

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2011/132967 A2

(43) 국제공개일

2011년 10월 27일 (27.10.2011)

PCT

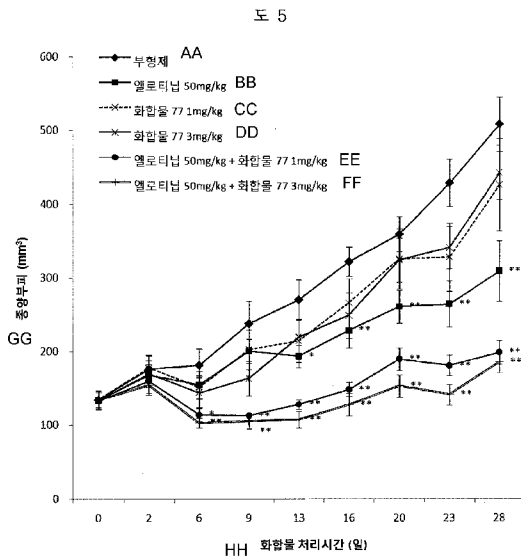
- (51) 국제특허분류:  
C07C 251/48 (2006.01) A61K 31/15 (2006.01)  
C07C 251/50 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/002892
- (22) 국제출원일: 2011년 4월 21일 (21.04.2011)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2010-0037041 2010년 4월 21일 (21.04.2010) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 주식회사 오스코텍 (OSCOTEC INC.) [KR/KR]; 충청남도 천안시 성거읍 오목리 2-17 번지, 330-831 Chungcheongnam-do (KR).
- (72) 발명자; 겸
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 김세원 (KIM, Se-Won) [KR/KR]; 충청남도 천안시 서북구 백석동 브라운스톤 108 동 803 호, 331-818 Chungcheongnam-do

(KR). 김중호 (KIM, Jung Ho) [KR/KR]; 충청남도 천안시 서북구 불당동 현대아이파크 115 동 601 호, 331-735 Chungcheongnam-do (KR). 김세년 (KIM, Se-Nyun) [KR/KR]; 충청남도 천안시 서북구 직산읍 삼은리 세광아파트 203 동 1302 호, 331-816 Chungcheongnam-do (KR). 강대필 (KANG, Dae-Pil) [KR/KR]; 경기도 오산시 원동 한주아파트 103 동 502 호, 447-727 Gyeonggi-do (KR). 한연호 (HAN, Youn Ho) [KR/KR]; 광주광역시 북구 중흥 3 동 260-52 2 층, 500-873 Gwangju (KR). 김국범 (JIN, Guo Fan) [CN/KR]; 충청남도 천안시 서북구 성거읍 오목리 59-1 행복한 원룸 304 호, 330-831 Chungcheongnam-do (KR). 정동식 (JUNG, Dong-Sik) [KR/KR]; 충청남도 천안시 서북구 두정동 1896 대주파크빌 101 동 1208 호, 331-964 Chungcheongnam-do (KR). 박성호 (PARK, Sung-Ho) [KR/KR]; 충청남도 천안시 서북구 성거읍 오목리 금정셋별아파트 101 동 605 호, 330-831 Chungcheongnam-do (KR). 김지민 (KIM, Ji Min) [KR/KR]; 경기도 양평군 서종면 문호리 223-3, 자연리버힐스타운 202 호, 476-813 Gyeonggi-do (KR). 정지 (ZHENG, Jhi) [CN/KR]; 충청남도 천안시 서북구 성

[다음 쪽 계속]

(54) Title: ALPHA-ARYLMETHOXYACRYLATE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 발명의 명칭 : 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물



AA ... Excipient  
 BB ... Erlotinib 50 mg/kg  
 CC ... Compound 77 1 mg/kg  
 DD ... Compound 77 3 mg/kg  
 EE ... Erlotinib 50 mg/kg + compound 77 1 mg/kg  
 FF ... Erlotinib 50 mg/kg + compound 77 3 mg/kg  
 GG ... Tumor volume (mm<sup>3</sup>)  
 HH ... Compound treatment duration (day)

(57) Abstract: The present invention relates to an alpha-arylmethoxyacrylate derivative, a preparation method thereof, and a pharmaceutical composition containing same. The alpha-arylmethoxyacrylate derivative compound of the present invention inhibits an HIF which is a protein playing an important role in the regulation of the expression of genes involved in energy metabolism, vasomotor control, angiogenesis and apoptosis, and in the cell reaction in low oxygen conditions, and thus can be used as an agent for preventing or treating diseases such as cancer, arthritis, psoriasis, diabetic retinopathy, macular degeneration or the like.

(57) 요약서: 본 발명은 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체 화합물은, 에너지 대사, 혈관운동 제어, 신생혈관 형성, 세포사멸과 관련된 유전자의 발현 조절 및 저산소 상태에서의 세포반응에서 중요한 역할을 하는 단백질인 HIF 를 저해하므로 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성 등의 질환의 예방 또는 치료제로 이용될 수 있다.

WO 2011/132967 A2



거읍 저리 아느칸빌 101 동 104 호, 330-836 Chungcheongnam-do (KR).

(74) **대리인: 제일광장특허법인 (FIRSTLAW LEE & KO);**  
서울시 서초구 양재동 275-7 트러스트타워, 137-739 Seoul (KR).

(81) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**공개:**

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물

기술분야

5

본 발명은 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것으로서, 저산소증 유도 인자를 저해함으로써 암 또는 혈관신생작용 관련 질환의 예방 또는 치료 효과를 갖는 화합물에 관한 것이다.

10

배경기술

저산소증 유도 인자(hypoxia inducible factor, HIF)는 저산소 상태에서 유도되는 전사인자로서, 에너지 대사, 혈관운동 제어, 신생혈관 형성, 세포사멸 (apoptosis)과 관련된 유전자의 발현조절 및 저산소 상태에서의 세포반응에서 중요한 역할을 하는 단백질이다. HIF에 의해 발현이 조절되는 유전자로는 혈관 형성인자(VEGF, FLT1), 포도당 수송체(Glut-1, Glut-3), 해당과정의 효소 등이 있다(*Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3: 721-732; *J. Cell. Physiol.*, 2004, 200: 2030).

HIF 전사인자는 HIF- $\alpha$  와 HIF- $\beta$  로 구성되어 있다. HIF- $\beta$  는 계속적으로 발

현되지만 HIF- $\alpha$  는 주위 환경의 산소조건에 따라 세포내 단백질 수준이 조절

된다. 정상적인 산소 조건에서 HIF-1 $\alpha$  는 402번과 564번 두 곳의 중요한 프

롤린 잔기에 수산화가 일어난다. 수산화된 HIF-1 $\alpha$  는 VHL(von Hippel-Lindau) 종양억제 단백질과 결합하고, VHL은 E3 유비퀴틴 연결효소 (E3 ubiquitin lygase) 복합체와 결합하여 HIF-1 $\alpha$  단백질이 프로테아좀

(proteosome)에 의해 분해되게 한다. 산소는 수산화 반응에 필요한 속도제한

보조인자(rate-limiting cofactor)이기 때문에 낮은 산소조건에서는 HIF-1 $\alpha$  의

수산화가 일어나지 않고, 결과적으로 VHL과 E3 유비퀴틴 연결효소 복합체가

결합하지 못하여 HIF-1 $\alpha$  가 분해되지 않고 안정하게 유지된다. 안정화된

HIF-1 $\alpha$  는 세포내에 항상 존재하고 있는 HIF-1 $\beta$  와 이량체를 형성하여 표적

유전자의 프로모터 부위의 HRE(hypoxia response element)에 결합함으로써

유전자 발현을 활성화시킨다. 또한, FIH-1 (Factor inhibiting HIF-1)에 의해 HIF-1 $\alpha$ 의 C-말단 TAD(transactivation domain)의 아스파라긴 잔기(아미노산 803번)가 수산화되면 전사 활성화에 중요한 p300 및 CBP와 상호작용이 억제됨으로써 전사활성이 억제된다. HIF에 의해 발현이 조절되는 유전자 중에 혈관 5 형성에 관련된 유전자로는 VEGF, Tie-2, Flt-1, Flk-1, PAI-1, EPO, NOS 등이 있으며, 저산소 조건에서 대사적응에 관련된 유전자로는 GAPDH, Glut1, Glut3, LDH, HK-1, HK-2 등이 있고, 세포의 아포토시스(apoptosis) 저항성 관련 유전자로는 IGF-II, IGFBP-1, p21, NIP3, ADM, NOS2 및 TGFA 등이 있으며, 암세포의 침습이나 전이와 관련된 유전자로는 SDF-1, CXCR4,  $\beta$  2 인테그린, 프롤린-4-히드록실라아제- $\alpha$  1 등이 알려져 있다. 10

암은 정상적으로 분화되지 못하고 비정상적으로 성장하는 세포가 자신의 원래 위치에서 몸의 다른 부분으로 침습적으로 퍼짐으로써 조직이나 기관의 정상적인 기능을 억제하는 질병을 포괄적으로 의미한다. 빠르게 성장하는 고형암은 많은 에너지를 필요로 하지만 혈관으로부터 산소와 영양분은 적게 공급받기 15 때문에 저산소 조건(hypoxia)에 놓이게 된다(*J. Natl. Cancer Inst.*, 1989, 82: 4-6). 고형암 세포들은 다양한 유전적인 변화를 거쳐 저산소 조건에 적응되어 있어 암세포가 더욱 악성화되고 항암제에 대한 내성을 갖게 된다. 실제로 저산소증은 인간의 모든 암종의 70% 이상을 악성화시키는 주요 유발인자로서 알려져 있다(*Nature*, 1997, 386: 403-407; *Semin. Oncol.*, 2001, 28: 36-41; *Nat. Med.*, 2000, 6: 1335-1340; *Cancer*, 2003, 97: 1573-1581). 20

저산소 조건에 의해 활성화된 HIF-1은 헥소키나아제 2(hexokinase 2), 글루코스 전달체 1(glucose transporter 1), 에리트로포이에틴 (erythropoietin), IGF-2(insulin-like growth factor 2), 엔도글린(endoglin), VEGF(vascular endothelial growth factor), MMP-2(matrix metalloprotease 2), uPAR(uPA 25 receptor), MDR1(p-glycoprotein) 등과 같은 유전자의 발현을 유도하여 세포 사멸에 대한 내성, 혈관신생능의 증가, 세포증식능의 증가, 침윤능의 증가 등의 형질을 획득하게 되어 결국 암 세포는 악성화되게 된다. 특히 HIF-1 $\alpha$  단백질은 정상조직보다 종양에서 훨씬 높은 수준으로 존재한다는 것이 보고되었으며 (*Cancer Res.*, 1999, 59: 5830-5835), HIF-1 $\alpha$ 의 발현 정도는 암환자의 임상 30 적인 예후와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되었다(*Drug Disc. Today*, 2007,

12: 853-859). 따라서, HIF를 억제하는 물질이 암치료제로 이용될 수 있다는 것이 잘 알려져 있다.

이러한 사실을 근거로 HIF를 표적으로 하여 항암제를 개발하려는 연구가 매우 활발히 진행되고 있다(*Cancer Res.*, 2002, 62: 4316-4324; *Nat. Rev. Drug Disc.*, 2003, 2: 803-811; *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3: 721-732). 또한, 5 탁술, 라파마이신 또는 17-AAG(17-allylaminogeldanamycin)와 같은 기존에 알려진 항암제들이나, 구아닐일 사이클라제 활성화제(guanylyl cyclase activator)인 저분자 화합물 YC-1이 HIF-1을 억제하는 활성이 있는 것이 밝혀져 임상시험 중에 있다(*Nat. Rev. Drug Disc.*, 2003, 2: 803-811; *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3: 721-732; *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95: 516-525; *Cancer Res.*, 62, 4316, 2002).

한편, HIF는 암 뿐만 아니라 혈관 신생작용이 질환의 악화와 관련되는 질환을 위한 치료제 개발의 표적으로 활용될 수 있다. 저산소 상태에서 활성화되는 HIF에 의해 유도되는 VEGF와 같은 혈관 신생 인자들은 암은 물론, 황반 15 변성(macular degeneration), 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy), 관절염(arthritis) 및 건선(psoriasis)의 발병 및 진행과 관련되어 있다. 따라서, 질환 조직의 저산소 상태에 의해 활성화되는 HIF를 저해하는 화합물은 황반변성, 당뇨병성 망막병증, 관절염 등의 질환의 치료제로 이용될 수 있다(*Pathology International*, 2005, 55: 603-610; *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62: ii60-ii67). 특히, HIF-1a가 염증 반응에 매우 중요하다는 사실이 보고되어 있으며(*Cell*, 20 2003, 112: 645-657), 염증이 존재하는 관절은 저산소 환경에 놓여 있고, HIF가 염증이거나 연골 파괴를 촉진시키고, 관절염의 발생에 필요한 혈관형성에 중요한 역할을 하기 때문에 HIF가 관절염 치료제 개발을 위한 표적으로 제안된 바 있다(*Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64: 971-980).

25 이에 본 발명자들은 HIF를 억제하는 물질을 탐색하던 중, 특정 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체가 HIF 억제 효과가 뛰어난 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 요약

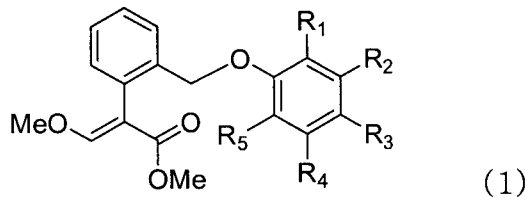
따라서, 본 발명의 목적은 신규의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체를 제공하는 것이다.

5        본 발명의 다른 목적은 상기 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체를 포함하는 암 또는 혈관 신생작용 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

      본 발명의 또 다른 목적은 상기 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

10

      상기 목적에 따라, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 제공한다:



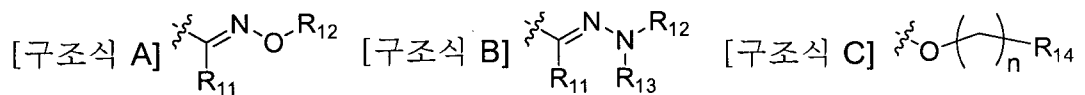
15

      상기 식에서,

      R<sub>1</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H, 히드록시, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-6</sub>알콕시이고;

      R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 H, 히드록시, 할로젠, 포르밀, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>헤테로아릴 또는 하기 구조식 A 내지 C 중 어느 하나이며

20



      상기 구조식 A 내지 C에 있어서,

      n은 0 내지 4의 정수이고;

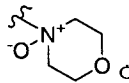
      R<sub>11</sub>은 H, 히드록시, 시아노, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알켄일, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-4</sub>알콕시, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>2-7</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬아미노, 또는 디C<sub>1-4</sub>알킬아미노이며;

25

      R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 H, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알켄일, C<sub>2-6</sub>알킨

일, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>헤테로사이클로알킬C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>6-12</sub>아릴, C<sub>6-12</sub>아릴C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>6-12</sub>아릴옥시C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>3-6</sub>헤테로아릴 C<sub>1-4</sub>알킬이거나, 서로 융합하여 C<sub>2-7</sub>헤테로사이클로알킬을 이루고;

R<sub>14</sub>는 H, 히드록시, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-7</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-12</sub>아릴, C<sub>6-12</sub>아릴C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>6-12</sub>아릴옥시, C<sub>3-6</sub>헤테로아릴, C<sub>1-4</sub>알킬아미노, 디C<sub>1-4</sub>알킬

아미노, 또는  이고,

상기 알킬, 알켄일 및 알콕시는 각각 독립적으로 히드록시, 할로젠, 니트로 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

10 상기 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, 시아노, C<sub>1-4</sub>알킬 및 C<sub>1-4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며;

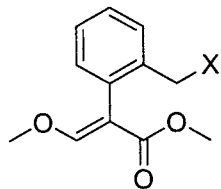
상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N 및 O 중 적어도 하나의 원자를 포함한다.

15

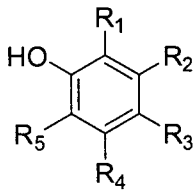
상기 다른 목적에 따라, 본 발명은 상기 화학식 1의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

20

상기 또 다른 목적에 따라 본 발명은 하기 식 2의 화합물을 염기의 존재 하에 식 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 상기 화학식 1의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체의 제조방법을 제공한다:



(2)



(3)

상기 식에서, X는 할로젠이고, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>는 상기에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물은, 에너지 대사, 혈관운동 제어, 신생혈관 형성, 세포사멸과 관련된 유전자의 발현조절 및 저산소 상태에서의 세포반응에서 중요한 역할을 하는 단백질인 HIF를 저해하므로, 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 및 황반변성 등의 질환의 예방 또는 치료제로 이용될 수 있다.

