mucic), napsylic, 뮤코닉산(muconic), p-나이트로메탄설푸닉산(p-nitromethanesulfonic), 헥사믹산(hexamic), 판토텐산(pantothenic), 모노하이드로인산(monohydrogen phosphoric), 디하이드로인산(dihydrogen phosphoric), 살리실산(salicylic), 설파민산(sulfamic), 설파닐린산(sulfanilic), 메탄설푸닉산(methanesulfonic), 테오클릭산(teoclic, acid) 등을 들 수 있다.

또한, 상기 염기성 염의 형태로는 예를 들어, 암모늄 염, 알칼리 및 알칼리 토금속 염, 특히, 리튬, 소듐, 포타슘, 마그네슘 및 칼슘 염, 유기 염기를 갖는 염, 예로써, 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이드라바민 염, 및 아미노산, 예를 들어, 아르기닌, 리신을 갖는 염을 포함한다.

반대로, 상기 염 형태는 적당한 염기 또는 산으로 처리함으로써 유리 형태로 전환될 수도 있다.

본 발명에서 사용된 '부가염'은 또한 화학식 1의 화합물 및 그의 염이 형성할 수 있는 용매 화합물을 포함한다. 그러한 용매 화합물은 예를 들어, 수화물, 알콜화물이다.

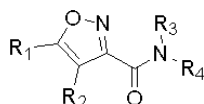
나아가, 본 발명에서 사용된 '화학식 1의 화합물의 입체화학적 이성체 형태'는 화학식 1의 화합물이 가질 수 있는 모든 가능한 화합물을 정의한다. 달리 언급하거나 지적하지 않는다면, 화합물의 화학적 명칭은 모든 가능한 입체화학적 이성체 형태의 혼합물을 지칭하며, 상기 혼합물은 기본 분자 구조의 모든 디아스테레오머 및 에난티

오머를 포함한다.

[0083] 특히, 입체 중심은 R- 또는 S-배위를 가질 수 있으며 2가 사이클릭(부분적으로) 포화 라디칼 상의 치환기는 시스-또는 트랜스-배위를 가질 수 있다. 이중 결합을 포함하는 화합물은 상기 이중결합에서 E 또는 Z-입체화학을 가질 수 있다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 입체화학적 이성체 형태는 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

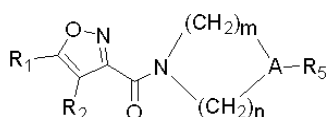
[0084] 상기 화학식 1에서의 정의에 따라, 본 발명에 따른 바람직한 아이속사졸 유도체는 하기 화학식 18 ~ 화학식 22 중의 어느 하나로 표현되는 화합물일 수 있다.

화학식 18



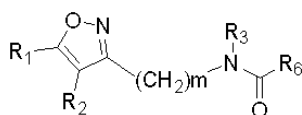
[0085]

화학식 19



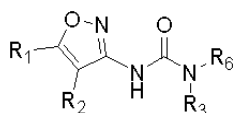
[0086]

화학식 20



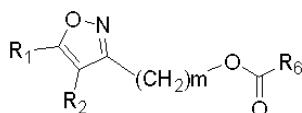
[0087]

화학식 21



[0088]

화학식 22



[0089]

[0090] 상기 화학식 18 ~ 화학식 22에서, m, n, A, R1, R2, R3, R4, R5 및 R6는 화학식 1에서 정의한 바와 동일하다.

[0091] 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체 중, 보다 바람직한 예로서는 하기 (1) 내지 (254)의 유도체를 들 수 있다.

[0092] 유도체(1): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드

[0093] 유도체(2): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-하이드록시-페닐)-아마이드

[0094] 유도체(3): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-아미노-페닐)-아마이드

[0095] 유도체(4): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 벤질아마이드

[0096] 유도체(5): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 펜에틸-아마이드

[0097] 유도체(6): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-페닐-프로필)-아마이드

[0098] 유도체(7): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (피리딘-2-일메틸)-아마이드

[0099] 유도체(8): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (피리딘-3-일메틸)-아마이드

[0100] 유도체(9): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아마이드

[0101]	유도체(10): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드
[0102]	유도체(11): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
[0103]	유도체(12): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
[0104]	유도체(13): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-o-톨릴-에틸)-아마이드
[0105]	유도체(14): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-m-톨릴-에틸)-아마이드
[0106]	유도체(15): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-p-톨릴-에틸)-아마이드
[0107]	유도체(16): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(2-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드
[0108]	유도체(17): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드
[0109]	유도체(18): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-아마이드
[0110]	유도체(19): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(2-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드
[0111]	유도체(20): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드
[0112]	유도체(21): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-아마이드
[0113]	유도체(22): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
[0114]	유도체(23): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(3-하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
[0115]	유도체(24): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-에틸]-아마이드
[0116]	유도체(25): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-브로모-페닐)-에틸]-아마이드
[0117]	유도체(26): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-아미노-페닐)-에틸]-아마이드
[0118]	유도체(27): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-나이트로-페닐)-에틸]-아마이드
[0119]	유도체(28): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(3,4-다이하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
[0120]	유도체(29): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-벤조[1,3]다이옥솔-5-일-에틸)-아마이드
[0121]	유도체(30): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(3,4-다이메톡시-페닐)-에틸]-아마이드
[0122]	유도체(31): 4-{2-[(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카보닐)-아미노]-에틸}-벤조산 메틸 에스터
[0123]	유도체(32): 4-{2-[(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카보닐)-아미노]-에틸}-벤조산
[0124]	유도체(33): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
[0125]	유도체(34): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (4-이미다졸-1-일-뷰틸)-아마이드
[0126]	유도체(35): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(2-메틸-이미다졸-1-일)-에틸]-아마이드
[0127]	유도체(36): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(5-메틸-이미다졸-1-일)-에틸]-아마이드
[0128]	유도체(37): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-메틸-이미다졸-1-일)-에틸]-아마이드
[0129]	유도체(38): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
[0130]	유도체(39): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피라졸-1-일-에틸)-아마이드
[0131]	유도체(40): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아아졸-2-일-에틸)-아마이드
[0132]	유도체(41): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
[0133]	유도체(42): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-테트라졸-2-일-에틸)-아마이드
[0134]	유도체(43): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-테트라졸-1-일-에틸)-아마이드
[0135]	유도체(44): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [3-(2-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
[0136]	유도체(45): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산[3-(2-에틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드

- [0137] 유도체(46): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [3-(2-아이소프로필-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- [0138] 유도체(47): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [3-(2-페닐-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- [0139] 유도체(48): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-피라졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0140] 유도체(49): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,3]트리아졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0141] 유도체(50): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,3]트리아졸-2-일-프로필)-아마이드
- [0142] 유도체(51): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0143] 유도체(52): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-테트라졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0144] 유도체(53): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-테트라졸-2-일-프로필)-아마이드
- [0145] 유도체(54): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [3-(2-나이트로-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- [0146] 유도체(55): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [3-(4-나이트로-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- [0147] 유도체(56): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [3-(4-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- [0148] 유도체(57): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [3-(5-메틸-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- [0149] 유도체(58): 1-{3-[(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카보닐)-아미노]-프로필}-1H-이미다졸-4-카복실산 메틸 에스터
- [0150] 유도체(59): 1-{3-[(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카보닐)-아미노]-프로필}-1H-이미다졸-4-카복실산
- [0151] 유도체(60): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [3-(4-브로모-이미다졸-1-일)-프로필]-아마이드
- [0152] 유도체(61): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드
- [0153] 유도체(62): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-메틸-아마이드
- [0154] 유도체(63): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 에틸-(3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0155] 유도체(64): 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 벤질-(3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0156] 유도체(65): 5-퓨란-2-일-4-메틸-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0157] 유도체(66): 4-에틸-5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0158] 유도체(67): 4-벤질-5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0159] 유도체(68): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0160] 유도체(69): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
- [0161] 유도체(70): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드
- [0162] 유도체(71): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- [0163] 유도체(72): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0164] 유도체(73): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
- [0165] 유도체(74): 5-페닐-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-아미노-페닐)-에틸]-아마이드
- [0166] 유도체(75): 5-피리딘-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0167] 유도체(76): 5-피리딘-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0168] 유도체(77): 5-피리딘-4-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0169] 유도체(78): 5-o-톨릴-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0170] 유도체(79): 5-m-톨릴-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0171] 유도체(80): 5-p-톨릴-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0172] 유도체(81): 5-(2-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드

- [0173] 유도체(82): 5-(3-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0174] 유도체(83): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0175] 유도체(84): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0176] 유도체(85): 5-(2-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
- [0177] 유도체(86): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
- [0178] 유도체(87): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피라졸-1-일-에틸)-아마이드
- [0179] 유도체(88): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- [0180] 유도체(89): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아아졸-2-일-에틸)-아마이드
- [0181] 유도체(90): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- [0182] 유도체(91): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-테트라졸-2-일-에틸)-아마이드
- [0183] 유도체(92): 5-(3-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0184] 유도체(93): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0185] 유도체(94): 5-(3-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- [0186] 유도체(95): 5-(4-플루오로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- [0187] 유도체(96): 5-(4-클로로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아아졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0188] 유도체(97): 5-(4-클로로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아아졸-1-일-에틸)-아마이드
- [0189] 유도체(98): 5-(4-클로로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0190] 유도체(99): 5-(2-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0191] 유도체(100): 5-(3-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0192] 유도체(101): 5-(4-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0193] 유도체(102): 5-(4-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0194] 유도체(103): 5-(3-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0195] 유도체(104): 5-(2-메톡시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0196] 유도체(105): 5-(2-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0197] 유도체(106): 5-(3-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0198] 유도체(107): 5-(4-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0199] 유도체(108): 5-(3-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0200] 유도체(109): 5-(4-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0201] 유도체(110): 5-(3-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- [0202] 유도체(111): 5-(4-하이드록시-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
- [0203] 유도체(112): 5-(2-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0204] 유도체(113): 5-(3-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0205] 유도체(114): 5-(4-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
- [0206] 유도체(115): 5-(3-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0207] 유도체(116): 5-(4-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
- [0208] 유도체(117): 5-(3-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드

[0209]	유도체(118): 5-(4-나이트로-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
[0210]	유도체(119): 5-(3-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0211]	유도체(120): 5-(4-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0212]	유도체(121): 5-(3-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
[0213]	유도체(122): 5-(4-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
[0214]	유도체(123): 5-(3-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
[0215]	유도체(124): 5-(4-아미노-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
[0216]	유도체(125): 5-(3-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0217]	유도체(126): 5-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0218]	유도체(127): 5-(3-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
[0219]	유도체(128): 5-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
[0220]	유도체(129): 5-(3-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
[0221]	유도체(130): 5-(4-트라이플루오로메틸-페닐)-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
[0222]	유도체(131): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0223]	유도체(132): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아졸-1-일-프로필)-아마이드
[0224]	유도체(133): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-이미다졸-1-일-에틸)-아마이드
[0225]	유도체(134): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피라졸-1-일-에틸)-아마이드
[0226]	유도체(135): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아졸-1-일-에틸)-아마이드
[0227]	유도체(136): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아졸-2-일-에틸)-아마이드
[0228]	유도체(137): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,3]트리아졸-1-일-에틸)-아마이드
[0229]	유도체(138): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-2-일-에틸)-아마이드
[0230]	유도체(139): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-3-일-에틸)-아마이드
[0231]	유도체(140): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (2-피리딘-4-일-에틸)-아마이드
[0232]	유도체(141): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-하이드록시-페닐)-에틸]-아마이드
[0233]	유도체(142): 5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-카복실산 [2-(4-아미노-페닐)-에틸]-아마이드
[0234]	유도체(143): 5-(5-브로모-싸이오펜-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0235]	유도체(144): 5-(5-나이트로-싸이오펜-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0236]	유도체(145): 5-(4-메틸-싸이오펜-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0237]	유도체(146): 5-(5-메틸-퓨란-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0238]	유도체(147): 5-(5-나이트로-퓨란-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0239]	유도체(148): 5-(5-아미노-퓨란-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0240]	유도체(149): 5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0241]	유도체(150): 5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아졸-1-일-프로필)-아마이드
[0242]	유도체(151): 5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-아이속사졸-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아졸-1-일-에틸)-아마이드
[0243]	유도체(152): 5-퓨란-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드
[0244]	유도체(153): 5-퓨란-3-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아졸-1-일-프로필)-아마이드

- [0245] 유도체(154): 5-퓨란-3-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-[1,2,4]-트리아아줄-1-일-에틸)-아마이드
- [0246] 유도체(155): 5-싸이오펜-3-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아아줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0247] 유도체(156): 5-싸이오펜-3-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-이미다줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0248] 유도체(157): 5-싸이오펜-3-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-이미다줄-1-일-에틸)-아마이드
- [0249] 유도체(158): 5-싸이오펜-3-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-[1,2,4]-트리아아줄-1-일-에틸)-아마이드
- [0250] 유도체(159): 5-(1H-피롤-2-일)-아이속사줄-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아아줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0251] 유도체(160): 5-(1H-피롤-2-일)-아이속사줄-3-카복실산 (3-이미다줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0252] 유도체(161): 5-모폴린-4-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-이미다줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0253] 유도체(162): 5-모폴린-4-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아아줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0254] 유도체(163): 5-모폴린-4-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-[1,2,4]-트리아아줄-1-일-에틸)-아마이드
- [0255] 유도체(164): 5-사이클로헥실-3-아이속사줄-3-카복실산 (3-이미다줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0256] 유도체(165): 5-사이클로헥실-3-아이속사줄-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아아줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0257] 유도체(166): 5-사이클로헥실-3-아이속사줄-3-카복실산 (2-[1,2,4]-트리아아줄-1-일-에틸)-아마이드
- [0258] 유도체(167): 5-*tert*-뷰틸-3-아이속사줄-3-카복실산 (3-이미다줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0259] 유도체(168): 5-*tert*-뷰틸-3-아이속사줄-3-카복실산 (3-[1,2,4]-트리아아줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0260] 유도체(169): 5-벤조퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-이미다줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0261] 유도체(170): 5-벤조퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-[1,2,4]트리아아줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0262] 유도체(171): 5-벤조퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-[1,2,4]트리아아줄-1-일-에틸)-아마이드
- [0263] 유도체(172): 벤조[d]아이속사줄-3-카복실산 (2-피리딘4-일-에틸)-아마이드
- [0264] 유도체(173): 벤조[d]아이속사줄-3-카복실산 (3-이미다줄-1-일-프로필)-아마이드
- [0265] 유도체(174): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-피페리딘-1-일-에틸)-아마이드
- [0266] 유도체(175): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-모폴린-4-일-에틸)-아마이드
- [0267] 유도체(176): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-피페라진-1-일-에틸)-아마이드
- [0268] 유도체(177): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에틸}-아마이드
- [0269] 유도체(178): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-(4-아세틸-피페라진-1-일)-에틸}-아마이드
- [0270] 유도체(179): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(4-플루오로페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0271] 유도체(180): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(4-나이트로페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0272] 유도체(181): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(4-메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0273] 유도체(182): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-에틸}-아마이드
- [0274] 유도체(183): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(4-메틸페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0275] 유도체(184): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(4-클로로페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0276] 유도체(185): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(3-메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0277] 유도체(186): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(3,4-다이메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0278] 유도체(187): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(2,4-다이메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0279] 유도체(188): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(3,5-다이메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0280] 유도체(189): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(3-메톡시-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드

드

- [0281] 유도체(190): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(3-메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0282] 유도체(191): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(3-트라이플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0283] 유도체(192): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-에틸]-아마이드
- [0284] 유도체(193): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 {2-[4-(2-메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸}-아마이드
- [0285] 유도체(194): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(4-페닐-피페라진-1-일)-에틸]-아마이드
- [0286] 유도체(195): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페닐아미노-에틸)-아마이드
- [0287] 유도체(196): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-다이페닐아미노-에틸)-아마이드
- [0288] 유도체(197): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-벤질아미노-에틸)-아마이드
- [0289] 유도체(198): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐아미노)-에틸]-아마이드
- [0290] 유도체(199): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(4-아이소프로필-페닐아미노)-에틸]-아마이드
- [0291] 유도체(200): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(4-메톡시-페닐아미노)-에틸]-아마이드
- [0292] 유도체(201): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-페닐아미노-프로필)-아마이드
- [0293] 유도체(202): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(메틸-페닐-아미노)-에틸]-아마이드
- [0294] 유도체(203): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [3-(메틸-페닐-아미노)-프로필]-아마이드
- [0295] 유도체(204): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(피리딘-2-일아미노)-에틸]-아마이드
- [0296] 유도체(205): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-옥소-2-페닐-에틸)-아마이드
- [0297] 유도체(206): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (3-옥소-3-페닐-프로필)-아마이드
- [0298] 유도체(207): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 페닐카밤오일메틸-아마이드
- [0299] 유도체(208): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (피리딘-2-일카밤오일메틸)-아마이드
- [0300] 유도체(209): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페닐카밤오일-에틸)-아마이드
- [0301] 유도체(210): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-벤조일아미노-에틸)-아마이드
- [0302] 유도체(211): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(3-페닐-유레이도)-에틸]-아마이드
- [0303] 유도체(212): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(3-페닐-싸이오유레이도)-에틸]-아마이드
- [0304] 유도체(213): {2-[(5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카보닐)-아미노]-에틸}-카밤산 페닐 에스터
- [0305] 유도체(214): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페녹시-에틸)-아마이드
- [0306] 유도체(215): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페녹시-에틸)-아마이드
- [0307] 유도체(216): 5-퓨란-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(피리딘-2-일옥시)-에틸]-아마이드
- [0308] 유도체(217): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 [2-(피리딘-2-일옥시)-에틸]-아마이드
- [0309] 유도체(218): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페닐설파닐-에틸)-아마이드
- [0310] 유도체(219): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-벤젠설파닐-에틸)-아마이드
- [0311] 유도체(220): 5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-카복실산 (2-페닐설파닐-에틸)-아마이드
- [0312] 유도체(221): (4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-(5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-일)-메탄온
- [0313] 유도체(222): (4-피리미딘-2-일-피페라진-1-일)-(5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-일)-메탄온
- [0314] 유도체(223): (4-피롤리딘-1-일-피페라진-1-일)-(5-싸이오펜-2-일-아이속사줄-3-일)-메탄온

