

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0142927

(43) 공개일자 2023년10월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 233/58 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01)

(2006.01) A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/4188

A61P 35/00 (2006.01) C07D 235/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 233/58 (2013.01)

A61K 31/4164 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0041573

(22) 출원일자 2022년04월04일

심사청구일자 2022년04월04일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김학원

경기도 용인시 수지구 성북2로 10, 112동 3405호

이태훈

경기도 용인시 기흥구 사은로126번길 10, 109동 1403호 (보라동, 민속마을 쌍용아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 천지

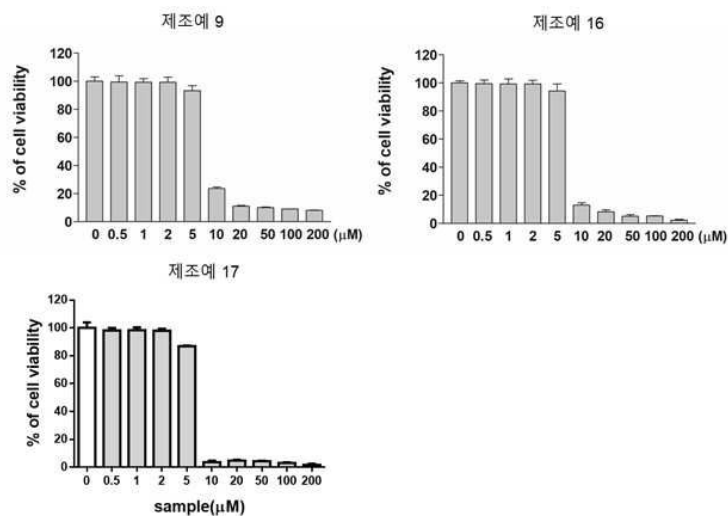
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 나프탈렌-2-일알킬기가 치환된 이미다졸리움 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물

(57) 요약

이미다졸리움 및 벤조이미다졸리움을 모체로 하고, 이의 질소에 나프탈렌-2-일알킬기가 치환된 화합물은 암세포에 대한 독성이 우수하므로 암 치료 용도로 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4184 (2013.01)

A61K 31/4188 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 235/04 (2013.01)

C07D 495/04 (2013.01)

(72) 발명자

문혜진

경기도 수원시 영통구 매영로415번길 42-14, 501호

이해나

경기도 수원시 팔달구 정조로715번길 20, 305호

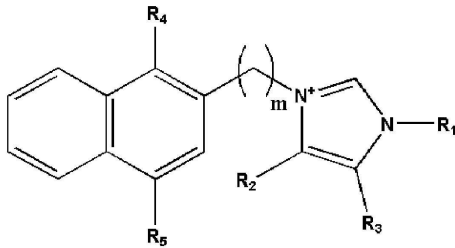
명세서

청구범위

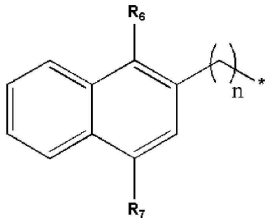
청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

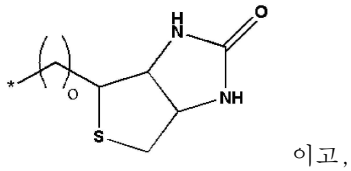
[화학식 1]



상기 m은 1 내지 3이고,



상기 R₁은 , C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환된 벤질기, 또는



이고,

상기 n은 1 내지 3이고,

상기 o는 1 내지 4이고,

상기 R₂ 및 R₃는 모두 H이거나, 또는 서로 연결되어 벤젠 고리를 형성하고,

상기 R₄ 및 R₅는 각각 H 또는 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 갖는 알콕시기이고,

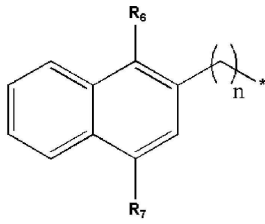
상기 R₆ 및 R₇는 각각 H 또는 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 갖는 알콕시기이고,

상기 치환된 벤질기는 방향족 고리에 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기가 치환된 것이거나, 또는 방향족 고리에 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 포함하는 알콕시기가 치환된 것이고,

*는 연결부분을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서,



상기 R_1 은 , C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 벤질기 이고,

상기 R_4 는 H 또는 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 갖는 알콕시기이고,

상기 R_5 는 C3 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 갖는 알콕시기인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은,

1-벤질-3-(나프탈렌-2-일메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1,3-디(나프탈렌-2-일메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-((1-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-((1-(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-((4-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-((4-(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-((1,4-디이소프로폭시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-((1,4-비스(옥틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-(나프탈렌-2-일메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-((1-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1,3-디((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1,3-디((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-(2-(1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;

3-(3-(1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)프로필)-1-메틸-1H-이미다졸-3-이움;

3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움;

3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움;

1-벤질-3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움; 및

1-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-3-(4-((3aS, 4S, 6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-싸이에노[3,4-d]이미다졸-4-일)부틸)-1H-이미다졸-3-이움;

으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화합물은,

- 1-벤질-3-((4-(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 1-벤질-3-((1,4-디이소프로폭시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 1-벤질-3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 1-벤질-3-((1,4-비스(옥틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-(나프탈렌-2-일메틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-((1-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 1,3-디((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 1,3-디((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 1-벤질-3-(2-(1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)에틸)-1H-이미다졸-3-이움;
- 3-(3-(1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)프로필)-1-메틸-1H-이미다졸-3-이움;
- 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움;
- 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움; 및
- 1-벤질-3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움;

으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인,

화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항의 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 암은 간암, 폐암, 대장암, 위암, 유방암, 결장암, 골암, 췌장암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 식도암, 소장암, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 전립선암, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반암종 및 중추신경계 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인,

암 치료용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 나프탈렌-2-일알킬기가 치환된 이미다졸리움 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

이미다졸은 방향족 헤테로고리 화합물이며 인접하지 않은 질소 원자를 2개 가지고 있다. 이미다졸 구조는 히스

[0001]

[0002]

티딘, 히스타민, 일부 알칼로이드 화합물에서도 확인된다.

[0003] 이미다졸 구조를 포함하는 화합물을 유효성분으로 하는 의약품은 매우 다양하며, 대표적으로 케토코나졸과 같은 항진균제, 니트로이미다졸과 같은 항생제, 미다졸람과 같은 진정제 등이 있고, 최근에는 항고혈압제, 항암제 용도의 의약품에도 이미다졸 구조를 포함하는 화합물이 후보물질로 제안되고 있다.

[0004] 다만 이미다졸 구조를 포함하는 화합물은 이에 결합된 치환기의 종류 또는 결합 위치에 따라 성질 및 약학적 용도가 크게 달라질 수 있으며, 치환기 변경에 따른 효과 변화를 쉽게 예측할 수 있는 방법은 아직 존재하지 않는다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 대한민국 공개공보 제10-2009-0086111호(2009.08.10)

발명의 내용

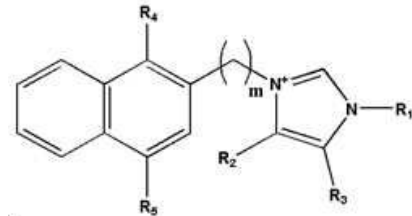
해결하려는 과제

[0006] 일 구체예에 따르면, 나프탈렌-2-일메틸기가 치환된 이미다졸리움 유도체 및 이를 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

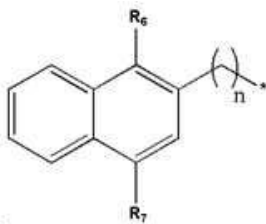
[0007] 일 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0008] [화학식 1]

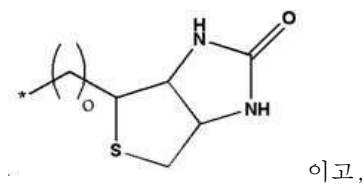


[0009]

[0010] 상기 m은 1 내지 3이고,



[0011] 상기 R1은 , C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 치환 또는 비치환된 벤질기, 또는



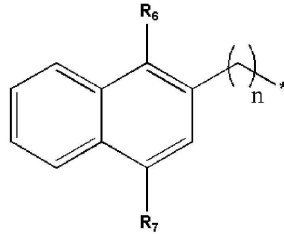
[0012] 상기 n은 1 내지 3이고, 상기 o는 1 내지 4이고,

[0013] 상기 R2 및 R3는 모두 H이거나, 또는 서로 연결되어 벤젠 고리를 형성하고,

[0014] 상기 R4 및 R5는 각각 H 또는 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 갖는 알콕시기이고, 상기 R6 및 R7은

각각 H 또는 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 갖는 알콕시기이고, 상기 치환된 벤질기는 방향족 고리에 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기가 치환된 것이거나, 또는 방향족 고리에 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 포함하는 알콕시기가 치환된 것일 수 있고, *는 연결부분을 나타낸다.

[0015] 상기 화합물은 이미다졸-3-이움 또는 벤조[d]이미다졸-3-이움을 모체로 하고, 모체의 질소에 나프탈렌-2-일알킬기가 치환된 유도체이며, 이러한 구조의 화합물은 종래 개시된 바가 없다.



[0016] 일 구체예에 따르면, 상기 R₁은 , C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 또는 치환 또는 비치환된 벤질기일 수 있고, 상기 R₄는 H 또는 C1 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 갖는 알콕시기일 수 있고, 상기 R₅는 C3 내지 C8의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 갖는 알콕시기일 수 있다.

[0017] 상기 직쇄 또는 분지쇄 알킬기는 C1 내지 C6, C1 내지 C5, C1 내지 C4, C1 내지 C3, 또는 C1 내지 C2일 수 있다.

[0018] 상기 화합물은 이미다졸-3-이움 또는 벤조[d]이미다졸-3-이움을 모체로 하고, 알콕시기가 4번 위치에 결합된 나프탈렌-2-일알킬기가 모체의 질소에 치환된 유도체이며, 이러한 구조를 공유하는 화합물들은 암세포에 대한 독성이 우수한 것으로 확인되었다.

[0019] 일 구체예에 따르면, 상기 화합물은,

[0020] 1-벤질-3-(나프탈렌-2-일메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 1);

[0021] 1,3-디(나프탈렌-2-일메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 2);

[0022] 1-벤질-3-((1-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 3);

[0023] 1-벤질-3-((1-(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 4);

[0024] 1-벤질-3-((4-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 5);

[0025] 1-벤질-3-((4-(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 6);

[0026] 1-벤질-3-((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 7);

[0027] 1-벤질-3-((1,4-디이소프로폭시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 8);

[0028] 1-벤질-3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 9);

[0029] 1-벤질-3-((1,4-비스(옥틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 10);

[0030] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-(나프탈렌-2-일메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 11);

[0031] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-((1-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 12);

[0032] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 13);

[0033] 1,3-디((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 14);

[0034] 1,3-디((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 15);

[0035] 1-벤질-3-(2-(1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)에틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 16);

[0036] 3-(3-(1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)프로필)-1-메틸-1H-이미다졸-3-이움(제조예 17);

[0037] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움(제조예 18);

- [0038] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움(제조예 19);
- [0039] 1-벤질-3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움(제조예 20); 및
- [0040] 1-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-3-(4-((3aS, 4S, 6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-싸이에노[3,4-d]이미다졸-4-일)부틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 21); 으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.
- [0041] 일 구체예에 따르면, 상기 화합물은,
- [0042] 1-벤질-3-((4-(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 6);
- [0043] 1-벤질-3-((1,4-디이소프로폭시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 8);
- [0044] 1-벤질-3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 9);
- [0045] 1-벤질-3-((1,4-비스(옥틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 10);
- [0046] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-(나프탈렌-2-일메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 11);
- [0047] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-((1-메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 12);
- [0048] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 13);
- [0049] 1,3-디((1,4-디메톡시나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 14);
- [0050] 1,3-디((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 15);
- [0051] 1-벤질-3-(2-(1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)에틸)-1H-이미다졸-3-이움(제조예 16);
- [0052] 3-(3-(1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)프로필)-1-메틸-1H-이미다졸-3-이움(제조예 17);
- [0053] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움(제조예 18);
- [0054] 3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1-이소펜틸-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움(제조예 19); 및
- [0055] 1-벤질-3-((1,4-비스(이소펜틸옥시)나프탈렌-2-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-3-이움(제조예 20);으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.
- [0056] 일 실시예에 따르면, 상기 14종의 화합물은 Hep G2 세포에 대한 독성이 우수한 것으로 확인되었다.
- [0057] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻을 수 있다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만테레이트 등을 포함할 수 있다.
- [0058] 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 상기 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [0059] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화

합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산염)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0060] 상기 화합물은 F, Cl, Br, I와 같은 할로젠 음이온, 사불화붕산염(tetrafluoroborate), 육불화인산염(hexafluorophosphate), 과염소산염(perchlorate) 등의 비배위 음이온(non-coordinating anion)과 같은 음이온성 분자와 결합된 형태로 제공될 수 있다.

[0062] 다른 양상은, 상기 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물을 제공한다.

