

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0140970

(43) 공개일자 2023년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 235/32 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)

C07D 491/113 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 235/32 (2013.01)

A61K 31/438 (2019.05)

(21) 출원번호 10-2022-0039910

(22) 출원일자 2022년03월30일

심사청구일자 2022년03월30일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

서재홍

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

남기달

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

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 17 항

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

(57) 요약

본 발명은 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법 및 이를 위한 신규한 중간체 등에 관한 것으로서, 본 발명은 0-에틸카르보노디티오에이트를 포함하는 중간체를 사용하여 향암 활성을 가지는 티오벤즈이미다졸 유도체를 효율적으로 합성할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/541 (2013.01)

C07D 491/113 (2013.01)

(72) 발명자

김지영

서울특별시 구로구 가마산로20라길 28-8, 204호 (구로동)

김윤재

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

강용구

서울특별시 구로구 구로동로47길 13, 503호(구로동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

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

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

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

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

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

명세서

청구범위

청구항 1

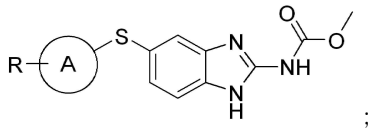
하기 단계를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법:

(1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 칼륨 0-에틸카르보디티오에이트(Potassium 0-ethylcarbonodithioate)를 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

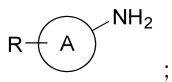
(2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 5-클로로-2-니트로아닐린(5-chloro-2-nitroaniline)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

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

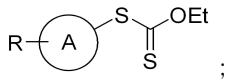
[화학식 1]



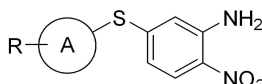
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



(상기 화학식 1 내지 4에서,

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

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

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

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

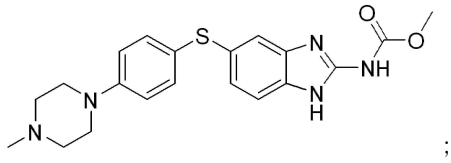
청구항 2

제1항에 있어서,

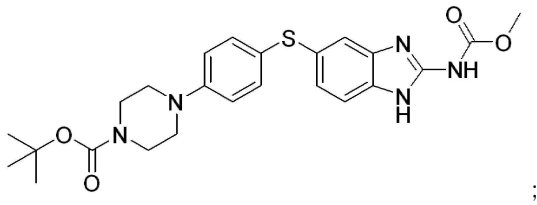
상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되

는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

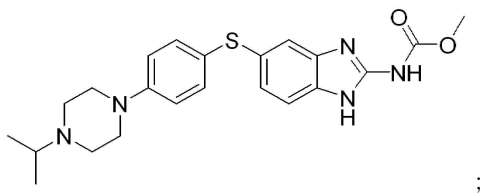
[화학식 1-1]



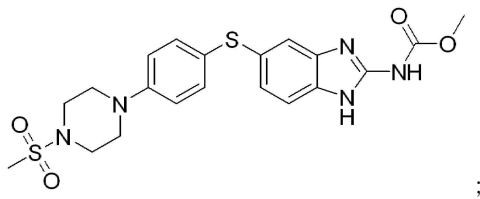
[화학식 1-2]



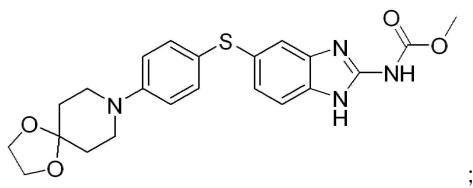
[화학식 1-3]



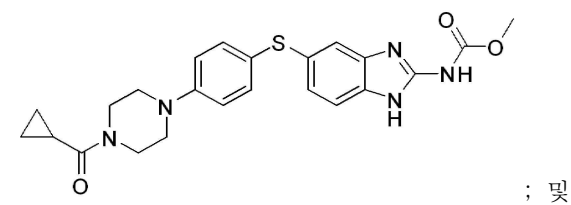
[화학식 1-4]



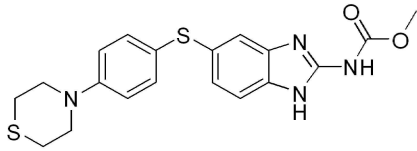
[화학식 1-5]



[화학식 1-6]



[화학식 1-7]

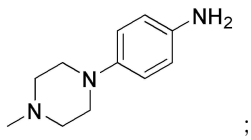


청구항 3

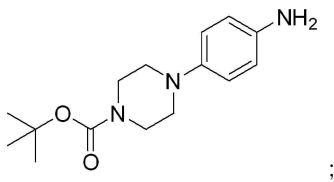
제1항에 있어서,

상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1] 내지 [화학식 2-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

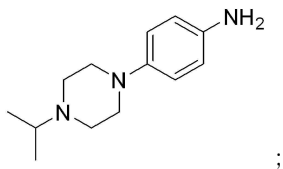
[화학식 2-1]



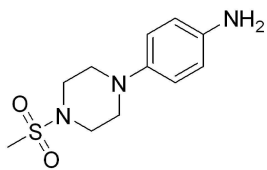
[화학식 2-2]



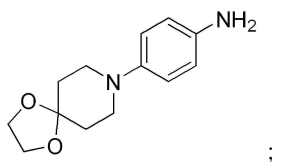
[화학식 2-3]



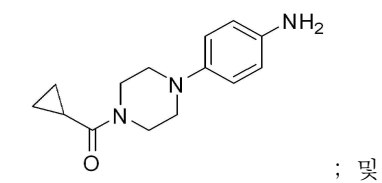
[화학식 2-4]



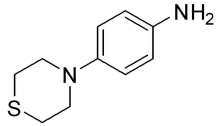
[화학식 2-5]



[화학식 2-6]



[화학식 2-7]

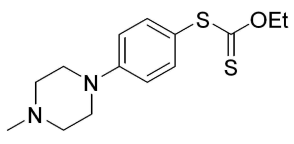


청구항 4

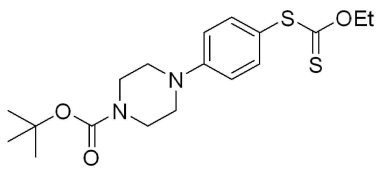
제1항에 있어서,

상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1] 내지 [화학식 3-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

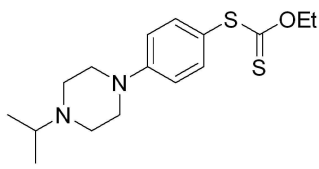
[화학식 3-1]



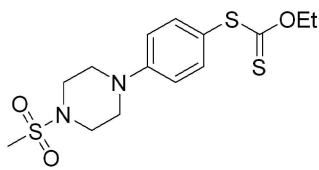
[화학식 3-2]



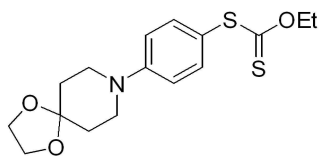
[화학식 3-3]



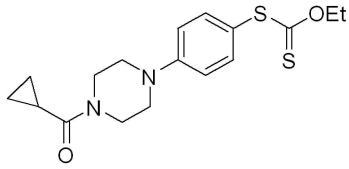
[화학식 3-4]



[화학식 3-5]

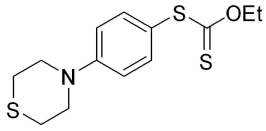


[화학식 3-6]



; 및

[화학식 3-7]

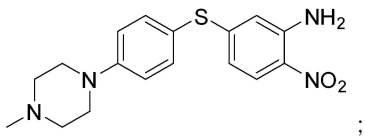


청구항 5

제1항에 있어서,

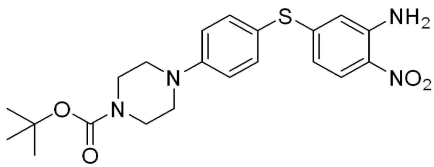
상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

[화학식 4-1]



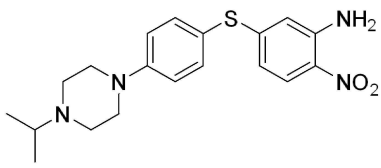
;

[화학식 4-2]



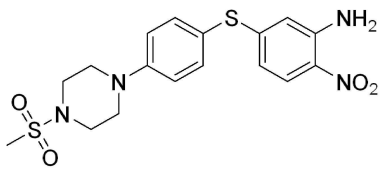
;

[화학식 4-3]



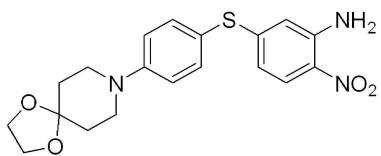
;

[화학식 4-4]



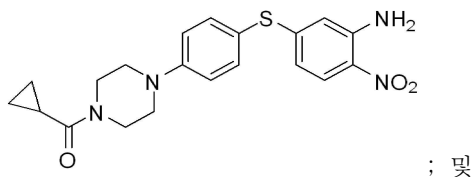
;

[화학식 4-5]

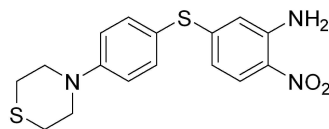


;

[화학식 4-6]



[화학식 4-7]



청구항 6

제1항에 있어서,

상기 (1)단계는 황산(H_2SO_4) 및 아질산 나트륨($NaNO_2$)를 첨가하고 교반한 후, 칼륨 0-에틸카르보노디티오에이트를 첨가하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 (2)단계는 5-클로로-2-니트로아닐린과 함께 메톡사이드나트륨($MeONa$) 또는 메탄올($MeOH$)을 첨가하여 환원 없이 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

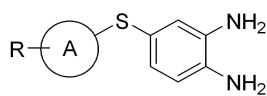
상기 (3)단계는 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라와 함께 아세트산($AcOH$) 및 아연(Zn)을 첨가하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

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

[화학식 5]



(상기 화학식 5에서,

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

R은 수소, 할로젠기, C_1 - C_{10} 의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이

루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고,

상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C_1 - C_{10} 의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고,

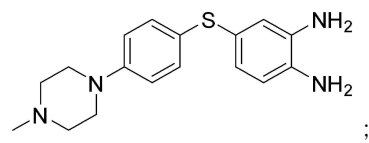
상기 카보닐기는 C_1 - C_{10} 의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있음.)

청구항 10

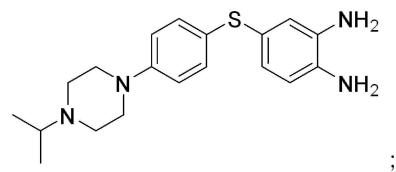
제9항에 있어서,

상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5-1] 및 [화학식 5-3] 내지 [화학식 5-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 제조방법.