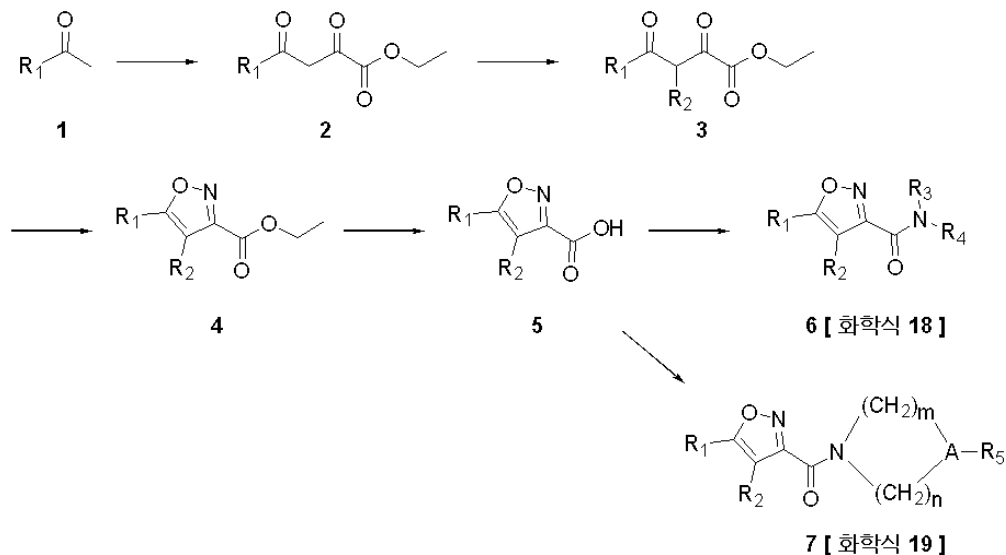
- [0315] 유도체(224): (5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-(4-이미다졸-1-일-피페리딘-1-일)-메탄온
- [0316] 유도체(225): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-2-일-아크릴아마이드
- [0317] 유도체(226): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-3-일-아크릴아마이드
- [0318] 유도체(227): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-4-일-아크릴아마이드
- [0319] 유도체(228): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-2-일-프로피온아마이드
- [0320] 유도체(229): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-3-일-프로피온아마이드
- [0321] 유도체(230): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-4-일-프로피온아마이드
- [0322] 유도체(231): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-2-피리딘-4-일-아세트아마이드
- [0323] 유도체(232): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-페닐-프로피온아마이드
- [0324] 유도체(233): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드
- [0325] 유도체(234): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-2-피리딘-4-일-아세트아마이드
- [0326] 유도체(235): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-3-피리딘-2-일-아크릴아마이드
- [0327] 유도체(236): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-3-피리딘-3-일-아크릴아마이드
- [0328] 유도체(237): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-3-피리딘-4-일-아크릴아마이드
- [0329] 유도체(238): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-3-피리딘-2-일-프로피온아마이드
- [0330] 유도체(239): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-3-피리딘-3-일-프로피온아마이드
- [0331] 유도체(240): N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-3-피리딘-4-일-프로피온아마이드
- [0332] 유도체(241): 1-벤질-3-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-우레아
- [0333] 유도체(242): 1-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-2-일메틸-우레아
- [0334] 유도체(243): 1-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-3-일메틸-우레아
- [0335] 유도체(244): 1-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-4-일메틸-우레아
- [0336] 유도체(245): 1-(5-페닐-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-2-일메틸-우레아
- [0337] 유도체(246): 1-(5-페닐-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-3-일메틸-우레아
- [0338] 유도체(247): 1-(5-페닐-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-4-일메틸-우레아
- [0339] 유도체(248): 1-피리딘-2-일메틸-3-(5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-일)-우레아:
- [0340] 유도체(249): 1-피리딘-3-일메틸-3-(5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-일)-우레아
- [0341] 유도체(250): 1-피리딘-4-일메틸-3-(5-싸이오펜-2-일-아이속사졸-3-일)-우레아
- [0342] 유도체(251): 이미다졸-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터
- [0343] 유도체(252): 4-아세트-피페라진-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터
- [0344] 유도체(253): 4-메틸-피페라진-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터
- [0345] 유도체(254): 피리딘-4-일메틸-카바산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터
- [0346] 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 아이속사졸 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0347] 본 발명이 속한 분야에서 화합물 합성에 관한 통상의 지식을 가진 자라면, 공지 화합물들, 또는 이로부터 용이하게 제조할 수 있는 화합물들을 사용하여, 본 발명에 따른 화학식 1의 아이속사졸 유도체를 제조할 수 있다. 따라서 상기 아이속사졸 유도체의 제조방법과 관련된 하기의 설명은 하나의 예시적인 방법들을 제시하는 것에 지나지 않으며, 필요에 따라 단위 조작의 순서 등이 선택적으로 바뀔 수 있는 것으로서, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0348]

우선, 화학식 1에서 X가 화학식 2 또는 화학식 3의 치환기인 아이속사졸 유도체(화학식 18의 유도체 또는 화학식 19의 유도체)의 제조방법을 하기 반응식 1을 참조하여 설명한다.

반응식 1



[0349]

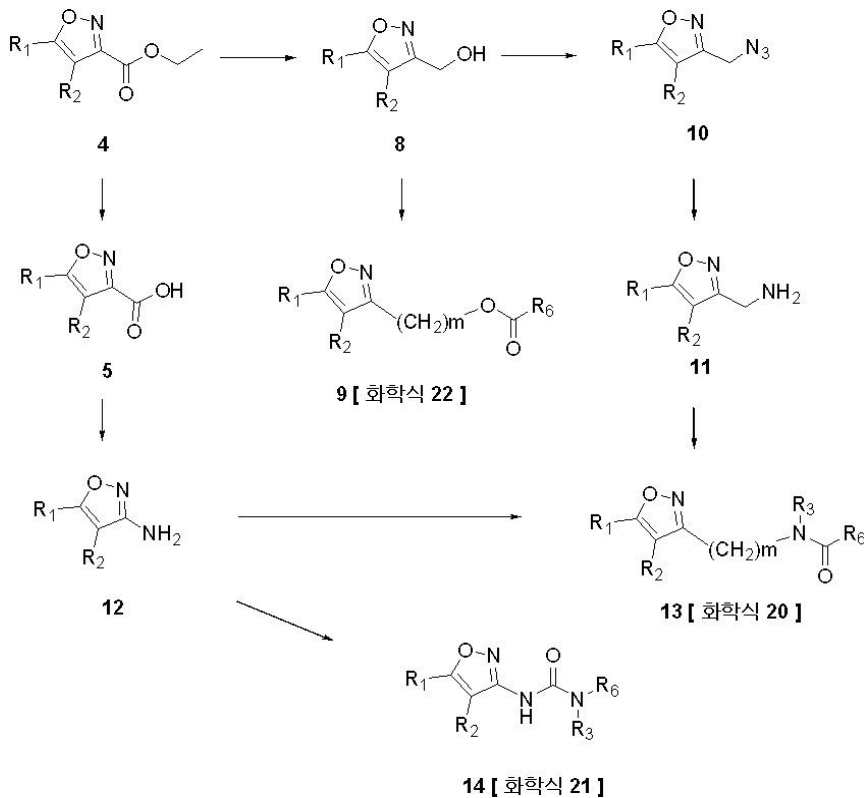
[0350]

상업적으로 입수 가능한 상기 출발물질(1)을 무수에탄올 용액에서 바람직하게는 1.0 M의 소듐에톡사이드로 처리한 후, 다이에틸 옥살레이트와 반응시켜 상기 중간체(2)를 수득할 수 있다. 다음으로, 상기 중간체(2)를 DMF 용액에서 소듐하이드라이드와 알킬할라이드를 이용하여 알킬이 치환된 중간체(3)를 수득할 수 있다. 이어, 상기 중간체(3)를 무수에탄올 용액에서 하이드록실아민을 사용하여 아이속사졸 중간체(4)를 얻을 수 있다. 다음으로, 상기 중간체(4)를 THF 및 메탄올 용매 하에서 바람직하게는 1N의 수산화리튬 수용액을 사용하여 카복실산 중간체(5)를 합성할 수 있다. 상기 중간체(5)와 원하는 아민을 반응시켜 최종 아이속사졸 화합물(6)(상기 화학식 18로 표시되는 화합물) 또는 화합물(7)(상기 화학식 19로 표시되는 화합물)을 얻을 수 있다.

[0351]

다음으로 상기 화학식 1에서 X가 화학식 4, 화학식 5 또는 화학식 6으로 표시되는 치환기인 아이속사졸 유도체, 즉 상기 화학식 20, 화학식 21 또는 화학식 22로 표시되는 화합물의 제조방법을 하기 반응식 2를 참조하여 구체적으로 설명하기로 한다.

반응식 2



[0352]

[0353]

상기 중간체(4) 및 중간체(5)를 수득하는 방법은 상기 반응식 1에서와 동일하다. 다음으로, 상기 중간체(5)를 DPPA를 사용하여 아민 중간체(12)를 수득한 후, 이 중간체(12)를 원하는 카복실산과 반응하여 최종 아이속사졸 화합물(13)(상기 화학식 20으로 표시되는 화합물)을 수득할 수 있다. 또는 다른 반응 경로로서, 중간체(4)를 에탄올 용액에서 소듐보로하이드라이드를 사용하여 반응시킴으로써 상기 알코올 중간체(8)를 수득하고, 이 중간체(8)를 메탄술폰닐클로라이드와 트라이에틸아민을 사용한 후 소듐아자이드로 처리하여 중간체(10)를 수득할 수 있다. 다음으로, 중간체(10)을 팔라듐 촉매하에서 수소화하여 아민 중간체(11)를 수득하고, 이어서 이 중간체(11)와 원하는 카복실산을 반응시켜 최종 아이속사졸 화합물(13)(상기 화학식 20으로 표시되는 화합물)을 얻을 수 있다.

[0354]

상기 중간체(12)를 CDI와 원하는 아민을 사용하여 반응시켜 최종 아이속사졸 화합물(14)(상기 화학식 21로 표시되는 화합물)을 얻을 수 있다.

[0355]

한편, 상기 중간체(8)를 CDI와 원하는 아민을 사용하여 반응시켜 최종 아이속사졸 화합물(9)(상기 화학식 22로 표시되는 화합물)을 얻을 수 있다.

[0356]

또한, 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은, 이하에서 설명하는 실험예들의 결과로부터 알 수 있듯이, Wnt/ β -카테닌 신호전달 항진능력을 지니고 있다. 따라서 본 발명은 치료 유효량으로 상기 화학식 1로 표시되는 아이속사졸 유도체 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 필수적으로 포함하여 Wnt/ β -카테닌 신호전달 항진 효능을 갖는 조성물을 제공한다.

[0357]

상기 약제학적 조성물을 제조함에 있어서, 제조하고자 하는 제형에 따라 담체는 선택되어지고, 이를 활성 성분인 화학식 1의 아이속사졸 유도체와 적절한 비율로 혼합함으로써 제형화할 수 있다.

[0358]

즉, 상기 활성 성분은, 목적하는 바에 따라 경구용 제제, 비경구용 제제, 주사용 제제 또는 경피용 제제 등으로 제형화될 수 있으며, 투여의 용이성 및 용량의 균일성 측면에서 바람직하게는 단일 투여형(unit dosage form)으로 제조된다.

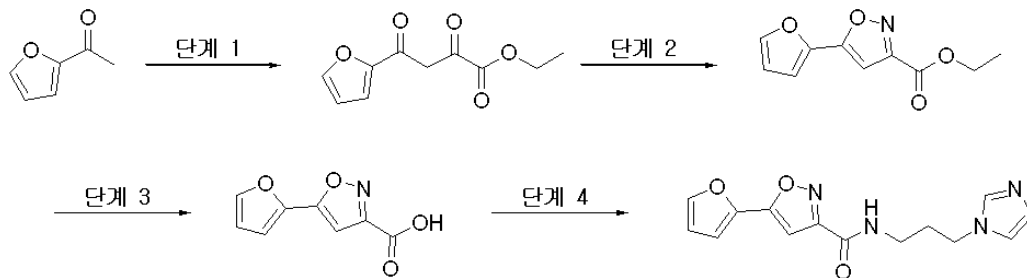
[0359]

상기 경구용 제제를 제조하는 경우에는 통상의 약제학적 담체를 사용할 수 있다. 예를 들어, 현탁액, 시럽제, 엘릭시르 및 용액제와 같은 경구용 액체 제제의 경우에는 물, 글리콜, 오일, 알콜 등을 담체로 사용할 수 있고, 산제, 환제, 캡셀제 및 정제와 같은 고체 제제의 경우에는 전분, 설탕, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 사용할 수 있다. 투여의 용이성을 고려할 때 정제 및 캡셀제가 가장 편리한 복용 형태이며, 정제 및 환제의 경

우는 장피제로 제조하는 것이 보다 바람직하다.

- [0360] 상기 비경구 제제의 경우, 담체로서 통상 멸균수를 사용하며, 용해 보조제와 같은 다른 성분도 포함시킬 수 있다.
- [0361] 상기 주사용 제제, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제, 습윤제 또는 현탁제를 사용하여 제조할 수 있다. 여기에 사용될 수 있는 용매에는, 물, 링거액 및 등장성 NaCl 용액이 있으며, 멸균 고정오일도 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용한다. 모노 또는 디-글리세라이드를 포함하는 임의의 무자극성 고정 오일이 이러한 목적으로 사용될 수 있으며, 그 밖에 올레산과 같은 지방산도 주사용 제제에 사용할 수 있다.
- [0362] 상기 경피용 제제의 경우에는, 담체로서 침투 촉진제 및/또는 적당한 습윤제를 임의로 피부에 대한 자극성이 없는 적당한 첨가제와 함께 사용할 수 있다. 첨가제는 피부를 통한 투여를 촉진시키거나 목적하는 조성물을 제조하는데 도움이 되는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 또한, 경피 제제는 경피용 패취, 크림 또는 연고와 같은 다양한 방식으로 투여된다.
- [0363] 한편, 본 발명에 따른 활성 성분이 체내에서 빠르게 제거되는 것을 방지하기 위하여, 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체를 포함하는 조성물이 서방성 제제의 형태로 제형화될 수도 있는데, 이때 사용될 있는 담체로는 당업계에 공지되어 있는 삽입물(implant), 마이크로캡슐화 전달계(microencapsulated delivery system), 생분해성/생체적합성 고분자(biodegradable/biocompatible polymers) 등을 구체적인 예로 들 수 있다.
- [0364] 상기 치료 유효량(therapeutically effective amount)이란, 치료를 요하는 병의 증상을 경감 또는 줄이거나 예방을 요하는 병의 임상학적 마커 또는 증상의 개시를 줄이거나 지연시키는데 유효한 활성 성분의 양을 의미한다. 치료 유효량은 치료를 요하는 병에 대한 공지된 생체내(*in vivo*) 및 생체외(*in vitro*) 모델 시스템에서 해당 화합물을 실험함으로써 경험적으로 결정될 수 있다.
- [0365] 본 발명에 따른 조성물의 활성 성분, 구체적으로 화학식 1의 아이속사졸 유도체를 임상적인 목적으로 투여시, 단일 용량 또는 분리용량으로 숙주에게 투여될 총 1일 용량은 체중 1kg당 0.1 ~ 100mg의 범위가 보다 바람직하지만, 특정 환자에 대한 특이 용량 수준은 사용될 특정 화합물, 환자의 체중, 성, 건강상태, 식이, 약제의 투여 시간, 투여 방법, 배설률, 약제 혼합 및 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다.
- [0366] 경우에 따라서는, 화학식 1의 아이속사졸 유도체는 그것의 프로드럭(prodrug) 등의 형태로 유효한 제약 조성물을 제형화하는데 사용될 수도 있다.
- [0367] 본 발명에 따른 Wnt/ β -카테닌 신호전달을 항진하는 효능제 조성물에는, 활성 성분의 작용을 저해하지 않거나 활성 성분의 작용을 보조하는 기타 성분들이 더 포함될 수 있으며, 기타 당업계에 공지된 다양한 형태로 제형화될 수 있다.
- [0368] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 아이속사졸 유도체를 유효성분으로 사용하여, Wnt/ β -카테닌 신호전달을 항진하여 줄기세포의 분화를 조절함으로써 이와 관련된 질병을 치료하거나 예방하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0369] 상기 질병으로는 보다 구체적으로 골다공증 또는 골관절 관련 질환 등을 예로 들 수 있다.
- [0370] 이하에서 본 발명의 내용을 하기 실시예를 참조하여 보다 구체적으로 설명하나, 이는 단지 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.
- [0371] **제조예 1: 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드의 제조**
- [0372] 하기 반응식 3으로 표시되는 경로를 통해 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드(유도체 (1))를 제조하였다. 상기 반응 경로를 단계별로 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

반응식 3



[0373]

[0374]

1) 단계 1: 4-퓨란-2-일-2,4-다이옥소-뷰틸산 에틸 에스터의 제조

[0375]

소듐에톡사이드(6.81 g)를 무수에탄올(200 mL)에 녹인 용액에, 2-아세틸퓨란(5.01 mL)을 0°C 에서 천천히 첨가하였다. 이 용액을 0°C 에서 2시간 동안 교반한 후, 옥살산 다이에틸 에스터(9.30 mL)를 천천히 첨가하였다. 18 시간 동안 교반한 후, 1N 염산을 사용하여 반응을 종결시켰다. 반응 용액을 진공 조건에서 농축하여 에탄올을 제거한 후, 메틸렌클로라이드로 추출하였다. 유기층을 무수 소듐설페이트로 건조하고 여과한 후 진공 조건에서 농축하여 4-퓨란-2-일-2,4-다이옥소-뷰티르산 에틸 에스터 10.0 g을 수득하였다. 이 농축액을 별다른 정제 과정 없이 다음 반응에서 사용하였다.

[0376]

¹H-NMR(acetone-d₆, 200MHz), ppm(δ): 8.02~7.99(m, 1H), 7.62~7.55(m, 1H), 6.98~6.94(m, 1H), 6.83~6.77(m, 1H), 4.40(q, 2H), 1.38(t, 3H)

[0377]

2) 단계 2: 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 에틸 에스터의 제조

[0378]

상기에서 제조한 4-퓨란-2-일-2,4-다이옥소-뷰틸산 에틸 에스터 10.0 g과 하이드록실아민 염산염을 섞은 현탄액을 85°C 에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 진공 조건에서 농축하여 용매를 제거하였다. 농축액을 메틸렌클로라이드와 증류수에 녹인 후 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수 소듐설페이트로 건조하고 실리카 젤 층을 통해 여과한 후 진공 조건에서 농축하여 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 에틸 에스터 8.01 g(수득률 77%)을 수득하였다. 이 농축액을 별다른 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

[0379]

¹H-NMR(acetone-d₆, 200MHz), ppm(δ): 7.90~7.86(m, 1H), 7.20(d, 1H), 7.00(s, 1H), 6.77~6.73(m, 1H), 4.45(q, 2H), 1.41(t, 3H)

[0380]

3) 단계 3: 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산의 제조

[0381]

5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 에틸 에스터 4.14 g을 THF 130 mL와 메탄올 25 mL에 녹인 후, 1N 리튬하이드록사이드 수용액 80 mL를 천천히 가하였다. 15시간 동안 교반한 후, 진공 조건에서 THF와 메탄올을 제거하였다. 남겨진 용액을 1N 염산으로 산성화한 후, 생긴 고체를 여과하고 증류수로 세척한 뒤 건조하여 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 3.22g(수득률: 90 %)을 하얀색 고체 상태로 수득하였다.

[0382]

¹H-NMR(acetone-d₆, 200MHz), ppm(δ): 7.90~7.86(m, 1H), 7.19(d, 1H), 7.00(s, 1H), 6.77~6.73(m, 1H)

[0383]

4) 단계 4: 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드(유도체(1))의 제조

[0384]

5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 7mg과 3-이미다졸-1-일-프로필아민 0.005mL를 DMF에 녹인 후, 8mg의 HOBT, 9mg의 EDC 및 0.014mL의 TEA를 넣어주었다. 반응액을 상온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공 조건에서 농축하고, 여기서 수득한 농축액을 프리패러티브 HPLC(preparative HPLC)를 사용하여 정제하여 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아마이드 4 mg(수득률: 35 %)을 얻었다.

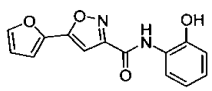
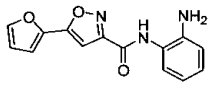
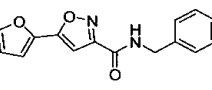
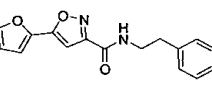
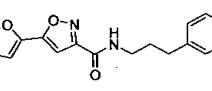
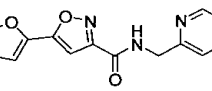
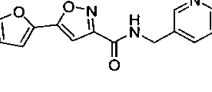
[0385]

¹H-NMR(acetone-d₆, 200MHz), ppm(δ): 8.16(bs, 1H), 7.86~7.84(m, 1H), 7.65~7.61(m, 1H), 7.19~7.12(m, 2H), 6.97~6.89(m, 2H), 6.78~6.71(m, 1H), 4.18(t, 2H), 3.48(q, 2H), 2.24~2.07(m, 2H) Exact Mass (calc.): 286.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)⁺: 287

[0386]

상기 아이속사졸 유도체(1)의 합성과 유사한 방법으로 적합한 출발물질을 사용하여 하기 유도체(2)~(224)를 제조하고 그 결과를 하기 표 1aa ~ 표1bc 에 나타내었다.