[0063] 일 구체예에 따르면, 상기 암은 간암, 폐암, 대장암, 위암, 유방암, 결장암, 골암, 췌장암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 식도암, 소장암, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 전립선암, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반암종 및 중추신경계 종양으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것일 수 있고, 구체적으로 간암일 수 있다.

[0064] 상기 조성물은 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조될 수 있다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용 액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁 용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0065] 상기 조성물의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 mg/kg/일 수 있으며, 바람직하게는 0.01-35 mg/kg/일 일 수 있다. 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 mg/일 또는 0.7-2500mg/일 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

발명의 효과

[0067] 일 구체예에 따른 조성물은 암세포에 대한 독성이 우수하므로 항암제로 사용될 수 있다.

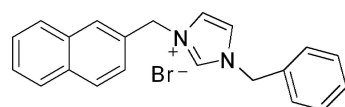
도면의 간단한 설명

[0068] 도 1 및 도 2는 본 발명의 화합물들이 HepG2 세포에 대해 독성을 나타내는지 여부를 확인한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

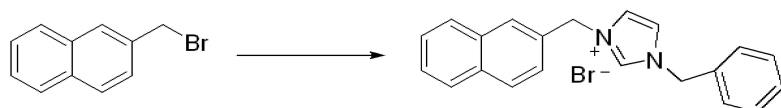
[0069] 이하 하나 이상의 구체예를 실시예를 통해 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0071] 제조예 1: 1-benzyl-3-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0072]

[0073] (단계 1-1)

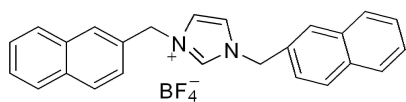


[0074]

[0075] 2-(브로모메틸)나프탈렌(2-(bromomethyl)naphthalene, 0.22 g)을 아세트로나이트릴 3 mL에 희석하고 1-벤질이미다졸(1-benzylimidazole, 0.19 g)을 넣고 70℃에서 7시간 동안 환류하였다. 반응 완료 후에 아세트로나이트릴을 감압 농축한 후 농축액을 에테르로 슬러리 후 여과 및 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 55.3 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0076] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.44 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.43 (s, 5H), 7.52 - 7.60 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.92 - 8.01 (m, 4H), 9.47 (s, 1H)

[0078] 제조예 2: 1,3-Di(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate의 제조



[0079]

[0080] (단계 2-1) 2-(azidomethyl)naphthalene의 제조

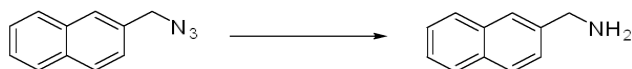


[0081]

[0082] 2-(브로모메틸)나프탈렌 (2-(bromomethyl)-naphthalene, 1 g)을 무수 디메틸포름아미드 12 mL에 녹이고 아자이드화 소듐 (sodium azide, 0.47 g) 을 넣고 상온에서 23시간 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 부어 반응을 종결시키고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 97.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0083] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.51 (s, 2H), 7.43 - 7.45 (m, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 2H), 7.78 - 7.89 (m, 4H)

[0085] (단계 2-2) naphthalen-2-ylmethanamine의 제조

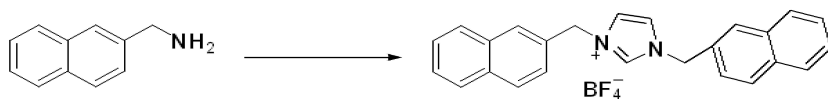


[0086]

[0087] 단계 2-1에서 얻은 화합물 (0.81 g) 과 트리페닐포스핀(Triphenylphosphine, 2.33 g)을 무수 테트라히드로퓨란 44 mL에 희석하고 물 0.16 mL를 적가한 후 60 °C에서 14시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 감압 농축하였다. 농축액을 에테르에 희석한 후 1M 염화 수소로 pH 2.0을 맞춰준다. 수층을 에테르로 세척하고 2M 수산화나트륨으로 pH 13.0을 맞춰 준 후 디클로메탄으로 3회 추출한다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 99.3 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0088] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.04 (s, 2H), 7.43 - 7.48 (m, 3H), 7.76 - 7.84 (m, 4H)

[0090] (단계 2-3) 1,3-Di(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate의 제조

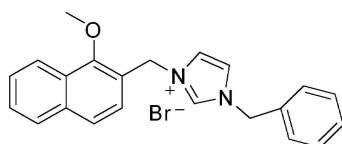


[0091]

[0092] 제조예 2-2에서 얻은 화합물(0.3g)과 파라포름알데하이드(paraformaldehyde, 57 mg)을 톨루엔 4 mL에 녹이고 0 °C에서 반응액에 단계 2-2에서 얻은 화합물 (0.3g)을 넣어준다. 10분 후에 48 wt% 플루오로보산 (48 wt% Fluoroboric Acid solution in H₂O, 0.22 ml)을 0 °C에서 천천히 적가하고 상온에서 40 wt% 글리옥살(40 wt% glyoxal solution in H₂O, 0.31 ml)을 적가한 후 50°C에서 5시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후 물을 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출한다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 58.0 %) 화합물의 구조는 ¹H NMR로 확인하였다.

[0093] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.60 (s, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.55 - 7.59 (m, 5H), 7.90 - 7.98 (m, 9H), 8.01 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)

[0095] 제조예 3: 1-benzyl-3-((1-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0096]

[0097] (단계 3-1) methyl 1-methoxy-2-naphthoate의 제조

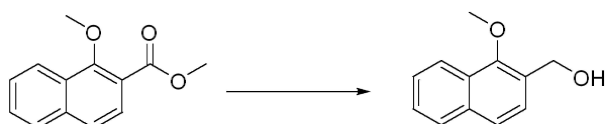


[0098]

[0099] 1-하이드록시-2-나프토산(1-hydroxy-2-naphthoic acid, 0.2 g)을 아세톤 3 mL에 희석하고 탄산칼륨(potassium carbonate, 0.88 g)을 두 번에 나눠서 넣어준다. 15분 후 디메틸 황산(dimethyl sulfate, 0.3 ml)를 적가한 후 55°C에서 44시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후 여과 및 감압 농축하고 농축액에 물을 넣고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 87.0 %) 화합물의 구조는 ¹H NMR로 확인하였다.

[0100] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.99 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.54 - 7.63 (m, 3H), 7.84 -7.88 (m, 2H), 8.27 - 8.30 (m, 1H)

[0102] (단계 3-2) (1-methoxynaphthalen-2-yl)methanol의 제조



[0103]

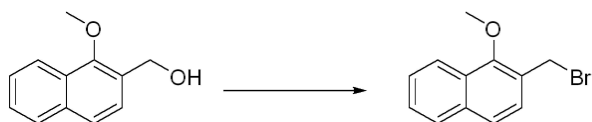
[0104] 단계 3-1에서 얻은 화합물 (0.2 g)을 무수 테트라히드로푸란 10 mL에 녹이고 0 °C에서 1.0 M 리튬알루미늄 하이드라이드 (1.0 M Lithium aluminium hydride in THF, 2.3 mL)를 천천히 적가하고 상온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료된 후, 0 °C에서 에테르 10ml를 천천히 넣어준 후 물 0.04mL을 천천히 적가하였다. 10분 후 10 wt% 수산화나트륨 (10 wt% Sodium hydroxide, 0.08 mL)를 천천히 적가하였다. 10분 후 물 0.04mL을 천천히 적가한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득

하였다. (수율 = 100 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0105] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.08 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.91 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.49 - 7.54 (m, 3H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 7.84 - 7.87 (m, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H)

[0107] (단계 3-3) 2-(bromomethyl)-1-methoxynaphthalene의 제조

[0108]

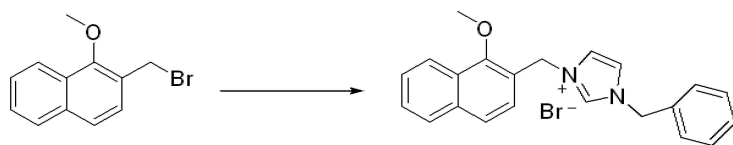


[0109] 단계 3-2에서 얻은 화합물 (0.17 g) 과 트리페닐포스핀(Triphenylphosphine, 0.29 g), 테트라부틸암모늄 요오드화물(tetrabutylammonium iodide, 0.41 g)을 1,2-디브로모에탄 (1,2-dibromoethane, 9 ml)에 녹이고 60℃에서 1.5시간 환류하였다. 반응이 완료된 후 1,2-디브로모에탄을 감압 농축하고 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 72.2 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0110] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.07 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 7.61 -7.64 (m, 1H), 7.82 - 7.85 (m, 1H), 8.10 - 8.13 (m, 1H)

[0112] (단계 3-4) 1-benzyl-3-((1-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

[0113]

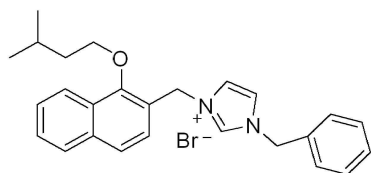


[0114] 단계 3-3에서 얻은 화합물 (80 mg) 과 1-벤질이미다졸 (1-benzylimidazole, 0.1 g)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 34.4 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

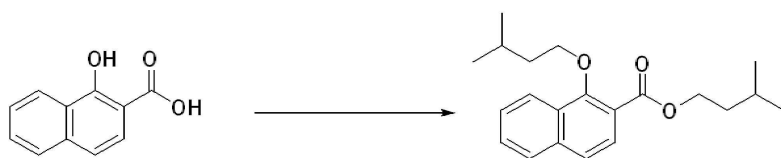
[0115] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 3.94 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.42 (s, 5H), 7.49 - 7.52 (m, 1H), 7.59 - 7.66 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.82 - 7.83 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.98 - 8.01 (m, 1H), 8.08 - 8.11 (m, 1H), 9.43 (s, 1H)

[0117] 제조예 4: 1-benzyl-3-((1-(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

[0118]



[0119] (단계 4-1) isopentyl 1-(isopentyloxy)-2-naphthoate의 제조

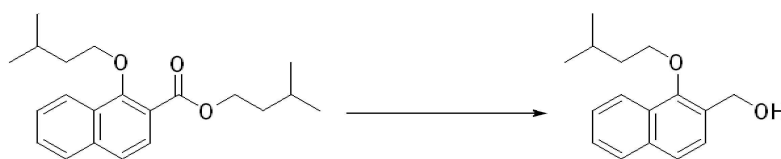


[0120]

[0121] 1-하이드록시-2-나프토산 (1-hydroxy-2-naphthoic acid, 0.5 g)을 디메틸포름아마이드 10 mL에 희석하고 탄산칼륨 (potassium carbonate, 2.21 g)을 두 번에 나눠서 넣어준다. 15분 후 1-브로모-3-메틸뷰탄 (1-bromo-3-methylbutane, 1 mL)를 넣고 80℃에서 19시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후 여과 및 감압 농축한 후 농축액에 물을 넣고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0122] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.98 - 1.01 (m, 12H), 1.68 - 1.74 (m, 2H), 1.80 - 1.88 (m, 4H), 4.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.55 - 7.61 (m, 3H), 7.82 - 7.85 (m, 2H), 8.26 - 8.29 (m, 1H)

[0124] (단계 4-2) (1-(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methanol의 제조



[0125]

[0126] 단계 4-1에서 얻은 화합물 (0.66 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 3.0 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 95.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0127] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.82 - 1.89 (m, 2H), 1.91 - 1.99 (m, 1H), 2.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.90 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 3H), 7.62 - 7.64 (m, 1H), 7.82 - 7.85 (m, 1H), 8.07 - 8.10 (m, 1H)

[0129] (단계 4-3) 2-(bromomethyl)-1-(isopentyloxy)naphthalene의 제조



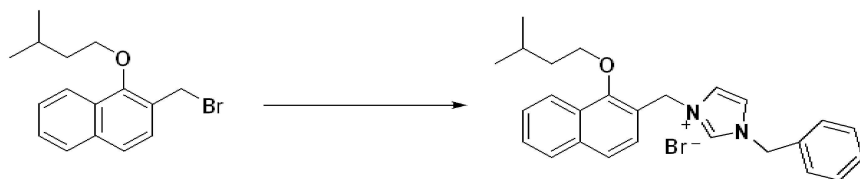
[0130]

[0131] 단계 4-2에서 얻은 화합물 (0.25 g) 과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.32 g), 테트라부틸암모늄 요오드화물 (tetrabutylammonium iodide, 0.45 g)을 이용하여 제조예 3의 단계 3와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 80.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다

[0132] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.86 - 1.93 (m, 2H), 1.96 - 2.02 (m, 1H).