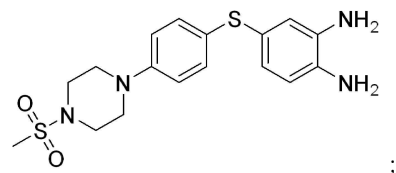
[화학식 5-1]



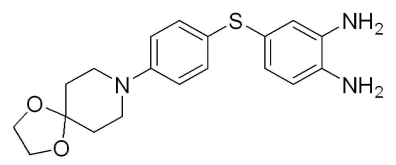
[화학식 5-3]



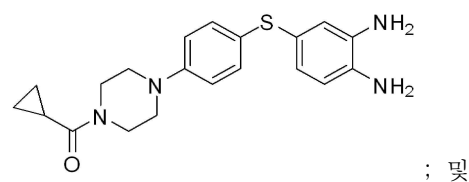
[화학식 5-4]



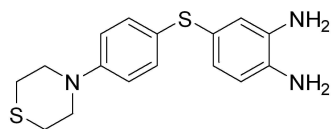
[화학식 5-5]



[화학식 5-6]



[화학식 5-7]



청구항 11

제9항에 있어서,

상기 (3)단계는 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 아세트산(AcOH) 및 아연(Zn)을 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 합성하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 (3)단계는 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH) 및 팔라듐/탄소(Pd/C)를 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 합성하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 (3)단계는 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 에탄올(EtOH) 및 염화주석(SnCl₂)을 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 합성하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 14

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

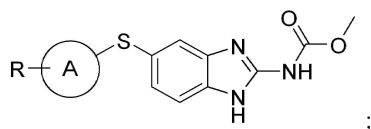
(1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 칼륨 0-에틸카르보노디티오에이트(Potassium 0-ethylcarbonodithioate)를 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

(2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 5-클로로-2-니트로아닐린(5-chloro-2-nitroaniline)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

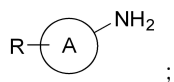
(3) 상기 제조된 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoourea)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

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

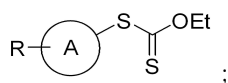
[화학식 1]



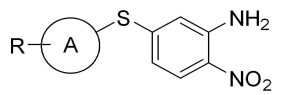
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



(상기 화학식 1 내지 4에서,

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

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

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

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

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 (4)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH) 및 염화수소(HCl)를 첨가한 후, 이소프로필 알코올 및 이소프로필 에테르를 순차적으로 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 (4)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메틸렌클로라이드(CH₂Cl₂) 및 메탄올(MeOH)을 첨가하여 냉각한 후, 디옥산에 포화된 염화수소(HCl)을 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

청구항 17

제14항에 있어서,

상기 (4)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 염화수소(HCl) 가스를 첨가한 후, 에틸에테르를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

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

배경 기술

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

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

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

[0006] 미세소관을 타겟으로 하는 약물들은 크게 미세소관을 안정시키는 역할을 하는 약물과 미세소관을 불안정하게 만드는 약물의 두 가지 그룹으로 나뉜다. 첫째, 미세소관 안정제에는 taxane, paclitaxel(Taxol), decetaxel 등이 있으며, 미세소관이 탈중합되는 것을 막고 중합을 강화시키는 작용을 한다. 대부분의 미세소관 안정 물질들은 taxane- 결합 부위 또는 β 튜불린의 overlapping site에 결합한다. 둘째, 미세소관 탈안정제에는 콜키친 (colchicine), vinca alkaloid 등이 있는데, 콜키친 결합 부위나 vinca 결합 부위에 결합한다. 미세소관 중합체에 영향을 주는 약물보다 이들 미세소관 자체를 타겟으로 하는 약물이 더 낮은 농도에서 효과를 보이며, 결과적으로 세포 유사분열을 저해한다는 점은 동일하다. 따라서, 항암제로서 잠재적인 튜불린 중합 저해제를 개발하는 것이 요구되는 실정이다.

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

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

발명의 내용

해결하려는 과제

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

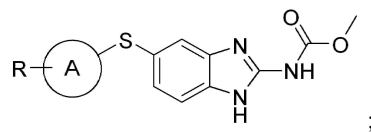
[0011] 또한, 본 발명의 다른 목적은 티오벤즈이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

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

과제의 해결 수단

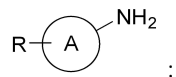
- [0014] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법을 제공한다.
- [0015] (1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 칼륨 0-에틸카르보노디티오에이트(Potassium 0-ethylcarbonodithioate)를 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;
- [0016] (2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 5-클로로-2-니트로아닐린(5-chloro-2-nitroaniline)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및
- [0017] (3) 상기 제조된 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoeura)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계.

[0018] [화학식 1]



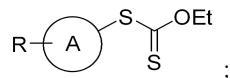
[0019]

[0020] [화학식 2]



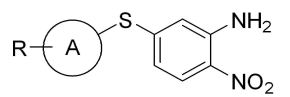
[0021]

[0022] [화학식 3]



[0023]

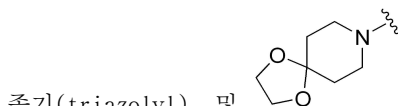
[0024] [화학식 4]



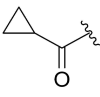
[0025]

[0026] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 화학식 1 내지 4에서, A는 C₃-C₁₀의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고, R은 수소, 할로젠기, C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고, 상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0027] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 A는 페닐기(phenyl), 퓨라닐기(furanyl), 피리니딜기(pyridinyl), 및 피리미디닐기(pyrimidinyl)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, 상기 R은 수소, 할로젠기, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 피페라지닐기(piperazinyl), 피페리디닐기(piperidinyl), 모폴리닐기(morpholinyl), 티오모폴리닐기(thiomorpholinyl), 티오펜일기(thiophenyl), 이미다졸기(Imidazolyl), 트리아

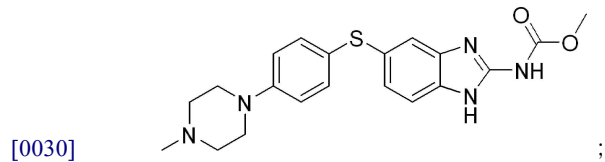


졸기(triazolyl), 및 로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 상기 피페라지닐기(piperazinyl) 또는 피페리디닐기(piperidinyl)은 비치환이거나, 메틸기, 에틸기,

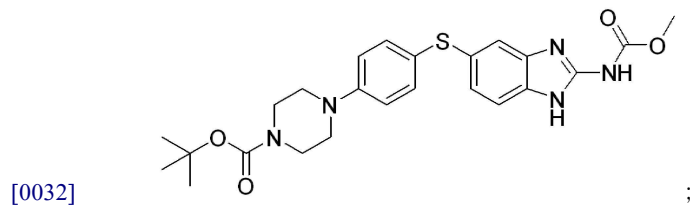
프로필기, 메틸설폰기, 및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0028] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 1]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 1-1] 내지 [화학식 1-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

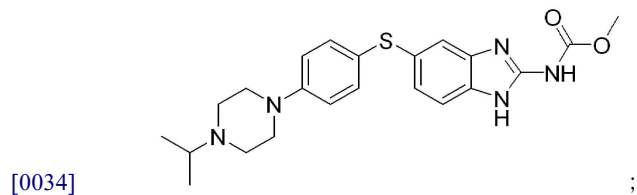
[0029] [화학식 1-1]



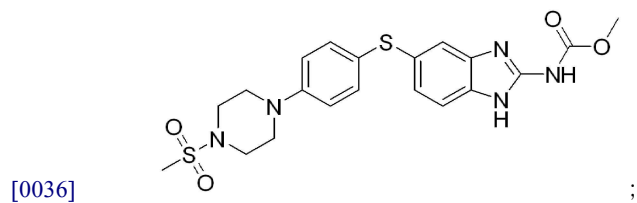
[0031] [화학식 1-2]



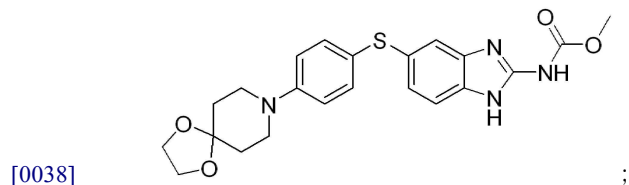
[0033] [화학식 1-3]



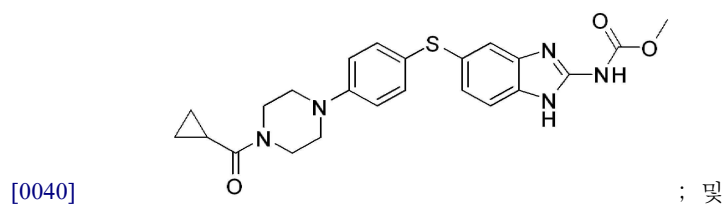
[0035] [화학식 1-4]



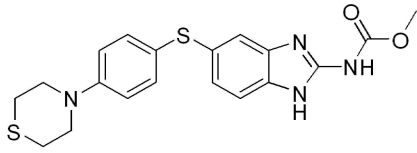
[0037] [화학식 1-5]



[0039] [화학식 1-6]



[0041] [화학식 1-7]



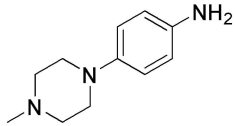
[0042]

[0043]

본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 2-1] 내지 [화학식 2-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0044]

[화학식 2-1]

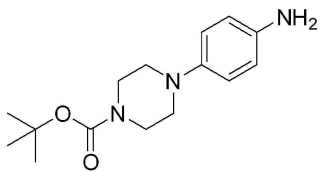


[0045]

;

[0046]

[화학식 2-2]

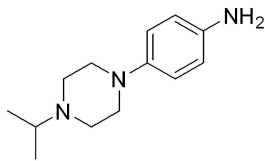


[0047]

;

[0048]

[화학식 2-3]

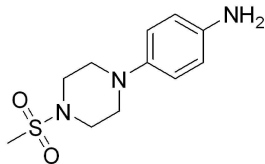


[0049]

;

[0050]

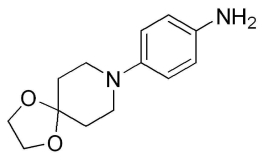
[화학식 2-4]



[0051]

[0052]

[화학식 2-5]

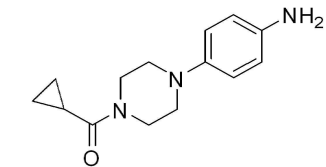


[0053]

;

[0054]

[화학식 2-6]

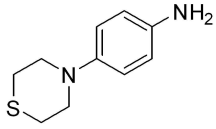


[0055]

; 및

[0056]

[화학식 2-7]

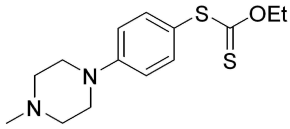


[0057]

[0058] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 3]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 3-1] 내지 [화학식 3-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0059]

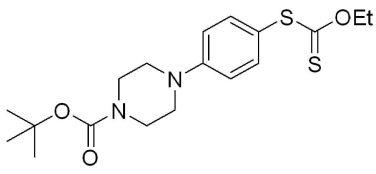
[화학식 3-1]



[0060]

[0061]

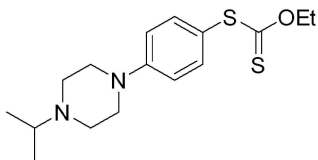
[화학식 3-2]



[0062]

[0063]

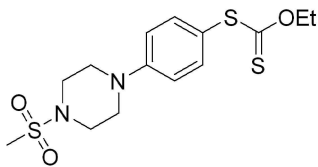
[화학식 3-3]



[0064]

[0065]

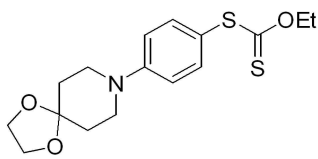
[화학식 3-4]