표 1a

유 도 체	구조	결과
2		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 9.75(bs, 1H), 8.04~7.90(m, 2H), 7.33~7.21(m, 2H), 7.08~6.72(m, 5H) Exact Mass (calc.): 270.06 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 271
3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.02~7.98(m, 1H), 7.75(bs, 1H), 7.34~7.16(m, 3H), 7.06~6.96(m, 1H), 6.65~6.54(m, 1H), 4.99(s, 2H) Exact Mass (calc.): 269.08 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 270
4		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.47(bs, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.47~7.24(m, 5H), 7.22~7.14(m, 1H), 6.96(s, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 4.64(d, 2H) Exact Mass (calc.): 268.08 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 269
5		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.98(bs, 1H), 7.89~7.85(m, 1H), 7.39~7.13(m, 6H), 6.92(s, 1H), 6.77~6.71(m, 1H), 3.69(q, 2H), 2.99(t, 2H) Exact Mass (calc.): 282.10 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 283
6		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.15~7.83(m, 2H), 7.35~7.10(m, 6H), 6.92(s, 1H), 6.77~6.70(m, 1H), 3.49(q, 2H), 2.78(t, 2H), 2.10~1.90(m, 2H) Exact Mass (calc.): 296.12 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 297
7		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.62~8.52(m, 2H), 7.90~7.75(m, 2H), 7.49~7.42(m, 1H), 7.36~7.26(m, 1H), 7.21~7.17(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.78~6.72(m, 1H), 4.75(d, 2H) Exact Mass(calc.): 269.08 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 270
8		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.69~8.48(m, 3H), 7.89~7.80(m, 2H), 7.41~7.32(m, 1H), 7.19~7.15(m, 1H), 6.96(s, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 4.68(d, 2H) Exact Mass(calc.): 269.08 LC-MS (ESI+) m/e ($M+1$) $^+$: 270

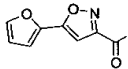
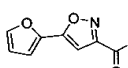
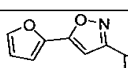
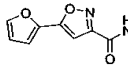
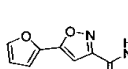
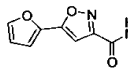
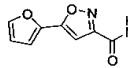
[0387]

표 lab

유 도 체	구조	결과
9		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.67(bs, 1H), 8.59~8.52(m, 2H), 7.90~7.86(m, 1H), 7.41~7.35(m, 2H), 7.20~7.15(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.75~6.70(m, 1H), 4.69(d, 2H) Exact Mass(calc.): 269.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 270
10		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.78~8.06(m, 2H), 8.00~7.53(m, 2H), 7.50~6.60(m, 5H), 3.83(q, 2H), 3.14(t, 2H) Exact Mass (calc.): 283.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 284
11		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.56~8.42(m, 2H), 8.09(bs, 1H), 7.88~7.84(m, 1H), 7.75~7.67(m, 1H), 7.35~7.26(m, 1H), 7.18~7.13(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 3.73(q, 2H), 3.02(t, 2H) Exact Mass (calc.): 283.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 284
12		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.53~8.48(m, 2H), 8.05(bs, 1H), 7.88~7.83(m, 1H), 7.33~7.25(m, 2H), 7.17~7.14(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.75~6.70(m, 1H), 3.75(q, 2H), 3.02(t, 2H) Exact Mass (calc.): 283.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 284
13		Exact Mass (calc.): 296.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 297
14		Exact Mass (calc.): 296.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 297
15		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.01~7.90(m, 1H), 7.88~7.85(m, 1H), 7.22~7.10(m, 5H), 6.92(s, 1H), 6.75~6.72(m, 1H), 3.65(q, 2H), 2.93(t, 2H), 2.31(s, 3H) Exact Mass (calc.): 296.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 297
16		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.05(bs, 1H), 7.87~7.84(m, 1H), 7.43~7.23(m, 2H), 7.19~7.06(m, 3H), 6.74(s, 1H), 6.75~6.71(m, 1H), 3.71(q, 2H), 3.04(t, 2H) Exact Mass (calc.): 300.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 301

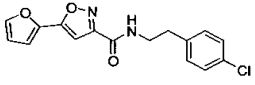
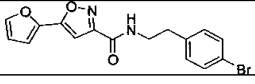
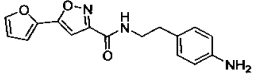
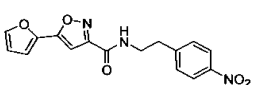
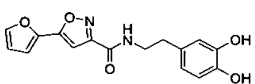
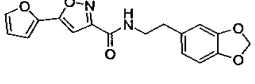
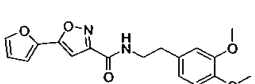
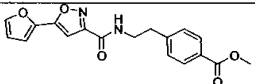
[0388]

표 1ac

유 도 체	구조	결과
17		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.99(bs, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.43~7.30(m, 1H), 7.19~6.95(m, 4H), 6.91(s, 1H), 6.77~6.70(m, 1H), 3.71(q, 2H), 3.04(t, 2H) Exact Mass (calc.): 300.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 301
18		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.98(bs, 1H), 7.87~7.84(m, 1H), 7.41~7.28(m, 2H), 7.18~7.02(m, 3H), 6.91(s, 1H), 6.75~6.70(m, 1H), 3.68(q, 2H), 2.98(t, 2H) Exact Mass (calc.): 300.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 301
19		Exact Mass (calc.): 312.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 313
20		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.01~7.80(m, 2H), 7.29~7.14(m, 2H), 6.92~6.71(m, 5H), 3.80(s, 3H), 3.69(q, 2H), 2.96(t, 2H) Exact Mass (calc.): 312.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 313
21		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.96~7.82(m, 2H), 7.26~7.14(m, 3H), 6.94~6.85(m, 3H), 6.75~6.71(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.64(q, 2H), 2.91(t, 2H) Exact Mass (calc.): 312.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 313
22		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.04~7.78(m, 2H), 7.18~7.08(m, 3H), 6.91(s, 1H), 6.84~6.72(m, 3H), 3.62(q, 2H), 2.87(t, 2H) Exact Mass (calc.): 298.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 299
23		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.26(bs, 1H), 7.97(bs, 1H), 7.89~7.85(m, 1H), 7.21~7.11(m, 2H), 6.92(s, 1H), 6.82~6.65(m, 4H), 3.72~3.60(m, 2H), 2.94(t, J=4.80, 2H) Exact Mass (calc.): 298.30 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 299

[0389]

표 1ad

유 도 체	구조	결과
24		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.02(bs, 1H), 7.88~7.85(m, 1H), 7.36~7.26(m, 4H), 7.18~7.14(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.78~6.72(m, 1H), 3.68(q, 2H), 2.99(t, 2H) Exact Mass (calc.): 316.06 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 317
25		Exact Mass (calc.): 360.01 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 361
26		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.88~7.84(m, 2H), 7.17~7.13(m, 1H), 7.03~6.96(m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 6.67~6.60(m, 1H), 3.59(q, 2H), 2.80(t, 2H) Exact Mass (calc.): 297.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 298
27		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.26~8.19(m, 1H), 8.08(bs, 1H), 7.88~7.84(m, 1H), 7.66~7.57(m, 2H), 7.18~7.14(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.76~6.72(m, 1H), 3.78(q, 2H), 3.17(t, 2H) Exact Mass (calc.): 327.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 328
28		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.01~7.87(m, 4H), 7.18~7.14(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.81~6.58(m, 4H), 3.63(q, 2H), 2.82(t, 2H) Exact Mass (calc.): 314.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 315
29		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.01~7.82(m, 2H), 7.18~7.14(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.86~6.71(m, 4H), 5.98(s, 2H), 3.65(q, 2H), 2.90(t, 2H) Exact Mass (calc.): 326.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 327
30		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.99~7.80(m, 2H), 7.18~7.14(m, 1H), 6.94~6.78(m, 4H), 6.74~6.71(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.66(q, 2H), 2.91(t, 2H) Exact Mass (calc.): 342.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 343
31		Exact Mass (calc.): 340.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 341

[0390]

표 1a

유 도 체	구조	결과
32		Exact Mass (calc.): 326.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 327
33		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.20(bs, 1H), 7.91~7.84(m, 1H), 7.63~7.54(m, 1H), 7.22~7.12(m, 2H), 6.98~6.88(m, 2H), 6.78~6.70(m, 1H), 4.34(t, 2H), 3.82(q, 2H) Exact Mass (calc.): 272.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 273
34		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.06(bs, 1H), 7.88~7.83(m, 1H), 7.62~7.55(m, 1H), 7.18~7.07(m, 2H), 6.80~6.89(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.77~6.70(m, 1H), 4.16(t, 2H), 3.46(q, 2H), 2.11~1.82(m, 2H), 1.79~1.58(m, 2H) Exact Mass (calc.): 300.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 301
35		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.25(bs, 1H), 7.88~7.85(m, 1H), 7.18~7.16(m, 1H), 7.02~6.97(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.76~6.71(m, 2H), 4.21(t, 2H), 3.77(q, 2H), 2.34(s, 3H) Exact Mass (calc.): 286.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 287
36		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.22(bs, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.45~7.38(m, 1H), 7.19~7.13(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 6.65~6.61(m, 1H), 4.24(t, 2H), 3.74(q, 2H), 2.25(s, 3H) Exact Mass (calc.): 286.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 287
37		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.22(bs, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.45~7.38(m, 1H), 7.19~7.13(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.86~6.82(m, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 4.24(t, 2H), 3.74(q, 2H), 2.10(s, 3H) Exact Mass (calc.): 286.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 287

[0391]

표 1af

유 도 체	구조	결과
38		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.40(s, 1H), 8.20(bs, 1H), 7.91~7.83(m, 2H), 7.18~7.16(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 4.54(t, 2H), 3.90(q, 2H) Exact Mass (calc.): 273.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 274
39		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.14(bs, 1H), 7.89~7.85(m, 1H), 7.71~7.66(m, 1H), 7.49~7.44(m, 1H), 7.19~7.14(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.76~6.72(m, 1H), 6.28~6.22(m, 1H), 4.45(t, J=5.80, 2H), 3.92~3.81(m, 2H) Exact Mass (calc.): 272.26 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 273
40		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.13(bs, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.71(s, 2H), 7.19~7.14(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.76~6.72(m, 1H), 4.74(t, J=5.80, 2H), 4.01~3.90(m, 2H) Exact Mass (calc.): 273.25 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 274
41		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.20(bs, 1H), 8.03s, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.19~7.14(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.76~6.72(m, 1H), 4.74(t, J=5.80, 2H), 4.01~3.91(m, 2H) Exact Mass (calc.): 273.25 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 274
42		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.74(s, 1H), 8.24(bs, 1H), 7.89~7.85(m, 1H), 7.19~7.14(m, 1H), 6.91(s, 1H), 6.76~6.72(m, 1H), 5.02(t, J=5.80, 2H), 4.25~3.99(m, 2H) Exact Mass (calc.): 274.24 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 275
43		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 9.41(s, 1H), 9.04(t, J=5.40, 1H), 8.01~7.94(m, 1H), 7.38~7.23(m, 1H), 7.03(s, 1H), 6.78~6.72(m, 1H), 4.66(t, J=5.40, 2H), 3.72(q, J=5.40, 2H) Exact Mass (calc.): 274.24 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 275

[0392]

표 1a

유도체	구조	결과
44		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.15(bs, 1H), 7.89~7.80(m, 1H), 7.19~7.14(m, 1H), 7.10~7.04(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.79~6.71(m, 2H), 4.06(t, J=6.00, 2H), 3.57~3.43(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.19~2.07(m, 2H) Exact Mass (calc.): 300.32 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 301
45		Exact Mass (calc.): 314.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 315
46		Exact Mass (calc.): 328.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 329
47		Exact Mass (calc.): 362.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 363
48		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.08(bs, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.74~7.67(m, 1H), 7.47~7.42(m, 1H), 7.19~7.14(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 6.26~6.22(m, 1H), 4.30(t, J=7.00, 2H), 3.52~3.40(m, 2H), 2.27~2.11(m, 2H) Exact Mass (calc.): 286.29 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 287
49		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.92(bs, 1H), 8.16~8.12(m, 1H), 7.98~7.94(m, 1H), 7.71~7.67(m, 1H), 7.25~7.20(m, 1H), 7.04(s, 1H), 6.79~6.71(m, 1H), 4.41(t, J=6.00, 2H), 3.27~3.21(m, 2H), 2.10~2.02(m, 2H) Exact Mass (calc.): 287.28 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 288
50		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 9.00~8.95(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.23(m, 1H), 7.04(s, 1H), 6.74(m, 1H), 4.47(t, 2H), 3.29~3.25(m, 2H), 2.20~2.05(m, 2H) Exact Mass (calc.): 287.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 288
51		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 9.00~8.95(m, 1H), 8.51(s, 1H), 7.97(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.06(s, 1H), 6.75(m, 1H), 4.23(t, 2H), 3.30~3.20(m, 2H), 2.10~2.04(m, 2H) Exact Mass (calc.): 287.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 288

[0393]

표 1ah

유 도 체	구조	결과
52		$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{, 200MHz)}$, ppm(δ): 9.39(s, 1H), 9.00~8.95(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.23(m, 1H), 7.05(s, 1H), 6.74(m, 1H), 4.50(t, 2H), 3.29~3.25(m, 2H), 2.15~2.08(m, 2H) Exact Mass (calc.): 288.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 289
53		$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{, 200MHz)}$, ppm(δ): 8.96(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.06(s, 1H), 6.80~6.70(m, 1H), 4.80~4.64 (m, 2H), 3.29~3.25(m, 2H), 2.22~2.05(m, 2H) Exact Mass (calc.): 288.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 289
54		Exact Mass (calc.): 331.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 332
55		Exact Mass (calc.): 331.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 332
56		$^1\text{H-NMR(acetone-d}_6\text{, 200MHz)}$, ppm(δ): 8.18(bs, 1H), 7.89~7.84(m, 1H), 7.19~7.14(m, 1H), 7.09~7.04(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.79~6.71(m, 2H), 4.06(t, J=7.40, 2H), 3.57~3.43(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.21~2.07(m, 2H) Exact Mass (calc.): 300.32 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 301
57		Exact Mass (calc.): 300.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 301
58		Exact Mass (calc.): 344.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 345
59		Exact Mass (calc.): 330.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 331
60		Exact Mass (calc.): 364.02 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 365
61		$^1\text{H-NMR(acetone-d}_6\text{, 200MHz)}$, ppm(δ): 8.58~8.43(m, 1H), 7.88~7.84(m, 1H), 7.78~7.63(m, 1H), 7.39~7.12(m, 3H), 6.82~6.58(m, 2H), 4.06~3.90(m, 2H), 3.21~3.05(m, 5H) Exact Mass (calc.): 297.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 298
62		Exact Mass (calc.): 300.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 301

[0394]

표 1a

유 도 체	구조	결과
63		Exact Mass (calc.): 314.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 315
64		Exact Mass (calc.): 376.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 377
65		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.06(bs, 1H), 7.88~7.85(m, 1H), 7.64~7.60(m, 1H), 7.19~7.17(m, 1H), 7.06~7.02(m, 1H), 6.95(s, 1H), 6.75~6.69(m, 1H), 4.18(t, 2H), 3.47(q, 2H), 2.45(s, 3H), 2.24~2.01(m, 2H) Exact Mass (calc.): 300.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 301
66		Exact Mass (calc.): 314.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 315
67		Exact Mass (calc.): 376.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 377
68		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.17(bs, 1H), 8.01~7.92(m, 2H), 7.69~7.53(m, 4H), 7.24~7.17(m, 2H), 7.01~6.73(m, 1H), 4.19(t, 2H), 3.47(q, 2H), 2.24~2.06(m, 2H) Exact Mass (calc.): 296.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 297
69		NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.15(bs, 1H), 7.99~7.91(m, 2H), 7.62~7.50(m, 4H), 7.19~7.12(m, 2H), 6.93~6.86(m, 1H), 4.34(t, J=5.80, 2H), 3.87~3.77(m, 2H) Exact Mass (calc.): 282.30 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 283
70		Exact Mass (calc.): 293.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 294
71		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.57~8.44(m, 2H), 8.14~7.88(m, 3H), 7.76~7.52(m, 4H), 7.36~7.27(m, 2H), 7.17(s, 1H), 3.73(q, 2H), 3.02(t, 2H) Exact Mass (calc.): 293.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 294

[0395]

표 1aj

유 도 체	구조	결과
72		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.58~8.43(m, 2H), 8.19~ 7.84(m, 3H), 7.64~7.49(m, 3H), 7.37~7.15(m, 2H), 7.17(s, 1H), 3.76(q, 2H), 3.01(t, 2H) Exact Mass (calc.): 293.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 294
73		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.21(bs, 1H), 8.10~ 7.88(m, 3H), 7.63~7.51(m, 3H), 7.19~7.08(m, 3H), 6.86~6.77(m, 2H), 3.63(q, 2H), 2.92(t, 2H) Exact Mass (calc.): 308.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 309
74		Exact Mass (calc.): 307.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 308
75		Exact Mass (calc.): 297.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 398
76		Exact Mass (calc.): 297.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 398
77		Exact Mass (calc.): 297.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 298
78		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.12(bs, 1H), 7.83~7.76(m, 1H), 7.66~7.62(m, 1H), 7.48~7.36(m, 3H), 7.22~7.18(m, 1H), 7.01~6.93(m, 2H), 4.19(t, 2H), 3.50(q, 2H), 2.56(s, 3H), 2.25~2.13(m, 2H) Exact Mass (calc.): 310.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 311
79		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.15(bs, 1H), 7.82~7.62(m, 3H), 7.52~7.34(m, 2H), 7.23~7.15(m, 2H), 6.98~6.74(m, 1H), 4.19(t, 2H), 3.49(q, 2H), 2.45(s, 3H), 2.43~2.05(m, 2H) Exact Mass (calc.): 310.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 311
80		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.10(bs, 1H), 7.88~7.81(m, 2H), 7.66~7.62(m, 1H), 7.45~7.36(m, 2H), 7.22~7.17(m, 1H), 7.11(s, 1H), 6.95~6.40(m, 1H), 4.18(t, 2H), 3.48(q, 2H), 2.43(s, 3H), 2.25~2.03(m, 2H) Exact Mass (calc.): 310.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 311

[0396]

표 1ak

유 도 체	구조	결과
81		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.25~7.96(m, 2H), 7.72~7.35(m, 4H), 7.26~6.91(m, 3H), 4.20(t, 2H), 3.50(q, 2H), 2.24~2.07(m, 2H) Exact Mass (calc.): 314.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 315
82		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.26~7.06(m, 1H), 7.9~7.54(m, 4H), 7.44~7.12(m, 3H), $^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.06~6.76(m, 1H), 4.20(t, 2H), 3.50(q, 2H), 2.24~2.07(m, 2H) Exact Mass (calc.): 314.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 31
83		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.21~7.95(m, 2H), 7.67~7.58(m, 1H), 7.44~7.28(m, 2H), 7.24~7.12(m, 1H), 6.94(s, 1H), 4.17(t, 2H), 3.48(q, 2H), 2.23~2.06(m, 2H) Exact Mass (calc.): 314.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 315
84		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.97~8.92(m, 1H), 8.51(s, 1H), 8.02~7.95 (m, 3H), 7.43~7.34(m, 3H), 4.21(t, 2H), 3.29~3.22(m, 2H), 2.02(m, 2H) Exact Mass (calc.): 315.11LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 316
85		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.26(bs, 1H), 8.07~7.96(m, 1H), 7.72~7.35(m, 4H), 7.19~7.04(m, 2H), 6.92(s, 1H), 4.35(t, J=6.00, 2H), 3.88~3.76(m, 2H) Exact Mass (calc.): 300.29 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 301
86		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.15(bs, 1H), 8.09~7.96(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.44~7.30(m, 2H), 7.19~7.08(m, 2H), 6.92(s, 1H), 4.34(t, J=5.80, 2H), 3.88~3.75(m, 2H) Exact Mass (calc.): 300.29 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 301
87		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.95(m, 1H), 7.99(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.44~7.34(m, 4H), 6.22(m, 1H), 4.31(t, 2H), 3.65(m, 2H) Exact Mass (calc.): 300.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 301