10 도면의 간단한 설명

본 발명의 상기 및 다른 목적과 특징들은 첨부된 도면과 함께 하기 본 발명의 설명으로부터 명확해질 것이다:

도 1A 내지 1C는 HIF 리포터 세포주에 본 발명의 화합물을 처리하고 1% 산소조건에서 6시간 동안 배양한 후 측정된 루시페라제 리포터 활성을 나타낸 것이고;

도 2A 내지 2C는 인간 암 세포주에 본 발명의 화합물을 처리하고 1% 산소조건에서 4시간 동안 배양한 후 세포내 HIF-1α 와 β -액틴의 단백질 수준을 웨스턴 블롯으로 확인한 것이고;

도 3은 인간 폐암 세포주인 H460과 대장암 세포주인 HCT-116 세포에 본 발명의 화합물을 처리하고 1% 산소조건에서 18시간 동안 배양한 후 세포내 VEGF와 β -액틴의 mRNA 수준을 RT-PCR로 확인한 것이고;

도 4A는 본 발명의 화합물에 의해 생쥐에서 암세포에 의한 혈관 신생이 억제되는 것을 나타내는 사진이고, 도 4B는 혈관 신생 정도를 지수로 표시한 그래프이고 (\*\* p<0.01, t-test).

도 5는 본 발명의 화합물을 경구 투여한 누드 생쥐에서 사람 췌장암 성장이 억제되는 것을 확인한 시험결과를 나타낸 그래프이다 (부형제 투여군 대

비 통계적 유의성 (Student t-test) \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ).

### 발명의 상세한 설명

5 이하, 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.

본 명세서에서 사용되는 용어 중, "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

"알킬"은 직쇄 또는 분지쇄의 포화 지방족 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, i-부틸, tert-부틸 등을 포함한다.

"알켄일"은 하나 이상의 이중결합을 가지는 직쇄 또는 분지쇄의 불포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어 에텐일, n-프로펜일, i-프로펜일, n-부텐일, i-부텐일 등을 포함한다.

15 "알킨일"은 하나 이상의 삼중결합을 가지는 직쇄 또는 분지쇄의 불포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어 에틴일, 프로펜일, 부텐일, i-펜틴일, t-펜틴일 등을 포함한다.

"알콕시"는 -OR기를 의미하고 (상기 R은 앞서 정의된 바와 같은 "알킬"임), 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, 1,2-디메틸부톡시 등을 포함한다.

"사이클로알킬"은 비방향족 단일 또는 다중 탄화수소 고리를 의미하며, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함한다.

25 "헤테로사이클로알킬"은 적어도 하나의 N, O 또는 S와 같은 이종 원자를 함유하는 비방향족의 단일 또는 다중 탄화수소 고리를 의미하며, 예를 들어 아지리딘일, 피롤리딘일, 피롤리도노, 피페리딘일, 피페리디노, 피페라진일, 피페라지노, 모르폴리닐, 모르폴리노, 테트라하이드로퓨란일, 피란일 등을 포함한다.

"알킬아미노"는 -NHR'기를 의미하고, 상기 식에서 R'은 앞서 정의된 바와 같은 알킬기이다.

30 "디알킬아미노"는 -NR'R"기를 의미하고, 상기 식에서 R' 및 R"은 앞서

정의된 바와 같은 알킬기이다.

"아릴"은 방향족 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어 페닐, 나프틸, 인덴일, 아줄렌일, 플루오렌일, 안트라센일을 포함한다.

5 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 N, O 또는 S와 같은 이종 원자를 함유하는 방향족 고리를 의미하며, 예를 들어 퓨란일, 티엔일, 피롤릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피란일, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일, 트리아진일, 테트라진일, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조퓨란일, 벤조티오펜일, 벤조이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퓨린일, 퀴나졸린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 카바졸릴 등을  
10 들 수 있다.

상기 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 및 헤테로아릴은 하나 이상의 적절한 치환기로 치환될 수 있다.

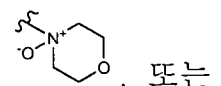
15 본 발명은 상기 화학식 1 로 표시되는 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물을 제공한다.

상기 화학식 1에 있어서, 바람직하게는, 상기 R<sub>1</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H, 메틸, 메톡시, 또는 플루오로이다.

20 또한, 상기 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 중 적어도 하나는 상기 구조식 A 내지 C 중 어느 하나인 것이 바람직하다.

상기 구조식 A 내지 C에 있어서, 바람직하게는 R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸, 옥시란-2-일 메틸, 피롤리딘일에틸, 피페리딘일에틸, 페닐, 벤질, 4-메틸벤질, 3-메톡시벤질,  
25 페녹시에틸, 펜에틸, 피리딘-2-일메틸, 또는 피리딘-4-일메틸이거나, 서로 융합하여 모폴리노를 이룰 수 있다.

또한, 바람직하게는 상기 n은 1 또는 2이고; 상기 R<sub>14</sub>는 히드록시, 모폴리노, 페닐, 페녹시, 피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 4-니트로페닐, 또는 히드록시에틸아미노일 수 있다.



본 발명의 화학식 1로 표시되는 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체의 바람직한 예시로는 하기 화합물 1 내지 82를 들 수 있다:

- 5            1) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 1);
- 2) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 2);
- 3) (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 3);
- 10           4) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-(에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 4);
- 5) (E)-메틸 2-(2-((5-히드록시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 5);
- 6) (E)-메틸 2-(2-((5-포르밀-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 6);
- 15           7) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-1-(프로폭시이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 7);
- 8) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 8);
- 20           9) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(2-(피페리딘-1-일)에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 9);
- 10) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((E)-(2-(피페리딘-1-일)에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 10);
- 11) (E)-메틸 2-(2-((3-(2-(2-히드록시에틸아미노)에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 11);
- 25           12) (E)-메틸 2-(2-((3-(2-히드록시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 12);
- 13) (E)-4-(2-(3-(2-(1,3-디메톡시-3-옥소프로프-1-엔-2-일)벤질옥시)페녹시)에틸)모르폴린 4-옥사이드 (화합물 13)
- 30           14) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메

틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 14);

15) (E)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-히드록시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 15);

16) (E)-메틸 2-(2-((3-펜에톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 16);

17) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(벤질옥시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 17);

18) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(펜에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 18);

19) (E)-메틸 2-(2-((4-플루오로페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 19);

20) (E)-메틸 2-(2-((3-히드록시-5-(2-페녹시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 20);

21) (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)-5-플루오로페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 21);

22) (E)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-(2-페녹시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 22);

23) (E)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-(피리딘-2-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 23);

24) (E)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-(4-니트로벤질옥시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 24);

25) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((E)-(모르폴리노이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 25);

26) (E)-메틸 2-(2-((3-(피리딘-2-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 26);

27) (E)-메틸 2-(2-((3-(피리딘-4-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 27);

28) (E)-메틸 2-(2-((3-히드록시-5-(피리딘-2-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 28);

29) (E)-메틸 2-(2-((3-히드록시-5-(피리딘-4-일메톡시)페녹시)메틸)페

닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 29);

30) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(모르폴리노이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 30);

31) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(히드록시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 31);

32) (E)-메틸 2-(2-((2-메틸-4-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 32);

33) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(벤질옥시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 33);

34) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(히드록시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 34);

35) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 35);

36) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(벤질옥시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 36);

37) (E)-메틸 2-(2-((5-((E)-1-(히드록시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 37);

38) (E)-메틸 2-(2-((5-((E)-1-(벤질옥시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 38);

39) (E)-메틸 2-(2-((5-((E)-(벤질옥시이미노)메틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 39);

40) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-3-프로폭시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 40);

41) (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 41);

42) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 42);

43) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 43);

44) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페닐에톡시이미노)에틸)페녹

시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 44);

45) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페닐에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 45);

46) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페녹시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 46);

47) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-1-(페녹시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 47);

48) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페닐히드라조노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 48);

49) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 49);

50) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(벤질옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 50);

51) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(2-페녹시에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 51);

52) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(옥시란-2-일)메톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 52);

53) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 53);

54) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(2-(피페리딘-1-일)에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 54);

55) (E)-메틸 2-(2-((3-히드록시-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 55);

56) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-3-(2-페녹시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 56);

57) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(4-메틸벤질옥시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 57);

58) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(4-메틸벤질옥시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 58);

59) (E)-메틸 2-(2-((2-메틸-4-((E)-(페닐에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 59);

틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 59);

60) (E)-메틸 2-(2-((2-메틸-4-((E)-(4-메틸벤질옥시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 60);

61) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(벤질옥시이미노)메틸)-2-플루오로-6-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 61);

62) (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)-2,4-디플루오로페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 62);

63) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(페녹시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 63);

64) (E)-메틸 2-(2-((2-플루오로-6-메톡시-4-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 64);

65) (E)-메틸 2-(2-((2,4-디플루오로-3-프로폭시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 65);

66) (E)-메틸 2-(2-((2-플루오로-6-메톡시-4-((E)-(페넬톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 66);

67) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로프로필메톡시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 67);

68) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로프로필메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 68);

69) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로펜틸옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 69);

70) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로펜틸옥시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 70);

71) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(3-페녹시프로필옥시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 71);

72) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(3-메톡시벤질옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 72);

73) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(피리딘-2-일메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 73);

74) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(피리딘-4-일메톡시이미노)메틸)-2,5-디메

틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 74);

75) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-2-페녹시에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 75);

76) (E)-메틸 2-(2-((3-(2-모르폴리노에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 76);

77) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 77);

78) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 78);

79) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(피리딘-2-일메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 79);

80) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-((Z)-2-메톡시-1-(메톡시이미노)에틸)2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 80);

81) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(옥사졸-5-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 81); 및

82) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 82).

상기 화합물 1 내지 82 중에서 가장 바람직한 화합물로는 하기 화합물 들을 들 수 있다:

1) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 1);

2) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 2);

3) (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 3);

4) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-사이클로프로필메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 68);

5) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-사이클로펜틸옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 69);

6) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(피리딘-2-일메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 73);

7) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-(2-페녹시에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 75);

5 8) (E)-메틸 2-(2-((3-(2-모르폴리노에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 76);

9) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 77);

10 10) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 78);

11) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(피리딘-2-일메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 79);

12) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-((Z)-2-메톡시-1-(메톡시이미노)에틸)2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 80);

15 13) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(옥사졸-5-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 81); 및

14) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 82).

20 본 발명의 범주에는 상기 화학식 1의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태도 포함된다. 이때, 약학적으로 허용 가능한 염이란, 예를 들어 알칼리 금속염, 알칼리토 금속염, 암모늄염, 아민염, 산 부가염, 수화물 염 등을 의미하며, 비독성 및 수용성인 것이 바람직하다. 바람직한 염으로는, 칼륨염 및 나트륨염과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염 및 마그  
25 네슘염과 같은 알칼리 토금속염; 암모늄염; 테트라메틸암모늄염, 트리에틸아민염, 메틸아민염, 다이메틸아민염, 시클로펜틸아민염, 벤질아민염, 페네틸아민염, 피페리딘염, 모노에탄올아민염, 디에탄올아민염, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄염, 리신염, 아르기닌염, N-메틸-D-글루카민염과 같은 아민염; 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 인산염, 질산염과 같은 무기산염; 아세  
30 트산염, 유산염, 주석산염, 탄닌산염, 말린산염, 숙신산염, 푸마르산염, 안식향산

염, 구연산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 톨루엔술폰산염, 이세티온산염, 글루쿠론산염, 글루콘산염과, 지방산염과 같은 유기산염 등이 있다.

5 또한, 본 발명의 범주에는 화학식 1의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체의 수화물 또는 용매화물의 형태도 포함된다. 이러한 수화물 또는 용매화물은 공지의 방법으로 제조될 수 있으며, 비독성 및 수용성인 것이 바람직하고, 물 또는 알코올계 용매(특히, 에탄올 등)의 분자가 1개 내지 5개 결합된 수화물 또는 용매화물인 것이 바람직하다.

10 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 유효 성분으로 포함하는 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

15 상기 암의 예에는 방광암, 유방암, 대장암, 자궁암, 두경부암, 백혈병, 폐암, 임파선암, 흑색종, 비소세포성폐암, 난소암, 전립선암, 정소암, 감상선암, 위암, 뇌암, 유방육종, 호지킨임파선암, 간암, 수모세포종, 신경모세포종, 비호지킨 임파선암, 골육종, 망막모세포종, 글리오마, 율름종양, 식도암, 구강암, 신장암, 다발골수종, 췌장암, 피부암 및 소세포성폐암이 포함되며, 상기 관절염은 류마티스성 관절염 또는 퇴행성 관절염일 수 있다.

20

상기 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 상기의 허용 가능한 담체로는 당업계에 통상적으로 사용되는 부형제, 붕해제, 감미제, 활탁제 또는 향미제 등이 포함된다. 한편, 25 상기 조성물은 통상적인 방법에 의해 정제, 캡슐제, 산제, 과립제, 현탁제, 유제, 시럽제, 주사제 등의 형태로 제조될 수 있으며, 또는 비경구 투여용 제제와 같은 단위 투여형 또는 수회 투여형의 약제학적 제제로 제형화될 수 있다.

이와 같은 본 발명의 상기 조성물은 목적하는 바에 따라 비경구 투여 또는 경구 투여할 수 있으며, 활성 화합물을 기준으로 비경구 투여의 경우 하루 30 에 0.01 내지 40 mg/kg체중, 바람직하게는 0.5 내지 5 mg/kg체중, 더욱 바람직

하계는 1 내지 4 mg/kg체중의 양으로, 경구 투여의 경우 하루에 0.1 내지 400 mg/kg체중, 바람직하게는 5 내지 50 mg/kg체중, 더욱 바람직하게는 10 내지 40 mg/kg체중의 양으로 한번 이상 나누어 투여할 수 있다. 환자에 대한 투여 용량은 각 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다.

또한, 본 발명은 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성을 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한, 상기 화학식 1의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

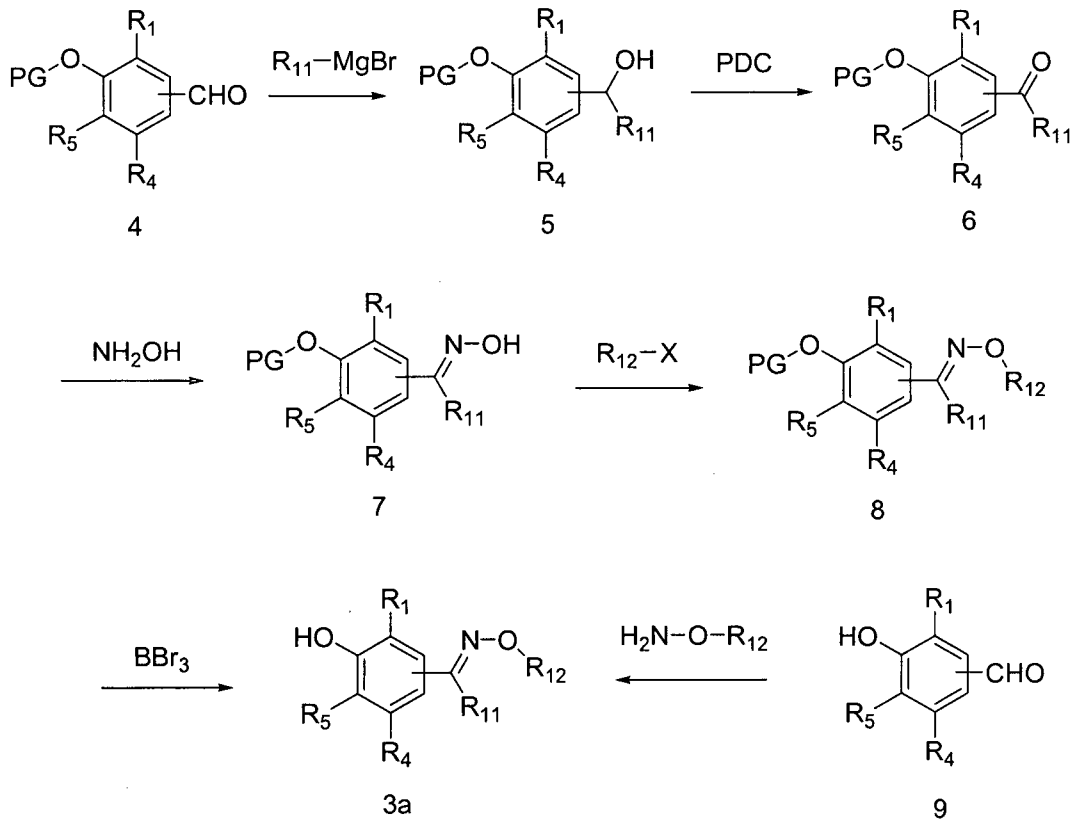
아울러, 본 발명은 상기 화학식 1의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을, 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성의 예방 또는 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성의 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

나아가, 본 발명은 상기 화학식 1의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체를 제조하는 방법으로서, 상기 화학식 2의 화합물을 염기의 존재 하에 상기 화학식 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 제조방법을 제공한다.

상기 제조방법에서 출발물질로 사용된 화학식 2의 화합물은 대한민국 등록특허 제0624238호 및 유럽특허 제278,595호에 기재된 방법에 따라 제조하여 사용할 수 있으며, 또 다른 출발물질인 화학식 3의 화합물은 통상적인 방법, 예를 들면 문헌[*The national academy of science of the united states of America*, (2008), 105(1), 174-179, Abbott laboratories]에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

특히, 상기 화학식 3의 화합물의 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 어느 하나가 수소이고, 다른 하나가 상기 구조식 A인 경우(화합물 3a)에는, 하기 반응식 1에서와 같이 제조할 수 있다.

[반응식 1]



5

상기 반응식 1에서,

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 상기에서 정의한 바와 같고; PG는 메틸, 벤질 또는 트리알킬실릴(예: 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리아소프로필실릴 또는 t-부틸디메틸실릴)이다.