[0066]

[0067]

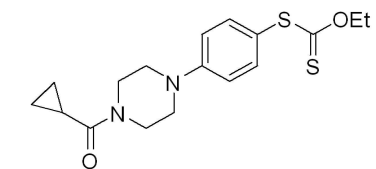
[화학식 3-5]



[0068]

[0069]

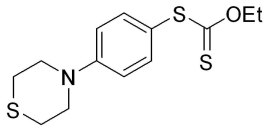
[화학식 3-6]



[0070]

[0071]

[화학식 3-7]

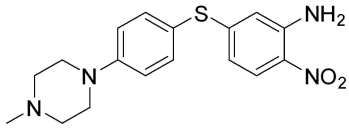


[0072]

[0073] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 [화학식 4]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 4-1] 내지 [화학식 4-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0074]

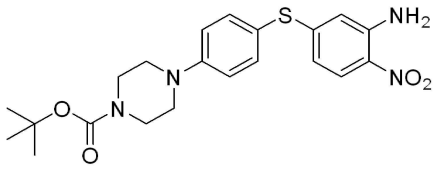
[화학식 4-1]



[0075]

[0076]

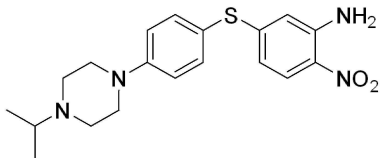
[화학식 4-2]



[0077]

[0078]

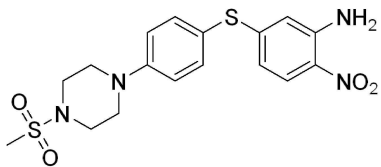
[화학식 4-3]



[0079]

[0080]

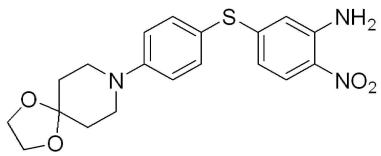
[화학식 4-4]



[0081]

[0082]

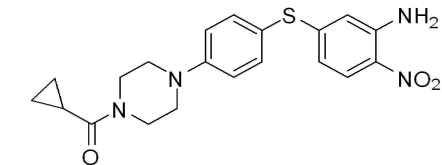
[화학식 4-5]



[0083]

[0084]

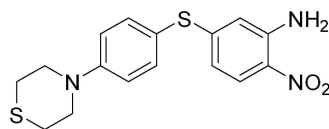
[화학식 4-6]



[0085]

[0086]

[화학식 4-7]



[0087]

[0088]

본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (1)단계는 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 에서 황산(H_2SO_4) 및 아질산 나트륨(NaNO_2)를 첨가하고 2 시간 동안 교반한 후, 실온에서 칼륨 0-에틸카르보노디티오에이트를 첨가하고 2 시간 동안 교반하는 것일 수 있다.

[0089]

본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (2)단계는 5-클로로-2-니트로아닐린과 함께 메톡사이드나트륨(MeONa) 또는 메탄올(MeOH)을 첨가하여 환원 없이 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 것일 수 있다. 바람직하게는 메톡사이드나트륨(MeONa)를 첨가하고 55°C 에서 16 시간 동안 교반하거나, 메탄올(MeOH)을 첨가하고 65°C 에서 16 시간 동안 교반하는 것일 수 있다.

[0090]

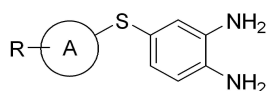
본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (3)단계는 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라와 함께 아세트산(AcOH) 및 아연(Zn)을 첨가하는 것일 수 있다.

[0091]

본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (3)단계는 [화학식 4]로 표시되는 화합물로부터 하기 [화학식 5]를 합성한 다음, 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 것일 수 있다.

[0092]

[화학식 5]



[0093]

[0094]

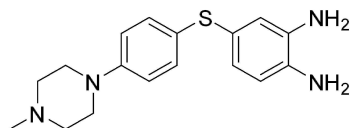
본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 화학식 5에서, A는 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고, R은 수소, 할로젠기, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$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

[0095]

본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 [화학식 5]로 표시되는 화합물은 하기 [화학식 5-1] 및 [화학식 5-3] 내지 [화학식 5-7]으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0096]

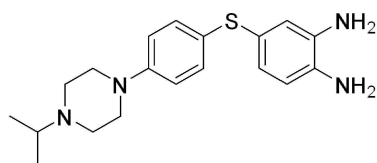
[화학식 5-1]



[0097]

[0098]

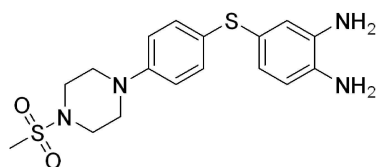
[화학식 5-3]



[0099]

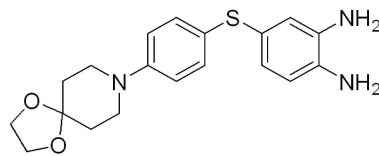
[0100]

[화학식 5-4]



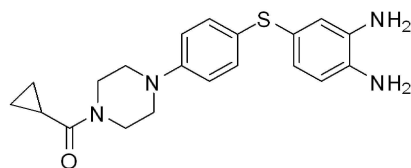
[0101] ;

[0102] [화학식 5-5]



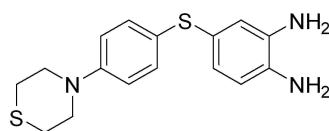
[0103] ;

[0104] [화학식 5-6]



[0105] ; 및

[0106] [화학식 5-7]



[0107] .

[0108] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 (3)단계는 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 아세트산(AcOH) 및 아연(Zn)을 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 합성하는 것일 수 있다.

[0109] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 (3)단계는 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH) 및 팔라듐/탄소(Pd/C)를 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 합성하는 것일 수 있다.

[0110] 본 발명의 또 다른 구현예로서, 상기 (3)단계는 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 에탄올(EtOH) 및 염화주석(SnCl₂)을 첨가하여 [화학식 5]로 표시되는 화합물을 합성하는 것일 수 있다.

[0112] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.

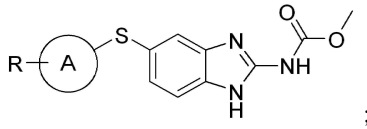
[0113] (1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 칼륨 0-에틸카르보디티오에이트(Potassium 0-ethylcarbonodithioate)를 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0114] (2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 5-클로로-2-니트로아닐린(5-chloro-2-nitroaniline)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0115] (3) 상기 제조된 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoeurol)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

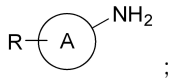
[0116] (4) 상기 제조된 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 염화수소(HCl)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 단계.

[0117] [화학식 1]



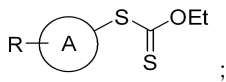
[0118]

[0119] [화학식 2]



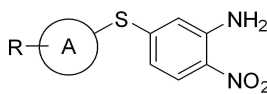
[0120]

[0121] [화학식 3]



[0122]

[0123] [화학식 4]



[0124]

[0125] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 화학식 1 내지 4에서, A는 C₃-C₁₀의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고, R은 수소, 할로젠기, C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고, 상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0126] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (4)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH) 및 염화수소(HCl)를 첨가한 후, 이소프로필 알코올 및 이소프로필 에테르를 순차적으로 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것일 수 있다.

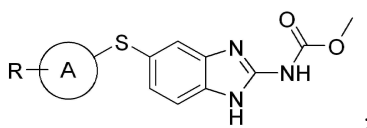
[0127] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (4)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메틸렌클로라이드(CH₂Cl₂) 및 메탄올(MeOH)을 첨가하여 냉각한 후, 디옥산에 포화된 염화수소(HCl)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것일 수 있다.

[0128] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 (4)단계는 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 염화수소(HCl) 가스를 첨가한 후, 에틸에테르를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0130] 본 발명은 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법 및 이를 위한 신규한 중간체 등에 관한 것으로서, 본 발명은 0-에틸카르보노디티오에이트를 포함하는 중간체를 사용하여 항암 활성을 가지는 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체를 효율적으로 합성할 수 있다.

[0131] [화학식 1]



[0132]

[0133] 또한, 본 발명의 제조방법으로 합성된 [화학식 1]로 표시되는 티오벤즈이미다졸 유도체는 암 세포에서 활성화되어 튜블린 중합을 저해하여, 개체에 투여 시 세포사멸을 유도함으로써 세포 독성을 나타내는 바, 암의 예방 또는 치료에 활용될 수 있다.

[0134] 본 발명의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0136] 본 발명은 신규 중간체를 경유하여 티오벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다.

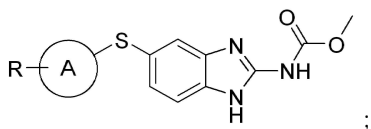
[0137] (1) [화학식 2]로 표시되는 화합물에 칼륨 0-에틸카르보노디티오에이트(Potassium 0-ethylcarbonodithioate)를 첨가하여 [화학식 3]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;

[0138] (2) 상기 제조된 [화학식 3]로 표시되는 화합물에 5-클로로-2-니트로아닐린(5-chloro-2-nitroaniline)를 첨가하여 [화학식 4]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0139] (3) 상기 제조된 [화학식 4]로 표시되는 화합물에 1,3-비스(메톡시카르보닐)-2-메틸 2-티오슈도우라(1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl 2-thiopseudoeura)를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 티오벤즈이미다졸 유도체의 제조방법을 제공한다.

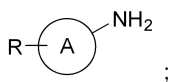
[0140] 또한, 상기 (3)단계 이후 [화학식 1]로 표시되는 화합물에 메탄올(MeOH) 및 염소를 첨가하여 [화학식 1]로 표시되는 화합물의 HCl 염을 제조하는 단계를 포함하는 티오벤즈이미다졸 유도체의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[0141] [화학식 1]



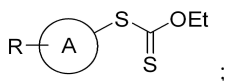
[0142]

[화학식 2]



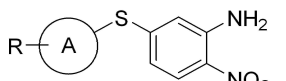
[0144]

[화학식 3]



[0146]

[화학식 4]



[0148]

[0149] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 화학식 1 내지 4에서, A는 C₃-C₁₀의 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기이고, R은 수소, 할로젠기, C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이고, 상기 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 C₁-C₁₀의 사슬형 알킬기, 알킬설폰닐기, 및 카보닐기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상으로 치환되고, 상기 카보닐기는 C₁-C₁₀의 사슬형 또는 고리형 알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기로 치환될 수 있다.

[0151] 본 발명에서, 용어 “치환”은 화합물의 분자 중에 포함되는 원자 또는 원자단을 다른 원자 또는 원자단으로 바꾸어 놓는 반응이다.

