

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0141115

(43) 공개일자 2023년10월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07D 235/18 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/04 (2013.01)

A61K 31/4184 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0040247

(22) 출원일자 2022년03월31일

심사청구일자 2022년03월31일

(71) 출원인

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(주)바이오메트릭스 테크놀로지

강원도 춘천시 소양강로 56, 2동 2호(후평동, 바이오벤처프라자)

(72) 발명자

남세 사티쉬 발라사헵

강원도 춘천시 서부대성로 33 (e-편한세상) 106동 1302호

송인호

강원도 정선군 사북읍 과량새길 10 소라파크 202동 103호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인지원

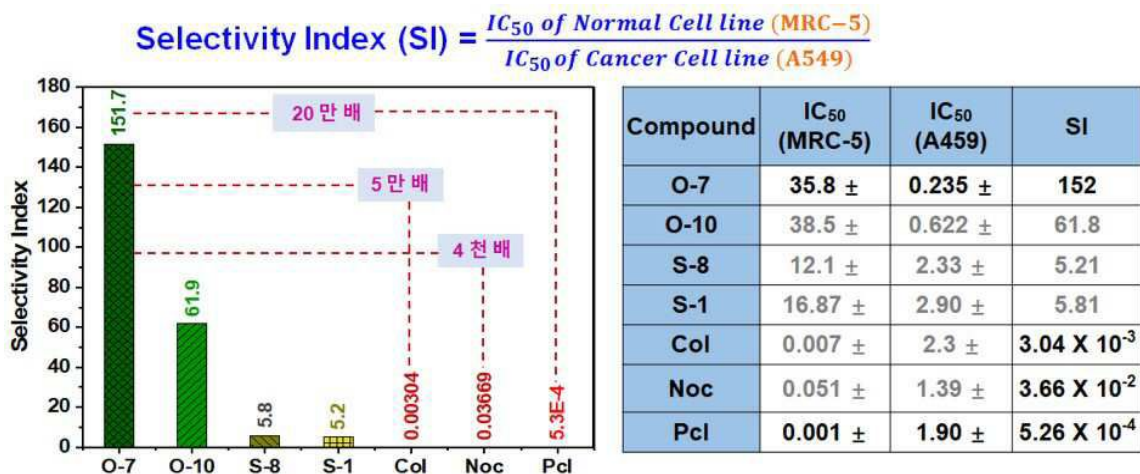
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 신규한 2-아릴-1H-벤조[d]이미다졸 유도체, 이의 제조 방법 및 이의 항암제로서의 용도

(57) 요약

본 발명은 벤지미다졸 유도체에 관한 것으로, 보다 상세하게 우수한 항암 활성을 가지는 벤지미다졸 유도체, 이의 제조 방법 및 이의 항암제로서의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 31/4709 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 235/18 (2013.01)

(72) 발명자

김태선

강원도 춘천시 남춘천새길 11 휴먼시아 남춘천1단
지아파트 108동 1201호

송금수

강원도 춘천시 승지골길16번길 47 뜨란채아파트
1010동 1201호

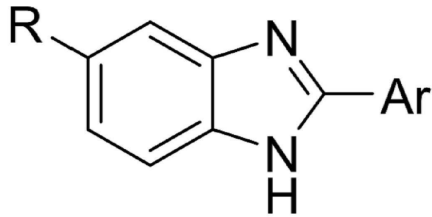
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 나타내는 것으로,

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 R은 염소(Cl), 페닐시오(phenylthio), (페닐)메탄온((phenyl)methanone)) 및 페녹시(phenoxy) 중에서 선택되는 하나이며,

상기 화학식 1에서 Ar(아릴기)은 퀴놀린(quinoline), p-톨릴(p-tolyl), 페놀(phenol), 파라 페놀(para phenol), m-톨릴(m-tolyl), 나프탈렌(naphtalene), 2-나프탈렌(2-naphtalene), 퀴놀리놀(quinolinol), 다이메틸아닐린(dimethylaniline) 및 (다이에틸아미노)페놀((diethylamino)phenol)로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나인,

벤지미다졸 유도체.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 벤지미다졸 유도체는 튜불린의 콜히친 결합 부위(Colchicine Binding Site)에 결합하는,

벤지미다졸 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 벤지미다졸 유도체는 튜불린의 노코다졸 결합 부위(Nocodazole Binding Site)에 결합하는,

벤지미다졸 유도체.

청구항 4

알데하이드를 제1 용매에 녹여 알데하이드 용액을 준비하는 단계;

아민을 제2 용매와 혼합하여 아민 용액을 준비하는 단계;

상기 알데하이드 용액을 상기 아민 용액과 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및

상기 혼합물의 용매를 제거하는 단계를 포함하는

벤지미다졸 유도체의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 알데하이드(Aldehyde)는 퀴놀린-2-카발알데하이드(quinoline-2-carbaldehyde), 4-메틸벤즈알데하이드(4-methylbenzaldehyde), 살리실알데히드(Salicylaldehyde), 4-하이드록시벤즈알데하이드(4-Hydroxybenzaldehyde), m-톨루알데하이드(m-tolualdehyde), 2-나프탈알데하이드(2-naphthaldehyde), 1-나프탈알데하이드(1-naphthaldehyde), 8-하이드록시퀴놀린-2-카발알데하이드(8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde), 4-(디메틸아미노)살리실알데하이드{4-(Dimethylamino)salicylaldehyde} 및 4-(디에틸아미노)살리실알데하이드{4-(Diethylamino)salicylaldehyde}으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나인,

벤지미다졸 유도체의 제조방법.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 아민(Amine)은 4-클로로-o-페닐렌디아민(4-chloro-o-phenylenediamine), 3,4-디아미노벤조페논(3,4-Diaminobenzophenone), 4-(페닐시오)벤젠-1,2-디아민{4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine} 및 4-페녹시벤젠-1,2-디아민(4-Phenoxybenzene-1,2-diamine)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나인,

벤지미다졸 유도체의 제조방법.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 제1 용매는 에탄올, 메탄올 및 디메틸포름아미드 중에서 선택되는 하나인,

벤지미다졸 유도체의 제조방법.

청구항 8

제4항에 있어서,

상기 제2 용매는 에탄올, 메탄올 및 디메틸포름아미드 중에서 선택되는 하나인,

벤지미다졸 유도체의 제조방법.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 벤지미다졸 유도체를 포함하는 항암용 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 벤지미다졸 유도체에 관한 것으로, 보다 상세하게 우수한 항암 활성을 가지는 벤지미다졸 유도체, 이의 제조 방법 및 이의 항암제로서의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0001]

- [0002] 유전자의 정상적인 제어가 이루어지지 않아 발생하는 질병, 대표적으로 암으로 통칭되는 질환에 대한 효과적이고 전통적인 치료 방법은 외과적으로 종양을 절제하여 제거하는 방법이 활용되고 있었으나, 원발성 암이 타 기관으로 전이가 되는 경우는 외과적 수술이 불가하여 항암 약물 치료 요법이 널리 사용되고 있다.
- [0003] 상기 약물 치료로 사용되는 항암제는 주로 단분자 물질을 유기적 또는 무기적 방법으로 합성하여 사용하고 있다. 현재까지 많은 천연물 및 단백질 또는 펩티드성 항암제와 화학합성 항암제가 개발되어 사용되고 있으나, 대부분 생체 내 정상세포에도 영향을 나타내는 심각한 부작용을 나타낼 뿐만 아니라, 암종에 따라 또는 동일한 암종이라도 환자에 따라서 동일한 치료효과가 나타나지 않는 경우가 일반적이다.
- [0004] 이에 암세포를 선택적으로 표적화할 수 있는 항암제의 개발은 수십 년 동안 중요한 연구 분야로 남아 있다. 미세소관은 α -튜불린 및 β -튜불린 이중이량체로 구성되어 있으며 새로운 항암제 개발의 표적이 되고 있다. 미세소관의 중합 및 해중합은 세포 분열, 세포와 세포골격의 유지, 세포 신호 전달 및 세포 기관 수송과 같은 여러 세포 기능에서 중요한 역할을 한다. 또한 세포골격의 필수적인 부분으로 작용한다. 그렇기에 미세소관의 역학을 방해하는 것은 항종양 약물 발견을 하는 데 있어서 효과적인 방법이 될 수 있다.
- [0005] 미세소관을 표적으로 하는 작용제(Microtubule-Targeting Agent, MTA)는 미세소관 안정화제와 미세소관 불안정화제로 나눌 수 있다. 상기 미세소관 안정화제는 α -튜불린 과 β -튜불린의 중합을 촉진하여 미세소관의 농도를 증가시킬 수 있다. 상기 미세소관 불안정화제는 미세소관을 해중합하여 미세소관의 분해를 촉진하고 미세소관의 농도를 감소시킬 수 있다.
- [0006] 도 1은 튜불린(Tubulin)이 가지고 있는 6개의 결합자리(Binding Site)를 도시한 것이다. 상기 튜불린(Tubulin)의 콜히친(Colchicine), 빈카(Vinca), 메이탄신(Maytansine) 및 피로네틴(Pironetin)은 미세소관 불안정화제일 수 있다. 상기 튜불린(Tubulin)의 타산(Taxane), 라우리말라이드(Laulimalide) 및 펠로루사이드(Peloruside)는 미세소관 안정화제일 수 있다.
- [0007] 비교적 간단한 화학구조에도 불구하고 콜히친 결합 부위(Colchicine Binding Site; CBS)를 표적으로 하는 미세소관을 표적으로 하는 작용제(MTA)는 높은 효과를 갖는 것으로 알려져 있다. 이에 콜히친 결합 부위(CBS)를 표적으로 하는 화합물에 대한 연구의 필요성이 대두되었다.
- [0008] 도 2는 벤지미다졸 작용기를 가지는 약물들을 도시한 것이다. 벤지미다졸(Benzimidazole) 작용기를 가지는 화합물은 낮은 독성으로 인해 널리 사용될 수 있다. 상기 화합물은 알벤다졸(Albendazole), 메벤다졸(Mebendazole), 트리클라벤다졸(Triclabendazole), 펜벤다졸(Fenbendazole), 플루벤다졸(Flubendazole) 및 노코다졸(Nocodazole)일 수 있다.
- [0009] 상기 벤지미다졸(Benzimidazole) 작용기를 가지는 화합물의 작용 방식은 미세소관을 형성하는 동안 튜불린(Tubulin) 중합을 억제하는 콜히친 결합 부위(CBS)를 표적으로 할 수 있다. 상기 노코다졸(Nocodazole)은 튜불린(Tubulin)의 노코다졸 결합 부위(Nocodazole Binding Site; NBS)를 표적으로 하는 미세소관 해중합제일 수 있다.
- [0010] 일반적으로 뉴클레오타이드(Nucleotide)에 대한 벤지미다졸 유도체의 구조적 유사성은 β -튜불린을 포함한 다양한 생체 분자와 상호작용할 수 있도록 한다. 따라서 벤지미다졸 유도체(Benzimidazole Derivatives)는 미세소관 억제, 푸마르산염 감소 및 포도당 흡수와 같은 다양한 세포 메커니즘을 조절할 수 있다. 상기 벤지미다졸 유도체(Benzimidazole Derivatives)는 콜히친 결합 부위(CBS) 및 노코다졸 결합 부위(NBS)를 표적으로 할 수 있는 전구물질이 될 수 있다. 상기 전구물질은 새로운 미세소관 억제제를 개발하기 위해 이용될 수 있다.
- [0011] 한편, 계피산(cinnamic acid), 벤즈 설파마이드를 함유한 피라졸(benz sulfamide-containing pyrazole), 아릴 피라졸(arylpyrazole) 및 옥신돌(oxindole)과 같은 화합물은 우수한 항암 활성을 나타내지만, 회전 가능한 결합 수가 증가하는 복잡한 구조로 높은 독성을 가질 수 있다. 따라서 콜히친 결합 부위(CBS)와 노코다졸 결합 부위(NBS)를 표적으로 하는 단순한 구조의 벤지미다졸 유도체(Benzimidazole Derivatives)의 설계 및 개발은 불가피하다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0013] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-2119150호
(특허문헌 0002) 한국등록특허 제10-2225840호
(특허문헌 0003) 한국등록특허 제10-20722850호

발명의 내용

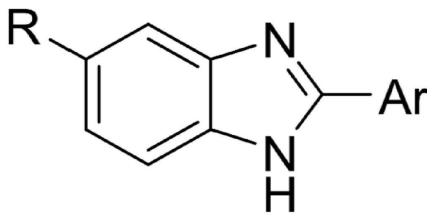
해결하려는 과제

- [0014] 본 발명의 목적은 종래 우수한 항암 활성을 가지나 높은 독성을 가지는 화합물들의 문제점을 해결하기 위하여 우수한 항암 효과를 가지면서도 단순한 구조의 벤지미다졸 유도체(Benzimidazole derivatives) 및 이의 제조방법을 제공하는 것으로, 상기 벤지미다졸 유도체(Benzimidazole derivatives)는 튜블린의 콜히친 결합 부위(Colchicine Binding site)를 표적으로 하는 단순한 구조를 가질 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 화학식 1과 같이 나타낼 수 있다.