즉, 화학식 3a의 화합물은 문헌[*The national academy of science of the united states of America*, (2008), 105(1), 174-179, Abbott laboratories]에 기재된 통상적인 화학적 결합방법에 따라 화학식 4의 화합물과 알킬마그네슘 브로마이드와 그리나드(Grignard) 반응시켜(*Tetrahedron Lett.*, (1975), 1465) 화학식 5의 화합물을 얻은 후, 환원제 PDC(pyridinium dichromate, *Tetrahedron Lett.*, (1984), 1061)를 사용하여 화학식 6의 화합물을 얻고, 통상적인 방법을 이용하여 히드록시아민과 반응시켜 옥심(US 5,358,968) 화합물인 화학식 7의 화합물을 얻으며, 통상적인 방법으로 알킬할라이드와 반응시켜 화학식 8의 화합물을 얻고, 붕소트리브로마이드를 반응시켜 페놀 유도체인

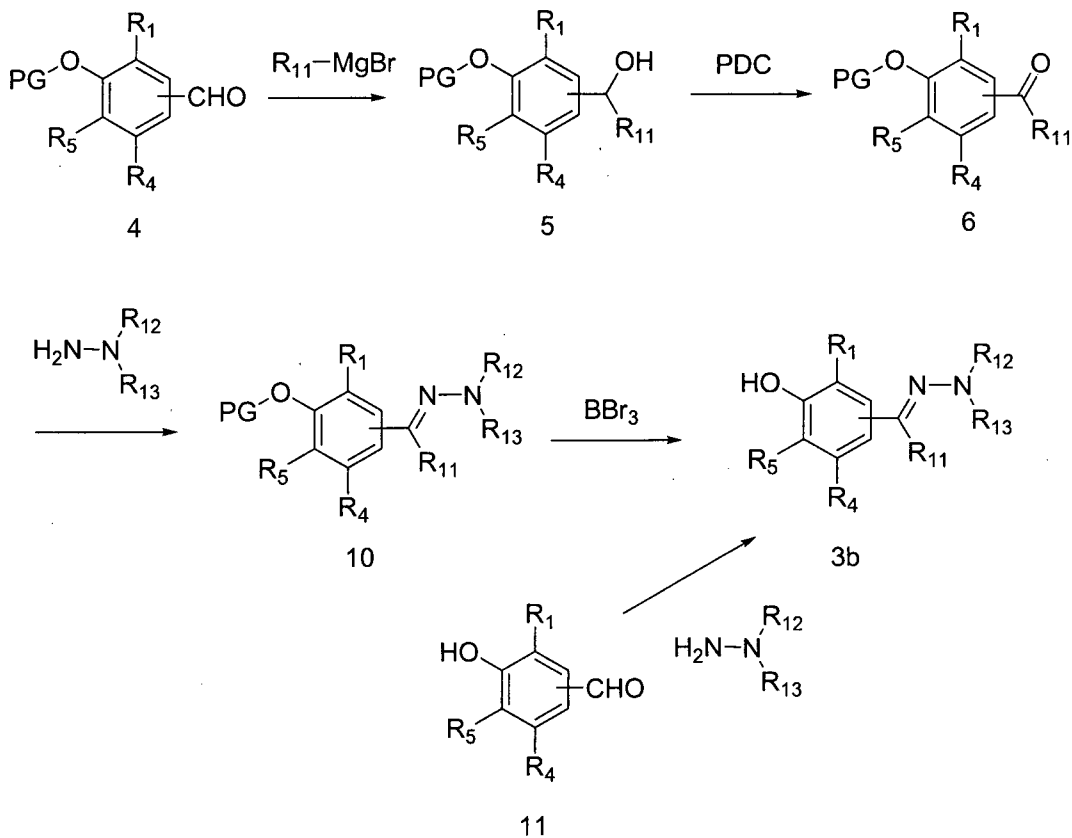
(*Tetrahedron Letters*, 40(1999) 4327-4330) 화학식 3a의 화합물을 얻을 수 있다(US 5,358,968).

또한, 다른 방법으로서 화학식 9의 화합물인 알데히드와 O-알킬아민과 반응시켜 화학식 3a의 화합물을 얻을 수도 있다.

5

아울러, 상기 화학식 3의 화합물의 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 어느 하나가 수소이고, 다른 하나가 구조식 A 인 경우(화합물 3b)에는, 하기 반응식 2에서와 같이 제조할 수 있다.

10 [반응식 2]



상기 반응식 2에서,

R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 상기에서 정의한 바와 같고; PG는 메틸, 벤질 또는 트리알킬실릴(예: 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리에소프로필실릴 또는 t-부틸디메틸실릴)이다.

15

즉, 화학식 3b의 화합물은 문헌[*The national academy of science of*

the united states of America (2008), 105(1), 174-179, Abbott laboratories] 에 기재된 통상적인 화학적 결합방법에 따라 화학식 4의 화합물과 알킬마그네슘 브로마이드와 그리나드(Grignard) 반응시켜(Tetrahedron Lett., (1975), 1465) 화학식 5의 화합물을 얻은 후, 환원제 PDC(pyridinium dichromate, Tetrahedron Lett., (1984), 1061)을 사용하여 화학식 6의 화합물을 얻고, 통상적인 방법을 이용하여 히드라진과 반응시켜 히드라존(Chem, Int. bEd. Engl. 1968, 7, pp. 120-128) 화합물인 화학식 10의 화합물을 얻으며, 통상적인 방법으로 붕소트리브로마이드와 반응시켜 페놀유도체(Tetrahedron Letters, 40 (1999) pp. 4327-4330)인 화학식 3b의 화합물을 얻을 수 있다(US 5,358,968).

또한 다른 방법으로서, 화학식 11의 화합물인 알데히드 또는 케톤과 히드라진 유도체를 반응시켜 화학식 3b의 화합물을 얻을 수도 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의해 보다 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1: (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 1)

#### <단계 1>

(E)-메틸 2-(2-(브로모메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(1.0g, 3.5mmol) 및 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드(0.6g, 4.2mmol)를 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 20mL에 녹인 후 세슘카보네이트(1.7g, 5.2mmol)를 첨가하고 상온에서 3시간 교반 후 반응용매를 감압 농축하여 제거하였다. 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반한 후 물 층을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (E)-메틸 2-(2-((4-포르밀-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.88g, 수율 71%)를 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 355.20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.64 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H),  
5 0.99-0.94 (t, 3H)

### <단계 2>

상기 단계 1에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((4-포르밀-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 0.2g(0.56mmol)을 테트라히드로퓨란(THF) 15mL에  
10 녹인 후 -78℃로 냉각하고 에틸마그네슘 브로마이드(0.22mL, 1.2eq)를 첨가하여 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 0℃에서 1N-HCl 용액으로 pH 7로 조정하고 감압농축하였다. 잔류물에 물(10mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 10mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 오일 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((4-(1-히드록시프로필)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.17g, 수율 79%)를 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 385.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.64 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H),  
20 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H), 0.99-0.94 (t, 3H)

### <단계 3>

상기 단계 2에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((4-(1-히드록시프로필)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 0.15g(0.39mmol)을 디클로로메탄 10mL에 용해시킨 후 피리디늄디크로메이트(pyridinium dichromate) 0.29g(0.78mmol)을 가하고 상온에서 2시간 교반 후 반응 용액을 셀라이트 하에서 여과하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 갈색의 오일 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-프로피오닐페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.11g, 수율: 71%)를 수득  
30

하였다.

m/s [M+ 1] = 383.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.64 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.95-2.88 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.21-1.16 (t, 3H)

#### <단계 4>

상기 단계 3에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-프로피오닐페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 0.17g(0.44mmol)과 히드록시아민 염산염 0.06g(0.88mmol)을 메탄올 10mL에 용해시키고 수분제거제로서 분자체 (molecular sieve) 0.8g을 첨가한 후 상온에서 3시간 교반하고 셀라이트 하에서 여과하고 여과액을 감압농축하였다. 잔류물에 물(10mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 10mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압농축하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (*E*-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(히드록시이미노)프로필)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.11g, 수율: 67%)를 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 398.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.64 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.75-2.67 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.08-1.03 (t, 3H)

#### <단계 5>

상기 단계 4에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(히드록시이미노)프로필)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 0.12g(0.3mmol)과 세슘카보네이트 0.2g(0.61mmol)을 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 10mL에 용해시키고 프로필브로마이드(0.05mL, 0.55mmol)을 첨가한 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후 감압하여 용매를 제거하고 잔류물에 물(10mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 10mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 시킨 후 감압농축하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 오일 화합물

인 (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 0.1g(수율: 77%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 440.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.63 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.96(s, 2H), 4.11-4.06 (td, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.69-2.61 (q, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.08-0.90 (m, 6H)

실시예 2: (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 2)

<단계 1>

2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드(1.0g, 6.0mmol)를 테트라하이드로퓨란 (THF) 30mL에 녹인 후 -78℃로 냉각하고 교반하면서 메틸마그네슘 브로마이드(2.4mL, 1.2 당량) 용액을 적가하고 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 0℃에서 1N-HCl 용액으로 pH 7로 조정하고 감압 농축 후 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 오일 화합물인 1-(4-메톡시-2,5-디메틸페닐)에탄올(0.87g, 수율 74%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 195.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.54 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.00-0.95 (t, 3H)

25 <단계 2>

상기 단계 1에서 수득한 1-(4-메톡시-2,5-디메틸페닐)에탄올 0.8g(4.1mmol)을 디클로로메탄 30mL에 용해시킨 후 피리디늄디크로메이트 3.0g(8.2mmol)을 가하고 상온에서 2시간 교반하였다. 그리고 나서, 반응 용액을 셀라이트 하에서 여과하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 갈색의 오일 화합물

인 1-(4-메톡시-2,5-디메틸페닐)에탄온(0.54g, 수율: 69%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 193.20

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.33 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.91-2.86 (q, 2H), 1.18-1.13 (t, 3H)

5

#### <단계 3>

상기 단계 2에서 수득한 1-(2,5-디메틸페닐-4-메톡시)에탄온 0.5g(2.6mmol)과 히드록시아민 염산염 0.36g(5.1mmol)을 메탄올 15mL에 가하고 수분제거제로서 분자체 1.0 g을 첨가한 후 상온에서 3시간 교반하였다. 그리고 나서, 감압 하에서 용매를 제거하고 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반 후 물 층을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 수득된 물질을 크로마토그래피로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (*E*)-1-(4-메톡시-2,5-디메틸페닐)에탄온 옥심(0.45g, 수율: 83%)을 수득하였다.

15 m/s [M+ 1] = 208.10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.35 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.71-2.64 (q, 2H), 1.11-1.06 (t, 3H)

#### <단계 4>

20 상기 단계 3에서 수득한 (*E*)-1-(4-메톡시-2,5-디메틸페닐)에탄온 옥심 0.51g(2.4mmol)과 세슘 카보네이트(1.2g, 3.6mmol)를 아세토니트릴( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) 15mL에 용해시키고 프로필브로마이드(0.22g, 2.4mmol) 첨가 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후 감압하여 용매를 제거하고 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산  
25 마그네슘으로 건조시킨 후 감압 농축하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 오일 화합물인 (*E*)-1-(4-메톡시-2,5-디메틸페닐)에탄온-프로필옥심 (0.53g, 수율: 88%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 250.20

30  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.33 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.11-4.06 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.64-2.60 (q, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.66-1.62 (q, 2H),

1.08-0.99 (m 6H)

<단계 5>

상기 단계 4에서 수득한 (*E*)-1-(4-메톡시-2,5-디메틸페닐)에탄온-프로필옥심  
 5 0.5g(2.0mmol)을 디클로로메탄 15mL에 용해시키고 붕소트리브로마이드(BBr<sub>3</sub>)  
 (0.28mL, 2.9mmol)를 첨가한 후 상온에서 3시간 교반하였다. 반응 종료 후  
 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반한 후 물 층을 디클로로메탄 20mL로 2회 추  
 출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압농축하여 수득된  
 10 물질을 크로마토그래피로 분리하여 흰색의 오일 화합물인 (*E*)-1-(4-히드록  
 시-2,5-디메틸페닐)에탄온 프로필옥심 0.23g(수율: 49%)를 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 236.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.57 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.12-4.09 (t, 2H),  
 2.71-2.68 (q, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73-1.67 (q, 2H), 1.18-1.13  
 (m 6H)

15

<단계 6>

(*E*)-메틸 2-(2-(브로모메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(1.0g, 3.5mmol) 및  
 상기 단계 5에서 수득한 (*E*)-1-(4-히드록시-2,5-디메틸페닐)에탄온 프로필 옥  
 심(0.6g, 4.2mmol)을 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 20mL에 녹인 후 세슘 카보네이트  
 20 (1.7g, 5.2mmol)를 첨가하고 상온에서 3시간 교반 후 반응용매를 감압 농축하  
 여 제거하였다. 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반 후 물 층을 디클로로메탄  
 20mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고  
 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의  
 오일 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((*E*)-1-(프로폭시이미노)에틸)  
 25 페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.88g, 수율 71%)를 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 426.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.62 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.38-7.32  
 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.97(s, 2H),  
 4.13-4.08 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.24 (s, 3H),  
 30 1.79-1.70 (m, 2H), 1.00-0.95 (t, 3H)

실시예 3: (*E*)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 3)

5 <단계 1>

(*E*)-메틸 2-(2-(브로모메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.5g, 1.7mmol) 및 3-히드록시페놀(0.2g, 2.1mmol)을 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 20mL에 녹이고 탄산 칼륨(0.35g, 2.6mmol)을 첨가한 후 환류상태에서 6시간 교반 후 반응용매를 감압 농축하여 제거하였다. 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반 후 물 층을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((3-히드록시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.4g, 수율 74%)를 수득하였다.

m/s [M+1] = 315.10

15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.64 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.21-6.18 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)

<단계 2>

20 상기 단계 1에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((3-히드록시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.2g, 0.63mmol), 벤질 브로마이드(0.1mL, 0.84mmol) 및 세슘 카보네이트(0.31g, 0.95mmol)를 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 20mL에 녹이고 상온에서 3시간 교반 후 반응용매를 감압 농축하여 제거하였다. 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반 후 물 층을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.18g, 수율 70%)를 수득하였다.

m/s [M+1] = 405.10

30 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.59 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 8H), 7.20-7.14

(m, 2H), 6.60-6.54 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)

실시예 4: (*E*)-메틸 2-(2-((3-((*E*)-(에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 4)

5

<단계 1>

(*E*)-메틸 2-(2-(브로모메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(3.0g, 10.52mmol), 3-히드록시벤즈알데히드(1.41g, 1.1 eq) 및 탄산칼륨(3.0g, 3.0 eq)을 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 30mL/물(H<sub>2</sub>O)(5mL)에 넣고 15시간 동안 환류하였다. 감압 농축하여 반응 용매를 제거 후 잔류물에 물(50mL)을 넣고 교반 후 물 층을 디클로로메탄 50mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((3-포르밀페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(3.0g, 수율 87%)를 수득하였다.

15 m/s [M+ 1] = 327.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 9.60 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.73-6.72 (d, 1H), 4.99(s, 2H)

20 <단계 2>

상기 단계 1에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((3-포르밀페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.10g, 0.306mmol)와 (에틸히드록시)아민 염산염(45 mg, 1.5 당량)을 메탄올 7mL에 용해시키고 수분제거제로서 분자체 0.5g을 첨가한 후 상온에서 3시간 교반, 셀라이트하에서 여과하고 여액을 감압농축하였다. 잔류물에 물(10mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 15mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압 농축하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 오일 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((3-((*E*)-(에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 80mg(수율: 71%)를 수득하였다.

30 m/s [M+ 1] = 370.10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56–7.53 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.36–7.32 (m, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 6.76–6.75 (d, 1H), 5.01(s, 2H), 4.12–4.08 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.30–1.27 (t, 3H)

5

실시예 5: (*E*)-메틸 2-(2-((5-히드록시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 5)

상기 실시예 3의 단계 1을 수행하여 흰색의 고체 상태의 표제화합물(0.4g, 수  
10 율 74%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 315.10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.57–7.54 (m, 1H), 7.38–7.32 (m, 2H), 7.20–7.17 (m, 1H), 7.12–7.06 (t, 1H), 6.52–6.48 (ddd, 1H), 6.42–6.38 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)

15

실시예 6: (*E*)-메틸 2-(2-((5-포르밀-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 6)

(*E*)-메틸 2-(2-(브로모메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.5g, 1.7mmol) 및  
20 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드(0.32g, 2.1mmol)를 아세토니트릴( $\text{CH}_3\text{CN}$ )  
20mL에 녹이고 탄산칼륨(0.35g, 2.6mmol)을 첨가한 후 환류상태에서 6시간  
교반 후 반응용매를 감압 농축하여 제거하였다. 잔류물에 물(20mL)을 넣고  
교반 후 물 층을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그  
네슘으로 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질  
25 을 실리카겔로 분리하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물 (0.3g, 수율 49%)를  
수득하였다.

m/s [M+ 1] = 357.10

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$  9.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59–7.56 (m, 1H),  
7.48–7.44 (dd, 1H), 7.35–7.30 (m, 3H). 7.21–7.18 (m, 1H), 7.01–6.98 (d,  
30 1H), 5.27 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)

실시예 7: (*E*)-메틸 2-(2-((3-((*E*)-1-(프로폭시이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 7)

- 5 실시예 1의 단계 1에서 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-벤즈알데히드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.06g, 수율 24%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 412.10

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.63 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.36-7.30  
10 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.96-6.94 (dd, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.11-4.06 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.69-2.61 (q, 3H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.08-0.90 (m, 6H)

- 실시예 8: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 8)  
15

실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 1-(4-히드록시페닐)에탄올을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.33g, 수율 71%)을 수득하였다.