[0152] 본 발명에서, 용어 “사슬형”이란, 사슬형 구조가 있는 분자를 일컬으며, 사슬형 구조는 탄소 원자가 사슬 모

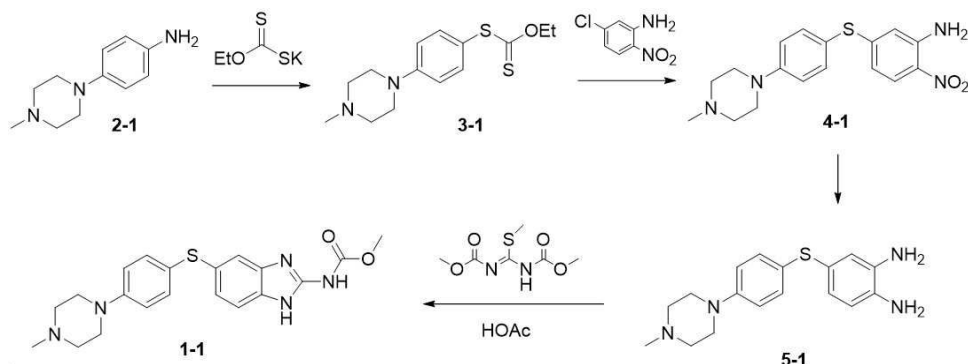
양으로 이어진 화학구조로, 곧은 사슬 모양의 것과 분지한 모양의 것이 있다.

- [0153] 본 발명에서, 용어 “고리형”이란, 유기 화합물의 골격에서 연쇄된 양단이 이어져 고리모양이 된 구조를 말한다.
- [0154] 본 발명에서, 용어 “사슬형 또는 고리형 알킬기”는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는, 오직 탄소와 수소 원자로만 이루어진 1가 선형 또는 분지형 또는 고리형 포화된 탄화수소 잔기를 의미한다. 이러한 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, 2-부틸, 3-부틸, 펜틸, n-헥실, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.
- [0155] 본 발명에서, 용어 “헤테로시클로알킬기”는 통상적으로 포화 또는 불포화(그러나 방향족은 아님) 시클로탄화수소 (Cyclohydrocarbon)를 지칭하고, 이는 선택적으로 비치환, 단일 치환 또는 다중 치환된 것일 수 있으며, 이의 구조에서 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로 원자로부터 선택된다.
- [0156] 본 발명에서, 용어 “아릴기”는 단일고리 (예를 들면 페닐) 또는 복수의 축합고리 (예를 들면 나프틸)를 갖는 탄소원자수 3 내지 12의 불포화 방향족 고리화합물을 의미한다. 이러한 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.
- [0157] 본 발명에서, 용어 “헤테로아릴기”는 고리를 구성하는 원자 중 적어도 하나는 N, O 또는 S의 헤테로원자를 갖는 단일고리 또는 복수의 축합고리를 가리킨다. 이러한 헤테로아릴기의 예로는 피리딜기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 옥사졸릴기, 푸릴기 등을 포함하나, 이들로 한정되지 않는다.
- [0158] 본 발명에서, “할로젠기”는 플루오린 (F), 클로라이드 (Cl), 브로민 (Br), 또는 아이오딘 (I) 등일 수 있다.
- [0159] 본 발명에서, 용어, “약학적으로 허용 가능한 염”은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않은 화합물의 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 화합물을 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등의 술폰산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 카프릭산, 이소부탄산, 말론산, 석신산, 프탈산, 클루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산과 반응시켜 얻어질 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물을 염기와 반응시켜, 암모늄염, 나트륨 또는 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘 염 등의 알칼리 토금속염 등의 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스 (히드록시메틸) 메틸아민 등의 유기염기들의 염 및 아르기닌, 리신 등의 아미노산 염을 형성함으로써 얻어질 수도 있다.
- [0160] 또한, 상기 티오벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함할 수 있다.
- [0162] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안 된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, “포함하다” 또는 “가지다” 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0163] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0164] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 이하 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변환, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

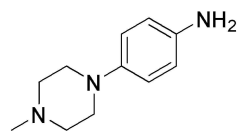
실시예 1. 화학식 1-1의 합성

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

[반응식 1]



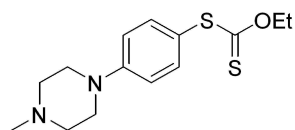
1.1. 4-(4-methylpiperazin-1-yl)aniline(화학식 2-1)의 합성



4-Fluoronitrobenzene(2.82g, 0.02 mmol)의 DMF(30 mL)용액에 methylpiperazine(2.64 g, 1.2eq), potassium carbonate(4.14 g, 1.5 eq) 차례로 가하고 반응 혼합물을 80-100℃에서 20시간 동안 반응하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각시킨 후 찬 얼음물 (100 mL)를 가하여 고체 침전을 생성하였고, 이를 여과하여 연갈색 고체로서 4.1 g의 1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine을 수득하였다(94 % 수율).

1-methyl-4-(4-nitrophenyl)piperazine(3.6 g, 16.29 mmol)의 메탄올(100 mL)용액에 Pd/C(5 eq)를 가하고 Parr reactor로 15시간 동안 반응하고 여과하여 용매를 제거한 다음 노란색 고체로서 3.0 g의 4-(4-methylpiperazin-1-yl)aniline(화학식 2-1)을 수득하였다(96 % 수율).

1.2. O-ethyl S-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-1)의 합성



1.2.1. 방법 1

THF/H₂O(40 mL/40 mL) 중의 4-(4-methylpiperazin-1-yl)aniline(화학식 2-1, 1.95 g, 10.2 mmol)의 용액에 농축액을 첨가하였다. H₂SO₄(1.70 g, 17.3 mmol) 이어서 물 (3 mL)에 용해된 아질산 나트륨(sodium nitrite, NaNO₂) (1.40 g, 20.4 mmol)를 -5 ~ 0 °C에서 혼합물에 천천히 첨가하고 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 Potassium O-ethylcarbonodithioate(8.16 g, 51 mmol)를 혼합물에 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EA(100 mL * 2)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시킨 후, 농축시키고 역컬럼(ACN/H₂O)으로 정제하여 갈색 오일로서 2.30 g의 O-ethyl S-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)carbonodithioate(화학식 3-1)를 수득하였다(76 % 수율).

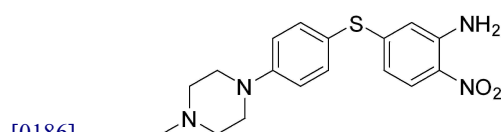
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37(d, J=8.8Hz, 2H), 6.94(d, J=8.8Hz, 2H), 4.64(q, 2H), 3.33(m, 4H), 2.59(m, 4H), 2.37(s, 3H), 1.36(t, 3H)

[0181] MS Calcd.: 296; MS Found: 297 $[M+H]^+$.

[0182] **1.2.2. 방법 2**

[0183] 4-(4-methylpiperazin-1-yl)aniline(화학식 2-1, 3.0 g, 15.7 mmol)의 증류수(45 mL)수용액을 얼음 욕조로 0 °C로 냉각하고, c-HCl(2.4 mL)를 천천히 적가하고, 계속하여 미리 준비한 sodium nitrate($NaNO_3$, 1.3 g, 1.2 eq)의 증류수(10 mL)액을 30분간에 걸쳐서 적가하였다. 같은 조건에서 미리 준비한 Potassium O-ethylcarbonodithioate(3.77 g, 1.5 eq)의 증류수(10 mL)용액을 천천히 가하고, 교반이 잘 되지 않으면 반응온도를 50 °C로 가온한 다음 가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음 에틸아세테이트와 클로로포름 용매로 추출하고 건조, 여과하였다. 생성된 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 메탄올(9:1, v/v)과 메틸렌클로라이드와 메탄올(9:1, v/v) 용매로 적절한 조건에서 관크로마토그래피로 분리하여 R_f 값 0.2의 연갈색 고체로서 1.72g의 O-ethyl S-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-1)를 수득하였다(37% 수율).

[0185] **1.3. 5-((4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-1)의 합성**



[0187] **1.3.1. 방법 1**

[0188] THF/MeOH(20 mL/10 mL) 중 O-ethyl S-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-1, 1.00 g, 3.38 mmol)의 용액에 5-chloro-2-nitroaniline(1.16 g, 6.76 mmol) 및 CH_3ONa (MeOH 중 5 M, 2.0 mL, 10.14 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 55 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 AcOH로 pH = 7-8로 조정하고 농축한 후, 실리카겔 컬럼(PE/EA=5 : 1, 이후 DCM / MeOH = 10 : 1)로 정제하여 오렌지색 고체로서 966 mg의 5-((4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-1)를 수득하였다(수율 69 %).

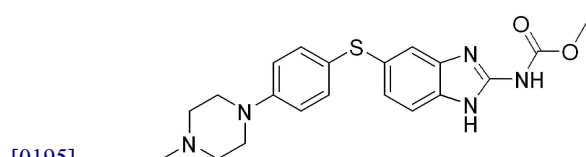
[0189] ^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.86(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.39(d, J=8.8Hz, 2H), 7.06(d, J=8.8Hz, 2H), 6.52(s, 1H), 6.27(d, J=9.2Hz, 1H), 3.26(m, 4H), 2.45(m, 4H), 2.23(s, 3H)

[0190] MS Calcd.: 344; MS Found: 345 $[M+H]^+$.

[0191] **1.3.2. 방법 2**

[0192] O-ethyl S-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-1, 0.89 g, 3.0 mmol)의 THF(30 mL)용액에 미리 준비한 5-chloro-2-nitroaniline(0.52 g, 3.0 mmol)의 증류수(10mL)와 메탄올(50 mL) 혼합용액을 65 °C에서 16시간 동안 반응하였다. 반응 혼합물을 상온으로 냉각한 다음 pH 7-8로 유지시키면서 유기용매로 추출하였다. 생성된 반응 혼합물을 메틸렌클로라이드와 메탄올(9:1, v/v) 용매로 적절한 조건에서 관크로마토그래피로 분리하여 R_f 값 0.15의 연갈색 고체로서 0.67g의 5-((4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-1)를 수득하였다(65% 수율).

[0194] **1.4. methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1)의 합성**



[0196] 1.4.1. 방법 1

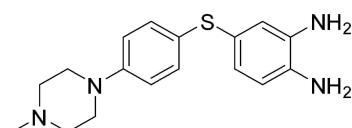
[0197] AcOH(15 mL) 중의 5-((4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-1, 300 mg, 0.87 mmol)의 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudoeura(358 mg, 1.74 mmol) 및 Zn(452 mg, 6.96 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 75 °C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 용매를 제거하였다. 혼합물을 MeOH(20 mL)에 용해시키고, 여과하고, 여액을 농축하고 prep-HPLC로 정제하여 얻은 흰색 고체로서 0.110 g의 methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1)를 수득하였다(수율 32%).

[0198] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.61 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.92(d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.44-2.40 (m, 4H), 2.20(s, 3H).

[0199] LCMS [이동상 : 85 % water (0.1 % TFA) 및 15 % CH₃CN - 50 % water (0.1% TFA) 및 50 % CH₃CN 6 분, 최종적으로 이들 조건 하에서 0.5 분], 순도 99 %, Rt= 2.741 min; MS Calcd.:397; MS Found: 398 [M+H]⁺.