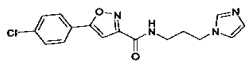
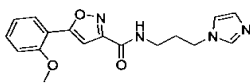
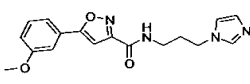
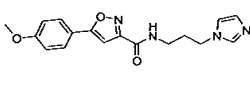
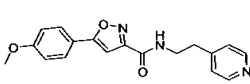
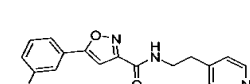
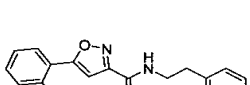
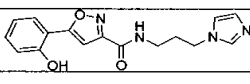
[0397]

표 1a1

유 도 체	구조	결과
88		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.43(m, 1H), 8.20(br, 1H), 8.06~7.99(m, 2H), 7.91(m, 1H), 7.41~7.33(2H, m), 7.17(m, 1H), 4.55(m, 2H), 3.93(m, 2H) Exact Mass (calc.): 301.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 302
89		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.95(br, 1H), 8.05~7.95(m, 2H), 7.78(s, 2H), 7.50~7.34(m, 3H), 4.61(t, 2H), 3.78~3.62(m, 2H) Exact Mass (calc.): 301.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 302
90		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.95(m, 1H), 8.11(s, 1H), 8.00~7.96(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.45~7.34(m, 3H), 4.59(t, 2H), 3.78~3.62(m, 2H) Exact Mass (calc.): 301.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 302
91		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.96(m, 2H), 8.02~7.94(m, 2H), 7.45~7.33 (m, 3H), 4.90(t, 2H), 3.85~3.73(m, 2H) Exact Mass (calc.): 302.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 303
92		Exact Mass (calc.): 311.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 312
93		Exact Mass (calc.): 311.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 312
94		Exact Mass (calc.): 311.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 312
95		Exact Mass (calc.): 311.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 312
96		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.90(m, 1H), 8.49(s, 1H), 7.95~7.91(m, 3H), 7.62~7.58(m, 2H), 7.39(s, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.29~3.25(m, 2H), 2.05~1.98(m, 2H) Exact Mass (calc.): 331.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 332
97		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.95~8.84(m, 1H), 8.46(s, 1H), 7.95~7.91 (m, 3H), 7.62~7.58(m, 2H), 7.36(s, 1H), 4.36(m, 2H), 3.66(m, 2H) Exact Mass (calc.): 317.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 318

[0398]

표 1am

유 도 체	구조	결과
98		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz), ppm(δ): 9.00(t, 1H), 7.97(m, 2H), 7.66(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.90(s, 1H) 4.03(t, 2H), 3.31(q, 2H), 2.00(q, 2H) Exact Mass (calc.): 330.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 331
99		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.27~7.81(m, 2H), 7.77~7.42(m, 2H), 7.40~6.82(m, 5H), 4.11(t, 2H), 4.05(s, 3H), 3.48(q, 2H), 2.23~2.02(m, 2H) Exact Mass (calc.): 326.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 327
100		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.23(bs, 1H), 7.79~6.89(m, 8H), 4.24(t, 2H), 3.91(s, 3H), 3.47(q, 2H), 2.39~2.12(m, 2H) Exact Mass (calc.): 326.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 327
101		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.32~7.42(m, 4H), 7.38~6.90(m, 5H), 4.19(t, 2H), 3.96(s, 3H), 3.46(q, 2H), 2.39~2.02(m, 2H) Exact Mass (calc.): 326.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 327
102		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.52~8.44(m, 2H), 7.89~7.79(m, 2H), 7.39~7.33(m, 2H), 7.15~7.05(m, 3H), 6.99(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.76~3.67(m, 2H), 3.02(t, J=7.40, 2H) Exact Mass (calc.): 323.35 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 324
103		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz), ppm(δ): 8.59~8.53(m, 2H), 7.47~7.17(m, 6H), 7.08~6.99(m, 1H), 6.97(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.83~3.71(m, 2H), 2.98(t, J=6.80, 2H) Exact Mass (calc.): 323.35 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 324
104		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 200MHz), ppm(δ): 8.56(d, J=5.80, 2H), 7.95(d, J=7.40, 1H), 7.46~7.40(m, 1H), 7.29~6.95(m, 6H), 3.98(s, 3H), 3.83~3.71(m, 2H), 2.98(t, J=6.80, 2H) Exact Mass (calc.): 323.35 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 324
105		Exact Mass (calc.): 312.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 313

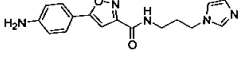
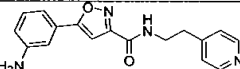
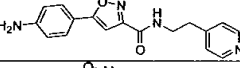
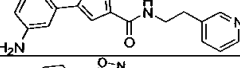
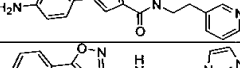
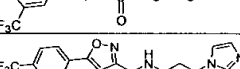
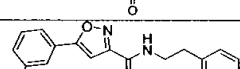
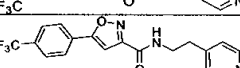
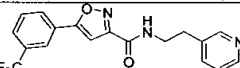
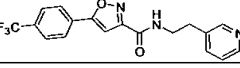
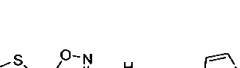
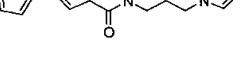
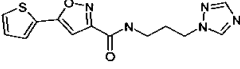
[0399]

표 1an

유 도 체	구조	결과
106		Exact Mass (calc.): 312.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 313
107		Exact Mass (calc.): 312.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 313
108		Exact Mass (calc.): 309.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 310
109		Exact Mass (calc.): 309.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 310
110		Exact Mass (calc.): 309.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 310
111		Exact Mass (calc.): 309.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 310
112		Exact Mass (calc.): 341.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 342
113		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.19~8.96(m, 2H), 7.85~7.54(m, 5H), 7.19(s, 1H), 6.96~6.88(m, 1H), 4.21(t, 2H), 3.42(q, 2H), 2.21~2.06(m, 2H) Exact Mass (calc.): 341.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 342
114		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 8.50~8.05(m, 5H), 7.66~7.45(m, 2H), 7.21~7.17(m, 1H), 6.94(s, 1H), 4.19(t, 2H), 3.49(q, 2H), 2.22~2.00(m, 2H) Exact Mass (calc.): 341.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 342
115		Exact Mass (calc.): 338.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 339
116		Exact Mass (calc.): 338.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 339
117		Exact Mass (calc.): 338.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 339
118		Exact Mass (calc.): 338.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 339
119		¹ H-NMR(acetone-d ₆ , 200MHz), ppm(δ): 7.76~7.65(m, 1H), 7.55~6.95(m, 6H), 6.78~6.56(m, 2H), 4.15(t, 2H), 3.23(q, 2H), 2.35~2.20(m, 2H) Exact Mass (calc.): 311.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 312

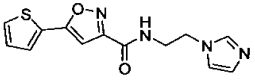
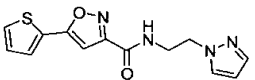
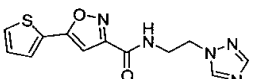
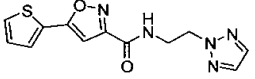
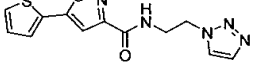
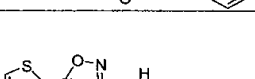
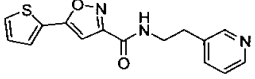
[0400]

표 1a0

유 도 체	구조	결과
120		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.64~7.56(m, 1H), 7.35~7.26(m, 1H), 7.18~7.02(m, 3H), 6.92(s, 1H), 6.74~6.56(m, 3H), 4.09(t, 2H), 3.21(q, 2H), 2.22~1.99(m, 2H) Exact Mass (calc.): 311.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 312
121		Exact Mass (calc.): 308.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 309
122		Exact Mass (calc.): 308.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 309
123		Exact Mass (calc.): 308.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 309
124		Exact Mass (calc.): 308.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 309
125		Exact Mass (calc.): 364.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 365
126		Exact Mass (calc.): 364.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 365
127		Exact Mass (calc.): 361.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 362
128		Exact Mass (calc.): 361.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 362
129		Exact Mass (calc.): 361.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 362
130		Exact Mass (calc.): 361.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 362
131		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.13(bs, 1H), 7.84~7.66(m, 2H), 7.66~7.61(m, 1H), 7.32~7.26(m, 1H), 7.21~7.18(m, 1H), 7.03(s, 1H), 6.77~6.72(m, 1H), 4.18(t, 2H), 3.48(q, 2H), 2.24~2.06(m, 2H) Exact Mass (calc.): 302.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 303
132		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.91(m, 1H), 8.52(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.83(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.29~7.25(m, 1H), 7.19(s, 1H), 4.23(t, 2H), 3.29~3.23(m, 2H), 2.07~2.00(m, 2H) Exact Mass (calc.): 303.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 304

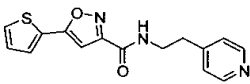
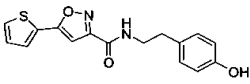
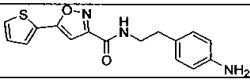
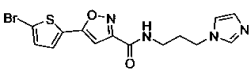
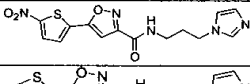
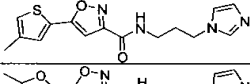
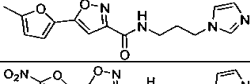
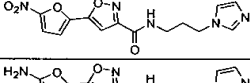
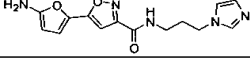
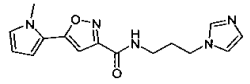
[0401]

표 1ap

유도체	구조	결과
133		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.15(bs, 1H), 7.86~7.76(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.32~7.25(m, 1H), 7.16~7.12(m, 1H), 7.01(s, 1H), 6.93~6.89(m, 1H), 4.33(t, J=5.80, 2H), 3.88~3.76(m, 2H) Exact Mass (calc.): 288.33 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 289
134		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.10(bs, 1H), 7.86~7.76(m, 2H), 7.72~7.66(m, 1H), 7.49~7.46(m, 1H), 7.33~7.26(m, 1H), 7.02(s, 1H), 6.27~6.23(m, 1H), 4.44(t, J=5.80, 2H), 3.92~3.81(m, 2H) Exact Mass (calc.): 288.33 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 289
135		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.40(s, 1H), 8.18(bs, 1H), 7.90(s, 1H), 7.84~7.76(m, 2H), 7.32~7.26(m, 1H), 7.01(s, 1H), 4.54(t, J=5.40, 2H), 3.96~3.83(m, 2H) Exact Mass (calc.): 289.32 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 290
136		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.10(bs, 1H), 7.85~7.76(m, 2H), 7.71(s, 2H), 7.32~7.26(m, 1H), 7.02(s, 1H), 4.74(t, J=5.80, 2H), 4.04~3.90(m, 2H) Exact Mass (calc.): 289.32 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 290
137		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.19(bs, 1H), 8.03(s, 1H), 7.84~7.76(m, 2H), 7.67(s, 1H), 7.32~7.26(m, 1H), 7.01(s, 1H), 4.74(t, J=5.40, 2H), 4.01~3.88(m, 2H) Exact Mass (calc.): 289.32 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 290
138		Exact Mass (calc.): 299.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 300
139		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.53~8.42(m, 2H), 8.07(bs, 1H), 7.83~7.68(m, 3H), 7.35~7.25(m, 2H), 7.00(s, 1H), 3.73(q, 2H), 3.01(t, 2H) Exact Mass (calc.): 299.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 300

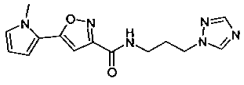
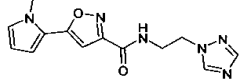
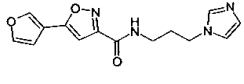
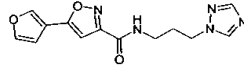
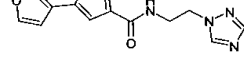
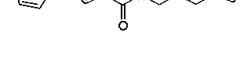
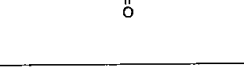
[0402]

표 1a

유 도 체	구조	결과
140		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.53~8.43(m, 2H), 8.08(bs, 1H), 7.84~7.53(m, 2H), 7.38~7.11(m, 3H), 7.01(s, 1H), 3.74(q, 2H), 3.02(t, 2H) Exact Mass (calc.): 299.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 300
141		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.21(bs, 1H), 7.91(bs, 1H), 7.82~7.76(m, 2H), 7.31~7.26(m, 1H), 7.15~7.11(m, 2H), 7.01(s, 1H), 6.84~6.78(m, 2H), 3.62(q, 2H), 2.87(t, 2H) Exact Mass (calc.): 314.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 315
142		Exact Mass (calc.): 313.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 314
143		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.15(bs, 1H), 7.90~7.72(m, 1H), 7.65~7.58(m, 1H), 7.39~7.21(m, 2H), 7.16~7.01(m, 2H), 4.23(t, 2H), 3.46(q, 2H), 2.27~2.12(m, 2H) Exact Mass (calc.): 379.99 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 381
144		Exact Mass (calc.): 347.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 348
145		Exact Mass (calc.): 316.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 317
146		Exact Mass (calc.): 300.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 301
147		Exact Mass (calc.): 331.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 332
148		Exact Mass (calc.): 301.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 302
149		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz), ppm(δ): 8.86(t, 1H), 7.66(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.08(m, 1H), 6.90(m, 2H), 6.75(m, 1H), 6.18(m, 1H), 4.03(t, 2H), 3.85(s, 3H), 3.23(q, 2H), 1.96(m, 2H) Exact Mass (calc.): 299.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) $^+$: 300

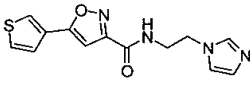
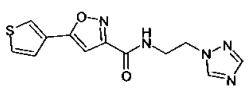
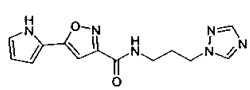
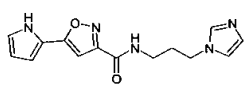
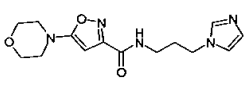
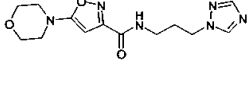
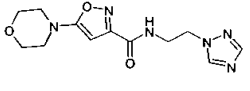
[0403]

표 1a

유 도 체	구조	결과
150		¹ H-NMR(Acetone-d ₆ , 500MHz), ppm(δ): 8.41(s, 1H), 8.00(br, 1H), 7.88(s, 1H), 6.99(m, 1H), 6.75(m, 2H), 6.18(m, 1H), 4.36(t, 2H), 3.92(s, 3H), 3.47(q, 2H), 2.22(m, 2H) Exact Mass (calc.): 300.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 301
151		¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 500MHz), ppm(δ): 8.87(m, 1H), 8.48(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.07(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.73(m, 1H), 6.16(m, 1H), 4.37(t, 2H), 3.83(s, 3H), 3.66(m, 2H) Exact Mass (calc.): 286.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 287
152		¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 500MHz), ppm(δ): 8.89(m, 1H), 8.45(s, 1H), 7.90(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.03(m, 1H), 6.90(s, 1H), 4.02(t, 2H), 3.24(q, 2H), 1.97(quintet, 2H) Exact Mass (calc.): 286.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 287
153		¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 500MHz), ppm(δ): 8.91(m, 1H), 8.54(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.90(m, 1H), 7.10(s, 1H), 7.03(m, 1H), 4.24(t, 2H), 3.26(q, 2H), 2.05(m, 2H) Exact Mass (calc.): 287.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 288
154		¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 500MHz), ppm(δ): 8.91(m, 1H), 8.49(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.90(m, 1H), 7.07(s, 1H), 7.03(m, 1H), 4.34(t, 2H), 3.67(q, 2H) Exact Mass (calc.): 273.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 274
155		¹ H-NMR(DMSO-d ₆ , 500MHz), ppm(δ): 8.90(m, 1H), 8.54(s, 1H), 8.27(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.79(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.20(s, 1H), 4.23(t, 2H), 3.24(q, 2H), 2.06(m, 2H) Exact Mass (calc.): 303.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 304
156		¹ H-NMR(CDCl ₃ , 200MHz), ppm(δ): 7.80(dd, 1H), 7.54(s, 1H), 7.38~7.45(m, 3H), 7.07(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.05(t, 2H), 3.47(q, 2H), 2.13(td, 2H) Exact Mass (calc.): 302.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 303

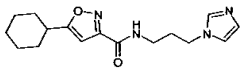
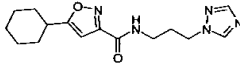
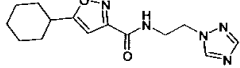
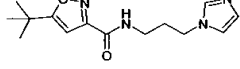
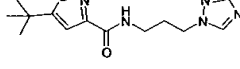
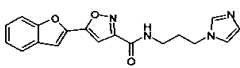
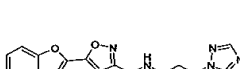
[0404]

표 1a5

유 도 체	구조	결과
157		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.83(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.43(bs, 2H), 7.31(bs, 1H), 7.09(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.23(t, 2H), 3.79(q, 2H) Exact Mass (calc.): 288.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 289
158		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 500\text{MHz})$, ppm(δ): 8.92(m, 1H), 8.50(s, 1H), 8.26(m, 1H), 7.98(s, 1H), 7.78(m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.18(s, 1H), 4.39(t, 2H), 3.67(q, 2H) Exact Mass (calc.): 289.06 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 290
159		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 500\text{MHz})$, ppm(δ): 8.85(m, 1H), 8.54(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.08(m, 1H), 6.84(s, 1H), 6.75(m, 1H), 6.23(m, 1H), 4.22(t, 2H), 3.26(q, 2H), 2.05(m, 2H) Exact Mass (calc.): 286.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 287
160		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 500\text{MHz})$, ppm(δ): 8.85(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.08(m, 1H), 6.90(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.74(m, 1H), 6.23(m, 1H), 4.00(t, 2H), 3.22(q, 2H), 1.95(m, 2H) Exact Mass (calc.): 285.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 286
161		$^1\text{H-NMR}(\text{Acetone-d}_6, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.75(br, 1H), 7.62(s, 1H), 7.17(m, 1H), 6.93(1H), 5.55(s, 1H), 4.14(t, 2H), 3.78(m, 4H), 3.43~3.36(m, 6H), 2.11(m, 2H) Exact Mass (calc.): 305.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 306
162		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 8.60(m, 1H), 8.52(s, 1H), 7.97(s, 1H), 5.65(s, 1H), 4.19(t, 2H), 3.69(m, 4H), 3.19(m, 2H), 2.00(m, 2H) Exact Mass (calc.): 306.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 307
163		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 8.61(m, 1H), 8.45(s, 1H), 7.96(s, 1H), 5.62(s, 1H), 4.35(m, 2H), 3.69(m, 4H), 3.61(m, 2H) Exact Mass (calc.): 292.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 293

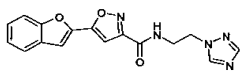
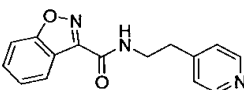
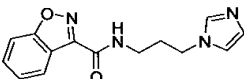
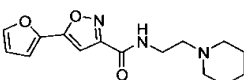
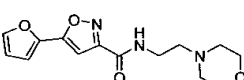
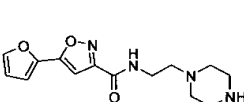
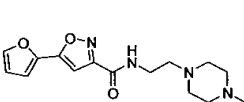
[0405]