20 m/s [M+ 1] = 398.10

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.60 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.35-7.32  
(m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.90-6.87 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.15-4.11 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.01-0.96 (t, 3H)  
25

실시예 9: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(2-(피페리딘-1-일)에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 9)

- 실시예 4의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 1-(4-히드록시페닐)에  
30 탄올을 사용한 것을 제외하고는 동일하게 수행하였고, 이후 실시예 2의 단계 2

및 3과 동일하게 수행하였으며 단계 4에서 프로필브로마이드 대신에 1-(2-클로로에틸)피페리딘과 반응시킨 것을 제외하고는 동일하게 수행하여, 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.2g, 수율 68%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 467.10

5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.61 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.92-6.89 (dd, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.68-3.65 (t, 2H), 2.48-2.46 (m, 4H), 2.25-2.23(t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.74-1.70 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 2H)

10 실시예 10: (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((E)-2-(피페리딘-1-일)에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트(화합물 10)

<단계 1>

(E)-메틸 2-(2-(브로모메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(3.0g, 10.52mmol),  
 15 3-히드록시벤즈알데히드(1.41g, 1.1 eq) 및 탄산칼륨(3.0g, 3.0 eq)을 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 30mL/물(H<sub>2</sub>O)(5mL)에 넣고 15시간 동안 환류시켰다. 감압 농축하여 반응용매를 제거한 후 잔류물에 물(50mL)을 넣고 교반 후 물 층을 디클로로메탄 50mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여  
 20 흰색의 고체 화합물인 (E)-메틸 2-(2-((3-포밀페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(3.0g, 수율 87%)를 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 327.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 9.60 (s, 1H), 7.64 (s,1H), 7.58-7.55 (m, 1H),  
 7.47-7.43 (dd, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H). 7.20-7.18 (m, 1H), 7.00-6.98 (d,  
 25 1H), 5.26 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)

<단계 2>

상기 단계 1에서 수득한 (E)-메틸 2-(2-((3-포르밀페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.10g, 0.306mmol)와 히드록시아민 염산염(32 mg, 1.5당량)을  
 30 메탄올 7mL에 용해시키고 수분제거제로서 분자체 0.5g을 첨가한 후 상온에서

3시간 교반, 셀라이트 하에서 여과하고 여액을 감압농축하였다. 잔류물에 물 (10mL)을 넣고 교반한 후 디클로로메탄 15mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 오일 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((3-((*E*)-(히드록시아미노)메틸)페

5

m/s [M+ 1] = 342.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.33 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.45-7.41 (dd, 1H), 7.30-7.28 (m, 3H). 7.21-7.17 (m, 1H), 7.01-6.99 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)

10

<단계 3>

상기 단계 2에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((3-((*E*)-(히드록시아미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.22g, 0.63mmol), 1-(2-클로로에틸)피페리딘(0.13g, 1.5당량) 및 세슘카보네이트(0.31g, 0.95mmol)를 아세토니트릴 (CH<sub>3</sub>CN) 20mL에 녹이고 상온에서 3시간 교반한 후 반응용매를 감압 농축하여 제거하였다. 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반한 후 물 층을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 오일 화합물인 (*E*)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((*E*)-(2-(피페리딘-1-일)에톡시

15

20

이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트(0.26g, 수율 61%)를 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 453.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.33 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.91-6.89 (dd, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.67-3.65 (t, 2H), 2.46-2.44 (m, 4H),

25

2.24-2.22(t, 2H), 1.73-1.70 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 2H)

실시예 11: (*E*)-메틸 2-(2-((3-(2-(2-히드록시에틸아미노)에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 11)

30

실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 2-(2-히드록시에틸)아미노에틸

브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.39g, 수율 49%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 402.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.06 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H),  
5 7.38-7.35 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.54-6.50 (m, 3H), 5.02 (s, 2H),  
4.10-4.07 (t, 2H), 3.94-3.91 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.96-2.93 (t,  
2H), 2.74-2.71 (t, 2H)

10 실시예 12: (*E*)-메틸 2-(2-((3-(2-히드록시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시  
아크릴레이트(화합물 12)

실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 2-브로모에탄올을 사용하는 것  
을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(1.3g, 수율  
87%)을 수득하였다.

15 m/s [M+ 1] = 359.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.03 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H),  
7.39-7.30 (m, 2H), 7.20-7.13(m, 2H), 6.56-6.50 (m, 3H), 4.92 (s, 2H),  
4.07-4.04 (t, 2H), 3.52-3.50 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)

20 실시예 13: (*E*)-4-(2-(3-(2-(1,3-디메톡시-3-옥소프로프-1-엔-2-일)벤질옥시)  
페녹시)에틸)모르폴린 4-옥사이드(화합물 13)

25 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 4-(2-클로로에틸)모르폴린 4-  
옥사이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의  
표제화합물(0.6g, 수율 57%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 444.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.62 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.35-7.30  
(m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.56-6.47 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.66-4.63 (t,  
2H), 4.51-4.43 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.56(t, 2H),  
30 3.47-3.38 (t, 2H)

실시예 14: (*E*)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((*E*)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트(화합물 14)

- 5 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 프로필브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.5g, 수율 71%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 384.10

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.35 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H),  
10 7.36-7.30 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.89-6.87 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.12-4.09 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.70-1.66 (m, 2H), 1.00-0.97 (t, 3H)

- 실시예 15: (*E*)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-히드록시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 15)

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 3-플루오로-5-히드록시페놀을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 갈색의 고체 형태의 표제화합물(0.7g, 수율 77%)을 수득하였다.

- 20 m/s [M+ 1] = 333.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.64 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.22-6.15 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)

- 25 실시예 16: (*E*)-메틸 2-(2-((3-펜에톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 16)

- 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 페닐에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.3g, 수  
30 율 59%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 419.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.60 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H), 7.23-7.12 (m, 4H), 6.53-6.49 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.18-4.14 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.11-3.07 (t, 2H)

5

실시예 17: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(벤질옥시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 17)

실시예 4의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데이드 대신에 1-(4-히드록시페닐)에  
10 탄온을 사용하고, 실시예 2의 단계 3과 동일하게 수행하여 벤질브로마이드와  
반응하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.4g, 수율 69%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 446.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.60 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.44-7.33  
15 (m, 8H), 6.90-6.87 (d, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s,  
3H), 2.57 (s, 3H)

실시예 18: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(펜에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페  
닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 18)

20 실시예 4의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데이드 대신에 1-(4-히드록시페닐)에  
탄온을 사용하고, 실시예 2의 단계 3과 동일하게 수행하여 페닐에틸브로마이드  
와 반응하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.3g, 수율 57%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 460.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.60 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 3H), 7.36-7.29  
25 (m, 4H), 7.25-7.18 (m, 4H), 6.92-6.89 (d, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.41-4.36 (t,  
2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.08-3.03 (t, 2H)

실시예 19: (*E*)-메틸 2-(2-((4-플루오로페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이  
트(화합물 19)

30

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 4-플루오로페놀을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 노란색의 고체 형태의 표제화합물(0.6g, 수율 61%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 317.10

5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.62 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.73-6.61 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.98 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H),

10 실시예 20: (E)-메틸 2-(2-((3-히드록시-5-(2-페녹시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 20)

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 벤젠-1,2,5-트리올을 사용하고, 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 페녹시에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.4g, 수율 81%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 465.10

15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.60 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 6.46-6.45 (t, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.62-4.60 (d, 2H), 4.30 (s, 4H), 3.84 (s, 3H),  
20 3.72 (s, 3H)

실시예 21: (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)-5-플루오로페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 21)

25 실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 5-플루오로벤젠-1,3-디올을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 갈색의 고체 형태의 표제화합물(0.2g, 수율 49%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 423.10

30 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.61 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 8H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.62-6.57 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s,

3H)

실시예 22: (*E*)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-(2-페녹시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 22)

5

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 5-플루오로벤젠-1,3-디올을 사용하고, 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 페녹시에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 주황색의 오일 형태의 표제 화합물(0.1g, 수율 44%)을 수득하였다.

10 m/s [M+ 1] = 453.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.61 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 5H), 7.01-6.93 (m, 4H), 6.33-6.18 (m, 3H), 4.94 (t, 2H), 4.31-4.26 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)

15 실시예 23: (*E*)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-(피리딘-2-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 23)

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 5-플루오로벤젠-1,3-디올을 사용하고, 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 2-(브로모메틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 주황색의 오일 형태의 표제 화합물(0.05g, 수율 31%)을 수득하였다.

20 m/s [M+ 1] = 424.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.60-8.59 (d, 1H), 7.75-7.70 (td, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.39-6.19 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)

실시예 24: (*E*)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-(4-니트로벤질옥시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 24)

30

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 5-플루오로벤젠-1,3-디올을 사용하고, 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 4-니트로벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제 화합물(1.7g, 수율 89%)을 수득하였다.

5 m/s [M+ 1] = 468.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.63 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.58-6.52 (dd, 4H), 5.02 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)

10 실시예 25: (*E*)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((*E*)-(모르폴리노이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트(화합물 25)

실시예 4의 단계 2에서 (에틸히드록시)아민 염산염 대신에 N-아미노모르폴린을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.2g, 수율 94%)을 수득하였다.

15 물(0.2g, 수율 94%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 411.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.63-7.59 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 4H), 6.86-6.82 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.92-3.89 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 4H)

20

실시예 26: (*E*)-메틸 2-(2-((3-(피리딘-2-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 26)

실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 2-(브로모메틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 주황색의 오일 형태의 표제화합물(0.1g, 수율 32%)을 수득하였다.

25

m/s [M+ 1] = 406.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.61-8.59 (dd, 1H), 7.75-7.69 (td, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 3H), 6.60-6.53 (td, 3H), 5.18 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)

30

실시예 27: (*E*)-메틸 2-(2-((3-(피리딘-4-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 27)

- 5 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 4-(브로모메틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 주황색의 오일 형태의 표제화합물 (0.04g, 수율 29%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 406.10

- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.62-8.60 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.58-6.54 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)

실시예 28: (*E*)-메틸 2-(2-((3-히드록시-5-(피리딘-2-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 28)

15

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 벤젠-1,3,5-트리올을 사용하고, 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 2-(브로모메틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 노란색의 오일 형태의 표제화합물 (0.05g, 수율 26%)을 수득하였다.

20 m/s [M+ 1] = 422.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.60-8.58 (dd, 1H), 7.74-7.67 (td, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.58-6.53 (td, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)

- 25 실시예 29: (*E*)-메틸 2-(2-((3-히드록시-5-(피리딘-4-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 29)

- 실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 벤젠-1,3,5-트리올을 사용하고, 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 4-(브로모메틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 노란색의 오일 형태의 표제화합물

30

(0.03g, 수율 17%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 422.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.61-8.59 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.577,53 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 3H), 5.12 (s, 2H),  
 5 4.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)

실시예 30: (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((*E*)-1-(모르폴리노이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 30)

10 <단계 1>

(*E*)-메틸 2-(2-(브로모메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(1.0g, 3.5mmol) 및 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드(0.6g, 4.2mmol)를 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 20mL에 녹이고 세슘카보네이트(1.7g, 5.2mmol)를 첨가하고 상온에서 3시간 교반한 후 반응용매를 감압 농축하여 제거하였다. 잔류물에 물(20mL)을 넣고  
 15 교반한 후 물 층을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((4-포르밀-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.88g, 수율 71%)를 수득하였다.

20 m/s [M+ 1] = 355.20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.64 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H), 0.99-0.94 (t, 3H)

25

<단계 2>

상기 단계 1에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((4-포르밀-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 0.2g(0.56mmol)을 테트라하이드로퓨란(THF) 15mL에 녹이고 -78℃로 냉각한 후 에틸마그네슘 브로마이드(0.22mL, 1.2 eq)를 첨  
 30 가하여 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 종료 후 0℃에서 1N-HCl 용

액으로 pH 7로 조정하고 감압농축하였다. 잔류물에 물(10mL)을 넣고 교반한 후 디클로로메탄 10mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카 겔로 분리하여 흰색의 오일 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((4-(1-히드록시프로필)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.17g, 수율 79%)를 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 385.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.64 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.81-4.76 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H), 0.99-0.94 (t, 3H)

### <단계 3>

상기 단계 2에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((4-(1-히드록시프로필)-2,5-디메틸 페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 0.15g(0.39mmol)을 디클로로메탄 10mL에 용해시키고 피리디늄 디크롬에이트 0.29g(0.78mmol)을 가하고 상온에서 2시간 교반한 후 반응 용액을 셀라이트 하에서 여과하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 갈색의 오일 화합물인 (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-프로피오닐페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(0.11g, 수율: 71%)를 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 383.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.64 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.95-2.88 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.21-1.16 (t, 3H)

### <단계 4>

상기 단계 3에서 수득한 (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-프로피오닐페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 0.17g(0.44mmol)와 모르폴리닐-4-아민 0.09g(0.88mmol)을 메탄올 10mL에 용해시키고 수분제거제로서 분자체 0.8g 을 첨가한 후 상온에서 3시간 교반하고 셀라이트 하에서 여과하고 여과액을 감

압농축하였다. 잔류물에 물(10mL)을 넣고 교반한 후 디클로로메탄 10mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 감압농축하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 오일 화합물인 (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(모르폴리노이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (0.1g, 수율 50%)를 수득하였다

m/s [M+ 1] = 467.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.43-7.28 (m, 2H), 6.65-6.63 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.12-4.09 (m, 4H), 4.07-4.03 (q, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 4H), 1.68-1.64 (t, 3H)

실시예 31: (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-히드록시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 31)

15 실시예 4의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-3-메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 4의 단계 2에서 (에틸히드록시)아민 염산염 대신에 히드록시아민 염산염을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.6g, 수율 84%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 356.10

20 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.04 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.76-6.73 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

실시예 32: (E)-메틸 2-(2-((2-메틸-4-((E)-프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 32)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-3-메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 프로필브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.2g, 수율 88%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 398.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.60-8.59 (dd, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.46-7.45 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 4H), 6.76-6.73 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.13-4.08 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.17-1.70 (m, 2H), 1.01-0.96 (t, 3H)

실시예 33: (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(벤질옥시아미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 33)

10 실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-3-메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.1g, 수율 64%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 446.10

15 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.10 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.45-7.18 (m, 9H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.76-6.74 (d, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

실시예 34: (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(히드록시아미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 34)

25 실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-3-메톡시벤즈알데히드를 사용하고 실시예 2의 단계 4를 생략하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.6g, 수율 74%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 386.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.61 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.01-6.98 (dd, 1H), 6.72-6.70 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)

30

실시예 35: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(프로폭시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 35)

실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.3g, 수율 94%)을 수득하였다.

m/s [M+1] = 428.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$  7.62 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.03-6.99 (dd, 1H), 6.73-6.70 (dd, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.16-4.12 (t, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.01-0.96 (t, 3H)

실시예 36: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(벤질옥시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 36)

15

실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-3-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 2의 단계 4에서 프로필브로마이드 대신에 벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.1g, 수율 73%)을 수득하였다.

20 m/s [M+1] = 476.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$  7.62 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 8H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.03-7.00 (dd, 1H), 6.73-6.70 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)

실시예 37: (*E*)-메틸 2-(2-((5-((*E*)-1-(히드록시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 37)

25

실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.5g, 수율 66%)을 수득하였다.

30

m/s [M+ 1] = 386.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.60-7.56 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.87-6.84 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

5

실시예 38: (*E*)-메틸 2-(2-((5-((*E*)-1-(벤질옥시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 38)

실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 2의 단계 4에서 프로필브로마이드 대신에 벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 노란색의 고체 형태의 표제화합물(0.07g, 수율 61%)을 수득하였다.

10

m/s [M+ 1] = 476.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.56 (s, H), 7.38-7.23 (m, 8H), 7.15-7.12 (m, 3H), 6.83-6.80 (d, 1H), 5.16 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

15

실시예 39: (*E*)-메틸 2-(2-((5-((*E*)-(벤질옥시이미노)메틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 39)

20

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.07g, 수율 60%)을 수득하였다.