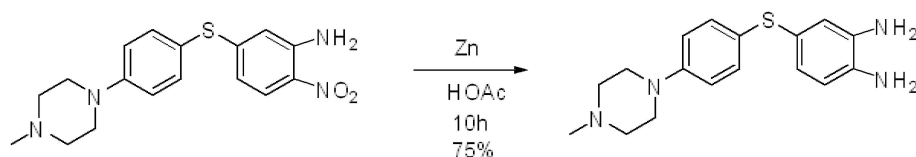
[0201] 1.4.2. 방법 2

[0202] (1) 4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-1)의 합성



[0203]

[0204] 1) 방법 2-1

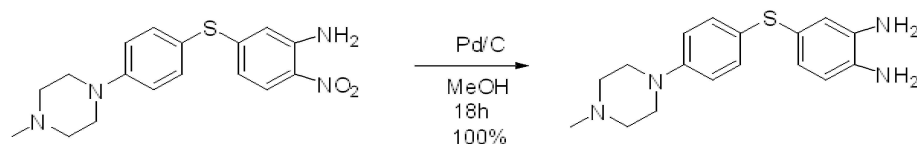


[0205]

[0206] 5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-1, 0.600 g, 1.74 mmol)에 아세트산(8mL)에 용해하고 Zn 분말(0.5 g)을 가한 다음 상온에서 10시간 동안 교반 반응하여 연갈색 고체로서 0.410 g의 4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-1)를 수득하였다(수율 75 %).

[0207] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.57-4.66 (m, 4H), 3.06-3.08 (m, 4H), 2.40-2.42 (m, 4H), 2.19 (s, 1H),

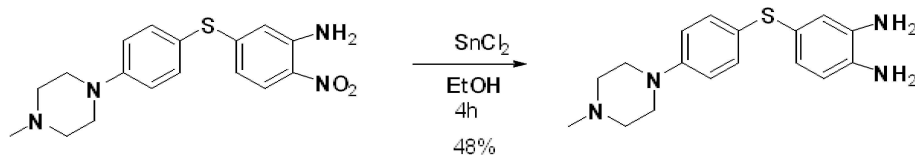
[0208] 2) 방법 2-2



[0209]

[0210] 5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-1, 1248 mg, 3.624 mmol)의 MeOH(40 mL)용액에 MeOH/NH₃(12 mL)의 용액과 Pd/C(360 mg)를 차례로 가하고, 실온에서 18 시간 동안 H₂ 가스 존재 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 연갈색 고체로서 1.140 g의 4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-1)를 수득하였다(수율 100 %).

[0211] 3) 방법 2-3



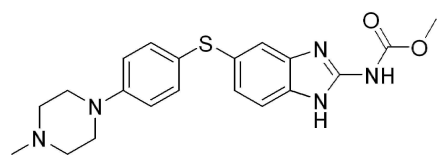
[0212]

[0213]

5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-1, 0.344 g, 1.0 mmol)의 에탄올(10 mL) 용액에 tin chloride two hydrate(6 eq)를 가하고 4 시간 동안 가열, 환류한 다음 상온으로 냉각하고 물(50 mL)를 가하였다. 과량의 에틸아세테이트 용매로 추출한 다음 용매를 감압증발로 제거하여 고체상의 반응 혼합물을 얻었다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트와 헥산(3:1, v/v) 용매를 사용하여 실리카겔을 이용한 칼럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 연갈색 고체로서 0.151 g의 4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-1)를 수득하였다(수율 48 %).

[0215]

(2) methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)carbamate의 합성



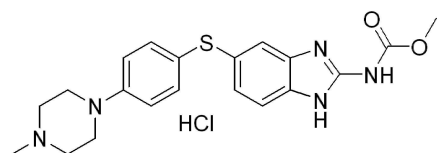
[0216]

[0217]

4-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-1, 0.4 g, 1.27 mmol)과 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudo-urea(1.5 g, 2.5 eq)의 5% 아세트산 에탄올 용액(4 mL)에 용해하고 5 시간 동안 가열 환류하여 반응하였다. 반응 혼합물에 메탄올(20 mL)을 가하고 찬물로 냉각하여 고체 생성물을 얻어 여과하였다. 여과물은 메탄올로 세척하고, Urea 부생성물을 제거한 다음 건조하여 흰색 고체로서 0.4 g의 methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1)를 수득하였다(수율 79%).

[0219]

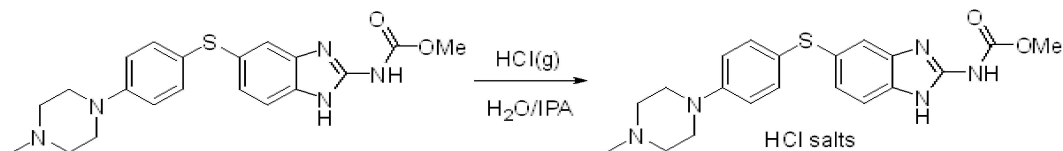
1.5. Methyl(5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1Hbenzo[d]imidazol-2-yl)carbamate hydrochloric acid salt의 합성



[0220]

[0221]

1.5.1. 방법 1



[0222]

[0223]

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

[0224] ^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 2.93(s, 3H), 3.08-3.14 & 3.19-3.25 (2m, 4H), 3.61(d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.64(d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 7.04-7.44(m, 7H).

[0225] 1.5.2. 방법 2

[0226] Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1, 500 mg, 1.257 mmol)의 메틸렌클로라이드(CH_2Cl_2 , 30 mL)와 메탄올(30 mL) 혼합용액을 찬 얼음욕조에서 냉각한 다음, 여기에 Dioxane에 포화된 4몰 염산 용액(HCl , 5.03 mmol, 4당량)을 가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 용매를 감압증발하여 제거하고 아세톤으로 세척하여 회백색 고체인 Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate hydrochloric acid salt (500 mg)를 수득하였다(수율 91%).

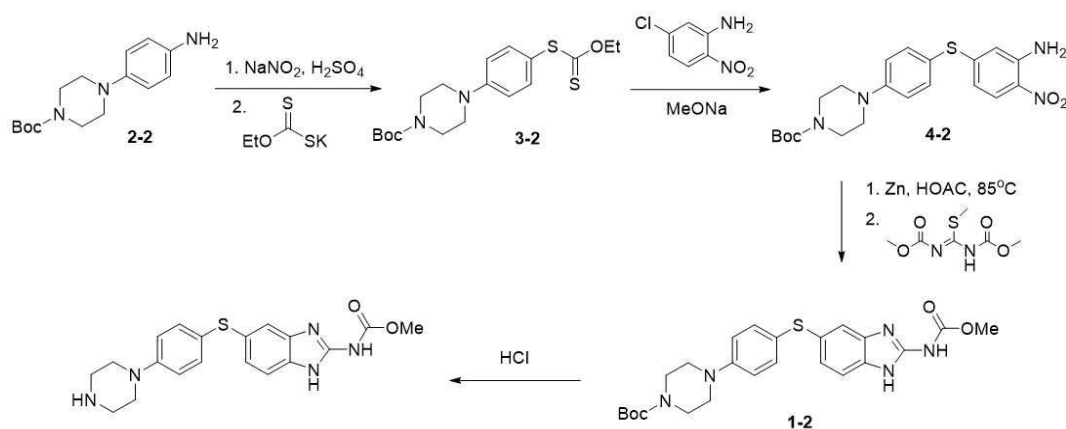
[0227] 1.5.3. 방법 3

[0228] 밀이 둥근 플라스크에 Sodium chloride(NaCl)를 넣고, 진한 황산($\text{c-H}_2\text{SO}_4$)를 적가하여 생성되는 염화수소 가스를 관을 통하여 methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-1, 40 mg, 0.1 mmol)의 메탄올(10mL) 부유액에 주입하면 산성 용액으로 되면서 침전이 생성되었다. 용매를 일부 제거하고 여기에 에틸에테르를 가하면서 여과하여 회색 생성물로서 Methyl (5-((4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate hydrochloric acid salt(30 mg)을 수득하였다(수율 69%).

[0230] 실시예 2. 화학식 1-2의 합성

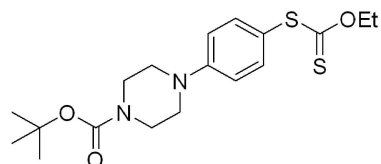
[0231] 화학식 1-2의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 2에 나타내었다.

[0232] [반응식 2]



[0233]

[0235] 2.1. tert-butyl 4-(4-((ethoxycarbonothioyl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 3-2)의 합성

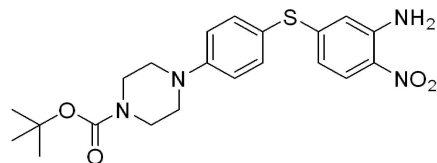


[0236]

[0237] THF/ H_2O (40 mL/40 mL) 중의 tert-butyl 4-(4-aminophenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 2-2, 2.77 g, 10.2 mmol)의 용액에 H_2SO_4 (1.96 g, 20.0 mmol) 농축액을 첨가하였다. 이어서 물 (3.0 mL)에 녹인 NaNO_2 (2.10 g, 30 mmol)를 $-5\text{ }^\circ\text{C}$ ~ $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 천천히 첨가하고 2 시간 동안 교반 하였다. Potassium O-ethyl carbonodithioate(9.60 g, 60 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후

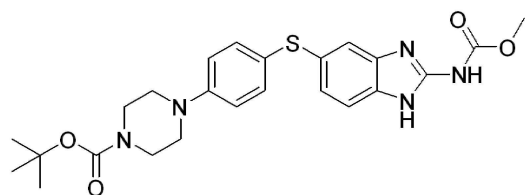
혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EA(100 mL * 3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하고 역컬럼 (ACN/H₂O)으로 정제하여 오렌지색 고체로서 2.00 g의 tert-butyl 4-(4-((ethoxycarbonothioyl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 3-2)를 수득하였다(수율 52 %).

2.2. tert-butyl 4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 4-2)의 합성



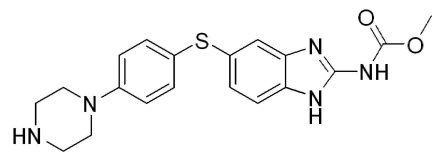
THF/MeOH/H₂O(30 mL/50 mL/10 mL) 중의 tert-butyl 4-(4-((ethoxycarbonothioyl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 3-2, 1.15 g, 3.00 mmol)의 용액에 5-chloro-2-nitroaniline(520 mg, 3.00 mmol) 및 NaOH(480 mg, 12 mmol). 혼합물을 65 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 AcOH로 pH = 7-8로 조정하고, 농축하여 역컬럼 (ACN/H₂O)으로 정제하여 갈색 고체로서 600 mg의 tert-butyl 4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 4-2)을 수득하였다(수율 46 %).

2.3. tert-butyl 4-(4-((2-((methoxycarbonyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 1-2)의 합성



AcOH(30 mL) 중의 tert-butyl 4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 4-2, 500 mg, 1.16 mmol)의 용액에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudo-eura(478 mg, 2.32 mmol) 및 Zn 분말(603 mg, 9.28 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 75 °C에서 20 시간 동안 교반 하였다. 반응이 완료된 후 용매를 제거하였다. 혼합물을 MeOH(50 mL)에 용해시키고, 여과하고, 여액을 농축하고 역컬럼 (ACN/H₂O)에 의해 정제하여 황색 고체로서 0.300 g의 tert-butyl 4-(4-((2-((methoxycarbonyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 1-2)를 수득하였다(수율 53 %).