- [0017] [화학식 1]



- [0018]
- [0019] 상기 화학식 1에서 R은 염소(Cl), 페닐시오(phenylthio), (페닐)메탄온((phenyl)methanone) 및 페녹시(phenoxy)중에서 선택되는 하나이며,
- [0020] 상기 화학식1에서 Ar(아릴기)은 퀴놀린(quinoline), p-톨릴(p-tolyl), 페놀(phenol), 파라 페놀(para phenol), m-톨릴(m-tolyl), 나프탈렌(naphtalene), 2-나프탈렌(2-naphtalene), 퀴놀리놀(quinolinol), 다이메틸아닐린(dimethylaniline) 및 (다이에틸아미노)페놀((diethylamino)phenol)로 이루어진 그룹에서 선택되는 하나일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 튜블린의 콜히친 결합 부위(Colchicine Binding Site)에 결합할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 튜블린의 노코다졸 결합 부위(Nocodazole Binding Site)에 결합할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법은 알데하이드(Aldehyde)을 제 1용매에 녹여 알데하이드 용액을 준비하는 단계; 아민을 제2 용매와 혼합하여 아민 용액을 준비하는 단계; 상기 알데하이드 용액을 상기 아민 용액에 넣어 혼합물을 제조하는 단계; 상기 혼합물의 용매를 제거하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법에서 상기 알데하이드(Aldehyde)는 퀴놀린-2-카발알데하이드(quinoline-2-carbaldehyde), 4-메틸벤즈알데하이드(4-methylbenzaldehyde), 살리실알데하이드(Salicylaldehyde), 4-하이드록시벤즈알데하이드(4-Hydroxybenzaldehyde), m-톨루알데하이드(m-tolualdehyde), 2-나프탈알데하이드(2-naphtaldehyde), 1-나프탈알데하이드(1-naphtaldehyde), 8-하이드록시퀴놀린-2-카발알데하이드(8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde), 4-(디메틸아미노)살리실알데하이드{4-(Dimethylamino)salicylaldehyde} 및 4-(다이에틸아미노)살리실알데하이드{4-(Diethylamino)salicylaldehyde}으로 이루어진 군으로부터 한 가지로 선택되는 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법에서 상기 아민(Amine)은 4-클로로-0-페닐린디아민(4-

chloro-o-phenylenediamine), 3,4-디아미노벤조페논(3,4-Diaminobenzophenone), 4-(페닐시오)벤젠-1,2-디아민 {4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine} 및 4-페녹시벤젠-1,2-디아민(4-Phenoxybenzene-1,2-diamine)으로 이루어진 군으로부터 한 가지로 선택되는 것일 수 있다.

[0026] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법에서 상기 제1 용매는 에탄올, 메탄올 및 디메틸포름아미드(DMF)에서 선택되는 하나일 수 있다.

[0027] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법에서 상기 제2 용매는 에탄올, 메탄올 및 디메틸포름아미드(DMF)에서 선택되는 하나일 수 있다.

[0028] 본 발명의 실시예에 따른 항암용 약학 조성물은 벤지미다졸 유도체를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0030] 본 발명의 벤지미다졸 유도체(Benzimidazole Derivatives)는 단순한 구조를 가질 수 있음과 동시에 높은 항암 활성을 지닌 바 항암효과를 지닌 미세소관 표적화제의 전구 화합물질로 사용될 수 있다.

[0031] 본 발명은 상기 벤지미다졸 유도체 및 이의 제조방법을 제공할 수 있다. 또한 상기 벤지미다졸 유도체를 전구물질로 활용하여 항암제로 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0033] 도 1은 튜불린(tubulin)을 targeting 하는 6개의 결합 자리(Binding Site)를 도시한 것이다.

도 2은 벤지미다졸(Benzimidazole) 작용기를 가지는 약물들을 도시한 것이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들, Colchicine(Col), Nocodazole(Noc) 및 Paclitaxel(Pcl)의 A549 세포주(도 3의 a)), MCF-7 세포주(도 3의 b)) 및 MRC-5 세포주(도 3의 c))에서의 IC₅₀ 값을 도시한 것이다.

도 4은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들, Colchicine(Col), Nocodazole(Noc) 및 Paclitaxel(Pcl)의 A549 세포주와 MRC-5 세포주에 대한 선택성 지수>Selectivity Index)를 도시한 것이다.

도 5은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체, Nocodazole(Noc) 및 Paclitaxel(Pcl)의 튜불린 중합도를 도시한 것이다.

도 6은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체, Nocodazole(Noc) 및 Paclitaxel(Pcl)의 튜불린 중합도를 도시한 것이다.

도 7은 화합물 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 A549 세포에서 면역형광 분석을 사용하여 관찰된 세포내 미세소관 조직을 도시한 것이다.

도 8은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 A549 세포에서의 세포 주기에 대한 비율을 도시한 것이다.

도 9은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들, Colchicine(Col), Nocodazole(Noc) 및 Paclitaxel(Pcl)의 각 세포 주기 단계에서의 세포 비율을 도시한 것이다.

도 10은 튜불린의 콜히친 결합 부위(CBS)에서 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 결합 형태를 도시한 것이다.

도 11은 튜불린의 노코다졸 결합 부위(NBS)에서 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 결합 형태를 도시한 것이다.

도 12a 내지 도 12d는 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 oral bioavailability 레이더 그래프를 도시한 것이다.

도 13a 내지 도 13d는 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 ADME 분석 Boiled-egg 그래프를 도시한

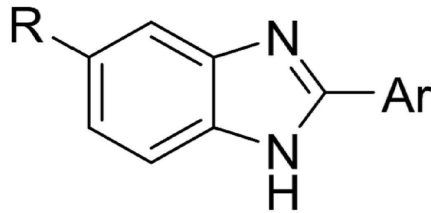
것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[0035] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 다음과 같이 화학식1로 나타낼 수 있다.

[0036] [화학식 1]



[0037]

[0038] 상기 화학식1에서 R은 염소(Cl), 페닐시오(phenylthio), (페닐)메탄온((phenyl)methanone)) 및 페녹시(phenoxy)중에서 선택되는 하나일 수 있으며, 바람직하게는 페닐시오(phenylthio) 또는 페녹시(phenoxy)일 수 있다.

[0039] 상기 화학식1에서 Ar은 아릴기(Aryl)일 수 있다. 보다 구체적으로 상기 Ar은 퀴놀린(quinoline), p-톨릴(p-tolyl), 페놀(phenol), 파라 페놀(para phenol), m-톨릴(m-tolyl), 1-나프탈렌(1-naphtalene), 2-나프탈렌(2-naphtalene), 퀴놀리놀(quinolinol), (다이메틸아미노)페놀(dimethylphenol) 및 (다이에틸아미노)페놀(diethylamino)phenol) 중에서 선택되는 하나일 수 있으며, 바람직하게는 퀴놀린(quinoline), 퀴놀리놀(quinolinol), 1-나프탈렌(1-naphtalene) 및 (다이에틸아미노)페놀(diethylamino)phenol)에서 선택되는 하나일 수 있다.

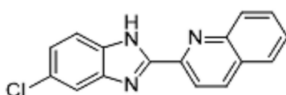
[0040] 벤지미다졸 유도체는 다음과 같은 조합일 수 있다. (1) 상기 벤지미다졸 유도체는 상기 R이 페닐시오(Phenylthio)이며, 상기 아릴기(Ar)는 퀴놀린(quinoline)일 수 있다. (2) 상기 벤지미다졸 유도체는 상기 R이 페닐시오(Phenylthio)이며, 상기 아릴기(Ar)는 퀴놀리놀(quinolinol)일 수 있다. (3) 상기 벤지미다졸 유도체는 상기 R이 페녹시(Phenoxy)이며, 상기 아릴기(Ar)는 1-나프탈렌(1-naphtalene)일 수 있다. (4) 상기 벤지미다졸 유도체는 상기 R이 페녹시(Phenoxy)이며, 상기 아릴기(Ar)는 (다이에틸아미노)페놀(diethylamino)phenol)일 수 있다.

[0041] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-1 내지 2-40으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상일 수 있다. 다음과 같다.

[0042] 보다 구체적으로,

[0043] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-1로 나타내는 2-(5-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)퀴놀린(2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolone)일 수 있다.

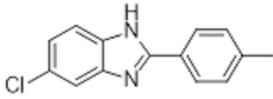
[0044] [화학식 2-1]



[0045]

[0046] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-2로 나타내는 5-클로로-2-(p-톨릴)-1H-벤조[d]이미다졸(5-chloro-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

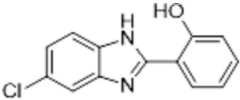
[0047] [화학식 2-2]



[0048]

[0049] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-3로 나타내는 2-(5-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)페놀(2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol)일 수 있다.

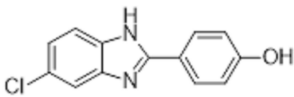
[0050] [화학식 2-3]



[0051]

[0052] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-4로 나타내는 4-(5-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)페놀(4-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol)일 수 있다.

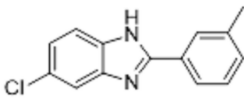
[0053] [화학식 2-4]



[0054]

[0055] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-5로 나타내는 5-클로로-2-(m-톨릴)-1H-벤조[d]이미다졸(5-chloro-2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

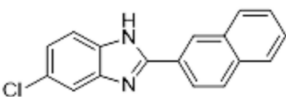
[0056] [화학식 2-5]



[0057]

[0058] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-6로 나타내는 5-클로로-2-(나프탈렌-2-yl)-1H-벤조[d]이미다졸(5-chloro-2-(naphthalen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

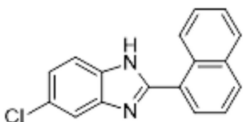
[0059] [화학식 2-6]



[0060]

[0061] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-7로 나타내는 5-클로로-2-(나프탈렌-1-yl)-1H벤조[d]이미다졸(5-chloro-2-(naphthalen-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

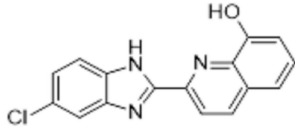
[0062] [화학식 2-7]



[0063]

[0064] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-8로 나타내는 2-(5-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)퀴놀린-8-올(2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolin-8-ol)일 수 있다.

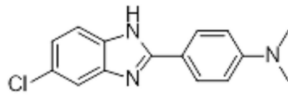
[0065] [화학식 2-8]



[0066]

[0067] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-9로 나타내는 4-(5-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)-N,N-디메틸아닐린(4-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N,N-dimethylaniline)일 수 있다.

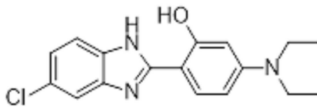
[0068] [화학식 2-9]



[0069]

[0070] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-10로 나타내는 4-(5-클로로-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)-N,N-디메틸아닐린(4-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N,N-dimethylaniline)일 수 있다.

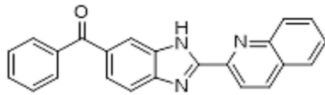
[0071] [화학식 2-10]



[0072]

[0073] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-11로 나타내는 페닐(2-(퀴놀린-2-yl)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)메타논(phenyl(2-(quinolin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)methanone)일 수 있다.

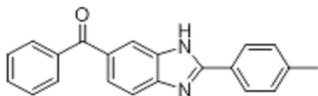
[0074] [화학식 2-11]



[0075]

[0076] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-12로 나타내는 페닐(2-(p-톨릴)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)메타논(phenyl(2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)methanone)일 수 있다.

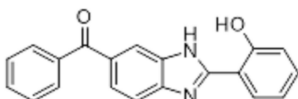
[0077] [화학식 2-12]



[0078]

[0079] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-13로 나타내는 (2-(2-히드록시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)(페닐)메타논((2-(2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone)일 수 있다.

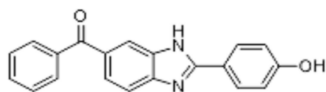
[0080] [화학식 2-13]



[0081]

[0082] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-14로 나타내는 (2-(4-히드록시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)(페닐)메타논((2-(4-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone)일 수 있다.

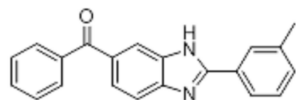
[0083] [화학식 2-14]



[0084]

[0085] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-15로 나타내는 페닐(2-(*m*-톨릴)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)메탄온(phenyl(2-(*m*-tolyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-yl)methanone)일 수 있다.