표 1a

유 도 체	구조	결과
164		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.90(m, 1H), 7.68(s, 1H), 7.22(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.54(s, 1H), 4.00(t, 2H), 3.20(m, 2H), 2.95(m, 1H), 2.00~1.20(m, 10H) Exact Mass (calc.): 302.17 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 303
165		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.80(m, 1H), 8.53(s, 1H), 7.98(s, 1H), 6.54(s, 1H), 4.22(t, 2H), 3.20(m, 2H), 2.86(m, 1H), 2.05~1.21(m, 10H) Exact Mass (calc.): 303.17 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 304
166		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.90(m, 1H), 8.48(s, 1H), 7.97(s, 1H), 6.51(s, 1H), 4.40(t, 2H), 3.89(m, 2H), 2.86(m, 1H), 2.05~1.21(m, 10H) Exact Mass (calc.): 289.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 290
167		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.80(m, 1H), 7.64(s, 1H), 7.20(s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.54(s, 1H), 4.00(t, 2H), 3.18(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.30(s, 9H) Exact Mass (calc.): 276.16 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 277
168		$^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6 , 500MHz), ppm(δ): 8.39(s, 1H), 7.90(br, 1H), 7.87(s, 1H), 6.43(s, 1H), 4.34(t, 2H), 3.43(m, 2H), 2.19(m, 2H), 1.37(s, 9H) Exact Mass (calc.): 277.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 278
169		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz), ppm(δ): 9.01(m, 1H), 7.80(d, 1H), 7.78(m, 2H), 7.74(s, 1H), 7.49(m, 1H), 7.35(m, 3H), 7.21(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.02(t, sH), 3.25(q, 2H), 1.97(q, 2H) Exact Mass (calc.): 336.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 337
170		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz), ppm(δ): 9.03(t, 1H), 8.55(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.80(m, 2H), 7.50(t, 1H), 7.36(m, 2H), 4.24(t, 2H), 3.27(q, 2H), 2.06(q, 2H) Exact Mass (calc.): 337.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 338

[0406]

표 1au

유 도 체	구조	결과
171		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500MHz), ppm(δ): 9.04(t, 1H), 8.50(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.78(m, 2H), 7.48(t, 1H), 7.37(m, 1H), 7.31(s, 1H), 4.39(t, 2H), 3.68(q, 2H) Exact Mass (calc.): 323.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 324
172		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.15~ 7.84(m, 3H), 7.66~7.49(m, 3H), 7.35~7.15(m, 3H), 3.75(q, 2H), 3.05(t, 2H) Exact Mass (calc.): 267.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 268
173		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.17(bs, 1H), 8.01~7.92(m, 2H), 7.69~7.17(m, 4H), 7.01~6.73(m, 1H), 4.21(t, 2H), 3.45(q, 2H), 2.20~2.05(m, 2H) Exact Mass (calc.): 270.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 271
174		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.90~7.75(m, 2H), 7.24~7.15(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.76~6.72(m, 1H), 3.75~3.52(m, 6H), 2.68~2.42(m, 6H) Exact Mass (calc.): 289.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 290
175		$^1\text{H-NMR}$ (acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.90~7.75(m, 2H), 7.24~7.15(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.76~6.72(m, 1H), 3.61~3.45(m, 2H), 2.62~2.42(m, 6H), 1.65~1.39(m, 6H) Exact Mass (calc.): 291.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 292
176		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , 200MHz), ppm(δ): 7.59(s, 1H), 7.31(bs, 1H), 6.96(d, 1H), 6.80(d, 1H), 6.57(q, 1H), 3.84~3.95(m, 2H), 3.60(q, 1H), 3.39(t, 1H), 2.85(s, 1H), 2.57~2.70(m, 3H), 2.38(6, 1H) Exact Mass (calc.): 290.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 291
177		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl ₃ , 200MHz), ppm(δ): 7.58(s, 1H), 7.35(bs, 1H), 6.95(d, 1H), 6.86(s, 1H), 6.59(q, 1H), 3.76(q, 1H), 3.51~3.65(m, 3H), 2.48~2.55(m, 8H), 2.32(s, 3H) Exact Mass (calc.): 304.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 305

[0407]

표 1a

유 도 체	구조	결과
178		^1H -NMR(CDCl_3 , 200MHz), ppm(δ): 7.58(s, 1H), 7.32(bs, 1H), 6.95(q, 1H), 6.86(s, 1H), 6.56(t, 1H), 3.85(t, 1H), 3.48~3.68(m, 5H), 2.62(t, 2H), 2.50(q, 4H), 2.10(s, 3H) Exact Mass (calc.): 332.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 333
179		^1H -NMR(CDCl_3 , 200MHz), ppm(δ): 7.59(s, 1H), 7.36(bs, 1H), 6.88~6.98(m, 5H), 6.57(q, 1H), 3.62(q, 2H), 3.16(t, 4H), 2.68~2.71(m, 6H) Exact Mass (calc.): 384.16 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 385
180		^1H -NMR(CDCl_3 , 200MHz), ppm(δ): 8.17(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.59(d, 1H), 7.34(bs, 1H), 6.96(d, 1H), 6.88(d, 2H), 6.82(s, 1H), 6.08(q, 1H), 3.63(q, 2H), 3.47(t, 4H), 2.68(t, 6H) Exact Mass (calc.): 411.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 412
181		^1H -NMR(CDCl_3 , 200MHz), ppm(δ): 7.59(s, 1H), 7.38(bs, 1H), 6.96(d, 1H), 6.89(d, 3H), 6.83(s, 1H), 6.57(q, 1H), 3.79(s, 3H), 3.61(q, 2H), 3.14(t, 4H), 2.65~2.71(m, 6H) Exact Mass (calc.): 396.18 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 397
182		^1H -NMR(CDCl_3 , 200MHz), ppm(δ): 8.20(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.49(t, 1H), 7.44(bs, 1H), 6.95(d, 1H), 6.87(s, 1H), 6.61~6.68(m, 2H), 6.56(q, 1H), 3.56~3.66(m, 6H), 2.61~2.69(m, 6H) Exact Mass (calc.): 367.16 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 368
183		^1H -NMR(CDCl_3 , 200MHz), ppm(δ): 7.58(d, 1H), 7.39(bs, 1H), 7.03(d, 2H), 6.97(d, 1H), 6.88(s, 1H), 6.85(d, 2H), 6.56(q, 1H), 3.61(q, 2H), 3.17~3.21(m, 4H), 2.64~2.71(m, 6H) Exact Mass (calc.): 380.18 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 381

[0408]

표 1a

유 도 체	구조	결과
184		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.58(s, 1H), 7.37(bs, 1H), 7.20~7.24(m, 2H), 6.96(d, 1H), 6.88(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.56(q, 1H), 3.61(q, 2H), 3.18~3.23(m, 4H), 2.66~2.71(m, 6H) Exact Mass (calc.): 400.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 401
185		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.58(d, 1H), 7.39(bs, 1H), 7.18(t, 1H), 6.95(d, 1H), 6.87(s, 1H), 6.53~6.57(m, 2H), 6.47(d, 1H), 6.41(s, 1H), 3.80(d, 3H), 3.61(q, 2H), 3.21~3.26(m, 4H), 2.64~2.69(m, 6H) Exact Mass (calc.): 396.18 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 397
186		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.58(s, 1H), 7. (bs, 1H), 6.96(d, 1H), 6.91(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.57(q, 1H), 6.41~ 6.48(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.60(q, 2H), 3.05(bs, 4H), 2.65~2.71(m, 6H) Exact Mass (calc.): 426.19 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 427
187		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.59(s, 1H), 7.40(bs, 1H), 6.96(d, 1H), 6.91(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.57(q, 1H), 6.41~ 6.48(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.60(q, 2H), 3.05(bs, 4H), 2.65~2.71(m, 6H) Exact Mass (calc.): 426.19 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 427
188		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.58(d, 1H), 7.35(bs, 1H), 6.95(q, 1H), 6.87(d, 1H), 6.57(q, 1H), 6.11(q, 2H), 6.04(q, 1H), 3.79(s, 6H), 3.61(q, 2H), 3.23(t, 4H), 2.64~2.69(m, 6H) Exact Mass (calc.): 426.19 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 427
189		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.86(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.46(bs, 1H), 7.00(q, 1H), 6.93(d, 1H), 6.79~6.87(m, 2H), 6.53(d, 1H), 6.79~6.87(m, 2H), 6.53(q, 1H), 3.83(s, 3H), 3.59(q, 2H), 3.41~3.43(m, 4H), 2.63~2.72(m, 6H) Exact Mass (calc.): 397.18 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 398

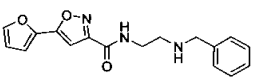
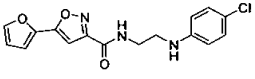
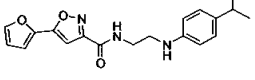
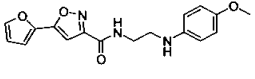
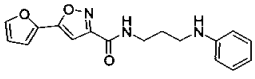
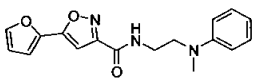
[0409]

표 lax

유 도 체	구조	결과
190		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.16(\text{dd}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, 1\text{H}), 7.38\sim 7.42(\text{m}, 2\text{H}), 6.95(\text{d}, 1\text{H}), 6.82\sim 6.86(\text{m}, 2\text{H}), 6.55(\text{q}, 1\text{H}), 3.61(\text{q}, 2\text{H}), 3.21(\text{t}, 4\text{H}), 2.65\sim 2.70(\text{m}, 6\text{H}), 2.27(\text{s}, 3\text{H})$ Exact Mass (calc.): 381.81 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 382
191		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.42(\text{d}, 1\text{H}), 7.86(\text{dd}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.41(\text{bs}, 1\text{H}), 6.94\sim 7.01(\text{m}, 2\text{H}), 6.86(\text{d}, 1\text{H}), 6.56(\text{q}, 1\text{H}), 3.60(\text{t}, 2\text{H}), 3.35(\text{t}, 4\text{H}), 2.64\sim 2.70(\text{m}, 6\text{H})$ Exact Mass (calc.): 435.15 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 436
192		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.31(\text{dd}, 2\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.40(\text{bs}, 1\text{H}), 6.96(\text{d}, 1\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 6.57(\text{q}, 1\text{H}), 6.50(\text{t}, 1\text{H}), 3.87(\text{t}, 4\text{H}), 3.62(\text{q}, 2\text{H}), 2.66(\text{t}, 2\text{h}), 2.58(\text{t}, 4\text{H})$ Exact Mass (calc.): 368.16 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 369
193		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.59(\text{s}, 1\text{H}), 7.38(\text{bs}, 1\text{H}), 6.84\sim 7.06(\text{m}, 6\text{H}), 6.56(\text{q}, 1\text{H}), 3.88(\text{s}, 3\text{H}), 3.63(\text{q}, 2\text{H}), 3.17(\text{bs}, 4\text{H}), 2.69\sim 2.78(\text{m}, 6\text{H})$ Exact Mass (calc.): 396.18 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 397
194		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.59(\text{s}, 1\text{H}), 7.25\sim 7.33(\text{m}, 4\text{H}), 6.93\sim 6.97(\text{m}, 4\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 6.57(\text{q}, 1\text{H}), 3.61(\text{q}, 2\text{H}), 3.25(\text{t}, 4\text{H}), 2.65\sim 2.51(\text{m}, 6\text{H})$ Exact Mass (calc.): 366.17 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 367
195		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.59(\text{t}, 1\text{H}), 7.17\sim 7.28(\text{m}, 3\text{H}), 6.96(\text{d}, 1\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 6.75(\text{t}, 1\text{H}), 6.69(\text{dd}, 1\text{H}), 6.58(\text{dd}, 1\text{H}), 4.04(\text{bs}, 1\text{H}), 3.73(\text{q}, 2\text{H}), 3.43(\text{t}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 297.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 298
196		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.57(\text{d}, 1\text{H}), 7.39(\text{bs}, 1\text{H}), 7.21\sim 7.36(\text{m}, 9\text{H}), 6.92(\text{d}, 1\text{H}), 6.86(\text{d}, 2\text{H}), 6.55(\text{q}, 1\text{H}), 4.14(\text{q}, 2\text{H}), 3.92(\text{t}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 373.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 374

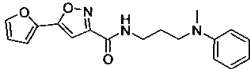
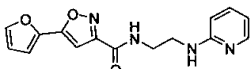
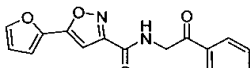
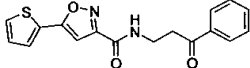
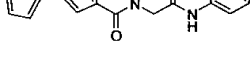
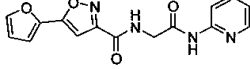
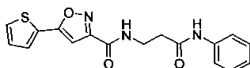
[0410]

표 1a

유 도 체	구조	결과
197		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.31\sim 7.34(\text{m}, 5\text{H}), 7.25(\text{s}, 1\text{H}), 6.96(\text{d}, 1\text{H}), 6.86(\text{s}, 1\text{H}), 6.56(\text{q}, 1\text{H}), 3.83(\text{s}, 2\text{H}), 3.68(\text{q}, 2\text{H}), 2.89(\text{t}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 311.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 312
198		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.58(\text{s}, 1\text{H}), 7.11\sim 7.14(\text{m}, 3\text{H}), 6.96(\text{d}, 1\text{H}), 6.86(\text{s}, 1\text{H}), 6.56\sim 6.58(\text{m}, 3\text{H}), 4.07(\text{bs}, 1\text{H}), 3.70(\text{q}, 2\text{H}), 3.38(\text{t}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 331.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 332
199		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.11(\text{bs}, 1\text{H}), 7.06(\text{d}, 2\text{H}), 6.95(\text{d}, 1\text{H}), 6.86(\text{s}, 1\text{H}), 6.62(\text{d}, 2\text{H}), 6.56(\text{q}, 1\text{H}), 3.70(\text{q}, 2\text{H}), 3.40(\text{t}, 2\text{H}), 2.81(\text{dt}, 1\text{H}), 2.26(\text{d}, 6\text{H})$ Exact Mass (calc.): 339.16 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 340
200		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.58(\text{s}, 1\text{H}), 7.12(\text{bs}, 1\text{H}), 6.95(\text{s}, 1\text{H}), 6.86(\text{s}, 1\text{H}), 6.78\sim 6.81(\text{m}, 2\text{H}), 6.65(\text{q}, 1\text{H}), 6.62(\text{d}, 1\text{H}), 6.55(\text{d}, 1\text{H}), 3.89(\text{s}, 3\text{H}), 3.71(\text{q}, 2\text{H}), 3.37(\text{t}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 327.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 328
201		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.58(\text{s}, 1\text{H}), 7.19(\text{q}, 2\text{H}), 7.02(\text{bs}, 1\text{H}), 6.95(\text{d}, 1\text{H}), 6.86(\text{s}, 1\text{H}), 6.17(\text{dd}, 2\text{H}), 6.57(\text{d}, 1\text{H}), 6.56(\text{s}, 1\text{H}), 3.60(\text{q}, 2\text{H}), 3.26(\text{t}, 2\text{H}), 1.94(\text{dt}, 2\text{H}), 1.63(\text{bs}, 1\text{H})$ Exact Mass (calc.): 311.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 312
202		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.58(\text{s}, 1\text{H}), 7.24\sim 7.27(\text{m}, 1\text{H}), 7.01(\text{bs}, 1\text{H}), 6.95(\text{d}, 1\text{H}), 6.86(\text{s}, 1\text{H}), 6.79(\text{d}, 2\text{H}), 6.74(\text{t}, 1\text{H}), 6.56(\text{d}, 1\text{H}), 3.67(\text{t}, 2\text{H}), 3.59(\text{t}, 2\text{H}), 3.00(\text{s}, 3\text{H})$ Exact Mass (calc.): 311.13 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 312

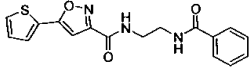
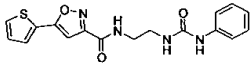
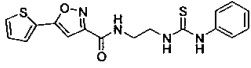
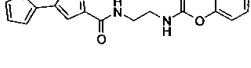
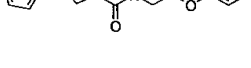
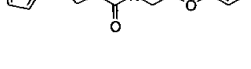
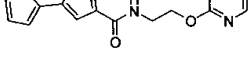
[0411]

표 1a2

유 도 체	구조	결과
203		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.60(s, 1H), 7.26(t, 2H), 7.05(bs, 1H), 6.97(d, 1H), 6.88(s, 1H), 6.71~6.79(m, 3H), 6.58(q, 1H), 3.50(dt, 4H), 2.97(s, 3H), 2.05(dt, 2H) Exact Mass (calc.): 325.14 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 326
204		$^1\text{H-NMR}(\text{Acetone-d}_6, 500\text{MHz})$, ppm(δ): 8.35(bs, 1H), 8.01(d, 2H), 7.81(s, 1H), 7.21(bs, 1H), 7.13(d, 1H), 6.86~6.91(m, 2H), 6.69(s, 1H), 3.67(dd, 2H), 3.15(bs, 1H), 2.05(d, 2H) Exact Mass (calc.): 298.11 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 299
205		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 9.09(t, J=5.80, 1H), 8.15~7.99(m, 3H), 7.78~7.52(m, 3H), 7.38~7.25(m, 1H), 7.13(s, 1H), 6.85~6.76(m, 1H), 4.82(d, J=6.00, 2H) Exact Mass (calc.): 296.28 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 297
206		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.98~7.95(m, 2H), 7.60~7.44(m, 6H), 7.13~7.11(m, 1H), 6.79(s, 1H), 3.92~3.85(m, 2H), 3.35(t, J=5.85, 2H) Exact Mass (calc.): 326.37 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 327
207		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 10.08(s, 1H), 9.19~8.99(m, 1H), 8.01(s, 1H), 7.62~6.99(m, 7H), 6.83~6.75(m, 1H), 4.08(d, J=6.40, 2H) Exact Mass (calc.): 311.30 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 312
208		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 10.66(s, 1H), 9.07(t, 1H), 8.33(d, 1H), 8.07(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.79(t, 1H), 7.27(d, 1H), 7.11(t, 2H), 6.77(t, 1H), 3.36(s, 2H)
209		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 9.99(s, 1H), 8.88(t, J=5.65, 1H), 7.89~7.86(m, 1H), 7.81~7.78(m, 1H), 7.60(d, J=7.65, 2H), 7.32~7.25(m, 3H), 7.20(s, 1H), 7.06~7.01(m, 1H), 3.59~3.53(m, 2H), 2.65(t, J=7.10, 2H) Exact Mass (calc.): 341.39 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 342

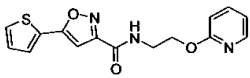
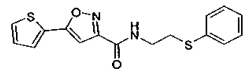
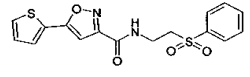
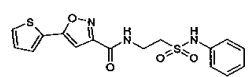
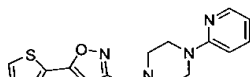
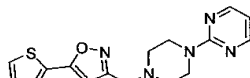
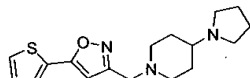
[0412]