2.4. methyl (6-((4-(piperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate의 합성



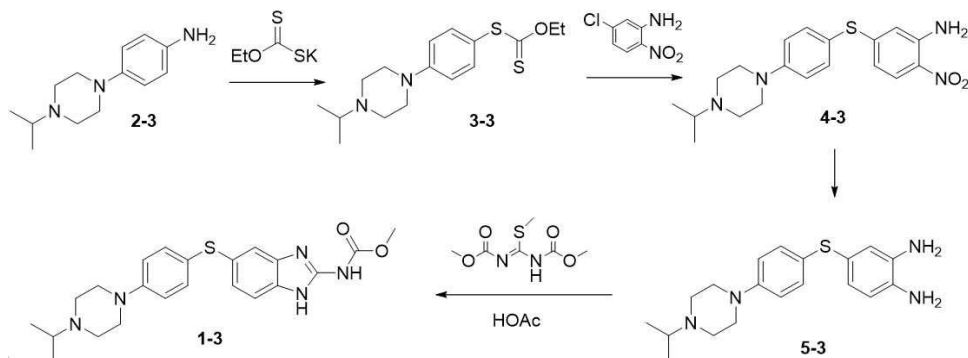
디옥산(6 mL) 중의 tert-butyl 4-(4-((2-((methoxycarbonyl)amino)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)thio)phenyl)piperazine-1-carboxylate(화학식 1-2, 300 mg, 0.62 mmol)의 용액에 HCl/디옥산(6 mL, 6 mol/L)을 첨가하였고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 용매를 제거하고 Et₃N을 첨가하였다. 혼합물을 농축하고 prep-HPLC로 정제하여 회백색 고체로서 0.100 g의 methyl (6-((4-(piperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate을 수득하였다(수율 42 %).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.33 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.06-3.03 (m, 4H), 2.82-2.79 (m, 4H)

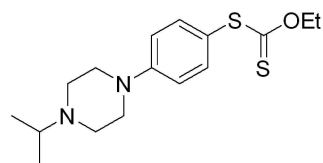
실시예 3. 화학식 1-3의 합성

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

[반응식 3]



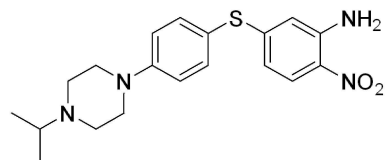
3.1. O-ethyl S-(4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-3)의 합성



4-[4-(1-Methylethyl)-1-piperazinyl]benzenamine(화학식 2-3, 2.19 g, 10 mmol)의 THF/H₂O(50 mL/50 mL) 혼합 용액에 황산(1.7 g, 17.3 mmol)과 NaNO₂(1.4 g, 20.4 mmol)의 물(3 mL)에 녹인 용액을 차례로 0-5 °C 얼음욕조에서 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반 반응하고 여기에 potassium O-ethyl carbonodithioate(8.18 g, 51 mmol)를 가하고 실온에서 2시간 동안 교반 반응하였다. 반응이 완료된 후 생성 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고 용매를 감압 증발하여 농축한 후 아세토니트릴/물을 사용한 역상 칼럼으로 분리, 정제하여 O-ethyl S-(4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-3)를 수득하였다(수율 38%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34(d, J=8.8Hz, 2H), 6.94(d, J=8.8Hz, 2H), 4.64(q, 2H), 3.32(m, 4H), 2.70(m, 5H), 1.38(t, 3H), 1.12(d, J=6.4Hz, 6H)

3.2. 5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-3)의 합성

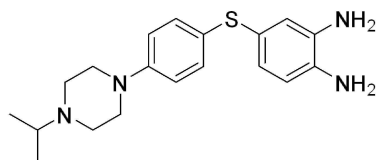


O-ethyl S-(4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-3, 1.62 g, 5 mmol)의 THF/MeOH(30 mL/15mL) 용액에 5-chloro-2-nitroaniline(1.72 g, 10 mmol)과 CH₃ONa(MeOH 중 5M, 4.0 mL, 20.28 mmol)를 가하고, 반응혼합물을 80°C에서 6시간 동안 반응하였다. 반응이 완료된 후 생성 혼합물을 수산화나트륨과 초산수용액으로 pH 7-8로 조절하고 메틸렌클로라이드로 추출한 후, 건조하고 용매를 제거하였다. 생성혼합물은 실리카겔 칼럼을 이용한 Hexane/Ethylacetate 4:2, DCM/ MeOH 10:1로 분리 정제하여 연노란색 고체로서 5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-3)를 수득하였다(수율 63%).

[0265] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.98(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.42(m, 1H), 6.26(s, 1H), 6.02(m, 2H), 3.33(m, 4H), 2.78(m, 1H), 2.71(m, 4H), 1.11(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)

[0267] 3.3. methyl (5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-3)의 합성

[0268] (1) 4-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-3)의 합성

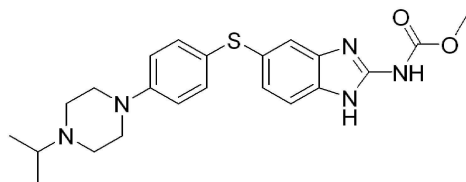


[0269]

[0270] 5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-3, 400 mg, 1.07 mmol)의 acetic acid(7 mL)용액에 활성화된 Zinc powder(400 mg)을 가하고 상온에서 16시간 동안 반응하였다. 반응혼합물을 여과하고, 여액을 감압증발하여 과량의 초산을 제거하고 중탄산소다로 pH를 약알칼리화 시킨 다음 에틸아세테이트로 추출, 정제하여 노란색 고체로서 4-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-3, 333 mg)을 수득하였다(수율 91%).

[0271] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33(m, 4H), 7.24(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.84(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.74(m, 2H), 6.64(m, 1H), 3.40(m, 4H), 3.34(m, 1H), 3.12(m, 4H), 1.28(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)

[0273] (2) methyl (5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-3)의 합성



[0274]

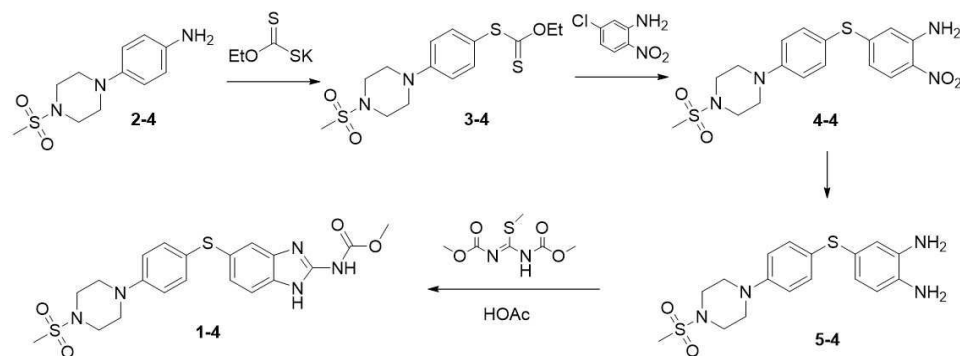
[0275] 4-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-3, 150 mg, 0.44 mmol)의 5% 아세트산의 에틸알콜 용액(3 mL)에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea(300 mg, 1.45 mmol)를 가하고, 24시간 동안 가열 환류반응하였다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고 에틸아세테이트와 헥산 혼합용매로 실리카겔 관크로마토그래피로 분리 정제하여 생성물로서 methyl (5-((4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-3, 110 mg)를 수득하였다(수율 59%).

[0276] ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.74(m, 2H), 7.34(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.22(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.03(m, 1H), 6.92(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.74(s, 3H), 3.12(m, 4H), 2.66(m, 1H), 2.56(m, 4H), 1.00(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)

[0278] 실시예 4. 화학식 1-4의 합성

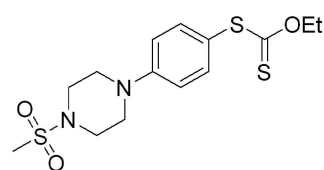
[0279] 화학식 1-4의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 4에 나타내었다.

[0280] [반응식 4]



[0281]

[0283] 4.1. O-ethyl S-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-4)의 합성

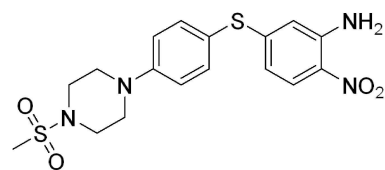


[0284]

[0285] 4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)aniline(화학식 2-4, 1.5g, 5.87 mmol)의 THF/MeOH(17/30 mL)용액, 증류수(6 mL)에 용해시킨 sodium nitrite(0.82 g, 11.74 mmol), conc-염산(1.0 mL)혼합액을 얼음욕조 0 ℃에서 제조하였다. Potassium Ethylxanthate(6.0g, 37.4 mmol)의 증류수(15 mL)용액을 40 ℃ 조건에서 앞에 제조한 혼합물을 서서히 적가한 다음 1시간 동안 반응하였다. 반응이 완료된 후 혼합물을 물(150 mL)에 붓고 EA(150 mL * 2)로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축시키고 에틸아세테이트와 노르말-헥산으로 정제하여 갈색 고체로서 O-ethyl S-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-4, 1.18 g)를 수득하였다(수율 56%).

[0286] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.42(d, J=8.8Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 6.97(m, 2H), 4.65(q, 2H), 3.38(m, 6H), 3.32(m, 2H), 2.86(s, 3H), 1.37(t, 3H)

[0288] 4.2. 5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-4)의 합성



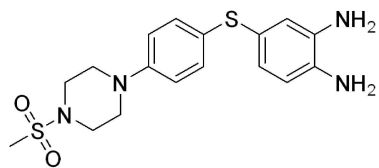
[0289]

[0290] O-ethyl S-(4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl) carbonodithioate(화학식 3-4, 0.6 g, 1.66 mmol)의 THF/MeOH (15/20 mL)용액에 5-chloro-2-nitroaniline(0.314 g, 1.82 mmol)의 증류수(5 mL)에 sodium hydroxide powder(0.279 g, 6.97 mmol) 또는 과량으로 가하였다. 반응혼합물을 90 ℃에서 4시간 동안 반응한 다음 에틸아세테이트와 헥산 혼합용액으로 분리, 정제하여 노란색 고체로서 5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-4, 0.494 g)를 수득하였다(수율 51%).

[0291] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.99(d, J=9.2Hz, 1H), 7.48(d, J=8.8Hz, 2H), 7.00(d, J=8.8Hz, 2H), 6.42(m, 1H), 6.30(s, 1H), 6.03(s, 2H), 3.42(s, 8H), 2.87(s, 3H),

[0293] 4.3. methyl (5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-4)의 합성

[0294] (1) 4-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-4)의 합성

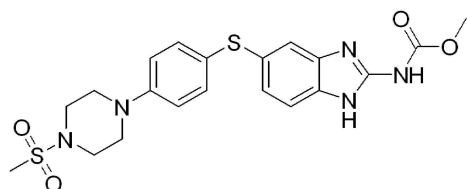


[0295]

[0296] 5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-4, 0.330 g, 0.81 mmol)의 acetic acid(4 mL)용액에 활성화된 Zinc powder(250 mg)을 가하고 상온에서 10시간 동안 반응하였다. 반응혼합물을 여과하고, 여액을 감압증발하여 과량의 초산을 제거하고 포화 중탄산소다수 용액으로 pH를 약알칼리화시킨 다음 에틸아세테이트로 추출, 정제하여 노란색 고체로서 4-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-4, 210 mg)을 수득하였다(수율 69%).