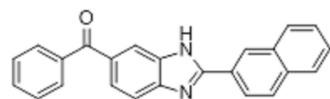
[0086] [화학식 2-15]



[0087]

[0088] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-16로 나타내는 (2-(나프탈렌-2-yl)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)(페닐)메탄온((2-(naphthalen-2-yl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone)일 수 있다.

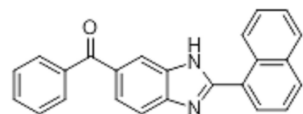
[0089] [화학식 2-16]



[0090]

[0091] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-17로 나타내는 (2-(나프탈렌-1-yl)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)(페닐)메탄온((2-(naphthalen-1-yl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone)일 수 있다.

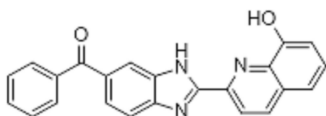
[0092] [화학식 2-17]



[0093]

[0094] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-18로 나타내는 (2-(8-하이드록시퀴놀린-2-yl)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)(페닐)메탄온((2-(8-hydroxyquinolin-2-yl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone)일 수 있다.

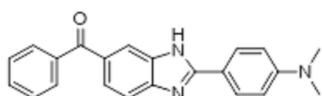
[0095] [화학식 2-18]



[0096]

[0097] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-19로 나타내는 (2-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)(페닐)메탄온((2-(4-(dimethylamino)phenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone)일 수 있다.

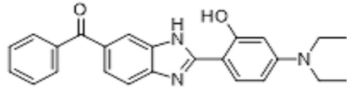
[0098] [화학식 2-19]



[0099]

[0100] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-20로 나타내는 (2-(4-(디에틸라미노)-2-하이드록시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)(페닐)메탄온((2-(4-(diethylamino)-2-hydroxyphenyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone)일 수 있다.

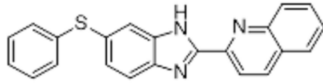
[0101] [화학식 2-20]



[0102]

[0103] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-21로 나타내는 2-(6-(페닐티오)-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)퀴놀린(2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolone)일 수 있다.

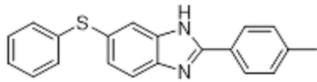
[0104] [화학식 2-21]



[0105]

[0106] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-22로 나타내는 6-(페닐티오)-2-(p-톨)-1H-벤조[d]이미다졸(6-(phenylthio)-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

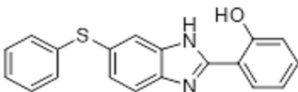
[0107] [화학식 2-22]



[0108]

[0109] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-23로 나타내는 (2-(2-하이드록시페닐)-1H-벤조[d]이미다졸-6-yl)(페닐)메탄온((2-(2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone)일 수 있다.

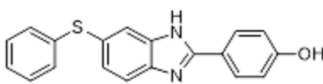
[0110] [화학식 2-23]



[0111]

[0112] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-24로 나타내는 4-(6-(페닐티오)-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)페놀(4-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol)일 수 있다.

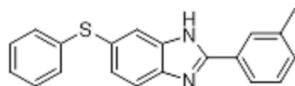
[0113] [화학식 2-24]



[0114]

[0115] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-25로 나타내는 6-(페닐티오)-2-(m-톨)-1H-벤조[d]이미다졸(6-(phenylthio)-2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

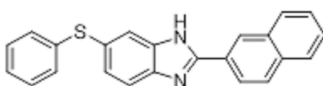
[0116] [화학식 2-25]



[0117]

[0118] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-26로 나타내는 2-(나프탈렌-2-yl)-6-(페닐티오)-1H-벤조[d]이미다졸(2-(naphthalen-2-yl)-6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

[0119] [화학식 2-26]

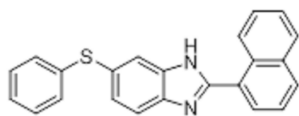


[0120]

[0121] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-27로 나타내는 2-(나프탈렌-1-yl)-6-(페닐티오)-

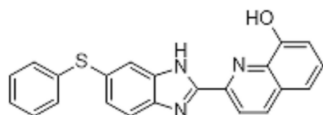
1H-벤조[d]이미다졸(2-(naphthalen-1-yl)-6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

[화학식 2-27]



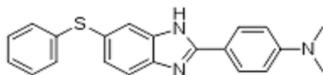
본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-28로 나타내는 2-(6-(페닐티오)-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)퀴놀린-8-올(2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolin-8-ol)일 수 있다.

[화학식 2-28]



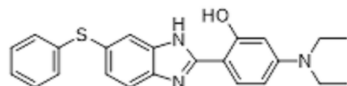
본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-29로 나타내는 N,N-다이메틸-4-(6-(페닐티오)-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)아닐린(N,N-dimethyl-4-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)aniline)일 수 있다.

[화학식 2-29]



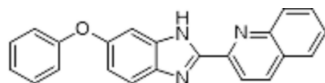
본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-30로 나타내는 5-(디에틸아미노)-2-(6-(페닐티오)-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)페놀(5-(diethylamino)-2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol)일 수 있다.

[화학식 2-30]



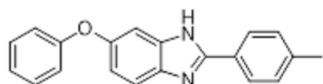
본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-31로 나타내는 2-(6-페녹시-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)퀴놀린(2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoline)일 수 있다.

[화학식 2-31]



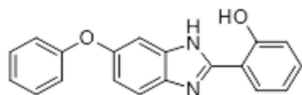
본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-32로 나타내는 6-페녹시-2-(p-톨릴)-1H-벤조[d]이미다졸(6-phenoxy-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

[화학식 2-32]



본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-33로 나타내는 2-(6-페녹시-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)페놀(2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol)일 수 있다.

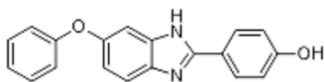
[0140] [화학식 2-33]



[0141]

[0142] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-34로 나타내는 4-(6-페녹시-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)페놀 (4-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol)일 수 있다.

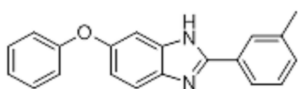
[0143] [화학식 2-34]



[0144]

[0145] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-35로 나타내는 6-페녹시-2-(m-톨릴)-1H-벤조[d]이미다졸 (6-phenoxy-2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

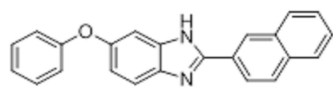
[0146] [화학식 2-35]



[0147]

[0148] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-36로 나타내는 2-(나프탈렌-2-일)-6-페녹시-1H-벤조[d]이미다졸 (2-(naphthalen-2-yl)-6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

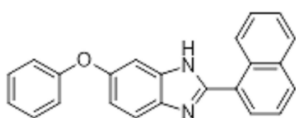
[0149] [화학식 2-36]



[0150]

[0151] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-37로 나타내는 2-(나프탈렌-1-yl)-6-페녹시-1H-벤조[d]이미다졸 (2-(naphthalen-1-yl)-6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazole)일 수 있다.

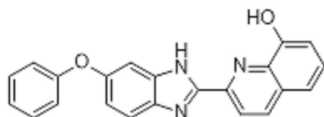
[0152] [화학식 2-37]



[0153]

[0154] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-38로 나타내는 2-(6-페녹시-1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)퀴놀린-8-올 (2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolin-8-ol)일 수 있다.

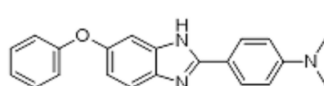
[0155] [화학식 2-38]



[0156]

[0157] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-39로 나타내는 N,N-다이메틸-4-(6-페녹시-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)아닐린 (N,N-dimethyl-4-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)aniline)일 수 있다.

[0158] [화학식 2-39]

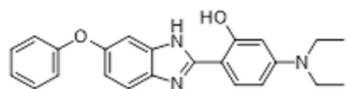


[0159]

[0160] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체는 하기 화학식 2-40로 나타내는 5-(디에틸아미노)-2-(6-페닐시

오)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)페놀(5-(diethylamino)-2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol)일 수 있다.

[0161] [화학식 2-40]



[0162]

[0164] 본 발명의 실시예에 따른 벤지마다졸 유도체는 튜불린의 콜히친 결합 부위(Colchicine Binding Site)에 결합할 수 있다.

[0166] 본 발명의 실시예에 따른 벤지마다졸 유도체는 튜불린의 노코다졸 결합 부위(Nocodazole Binding Site)에 결합할 수 있다.

[0168] 본 발명의 실시예에 따른 벤지마다졸 유도체는 튜불린의 콜히친 결합 부위(Colchicine Binding Site) 및 노코다졸 결합 부위(Nocodazole Binding Site)에 결합할 수 있다.

[0170] 본 발명의 실시예에 따른 벤지디마졸 유도체의 제조방법은 알데하이드(Aldehyde)를 제1용매에 용해하여 알데하이드 용액을 준비하는 단계; 상기 아민을 제2 용매와 혼합하여 아민 용액을 준비하는 단계; 상기 알데하이드 용액을 상기 아민 용액을 혼합하여 혼합물을 제조하는 단계; 및 상기 혼합물의 용매를 제거하는 단계를 포함할 수 있다.

[0171] 상기 알데하이드(Aldehyde)는 퀴놀린-2-카발알데하이드(quinoline-2-carbaldehyde), 4-메틸벤즈알데하이드(4-methylbenzaldehyde), 살리실알데히드(Salicylaldehyde), 4-하이드록시벤즈알데하이드(4-Hydroxybenzaldehyde), m-톨루알데하이드(m-tolualdehyde), 2-나프탈알데하이드(2-naphthaldehyde), 1-나프탈알데하이드(1-naphthaldehyde), 8-하이드록시퀴놀린-2-카발알데하이드(8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde), 4-(디메틸아미노) 벤즈알데하이드{4-(Dimethylamino)benzaldehyde} 및 4-(디에틸아미노)살리실알데하이드{4-(Diethylamino)salicylaldehyde}으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다.

[0172] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법에서 상기 알데히드(Aldehyde)는 몰랄농도(Molarity)가 2.5 mmol이며, 부피(Volume)는 25ml일 수 있다.

[0173] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법에서 상기 제1 용매는 에탄올, 메탄올 및 디메틸포름아미드(DMF)에서 선택되는 하나일 수 있다.

[0174] 상기 아민(Amine)은 4-클로로-O-페닐렌디아민(4-chloro-o-phenylenediamine), 3,4-디아미노벤조페논(3,4-Diaminobenzophenone), 4-(페닐시오)벤젠-1,2-디아민{4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine} 및 4-페녹시벤젠-1,2-디아민(4-Phenoxybenzene-1,2-diamine)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나일 수 있다.

[0175] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법에서 상기 아민(Amine)은 몰랄농도(Molarity)가 2.6 mmol이며, 부피(Volume)는 100ml일 수 있다.

[0176] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법에서 상기 아민은 진공처리 된 것일 수 있다.

[0177] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법에서 상기 제2 용매는 에탄올, 메탄올 및 디메틸포름아미드(DMF)에서 선택되는 하나일 수 있다.

[0178] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법은 상기 혼합물을 정제하는 단계를 더 포함할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 실시예에 따른 벤지디마졸 유도체의 제조방법은 알데하이드(Aldehyde)를 제 1용매에 녹여 알데하이드 용액을 준비하는 단계; 아민을 제 2용매와 교반하여 반응물을 준비하는 단계; 상기 알데하이드 용액을 상기 반응물에 넣어 혼합물을 준비하는 단계; 상기 혼합물의 용매를 제거하는 단계; 및 상기 혼합물을 정제하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0179] 상기 혼합물을 준비하는 단계에서 상기 혼합물은 상기 알데하이드 용액을 적하 깔때기(dropping funnel)을 이용하여 상기 반응물에 넣어 혼합된 것일 수 있다. 상기 적하 깔때기(dropping funnel)을 이용하는 이유는 디이민(diimine)의 형성을 억제할 수 있다.

[0180] 본 발명은 상기 벤지미다졸 유도체를 유효성분으로 하는 항암제용 약학적 조성물로 이용될 수 있다. 상기 벤지미다졸 유도체는 정상 세포보다 암세포에 더 높은 세포독성을 가질 수 있다. 상기 벤지미다졸 유도체는 기존 MTA인 콜히친(Col), 노코다졸(Noz) 및 파클리탁셀(Pcl)보다 더 높은 암세포 선택성을 가질 수 있다. 상기 벤지미다졸 유도체는 기존 MTA보다 A549 세포주에서 G2/M 단계에서 세포주기 정지를 가질 수 있다. 또한 상기 벤지미다졸 유도체는 대표적인 미세소관 안정화제인 파클리탁셀(Pcl) 및 미세소관 불안정화제인 노코다졸(Noz)과 유사한 효과를 보였다. 상기 벤지미다졸 유도체의 분자 도킹 결과 튜불린의 콜히친 결합 부위(CBS) 및 노코다졸 결합 부위(NBS) 모두 표적으로 삼을 가능성 있음이 확인되었다. 상기 벤지미다졸 유도체는 ADME 특성을 분석 및 예측한 결과 생물학적으로 이용가능한 범위 안에 포함되었다. 이러한 실험예를 참조하면 상기 벤지미다졸 유도체는 항암제의 전구물질로 사용될 수 있다.