4.16 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 3H), 7.60 - 7.62 (m, 1H), 7.81 - 7.84 (m, 1H), 8.08 - 8.11 (m, 1H)

[0134] (단계 4-4) 1-benzyl-3-((1-(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

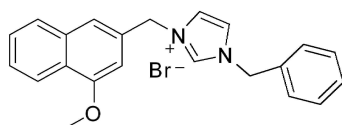


[0135]

[0136] 단계 4-3에서 얻은 화합물 (0.16 g) 과 1-벤질이미다졸 (1-benzylimidazole, 0.1 g)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 94.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

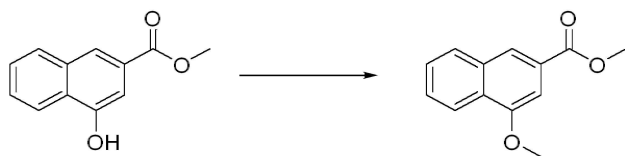
[0137] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 0.96 (d, J = 5.7 Hz, 6H), 1.76 - 1.83 (m, 3H), 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 6H), 7.61 - 7.66 (m, 2H), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.99 - 8.01 (m, 1H), 8.06 - 8.08 (m, 1H), 9.35 (s, 1H)

[0139] 제조예 5: 1-benzyl-3-((4-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0140]

[0141] (단계 5-1) methyl 4-methoxy-2-naphthoate의 제조

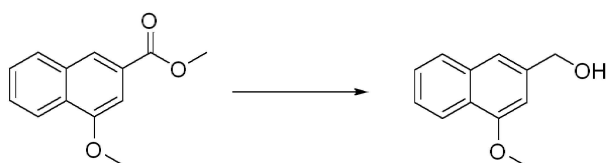


[0142]

[0143] 메틸 4-하이드록시-2-나프토에이트 (methyl 4-hydroxy-2-naphthoate, 0.8 g) 과 탄산칼륨 (potassium carbonate, 1.64 g), 디메틸 황산 (dimethyl sulfate, 1.14 ml)을 이용하여 제조예 3의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0144] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.98 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.54 - 7.60 (m, 2H), 7.88 - 7.92 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.25 - 8.29 (m, 1H)

[0146] (단계 5-2) (4-methoxynaphthalen-2-yl)methanol의 제조

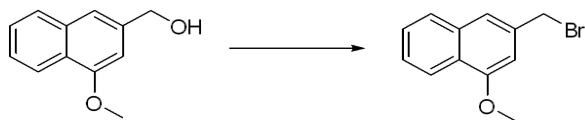


[0147]

[0148] 단계 5-1에서 얻은 화합물 (0.43 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 5.0 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 97.1 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0149] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.02 (s, 3H), 4.82 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 2H), 7.76 - 7.79 (m, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H)

[0151] (단계 5-3) 3-(bromomethyl)-1-methoxynaphthalene의 제조

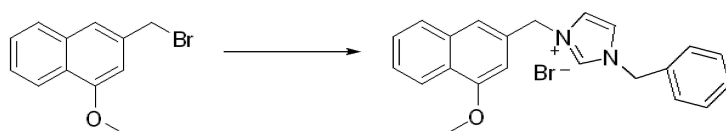


[0152]

[0153] 단계 5-2에서 얻은 화합물 (0.36 g) 과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.6 g), 테트라부틸암모늄 요오드화물 (tetrabutylammonium iodide, 0.85 g)을 이용하여 제조예 3의 단계 3와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 90.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다

[0154] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.03 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 7.74 - 7.77 (m, 1H), 8.20 - 8.23 (m, 1H)

[0156] (단계 5-4) 1-benzyl-3-((4-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

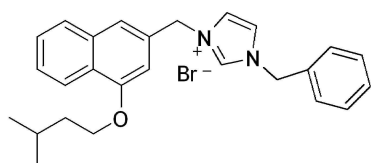


[0157]

[0158] 단계 5-3에서 얻은 화합물 (0.1 g) 과 1-벤질이미다졸 (1-benzylimidazole, 76 mg)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 87.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

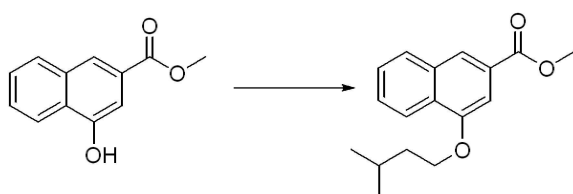
[0159] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 3.97 (s, 3H), 5.44 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.42 (s, 5H), 7.50 (s, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.85 - 7.91 (m, 3H), 8.12 - 8.15 (m, 1H), 9.44 (s, 1H)

[0161] 제조예 6: 1-benzyl-3-((4-(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0162]

[0163] (단계 6-1) methyl 4-(isopentyloxy)-2-naphthoate의 제조

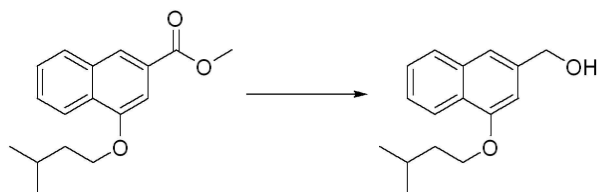


[0164]

[0165] 메틸 4-하이드록시-2-나프토에이트 (methyl 4-hydroxy-2-naphthoate, 0.8 g) 과 탄산칼륨 (potassium carbonate, 1.64 g), 1-브로모-3-메틸뷰탄 (1-bromo-3-methylbutane, 0.75 ml)를 이용하여 제조예 4의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 95.7 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0166] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.81 - 1.88 (m, 2H), 1.93 - 2.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.24 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.27 - 8.31 (m, 1H)

[0168] (단계 6-2) 4-(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methanol의 제조

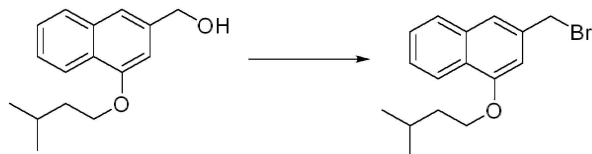


[0169]

[0170] 단계 6-1에서 얻은 화합물 (0.54 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 5.0 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 98.8 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0171] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.80 - 1.87 (m, 2H), 1.91 - 2.02 (m, 1H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 2H), 7.75 - 7.78 (m, 1H), 8.23 - 8.26 (m, 1H)

[0173] (단계 6-3) 3-(bromomethyl)-1-(isopentyloxy)naphthalene의 제조

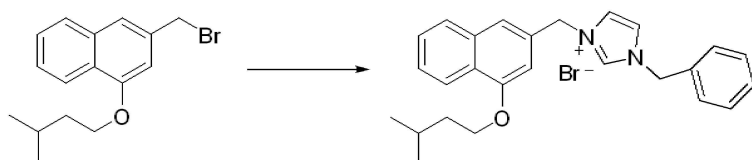


[0174]

[0175] 단계 6-2에서 얻은 화합물 (0.48 g)과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.62 g), 테트라부틸암모늄 요오드화물 (tetrabutylammonium iodide, 0.87 g)을 이용하여 제조예 3의 단계 3와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 93.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0176] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.80 - 1.87 (m, 2H), 7.93 - 2.00 (m, 1H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.73 - 7.76 (m, 1H), 8.21 - 8.25 (m, 1H)

[0178] (단계 6-4) 1-benzyl-3-((4-(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



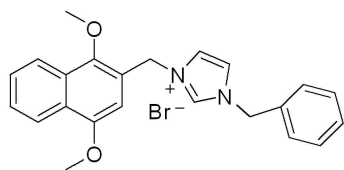
[0179]

[0180] 단계 6-3에서 얻은 화합물 (0.1 g) 과 1-벤질이미다졸 (1-benzylimidazole, 62 mg)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0181] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.74 - 1.80 (m, 2H), 1.86 - 1.93 (m, 1H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.42 (s, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.52 -

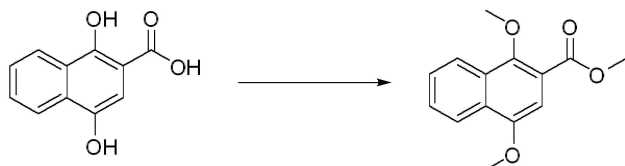
7.60 (m, 2H), 7.85 - 7.91 (m, 3H), 8.13 - 8.15 (m, 1H), 9.44 (s, 1H)

[0183] 제조예 7: 1-benzyl-3-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0184]

[0185] (단계 7-1) methyl 1,4-dimethoxy-2-naphthoate의 제조

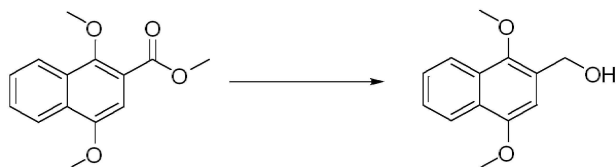


[0186]

[0187] 1,4-디하이드록시-2-나프토산 (1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid, 1.0 g) 과 탄산칼륨 (potassium carbonate, 6.1 g), 디메틸 황산 (dimethyl sulfate, 3.2 ml)을 이용하여 제조예 3의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 90.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0188] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.58 - 7.61 (m, 2H), 8.21 - 8.27 (m, 2H)

[0190] (단계 7-2) (1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methanol의 제조

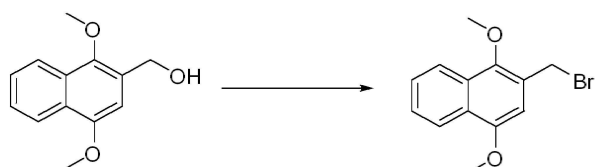


[0191]

[0192] 단계 7-1에서 얻은 화합물 (0.3 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 1.83 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 88.9 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0193] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.14 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.90 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 2H), 8.03 - 8.05 (m, 1H), 8.22 - 8.25 (m, 1H)

[0195] (단계 7-3) 2-(bromomethyl)-1,4-dimethoxynaphthalene의 제조

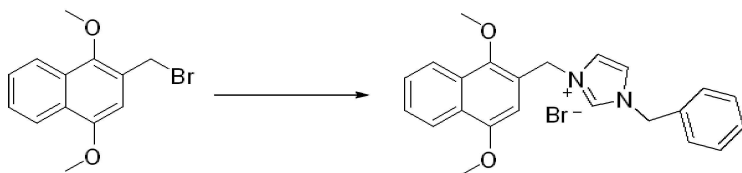


[0196]

[0197] 단계 7-2에서 얻은 화합물 (0.24 g) 과 트리페닐포스핀 (Triphenylphosphine, 0.35 g), 테트라부틸암모늄 요오드화물 (tetrabutylammonium iodide, 0.49 g)을 이용하여 제조예 3의 단계 3와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 80.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다

[0198] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 2H), 8.04 - 8.06 (m, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H)

[0200] (단계 7-4) 1-benzyl-3-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

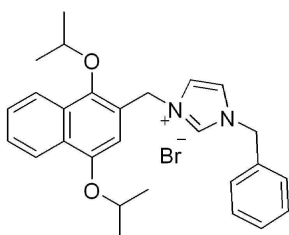


[0201]

[0202] 단계 7-3에서 얻은 화합물 (0.1 g) 과 1-벤질이미다졸 (1-benzylimidazole, 0.11 g)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 70.4 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

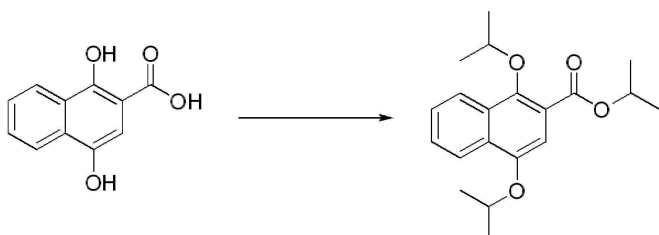
[0203] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 3.85 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.40 (s, 5H), 7.58 - 7.64 (m, 2H), 7.83 (s, 2H), 8.01 - 8.04 (m, 1H), 5.14 - 5.17 (m, 1H), 9.45 (s, 1H)

[0205] 제조예 8: 1-benzyl-3-((1,4-diisopropoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0206]

[0207] (단계 8-1) isopropyl 1,4-diisopropoxy-2-naphthoate의 제조

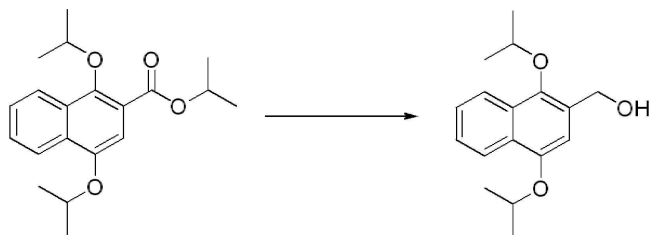


[0208]

[0209] 1,4-디하이드록시-2-나프토산 (1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid, 0.3 g) 과 탄산세슘 (cesium carbonate, 2.87 g), 2-브로모프로판 (2-bromopropane, 0.55 ml)를 이용하여 제조예 4의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 87.5 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0210] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.43 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 4.36 - 4.44 (m, 1H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 5.28 - 5.36 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 8.21 - 8.25 (m, 2H)