[0297] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.25(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.86(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.77(m, 2H), 6.67(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.78(m, 8H), 3.40(m, 4H), 2.84(s, 3H),

[0299] (2) methyl (5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-4)의 합성



[0300]

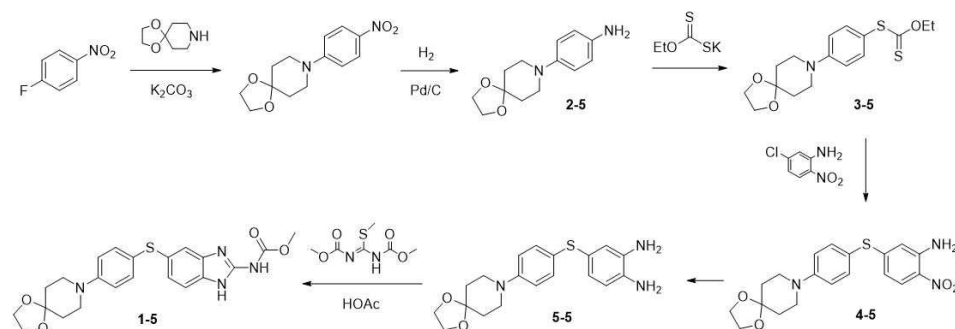
[0301] 4-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-4, 140 mg, 0.37 mmol)의 5% 아세트산의 에틸알콜 용액(5 mL)에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea(300 mg, 1.45 mmol)를 가하고 110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 5시간 동안 반응하였으며 이때 비용해성 반응물들이 용해되었다. 반응시간이 경과함에 따라 흰색 침전물이 얻어졌고 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 메틸알콜(50 mL)를 가하고 여과하여 생성물을 얻었으며, urea 냄새가 없어질 때까지 추가로 메틸알콜(100 mL)를 가하여 씻어내어 순수한 생성물로서 methyl (5-((4-(4-(methylsulfonyl)piperazin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-4, 170 mg)를 수득하였다(수율 100%).

[0302] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.89(m, 1H), 11.32(m, 1H), 7.36(m, 2H), 7.23(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.06(m, 1H), 6.98(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.74(s, 3H), 3.25(m, 8H), 2.92(s, 3H)

[0304] 실시예 5. 화학식 1-5의 합성

[0305] 화학식 1-5의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 5에 나타내었다.

[0306] [반응식 5]

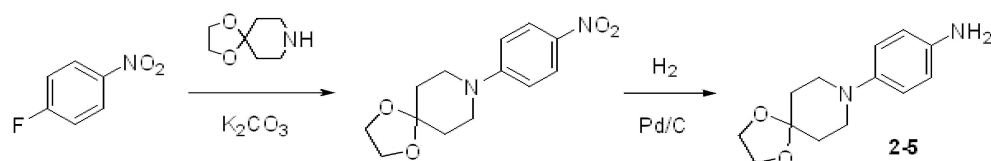


[0307]

[0309] 5.1. S-(4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl) O-ethyl carbonodithioate(화학식 3-5)의 합성

[0310] (1) 4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)aniline(화학식 2-5)의 합성

[0311]

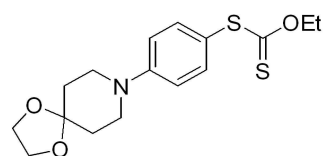


[0312]

1-fluoro-4-nitrobenzene(1.41 g, 0.01 mol)의 DMF(10 mL) 용액에 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-ylamine(2.14 g, 0.015 mol)과 potassium carbonate(2.76 g, 0.02 mol)을 가하고 100℃에서 14시간 동안 반응하였다. 고온에서 반응혼합물로부터 고체를 제거한 다음 상온으로 냉각하여 생성된 고체 침전물을 여과하여 연노란 고체로서 8-(4-nitrophenyl)-1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-ylamine(2.34 g)를 수득하였다. 생성된 고체 생성물의 메탄올(70 mL) 용액에 10% Pd/C(500 mg)을 가하고 수소가스를 가압 충전시킨 다음 Par reactor에서 18시간 동안 반응하였다. 반응 생성물을 여과하고 여액을 농축하여 연노랑색 고체로서 4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)aniline(화학식 2-5, 1.522g)를 수득하였다(수율 65%).

[0314] (2) S-(4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl) O-ethyl carbonodithioate(화학식 3-5)의 합성

[0315]



[0316]

4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)aniline(화학식 2-5, 1.1 g, 4.69 mmol)의 증류수(15 mL)용액, 증류수(5 mL)에 용해시킨 sodium nitrite(470 mg), conc-염산(0.8 mL) 혼합액을 얼음욕조 0 ℃에서 제조하였다. Potassium ethylxanthate(1.24 g, 7.48 mmol)의 증류수(3 mL)용액을 50 ℃ 조건에서 앞에 제조한 혼합물을 서서히 적가한 다음 1시간 동안 반응하였다.

[0317]

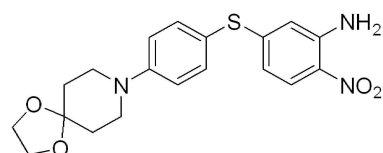
반응이 완료된 후 혼합물을 물(70 mL)에 붓고 EA(70 mL * 2)로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축시키고 에틸아세테이트와 노르말-헥산으로 정제하여 갈색 고체로서 S-(4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl) O-ethyl carbonodithioate(화학식 3-5, 1.11 g)를 수득하였다(수율 68%).

[0318]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36(d, J=8.8Hz, 2H), 6.95(d, J=8.8Hz, 2H), 4.64(q, 2H), 3.45(m, 4H), 1.84(m, 4H), 1.36(t, 3H)

[0320] 5.2. 5-((4-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-5)의 합성

[0321]



[0322]

S-(4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl) O-ethyl carbonodithioate(화학식 3-5, 770 mg, 2.27 mmol)의 THF/MeOH(23/38 mL)용액에 5-chloro-2-nitroaniline(400 mg, 3.31 mmol)의 증류수(7.6 mL)에 sodium hydroxide powder(340 mg) 또는 과량으로 가하였다. 반응혼합물을 90 ℃에서 5시간 동안 반응한 다음 에틸아세테이트와 헥산 혼합용액으로 분리, 정제하여 노란색 고체로서 5-((4-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-5, 470 mg)을 수득하였다(수율 54%).

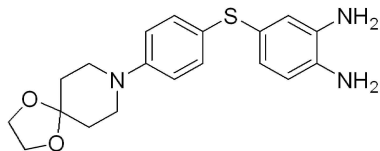
[0323]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 7.42(d, J=8.8Hz, 2H), 6.97(d, J=8.8Hz, 2H), 6.42(m,

1H), 6.25(s, 1H), 6.03(s, 2H), 4.15(s, 4H), 3.47(m, 4H), 1.86(m, 4H),

[0325] 5.3. methyl (5-((4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-5)의 합성

[0326] (1) 4-((4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-5)의 합성

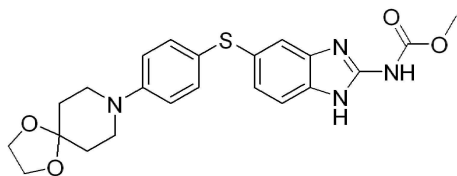


[0327]

[0328] 5-((4-(1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)-2-nitroaniline(화학식 4-5, 450 mg, 1.17 mmol)의 acetic acid(7 mL)용액에 활성화된 zinc powder(450 mg)을 가하고 상온에서 7시간 동안 반응하였다. 반응혼합물을 여과하고, 여액을 감압증발하여 과량의 초산을 제거하고 포화중탄산소다수 용액으로 pH를 약알칼리화 시킨 다음 에틸아세테이트로 추출, 정제하여 노란색 고체로서 4-((4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-5, 403 mg)을 수득하였다(수율 97%).

[0329] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.08(s, 1H), 6.93(m, 1H), 6.88(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.63(d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 4.01(s, 4H), 3.35(m, 4H), 1.85(m, 4H)

[0331] (2) methyl (5-((4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-5)의 합성



[0332]

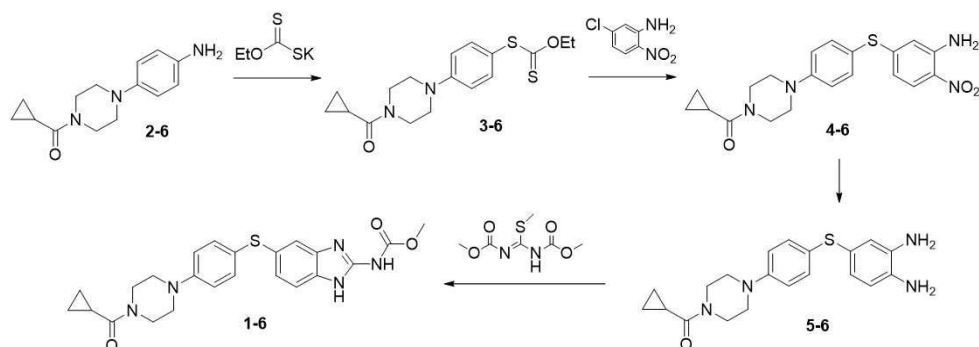
[0333] 4-((4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-5, 350 mg, 0.98 mmol)의 5% 아세트산의 에틸알콜 용액(7 mL)에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea(509 mg, 2.47 mmol)를 가하고 80 °C에서 24시간 동안 반응하였다. 반응 경과에 따라 반응물에서 흰색 침전물이 얻어졌고 40 °C에서 메틸알콜(20 mL)를 가하고 여과하여 urea 냄새가 없어질 때까지 추가로 메틸알콜을 가하여 씻어내어 순수한 생성물로서 methyl (5-((4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-5, 210 mg)를 수득하였다(수율 49%).

[0334] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.80(m, 1H), 11.32(m, 1H), 7.33(m, 2H), 7.18(d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.04(m, 1H), 6.93(d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.90(s, 4H), 3.74(s, 3H), 3.28(m, 4H), 1.68(m, 4H)

[0336] 실시예 6. 화학식 1-6의 합성

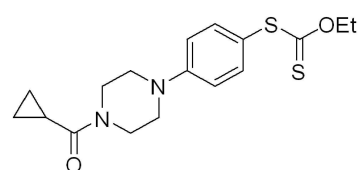
[0337] 화학식 1-6의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 6에 나타내었다.

[0338] [반응식 6]



[0339]

[0341] 6.1. S-(4-(4-(cyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl) O-ethyl carbonodithioate(화학식 3-6)의 합성



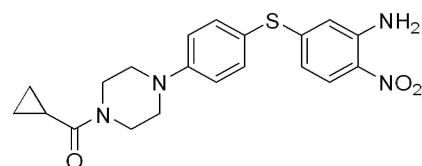
[0342]

[0343] (4-(4-aminophenyl)piperazin-1-yl)(cyclopropyl)methanone(화학식 2-6, 1.22 g, 5.0 mmol)의 증류수(15 mL) 용액, 증류수(5 mL)에 용해시킨 sodium nitrite(525 mg), conc-염산(0.95 mL)혼합액을 얼음욕조 0 °C에서 제조하였다. Potassium ethylxanthate(1.52 g, 9.5 mmol)의 증류수(3 mL)용액을 50 °C 조건에서 앞에 제조한 혼합물을 서서히 적가한 다음 1시간 동안 반응하였다.