[0182] 발명을 실시하기 위한 구체적인 예는 하기와 같다.

[0184] 준비예. 시료 준비, 실험 기구 준비 및 측정 기구 준비

[0185] 제조예 및 실험예에서 사용한 모든 시약은 Sigma-Aldrich, Alfa aesar, TCI, fischer chemical, Junsei, Samchun, Duksan, Daejung 사의 제품을 사용하였으며, 용매는 Junsei, Samchun, Duksan, Daejung Burdick & Jackson 회사의 제품을 정제 없이 사용하였다. 모든 반응은 제품의 성공적인 형성을 확인하기 위해 Merck Silica Gel 60F254 플레이트에서 박막 크로마토그래피(TLC)를 사용하여 모니터링되었다. 전개된 플레이트는 UV(254 nm) 하에서 가시화되었다.

[0186] 합성된 화합물들은 Jeol FT-NMR 분광계(400MHz; JEOL, Japan)에서 ^1H 및 ^{13}C NMR로 특성화하였다. 화학적 이동(δ)은 백만분율(ppm)로 커플링 상수(J)는 Hz로 표시했다. NMR 용매는 Sigma-Aldrich와 Cambridge Laboratory의, DMSO- d_6 을 사용하였다. 모든 용매에는 TMS(tetramethylsilane)가 포함되어 있어 표준물질로부터 chemical shift δ 값을 표기하였다. 그리고 화합물의 질량분석은 7820A GC/5977E MSD 모델(Agilent Technologies, US A)을 사용하여 구조를 확립하였다. 분석용 얇은 막 크로마토그래피는 E. Merck 사의 silica gel 60F254로 미리 입혀진 유리판(0.25mm)을 사용하였고, 분리용 얇은 막 크로마토그래피(thin layer chromatography)는 E. Merck 사의 70-230 mesh silica gel 60을 사용하였다.

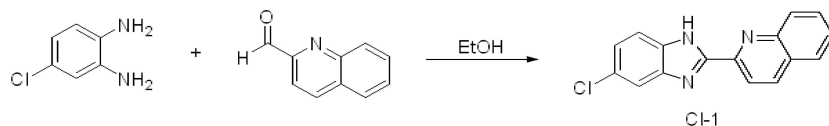
[0188] 제조예. 벤지미다졸 유도체(Benzimidazole Derivatives)의 합성

[0189] 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체의 제조방법은 다음과 같다.

[0191] 제조예 (1). 2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoline(C1-1)의 합성

[0192] 하기 반응식 1을 참조하면, 2.5 mmol(392.9 mg)의 quinoline-2-carbaldehyde을 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6 mmol(370.7 mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30 분(min)간 진공 처리를 한다. 이후 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근 바닥 플라스크에 10 mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, quinoline-2-carbaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 밝은 갈색의 고체 2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoline(하기 반응식 1의 'C1-1'생성물)을 629.4 mg(2.25 mmol, 90.0 %) 합성하였다.

[0193] [반응식 1]



[0194]

[0195] 상기 반응식 1의 'Cl-1' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0196] 'Cl-1' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.33이며, 녹는점 (mp)은 180 °C로 측정되었다.

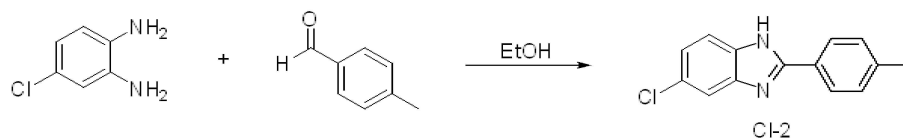
[0197] 'Cl-1' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'Cl-1' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 279.1로 측정되었다.

[0198] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.42 (s, 0.5H, -NH), 13.34 (s, 0.5H, -NH), 8.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.88 (ddd, J = 8.3, 6.7, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.84 - 7.76 (m, 1H, Ar-H), 7.70 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.63 - 7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.30 (ddd, J = 21.0, 8.6, 2.0 Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 152.16, 151.83, 148.27, 147.19, 144.76, 142.72, 137.59, 135.90, 134.01, 130.59, 128.78, 128.29, 128.20, 127.90, 127.51, 126.47, 123.79, 122.52, 120.94, 119.19, 118.91, 113.62, 111.87. Agilent Technologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 279.1 [M] $^+$, calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ = 279.1.

[0200] 제조예 (2). 5-chloro-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(Cl-2)의 합성

[0201] 하기 반응식 2를 참조하면, 2.5mmol(300.4mg)의 4-methylbenzaldehyde을 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6 mmol(370.7 mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-methylbenzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 맑은 갈색의 고체 5-chloro-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식 2의 'Cl-2' 생성물)을 538.5 mg(1.93mmol, 77.0 %) 얻었다.

[0202] [반응식 2]



[0203]

[0204] 상기 반응식 2의 'Cl-2' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0205] 'Cl-2' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.42이며, 녹는점 (mp)은 230 °C로 측정되었다.

[0206] 'Cl-2' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'Cl-2' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 242.1로 측정되었다.

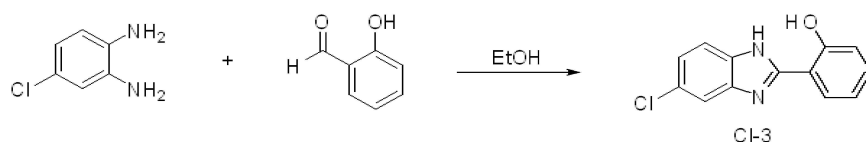
[0207] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (s, 1H, -NH), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.66 - 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 2.38 (s, 3H, -CH $_3$). ^{13}C

NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 152.82, 140.03, 129.59, 126.99, 126.55, 122.21, 21.00. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 242.1 $[M]^+$, calcd for $C_{14}H_{11}ClN_2$ = 242.1.

[0209] 제조예 (3). 2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(Cl-3)의 합

[0210] 하기 반응식 3을 참조하면, 2.5mmol(305.3mg)의 Salicylaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(370.7mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리 한다. 이후 10 mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, Salicylaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 갈색의 고체 2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(하기 반응식 3의 'Cl-3' 생성물)을 428.2mg(1.75mmol, 70.0 %) 얻었다.

[0211] [반응식 3]



[0212]

[0213] 상기 반응식 3의 'Cl-3' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다

[0214] 'Cl-3' 생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.5이며, 녹는점(m p)은 270 °C로 측정되었다.

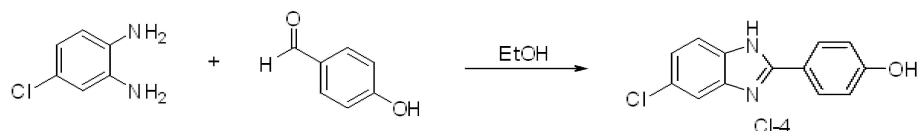
[0215] 'Cl-3' 생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'Cl-3' 생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 244.0로 측정되었다.

[0216] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.30 (s, 1H, -NH), 12.75 (s, 1H, -OH), 8.06 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.84 - 7.59 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 - 6.96 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 157.86, 132.08, 126.61, 119.29, 117.24, 112.53. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD EI mode : m/z = 244.1 $[M]^+$, calcd for $C_{13}H_9ClN_2O$ = 244.0.

[0218] 제조예 (4). 4-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(Cl-4)의 합성

[0219] 하기 반응식 4를 참조하면, 2.5mmol(305.3mg)의 4-Hydroxybenzaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(370.7mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리 한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-Hydroxybenzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰 하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합 물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 갈색의 고체 4-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(하기 반응식 4의 'Cl-4' 생성물)을 568.9mg (2.33mmol, 93.0 %) 얻었다.

[0220] [반응식 4]



[0221]

[0222] 상기 반응식 4의 'Cl-4' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0223] 'Cl-4' 생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.2이며, 녹는점(m p)은 260 °C로 측정되었다.

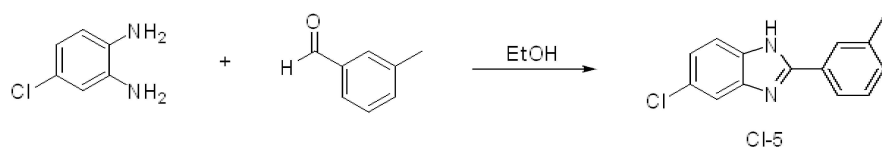
[0224] 'Cl-4' 생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'Cl-4' 생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 244.0로 측정되었다.

[0225] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H, -NH), 10.03 (s, 1H, -OH), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.73 - 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 206.53, 159.55, 153.16, 128.41, 126.00, 121.89, 120.44, 115.78. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 244.1 [M] $^+$, calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ = 244.0.

[0227] 제조예 (5). 5-chloro-2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(Cl-5)의 합성

[0228] 하기 반응식 5를 참조하면, 2.5mmol(300.4mg)의 m-tolualdehyde를 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(370.7mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, m-tolualdehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 회백색의 고체 5-chloro-2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식 5의 'Cl-5' 생성물)을 503.6mg(2.08mmol, 83.0 %) 얻었다.

[0229] [반응식 5]



[0230]

[0231] 상기 반응식 5의 'Cl-5' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0232] 'Cl-5' 생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.37이며, 녹는점(mp)은 190 °C로 측정되었다.

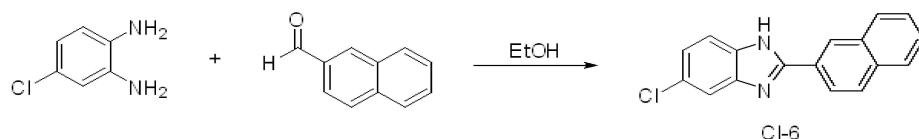
[0233] 'Cl-5' 생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'Cl-5' 생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 242.1로 측정되었다.

[0234] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 (s, 1H, -NH), 8.01 (s, 1H, Ar-H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.76 - 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.26 - 7.18 (m, 1H, Ar-H), 2.41 (s, 3H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 138.27, 130.87, 129.63, 128.92, 127.15, 123.74, 21.04. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 242.1 [M] $^+$, calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ = 242.1.

[0236] 제조예 (6). 5-chloro-2-(naphthalen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole(Cl-6)의 합성

[0237] 하기 반응식 6을 참조하면, 2.5mmol(390.5mg)의 2-naphthaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(370.7mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 2-naphthaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 회색의 고체 5-chloro-2-(naphthalen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식 6의 'Cl-6' 생성물)을 613.2mg(2.2mmol, 88.0 %) 얻었다.

[0238] [반응식 6]



[0239]

[0240] 상기 반응식 6의 'Cl-6' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0241] 'Cl-6생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.35이며, 녹는점(mp)은 200 °C로 측정되었다.

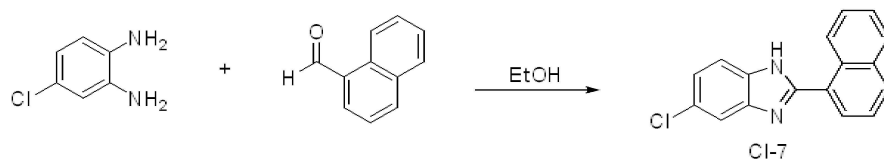
[0242] 'Cl-6생성물'의 ¹H NMR 및 ¹³C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'Cl-6생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 278.1로 측정되었다.

[0243] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.31 (s, 1H, -NH), 8.74 (s, 1H, Ar-H), 8.34 - 8.25 (m, 1H, Ar-H), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.03 - 7.97 (m, 1H, Ar-H), 7.73 - 7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.26 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.67, 133.63, 132.76, 128.66, 128.54, 127.83, 127.34, 127.08, 127.02, 126.56, 126.22, 123.88, 122.52. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : *m/z* = 278.1 [M]⁺, calcd for C₁₇H₁₁ClN₂ = 278.1.

[0245] 제조예 (7). 5-chloro-2-(naphthalen-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole(Cl-7)의 합성

[0246] 하기 반응식 7을 참조하면, 2.5mmol(390.5mg)의 1-naphthaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(370.7mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리 한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 1-naphthaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 갈색의 고체 5-chloro-2-(naphthalen-1-yl)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식 7의 'Cl-7' 생성물)을 682.91mg(2.45mmol, 98.0 %) 얻었다.

[0247] [반응식 7]



[0248]

[0249] 상기 반응식 7의 'Cl-7' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0250] 'Cl-7' 생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.37이며, 녹는점 (mp)은 178 °C로 측정되었다.