[0212] (단계 8-2) (1,4-diisopropoxynaphthalen-2-yl)methanol의 제조

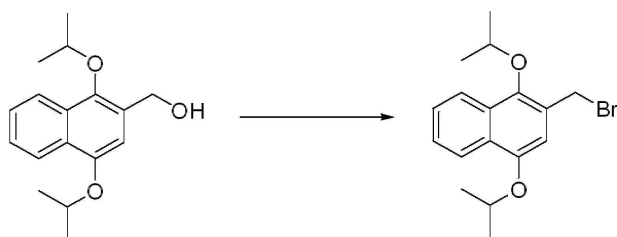


[0213]

[0214] 단계 8-1에서 얻은 화합물 (0.23 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 1.03 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 89.1 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0215] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.37 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.45 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 2.20 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.41 (m, 1H), 4.69 - 4.77 (m, 1H), 4.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.23 - 8.26 (m, 1H)

[0217] (단계 8-3) 2-(bromomethyl)-1,4-diisopropoxynaphthalene의 제조

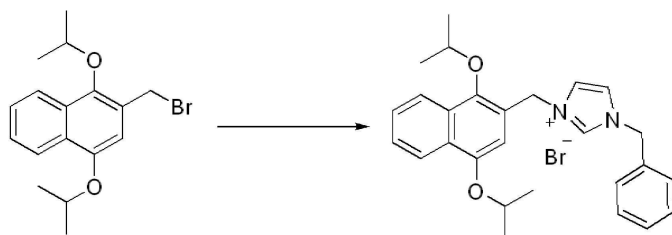


[0218]

[0219] 단계 8-2에서 얻은 화합물 (0.17 g)을 무수 디클로로메탄 6 mL에 녹이고 0℃에서 삼브롬화인(Phosphorus tribromide, 0.06 ml)을 적가한 후 천천히 상온으로 승온시키며 1.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액을 디클로로메탄으로 희석하고 물을 부어 반응을 종결시킨 후 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액으로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축하였다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 71.7 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0220] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.46 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 4.45 - 4.49 (m, 1H), 4.71 - 4.75 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 8.02 - 8.05 (m, 1H), 8.20 - 8.24 (m, 1H)

[0222] (단계 8-4) 1-benzyl-3-((1,4-diisopropoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

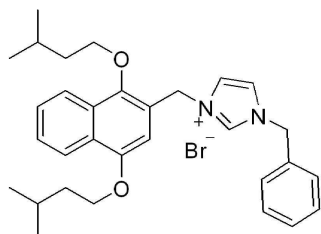


[0223]

[0224] 단계 8-3에서 얻은 화합물 (0.14 g) 과 1-벤질이미다졸 (1-benzylimidazole, 79 mg)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 62.5 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

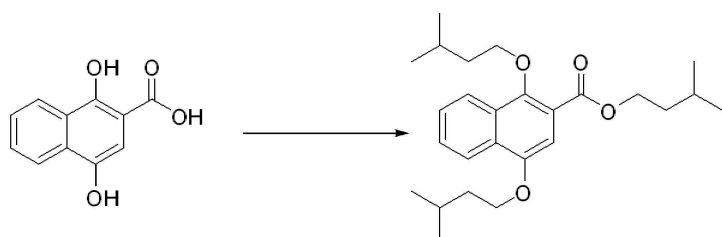
[0225] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.33 - 1.35 (m, 12H), 4.34 - 4.38 (m, 1H), 4.65 - 4.69 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.13 - 8.16 (m, 1H), 9.35 (s, 1H)

[0227] 제조예 9: 1-benzyl-3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0228]

[0229] (단계 9-1) isopentyl 1,4-bis(isopentyloxy)-2-naphthoate의 제조

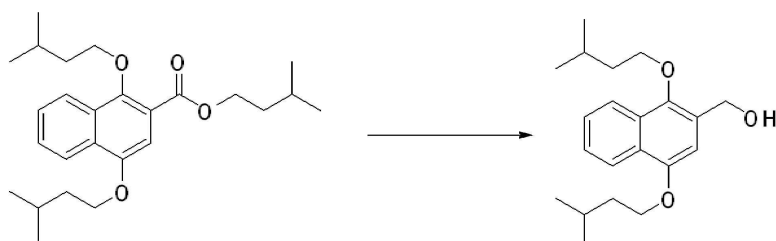


[0230]

[0231] 1,4-디하이드록시-2-나프토산 (1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid, 3.06 g) 과 탄산칼륨 (potassium carbonate, 8.3 g), 1-브로모-3-메틸뷰탄 (1-bromo-3-methylbutane, 7.2 ml)를 이용하여 제조예 4의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 81.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다

[0232] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.99 - 1.03 (m, 18H), 1.71 - 1.78 (m, 2H), 1.79 - 1.89 (m, 5H), 1.92 - 1.98 (m, 2H), 4.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.55 - 7.60 (m, 2H), 8.18 - 8.21 (m, 1H), 8.24 - 8.27 (m, 1H)

[0234] (단계 9-2) (1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methanol의 제조

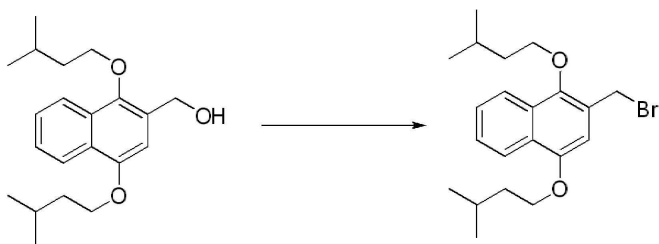


[0235]

[0236] 단계 9-1에서 얻은 화합물 (1.24 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 7.5 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 91.9 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0237] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 - 1.03 (m, 12H), 1.79 - 1.85 (m, 4H), 1.90 - 2.01 (m, 2H), 2.15 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.44 - 7.55 (m, 2H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 8.24 - 8.27 (m, 1H)

[0239] (단계 9-3) 2-(bromomethyl)-1,4-bis(isopentyloxy)naphthalene의 제조

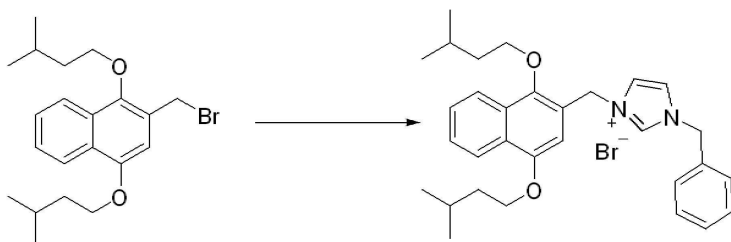


[0240]

[0241] 단계 9-2에서 얻은 화합물 (0.66 g) 과 1.0 M 삼브롬화인 (1.0 M Phosphorus tribromide in CH_2Cl_2 , 2.2 ml)을 이용하여 제조예 8의 단계 3와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 78.5 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다

[0242] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.01 - 1.04 (m, 12H), 1.79 - 1.90 (m, 4H), 1.92 - 1.99 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.46 - 7.56 (m, 2H), 8.00 - 8.04 (m, 1H), 8.22 - 8.25 (m, 1H)

[0244] (단계 9-4) 1-benzyl-3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

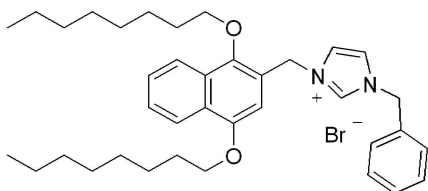


[0245]

[0246] 단계 9-3에서 얻은 화합물 (0.19 g) 과 1-벤질이미다졸 (1-benzylimidazole, 52 mg)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 84.2 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

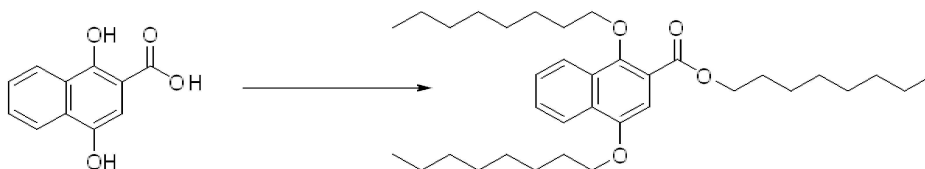
[0247] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.93 - 0.99 (m, 12H), 1.74 - 1.77 (m, 4H), 1.83 - 1.92 (m, 2H), 3.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.40 (s, 5H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.99 - 8.01 (m, 1H), 8.16 - 8.18 (m, 1H), 9.31 (s, 1H)

[0249] 제조예 10: 1-benzyl-3-((1,4-bis(octyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0250]

[0251] (단계 10-1) octyl 1,4-bis(octyloxy)-2-naphthoate의 제조

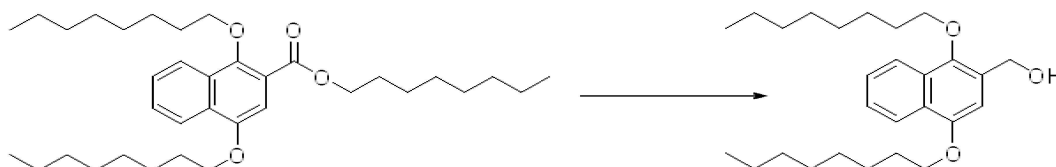


[0252]

[0253] 1,4-디하이드록시-2-나프토산(1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid, 0.5 g)과 탄산세슘 (cesium carbonate, 4.79 g), 1-브로모옥테인 (1-bromooctane, 1.7 ml) 를 이용하여 제조예 4의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0254] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.88 - 0.89 (m, 9H), 1.30 - 1.35 (m, 30H), 1.77 - 1.84 (m, 2H), 1.90 - 1.95 (m, 4H), 4.03 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.10 - 4.16 (m, 2H), 4.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.55 - 7.58 (m, 2H), 8.19 - 8.22 (m, 1H), 8.25 - 8.28 (m, 1H)

[0256] (단계 10-2) (1,4-bis(octyloxy)naphthalen-2-yl)methanol의 제조



[0257]

[0258] 단계 10-1에서 얻은 화합물 (0.3 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 0.83 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 81.5 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0259] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.87 - 0.93 (m, 6H), 1.24 - 1.37 (m, 20H), 1.87 - 1.96 (m, 4H), 2.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.44 - 7.55 (m, 2H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 8.25 - 8.28 (m, 1H)

[0261] (단계 10-3) 2-(bromomethyl)-1,4-bis(octyloxy)naphthalene의 제조

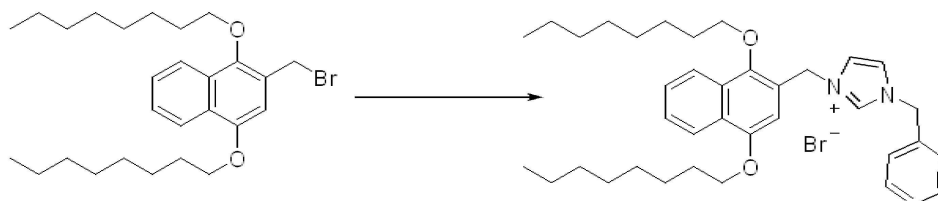


[0262]

[0263] 단계 10-2에서 얻은 화합물 (0.18 g)과 1.0 M 삼브롬화인 (1.0 M Phosphorus tribromide in CH_2Cl_2 , 0.49 ml)을 이용하여 제조예 8의 단계 3와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 59.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다

[0264] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.88 - 0.91 (m, 6H), 1.31 - 1.57 (m, 20H), 1.87 - 1.98 (m, 4H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 8.01 - 8.04 (m, 1H), 8.23 - 8.26 (m, 1H)

[0266] (단계 10-4) 1-benzyl-3-((1,4-bis(octyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



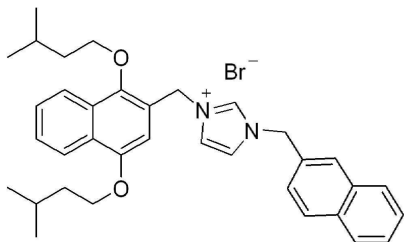
[0267]

[0268] 단계 10-3에서 얻은 화합물(0.13 g)과 1-벤질이미다졸 (1-benzylimidazole, 85 mg)을 이용하여 제조예 1의 단

계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 27.4 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

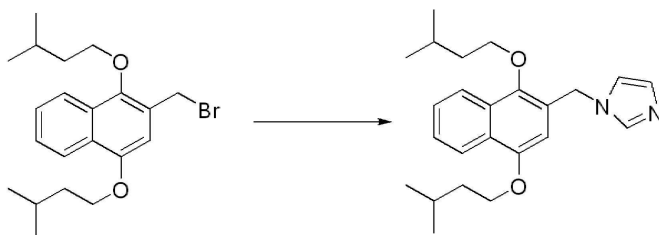
[0269] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.85 - 0.89 (m, 6H), 1.25 - 1.35 (m, 20H), 1.87 - 1.95 (m, 4H), 4.01 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (s, 5H), 7.53 - 7.57 (m, 2H), 7.98 - 8.00 (m, 1H), 8.27 - 8.30 (m, 1H) 11.24 (s, 1H)

[0271] 제조예 11: 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0272]

[0273] (단계 11-1) 1-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazole의 제조