[0344] 반응이 완료된 후 혼합물을 물(800 mL)에 붓고 EA(80 mL * 2)로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축시키고 에틸아세테이트와 노르말-헥산으로 정제하여 갈색 고체로서 S-(4-(4-(cyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl) O-ethyl carbonodithioate(화학식 3-6, 450 mg)를 수득하였다(수율 26%).

[0345] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40(d, J=8.8Hz, 2H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 4.64(q, 2H), 3.87(m, 4H), 3.37(m, 4H), 1.77(m, 1H), 1.37(t, 3H), 1.06(m, 2H), 0.84(m, 2H)

[0347] 6.2. (4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)(cyclopropyl)methanone(화학식 4-6)의 합성



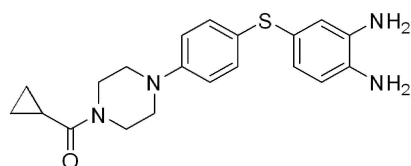
[0348]

[0349] S-(4-(4-(cyclopropanecarbonyl)piperazin-1-yl)phenyl) O-ethyl carbonodithioate(화학식 3-6, 300 mg, 0.86 mmol)의 THF/MeOH(10/15 mL)용액에 5-chloro-2-nitroaniline(177 mg, 1.03 mmol)의 증류수(4 mL)에 sodium hydroxide powder(170 mg) 또는 과량으로 가하였다. 반응혼합물을 90 °C에서 5시간 동안 반응한 다음 에틸아세테이트와 헥산(3:1, v/v)혼합용액으로 실리컬 겔 간 크로마토그래피로 분리, 정제하여 노란색 고체로서 (4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)(cyclopropyl)methanone(화학식 4-6, 150 mg)를 수득하였다(수율 44%).

[0350] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.98(d, J=9.2Hz, 1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 2H), 6.69(d, J=8.8Hz, 2H), 6.40(m, 1H), 6.29(s, 2H), 6.04(s, 2H), 3.89(m, 4H), 3.37(m, 4H), 1.78(m, 1H), 1.05(m, 2H), 0.84(m, 2H)

[0352] 6.3. methyl (5-((4-(4-acetylpiperidin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-6)의 합성

[0353] (1) cyclopropyl(4-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)methanone(화학식 5-6)의 합성

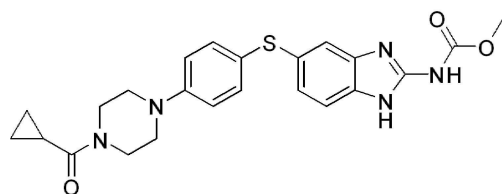


[0354]

[0355] (4-(4-((3-amino-4-nitrophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)(cyclopropyl)methanone(화학식 4-6, 150 mg, 0.37 mmol)의 acetic acid(3 mL)용액에 활성화된 zinc powder(250 mg)을 가하고 상온에서 12시간 동안 반응하였다. 반응혼합물을 여과하고, 여액을 감압증발하여 과량의 초산을 제거하고 포화중탄산소다수 용액으로 pH를 약알칼리화 시킨 다음 에틸아세테이트로 추출, 정제하여 노란색 고체로서 cyclopropyl(4-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)methanone(화학식 5-6, 120 mg)을 수득하였다(수율 87%).

[0356] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.23(s, 1H), 7.04(d, J=8.8Hz, 2H), 6.58(d, J=8.8Hz, 2H), 6.43(d, J=9.4Hz, 2H), 4.94(br. s, 4H), 3.56(m, 4H), 3.35(m, 4H), 1.41(m, 1H), 0.78 (m, 2H), 0.53(m, 2H)

[0358] (2) methyl (5-((4-(4-acetylpiperidin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-6)의 합성



[0359]

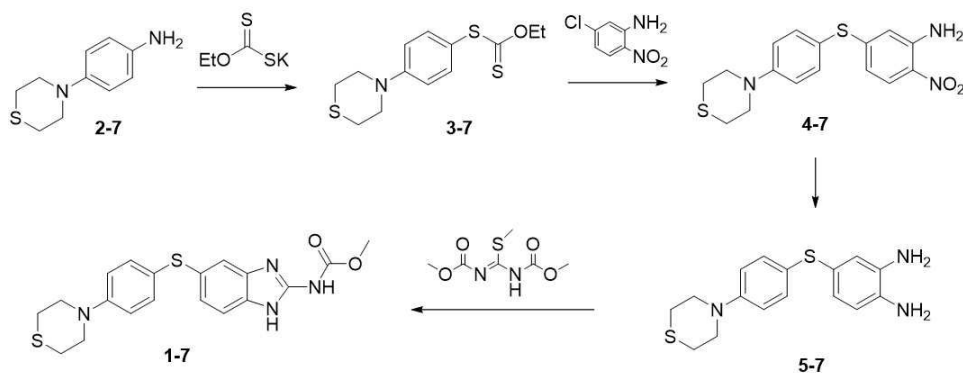
[0360] cyclopropyl(4-(4-((3,4-diaminophenyl)thio)phenyl)piperazin-1-yl)methanone(화학식 5-6, 70 mg, 0.19 mmol)의 5% 아세트산의 에틸알콜 용액 (1.5 mL)에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea(110 mg, 0.53 mmol)를 가하고 가열 환류하여서 5시간 동안 반응하였다. 반응물에 40 ℃에서 메틸알콜(7 mL)를 가하고 여과하여 urea 냄새가 없어질 때까지 추가로 메틸알콜을 가하여 씻어내어 순수한 생성물로서 methyl (5-((4-(4-acetylpiperidin-1-yl)phenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-6, 70 mg)를 수득하였다(수율 81.6%).

[0361] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.86(m, 1H), 11.43(m, 1H), 7.33(m, 2H), 7.23(d, J=8.8Hz, 2H), 7.05(m, 1H), 6.94(d, J=8.8Hz, 2H), 3.80(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.59(s, 2H), 3.17(m, 4H), 2.02(m, 1H), 0.75(m, 4H)

[0363] 실시예 7. 화학식 1-7의 합성

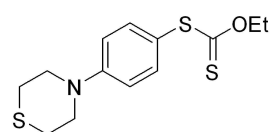
[0364] 화학식 1-7의 티오벤즈이미다졸 유도체의 합성 과정을 하기 반응식 7에 나타내었다.

[0365] [반응식 7]



[0366]

[0368] 7.1. O-ethyl S-(4-thiomorpholinophenyl) carbonodithioate(화학식 3-7)의 합성



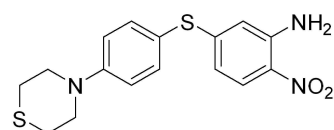
[0369]

[0370] 4-(4-Thiomorpholinyl)benzenamine(화학식 2-7, 1.56 g, 8.0 mmol)의 증류수(20 mL)용액, 증류수(5 mL)에 용해시킨 sodium nitrite(672 mg), conc-염산(1.2 mL) 혼합액을 얼음욕조 0 °C에서 제조하였다. Potassium ethylxanthate(1.94 g, 12.1 mmol)의 증류수(3 mL)용액을 50 °C 조건에서 앞에 제조한 혼합물을 서서히 적가한 다음 1시간 동안 반응하였다.

[0371] 반응이 완료된 후 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EA(100 mL * 2)로 추출하였다. 유기층을 무수황산마그네슘으로 건조시킨 후, 농축시키고 에틸아세테이트와 노르말-헥산으로 정제하여 갈색 고체로서 O-ethyl S-(4-thiomorpholinophenyl) carbonodithioate(화학식 3-7, 600 mg)를 수득하였다(수율 75%).

[0372] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38(d, J=8.4Hz, 2H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 4.65(q, 2H), 3.71(m, 4H), 2.76(m, 4H), 1.37(t, 3H)

[0374] 7.2. 2-nitro-5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)aniline(화학식 4-7)의 합성



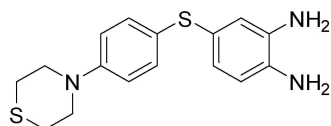
[0375]

[0376] O-ethyl S-(4-thiomorpholinophenyl) carbonodithioate(화학식 3-7, 600 mg, 2.0 mmol)의 THF/MeOH(20/30 mL)용액에 5-chloro-2-nitroaniline(364 mg, 2.1 mmol)의 증류수(7 mL)에 sodium hydroxide powder(336 mg) 또는 과량으로 가하였다. 반응혼합물을 90 °C에서 5시간 동안 반응한 다음 에틸아세테이트와 헥산 혼합용액으로 분리, 정제하여 노란색 고체로서 2-nitro-5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)aniline(화학식 4-7, 500 mg)를 수득하였다(수율 72%).

[0377] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 7.42(d, J=8.8Hz, 2H), 6.93(d, J=8.4Hz, 2H), 6.42(m, 1H), 6.28(s, 1H), 6.03(s, 2H), 3.72(m, 4H), 2.77(m, 4H)

[0379] 7.3. methyl (5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-7)의 합성

[0380] (1) 4-((4-thiomorpholinophenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-7)의 합성

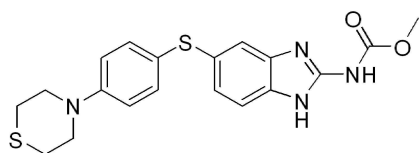


[0381]

[0382] 2-nitro-5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)aniline(화학식 4-7, 500 mg, 1.44 mmol)의 acetic acid(8 mL)용액에 활성화된 Zinc powder(500 mg)을 가하고 상온에서 5시간 동안 반응하였다. 반응혼합물을 여과하고, 여액을 감압증발하여 과량의 초산을 제거하고 중탄산소다로 pH를 약알칼리화 시킨 다음 에틸아세테이트로 추출, 정제하여 노란색 고체로서 4-((4-thiomorpholinophenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-7, 398 mg)을 수득하였다(수율 87%).

[0383] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.83(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.40(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.20 and 6.93(2d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.28(s, 1H), 4.95(br, s, 4H), 3.72(m, 4H), 2.67(m, 4H)

[0385] (2) methyl (5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-7)의 합성



[0386]

[0387] 4-((4-thiomorpholinophenyl)thio)benzene-1,2-diamine(화학식 5-7, 158 mg, 0.5 mmol)의 5% 아세트산의 에틸알콜 용액(3 mL)에 1,3-bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothiourea(260 mg, 1.26 mmol)를 가하고 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 24시간 동안 반응하였다. 반응경과에 따라 반응물에서 흰색 침전물이 얻어졌고 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 메틸알콜(20 mL)를 가하고 여과하여 urea 냄새가 없어질 때까지 추가로 메틸알콜을 가하여 씻어내어 순수한 생성물로서 methyl (5-((4-thiomorpholinophenyl)thio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)carbamate(화학식 1-7, 120 mg)를 수득하였다(수율 60.3%).

[0388] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.83(m, 1H), 11.38(m, 1H), 7.33(m, 2H), 7.22(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.04(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.92(d, $J=\text{Hz}$, 2H), 3.74(s, 3H), 3.56(m, 4H), 2.63(m, 4H)

[0390] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[0391] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.