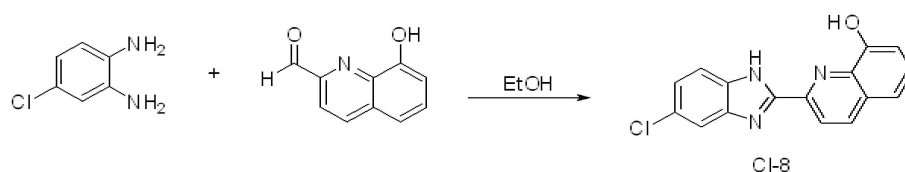
[0251] 'Cl-7' 생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'Cl-7' 생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 278.1로 측정되었다.

[0252] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.17 (s, 1H, -NH), 9.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.08 - 8.04 (m, 1H, Ar-H), 8.04 - 8.00 (m, 1H, Ar-H), 7.80 - 7.56 (m, 5H, Ar-H), 7.29 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 152.76, 133.61, 130.54, 130.41, 128.47, 128.14, 127.23, 126.96, 126.51, 126.44, 126.18, 125.29, 122.46. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI $^+$ mode : m/z = 278.1 [M] $^+$, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ = 278.1

[0254] 제조예 (8). 2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolin-8-ol(Cl-8)의 합성

[0255] 하기 반응식 8을 참조하면, 2.5mmol(432.9mg)의 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde를 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(370.7mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 갈색의 고체 2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolin-8-ol(하기 반응식 8의 'Cl-8' 생성물)을 650.6mg(2.2mmol, 88.0 %) 얻었다.

[0256] [반응식 8]



[0257]

[0258] 상기 반응식 8의 'Cl-8' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0259] 'Cl-8' 생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.15이며, 녹는점 (mp)은 243 °C로 측정되었다

[0260] 'Cl-8' 생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'Cl-8' 생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 295.1로 측정되었다.

[0261] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.44 (s, 1H, -NH), 9.89 (s, 1H, -OH), 8.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.37 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.86 - 7.67 (m, 2H, Ar-H), 7.58 - 7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.49 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.20 (dd, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR

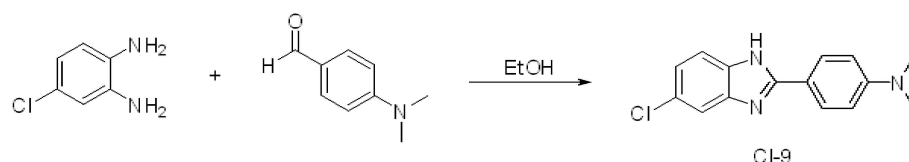
(100 MHz, DMSO- d_6) δ 153.26, 152.30, 145.37, 137.58, 137.33, 128.85, 128.66, 118.84, 117.73, 111.34.

AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 295.1 [M]⁺, calcd for C₁₆H₁₀ClN₃O = 295.1.

[0263] 제조예 (9). 4-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N,N-dimethylaniline(CI-9)의 합성

[0264] 하기 반응식 9를 참조하면, 2.5mmol(373.0mg)의 4-(dimethylamino)benzaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(370.7mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리 한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-(dimethylamino)benzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 밝은 갈색의 고체 4-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N,N-dimethylaniline(하기 반응식 9의 'CI-9' 생성물)을 611.4mg 2.25mmol, 90.0 %) 얻었다.

[0265] [반응식 9]



[0266]

[0267] 상기 반응식 9의 'CI-9' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0268] 'CI-9' 생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.35이며, 녹는점(mp)은 288 °C로 측정되었다.

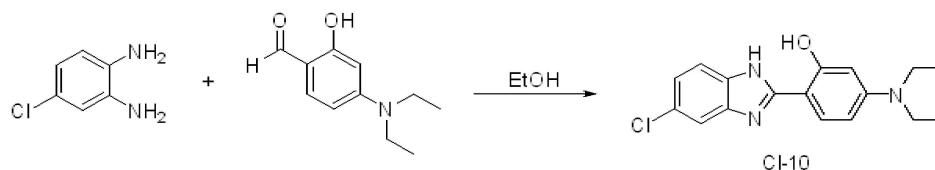
[0269] 'CI-9' 생성물'의 ¹H NMR 및 ¹³C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'CI-9' 생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 271.1로 측정되었다.

[0270] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.71 (s, 1H, -NH), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.66 - 7.36 (m, 2H, Ar-H), 7.14 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 3.00 (s, 6H, -CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 153.75, 151.45, 127.73, 125.60, 121.45, 116.74, 111.81, 39.77. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 271.1 [M]⁺, calcd for C₁₅H₁₄ClN₃ = 271.1.

[0272] 제조예 (10). 2-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-5-(diethylamino)phenol(CI-10)의 합성

[0273] 하기 반응식 10을 참조하면, 2.5mmol(464.5mg)의 4-(Diethylamino)salicylaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(370.7mg)의 4-chloro-o-phenylenediamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리 한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-chloro-o-phenylenediamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-(Diethylamino)salicylaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 회백색의 고체 4-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-N,N-dimethylaniline(하기 반응식 10의 'CI-10' 생성물)을 557.1mg(2.05mmol, 82.0 %) 얻었다.

[0274] [반응식 10]



[0275]

[0276] 상기 반응식 10의 'Cl-10' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0277] 'Cl-10' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.43이며, 녹는점 (mp)은 210 °C로 측정되었다.

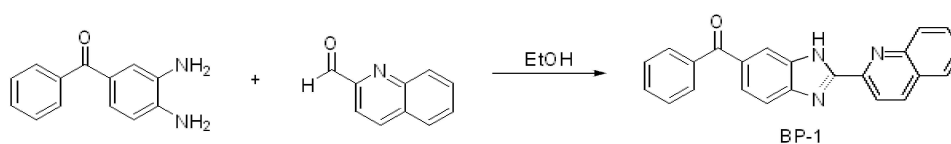
[0278] 'Cl-10' 생성물의 ^1H NMR ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'Cl-10' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 315.1로 측정되었다.

[0279] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.87 (s, 1H, -NH), 12.67 (s, 1H, -OH), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.71 - 7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.37 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 3.38 (q, J = 6.9 Hz, 4H, -CH₂), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 6H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.85, 150.52, 127.50, 126.12, 121.97, 103.77, 99.97, 97.71, 43.76, 12.56. Agilent Technologies 7820A GC/5977E MSD, EI^+ mode : m/z = 315.1 [M]⁺, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$ = 315.1.

[0281] 제조예 (11). phenyl(2-(quinolin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)methanone(BP-1)의 합성

[0282] 하기 반응식 11을 참조하면, 2.5mmol(392.9mg)의 quinoline-2-carbaldehyde를 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, quinoline-2-carbaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 Acetone에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 연한 노란색의 고체 phenyl(2-(quinolin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)methanone(하기 반응식11의 'BP-1' 생성물)을 698.8mg(2.00mmol, 80.0 %) 얻었다.

[0283] [반응식 11]



[0284]

[0285] 상기 반응식 11의 'BP-1' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0286] 'BP-1' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.27이며, 녹는점 (mp)은 199 °C로 측정되었다.

[0287] 'BP-1' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-1' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 349.1로 측정되었다.

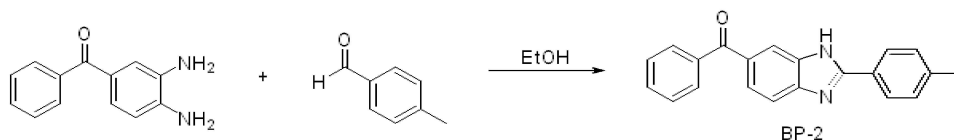
[0288] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.60 (s, 1H, -NH), 8.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H, Ar-H), 7.75 - 7.66 (m, 3H, Ar-H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H). ^{13}C

NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.71, 153.68, 152.98, 148.16, 147.23, 143.23, 138.51, 138.04, 137.69, 134.73, 132.26, 131.30, 130.67, 129.55, 128.87, 128.50, 128.32, 127.65, 125.44, 123.98, 122.50, 119.43, 115.20, 112.48. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺mode : m/z = 349.1 [M]⁺, calcd for C₂₃H₁₅N₃O = 349.1.

[0290] 제조예 (12). phenyl(2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)methanone(BP-2)의 합성

[0291] 하기 반응식 12를 참조하면, 2.5mmol(300.4mg)의 4-methylbenzaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9 mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100 mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-methylbenzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 Acetone에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 백색의 고체 phenyl(2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)methanone(하기 반응식12 'BP-2' 생성물)을 762.30mg (2.33mmol, 93.0 %) 얻었다.

[0292] [반응식 12]



[0293]

[0294] 상기 반응식 12의 'BP-2' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0295] 'BP-2생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.24이며, 녹는점(mp)은 240 °C로 측정되었다.

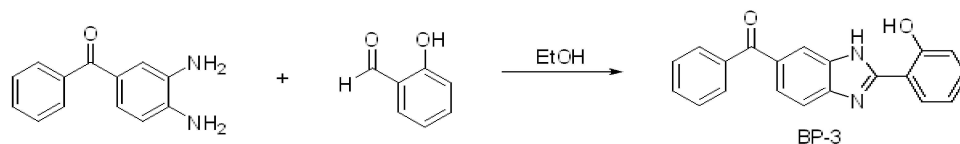
[0296] 'BP-2생성물'의 ¹H NMR 및 ¹³C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-2생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 312.1로 측정되었다.

[0297] ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (s, 1H, Ar-H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 3H, Ar-H), 7.74 - 7.70 (m, 1H, Ar-H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 2.40 (s, 3H, -CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.48, 153.72, 141.11, 137.96, 132.23, 131.46, 129.80, 129.51, 128.89, 128.49, 128.30, 126.96, 125.73, 124.64, 21.09. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺mode : m/z = 312.1 [M]⁺, calcd for C₂₁H₁₆N₂O = 312.1.

[0299] 제조예 (13). (2-(2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(BP-3)의 합성

[0300] 하기 반응식 13을 참조하면, 2.5mmol(305.3mg)의 Salicylaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, Salicylaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 Acetone에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 갈색의 고체 (2-(2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(하기 반응식13 'BP-3' 생성물)을 699.4mg(1.23mmol, 89.0 %) 얻었다.

[0301] [반응식 13]



[0302]

[0303] 상기 반응식 13의 'BP-3' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0304] 'BP-3생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.3이며, 녹는점(m p)은 250 °C로 측정되었다.

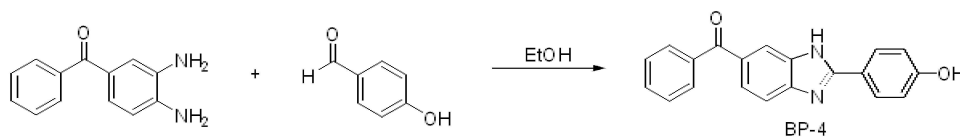
[0305] 'BP-3생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-3생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 314.1로 측정되었다.

[0306] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.43 (s, 1H, -NH), 12.71 (s, 1H, -OH), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (s, 1H, Ar-H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.69 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.47 - 7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.47, 157.95, 137.96, 132.37, 132.19, 131.54, 129.49, 128.48, 126.86, 119.39, 117.30, 112.54. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 314.1 [M] $^+$, calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ = 314.1.

[0308] 제조예 (14). (2-(4-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(BP-4)의 합성

[0309] 하기 반응식 14를 참조하면, 2.5mmol(305.3mg)의 4-Hydroxybenzaldehyde를 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-Hydroxybenzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 Acetone에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 노란색의 고체 (2-(4-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(하기 반응식14의 'BP-4' 생성물)을 762.3mg(2.43mmol, 97.0 %) 얻었다.

[0310] [반응식 14]



[0311]

[0312] 상기 반응식 14의 'BP-4' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0313] 'BP-4생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.15이며, 녹는점(mp)은 324 °C로 측정되었다.

[0314] 'BP-4생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-4생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 314.1로 측정되었다.

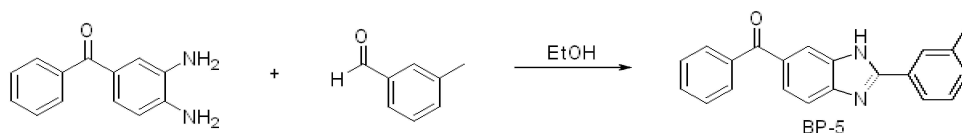
[0315] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (s, 1H, -NH), 10.08 (s, 1H, -OH), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.68 (d, J = 7.4 Hz, 3H, Ar-H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Ar-H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.63, 159.77, 138.28,

132.01, 130.56, 129.44, 128.59, 128.42, 123.98, 120.45, 115.87. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 314.1 [M]⁺, calcd for C₂₀H₁₄N₂O₂ = 314.1.