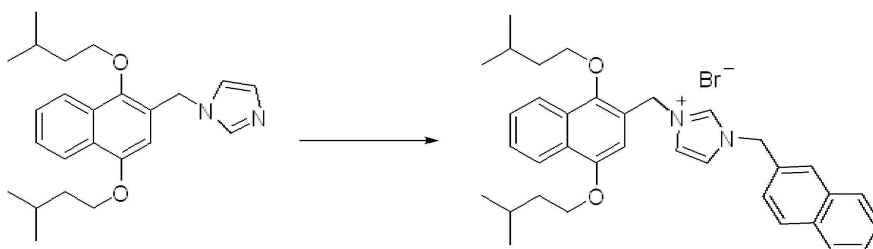


[0274]

[0275] 단계 9-3에서 얻은 화합물 (0.18 g)을 톨루엔 2 mL에 녹이고 이미다졸 (imidazole, 0.12 g)을 넣은 후 80°C에서 21시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후 감압 농축하고 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 65.5 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0276] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.97 - 1.02 (m, 12H), 1.72 - 1.86 (m, 4H), 1.91 - 1.94 (m, 2H), 3.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.48 - 7.59 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.01 - 8.04 (m, 1H), 8.23 - 8.26 (m, 1H)

[0278] (단계 11-2) 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

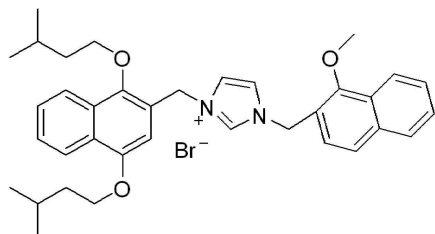


[0279]

[0280] 2-(브로모메틸)나프탈렌 (2-(bromomethyl)naphthalene, 48 mg) 과 단계 11-2에서 얻은 화합물 (0.1 g)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 75.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

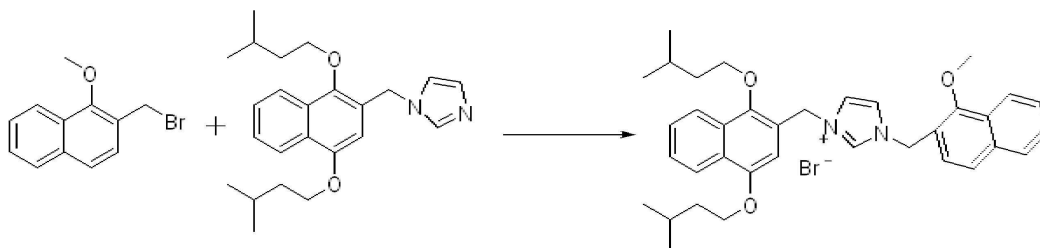
[0281] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) : 0.90 (d, J = 5.1 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.68 - 1.75 (m, 4H), 1.82 - 1.89 (m, 2H), 3.92 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.51 - 7.68 (m, 5H), 7.83 (s, 1H), 7.88-8.01 (m, 6H), 8.15 - 8.18 (m, 1H), 9.36 (s, 1H)

[0283] 제조예 12: 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-((1-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0284]

[0285] (단계 12-1) 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-((1-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

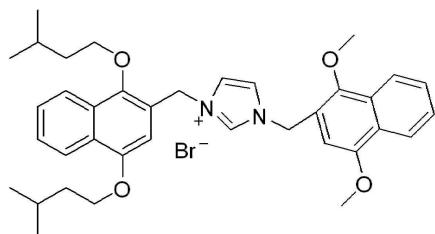


[0286]

[0287] 단계 3-3에서 얻은 화합물 (65 mg) 과 단계 11-1에서 얻은 화합물 (0.12 g)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 69.2 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

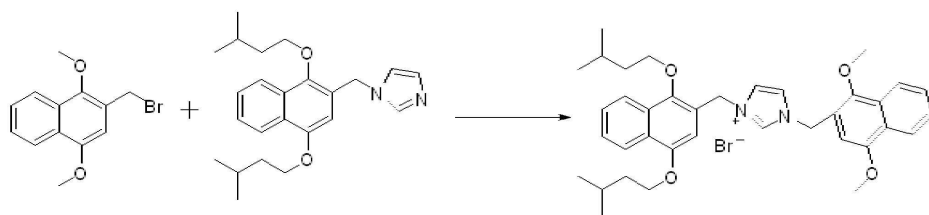
[0288] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.97 - 1.02 (m, 12H), 1.77 - 1.83 (m, 4H), 1.90 - 1.99 (m, 2H), 4.00 - 4.05 (m, 5H), 4.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.49 - 7.60 (m, 6H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 8.06 - 8.09 (m, 1H), 8.25 - 8.28 (m, 1H), 11.27 (s, 1H)

[0290] 제조예 13: 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0291]

[0292] (단계 13-1) 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

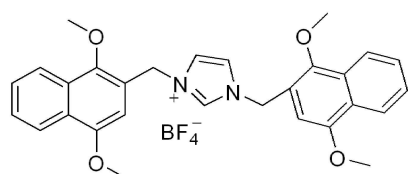


[0293]

[0294] 단계 7-3에서 얻은 화합물 (85 mg) 과 단계 11-1에서 얻은 화합물 (53 mg)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 20.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

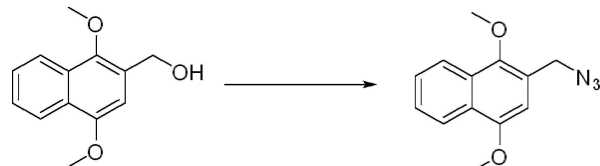
[0295] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.97 - 1.02 (m, 12H), 1.79 - 1.82 (m, 4H), 1.92 - 2.04 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.66 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.52 - 7.60 (m, 4H), 7.96 - 8.01 (m, 2H), 8.24 - 8.28 (m, 2H), 11.27 (s, 1H)

[0297] 제조예 14: 1,3-Di((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate 제조



[0298]

[0299] (단계 14-1) 2-(azidomethyl)-1,4-dimethoxynaphthalene의 제조

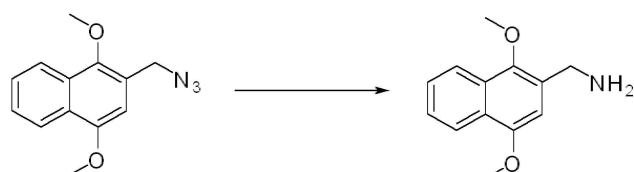


[0300]

[0301] 단계 7-2에서 얻은 화합물 (0.66 g)을 무수 테트라히드로퓨란 9 mL에 녹이고 0°C에서 1,8-다이아자바이사이클로 [5.4.0]엔텍-7-엔 (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 0.54 ml)와 디페닐포스포릴 아자이드 (Diphenylphosphoryl azide, 0.71 ml)을 적가한 후 70°C에서 4시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후 테트라히드로퓨란을 감압 농축하고 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 91.5 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0302] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.93 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 8.05 - 8.08 (m, 1H), 8.24 - 8.26 (m, 1H)

[0304] (단계 14-2) (1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methanamine의 제조



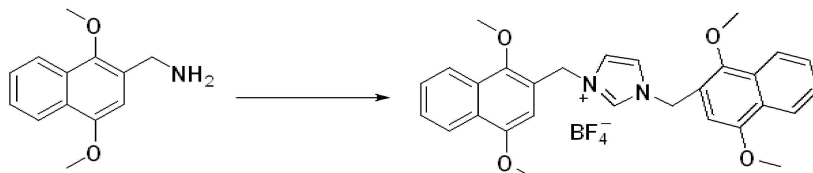
[0305]

[0306] 단계 14-1에서 얻은 화합물 (0.25 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 1.23 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율

= 100 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0307] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.91 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.46 - 7.53 (m, 2H), 8.02 - 8.05 (m, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H)

[0309] (단계 14-3) 1,3-Di((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate 제조

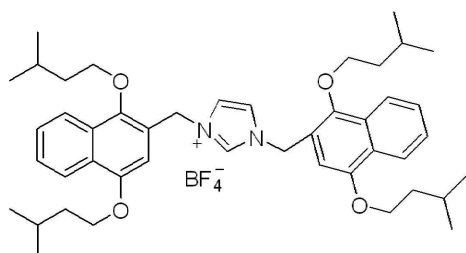


[0310]

[0311] 단계 14-2에서 얻은 화합물 (0.2 g) 과 파라포름알데하이드(paraformaldehyde, 16 mg), 48 wt% 플루오로보산 (48 wt% Fluoroboric Acid solution in H_2O , 0.084 ml), 40 wt% 글리옥살 (40 wt% glyoxal solution in H_2O , 0.06 ml)을 제조예 2의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 11.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

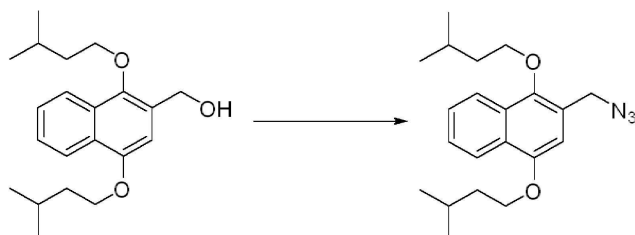
[0312] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.96 (s, 6H), 4.01 (s, 6H), 5.49 (s, 4H), 6.92 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 4H), 7.98 - 8.01 (m, 2H), 8.24 - 8.26 (m, 2H), 9.55 (s, 1H)

[0314] 제조예 15: 1,3-Di((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate 제조



[0315]

[0316] (단계 15-1) 2-(azidomethyl)-1,4-bis(isopentyloxy)naphthalene의 제조

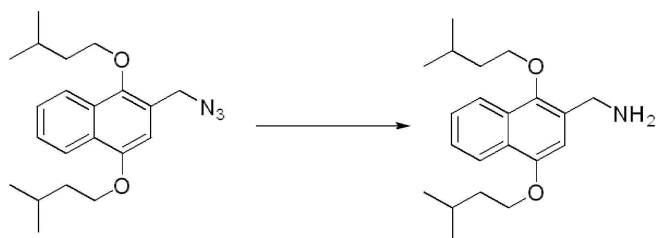


[0317]

[0318] 단계 9-2에서 얻은 화합물(1.5 g)과 1,8-다이아자바이사이클로(5.4.0)언덱-7-엔 (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, 0.8 ml), 디페닐포스포릴 아자이드 (Diphenylphosphoryl azide, 1.11 ml)을 이용하여 제조예 14의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 77.3 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0319] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.01 - 1.03 (m, 12H), 1.81 - 1.87 (m, 4H), 1.92 - 1.97 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 2H), 8.02 - 8.04 (m, 1H), 8.24 - 8.27 (m, 1H)

[0321] (단계 15-2) (1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methanamine의 제조

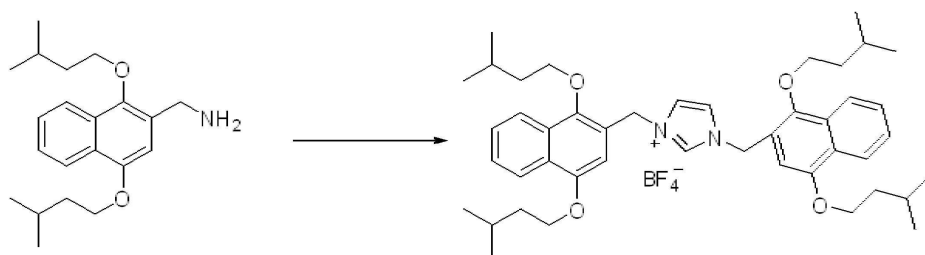


[0322]

[0323] 단계 15-1에서 얻은 화합물 (0.5 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 1.69 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 100 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0324] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 - 1.03 (m, 12H), 1.79 - 1.86 (m, 4H), 1.90 - 1.99 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.99 - 8.02 (m, 1H), 8.23 - 8.25 (m, 1H)

[0326] (단계 15-3) 1,3-Di((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate 제조

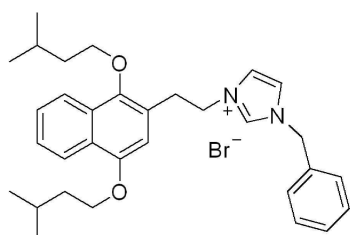


[0327]

[0328] 단계 15-2에서 얻은 화합물(0.46g)과 파라포름알데하이드 (paraformaldehyde, 21 mg), 48 wt% 플루오로보산 (48 wt% Fluoroboric Acid solution in H_2O , 0.11 ml), 40 wt% 글리옥살 (40 wt% glyoxal solution in H_2O , 0.08 ml) 을 제조예 2의 단계 3과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 49.1 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