표 1ba

유 도 체	구조	결과
210		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.96~8.90(m, 1H), 8.63~8.56(m, 1H), 7.89~7.79(m, 4H), 7.55~7.43(m, 3H), 7.30~7.25(m, 1H), 7.20(s, 1H), 3.52~3.42(m, 4H) Exact Mass (calc.): 341.39 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 342
211		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.87(t, J=5.40, 1H), 8.54(s, 1H), 7.89~7.86(m, 1H), 7.81~7.78(m, 1H), 7.39(d, J=7.70, 2H), 7.29~7.18(m, 4H), 6.91~6.86(m, 1H), 6.28(t, J=5.70, 1H), 3.39~3.28(m, 4H) Exact Mass (calc.): 356.40 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 357
212		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 9.73(s, 1H), 8.30~8.11(m, 1H), 7.90~7.78(m, 2H), 7.36~7.00(m, 6H), 6.93~6.86(m, 1H), 6.50~6.35(m, 1H), 3.40~3.25(m, 4H) Exact Mass (calc.): 372.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 373
213		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.89~8.84(m, 1H), 7.88~7.79(m, 2H), 7.36~7.11(m, 6H), 6.92~6.86(m, 1H), 6.30~6.18(m, 1H), 3.43~3.30(m, 4H) Exact Mass (calc.): 357.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 358
214		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 500MHz), ppm(δ): 8.36(s, 1H), 7.80(q, 1H), 7.63~7.65(m, 2H), 7.51(d, 2H), 7.18~7.22(m, 3H), 6.93(q, 1H), 6.71(d, 1H), 1.99(d, 4H) Exact Mass (calc.): 298.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 299
215		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 500MHz), ppm(δ): 7.54(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.28~7.31(m, 3H), 7.14(t, 1H), 6.92(d, 1H), 6.93~6.99(m, 2H), 6.82(s, 1H), 4.15(t, 2H), 3.88(q, 2H) Exact Mass (calc.): 314.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 315
216		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 500MHz), ppm(δ): 8.18(dd, 1H), 7.76(bs, 1H), 7.59(t, 1H), 6.89~6.95(m, 2H), 6.86(s, 1H), 6.78(d, 1H), 6.55(s, 1H), 4.54(t, 2H), 3.67(q, 2H) Exact Mass (calc.): 299.09 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+ : 300

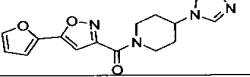
[0413]

표 1bb

유도체	구조	결과
217		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.18(\text{d}, 1\text{H}), 7.76(\text{bs}, 1\text{H}), 7.60(\text{t}, 1\text{H}), 7.54(\text{s}, 1\text{H}), 7.48(\text{d}, 1\text{H}), 7.14(\text{t}, 1\text{H}), 6.91(\text{t}, 1\text{H}), 6.79(\text{t}, 1\text{H}), 4.54(\text{t}, 2\text{H}), 3.87(\text{q}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 315.07 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 316
218		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 9.02(\text{m}, 1\text{H}), 7.89(\text{m}, 1\text{H}), 7.82(\text{m}, 1\text{H}), 7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.34(\text{m}, 2\text{H}), 7.28(\text{m}, 2\text{H}), 7.21(\text{m}, 2\text{H}), 3.47(\text{m}, 2\text{H}), 3.15(\text{m}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 330.05 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 331
219		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.79(\text{m}, 1\text{H}), 7.91(\text{m}, 1\text{H}), 7.86(\text{m}, 1\text{H}), 7.78(\text{m}, 1\text{H}), 7.71(\text{m}, 1\text{H}), 7.64(\text{m}, 2\text{H}), 7.25(\text{m}, 1\text{H}), 7.11(\text{s}, 1\text{H}), 3.60(\text{m}, 2\text{H}), 3.55(\text{m}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 362.04 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 363
220		$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 500\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 9.89(\text{s}, 1\text{H}), 8.80(\text{m}, 1\text{H}), 7.88(\text{m}, 1\text{H}), 7.80(\text{m}, 1\text{H}), 7.33(\text{t}, 2\text{H}), 7.28(\text{t}, 1\text{H}), 7.23(\text{m}, 2\text{H}), 7.16(\text{s}, 1\text{H}), 7.12(\text{t}, 2\text{H}), 3.65(\text{m}, 2\text{H}), 3.36(\text{m}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 377.05 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 378
221		$^1\text{H-NMR}(\text{acetone-d}_6, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.24\text{--}8.16(\text{m}, 1\text{H}), 7.86\text{--}7.74(\text{m}, 2\text{H}), 7.64\text{--}7.54(\text{m}, 1\text{H}), 7.34\text{--}7.26(\text{m}, 1\text{H}), 6.97(\text{s}, 1\text{H}), 6.92\text{--}6.85(\text{m}, 1\text{H}), 6.74\text{--}6.66(\text{m}, 1\text{H}), 3.99\text{--}3.62(\text{m}, 8\text{H})$ Exact Mass (calc.): 340.41 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 341
222		$^1\text{H-NMR}(\text{acetone-d}_6, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 8.46\text{--}8.35(\text{m}, 2\text{H}), 7.86\text{--}7.74(\text{m}, 2\text{H}), 7.34\text{--}7.26(\text{m}, 1\text{H}), 6.98(\text{s}, 1\text{H}), 6.70\text{--}6.63(\text{m}, 1\text{H}), 3.99\text{--}3.81(\text{m}, 8\text{H})$ Exact Mass (calc.): 341.39 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 342
223		$^1\text{H-NMR}(\text{acetone-d}_6, 200\text{MHz}), \text{ppm}(\delta): 7.84\text{--}7.73(\text{m}, 2\text{H}), 7.32\text{--}7.25(\text{m}, 1\text{H}), 6.91(\text{s}, 1\text{H}), 3.45\text{--}3.07(\text{m}, 2\text{H}), 2.65\text{--}2.52(\text{m}, 5\text{H}), 2.46\text{--}2.29(\text{m}, 1\text{H}), 2.12\text{--}1.88(\text{m}, 2\text{H}), 1.81\text{--}1.68(\text{m}, 5\text{H}), 1.65\text{--}1.44(\text{m}, 2\text{H})$ Exact Mass (calc.): 331.44 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 332

[0414]

표 1bc

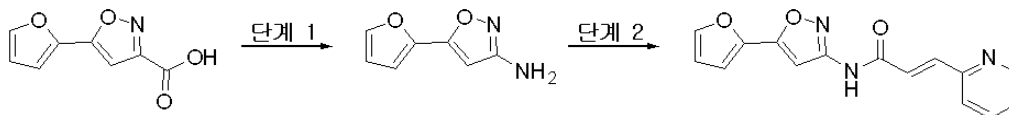
유도체	구조	결과
224		Exact Mass (calc.): 312.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1) ⁺ : 313

[0415]

[0416] 제조예 2: N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-2-일-아크릴 아마이드(유도체(225))의 제조

[0417] 하기 반응식 4의 경로에 따라 상기 아이속사졸 유도체를 제조하였다.

반응식 4



1) 단계 1: 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일아민의 제조

5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-카복실산 2.0 g과 TEA 6.2 mL를 벤젠에 섞은 용액에 DPPA 3.61 mL를 상온에서 넣어주었다. 1.5시간 동안 환류한 후, 증류수 30 mL를 넣고, 30분 동안 환류하였다. 반응 용액을 진공 조건에서 농축한 후, 농축액을 실리카 젤 크로마토그래피로 분리하여 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일아민 0.6 g(수득율: 40%)을 수득하였다.

NMR(acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 7.75~7.73(m, 1H), 6.91~6.88(m, 1H), 6.66~6.61(m, 1H), 6.15(s, 1H), 5.18(br s, 2H)

2) 단계 2: N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-2-일-아크릴아마이드의 제조

3-피리딘-2-일-아크릴산 6 mg과 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일아민 6 mg을 DMF에 녹인 후, HOBt 8 mg, EDC 9 mg 및 TEA 0.014 mL를 넣어주었다. 상기 반응액을 상온에서 18시간 동안 교반한 후 진공 조건에서 농축하고, 농축액을 프리패러티브 HPLC를 사용하여 정제하여 N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-3-피리딘-2-일-아크릴아마이드 4 mg(수득율: 36 %)을 수득하였다.

NMR(acetone- d_6 , 200MHz), ppm(δ): 8.71~8.63(m, 1H), 7.94~7.61(m, 4H), 7.46~7.36(m, 1H), 7.20~6.88(m, 3H), 6.66~6.61(m, 1H), 6.16(s, 1H); Exact Mass (calc.): 281.08 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)⁺: 282

상기 아이속사졸 유도체(225)의 합성과 유사한 방법으로 적합한 출발 물질을 선택하여 유도체(226)~(232)을 제조하고 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

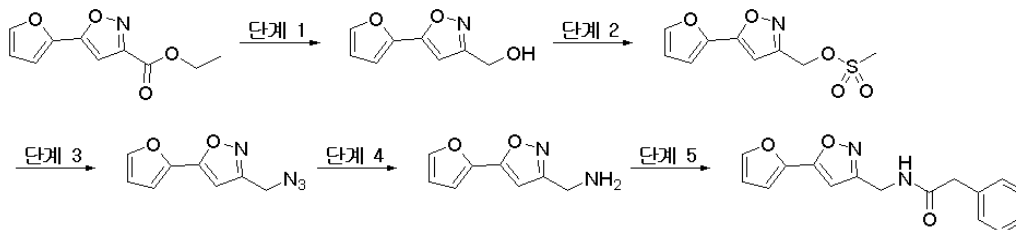
표 2

유도체	구조	결과
226		Exact Mass (calc.): 281.08 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 282
227		Exact Mass (calc.): 281.08 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 282
228		Exact Mass (calc.): 283.10 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 284
229		Exact Mass (calc.): 283.10 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 284
230		Exact Mass (calc.): 283.10 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 284
231		Exact Mass (calc.): 269.08 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 270
232		Exact Mass (calc.): 282.10 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 283

제조예 3: N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드(유도체(233))의 제조

하기 반응식 5의 경로를 따라 상기 아이속사졸 유도체 제조하였다.

반응식 5



1) 단계 1: (5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-메탄올의 제조

(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-카복실산 에틸 에스터 2.00 g을 무수메탄올에 녹인 용액에, 소듐보로하이드라이드 548 mg을 0℃ 에서 천천히 넣어주었다. 4 시간 동안 상온에서 교반한 후, 증류수를 넣어 반응을 종결시켰다. 반응 용액을 진공 조건에서 농축한 후, 메틸렌클로라이드로 추출하고, 유기층을 무수 소듐설페이트로 건조 및 여과한 후 진공 조건에서 농축하여 (5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-메탄올 1.41 g(수득률 88%)을 수득하였다. 이 농축액을 별다른 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

NMR(acetone-d₆, 200MHz), ppm(δ): 7.82~7.78(m, 1H), 7.05~7.00(m, 1H), 6.71~6.63(m, 2H), 4.71(s, 2H)

2) 단계 2: 메탄설폰산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터의 제조

(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-메탄올 1.41 g과 TEA 1.77 mL를 메틸렌클로라이드 45 mL에 녹인 용액에, 메탄설폰산 0.73 mL를 0℃에서 천천히 넣어주었다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 용액을 물, 1N염산으로 씻어주고, 무수 소듐설페이트로 건조 및 여과한 후, 진공 조건에서 농축하여 메탄설폰산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터 10.0 g을 수득하였다. 이 농축액을 별다른 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

NMR(acetone-d₆, 200 MHz), ppm(δ): 7.86~7.84(m, 1H), 7.15~7.19(m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.74~6.71(m, 1H), 5.43(s, 2H), 3.26(s, 3H)

3) 단계 3: 3-아지도메틸-5-퓨란-2-일-아이속사졸의 제조

메탄설폰산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터 2.21 g를 45 mL의 DMF에 녹인 후, 소듐아자이드 0.61 g를 가하였다. 15시간 동안 교반한 후, 진공 조건에서 농축하였다. 남겨진 용액을 메틸렌클로라이드와 증류수로 녹인 후 유기층을 분리하였다. 유기층을 무수 소듐설페이트로 건조 및 여과한 후 진공 조건에서 농축하여 3-아지도메틸-5-퓨란-2-일-아이속사졸 1.50 g을 수득하였다. 이 농축액을 별다른 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

NMR(acetone-d₆, 200MHz), ppm(δ): 7.85~7.83(m, 1H), 7.12~7.08(m, 1H), 6.77(s, 1H), 6.74~6.70(m, 1H), 4.62(s, 2H)

4) 단계 4: C-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-메틸아민의 제조

3-아지도메틸-5-퓨란-2-일-아이속사졸 1.50 g과 5 % 팔라듐 600 mg을 섞은 메탄올 용액 50 mL을 1기압의 수소 환경에서 15 시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과한 후, 진공 조건에서 농축하여 C-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-메틸아민 821 mg(3단계 수득률 59%)을 수득하였다. 이 농축액을 별다른 정제 과정 없이 다음 반응에 사용하였다.

NMR(CD3OD, 200MHz), ppm(δ): 7.84~7.81(m, 1H), 7.12~7.08(m, 1H), 6.75(s, 1H), 6.72~6.70(m, 1H), 4.91(s, 2H)

5) 단계 5: N-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸)-2-페닐-아세트아마이드의 제조

페닐아세트산 7 mg과 C-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-메틸아민 5 mg를 DMF에 녹인 후, 8 mg 의 HOBt, 9 mg의 EDC 및 TEA 0.02 mL를 넣어주었다. 반응액을 상온에서 18시간 동안 교반한 후, 진공 조건에서 농축하였다. 농축액을 프리패러티브(preparative) HPLC를 사용하여 정제하여 아이속사졸 유도체 4mg(수득율: 35 %)을 얻었다.

NMR(acetone-d₆, 200MHz), ppm(δ): 7.83~7.79(m, 1H), 7.20~6.80(m, 7H), 6.74(s, 1H), 6.71~6.68(m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.62(s, 2H); Exact Mass (calc.): 282.10 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)+: 283

[0445] 상기 아이속사졸 유도체(233)의 합성 경로와 유사한 방법으로 적합한 출발 물질을 선택하여 하기 유도체 (234)~(240)를 제조하고 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

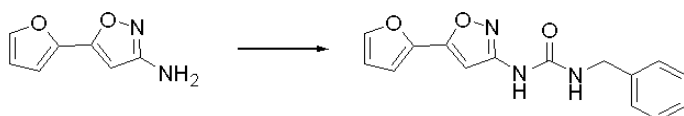
유도체	구조	결과
234		Exact Mass (calc.): 283.10 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 284
235		Exact Mass (calc.): 295.10 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 296
236		Exact Mass (calc.): 295.10 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 296
237		Exact Mass (calc.): 295.10 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 296
238		Exact Mass (calc.): 297.11 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 298
239		Exact Mass (calc.): 297.11 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 298
240		Exact Mass (calc.): 297.11 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 298

[0446]

[0447] 제조예 4: 1-벤질-3-(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-유레아(유도체(241))의 제조

[0448] 하기 반응식 6에 따른 반응 경로를 이용하여 상기 아이속사졸 유도체를 제조하였다.

반응식 6



[0449]

[0450] 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일아민 9 mg을 메틸렌클로라이드 0.5 mL에 녹인 용액에 CDI 10 mg와 TEA 0.008 mL를 가하였다. 반응액을 4시간 동안 상온에서 교반하고, 벤질아민 6 mg을 가한 후, 18시간 동안 환류 교반하였다. 반응액을 1N 염산용액과 물로 세척하였다. 유기층을 무수 소듐설페이트로 건조 및 여과한 후, 진공 조건에서 농축하였다. 농축액을 프리패러티브 HPLC를 사용하여 정제하여 표제 화합물 8 mg(수득율: 45 %)을 얻었다.

[0451]

¹H-NMR(acetone-d₆, 200MHz), ppm(δ): 8.47(bs, 1H), 7.79~7.70(m, 1H), 7.50~6.60(m, 7H), 6.15(s, 1H), 5.80~5.71(m, 2H), 4.62(d, 2H); Exact Mass (calc.): 283.10 LC-MS (ESI⁺) m/e (M+1)⁺ : 284

[0452]

상기 유도체(241)의 합성 경로와 유사한 방법으로 적합한 출발물질을 선택하여 하기 유도체(242)~(250)를 제조하고 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

유도체	구조	결과
242		Exact Mass (calc.): 284.09 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 285
243		Exact Mass (calc.): 284.09 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 285
244		Exact Mass (calc.): 284.09 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 285
245		Exact Mass (calc.): 294.11 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 295
246		Exact Mass (calc.): 294.11 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 295
247		Exact Mass (calc.): 294.11 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 295
248		Exact Mass (calc.): 300.07 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 301
249		Exact Mass (calc.): 300.07 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 301
250		Exact Mass (calc.): 300.07 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 301

[0453]

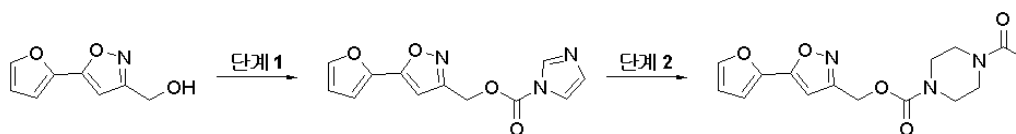
[0454]

제조예 5: 이미다졸-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터(유도체(251)) 및 4-아세틸-피페라진-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터(유도체(252))의 제조

[0455]

하기 반응식 7에 따른 반응 경로를 이용하여 상기 아이속사졸 유도체를 제조하였다.

반응식 7



[0456]

[0457]

1) 단계 1: 이미다졸-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터(유도체(251))의 제조

[0458]

(5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일)-메탄올 200 mg을 메틸렌클로라이드 6 mL에 녹인 용액에 CDI 216 mg을 가하였다. 반응액을 4시간 동안 상온에서 교반 후, 진공 조건에서 농축하였다. 농축액을 관 크로마토그래피법을 사용하여 정제하여 표제 화합물 282 mg(수득율: 90 %)을 얻었다.

[0459]

¹H-NMR(CDC₃, 200MHz), ppm(δ): 8.19(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.11(s, 1H), 6.97(d, 1H), 6.56~6.58(m, 2H), 5.54(d, 1H); Exact Mass (calc.): 259.06 LC-MS (ESI⁺) m/e (M+1)⁺ : 260

[0460]

2) 단계 2: 4-아세틸-피페라진-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터(유도체(252))의 제조

[0461]

이미다졸-1-카복실산 5-퓨란-2-일-아이속사졸-3-일메틸 에스터 30 mg을 메틸렌클로라이드 1 mL에 녹인 용액에 1-피페라진-1-일-에탄올 16 mg을 가하였다. 반응액을 4시간 동안 상온에서 교반 후, 진공 조건에서 농축하였다. 농축액을 관 크로마토그래피법을 사용하여 정제하여 표제 화합물 30 mg(수득율: 79 %)을 얻었다.

[0462] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.54(d, 1H), 6.92(d, 1H), 6.54(q, 1H), 6.50(s, 1H), 5.25(s, 2H), 3.61(bs, 4H), 3.51(bs, 4H), 2.12(s, 3H); Exact Mass (calc.): 319.12 LC-MS (ESI+) m/e (M+1)⁺ : 320

[0463] 상기 유도체(252)의 합성 경로와 유사한 방법으로 적합한 출발물질을 선택하여 하기 유도체(253)~(254)를 제조하고 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

유도체	구조	결과
253		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 7.55(s, 1H), 6.93(d, 1H), 6.55(q, 1H), 6.52(s, 1H), 5.23(d, 2H), 3.55(t, 4H), 2.39(bs, 4H), 2.32(d, 3H) Exact Mass (calc.): 291.12 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 292
254		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz})$, ppm(δ): 8.58(dd, 2H), 7.56(t, 1H), 7.23(d, 1H), 6.92(d, 1H), 6.55(q, 1H), 6.51(s, 1H), 5.46(bs, 1H), 5.26(s, 1H), 4.44(d, 2H) Exact Mass (calc.): 299.09 LC-MS (ESI ⁺) m/e (M+1) ⁺ : 300

[0464]

[0465] 이상의 제조예에서 합성한 본 발명의 화합물에 대해서 다음과 같은 방법으로 wnt/ β -카테닌 신호전달 활성 실험을 실시하였다.

[0466] 실험예 1: 세포주를 이용한 wnt/ β -카테닌 신호전달 활성 물질 검증

[0467] (1) 세포주를 이용한 wnt/ β -카테닌 신호전달 활성 효능 측정 시스템의 구축

[0468] 본 발명에 따른 화합물의 생체 외 활성을 측정하기 위하여 2 종의 인간 암 세포주 HEK293와 SW480를 사용하였는데, 전자는 Wnt 신호전달이 온전한 세포주이고 후자는 Wnt 신호전달에 돌연변이(APC gene Mutation)를 갖는 세포주였다.