[0317] 제조예 (15). phenyl(2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)methanone(BP-5)의 합성

[0318] 하기 반응식 15를 참조하면, 2.5mmol(300.4mg)의 m-tolualdehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, m-tolualdehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 Acetone에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 백색의 고체 phenyl(2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)methanone(하기 반응식15의 'BP-5' 생성물)을 726.3mg(2.33mmol, 93.0 %) 얻었다.

[0319] [반응식 15]



[0320]

[0321] 상기 반응식 15의 'BP-5' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0322] 'BP-5생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.23이며, 녹는점 (mp)은 170 °C로 측정되었다.

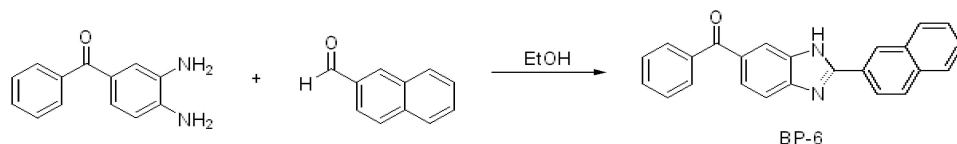
[0323] 'BP-5생성물'의 ¹H NMR 및 ¹³C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-5생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 312.1로 측정되었다.

[0324] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (s, 1H, -NH), 8.05 (s, 1H, Ar-H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 7.77 (d, J = 7.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.68 (t, J = 6.7 Hz, 3H, Ar-H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 2.43 (s, 3H, -CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 195.65, 154.12, 138.40, 138.16, 132.11, 131.19, 131.01, 129.49, 129.02, 128.45, 127.33, 124.24, 123.94, 21.06. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 312.1 [M]⁺, calcd for C₂₁H₁₆N₂O = 312.1.

[0326] 제조예 (16). (2-(naphthalen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(BP-6)의 합성

[0327] 하기 반응식 16을 참조하면, 2.5mmol(390.5mg)의 2-naphthaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 2-naphthaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 Acetone에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 회색의 고체 (2-(naphthalen-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(하기 반응식16의 'BP-6' 생성물)을 731.7mg(2.1mmol, 84.0 %) 얻었다.

[0328] [반응식 16]



[0329]

[0330] 상기 반응식 16의 'BP-6' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0331] 'BP-6생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.2이며, 녹는점(m p)은 220 °C로 측정되었다.

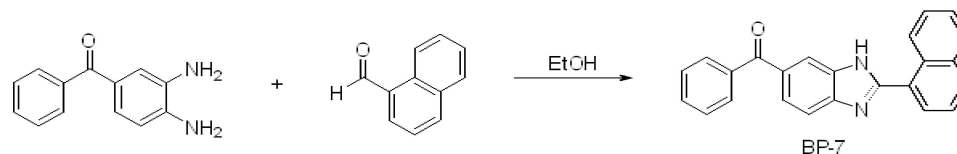
[0332] 'BP-6생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-6생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 348.1로 측정되었다.

[0333] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.48 (s, 1H, -NH), 8.79 (s, 1H, Ar-H), 8.37 - 8.30 (m, 1H, Ar-H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.08 (dd, J = 6.0, 3.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.02 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.79 (d, J = 7.3 Hz, 3H, Ar-H), 7.70 (dd, J = 13.2, 7.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.65 - 7.57 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 195.66, 154.05, 138.15, 133.77, 132.77, 132.15, 131.14, 129.52, 128.78, 128.63, 128.47, 127.87, 127.51, 127.10, 126.98, 126.51, 124.40, 123.93. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 348.1 [M]⁺, calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ = 348.1.

[0335] 제조예 (17). (2-(naphthalen-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone (BP-7)의 합성

[0336] 하기 반응식 17를 참조하면, 2.5mmol(390.5mg)의 1-naphthaldehyde를 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 1-naphthaldehyde를 녹인 용액을 반응용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 Acetone에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 갈색의 고체 (2-(naphthalen-1-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(하기 반응식17의 'BP-7' 생성물)을 818.8mg (2.35mmol, 94.0 %) 얻었다.

[0337] [반응식 17]



[0338]

[0339] 상기 반응식 17의 'BP-7' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0340] 'BP-7생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.24이며, 녹는점(mp)은 260 °C로 측정되었다.

[0341] 'BP-7생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-7생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 348.1로 측정되었다.

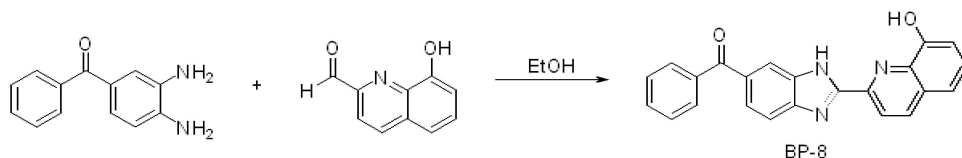
[0342] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.07 (d, J = 7.4 Hz, 3H, Ar-H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 3H, Ar-H), 7.77 - 7.57 (m,

7H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.65, 153.90, 138.07, 133.59, 132.20, 131.37, 130.98, 130.36, 129.50, 128.55, 128.50, 127.43, 126.57, 126.41, 126.01, 125.33, 124.43. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI $^+$ mode : m/z = 348.1 [M] $^+$, calcd for C₂₄H₁₆N₂O = 348.1.

[0344] 제조예 (18). (2-(8-hydroxyquinolin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(BP-8)의 합성

[0345] 하기 반응식 18을 참조하면, 2.5mmol(432.9mg)의 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde를 25 mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 Acetone에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 노란색의 고체 (2-(8-hydroxyquinolin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(하기 반응식18의 'BP-8' 생성물)을 639.4mg(1.75mmol, 70.0 %) 얻었다.

[0346] [반응식 18]



[0347]

[0348] 상기 반응식 18의 'BP-8' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0349] 'BP-8생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.2이며, 녹는점(m p)은 240 °C로 측정되었다.

[0350] 'BP-8생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-8생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 365.1로 측정되었다.

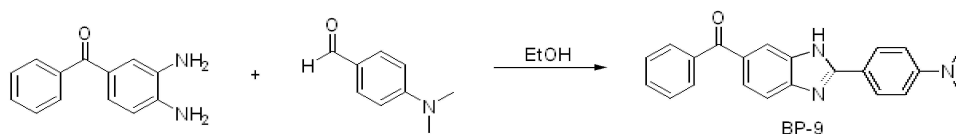
[0351] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.64 (s, 1H, -NH), 9.88 (d, J = 11.2 Hz, 1H, -OH), 8.59 - 8.50 (m, 1H, Ar-H), 8.42 (t, J = 9.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 - 7.76 (m, 5H, Ar-H), 7.75 - 7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.65 - 7.47 (m, 4H, Ar-H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.60, 153.94, 153.27, 153.20, 147.37, 145.23, 143.51, 137.99, 137.89, 137.69, 137.33, 134.11, 132.24, 131.28, 129.57, 129.01, 128.75, 128.49, 125.61, 123.90, 122.57, 119.61, 119.00, 118.90, 117.77, 114.66, 111.98, 111.40. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI $^+$ mode : m/z = 365.1 [M] $^+$, calcd for C₂₃H₁₅N₃O₂ = 365.1.

[0353] 제조예 (19). (2-(4-(dimethyl-amino)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(BP-9)의 합성

[0354] 하기 반응식 19를 참조하면, 2.5mmol(373.0mg)의 4-(dimethylamino)benzaldehyde를 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-(dimethylamino)benzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 밝은 갈색의 고체 (2-(4-(dimethylamino)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(하기 반응

식19의 'BP-9' 생성물)을 682.8mg(2.0mmol, 80.0 %) 얻었다.

[반응식 19]



상기 반응식 19의 'BP-9' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

'BP-9' 생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.28이며, 녹는점(mp)은 230 °C로 측정되었다.

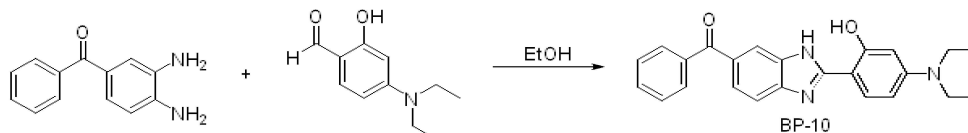
'BP-9' 생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-9' 생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 341.2로 측정되었다.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.70 - 7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar-H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar-H), 3.02 (s, 6H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 195.43, 154.61, 151.98, 138.15, 132.06, 130.80, 129.43, 128.43, 128.21, 124.30, 114.96, 111.85, 39.73. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 341.2 [M]⁺, calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ = 341.2.

제조예 (20). (2-(4-(diethylamino)-2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone (BP-10)의 합성

하기 반응식 20을 참조하면, 2.5mmol(464.5mg)의 4-(Diethylamino)salicylaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(551.9 mg)의 3,4-Diaminobenzophenone을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 3,4-Diaminobenzophenone이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-(Diethylamino)salicylaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거한다. 혼합물을 ethyl acetate에 녹인 뒤, hexanes을 가하여 재결정하여 생성물을 정제한다. 노란색의 고체 (2-(4-(diethylamino)-2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(하기 반응식20의 'BP-10' 생성물)을 742.0mg(1.93mmol, 77.0 %) 얻었다.

[반응식 20]



상기 반응식 20의 'BP-10' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

'BP-10' 생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.3며, 녹는점(mp)은 200 °C측정되었다.

'BP-10' 생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'BP-10' 생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 385.2로 측정되었다.

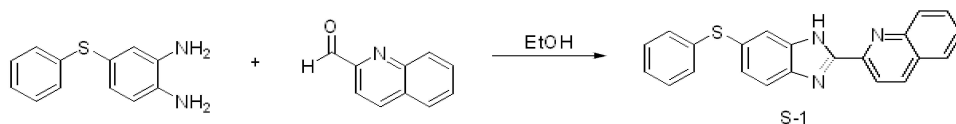
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.61 (s, 1H, -NH), 7.94 (s, 1H, -OH), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.72 (s, 2H, Ar-H), 7.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.58 (t, J = 7.5

Hz, 2H, Ar-H), 6.45 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 6.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, Ar-H), 3.41 (q, $J = 6.8$ Hz, 4H, $-\text{CH}_2$), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, $-\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 195.23, 159.87, 151.44, 137.92, 132.21, 131.47, 129.47, 128.54, 128.49, 125.00, 104.43, 98.37, 97.41, 43.92, 12.54. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : $m/z = 385.2$ $[\text{M}]^+$, calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 = 385$.

[0371] 제조예 (21). 2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoline(S-1)의 합성

[0372] 하기 반응식 21을 참조하면, 2.5mmol(392.9mg)의 quinoline-2-carbaldehyde을 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(562.4mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine 을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, quinoline-2-carbaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 분리하여 백색의 고체 2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoline(하기 반응식21의 'S-1' 생성물)을 618.5mg(1.75mmol, 70.0 %) 얻었다.

[0373] [반응식 21]



[0374]

[0375] 상기 반응식 21의 'S-1' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0376] 'S-1생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.4이며, 녹는점(mp)은 189 °C로 측정되었다.

[0377] 'S-1생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'S-1생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 353.1로 측정되었다.

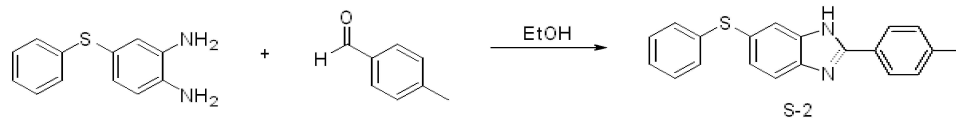
[0378] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.42 (s, 0.5H, $-\text{NH}$), 13.29 (s, 0.5H, $-\text{NH}$), 8.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.47 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H, Ar-H), 8.16 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.93 - 7.82 (m, 1H, Ar-H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 7.42 - 7.18 (m, 6H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 151.91, 151.78, 148.35, 147.20, 144.72, 143.84, 139.99, 137.81, 137.55, 136.87, 135.95, 135.38, 130.57, 129.59, 129.44, 129.30, 129.25, 129.16, 128.92, 128.78, 128.28, 128.19, 128.03, 127.47, 127.05, 126.68, 126.62, 126.54, 126.20, 125.53, 124.62, 120.63, 119.25, 116.17, 113.58. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : $m/z = 353.1$ $[\text{M}]^+$, calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S} = 353.1$.

[0380] 제조예 (22). 6-(phenylthio)-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(S-2)의 합성

[0381] 하기 반응식 22를 참조하면, 2.5mmol(300.4mg)의 4-methylbenzaldehyde을 25 mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(562.4mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine 을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리 한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-methylbenzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어 준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 분리하여 백색의 고체 6-

(phenylthio)-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식22의 'S-2'생성물)을 609.1mg(1.93mmol, 77.0 %) 얻었다.

[반응식 22]



상기 반응식 22의 'S-2'생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

'S-2'생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.37이며, 녹는점(m p)은 159 °C로 측정되었다.