25

m/s [M+ 1] = 462.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.00 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 7H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.86-6.83 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)

30

실시예 40: (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-3-프로폭시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡

시아크릴레이트(화합물 40)

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 2,5-디메틸벤젠-1,3-디올을 사용하고, 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 프로필브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물 (0.1g, 수율 84%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 385.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.61 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.20-7.17 (dd, 1H), 6.35-6.30 (d, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.94-3.72 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H) 1.88-1.77 (m, 2H), 1.09-1.04 (t, 3H)

실시예 41: (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시 아크릴레이트(화합물 41)

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 2,5-디메틸벤젠-1,3-디올을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물 (0.1g, 수율 68%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 433.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.60 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 7.20-7.18 (m, 3H), 6.37-6.33 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)

실시예 42: (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 42)

25

실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.05g, 수율 46%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 428.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.58-7.56 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H),

7.17-7.15 (d, 3H), 6.86-6.83 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.12-4.07 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.76-1.67 (m, 2H), 0.98-0.93 (t, 3H)

5 실시예 43: (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 43)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 프로필브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.05g, 수율 46%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 414.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.92 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.86-6.83 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.09-4.05 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.76-1.63 (m, 2H), 0.98-0.93 (t, 3H)

실시예 44: (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페닐에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 44)

20

실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 2의 단계 4에서 프로필브로마이드 대신에 페닐에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.02g, 수율 16%)을 수득하였다.

25 m/s [M+ 1] = 490.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.59-7.56 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 7H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.87-6.84 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.37-4.33 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.03-2.99 (t, 2H), 2.09 (s, 3H)

30 실시예 45: (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페닐에톡시이미노)메틸)페녹

시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 45)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 페닐에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 갈색의 고체 형태의 표제화합물(0.02g, 수율 20%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 476.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.91 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.33-7.05 (m, 10H), 6.85-6.82 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.33-4.29 (t, 2H), 3.87 (s, H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s,3H), 3.01-2.96 (t, 2H)

실시예 46: (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페녹시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 46)

15 실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 2에서 히드록시아민 염산염 대신에 페닐히드록시아민 염산염을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.2g, 수율 42%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 448.10

20 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.90 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.35-7.06 (m, 10H), 6.83-6.81 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.85 (s, H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)

25 실시예 47: (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-1-(페녹시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 47)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 2에서 히드록시아민 염산염 대신에 페닐히드록시아민 염산염을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.05g, 수율 31%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 418.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.90 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.34-7.08 (m, 10H), 6.81-6.80 (d, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.83 (s, H), 3.72 (s, 3H)

5 실시예 48: (*E*)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((*E*)-1-(페닐히드라조노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 48)

실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 2의 단계 3에서 히드록시아민 염 산염 대신에 페닐히드라진을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 노란 색의 고체 형태의 표제화합물(0.07g, 수율 19%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 461.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.92 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.41-7.17 (m, 10H), 6.85-6.83 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.86 (s, H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 15 3H), 2.35 (s, 3H)

실시예 49: (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((*E*)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 49)

20 실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 프로필브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.1g, 수율 93%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 412.10

25 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.28 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.14-4.10 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) 1.79-1.72 (m, 2H), 1.02-0.97 (t, 3H)

30 실시예 50: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-(벤질옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)

## 메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 50)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.1g, 수율 72%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 460.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$  8.26 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 7H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

## 실시예 51: (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(2-페녹시에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 51)

15 실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 페녹시에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.05g, 수율 47%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 490.10

20 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.55 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.21-7.18 (dd, 1H), 6.99-6.96 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.53-4.50 (t, 2H), 4.31-4.28 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

25 실시예 52: (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(옥시란-2-일메톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 52)

30 실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 2-(클로로메틸)옥시란을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행

하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.1g, 수율 65%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 426.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.33 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.55 (dd, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 4.99 (s, 2H),  
5 4.40-4.35 (dd, 1H), 4.14-4.08 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.91-2.88 (t, 1H), 2.73-2.72 (dd, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

실시예 53: (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((*E*)-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시이  
10 미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 53)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디  
메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페  
리딘 대신에 1-(2-클로로에틸)피롤리딘을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게  
15 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.07g, 수율 44%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 467.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.61 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.40-7.30  
(m, 2H), 7.19-7.16 (dd, 1H), 6.36-6.31 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.13-4.09 (t,  
2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.95-2.91 (t, 2H), 2.68-2.64 (m, 4H), 2.28 (s,  
20 3H), 2.13 (s, 3H), 1.84-1.79 (m, 4H)

실시예 54: (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((*E*)-(2-(피페리딘-1-일)에톡시이미  
노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 54)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디  
메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페  
리딘 대신에 1-(2-클로로에틸)피페리딘을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게  
수행하여 노란색의 오일 형태의 표제화합물(0.06g, 수율 41%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 481.10

30 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.61 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.19-7.16

(dd, 1H), 6.36-6.30 (dd, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.57-2.44 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.64-1.59 (m, 4H), 1.47-1.45 (m, 2H)

5 실시예 55: (*E*)-메틸 2-(2-((3-히드록시-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 55)

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 2,5-디메틸벤젠-1,3-디올을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물  
10 (0.3g, 수율 38%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 343.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.62 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.20-7.17 (dd, 1H), 6.29-6.25 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

15

실시예 56: (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-3-(2-페녹시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 56)

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 2,5-디메틸벤젠-1,3-디올을  
20 사용하고, 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 페녹시에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.06g, 수율 33%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 463.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.62 (s, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H) 6.41-6.33 (d, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.36-4.31 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

25

실시예 57: (*E*)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((*E*)-1-(4-메틸벤질옥시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 57)

30

실시예 2의 단계 1에서 2,5-디메틸-4-메톡시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 2의 단계 4에서 프로필브로마이드 대신에 1-(브로모메틸)-4-메틸벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 노란색의 오일 형태의 표제화합물(0.05g, 수율 26%)을 수득하였다.

5 m/s [M+ 1] = 474.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.60-7.57 (m, 2H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 5H), 6.85-6.83 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

10 실시예 58: (*E*)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((*E*)-1-(4-메틸벤질옥시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 58)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 1-(브로모메틸)-4-메틸벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 갈색의 오일 형태의 표제화합물(0.1g, 수율 82%)을 수득하였다.

15 m/s [M+ 1] = 460.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.97 (s, 1H), 7.58-7.55 (d, 2H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.84-6.81 (d, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

실시예 59: (*E*)-메틸 2-(2-((2-메틸-4-((*E*)-(페닐에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 59)

25 실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-3-메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 페닐에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.02g, 수율 21%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 460.10

30 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.89 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H),

7.34-7.05 (m, 10H), 6.64-6.62 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.26-4.21 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.566 (s, 3H), 2.95-2.90 (t, 2H), 2.19 (s, 3H)

실시예 60: (*E*)-메틸 2-(2-((2-메틸-4-((*E*)-(4-메틸벤질옥시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 60)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-3-메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 1-(브로모메틸)-4-메틸벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.1g, 수율 87%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 460.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 1H) 7.55-7.52 (m, 1H), 7.43-7.43 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 3H), 6.74-6.71 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

실시예 61: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-(벤질옥시이미노)메틸)-2-플루오로-6-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 61)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-플루오로-3-히드록시-2-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 벤질브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 노란색의 고체 형태의 표제화합물(0.08g, 수율 67%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 480.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.29-7.15 (m, 8H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.81-6.73 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (s, 3H)

실시예 62: (*E*)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)-2,4-디플루오로페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 62)

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 2,5-디플루오로벤젠-1,3-디올을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.06g, 수율 77%)을 수득하였다.

5 m/s [M+ 1] = 441.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.75-7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 7H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.80-6.60 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)

10 실시예 63: (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((*E*)-(페녹시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 63)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 2에서 히드록시아민 염산염 대신에 페닐히드록시아민 염산염을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.07g, 수율 45%)을 수득하였다.

15 m/s [M+ 1] = 446.10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 2H) 6.60 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

20 실시예 64: (*E*)-메틸 2-(2-((2-플루오로-6-메톡시-4-((*E*)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 64)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-플루오로-3-히드록시-2-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 프로필브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.06g, 수율 60%)을 수득하였다.

25 m/s [M+ 1] = 432.10

30 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.91 (s, 1H), 7.74-7.71 (d, 1H), 7.54 (s, 1H),

7.37-7.29 (m, 2H), 7.12-7.09 (dd, 1H), 6.92-6.92 (s, 1H), 6.87-6.83 (dd, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.11-4.06 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 0.97-0.93 (t, 3H)

5 실시예 65: (*E*)-메틸 2-(2-((2,4-디플루오로-3-프로폭시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 65)

실시예 3의 단계 1에서 3-히드록시페놀 대신에 2,5-디플루오로벤젠-1,3-디올을 사용하고, 실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 프로필브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.05g, 수율 58%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 393.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.71-7.68 (dd, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.15-7.12 (dd, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 6.59-6.51 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 15 3.93-3.88 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.04-0.99 (t, 3H)

실시예 66: (*E*)-메틸 2-(2-((2-플루오로-6-메톡시-4-((*E*)-(페네톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 66)

20

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-플루오로-3-히드록시-2-메톡시벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 페닐에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.01g, 수율 12%)을 수득하였다.

25 m/s [M+ 1] = 494.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.82 (s, 1H), 7.65-7.62 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27-7.10 (m, 7H), 7.03-7.01 (dd, 1H), 6.83-6.74 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.27-4.23 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.93-2.88 (t, 2H)

30 실시예 67: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-(사이클로프로필메톡시이미노)메틸)-2-메틸

페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 67)

실시에 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-3-메틸  
 5 벤즈알데히드를 사용하고, 실시에 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘  
 대신에 (브로모메틸)사이클로프로판을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행  
 하여 노란색의 고체 형태의 표제화합물(0.07g, 수율 67%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 410.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.04 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H),  
 7.45 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H),  
 10 6.77-6.74 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.99-3.97 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s,  
 3H), 2.30 (s, 3H), 1.26-1.19 (m, 1H), 0.63-0.57 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)

실시에 68: (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-사이클로프로필메톡시이미노)메틸)-2,5-디  
 메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 68)

15

실시에 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디  
 메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시에 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페  
 리딘 대신에 (브로모메틸)사이클로프로판을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게  
 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.08g, 수율 77%)을 수득하였다.

20 m/s [M+ 1] = 424.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.32 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H),  
 7.52 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (s,  
 2H), 4.00-3.98 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H),  
 1.28-1.19 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 2H), 0.37-0.32 (m, 2H)

25

실시에 69: (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-사이클로펜틸옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸  
 페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 69)

실시에 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디  
 30 메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시에 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페

리딘 대신에 브로모사이클로펜탄을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.06g, 수율 52%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 438.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.20 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H),  
 5 7.49 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.95 (s,  
 2H), 4.77-4.73 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.21 (s, 3H),  
 1.83-1.68 (m, 4H), 1.62-1.52 (m, 4H)

실시예 70: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-(사이클로펜틸옥시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 70)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-3-메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 브로모사이클로펜탄을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.04g, 수율 35%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 424.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.97 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H),  
 7.46-7.45 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.76-6.73 (d, 1H),  
 5.01 (s, 2H), 4.80-4.74 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H),  
 20 1.85-1.82 (m, 4H), 1.72-1.71 (m, 4H)

실시예 71: (*E*)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((*E*)-(3-페녹시프로필옥시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 71)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 페녹시프로필브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(0.08g, 수율 51%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 504.10

30 1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.28 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H),

7.40-7.30 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H) 6.54 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.38-4.34 (t, 2H), 4.17-4.11 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.34 (s,3H), 2.25 (s, 3H)

5 실시예 72: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-(3-메톡시벤질옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 72)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 1-(브로모메틸)-3-메톡시벤젠을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 노란색의 오일 형태의 표제화합물(0.1g, 수율 75%)을 수득하였다.  
m/s [M+ 1] = 490.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.21-7.18 (dd, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.89-6.86 (dd, 15 1H) 6.54 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

실시예 73: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-(피리딘-2-일메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 73)

20

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 2-(브로모메틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.04g, 수율 27%)을 수득하였다.

25 m/s [M+ 1] = 461.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.63-8.61 (td, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.74-7.68 (dt, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.21-7.18 (dd, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.89-6.86 (dd, 1H) 6.54 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)

30

실시예 74: (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-(피리딘-4-일메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 74)

실시예 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디메틸벤즈알데히드를 사용하고, 실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 4-(브로모메틸)피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 오일 형태의 표제화합물(0.07g, 수율 46%)을 수득하였다.

m/s [M+1] = 461.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$  8.62-8.60 (td, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.21-7.18 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H) 6.54 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

실시예 75: (*E*)-메틸 2-(2-((3-((*E*)-(2-페녹시에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 75)

실시예 10의 단계 3에서 1-(2-클로로에틸)피페리딘 대신에 페녹시에틸브로마이드를 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 노란색의 오일 형태의 표제화합물(4.00g, 수율 70%)을 수득하였다.

m/s [M+1] = 462.10

1H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 8H), 7.31-7.10 (m, 8H), 6.93-6.87 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.49-4.46 (t, 2H), 4.23-4.20 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)

실시예 76: (*E*)-메틸 2-(2-((3-(2-모르폴리노에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 76)

실시예 3의 단계 2에서 벤질브로마이드 대신에 4-(2-클로로에틸)모르폴린 염산염을 사용하는 것을 제외하고, 동일하게 수행하여 흰색의 고체 형태의 표제화합물(2.00g, 수율 67%)을 수득하였다.

m/s [M+ 1] = 448.3

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.60 (s, 1H), 7.60-7.12 (m, 5H), 6.52-6.46 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.60 (m, 4H)

5

실시에 77: (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 77)

<단계 1>

10 (E)-메틸 2-(2-(브로모메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (20g, 70.1mmol) 및 2,5-디메틸페놀 (8.56g, 1.0 당량)을 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 400mL에 녹인 후 수산화칼륨 (4.65g, 1.1 당량)을 첨가하고 상온에서 4시간 교반 후 반응용매를 감압 농축하여 제거하였다. 잔류물에 물(200mL)을 넣고 교반한 후 물 층을 디클로로메탄 200mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조

15 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(18.5g, 수율 81%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.62(s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.85 (s, 20 3H), 3.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

<단계 2>

무수초산 (26mL, 5당량), 메탄설포닐 (18mL, 5당량)을 넣고 상온에서 30분 교반 후 상기 단계 1에서 수득한 (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 18.0g, (55.16mmol)을 넣고 상온에서 1시간 교반

25 하였다. 반응 종료 후 물 (500mL)에 반응용액을 서서히 적가하고 25%-NaOH 용액으로 pH 7로 조정하고 디클로로메탄 250mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 이소프로필에테르(IPE) 100mL에서 결정화 하여 아이보리

30 (Ivory)고체 화합물 16.5g, 81%수율로 (E)-메틸 2-(2-((4-아세틸-2,5-디메틸

페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트를 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 7.64 (s, 1H), 7.59~7.54 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

5

### <단계 3>

상기 단계 2에서 수득한 (E)-메틸 2-(2-((4-아세틸-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 10.0g (27.14mmol)과 메톡시아민 염산염 4.53g(2당량)을 메탄올 200mL에 용해시키고 상온에서 4시간 교반 후 감압농축 하였다. 잔류물에 물(150mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 200mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압농축하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 77) (8.0g, 수율: 72.4%)를 수득하였다.

15  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

실시예 78: (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 78)

실시예 77의 단계 2에서 수득한 (E)-메틸 2-(2-((4-아세틸-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 1.00g (2.7mmol)과 메톡시아민 염산염 0.53g(2당량)을 메탄올 30mL에 용해시키고 상온에서 4시간 교반 후 감압농

축 하였다. 잔류물에 물(30mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 30mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압농축하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 78) (0.90g, 수율: 81.1%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.62 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.98(s, 2H), 4.20-4.18 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73(s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.33(t, 3H)

10

실시에 79: (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(피리딘-2-일메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트(화합물 79)

<단계 1>

15 실시에 77의 단계 2에서 (E)-메틸 2-(2-((4-아세틸-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 2.0 g (5.43mmol)과 히드록시아민 염산염 0.75 g (2당량)을 메탄올 30mL에 가하고 수분제거제로서 분자체 2.0g을 첨가한 후 상온에서 5시간 교반 후 셀라이트 하에서 여과하고 여과액을 감압 하에서 제거하고 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반 후 물 층을 디클로로메탄 30mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 수득된 물질을 크로마토그래피로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (E)-메틸 2-(2-((히드록시이미노)에틸-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (1.8g, 수율: 85%)을 수득하였다.