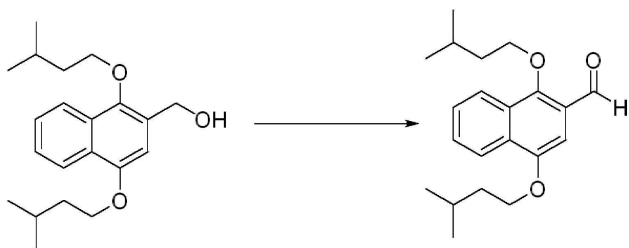
[0329] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.84 - 0.86 (m, 12H), 0.94 - 0.96 (m, 12H), 1.69 - 1.74 (m, 8H), 1.81 - 1.88 (m, 4H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 4.06 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 5.52 (s, 4H), 6.91 (s, 2H), 7.57 - 7.67 (m, 4H), 7.81 (s, 2H), 7.95 - 7.98 (m, 2H), 8.15 - 8.18 (m, 2H), 9.14 (s, 1H)

[0331] 제조예 16: 1-benzyl-3-(2-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)ethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0332]

[0333] (단계 16-1) 1,4-bis(isopentyloxy)-2-naphthaldehyde의 제조

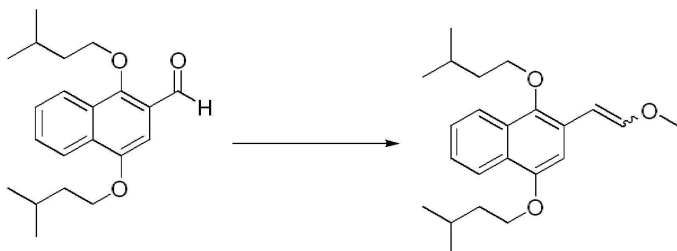


[0334]

[0335] 단계 9-2에서 얻은 화합물 (0.88 g)을 디클로로메탄 27 mL에 녹이고 셀라이트 (celite, 1.76 g)와 클로로크로뮴산 피리디늄 (Pyridinium chlorochromate, 0.87 g)을 넣어주고 상온에서 1.5시간 교반하였다. 반응이 완료된 후 셀라이트 여과 후 물, 1.0 M 탄산수소나트륨, 소금물로 세척한다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 85.5 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0336] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 - 1.03 (m, 12H), 1.79 - 1.88 (m, 4H), 1.90 - 1.97 (m, 2H), 4.15 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.58 - 7.66 (m, 2H), 8.16 - 8.19 (m, 1H), 8.31 - 8.32 (m, 1H), 10.56 (s, 1H)

[0338] (단계 16-2) (E/Z)-1,4-bis(isopentyloxy)-2-(2-methoxyvinyl)naphthalene

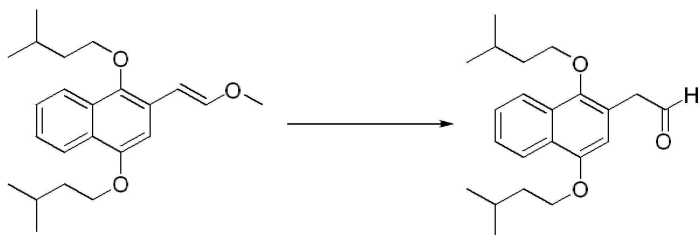


[0339]

[0340] 메톡시메틸 트리페닐포스포늄 염화물 (methoxymethyl-triphenylphosphonium chloride, 1.54 g)을 무수 테트라히드로퓨란 5 mL에 녹이고 0℃에서 1.0 M 칼륨터트-부티르산염 (1.0 M Potassium tert-Butoxide in THF, 6 mL)을 천천히 적가한다. 1시간 후에 단계 16-1에서 얻은 화합물 (0.99 g)을 무수 테트라히드로퓨란 5 mL에 녹여 0℃에서 적가하고 2시간 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 부어 반응을 종결시키고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 72.0 %, Z/E = 41/59 by ^1H NMR) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0341] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.99 - 1.03 (m, 20.4H), 1.78 - 1.84 (m, 6.8H), 1.90 - 2.01 (m, 3.4H), 3.76 (s, 3H, E-isomer), 3.83 (s, 3H, Z-isomer), 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 3.4H), 4.12 - 4.18 (m, 3.4H), 5.76 (d, J = 7.1 Hz, 0.7H, Z-isomer), 6.23 - 6.27 (m, 1.7H), 6.71 (s, 1H, E-isomer), 7.20 (d, J = 13Hz, 1H, E-isomer), 7.33 - 7.50 (m, 3.4H), 7.58 (s, 0.7H, Z-isomer), 7.99 - 8.01 (m, 1.7H), 8.17 - 8.20 (m, 1.7H)

[0343] (단계 16-3) 2-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)acetaldehyde의 제조

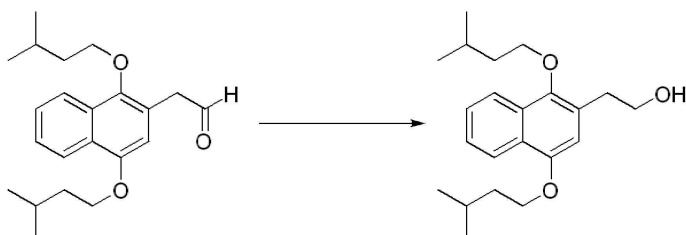


[0344]

[0345] 단계 16-2에서 얻은 화합물 (0.73 g)을 테트라히드로퓨란 14 mL에 희석하고 3.0 M 염산 (3.0 M hydrochloric acid, 2.1 ml)을 천천히 적가한 후 60℃에서 5시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 부어 반응을 종결시키고 테트라히드로퓨란을 감압 농축하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 73.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0346] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.99 - 1.02 (m, 12H), 1.76 - 1.84 (m, 4H), 1.86 - 1.98 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.45 - 7.56 (m, 2H), 8.00 - 8.02 (m, 1H), 8.24 - 8.27 (m, 1H), 9.79 (t, J = 2.3 Hz, 1H)

[0348] (단계 16-3) 2-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)ethanol의 제조

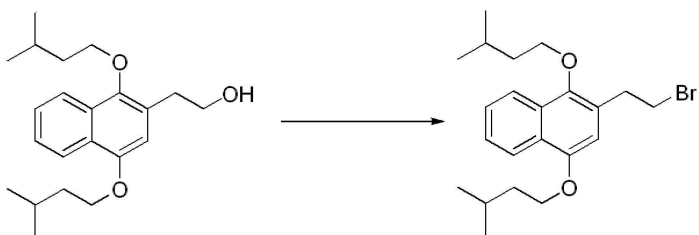


[0349]

[0350] 단계 16-2에서 얻은 화합물 (0.53 g)을 메탄올 15 mL에 녹인다. 0℃에서 수소화 붕소 나트륨 (Sodium borohydride, 88 mg)을 넣어주고 1시간 교반하였다. 반응이 완료된 후에 감압 농축하고 농축액에 물을 넣고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 96.2 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0351] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 - 1.02 (m, 12H), 1.78 - 2.02 (m, 6H), 3.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.99 (m, 4H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.41 - 7.54 (m, 2H), 7.97 - 8.00 (m, 1H), 8.22 - 8.24 (m, 1H)

[0353] (단계 16-4) 2-(2-bromoethyl)-1,4-bis(isopentyloxy)naphthalene의 제조



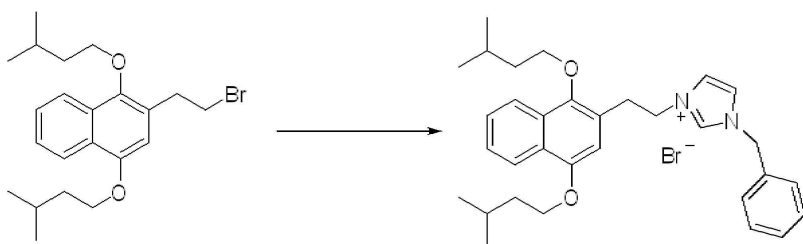
[0354]

[0355] 단계 16-3에서 얻은 화합물 (0.2 g) 과 1.0 M 삼브롬화인(1.0 M Phosphorus tribromide in CH_2Cl_2 , 1.27 ml)을 이용하여 제조예 8의 단계 3와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 13.0 %) 화합물의 구조

는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0356] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 - 1.03 (m, 12H), 1.80 - 1.94 (m, 6H), 3.32 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.97 - 8.00 (m, 1H), 8.22 - 8.24 (m, 1H)

[0358] (단계 16-5) 1-benzyl-3-(2-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)ethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조

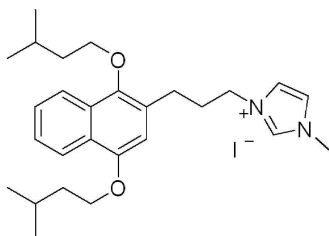


[0359]

[0360] 단계 16-4에서 얻은 화합물 (25 mg) 과 1-벤질이미다졸 (1-benzylimidazole, 11 mg)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 40.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

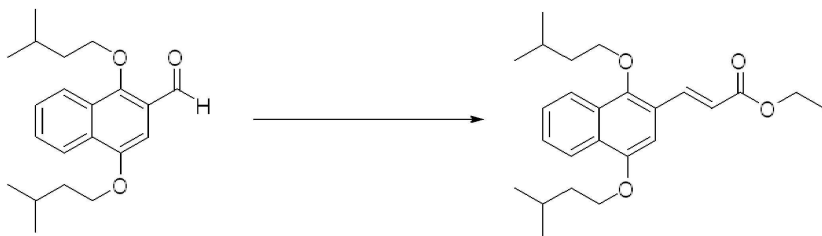
[0361] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.64 - 1.92 (m, 6H), 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.12 - 7.14 (m, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 3H), 7.49 - 7.61 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.86 - 7.88 (m, 1H), 8.11 - 8.14 (m, 1H), 9.04 (s, 1H)

[0363] 제조예 17: 3-(3-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)propyl)-1-methyl-1H-imidazol-3-ium iodide의 제조



[0364]

[0365] (단계 17-1) ethyl 3-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)acrylate의 제조



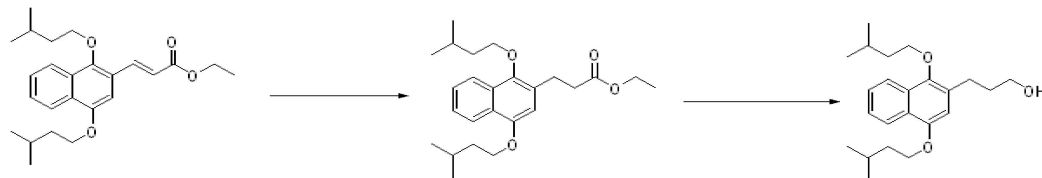
[0366]

[0367] 60 % 수소화 나트륨 (60 % dispersion sodium hydride in mineral oil, 0.11 g)을 헥세인 3 mL에 10분간 교반 후 헥세인을 뽑아낸다. 무수 테트라히드로퓨란 2 mL에 희석한 후 0°C로 식히고 트리에틸 포스포아세테이트 (Triethyl phosphonoacetate, 0.87 ml)을 적가한 후 상온으로 승온시킨다. 1시간 후 단계 16-1에서 얻은 화합물 (0.72 g)을 무수 테트라히드로퓨란 3 mL에 녹여 적가하고 16시간 교반하였다. 반응이 완료된 후, 포화 염화 암모늄 수용액을 부어 반응을 종결시키고 에테르로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다.