[0469] 본 발명자들은 각 암 세포주에서 wnt/ β -카테닌 신호전달의 활성을 확인하기 위하여, β -카테닌이 결합되는 Tcf/Lef 전사 조절 단백질의 결합 부위(5개의 TCF 부위-5X TCF)를 갖고, 동시에 이의 활성을 확인할 수 있는 표지 단백질로서 초파리 형광단백질(Fire fly Luciferase)을 갖는 도 1에 도시된 유전자를 세포 내에 도입하였다. 다음으로 G418을 처리하여 상기 유전자가 도입되어 지속적으로 발현되는 세포주의 단일 클론을 수득하여 세포주 Wnt 길항물질 스크리닝 시스템(Cell based Wnt agonist screening system)을 구축하였다. 이어서, 도 2에 도시된 바와 같이 이 시스템을 이용하여 발현된 형광 단백질의 양을 측정함으로써 β -카테닌 활성을 간접적으로 확인하는 세포주 스크리닝(cell based screening)을 진행하였다.

[0470] 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체의 Wnt 길항물질(Wnt agonist) 활성 여부를 판단하기 위한 대조군으로서 상기 세포주 Wnt 길항물질 스크리닝 시스템(Cell based Wnt agonist screening system)에 포지티브 컨트롤(positive control)인 리튬클로라이드(LiCl)를 처리하였을 때 형광 단백질이 발현되는 정도를 측정하여 도 3에서 그래프로 도시하였다.

[0471] (2) 아이속사졸 유도체의 wnt/ β -카테닌 신호전달 활성 효능 측정

[0472] 상기 세포주 Wnt 길항물질 스크리닝 시스템(Cell based Wnt agonist screening system)이 구축된 세포주는 페니실린-스트렙토마이신 (100 Units/mL) 및 열처리로 비활성화 된 5% 소 태아 혈청이 포함된 RPMI 1640 배양액 및 표준배양조건 (5% CO₂, 37°C, 100% 상대습도) 하에서 배양하였다. 이어서, 트립신 처리 및 피펫 해리 방법을 통해 단일 세포 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 웰 당 8,000~15,000 개의 세포가 되도록 동일 배양액으로 희석

시커 96-웰 마이크로 타이터 플레이트에 옮겼다. 24 시간 배양 후, 제조예를 통해 합성된 아이속사졸 유도체들을 다양한 농도로 처리하였으며, 24시간 배양 후, 그 활성을 형광단백질 분석 키트(Luciferase Assay Kit)(Promega, 미국)를 사용하여 측정하였다. 상기 평가는 제조사가 제공한 메뉴얼에 기재된 방법을 사용하여 이루어졌으며, 하기 표 6a 내지 6j는 상기 제조예에서 합성된 각 아이속사졸 유도체에 대한 활성을 나타내는 표이다. 대조군으로는 이미 Wnt 신호전달을 항진하는 효과가 있는 것으로 알려져 있는 리튬클로라이드(LiCl, 20mM)를 사용하였으며, 리튬클로라이드의 항진 효과를 기준으로 한 상대적인 값을 백분율로 나타내었다.

표 6a

<각 화합물이 HEK293 세포주에서 β -카테닌 활성에 미치는 영향>

특허 #	HEK293 (TCF-FL)	
	최대 활성 (%)	작용농도(μ M)
대조군(LiCl)	100	20000
유도체(1)	70	60
유도체(2)	< 20	30
유도체(3)	< 20	30
유도체(4)	< 20	30
유도체(5)	< 20	30
유도체(6)	< 20	30

[0473]

표 6b

유도체(7)	< 20	30
유도체(8)	< 20	30
유도체(9)	< 20	30
유도체(10)	32	120
유도체(11)	61	30
유도체(12)	109	60
유도체(15)	< 20	30
유도체(16)	< 20	30
유도체(17)	< 20	30
유도체(18)	< 20	30
유도체(20)	< 20	30
유도체(21)	23	30
유도체(22)	< 20	30
유도체(23)	< 20	30
유도체(25)	< 20	30
유도체(26)	< 20	30
유도체(27)	< 20	30
유도체(28)	< 20	30
유도체(29)	< 20	30
유도체(32)	52	120
유도체(33)	37	15
유도체(34)	44	120
유도체(35)	35	120
유도체(36)	71	120
유도체(37)	44	120
유도체(49)	< 20	30
유도체(53)	< 20	30
유도체(56)	58	15
유도체(58)	< 20	30
유도체(59)	< 20	30
유도체(60)	< 20	30
유도체(65)	< 20	30
유도체(66)	< 20	30
유도체(67)	< 20	30
유도체(68)	47	30
유도체(69)	< 20	30
유도체(70)	51	60
유도체(75)	< 20	30

[0474]

표 6c

유도체(76)	< 20	30
유도체(77)	< 20	30
유도체(85)	< 20	30
유도체(86)	< 20	30
유도체(87)	< 20	30
유도체(56)	< 20	30
유도체(57)	< 20	30
유도체(104)	35	30
유도체(106)	29	7.5
유도체(107)	28	30
유도체(108)	< 20	30
유도체(110)	< 20	30
유도체(119)	< 20	30
유도체(120)	31	120
유도체(75)	< 20	30
유도체(76)	< 20	30
유도체(77)	< 20	30
유도체(78)	42	120
유도체(79)	48	10
유도체(80)	58	120
유도체(81)	869	120
유도체(82)	67	120
유도체(83)	1049	120
유도체(84)	907	30
유도체(85)	< 20	30
유도체(86)	< 20	30
유도체(87)	< 20	30
유도체(88)	600	120
유도체(89)	132	30
유도체(90)	92	30
유도체(91)	103	30
유도체(96)	80	120
유도체(97)	53	10
유도체(98)	54	120
유도체(99)	37	120
유도체(100)	59	120
유도체(101)	205	120
유도체(102)	73	120

[0475]

표 6d

유도체(103)	42	10
유도체(104)	884	60
유도체(106)	277	30
유도체(107)	584	60
유도체(108)	600	15
유도체(110)	< 20	30
유도체(112)	51	120
유도체(113)	46	120
유도체(114)	31	1
유도체(119)	43	120
유도체(120)	246	120

[0476]

표 6e

<각 화합물이 SW480 세포주에서 β -카테닌 활성화에 미치는 영향>

구분	SW480 (TCF-FL)	
	최대 활성 (%)	작용농도 (μ M)
대조군(LiCl)	100	20000
유도체(1)	957	120
유도체(2)	< 20	30
유도체(3)	331	40
유도체(4)	< 20	30
유도체(5)	148	30
유도체(6)	322	60
유도체(7)	< 20	30
유도체(8)	< 20	30
유도체(9)	< 20	30
유도체(10)	1079	120
유도체(11)	625	60
유도체(12)	1696	60
유도체(15)	< 20	30
유도체(16)	327	30
유도체(17)	200	60
유도체(18)	149	15
유도체(20)	528	60
유도체(21)	287	30

[0477]

표 6f

유도체(22)	1226	30
유도체(23)	< 20	30
유도체(25)	223	120
유도체(26)	< 20	30
유도체(27)	< 20	30
유도체(28)	< 20	30
유도체(29)	< 20	30
유도체(32)	789	120
유도체(33)	580	120
유도체(34)	120	120
유도체(35)	130	120
유도체(36)	283	120
유도체(37)	296	120
유도체(38)	551	10
유도체(39)	344	30
유도체(40)	896	30
유도체(41)	676	30
유도체(42)	1192	120
유도체(43)	357	120
유도체(44)	657	120
유도체(48)	1047	30
유도체(49)	< 20	30
유도체(50)	1016	120
유도체(51)	1146	120
유도체(52)	1030	30
유도체(53)	< 20	30
유도체(56)	650	600
유도체(57)	< 20	30
유도체(58)	270	30
유도체(59)	592	60
유도체(60)	196	30
유도체(61)	56	120
유도체(65)	< 20	30
유도체(66)	< 20	30
유도체(67)	< 20	30
유도체(68)	486	60
유도체(69)	< 20	30
유도체(70)	789	120

[0478]

표 6g

유도체(71)	919	30
유도체(72)	1321	120
유도체(73)	853	30
유도체(75)	< 20	30
유도체(76)	< 20	30
유도체(77)	< 20	30
유도체(78)	42	120
유도체(79)	48	10
유도체(80)	58	120
유도체(81)	869	120
유도체(82)	67	120
유도체(83)	1049	120
유도체(84)	907	30
유도체(85)	< 20	30
유도체(86)	< 20	30
유도체(87)	< 20	30
유도체(88)	600	120
유도체(89)	132	30
유도체(90)	92	30
유도체(91)	103	30
유도체(96)	80	120
유도체(97)	53	10
유도체(98)	54	120
유도체(99)	37	120
유도체(100)	59	120
유도체(101)	205	120
유도체(102)	73	120
유도체(103)	42	10
유도체(104)	884	60
유도체(106)	277	30
유도체(107)	584	60
유도체(108)	600	15
유도체(110)	< 20	30
유도체(112)	51	120
유도체(113)	46	120
유도체(114)	31	1
유도체(119)	43	120
유도체(120)	246	120

[0479]

표 6h

유도체(131)	1168	120
유도체(132)	1490	120
유도체(133)	1136	30
유도체(134)	1493	10
유도체(135)	945	120
유도체(136)	837	1
유도체(137)	1139	30
유도체(139)	922	30
유도체(140)	1091	30
유도체(141)	519	120
유도체(143)	93	120
유도체(149)	70	30
유도체(150)	78	30
유도체(151)	41	30
유도체(152)	374	120
유도체(153)	304	10
유도체(154)	113	120
유도체(155)	1060	30
유도체(156)	1287	120
유도체(157)	871	30
유도체(158)	414	120
유도체(159)	128	30
유도체(160)	146	120
유도체(161)	33	120
유도체(162)	30	10
유도체(163)	34	120
유도체(164)	55	120
유도체(165)	45	30
유도체(166)	61	30
유도체(167)	37	120
유도체(168)	40	10
유도체(169)	43	1
유도체(170)	46	30
유도체(171)	43	120
유도체(174)	79	120
유도체(175)	383	1
유도체(176)	93	30
유도체(177)	582	30

[0480]

표 6i

유도체(178)	301	120
유도체(179)	73	10
유도체(180)	45	120
유도체(181)	73	1
유도체(182)	413	30
유도체(183)	114	120
유도체(184)	70	30
유도체(185)	810	30
유도체(186)	553	30
유도체(187)	179	120
유도체(188)	200	1
유도체(189)	238	30
유도체(190)	372	120
유도체(191)	91	30
유도체(192)	137	30
유도체(193)	382	30
유도체(195)	84	1
유도체(196)	35	30
유도체(197)	84	120
유도체(198)	50	30
유도체(199)	45	30
유도체(200)	106	30
유도체(201)	545	1
유도체(202)	185	30
유도체(203)	851	30
유도체(204)	369	120
유도체(205)	59	10
유도체(206)	584	120
유도체(207)	34	120
유도체(208)	110	30
유도체(209)	246	30
유도체(210)	475	1
유도체(211)	158	30
유도체(214)	161	1
유도체(215)	90	30
유도체(216)	1086	10
유도체(217)	1753	120
유도체(218)	55	30

[0481]

표 6j

유도체(219)	113	30
유도체(220)	182	120
유도체(221)	51	30
유도체(222)	57	30
유도체(223)	50	30
유도체(251)	35	120
유도체(252)	49	120
유도체(253)	66	10
유도체(254)	37	120

[0482]

[0483]

실험예 2: β -카테닌 축적량 측정을 통한 아이속사졸 유도체의 생체 외 wnt/ β -카테닌 신호전달 활성 효능 검증

[0484]

HEK293 세포주를 페니실린-스트렙토마이신 (100 Units/mL) 및 열처리로 비활성화 된 5% 소 태아 혈청이 있는 DMEM을 배양액으로 하여 표준배양 조건 (5% CO₂, 37°C, 100% 상대습도) 하에서 배양하였다. 시험 화합물을 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시키고 최종적으로 30, 60 μ M 농도로 사용하였다. 세포들(3×10^7)을 시험 화합물이 있는 상태와 없는 상태에서 각각 24시간 동안 배양한 후, 세포질만을 선택적으로 분리하기 위해 고농도 염의 처리에 의해 용혈시켜서 수득한 세포 현탁액을 200 g에서 10분간 원심 분리하여 핵과 세포막을 펠렛으로 만들어 제거하고 상등액을 회수하였다.

[0485]

이렇게 얻은 세포질 용액을 10% PAGE 젤을 이용하여 전기영동 한 후, β -카테닌의 항체(Upstate Biotechnology Inc)로 탐침하였다. 탐침은 화학발광계(ECL, Amersham)를 사용하여 수행하였다. 동일한 양의 단백질을 비교하기 위해 액틴(actin) 단백질을 대조군으로 사용하여 그 결과를 도 4에 나타내었다. 도 4에서 확인되는 바와 같이, 화합물을 처리하였을 때 그 농도에 따라 β -카테닌이 세포 내에 축적되는 것을 웨스턴블랏을 통해 확인할 수 있었다.

[0486]

이 시험에서 대조군으로 사용된 리튬클로라이드는 조울증 치료제로 널리 사용되는 약물로서, 유도체(1)가 조울증 치료제로서 사용될 가능성도 있음을 시사하였다.

[0487]

실험예 3: 아이속사졸 유도체의 생체 외 골다공증 예방 및 치료 효과 실험

[0488]

합성된 유도체들의 조골 세포 분화능을 확인하기 위하여, 쥐의 중배엽성 줄기 세포인 ST-2(Stromal T cell) 세포주를 사용하여, 조골 세포 분화의 초기 마커인 ALP(Alkaline phosphatase) 활성을 확인하였다. 구체적으로, 세포주는 페니실린-스트렙토마이신 (100 Units/mL) 및 열처리로 비활성화된 5% 소 태아 혈청이 포함된 MEM 배양액 및 표준배양조건 (5% CO₂, 37°C, 100% 상대습도) 하에서 배양하였다. 이어서, 트립신 처리 및 피펫 해리 방법을 통해 단일 세포 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 웰 당 5,000~10,000개의 세포가 되도록 동일 배양액으로 희석시켜 96-웰 마이크로 타이터 플레이트에 옮겼다. 24 시간 배양 후, 분화를 일으키기 위하여 아스코르브산 50 g/mL와 β -글리세롤포스페이트 5 mM가 함유된 배지에 제조예에서 합성한 아이속사졸 유도체들을 다양한 농도로 처리하였으며, 하루에서 9일까지 배양하면서 조골세포로의 분화능을 알칼리 포스파타제 분석 키트 (Alkaline Phosphatase Assay Kit)(Promega, 미국)를 사용하여 측정하였다. 상기 평가는 제조사가 제공한 메뉴얼에 기재된 방법을 사용하여 이루어졌으며, 11 μ M 농도에서 각 화합물에 대한 4일 배양 후 활성을 하기 표 7a 내지 7d에 나타내었다. 각각의 수치는 아스코르브산과 β -글리세롤포스페이트만 처리한 대조군의 값 대비 ALP의 양을 백분율로 나타낸 것이다. 유도체(1)의 농도에 따른 ALP 활성도는 도 5에 그래프로 도시하였다.

표 7a

<각 유도체들이 ST2 세포주가 조골세포로 분화하는데 미치는 영향>

구분	ALP 활성도(% 대조군)
대조군(-)	100
유도체(1)	2915
유도체(5)	3783
유도체(6)	2132
유도체(10)	7571
유도체(11)	2807
유도체(12)	4759
유도체(15)	278
유도체(16)	3063
유도체(17)	3947
유도체(18)	3671
유도체(20)	2060
유도체(21)	334
유도체(22)	1334
유도체(23)	4158
유도체(26)	2587
유도체(28)	436
유도체(30)	3139
유도체(33)	2232
유도체(34)	2414
유도체(35)	686
유도체(36)	396
유도체(37)	1093
유도체(38)	2617
유도체(39)	190
유도체(40)	2139

[0489]

표 7b

유도체(41)	1850
유도체(42)	2939
유도체(43)	455
유도체(44)	997
유도체(48)	2817
유도체(49)	2917
유도체(50)	1122
유도체(51)	1684
유도체(52)	438
유도체(53)	1069
유도체(56)	1340
유도체(68)	4885
유도체(69)	2491
유도체(71)	7087
유도체(72)	5968
유도체(73)	1522
유도체(81)	2294
유도체(83)	2848
유도체(84)	4249
유도체(85)	640
유도체(86)	546
유도체(87)	428
유도체(88)	1259
유도체(89)	2836
유도체(90)	1258
유도체(91)	1085
유도체(96)	97
유도체(97)	91
유도체(98)	90
유도체(101)	592
유도체(102)	148
유도체(103)	103
유도체(104)	103
유도체(114)	339
유도체(131)	3810
유도체(132)	20691
유도체(133)	3143
유도체(134)	1984

[0490]

표 7c

유도체(135)	1999
유도체(136)	2254
유도체(137)	2595
유도체(139)	8191
유도체(140)	5632
유도체(141)	790
유도체(149)	275
유도체(150)	328
유도체(151)	151
유도체(152)	2061
유도체(153)	1935
유도체(154)	310
유도체(155)	1481
유도체(156)	4185
유도체(157)	809
유도체(158)	3629
유도체(159)	130
유도체(160)	158
유도체(161)	89
유도체(162)	60
유도체(163)	166
유도체(164)	241
유도체(165)	92
유도체(166)	64
유도체(167)	276
유도체(168)	97
유도체(169)	83
유도체(170)	74
유도체(171)	74
유도체(175)	767
유도체(176)	179
유도체(177)	1934
유도체(178)	475
유도체(179)	356
유도체(180)	181
유도체(181)	681
유도체(182)	887
유도체(183)	127

[0491]

표 7d

유도체(184)	126
유도체(185)	714
유도체(186)	272
유도체(187)	99
유도체(188)	151
유도체(189)	220
유도체(190)	269
유도체(191)	309
유도체(192)	398
유도체(193)	173
유도체(194)	2554
유도체(195)	1070
유도체(196)	77
유도체(197)	118
유도체(198)	100
유도체(199)	63
유도체(200)	162
유도체(201)	859
유도체(202)	109
유도체(203)	260
유도체(204)	150
유도체(205)	58
유도체(206)	772
유도체(207)	47
유도체(208)	57
유도체(209)	1376
유도체(210)	202
유도체(211)	204
유도체(214)	2143
유도체(215)	162
유도체(218)	128
유도체(219)	1187
유도체(220)	187

[0492]

[0493]

실험예 4: 아이속사줄 유도체의 생체 외 칼슘 축적 효과 실험

[0494]

합성된 유도체들의 조골 세포 분화능을 확인하기 위하여, 쥐의 중배엽성 줄기 세포인 ST-2(Stromal T cell) 세포주를 사용하여, 조골 세포 분화의 말기 마커인 Ca^{++} 축적을 확인하였다. 구체적으로, 세포주는 페니실린-스트렙토마이신 (100 Units/mL) 및 열처리된 비활성화된 10% 소 태아 혈청이 포함된 -MEM 배양액 및 표준배양조건 (5% CO_2 , 37 °C, 100% 상대습도) 하에서 배양하였다. 이어서, 트립신 처리 및 피펫 해리 방법을 통해 단일 세포 현탁액을 얻었다. 상기 현탁액을 웰 당 50,000~100,000개의 세포가 되도록 동일 배양액으로 희석시켜 24-웰 마이크로 타이터 플레이트에 옮겼다. 24 시간 배양 후, 분화를 일으키기 위하여 아스코르브산 50 g/ml와 β -글리세롤포스페이트 5 mM가 함유된 배지에 제조예에서 합성한 아이속사줄 유도체들을 2일간 다양한 농도로 처리하였으며, 그 이후 유도체 없이 14일까지 배양하면서 조골세포로의 분화능을 알리자린 레드 S 염색(Alizarin Red S staining)을 통하여 Ca^{++} 축적 정도를 확인하였다. 상기 평가는 제조사가 제공한 메뉴얼에 기재된 방법을 사용하여 이루어졌으며, 각 화합물에 대해 14일 배양 후 활성을 도 6에 나타내었다.