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.57 (m, 2H),

25

7.18 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.97(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.73(s, 3H),  
2.28 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

<단계 2>

5    상기 단계 1에서 수득한 (E)-메틸 2-(2-((히드록시이미노)에틸-2,5-디메틸페  
      녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 1.50g(3.5mmol)과 세슘카보네이트  
      2.8g (2.2당량)을 아세토니트릴(CH<sub>3</sub>CN) 30mL에 용해시키고 2-브로모메틸피리  
      딘 염산염(1.18g, 1.2당량)을 첨가한 후 상온에서 2시간 교반하였다. 반응 종  
10    료 후 감압하여 용매를 제거하고 잔류물에 물(30mL)을 넣고 교반 후 디클로로  
      메탄 30mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후  
      감압농축 하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (E)-  
      메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(피리딘-2-일메톡시이미노)에틸)페녹시)메  
      틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 1.4g (수율: 76%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.60 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.18 (m, 7H),  
15    7.02 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s,  
      3H), 3.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)

실시에 80: (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-((Z)-2-메톡시-1-(메톡시이미노)에  
      틸)2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트(화합물 80)

20

<단계 1>

      2-클로로-1-(4-히드록시-2,5-디메틸페닐)에탄온 0.4g, 2.0mmol 과 소듐메톡  
      사이드 0.40g 7.55mmol을 메탄올 30mL에 가하고 상온에서 5시간 교반 후 감  
      압 하에서 용매를 제거 하였다. 물 20mL를 넣고 진한 HCl 용액 으로 pH를 7  
25    로 조정하고 물층을 디클로로메탄 30mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황  
      산마그네슘으로 건조 후 감압 농축하여 노란색의 고체 화합물인 1-(4-히드록  
      시-2,5-디메틸페닐)-2-메톡시에탄온 (0.30g, 수율: 78%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.48 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.57  
      (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)

30

<단계 2>

상기 단계 1에서 수득한 1-(4-히드록시-2,5-디메틸페닐)-2-메톡시에탄온 0.3 g (1.55mmol)과 (E)-메틸 2-(2-(브로모메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 0.44 g (1.55mmol) 및 포타슘카보네이트 20.45 g (2.1당량)을 아세토니트릴 (CH<sub>3</sub>CN) 30mL에 용해시키고 4시간 환류 하였다. 반응 종료 후 감압하여 용매를 제거하고 잔류물에 물(30mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 30mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압농축 하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-(2-메톡시아세틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 0.47g (수율: 76%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.64 (s, 1H), 7.56~7.53 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38~7.34 (m, 2H), 7.22~7.19 (1H), 6.62 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

15 <단계 3>

상기 단계 2에서 수득한 (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-(2-메톡시아세틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 0.2g (0.50mmol)과 메톡시아민 염산염 0.21g (5당량)을 메탄올 30mL에 용해시키고 상온에서 15시간 교반하였다. 반응 종료 후 감압하여 용매를 제거하고 잔류물에 물(30mL)을 넣고 교반 후 디클로로메탄 30mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압농축하여 수득된 물질을 실리카겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-((Z)-2-메톡시-1-(메톡시이미노)에틸)2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 0.1g (수율: 50%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.62 (s, 1H), 7.60~7.57 (m, 1H), 7.39~7.30 (m, 2H), 7.20~7.17 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

실시예 81: (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(옥사졸-5-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트(화합물 81)

실시에 10의 단계 1에서 3-히드록시벤즈알데히드 대신에 4-히드록시-2,5-디  
 메틸벤즈알데히드를 사용하여 만든 (E)-메틸 2-(2-((4-포밀-2,5-디메틸페녹  
 시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (0.2g, 0.56mmol), 톨루엔설포닐메틸 이  
 5 소시아나이드(toluenesulfonylmethyl isocyanide, TOSMIC) (0.13g, 1.2당량)  
 및 탄산칼륨(0.12g, 1.5 당량)을 메탄올 30mL 에 넣고 2시간 동안 환류 시켰  
 다. 감압 농축하여 반응용매를 제거한 후 잔류물에 물(30mL)을 넣고 교반 후  
 물 층을 디클로로메탄 30mL로 2회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로  
 건조한 후 여과하고 감압상태에서 용매를 제거하였다. 수득된 물질을 실리카  
 10 겔로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸  
 -4-(옥사졸-5-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (0.14g, 수율 66%)를 수득하  
 였다.

m/s [M+ 1] = 394.40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 8.29~8.28 (d, 1H), 7.65~7.64 (d, 1H),  
 15 7.59~7.53 (m, 2H), 7.38~7.35 (m, 2H), 7.22~7.20 (m, 1H), 6.67 (s, 1H),  
 6.31 (s 1H), 5.04 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s,  
 3H)

실시에 82: (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-  
 20 일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트(화합물 82)

<단계 1>

실시에 77의 단계 2에서 합성한 (E)-메틸 2-(2-((4-아세틸-2,5-디메틸페녹  
 시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (0.5g, 1.36mmol),  
 25 N,N-Dimethylformamidedimethylacetal (12mL)을 넣고 10시간 동안 환류 시  
 켰다. 감압 농축하여 반응용매를 제거한 후 수득된 물질을 실리카겔로 분리하  
 여 노란색의 고체 화합물인 (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-((E)-3-(디메틸아미  
 노)아크릴노일)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (0.18g, 수율  
 31.5%)를 수득하였다.

30 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.68 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54~7.16 (m, 4H),

6.65 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)

<단계 2>

5 상기 단계 1에서 수득한 (*E*)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-((*E*)-3-(디메틸아미노)아크릴노일)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (0.11g, 0.25mmol) 과 메틸히드록시아민 17 mg (1.5당량)을 메탄올 10mL에 가하고 상온에서 3시간 교반 후 감압 하여 반응용매를 제거하고 잔류물에 물(20mL)을 넣고 교반 후 물 층을 디클로로메탄 30mL로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘

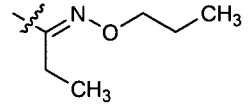
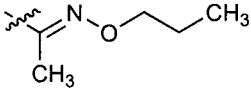
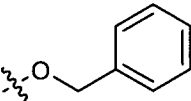
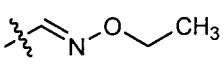
10 으로 건조 후 감압 농축하여 수득된 물질을 크로마토그래피로 분리하여 흰색의 고체 화합물인 (*E*)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (75 mg, 수율: 74%)을 수득하였다.

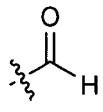
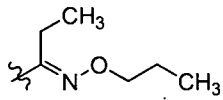
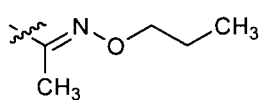
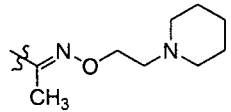
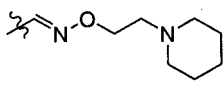
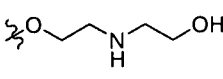
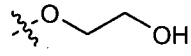
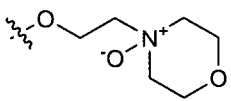
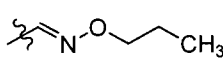
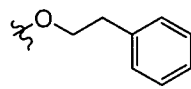
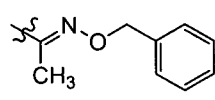
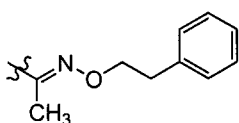
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ 7.68~7.61 (m, 2H), 7.53~7.52 (m, 1H), 7.42~7.33 (m, 2H), 7.22~7.20 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.16 (s,

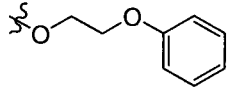
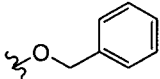
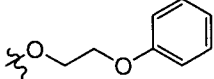
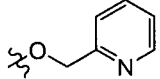
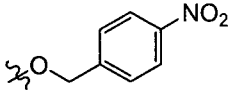
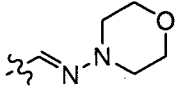
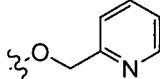
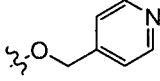
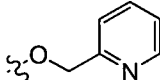
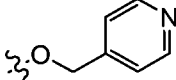
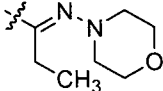
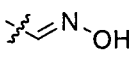
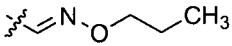
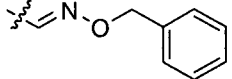
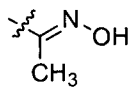
15 1H), 5.02 (2, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

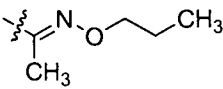
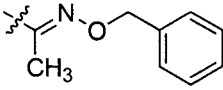
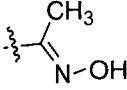
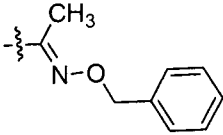
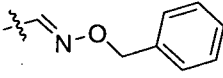
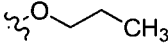
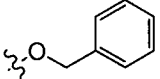
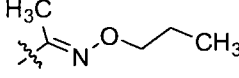
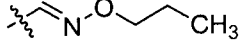
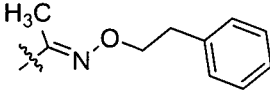
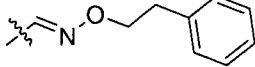
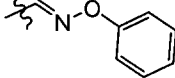
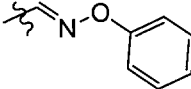
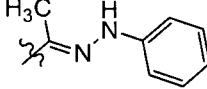
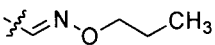
상기 본 발명에 따른 화합물들의 치환기를 하기 표 1에 정리하였다.

20 표 1

실시예	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
1	Me	H		Me	H
2	Me	H		Me	H
3	H		H	H	H
4	H		H	H	H

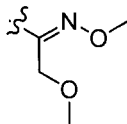
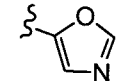
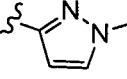
5	H	OH	H	H	H
6	OMe	H	H		H
7	H		H	H	H
8	H	H		H	H
9	H	H		H	H
10	H		H	H	H
11	H		H	H	H
12	H		H	H	H
13	H		H	H	H
14	H		H	H	H
15	H	OH	H	F	H
16	H		H	H	H
17	H	H		H	H
18	H	H		H	H
19	H	H	F	H	H

20	H	OH	H		H
21	H		H	F	H
22	H		H	F	H
23	H		H	F	H
24	H		H	F	H
25	H		H	H	H
26	H		H	H	H
27	H		H	H	H
28	H		H	OH	H
29	H		H	OH	H
30	Me	H		Me	H
31	Me	H		H	H
32	Me	H		H	H
33	Me	H		H	H
34	OMe	H		H	H

35	OMe	H		H	H
36	OMe	H		H	H
37	OMe	H	H		H
38	OMe	H	H		H
39	OMe	H	H		H
40	Me		H	Me	H
41	Me		H	Me	H
42	OMe	H	H		H
43	OMe	H	H		H
44	OMe	H	H		H
45	OMe	H	H		H
46	OMe	H	H		H
47	H	H	H		H
48	OMe	H	H		H
49	Me	H		Me	H

50	Me	H		Me	H
51	Me	H		Me	H
52	Me	H		Me	H
53	Me	H		Me	H
54	Me	H		Me	H
55	Me	OH	H	Me	H
56	Me		H	Me	H
57	OMe	H	H		H
58	OMe	H	H		H
59	Me	H		H	H
60	Me	H		H	H
61	OMe	H		H	F
62	F		F	H	H
63	Me	H		Me	H
64	OMe	H		H	F

65	F		F	H	H
66	OMe	H		H	F
67	Me	H		H	H
68	Me	H		Me	H
69	Me	H		Me	H
70	Me	H		H	H
71	Me	H		Me	H
72	Me	H		Me	H
73	Me	H		Me	H
74	Me	H		Me	H
75	H		H	H	H
76	H		H	H	H
77	Me	H		Me	H
78	Me	H		Me	H
79	Me	H		Me	H

80	Me	H		Me	H
81	Me	H		Me	H
82	Me	H		Me	H

상기 실시예에서 제조한 화합물들에 대하여 다음과 같이 평가하였다.

5 실험예 1: HIF 전사 활성 억제 효능 측정

본 발명에 따른 화합물들의 HIF 전사활성 억제 효능을 측정하기 위하여, HIF에 의해 루시퍼라제 발현이 조절되도록 고안된 HIF1 리포터 플라스미드 (Panomics사)를 이용하였다. 사람 신장에서 유래한 세포인 HEK293 세포(한  
 10 국세포주은행, KCLB No. 21573)에 이펙텐 형질감염 시약(Effectene transfection reagent, Qiagen사)을 이용하여 HIF1 리포터 플라스미드 및 하이그로마이신에 내성을 부여하는 pTK-Hyg(Clonetech사) 플라스미드를 함께 형질감염시켰다. 이후 3주간 200 µg/mL의 하이그로마이신이 포함된 배지에서  
 15 세포를 배양하여 하이그로마이신에 내성을 가지는 세포를 선별한 후, 단일세포에서 유래한 세포 군집을 24-웰 세포 배양 용기로 옮겨 리포터 세포주를 확보하였다. 96-웰 세포 배양 용기의 각 웰에 4x10<sup>4</sup>개의 세포를 분주하고 DMEM에서 24시간 배양 후 본 발명의 화합물을 도 1A 내지 1C에 표시한 바와 같이 25 µM, 5 µM, 1 µM, 200 nM, 40 nM, 8 nM 및 1.6 nM, 320 pM, 64 pM, 12.8 pM, 2.56 pM, 512 fM, 102 fM, 20.4 fM, 또는 이중의 일부 농도로 처리하였다. 1% 산소 농도 조건에서 6시간 배양한 이후에 배양액을 제거하고 브라이트-글로(Bright-Glo™, Promega사) 루시퍼라아제 분석 완충액과 브라이트-글로 루시퍼라아제 분석 기질 혼합 용액 100 µL를 넣고 5분간 방치하여 세포

를 파괴하였다. 세포가 파괴된 용액 전체를 96-웰 화이트 플레이트 (PerkinElmer사)로 옮겨서 빅터 3(Victor™ 3, PerkinElmer사) 기기에서 루시퍼라제 활성을 측정하였다. 측정된 루시퍼라제 활성으로부터 그래프패드 프리즘 4 (GraphPad Prism™ 4) 프로그램을 이용하여 IC<sub>50</sub>(루시퍼라제 활성을 50% 억제하는 화합물의 농도)을 계산하여 그 값을 표 2에 표시하였으며, 대표적인 화합물들의 루시퍼라제 활성 측정 결과를 도 1A 내지 1C에 나타내었다.

표 2

화합물	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	화합물	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	화합물	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	화합물	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
1	0.001	22	0.26	43	0.96	64	2.62
2	0.001	23	0.23	44	2.18	65	1
3	0.05	24	0.64	45	0.11	66	0.9
4	0.29	25	0.44	46	0.17	67	0.06
5	1.99	26	0.51	47	0.03	68	0.007
6	14.65	27	0.34	48	8.58	69	0.03
7	5.07	28	0.71	49	0.01	70	0.18
8	1.11	29	10.97	50	0.07	71	0.02
9	6.41	30	4.14	51	0.02	72	0.18
10	7.07	31	1.73	52	2.25	73	0.03
11	0.64	32	0.02	53	6.64	74	0.06
12	5.99	33	0.21	54	6.63	75	0.15
13	10.03	34	4.48	55	3.69	76	1.50
14	19.86	35	1.92	56	2.14	77	0.020
15	3.72	36	0.88	57	3.94	78	0.020
16	0.34	37	7.22	58	1.26	79	0.061
17	0.37	38	1.67	59	0.261	80	0.009

18	0.40	39	1.41	60	0.11	81	0.037
19	0.92	40	12.59	61	5.54	82	0.002
20	6.06	41	6.12	62	0.2		
21	0.49	42	5.07	63	0.04		

상기 표 2 및 도 1A 내지 1C에서 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 HIF 전사 활성을 농도 의존적으로 억제함을 알 수 있었다.

5 실험예 2: HIF 단백질 수준 억제 효능 측정

본 발명에 따른 화합물들이 세포내 HIF-1 $\alpha$ 의 수준을 억제하는 정도를 확인하기 위하여 웨스턴 블롯을 수행하였다. 세포주로는 사람 폐암 세포주인 H460 세포, 사람 대장암 세포주인 HCT116과 HT29(한국세포주은행, KCLB No. 10247, 30038)를 사용하였다. 3x10<sup>6</sup>개의 세포를 60 mm 세포배양용기에 접종하고 24시간이 경과한 이후에 본 발명에 따른 화합물들을 1, 10, 100, 및 1000 nM의 농도로 처리하고 1% 산소 농도 조건에서 4시간 배양하였다. 배양된 세포를 인산완충식염수(PBS)로 세척하고 RIPA 완충액(25 mM TrisHCl pH 7.6, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 1% sodium deoxycholate, 0.1% SDS)으로 세포를 파괴한 후, 4°C에서 10,000g으로 15분간 원심분리하여 상층액을 얻었다. Dc 단백질 분석 시약(BioRad사)을 이용하여 단백질의 양을 측정 후, 30  $\mu$ g의 단백질을 8% SDS-PAGE로 전기영동하였다. 전기영동된 단백질을 PVDF 막(Millipore사, IPVH00010)으로 이전시킨 후 HIF-1 $\alpha$  항체(BD, 610958)와 HRP(horseradish peroxidase)가 연결된 IgG에 반응하는 2차 항체에 순차적으로 반응시켰다. ECL 웨스트 피코(west pico) 기질(Pierce)을 이용하여 발광시킨 후 LAS100플러스™(Fuji사)에서 영상을 확인하였다. 막에서 HIF-1 $\alpha$  항체를 스트립 완충액(strip buffer, Thermo Scientific사, part No. 21059)을 이용하여 제거하고 나서, 다시 액틴(actin) 항체 (BD Bioscience사, 612656)와 반응시킨 후 같은 방법으로 영상을 얻었다. 웨스턴 블롯 결과를 도 2A 내지 2C에 나타내었다. 도 2A 내지 2C에서 보는 바와 같이, 본 발명의 화합물들이

HIF 단백질의 세포내 수준을 농도 의존적으로 억제함을 알 수 있었다.