(수율 = 84.8 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0368] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.02 - 1.04 (m, 12H), 1.37 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.80 - 1.88 (m, 4H), 7.95 - 2.03 (m, 2H), 3.99 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.14 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 8.06 - 8.09 (m, 1H), 8.20 - 8.25 (m, 2H)

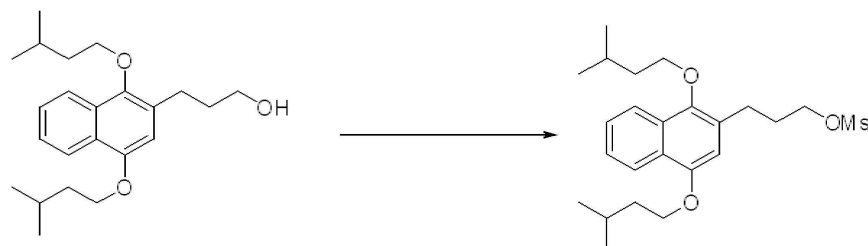
[0370] (단계 17-2) 3-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)propan-1-ol의 제조



[0371] 단계 17-1에서 얻은 화합물 (0.2 g)을 테트라히드로퓨란 5 mL에 녹이고 10 wt% 팔라듐/카본 (10 wt% Pd/C, 53 mg)을 넣고 수소 기체 주입 후 수소 기체 하 17 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 셀라이트로 여과 후 여액을 감압 농축시켰다. 농축액에 물을 넣고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 후 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액 (0.19 g) 과 1.0 M 리튬 알루미늄 하이드라이드 (Lithium aluminium hydride in THF 1.0 M, 0.7 mL)를 이용하여 제조예 3의 단계 2와 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 91.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0373] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 - 1.03 (m, 12H), 1.78 - 1.99 (m, 9H), 2.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 6.04 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 2H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H)

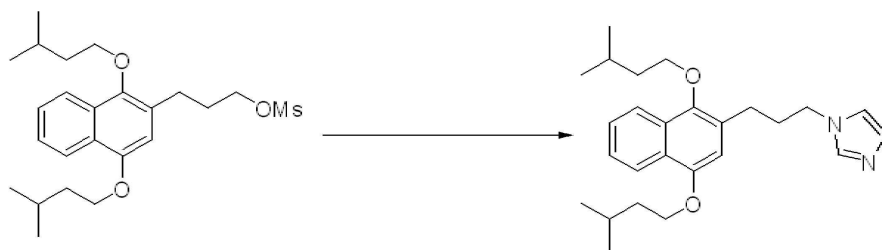
[0375] (단계 17-3) 3-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)propyl methanesulfonate의 제조



[0376] 단계 17-2에서 얻은 화합물 (0.16 g)을 무수 디클로로메탄 4 mL에 녹이고 트리에틸아민 (triethylamine, 0.19 ml)을 적가한다. 0°C에서 메탄설폰일 클로라이드 (methanesulfonyl chloride, 0.07 ml)를 적가한 후 1시간 교반하였다. 반응이 완료된 후 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 부어 반응을 종결시키고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축시켰다. 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 81.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0378] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.01 - 1.03 (m, 12H), 1.78 - 1.85 (m, 4H), 1.89 - 1.99 (m, 2H), 2.13 - 2.18 (m, 2H), 2.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 2H), 7.96 - 7.99 (m, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H)

[0380] (단계 17-4) 1-(3-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)propyl)-1H-imidazole의 제조

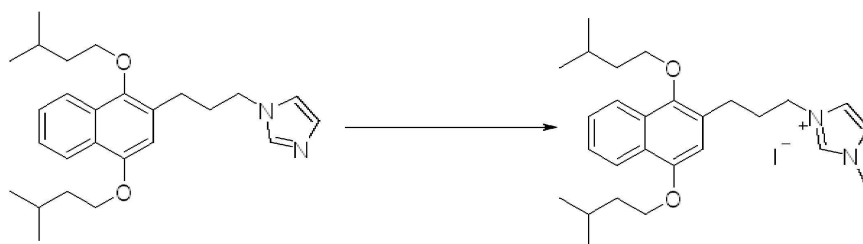


[0381]

[0382] 단계 17-3에서 얻은 화합물 (0.29 g)을 이미다졸 (imidazole, 0.18 g)을 이용하여 제조예 11의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 63.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0383] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.00 - 1.03 (m, 12H), 1.75 - 1.84 (m, 4H), 1.88 - 1.99 (m, 2H), 2.16 - 2.21 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 3H), 7.97 - 8.00 (m, 1H), 8.22 - 8.24 (m, 1H)

[0385] (단계 17-5) 3-(3-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)propyl)-1-methyl-1H-imidazol-3-ium iodide의 제조

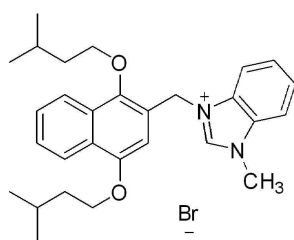


[0386]

[0387] 아이오딘화메틸(methyl iodide, 0.023 ml)와 단계 17-4에서 얻은 화합물 (0.1 g)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 52.1 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

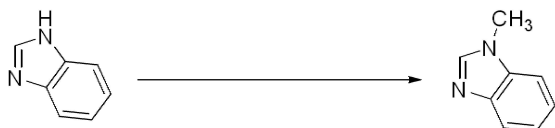
[0388] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.99 - 1.03 (m, 12H), 1.74 - 2.00 (m, 6H), 2.43 - 2.49 (m, 2H), 2.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.88 - 3.91 (m, 5H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 2H), 7.91 - 7.94 (m, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H), 10.02 (s, 1H)

[0390] 제조예 18: 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide의 제조



[0391]

[0392] (단계 18-1) 1-methyl-1H-benzo[d]imidazole의 제조

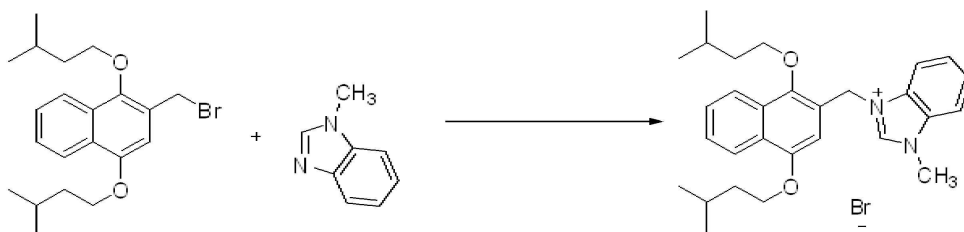


[0393]

[0394] 벤즈이미다졸 (benzimidazole, 0.50 g), 테트로메틸에틸렌디아민 (teramethylethylenediamine, 50 mg)과 디메틸 카보네이트 (dimethyl carbonate, 4.2 mL)을 디메틸포름아미드 2.1 mL에 녹이고 95℃에서 16시간 교반하였다. 반응이 완료된 후 실온으로 식힌 후 물을 넣고 에틸아세테이트 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 77.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0395] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.84 (s, 3H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.39 - 7.41 (m, 1H), 7.80 - 7.82 (m, 1H), 7.89 (s, 1H)

[0397] (단계 18-2) 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide의 제조

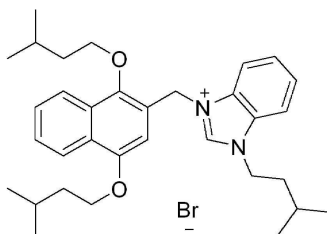


[0398]

[0399] 단계 4-3에서 얻은 화합물 (0.10 g)과 단계 20-1에서 얻은 화합물 (34 mg)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 81.6 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0400] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.92 - 0.97 (m, 12H), 1.69 - 1.92 (m, 6H), 4.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.13 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 8.02 - 8.08 (m, 3H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1H)

[0402] 제조예 19: 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-isopentyl-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide의 제조



[0403]

[0404] (단계 19-1) 1-isopentyl-1H-benzo[d]imidazole의 제조

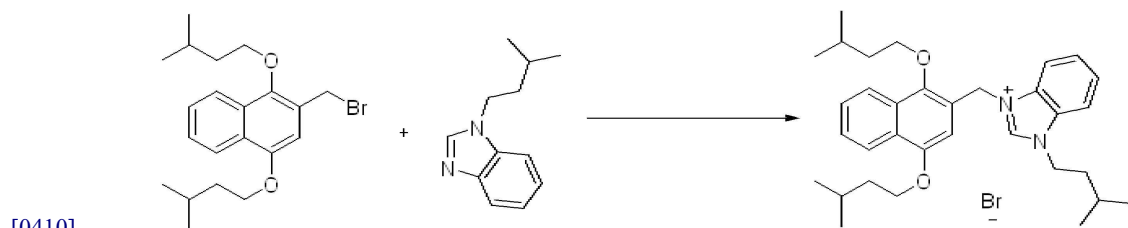


[0405]

[0406] 벤즈이미다졸(benzimidazole, 0.50 g)을 디메틸 설펍사이드 8.5 mL에 녹이고 수산화칼륨(potassium hydroxide, 0.36 g)을 넣고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 1-브로모-3-메틸뷰탄 (1-bromo-3-methylbutane, 0.53 mL)를 넣고 0℃에서 교반 후 실온에서 16시간 교반하였다. 반응이 완료된 후 실온으로 식힌 후 물을 넣고 디클로메탄 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 95.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0407] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 0.97 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 1.55 - 1.68 (m, 1H), 1.75 - 1.82 (m, 2H), 4.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 7.78 - 7.84 (m, 1H), 7.89 (s, 1H)

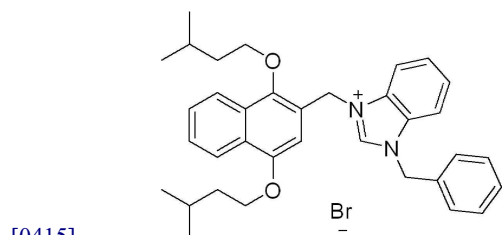
[0409] (단계 19-2) 3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-isopentyl-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide의 제조



[0411] 단계 4-3에서 얻은 화합물(0.10 g)과 단계 21-1에서 얻은 화합물 (49 mg)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 65.3 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0412] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.92 - 0.96 (m, 18H), 1.53 - 1.91 (m, 9H), 4.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 2H), 8.02 - 8.78 (m, 4H), 9.86 (s, 1H)

[0414] 제조예 20: 1-benzyl-3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide의 제조



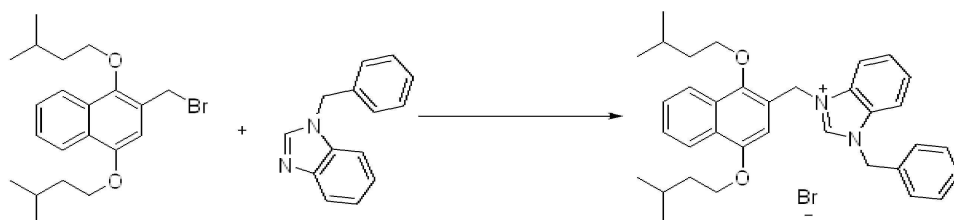
[0416] (단계 20-1) 1-benzyl-1H-benzo[d]imidazole의 제조



[0418] 벤즈이미다졸(benzimidazole, 0.50 g)을 디메틸 설펍사이드 8.5mL에 녹이고 수산화칼륨(potassium hydroxide, 0.36 g)을 넣고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 벤질클로라이드 (benzyl chloride, 0.49 mL)를 넣고 0℃에서 교반 후 실온에서 16시간 교반하였다. 반응이 완료된 후 실온으로 식힌 후 물을 넣고 디클로메탄 3회 추출하였다. 유기층을 무수황산나트륨으로 탈수시키고 여과 후 감압 농축하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 82.0 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

[0419] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 5.50 (s, 2H), 7.16 – 7.21 (m, 2H), 7.27 – 7.36 (m, 5H), 7.50 – 7.53 (m, 1H), 7.64 – 7.68 (m, 1H), 8.41 (s, 1H)

[0421] (단계 20-2) 1-benzyl-3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide의 제조

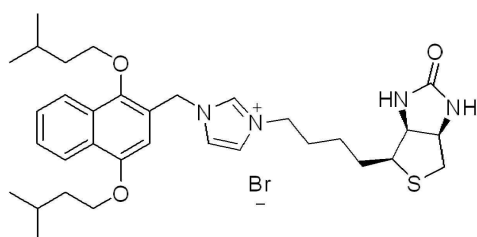


[0422]

[0423] 단계 4-3에서 얻은 화합물(0.10 g)과 단계 22-1에서 얻은 화합물(53 mg)을 이용하여 제조예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 반응시켜 화합물을 수득하였다. (수율 = 73.1 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

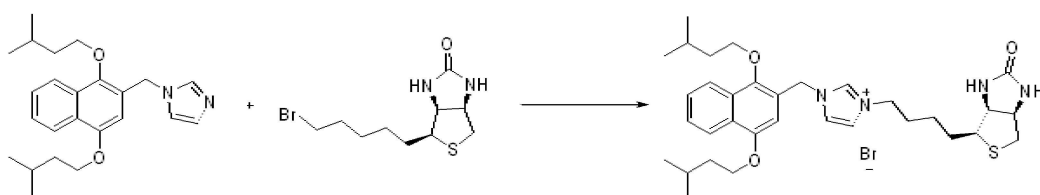
[0424] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.89 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.70 – 1.90 (m, 6H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.36 – 7.43 (m, 3H), 7.48 – 7.51 (m, 2H), 7.58 – 7.70 (m, 3H), 7.97 – 8.08 (m, 3H), 8.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.98 (s, 1H)

[0426] 제조예 21: 1-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-3-(4-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)butyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0427]

[0428] (단계 21-1) 1-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-3-(4-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)butyl)-1H-imidazol-3-ium bromide의 제조



[0429]

[0430] 단계 11-1에서 얻은 화합물(52 mg)과 (3aS,4S,6aR)-4-(5-bromopentyl)tetrahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2(3H)-one(40 mg)을 톨루엔에 용해시켜 24시간 동안 환류하였다. 반응이 완료된 후에 톨루엔을 감압 농축한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물을 수득하였다. (수율 = 57.9 %) 화합물의 구조는 ^1H NMR로 확인하였다.