[0495]

실험예 5: 아이속사줄 유도체의 생체 내 골다공증 예방 효과 실험

- [0496] (1) 실험동물 : ICR mice (female, 4주령) 입수
- [0497] 실험 동물은 생후 약 3개월된 암컷 마우스(ICR mouse)를 사용하였으며, 마우스의 체중은 24-28 g 정도였다. 사육은 동물 실험실에서 40×25×17 cm 크기의 사육장(cage)에 각각 2-3마리씩 이루어졌다. 사육 환경은 기온 22℃, 습도 50%로 유지되었다.
- [0498] (2) 난소적출 수술
- [0499] 가장 보편적인 골다공증 유도 모델로 난소 적출술 (ovariectomy)이 알려져 있다. 난소를 제거하면 사람에서의 폐경기와 같이 에스트로겐(estrogen)의 결핍으로 골형성은 감소하고 골흡수가 증가하여 골다공증이 유도된다. 4주령의 ICR마우스 암컷을 마취한 후 양측 난소를 모두 적출하고, 골다공증에 대한 예방효과 및 치료 효과를 보기 위해 수술 후 바로 투여를 시작하였다.
- [0500] (3) 투여방법
- [0501] 1) 시험물질 조제: 유도체(1)을 측량하여 0.5% CMC에 현탁하여 투여할 조제시험물질을 만들었다. 대조약물인 알렌드로네이트(Alendronate)의 경우에는 흡수를 돕기 위해 문헌에 따라 0.17% 시트르산(citric acid)을 첨가 하였다.
- [0502] 2) 투여기간: 4주
- [0503] 3) 투여경로 및 투여 방법: 투여 당일 체중을 기준으로 하여 10 ml/kg으로 투여 액량을 계산한 후, ①intact 대조군(ICR mice통상사료군, control); ②난소적출 대조군(난소를 제거하지 않고 개복 수술 후 봉합, Sham); ③난소적출군(난소를 제거한 군, OVX); ④대조비교 약물 알렌드로네이트 5mg/kg/day 투여군; ⑤유도체(1) 30 mg/kg/day(OVX+유도체(1)30mpk) 투여군; ⑥유도체(1) 90 mg/kg/day(OVX+유도체(1)90mpk) 투여군; ⑦유도체(1) 90 mg/kg/week(OVX+유도체(1)30mpkW) 투여군의 총 7개군으로 나누어 구별하였고, ①~⑥군들은 1일 1회 경구투여 방법으로 4주 동안 투여하였다. 그리고 ⑦군은 일주일에 한번 경구투여 방법으로 4주 동안 실시하였다.
- [0504] 4) 효능검색
- [0505] 4주 동안 투여한 후 척추뼈 (L3-L6)의 골밀도 (BMD; bone mineral density)를 Lunar Pixi #5 기종을 사용한 Dual-energy X-Ray absorptionmetry (DEXA)로 분석하였다. 그리고 시험 의뢰 화합물에 대한 골량, 골강도에 대한 효능을 측정하고 척추뼈 (L3-L6) 부위의 3차 골량을 측정하기 위해서 마이크로-컴퓨터단층촬영(micro-computed tomography)(Micro-CT)으로 촬영 분석하였다.
- [0506] (5) 실험결과
- [0507] 1) 유도체(1)이 골밀도(BMD)에 미치는 효과
- [0508] 유도체(1)의 골밀도 (BMD)에 끼치는 효과를 도 7 및 하기 표 8에 나타내었다. 난소절제를 시행한 대조군에서는 시간이 경과함에 따라 골밀도가 평균 14.5 % 정도 감소하였으나, 상기 유도체(1) 투여한 실험군에서는 난소절제 실험군 대비 골밀도의 감소를 억제하는 것이 확인되었다. 따라서, 본 발명의 아이속사줄계 화합물이 골다공증 예방에 효과가 있음을 확인하였다.
- [0509] 2) 유도체(1)이 골량(BV/TV)에 미치는 효과
- [0510] 유도체(1)이 골량(BV/TV)에 미치는 효과를 확인한 결과 도 8 및 표 8에 보여지는 바와 같다. 난소절제 후 4주가 지나면 난소적출군은 골량이 평균 30.4 % 정도 감소하여 급격하게 골다공증이 유발되는 반면, 난소절제 후 4주 동안 상기 유도체(1)는 난소적출로 유발되는 골량 감소를 억제하였을 뿐 아니라 난소절제 전보다 골밀도가 증가하는 경향을 보이는 것이 확인되었다. 그 효과는 현재 골다공증 예방 및 치료제로 사용되고 있는 알렌드로네이트의 효과보다 월등한 것으로 나타났다.
- [0511] 난소 절제 전(Sham 대조군) 혹은 아무 처치도 하지 않은 대조군(intact 대조군) 대비 골량이 증가한다는 것은 이미 골다공증이 진행된 환자에 투여하였을 때 골량을 증가시킬 수 있는 치료효과까지 기대할 수 있다는 것을 의미한다.

표 8

[0512] <기준 알렌드로네이트 대비 유도체(1)의 골다공증치료 효과>

실험군	골밀도 (g/cm ³)		골소주 부피 (mm ³)	
	평균값± 표준편차	변화(%)	평균값± 표준편차	변화(%)
제 1군 (Intact)	0.074 ± 0.010	7.2	22.7 ± 3.86	9.7
제 2군 (Sham)	0.069 ± 0.006	0.0	20.7 ± 5.87	0.0
제 3군 (OVX)	0.059 ± 0.005	-14.5	14.4 ± 3.09	-30.4
제 4군 (OVX+AD)	0.066 ± 0.012	-4.3	15.5 ± 3.27	-25.1
제 5군 (OVX+D30)	0.061 ± 0.007	-11.6	21.7 ± 2.43	4.8
제 6군 (OVX+D90)	0.063 ± 0.005	-8.7	29.9 ± 0.83	44.4
제 7군 (OVX+W30)	0.058 ± 0.006	-15.9	26.1 ± 1.87	26.1

[0513] 실험예 6: 아이속사졸 유도체의 생체 내 전독성(Pre-toxicity) 시험

[0514] 아이속사졸 유도체의 생체 내에서의 급성 독성을 확인하기 위해서, 로타로드 신경 독성(Rotarod Neurotoxicity) 실험을 ICR-BG 마우스(N=8)에 실시하였다. 투여량은 300 mg/kg에서 실시를 하였으며, 7 rpm에서 10분간 2번의 훈련 후, 1시간 후에 8 마리의 마우스에 복강 내로 유도체(1)를 처리하였다. 그 후 각 30분, 1시간, 2 시간, 4 시간마다 1분간 로타로드(rotarod)에서 떨어지는 횟수 및 투약 후 죽거나 고통과 관련된 반응 등을 지속적으로 관찰하였다. 떨어지는(fall off) 횟수는 1분에 3번 이상 떨어지는 경우를 떨어지는 것으로 보았다. 그 결과를 하기 표 9에 나타내었다.

표 9

[0515] <유도체(1)의 로타로드(Rotarod) 신경 독성 시험결과>

No.	중량(g)	0.5 hr	1 hr	2hr	4hr
유도체(1) 300mg/kg	25~27(평균 26)	(0)/8	(0)/8	(0)/8	(0)/8
(떨어진횟수)/시험동물수					

[0516] 상기 표 9에서 확인되는 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물을 300 mg/kg의 양으로 복강 투여한 후 실험 중 로타로드에서 떨어지는 마우스의 수는 0으로 나타났으며, 죽거나 또는 고통과 관련된 반응 역시 전혀 관찰되지 않았다.

[0517] 상기 실험예 1 내지 6로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체는 Wnt/ β -카테닌신호전달 효능제로서 저농도에서도 Wnt/ β -카테닌 신호전달 활성을 증가하는 효과가 크고, 세포내 β -카테닌 양을 축적시키며, 줄기세포의 조골 세포로의 분화를 촉진하고, 동물 모델에서 골다공증을 예방 및 치료하는 효과가 있음이 확인되었다. 또한 생체 내에서 급성 독성을 나타내지 않음을 알 수 있다. 따라서 본 발명의 화합물들은 Wnt/ β -카테닌 신호전달 항진제로서 골다공증, 골관절 등을 치료 및 예방하는데 좋은 효과를 갖는 약물로서 이용될 수 있음이 확인되었다.

발명의 효과

[0518] 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체는 Wnt/ β -카테닌 신호전달을 항진하는 효과가 우수하여, Wnt/ β -카테닌 신호전달 항진을 통한 골다공증 또는 골관절 관련 질환 및 비만, 당뇨병의 대사성 질환 및 중추신경계의 분화 및 발생과 관련된 뇌손상이나 파킨슨병 (Parkinson's disease), 뇌졸중(stroke), 허혈성 뇌질환(Ishemia), 간질(epilepsy), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 우울증(depression), 양극성 장애(Bipolar Disease), 정신질환(Schizophrenia) 등과 같은 신경세포의 이상을 동반한 질병 등을 치료 및 예방할 수 있다. 그 이외에도 상기 아이속사졸 유도체는 줄기 세포의 분화와 성장을 촉진하는 물질로서 탈모(Hair loss) 및 조혈(Haematopoiesis), 조직 재생(tissue regeneration) 등에 활용되거나, 관련 질병을 치료 및 예방을 위한 물질로서 유용하게 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

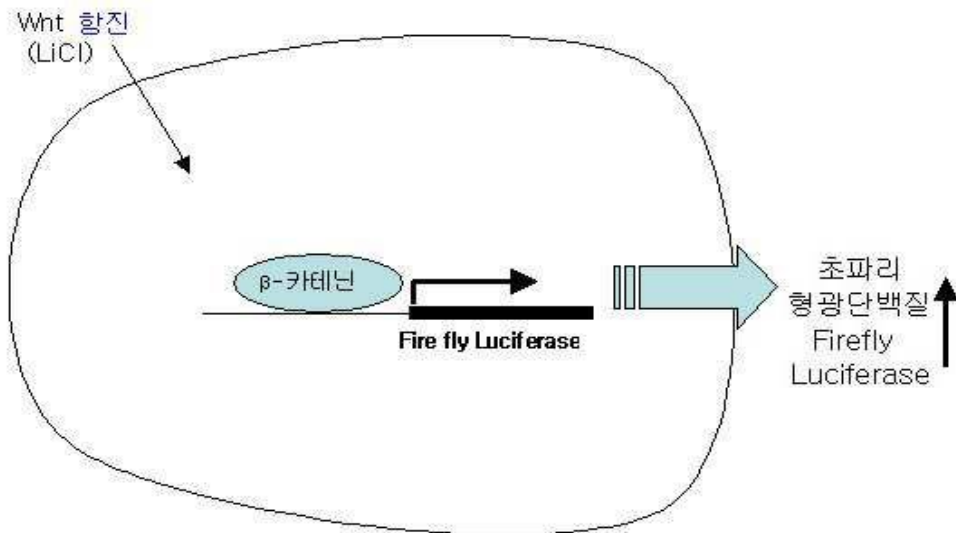
- [0001] 도 1은 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체의 β -카테닌 활성에 대한 영향을 측정하기 위해 고안된 유전자의 구조를 나타낸 것이다.
- [0002] 도 2는 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체의 β -카테닌 활성에 대한 영향을 평가하기 위해 구축된 세포주 스크리닝 시스템의 개념도이다.
- [0003] 도 3은 상기 도 2에 도시된 스크리닝 시스템의 작용을 Wnt/ β -카테닌 신호전달의 항진제인 리튬클로라이드를 이용하여 확인한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [0004] 도 4는 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체를 HEK293 세포에 여러 농도로 처리하였을 때, 세포 내의 β -카테닌의 축적량을 사람의 β -카테닌 항체를 이용한 웨스턴블랏 시험을 통해 확인한 결과를 나타내는 것이다.
- [0005] 도 5는 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체를 조골세포 줄기세포주인 ST-2 세포에 여러 농도로 처리하였을 때, 세포가 조골세포로 분화된 정도를 나타내는 지표인 염기성 인산분해효소(ALP)의 활성을 아이속사졸 유도체로 처리하지 않은 대조군과 비교하여 나타낸 그래프이다.
- [0006] 도 6은 본 발명에 따른 아이속사졸 유도체를 조골세포 줄기 세포주인 ST-2 세포에 여러 농도로 처리하였을 때, 세포가 조골 세포로 분화된 정도를 나타내는 최종 지표인 Ca^{++} 축적(Ca^{++} deposit) 정도를 아이속사졸 유도체를 처리하지 않은 대조군과 비교하여 나타낸 도면이다.
- [0007] 도 7은 골다공증 예방 효과를 확인하기 위하여 본 발명의 아이속사졸 유도체(1)을 난소절제한 마우스에 4주간 경구로 투입한 실험군에서 대조군에 비해 골밀도(Bone Mineral Density, BMD)가 소실되지 않은 양상을 이중에너지 방사선 흡수계측법(이하, 'DEXA'라 함.)으로 분석한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [0008] 도 8은 골다공증 치료 효과를 확인하기 위하여 본 발명의 아이속사졸 유도체(1)을 난소절제한 마우스를 4주간 고형사료로 사육하여 골다공증을 유발한 후 4주간 경구로 투입한 실험군에서 대조군에 비해 골량(Bone volume, BV/TV)이 증가하는 양상을 micro-CT로 분석하여 유도체 1을 처리하지 않은 대조군에 비교하여 나타낸 그래프이다.

도면

도면1

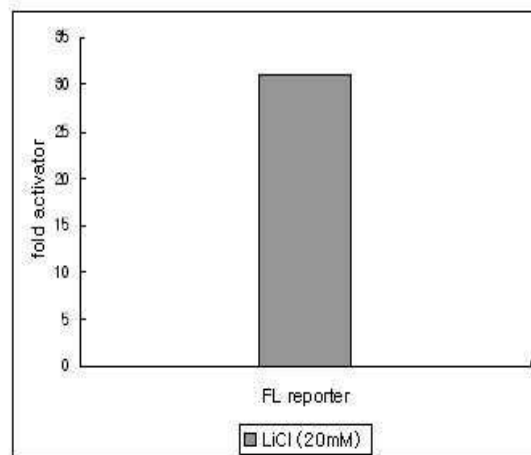


도면2



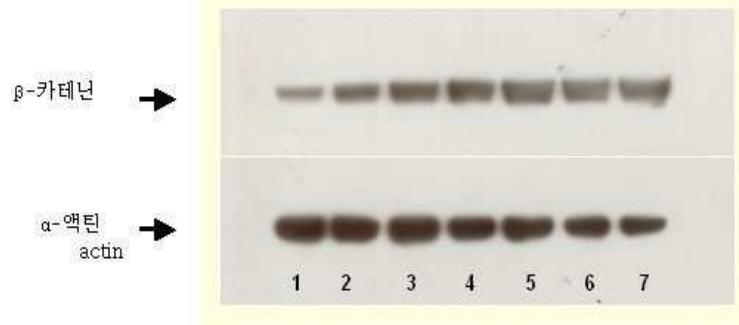
도면3

〈세포주 Wnt 항진 스크리닝 시스템에 LiCl(포지티브 컨트롤) 처리시 형광단백질
활성이 증가하는 정도〉



도면4

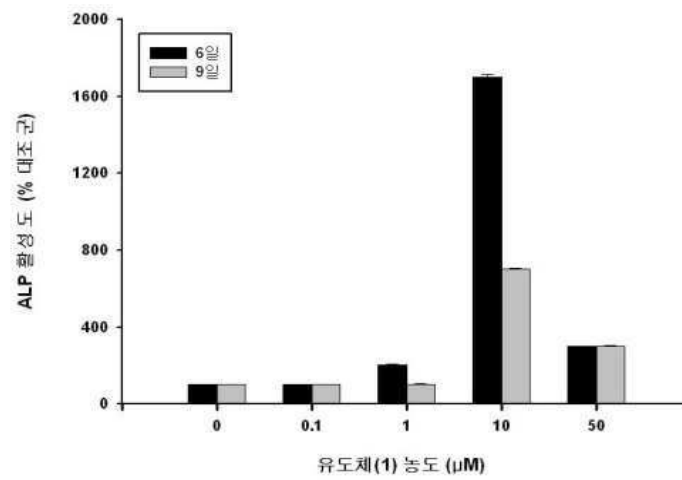
<각 화학 물질들이 세포질 내 β -카테닌의 축적에 미치는 영향>



1. Control
2. LiCl, 20mM
3. 유도체(1), 30 μ M
4. 유도체(1), 60 μ M
5. 유도체(12), 30 μ M
6. 유도체(12), 60 μ M
7. Wnt3a

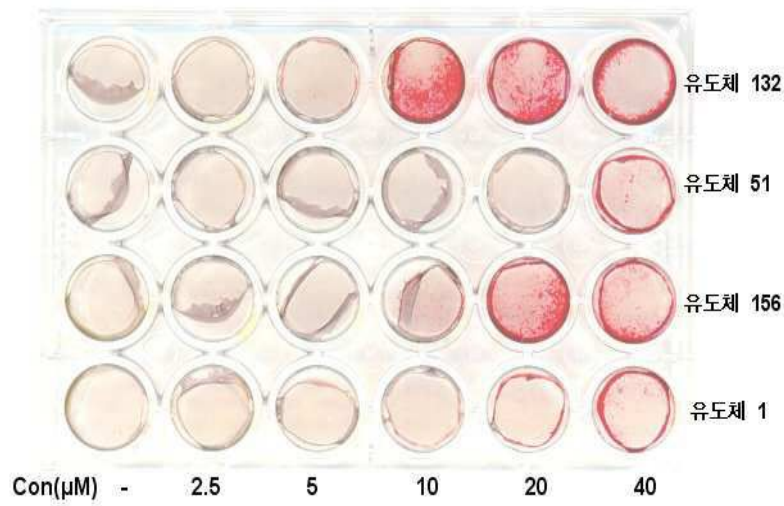
도면5

<유도체(1)이 ST2 세포주의 ALP 활성도에 미치는 영향>

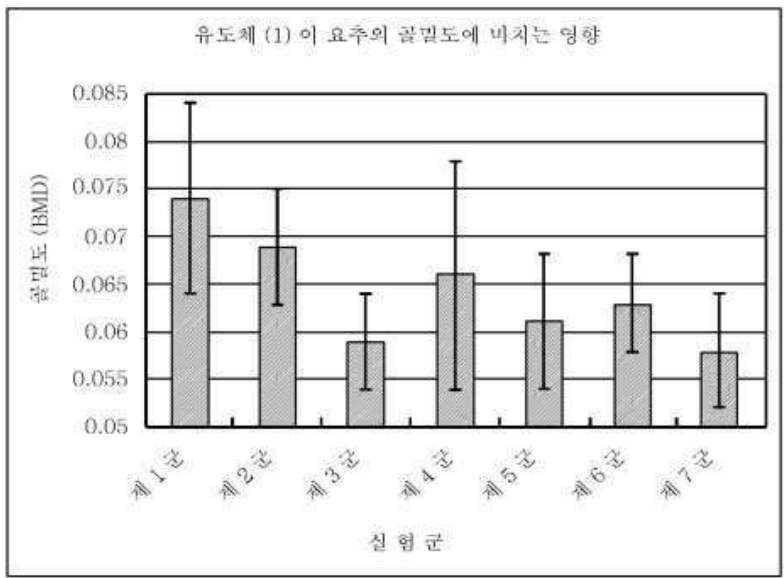


도면6

<유도체가 ST2 세포주의 Ca++ deposition에 미치는 영향>



도면7



도면8