실험예 3: HIF에 의해 조절되는 유전자인 VEGF와 GLUT-1 mRNA 수준 억제 효능 측정

5

본 발명에 따른 화합물들이 HIF에 의해 발현이 유도되는 유전자의 발현을 억제하는 정도를 확인하기 위하여, 혈관내피성장인자(VEGF)와 GLUT-1의 mRNA 수준을 RT-PCR로 측정하였다.  $3 \times 10^6$ 개의 사람 폐암세포주인 H460 또는 사람 대장암 세포주인 HCT116 세포를 60mm 세포배양용기에 접종하고 10 24시간이 경과한 이후에 본 발명의 화합물들을 1, 10, 100, 및 1000 nM의 농도로 처리하고 1% 산소 농도 조건에서 4시간 동안 배양하였다. 배양된 세포를 트리졸(TRIZOL™, Invitrogen사)로 파괴하고 표준방법에 따라 RNA를 분리하였다. 5  $\mu$ g의 RNA를 역전사효소(SuperScript™ III, InVitrogen사)를 이용하여 역전사하고, VEGF, GLUT-1과  $\beta$ -액틴에 선택적인 프라이머를 이용하여 15 PCR로 증폭하였다.

VEGF에 선택적인 프라이머는 5'-AGACCCTGGTGGACATCTTC-3'(서열번호 1)와 5'-TGCATTCACATTTGTTGTGC-3'(서열번호 2)을 이용하였고, GLUT-1에 선택적인 프라이머는 5'-AGACCCTGGTGGACATCTTC-3'(서열번호 3)과 5'-TGCATTCACATTTGTTGTGC-3'(서열번호 4),  $\beta$ -액틴에 선택적인 20 인 프라이머는 5'-AGACCCTGGTGGACATCTTC-3'(서열번호 5)과 5'-TGCATTCACATTTGTTGTGC-3'(서열번호 6)을 이용하였다. PCR은 95°C에서 5분간 반응시킨 후, 95°C에서 30초, 52°C에서 30초, 72°C에서 60초의 반응을 35회 반복한 후 72°C에서 5분간 반응시켰다.

RT-PCR 결과를 도 3에 표시하였다. 도 3에서 보는 바와 같이, 본 발 25 명의 화합물들은 HIF에 의해 발현이 조절되는 유전자의 발현을 농도 의존적으로 억제함을 알 수 있었다.

실험예 4: 암세포에 의해 유도되는 생체 내 혈관 신생 억제 효능 시험

30 본 발명에 따른 화합물들이 생체 내 혈관 신생을 억제하는지 확인하기

5 위하여, 생체 현미경(intravital microscopy)을 이용하여 혈관 신생 정도를 조사 하였다. 6-8주령 수컷 BALB/c 생쥐를 마취한 후, 배 부분에 티타늄 재질의 창문(window, 직경 19mm, 내측직경 14mm, 두께 0.7mm)을 설치하였다. 100  $\mu$  L의 매트리지젤(Matrigel<sup>TM</sup>)에 20ng의 VEGF,  $1 \times 10^5$ 개의 HCT116 사람 대장 암 세포주, 또는 HCT116 세포와 1  $\mu$  mol의 화합물 75를 섞은 뒤에 창문 안쪽
   
 10 조직에 삽입 후 커버슬립으로 덮고 스냅링으로 고정하였다. 4일이 경과한 후에 혈관신생 정도를 확인하기 위하여 25mg/mL 농도의 플루오레세인 이소티오 시아네이트(fluorescein isothiocyanate)로 표지된 텍스트란(분자량 250,000, 시그마) 50  $\mu$  L를 꼬리정맥으로 주입하였다. 자이스(Zeiss)사의 악시오버트 (Axiovert<sup>TM</sup>) 200M 현미경을 이용하여 440-475 nm 여기 파장 및 530-550 nm 방출 파장에서 전하 증폭형(electron-multiplying) CCD 카메라(Photon Max<sup>TM</sup> 521, Princeton Instruments사)로 촬영하고 메타모프(MetaMorph<sup>TM</sup>, Universal Imaging사) 프로그램으로 분석하였다. 혈관 신생의 정도를 가장 적
   
 15 은 0부터 가장 많은 5의 지수(score)로 나타내었다. 혈관신생을 관찰한 결과 와 혈관신생 정도를 도 4A 및 4B에 각각 표시하였다. 이를 통해, HCT-116군 과 HCT-116+ 화합물 75 군은 *t*-test에서 유의하게 차이가 있음을 확인하였다 ( $p < 0.01$ ). 따라서, 본 발명의 화합물이 생체 내에서 혈관 신생을 억제함을 확
   
 20 인하였다.

#### 20 실험예 5: nude 생쥐에서 사람 췌장암 성장 억제 효력 시험

본 발명에 따른 화합물의 종양의 성장 억제 효력을 확인하기 위하여, 수
   
 25 컷 nude 생쥐에 사람 췌장암 세포를 이식하고 화합물을 투여하면서 종양의 부 피를 측정하였다. 96 마리의 수컷 BALB/c nude 생쥐의 등에  $5 \times 10^6$ 의 사람 췌장암 세포주인 BxPC-3 세포를 피하주사하여 종양을 형성하였다. 평균 종양 부피가  $130 \text{mm}^2$ 에 도달하였을 때 종양 부피의 차이가 가장 적도록 72마리를 선별하여 시험군당 8마리의 동물을 배치하였다. 화합물 77은 트랜스큐톨 P(Transcutol<sup>TM</sup> P) / 크레모포어 EL(Cremophor<sup>TM</sup> EL) / 프로필렌글리콜 / 2.65% 시트르산삼나트륨(trisodium citrate)의 혼합물(부피비 5:5:40:50)에 용
   
 30 해하였고, 엘로티닙(erlotinib)은 0.5% 메틸셀룰로오스/0.2% 트윈 80(Tween<sup>TM</sup>

80)에 용해하여 10mL/kg의 투여부피로 투여하였다. 모든 시험군에서 화합물 77은 하루 2회, 엘로티닙은 하루 1회 28일간 투여하였으며, 화합물 77(3 또는 1 mg/kg)과 엘로티닙(50 mg/kg)을 단독으로 또는 병용하여 투여하였다.

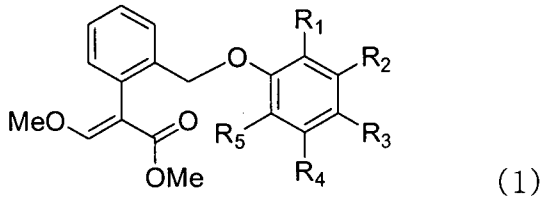
주 2회 종양의 장축의 길이와 단축의 길이를 측정하였으며, 종양 부피 (V)는 다음의 식으로 계산되었다: [종양 부피(V) = (장축의 길이) x (단축의 길이)<sup>2</sup> / 2].

측정된 종양 부피 결과는 도 5에 평균±표준오차로 표시하였다. 부형제 군과 각 시험군의 종양부피 차이의 유의성을 *t*-test로 검정하였으며, *p*<0.05는 \*로, *p*<0.01은 \*\*로 표시하였다. 본 실험을 통해 본 발명의 화합물이 단독으로 또는 다른 항암제와 함께 작용하여 생체 내에서 종양의 성장을 효과적으로 억제함을 확인하였다.

이상, 본 발명을 상기 실시예를 중심으로 하여 설명하였으나 이는 예시에 지나지 아니하며, 본 발명은 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 자명한 다양한 변형 및 균등한 기타의 실시예를 이하에 첨부한 청구범위 내에서 수행할 수 있다는 사실을 이해하여야 한다.

특허청구범위

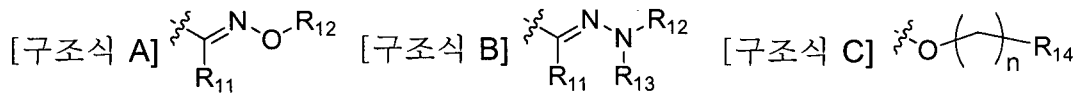
1. 하기 화학식 1로 표시되는 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 및 용매화물로부터 선택되는 화합물:



상기 식에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H, 히드록시, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 또는 C<sub>1-6</sub>알콕시이고;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각 독립적으로 H, 히드록시, 할로젠, 포르밀, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>3-6</sub>헤테로아릴, 또는 하기 구조식 A 내지 C 중 어느 하나이며



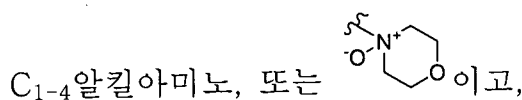
상기 구조식 A 내지 C에 있어서,

n은 0 내지 4의 정수이고;

R<sub>11</sub>은 H, 히드록시, 시아노, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알켄일, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-4</sub>알콕시, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>2-7</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>1-4</sub>알킬아미노, 또는 디C<sub>1-4</sub>알킬아미노이며;

R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 H, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알켄일, C<sub>2-6</sub>알킨일, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>2-7</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>6-12</sub>아릴, C<sub>6-12</sub>아릴, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>6-12</sub>아릴옥시, C<sub>1-4</sub>알킬, 또는 C<sub>3-6</sub>헤테로아릴, C<sub>1-4</sub>알킬이거나, 서로 융합하여 C<sub>2-7</sub>헤테로사이클로알킬을 이루고;

R<sub>14</sub>는 H, 히드록시, C<sub>3-8</sub>사이클로알킬, C<sub>2-7</sub>헤테로사이클로알킬, C<sub>6-12</sub>아릴, C<sub>6-12</sub>아릴, C<sub>1-4</sub>알킬, C<sub>6-12</sub>아릴옥시, C<sub>3-6</sub>헤테로아릴, C<sub>1-4</sub>알킬아미노, 디



상기 알킬, 알켄일 및 알콕시는 각각 독립적으로 히드록시, 할로젠, 니트로

및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

상기 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로젠, 니트로, 시아노, C<sub>1-4</sub>알킬 및 C<sub>1-4</sub>알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며;

상기 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 N 및 O 중 적어도 하나의 원자를 포함한다.

2. 제1항에 있어서,

상기 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 중 적어도 하나는 상기 구조식 A 내지 C 중 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

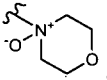
3. 제1항에 있어서,

R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸, 옥시란-2-일메틸, 피롤리딘일메틸, 피페리딘일메틸, 페닐, 벤질, 4-메틸벤질, 3-메톡시벤질, 페녹시에틸, 펜에틸, 피리딘-2-일메틸, 또는 피리딘-4-일메틸이거나, 서로 융합하여 모폴리노를 이루는 것을 특징으로 하는 화합물.

4. 제1항에 있어서,

상기 n은 1 또는 2이고;

상기 R<sub>14</sub>는 히드록시, 모폴리노, 페닐, 페녹시, 피리딘-2-일, 피리딘-4-일, 4-

니트로페닐, , 또는 히드록시에틸아미노인 것을 특징으로 하는 화합물.

5. 제1항에 있어서,

상기 R<sub>1</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 H, 메틸, 메톡시, 또는 플루오로인 것을 특징으로 하는 화합물.

6. 제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체가 하기 1) 내지 82) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

- 1) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 1);
- 2) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 2);
- 3) (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 3);
- 4) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-(에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 4);
- 5) (E)-메틸 2-(2-((5-히드록시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 5);
- 6) (E)-메틸 2-(2-((5-포르밀-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 6);
- 7) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-1-(프로폭시이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 7);
- 8) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 8);
- 9) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(2-(피페리딘-1-일)에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 9);
- 10) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((E)-(2-(피페리딘-1-일)에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 10);
- 11) (E)-메틸 2-(2-((3-(2-(2-히드록시에틸아미노)에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 11);
- 12) (E)-메틸 2-(2-((3-(2-히드록시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 12);
- 13) (E)-4-(2-(3-(2-(1,3-디메톡시-3-옥소프로프-1-엔-2-일)벤질옥시)페녹시)에틸)모르폴린 4-옥사이드 (화합물 13)
- 14) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 14);

- 15) (*E*)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-히드록시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 15);
- 16) (*E*)-메틸 2-(2-((3-펜에톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 16);
- 17) (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(벤질옥시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 17);
- 18) (*E*)-메틸 2-(2-((4-((*E*)-1-(펜에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 18);
- 19) (*E*)-메틸 2-(2-((4-플루오로페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 19);
- 20) (*E*)-메틸 2-(2-((3-히드록시-5-(2-페녹시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 20);
- 21) (*E*)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)-5-플루오로페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 21);
- 22) (*E*)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-(2-페녹시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 22);
- 23) (*E*)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-(피리딘-2-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 23);
- 24) (*E*)-메틸 2-(2-((3-플루오로-5-(4-니트로벤질옥시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 24);
- 25) (*E*)-메틸 3-메톡시-2-(2-((3-((*E*)-(모르폴리노이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 25);
- 26) (*E*)-메틸 2-(2-((3-(피리딘-2-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 26);
- 27) (*E*)-메틸 2-(2-((3-(피리딘-4-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 27);
- 28) (*E*)-메틸 2-(2-((3-히드록시-5-(피리딘-2-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 28);
- 29) (*E*)-메틸 2-(2-((3-히드록시-5-(피리딘-4-일메톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 29);

- 30) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(모르폴리노이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 30);
- 31) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(히드록시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 31);
- 32) (E)-메틸 2-(2-((2-메틸-4-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 32);
- 33) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(벤질옥시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 33);
- 34) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(히드록시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 34);
- 35) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 35);
- 36) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-1-(벤질옥시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 36);
- 37) (E)-메틸 2-(2-((5-((E)-1-(히드록시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 37);
- 38) (E)-메틸 2-(2-((5-((E)-1-(벤질옥시이미노)에틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 38);
- 39) (E)-메틸 2-(2-((5-((E)-(벤질옥시이미노)메틸)-2-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 39);
- 40) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-3-프로폭시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 40);
- 41) (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 41);
- 42) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 42);
- 43) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 43);
- 44) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페닐에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 44);

- 45) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페닐에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 45);
- 46) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페녹시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 46);
- 47) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-1-(페녹시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 47);
- 48) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(페닐히드라조노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 48);
- 49) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 49);
- 50) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(벤질옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 50);
- 51) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(2-페녹시에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 51);
- 52) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(옥시란-2-일메톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 52);
- 53) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 53);
- 54) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(2-(피페리딘-1-일)에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 54);
- 55) (E)-메틸 2-(2-((3-히드록시-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 55);
- 56) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-3-(2-페녹시에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 56);
- 57) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(4-메틸벤질옥시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 57);
- 58) (E)-메틸 2-(2-((2-메톡시-5-((E)-1-(4-메틸벤질옥시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 58);
- 59) (E)-메틸 2-(2-((2-메틸-4-((E)-(페닐에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 59);

- 60) (E)-메틸 2-(2-((2-메틸-4-((E)-(4-메틸벤질옥시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 60);
- 61) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(벤질옥시이미노)메틸)-2-플루오로-6-메톡시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 61);
- 62) (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)-2,4-디플루오로페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 62);
- 63) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(페녹시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 63);
- 64) (E)-메틸 2-(2-((2-플루오로-6-메톡시-4-((E)-(프로폭시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 64);
- 65) (E)-메틸 2-(2-((2,4-디플루오로-3-프로폭시페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 65);
- 66) (E)-메틸 2-(2-((2-플루오로-6-메톡시-4-((E)-(페네톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 66);
- 67) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로프로필메톡시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 67);
- 68) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로프로필메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 68);
- 69) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로펜틸옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 69);
- 70) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로펜틸옥시이미노)메틸)-2-메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 70);
- 71) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-(3-페녹시프로필옥시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 71);
- 72) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(3-메톡시벤질옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 72);
- 73) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(피리딘-2-일메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 73);
- 74) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(피리딘-4-일메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 74);

- 75) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-(2-페녹시에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 75);
- 76) (E)-메틸 2-(2-((3-(2-모르폴리노에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 76);
- 77) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 77);
- 78) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 78);
- 79) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(피리딘-2-일메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 79);
- 80) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-((Z)-2-메톡시-1-(메톡시이미노)에틸)2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 80);
- 81) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(옥사졸-5-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 81); 및
- 82) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 82).

7. 제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체가 하기 1) 내지 14) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

- 1) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)프로필)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 1);
- 2) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(프로폭시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 2);
- 3) (E)-메틸 2-(2-((3-(벤질옥시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 3);
- 4) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로프로필메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 68);
- 5) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-(사이클로펜틸옥시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 69);

- 6) (E)-메틸 2-(2-((4-((E)-피리딘-2-일메톡시이미노)메틸)-2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 73);
- 7) (E)-메틸 2-(2-((3-((E)-2-페녹시에톡시이미노)메틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 75);
- 8) (E)-메틸 2-(2-((3-(2-모르폴리노에톡시)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 76);
- 9) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 77);
- 10) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(에톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 78);
- 11) (E)-메틸 2-(2-((2,5-디메틸-4-((E)-1-(피리딘-2-일메톡시이미노)에틸)페녹시)메틸)페닐)-3-메톡시아크릴레이트 (화합물 79);
- 12) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((4-((Z)-2-메톡시-1-(메톡시이미노)에틸)2,5-디메틸페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 80);
- 13) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(옥사졸-5-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 81); 및
- 14) (E)-메틸 3-메톡시-2-(2-((2,5-디메틸-4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페녹시)메틸)페닐)아크릴레이트 (화합물 82).