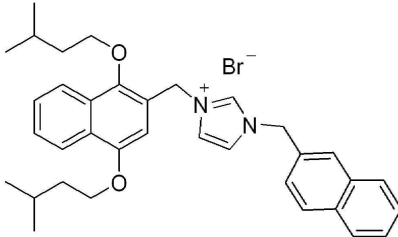
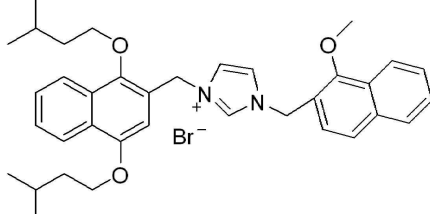
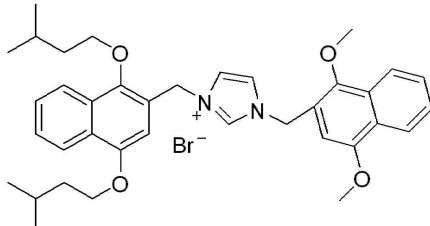
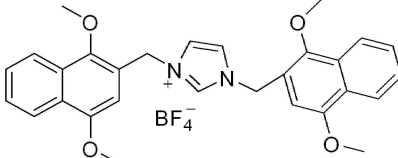
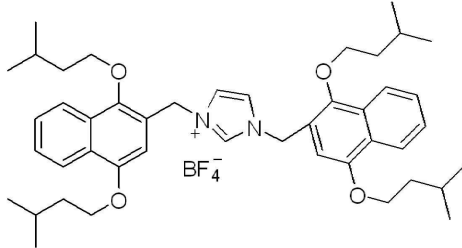
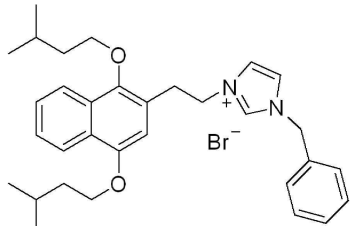
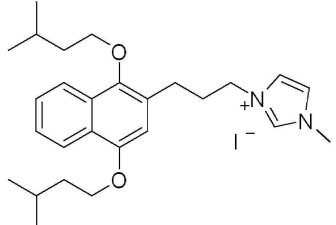
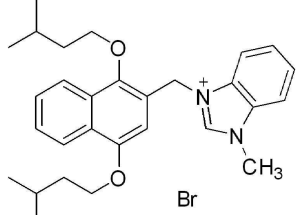
[0431] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 0.97 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.19 – 1.48 (m, 4H), 1.73 – 1.99 (m, 8H), 2.57 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 12.4, 5.2 Hz, 1H), 3.04 – 3.08 (m, 1H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 – 4.19 (m, 4 H), 4.28 – 4.31 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.38 (s, NH), 6.41 (s, NH), 6.96 (s, 1H), 7.56 – 7.68 (m, 2H), 7.80 – 7.83 (m, 2H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.16 – 8.18 (m, 1H), 9.22 (s, 1H)

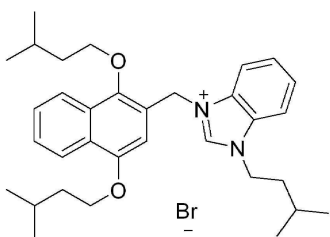
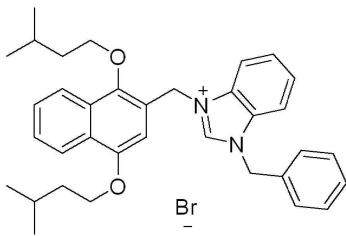
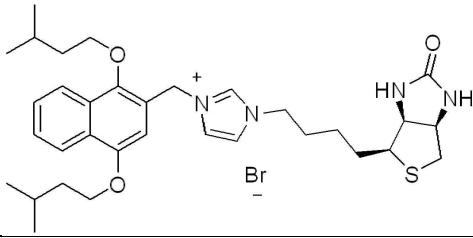
[0433] 상기 제조예 1 내지 21의 물질을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0434]

번호	구조	명칭
제조예 1		1-benzyl-3-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 2		1,3-Di(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate
제조예 3		1-benzyl-3-((1-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 4		1-benzyl-3-((1-(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 5		1-benzyl-3-((4-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 6		1-benzyl-3-((4-(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 7		1-benzyl-3-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 8		1-benzyl-3-((1,4-diisopropoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 9		1-benzyl-3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 10		1-benzyl-3-((1,4-bis(octyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide

제조예 11		3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-(naphthalen-2-ylmethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 12		3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-((1-methoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 13		3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 14		1,3-Di((1,4-dimethoxynaphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate
제조예 15		1,3-Di((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-imidazol-3-ium tetrafluoroborate
제조예 16		1-benzyl-3-(2-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)ethyl)-1H-imidazol-3-ium bromide
제조예 17		3-(3-(1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)propyl)-1-methyl-1H-imidazol-3-ium iodide
제조예 18		3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide

제조예 19		3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1-isopentyl-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide
제조예 20		1-benzyl-3-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-3-ium bromide
제조예 21		1-((1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl)-3-(4-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)butyl)-1H-imidazol-3-ium bromide

[0436] 실시예 1: 암세포에 대한 독성 평가

[0437] 한국 세포주은행으로부터 사람의 간세포종인 Hep G2 세포를 분양받았다. Hep G2 세포를 10% FBS(Welgene), 1% Penicillin/Streptomycin(Welgene)이 함유된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Media, Welgene) 배지로 계대 배양하였다. 배양기에는 5% CO₂와 95% 공기를 공급하였고, 37℃의 온도와 95%의 습도를 유지하였다.

[0438] 세포독성 분석법(MTT assay)으로 후보물질의 암세포에 대한 독성을 평가하였다. Hep G2 세포를 1x10⁵ 개/100 μl /웰로 96 웰 플레이트에 접종하고 24 시간 동안 배양하였다. 각 웰에 후보물질을 100 μg/웰을 주입하고 24 시간 동안 인큐베이션하였다. MTT 용액(EZ-Cytox, DoGenBio) 10 μl을 주입하여 상온에서 10분 동안 인큐베이션하고 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0439] 먼저 제조예 9, 제조예 16, 제조예 17의 후보물질을 각 웰에 0, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 또는 200 μM 농도로 100 μl/웰의 양으로 처리하고 흡광도를 측정하였다. 제조예 9는 이미다졸의 질소에 1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)methyl기 치환된 화합물이고, 제조예 16 및 17은 이미다졸의 질소에 1,4-bis(isopentyloxy)naphthalen-2-yl)ethyl기가 치환된 화합물이다.

[0440] 도 1에 따르면, 3종의 후보물질 모두 5 μM 내지 10 μM 농도를 처리한 군에서 현저한 암세포 사멸 효과를 나타내었다.

[0441] 이하 제조예 1 내지 8, 제조예 10 내지 15, 제조예 18 내지 21의 후보물질을 (총 18종) 10 μM의 농도로 100 μl/웰의 양으로 처리하고 흡광도를 측정하였다.

[0442] 하기 표 2 및 도 2에 따르면, 제조예 6, 제조예 8, 제조예 10 내지 15, 제조예 18 내지 20의 후보물질 처리군은 대조군의 세포 생존율(100%)을 기준으로 암세포 생존율이 50% 이하로 낮아졌으므로 우수한 암세포 사멸 효과를 나타내었다.

표 2

[0443]

		Cell viability(%)			Cell viability(%)
-	대조군	100.00±7.0	10	제조예11	<u>22.91±1.6</u>
1	제조예1	96.03±2.0	11	제조예12	<u>20.81±0.6</u>
2	제조예2	73.56±0.8	12	제조예13	<u>25.84±4.9</u>

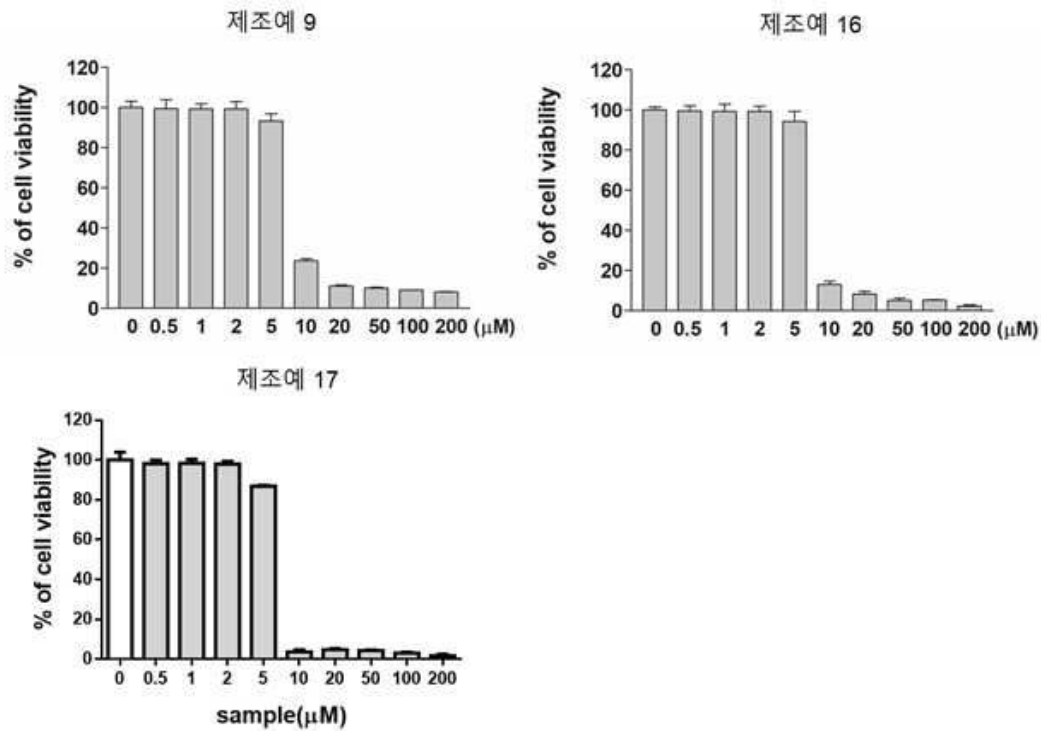
3	제조예3	93.17±2.5	13	제조예14	20.02±6.2
4	제조예4	68.96±3.6	14	제조예15	25.93±0.5
5	제조예5	101.62±6.4	15	제조예18	12.51±1.0
6	제조예6	27.68±11.6	16	제조예19	12.60±1.3
7	제조예7	112.28±22.1	17	제조예20	13.75±1.4
8	제조예8	34.53±3.4	18	제조예21	67.62±2.9
9	제조예10	22.69±2.3			

[0444]

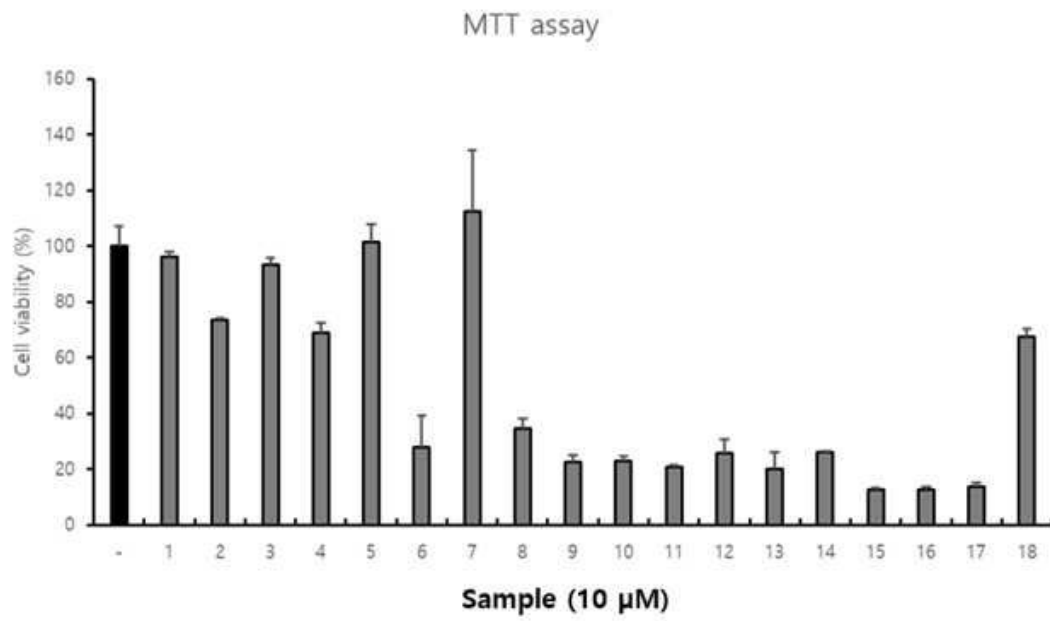
암세포 사멸 효과가 상대적으로 낮은 후보물질(제조예 1 내지 5, 제조예 7, 제조예 21)과 암세포 사멸 효과가 상대적으로 높은 후보물질(제조예 6, 8 내지 20)의 구조를 비교하면, 이미다졸 질소에 치환된 나프탈렌일알킬기의 알콕시 치환기가 암세포 사멸 효과에 영향을 미친다는 것을 알 수 있다.

도면

도면1



도면2



-	대조군	7	제조예7	14	제조예15
1	제조예1	8	제조예8	15	제조예18
2	제조예2	9	제조예10	16	제조예19
3	제조예3	10	제조예11	17	제조예20
4	제조예4	11	제조예12	18	제조예21
5	제조예5	12	제조예13		
6	제조예6	13	제조예14		