8. 제1항의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을 유효 성분으로 포함하는, 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

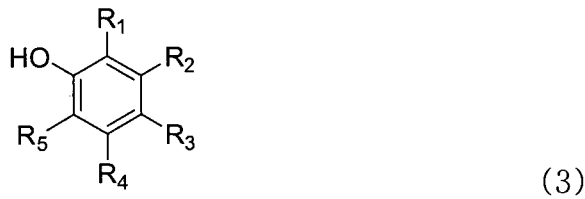
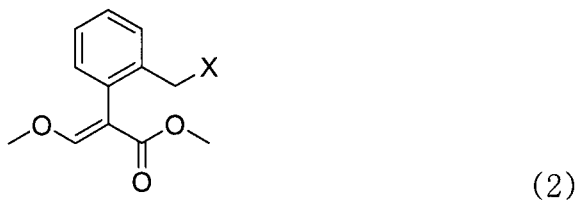
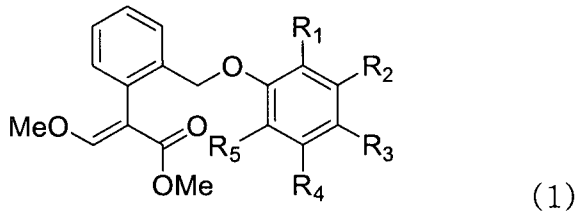
9. 제8항에 있어서,

상기 암이 방광암, 유방암, 대장암, 자궁암, 두경부암, 백혈병, 폐암, 임파선암, 흑색종, 비소세포성폐암, 난소암, 전립선암, 정소암, 감상선암, 위암, 뇌암, 유잉육종, 호지킨임파선암, 간암, 수모세포종, 신경모세포종, 비호지킨임파선암, 골육종, 망막모세포종, 글리오마, 율름종양, 식도암, 구강암, 신장암, 다발골수종, 췌장암, 피부암 및 소세포성폐암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

10. 제8항에 있어서,

상기 관절염이 류마티스성 관절염 또는 퇴행성 관절염인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

11. 하기 화학식 2의 화합물을 염기의 존재하에 화학식 3의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 1의 화합물의 제조방법:



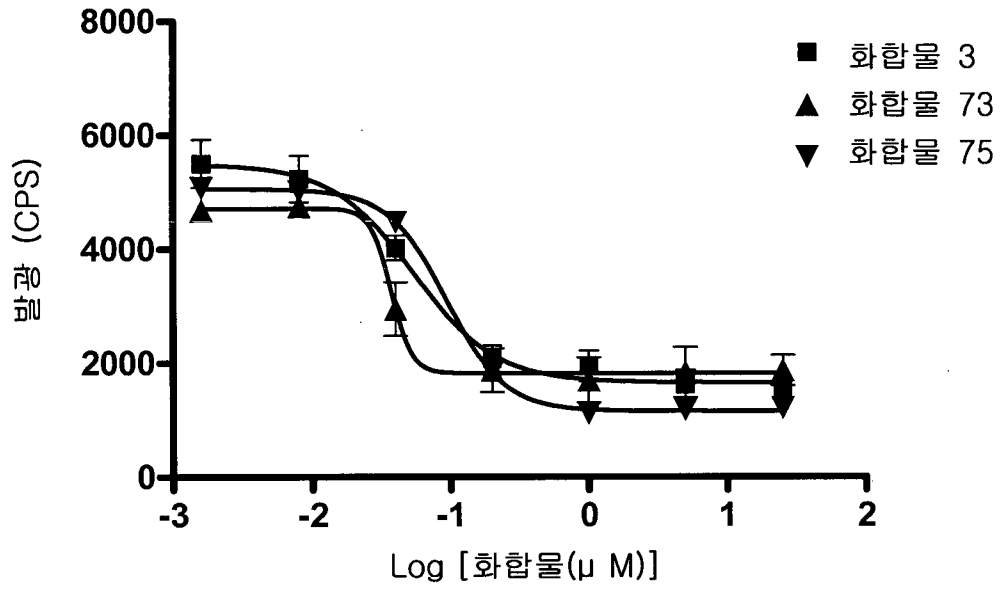
상기 식에서, X는 할로젠이고, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>는 제1항에서 정의한 바와 같다.

12. 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물의 용도.

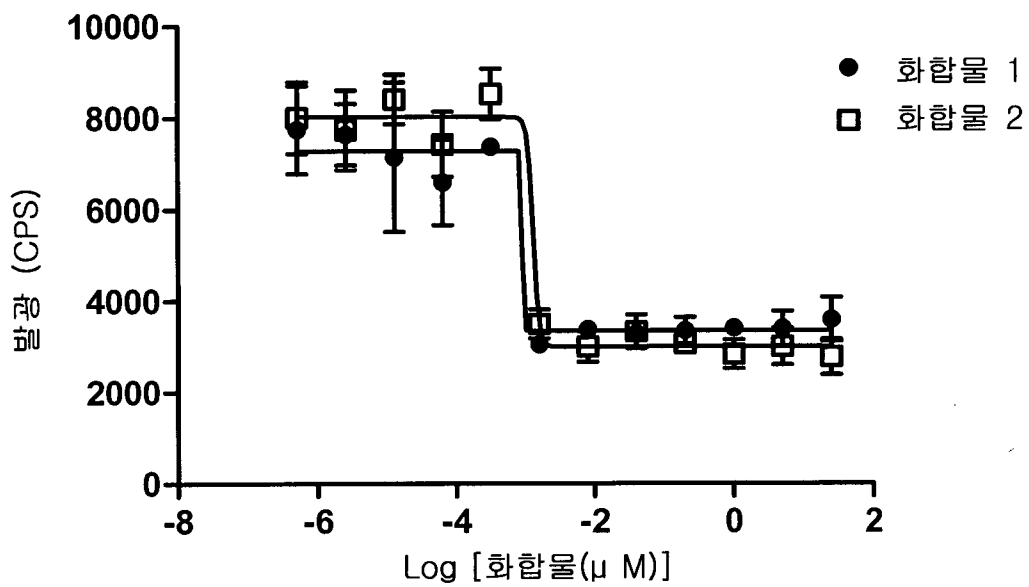
13. 제1항의 알파-아릴메톡시아크릴레이트 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물, 또는 용매화물을, 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성의 예방 또는 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 암, 관절염, 건선, 당뇨병성 망막증 또는 황반변성을 예방 또는 치료하는 방법.

1/7

도 1A

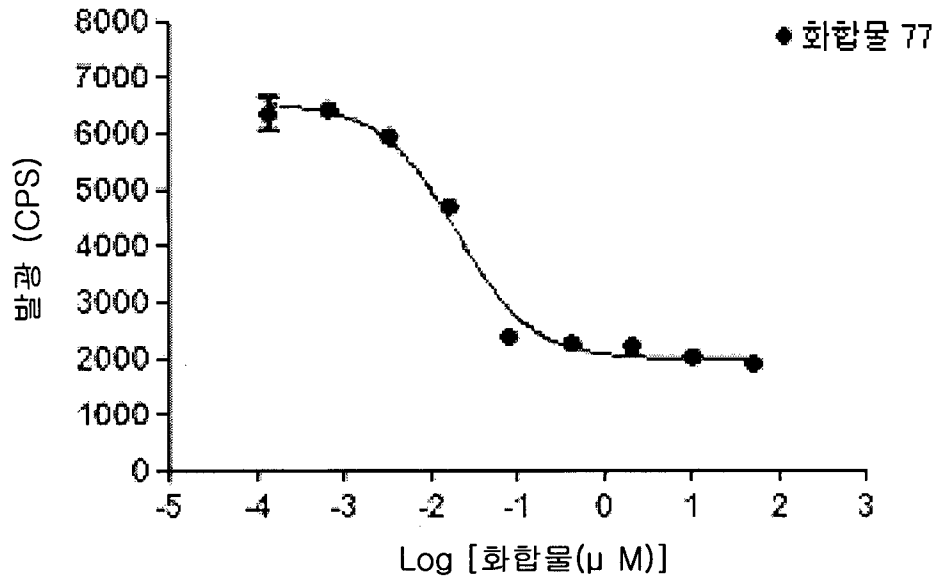


도 1B



2/7

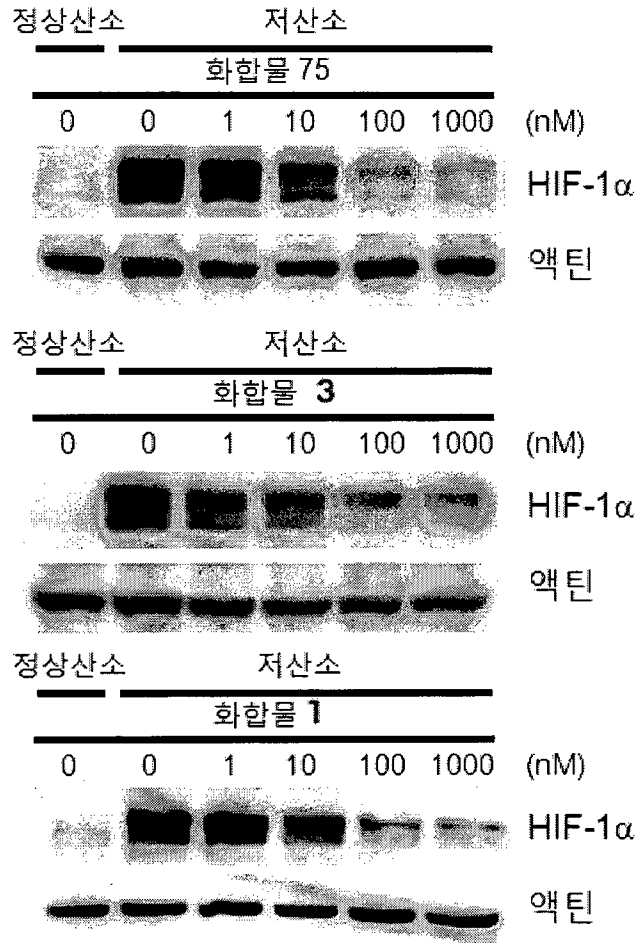
도 1C



3/7

도 2A

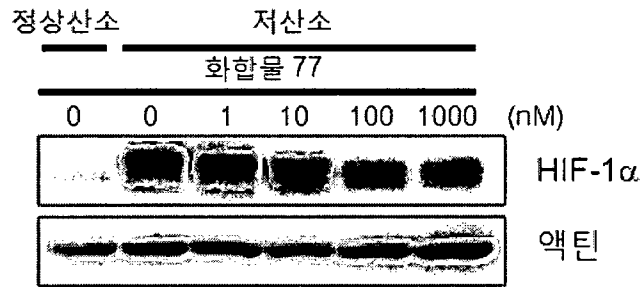
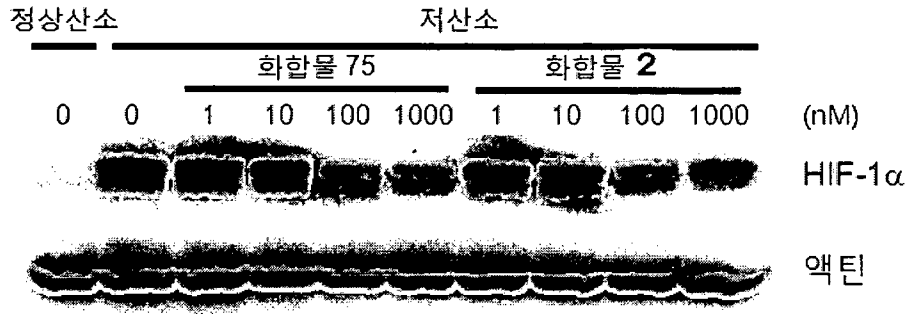
<H460>



4/7

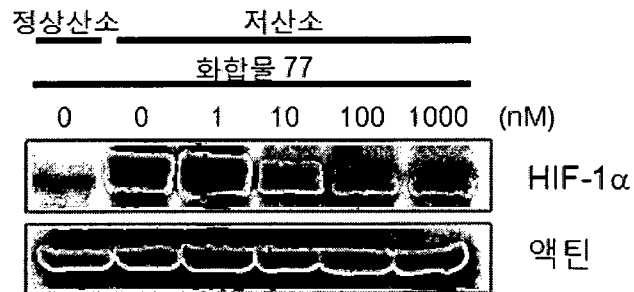
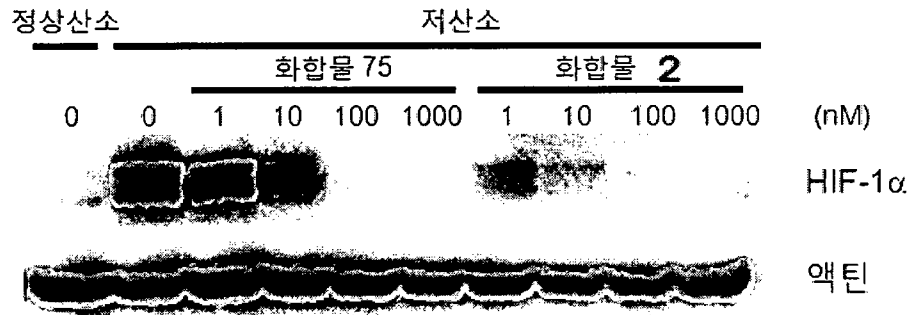
도 2B

<HCT116>



도 2C

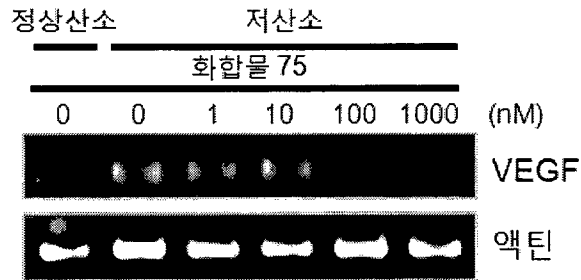
<HT29>



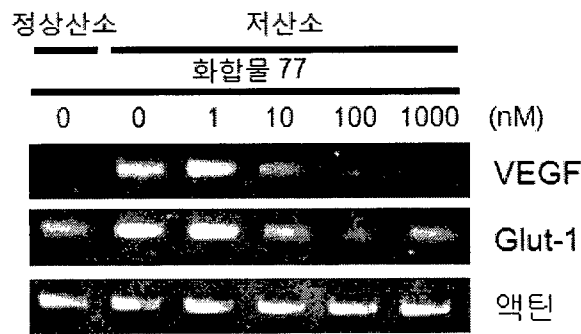
5/7

도 3

<H460>

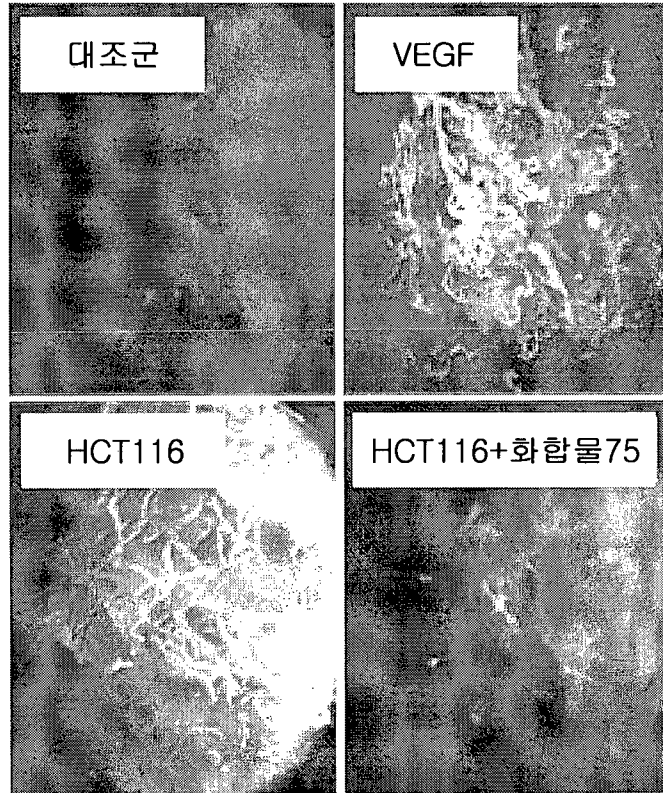


<HCT116>

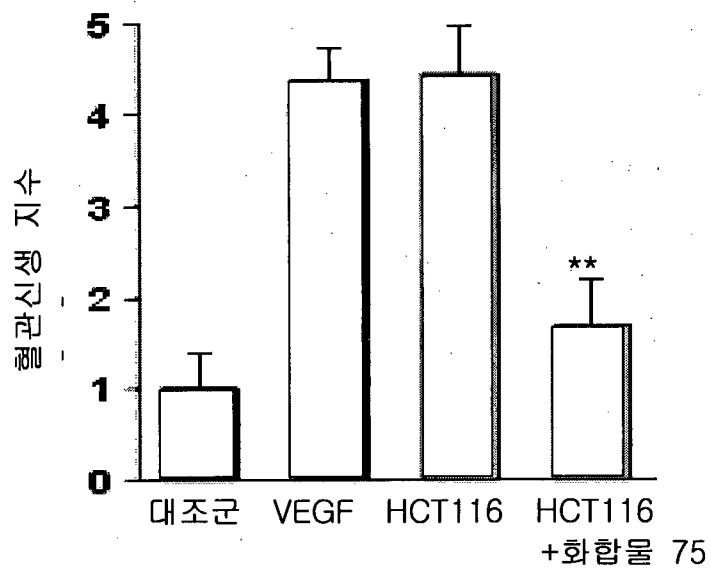


6/7

도 4A



도 4B



7/7

도 5