'S-2'생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'S-2'생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 316.1로 측정되었다.

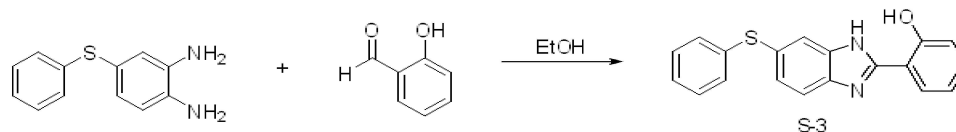
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.05 (s, 0.5H, -NH), 12.94 (s, 0.5H, -NH), 8.06 (dd, J = 7.6, 5.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.34 - 7.14 (m, 6H, Ar-H), 2.38 (s, 3H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.82, 140.03, 129.59, 126.99, 126.55, 122.21, 21.00.

AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI^+ mode : m/z = 316.1 [M] $^+$, calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ = 316.1.

제조예 (23). 2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(S-3)의 합성

하기 반응식 23을 참조하면, 2.5mmol(305.3mg)의 Salicylaldehyde을 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(562.4 mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, Salicylaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 백색의 고체 (2-(2-hydroxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-6-yl)(phenyl)methanone(하기 반응식23의 'S-3'생성물)을 636.8 mg(2.0mmol, 80.0 %) 얻었다.

[반응식 23]



상기 반응식 23의 'S-3'생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

'S-3'생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.38이며, 녹는점(m p)은 198 °C로 측정되었다.

'S-3'생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'S-3'생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 318.1로 측정되었다.

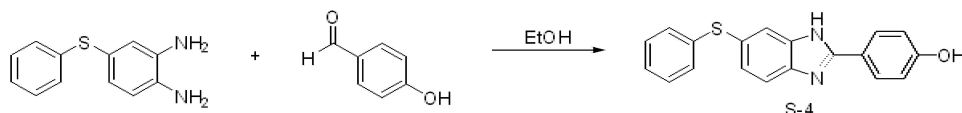
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.33 (s, 0.5H, -NH), 13.22 (s, 0.5H, -NH), 12.81 (s, 1H, -OH), 8.05 (s, 1H, Ar-H), 7.89 - 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.45 - 7.20 (m, 7H, Ar-H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157.94, 152.67, 132.04, 129.42, 126.53,

119.29, 117.25, 112.56. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 318.1 [M]⁺, calcd for C₁₉H₁₄N₂OS = 318.1.

[0398] 제조예 (24). 4-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(S-4)의 합성

[0399] 하기 반응식 24를 참조하면, 2.5mmol(305.3mg)의 4-Hydroxybenzaldehyde를 25 mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(562.4mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리 한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-Hydroxybenzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 3 : 7)로 갈색의 고체 4-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(하기 반응식24의 'S-4' 생성물)을 692.5mg(2.18mmol, 87.0 %) 얻었다.

[0400] [반응식 24]



[0401]

[0402] 상기 반응식 24의 'S-4' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0403] 'S-4생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.29이며, 녹는점(m p)은 278 °C로 측정되었다.

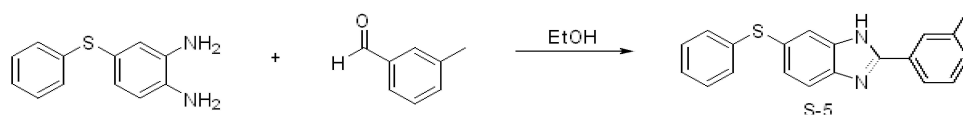
[0404] 'S-4생성물'의 ¹H NMR 및 ¹³C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'S-4생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 318.1로 측정되었다.

[0405] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.87 (s, 0.5H, -NH), 12.76 (s, 0.5H, -NH), 10.00 (s, 1H, -OH), 7.99 (dd, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.72 - 7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.37 - 7.12 (m, 6H, Ar-H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.45, 153.11, 144.87, 144.12, 138.32, 137.63, 135.34, 129.34, 129.25, 128.58, 128.36, 127.86, 127.59, 126.54, 126.33, 125.95, 125.36, 124.21, 123.81, 120.71, 119.38, 115.78, 115.46, 112.20. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 318.1 [M]⁺, calcd for C₁₉H₁₄N₂OS = 318.1.

[0407] 제조예 (25). 6-(phenylthio)-2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(S-5)의 합성

[0408] 하기 반응식 25를 참조하면, 2.5mmol(300.4mg)의 m-tolualdehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(562.4 mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, m-tolualdehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 회백색의 고체 6-(phenylthio)-2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식25의 'S-5' 생성물)을 593.3mg(1.88mmol, 75.0 %) 얻었다.

[0409] [반응식 25]



[0410]

[0411] 상기 반응식 25의 'S-5' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0412] 'S-5' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.38이며, 녹는점(m p)은 168 °C로 측정되었다.

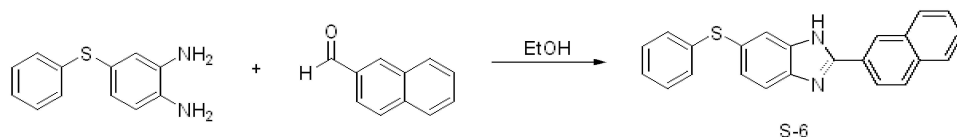
[0413] 'S-5' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'S-5' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 316.1로 측정되었다.

[0414] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.06 (s, 0.5H, -NH), 12.95 (s, 0.5H, -NH), 7.97 (s, 1H, Ar-H), 7.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.77 - 7.47 (m, 2H, Ar-H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.35 - 7.09 (m, 7H, Ar-H), 2.38 (s, 3H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.63, 138.29, 130.86, 129.71, 129.33, 128.95, 128.06, 127.15, 126.49, 123.75, 21.06. Agilent Technologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 316.1 [M]⁺, calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ = 316.1

[0416] 제조예 (26). 2-(naphthalen-2-yl)-6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazole(S-6)의 합성

[0417] 하기 반응식 26을 참조하면, 2.5mmol(390.5mg)의 2-naphthaldehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(562.4mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 2-naphthaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 아이보리색의 고체 2-(naphthalen-2-yl)-6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식26의 'S-6' 생성물)을 748.2mg(2.12mmol, 85.0 %) 얻었다.

[0418] [반응식 26]



[0419]

[0420] 상기 반응식 26의 'S-6' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0421] 'S-6' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.38이며, 녹는점(m p)은 190 °C로 측정되었다.

[0422] 'S-6' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'S-6' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 352.1로 측정되었다.

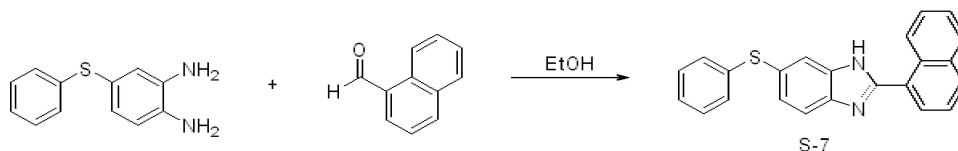
[0423] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.31 (s, 0.5H, -NH), 13.20 (s, 0.5H, -NH), 8.74 (s, 1H, Ar-H), 8.35 - 8.26 (m, 1H, Ar-H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.07 - 8.03 (m, 1H, Ar-H), 8.03 - 7.97 (m, 1H, Ar-H), 7.85 - 7.69 (m, 1H, Ar-H), 7.68 - 7.55 (m, 3H, Ar-H), 7.29 (m, 6H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.54, 133.61, 132.79, 129.34, 128.67, 128.53, 127.83, 127.30, 127.23, 127.01, 126.15, 123.91.

AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 352.1 [M]⁺, calcd for C₂₃H₁₆N₂S = 352.1.

[0425] 제조예(27). 2-(naphthalen-1-yl)-6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazole(S-7)의 합성

[0426] 하기 반응식 27를 참조하면, 2.5mmol(390.5mg)의 1-naphthaldehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(562.4mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 1-naphthaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 회백색의 고체 2-(naphthalen-1-yl)-6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식27의 'S-7' 생성물)을 775.5mg (2.2mmol, 88.0 %) 얻었다.

[0427] [반응식 27]



[0428]

[0429] 상기 반응식 27의 'S-7' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0430] 'S-7생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.36이며, 녹는점(m p)은 160 °C로 측정되었다.

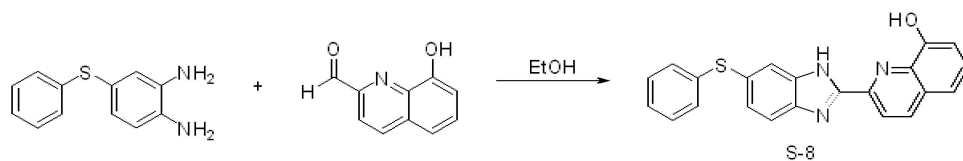
[0431] 'S-7생성물'의 ¹H NMR 및 ¹³C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'S-7생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 352.1로 측정되었다.

[0432] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.16 (s, 0.5H, -NH), 13.05 (s, 0.5H, -NH), 9.22 - 8.90 (m, 1H, Ar-H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.01 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 - 7.80 (m, 1H, Ar-H), 7.74 - 7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.41 - 7.18 (m, 6H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152.69, 152.60, 144.76, 143.92, 138.10, 137.30, 135.29, 134.74, 133.62, 130.48, 130.44, 129.41, 129.28, 128.92, 128.46, 128.19, 128.11, 128.05, 127.22, 127.12, 126.72, 126.53, 126.43, 126.23, 126.11, 125.30, 124.88, 124.39, 120.17, 115.68, 112.70. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 352.1 [M]⁺, calcd for C₂₃H₁₆N₂S = 352.1.

[0434] 제조예(28). 2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolin-8-ol(S-8)의 합성

[0435] 하기 반응식 28을 참조하면, 2.5mmol(432.9mg)의 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(562.4mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 회백색의 고체 2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolin-8-ol(하기 반응식28의 'S-8' 생성물)을 711.2mg(1.93mmol, 77.0 %) 얻었다.

[0436] [반응식 28]



[0437]

[0438] 상기 반응식 28의 'S-8' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0439] 'S-8생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.13이며, 녹는점(m p)은 210 °C로 측정되었다.

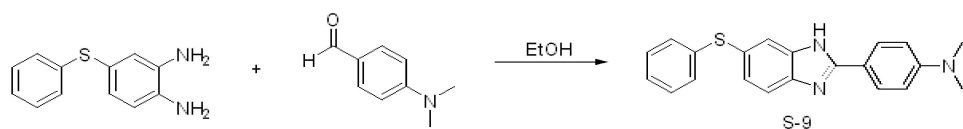
[0440] 'S-8생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'S-8생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 369.1로 측정되었다.

[0441] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.46 (s, 0.5H, -NH), 13.34 (s, 0.5H, -NH), 9.85 (d, J = 16.5 Hz, 1H, -OH), 8.52 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.92 - 7.58 (m, 3H, Ar-H), 7.53 (dd, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 - 7.47 (m, 1H, Ar-H), 7.42 - 7.16 (m, 8H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 153.22, 145.46, 137.58, 137.34, 129.93, 129.54, 129.38, 128.98, 128.82, 128.64, 128.43, 127.05, 126.31, 124.67, 118.85, 117.74, 114.71, 113.11, 111.32. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 369.1 [M] $^+$, calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$ = 369.1.

[0443] 제조예 (29). N,N-dimethyl-4-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)aniline(S-9)의 합성

[0444] 하기 반응식 29를 참조하면, 2.5mmol(373.0mg)의 4-(dimethylamino)benzaldehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(562.4mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-(dimethylamino)benzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축 증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 밝은 노란색의 고체 N,N-dimethyl-4-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)aniline(하기 반응식29의 'S-9' 생성물)을 766.6mg(2.08mmol, 83.0 %) 얻었다.

[0445] [반응식 29]



[0446]

[0447] 상기 반응식 29의 'S-9' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0448] 'S-9생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.38이며, 녹는점(m p)은 230 °C로 측정되었다.

[0449] 'S-9생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'S-9생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 345.1로 측정되었다.

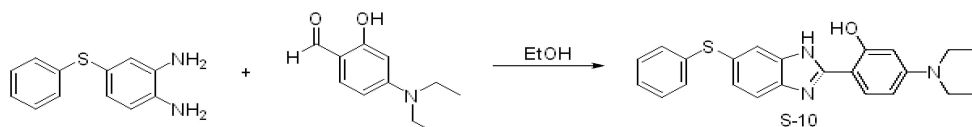
[0450] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.72 (s, 0.5H, -NH), 12.61 (s, 0.5H, -NH), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar-H), 7.68 - 7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.33 - 7.07 (m, 6H, Ar-H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar-H), 2.96 (s, 6H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 153.66, 151.47, 129.26, 127.75, 116.81, 111.84, 39.79.

AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 345.1 [M]⁺, calcd for C₂₁H₁₉N₃S = 345.1.

[0452] 제조예 (30). 5-(diethylamino)-2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(S-10)의 합성

[0453] 하기 반응식 30을 참조하면, 2.5mmol(464.5mg)의 4-(Diethylamino)salicylaldehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6 mmol (562.4 mg)의 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한 후 환류냉각기에 연결한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-(Phenylthio)benzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-(Diethylamino)salicylaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. 4시간(hr) 후 80 ℃에서 교반 및 환류한다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 노란색의 고체 5-(diethylamino)-2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(하기 반응식30의 S-10' 생성물)을 730.4mg(1.88mmol, 75.0 %) 얻었다.

[0454] [반응식 30]



[0455]

[0456] 상기 반응식 30의 'S-10' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0457] 'S-10생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.48이며, 녹는점(mp)은 184 ℃로 측정되었다.

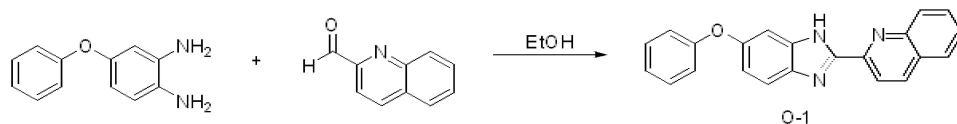
[0458] 'S-10생성물'의 ¹H NMR 및 ¹³C NMR의 측정결과와 다음과 같다. 또한 'S-10생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 389.2로 측정되었다.

[0459] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.86 (s, 0.5H, -NH), 12.75 (s, 0.5H, -NH), 12.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, -OH), 7.78 - 7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.68 - 7.42 (m, 2H, Ar-H), 7.35 - 7.10 (m, 6H, Ar-H), 6.33 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, Ar-H), 3.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, -CH₂), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, -CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 159.92, 154.14, 150.51, 142.35, 141.53, 138.06, 137.40, 134.12, 133.57, 129.35, 128.78, 128.13, 127.46, 126.74, 126.44, 126.08, 125.72, 124.91, 122.13, 117.92, 114.98, 111.90, 103.77, 100.00, 97.73, 43.76, 12.57. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 389.2 [M]⁺, calcd for C₂₃H₂₃N₃OS = 389.

[0461] 제조예 (31). 2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoline(0-1)의 합성

[0462] 하기 반응식 31을 참조하면, 2.5mmol(392.9mg)의 quinoline-2-carbaldehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10 mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, quinoline-2-carbaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 분리하여 회백색의 고체 2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinoline(하기 반응식31의 '0-1' 생성물)을 632.6mg(1.88mmol, 75.0 %) 얻었다.

[0463] [반응식 31]



[0464]

[0465] 상기 반응식 31의 'O-1' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0466] 'O-1' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.38이며, 녹는점(m.p)은 178 °C로 측정되었다.

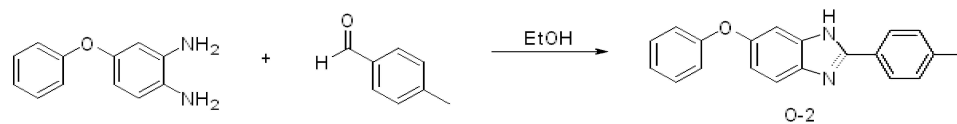
[0467] 'O-1' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-1' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 337.1로 측정되었다.

[0468] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.28 (s, 0.5H, -NH), 13.13 (s, 0.5H, -NH), 8.55 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.21 - 8.10 (m, 1H, Ar-H), 8.07 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.87 (td, J = 8.5, 7.7, 6.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.80 - 7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.51 - 7.08 (m, 4H, Ar-H), 7.10 - 6.95 (m, 3H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.30, 157.63, 153.36, 151.86, 151.62, 151.20, 148.55, 147.22, 144.65, 140.56, 137.53, 137.47, 135.83, 132.07, 130.56, 130.51, 130.06, 129.93, 128.80, 128.75, 128.27, 128.14, 128.08, 127.41, 127.32, 123.16, 122.62, 120.70, 119.21, 119.08, 118.24, 117.49, 116.99, 115.08, 113.25, 109.72, 101.95. Agilent Technologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 337.1 $[\text{M}]^+$, calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ = 337.1.

[0470] 제조예 (32). 6-phenoxy-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(O-2)의 합성

[0471] 하기 반응식 32를 참조하면, 2.5mmol(300.4mg)의 4-methylbenzaldehyde를 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-methylbenzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰 하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 분리하여 밝은 갈색의 고체 6-phenoxy-2-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식32의 'O-2' 생성물)을 623.2 mg(2.08mmol, 83.0 %) 얻었다.

[0472] [반응식 32]



[0473]

[0474] 상기 반응식 32의 'O-2' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0475] 'O-2' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.38이며, 녹는점(m.p)은 162 °C로 측정되었다.

[0476] 'O-2' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-2' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 300.1로 측정되었다.

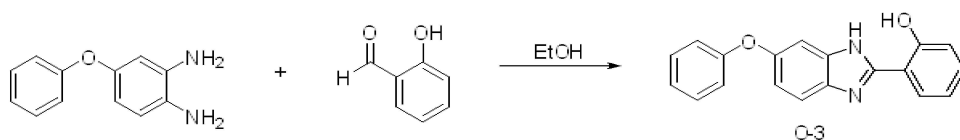
[0477] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.89 (s, 0.5H, -NH), 12.80 (s, 0.5H, -NH), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.71 - 7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 4H, Ar-H), 7.30 - 7.04 (m, 2H, Ar-H), 7.04 - 6.87 (m, 3H, Ar-H), 2.38 (s, 3H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 140.50, 139.64, 135.52, 129.90,

129.55, 127.34, 126.32, 122.79, 119.66, 117.82, 117.33, 115.44, 114.41, 112.03, 109.29, 101.61, 20.98. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 300.1 [M]⁺, calcd for C₂₀H₁₆N₂O = 300.1.

[0479] 제조예(33). 2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(0-3)의 합성

[0480] 하기 반응식 33을 참조하면, 2.5mmol(305.3mg)의 Salicylaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, Salicylaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 백색의 고체 2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(하기 반응식33의 '0-3' 생성물)을 634.9mg(2.1mmol, 84.0 %) 얻었다.

[0481] [반응식 33]



[0482]

[0483] 상기 반응식 33의 '0-3' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0484] '0-3생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.5이며, 녹는점(mp)은 200 °C로 측정되었다.

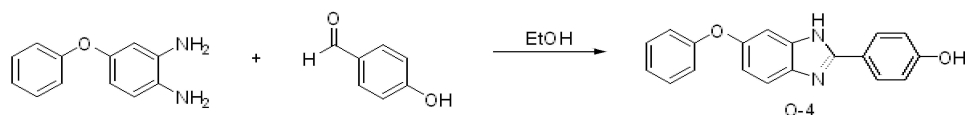
[0485] '0-3생성물'의 ¹H NMR 및 ¹³C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 '0-3생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 302.1로 측정되었다.

[0486] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.24 (s, 0.5H, -NH), 13.13 (s, 0.5H, -NH), 12.93 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, -OH), 8.09 - 7.95 (m, 1H, Ar-H), 7.83 - 7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.46 - 7.07 (m, 5, Ar-H), 7.07 - 6.93 (m, 5H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.79, 152.97, 152.71, 152.04, 141.80, 137.52, 133.93, 131.69, 129.98, 126.22, 123.11, 122.75, 119.20, 118.17, 117.66, 117.20, 116.20, 114.99, 112.69, 108.36, 101.65. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 302.1 [M]⁺, calcd for C₁₉H₁₄N₂O₂ = 302.1.

[0488] 제조예 (34). 4-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(0-4)의 합성

[0489] 하기 반응식 34을 참조하면, 2.5mmol(305.3mg)의 4-Hydroxybenzaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리 후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-Hydroxybenzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 3 : 7)로 갈색의 고체 4-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(하기 반응식34의 '0-4' 생성물)을 642.5 mg(2.13mmol, 85.0 %) 얻었다.

[0490] [반응식 34]



[0491]

[0492] 상기 반응식 34의 'O-4' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0493] 'O-4' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.2이며, 녹는점(mp)은 164 °C로 측정되었다

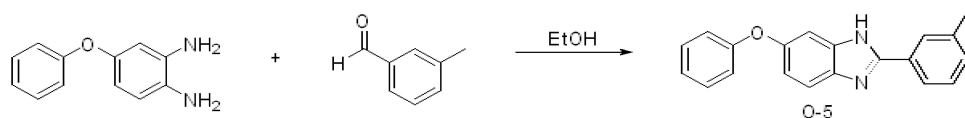
[0494] 'O-4' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-4' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 302.1로 측정되었다.

[0495] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.66 (s, 1H, -NH), 9.94 (s, 1H, -OH), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, Ar-H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Ar-H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 3H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.21, 158.32, 152.69, 151.37, 149.77, 129.90, 128.12, 122.57, 121.04, 117.53, 115.74, 115.68, 114.52. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 302.1 [M]⁺, calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ = 302.1.

[0497] 제조예 (35). 6-phenoxy-2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(O-5)의 합성

[0498] 하기 반응식 35를 참조하면, 2.5mmol(300.4mg)의 m-tolualdehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6 mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, m-tolualdehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 아이보리색의 고체 6-phenoxy-2-(m-tolyl)-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식35의 'O-5' 생성물)을 675.8mg(2.25mmol, 90.0 %) 얻었다.

[0499] [반응식 35]



[0500]

[0501] 상기 반응식 35의 'O-5' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0502] 'O-5' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.45이며, 녹는점(mp)은 184 °C로 측정되었다.

[0503] 'O-5' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-5' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 337.1로 측정되었다.

[0504] 'O-5' 생성물의 H-NMR 및 C-NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-5' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 300.1로 측정되었다.

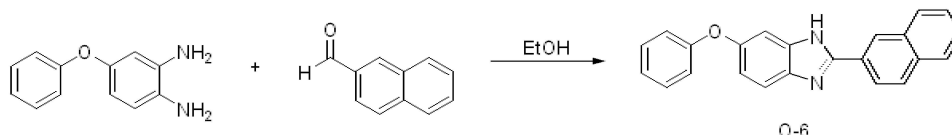
[0505] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.94 (s, 0.5H, -NH), 12.84 (s, 0.5H, -NH), 7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.99 - 7.88 (m, 1H, Ar-H), 7.70 - 7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (td, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.40 - 7.28 (m, 3H, Ar-H), 7.14 - 7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.04 - 6.89 (m, 3H, Ar-H), 2.41 (s, 3H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.46, 157.95, 152.61, 152.24, 151.83, 151.19, 144.61, 140.48, 138.21, 135.54,

131.86, 130.62, 130.48, 129.95, 129.86, 128.89, 127.01, 126.87, 123.61, 123.46, 122.86, 122.44, 119.79, 117.89, 117.31, 115.63, 114.49, 112.14, 109.35, 101.67, 21.06. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 300.1 [M]⁺, calcd for C₂₀H₁₆N₂O = 300.1.

[0507] 제조예 (36). 2-(naphthalen-2-yl)-6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazole(O-6)의 합성

[0508] 하기 반응식 36을 참조하면, 2.5mmol(390.5mg)의 2-naphthaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 2-naphthaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 갈색의 고체 2-(naphthalen-2-yl)-6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식36의 'O-6' 생성물)을 679.5mg(2.08mmol, 83.0 %) 얻었다.

[0509] [반응식 36]



[0510]

[0511] 상기 반응식 36의 'O-6' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0512] 'O-6생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.45이며, 녹는점(m p)은 196 °C로 측정되었다.

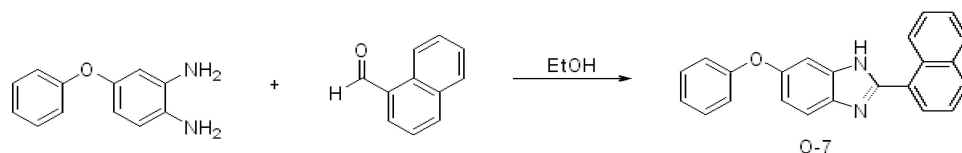
[0513] 'O-6생성물'의 ¹H NMR 및 ¹³C NM 의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-6생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 336.1로 측정되었다.

[0514] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.16 (s, 0.5H, -NH), 13.06 (s, 0.5H, -NH), 8.76 - 8.66 (m, 1H, Ar-H), 8.29 (ddd, *J* = 8.2, 6.1, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.08 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.06 - 8.02 (m, 1H, Ar-H), 8.01 - 7.96 (m, 1H, Ar-H), 7.74 - 7.57 (m, 3H, Ar-H), 7.43 - 7.14 (m, 3H, Ar-H), 7.14 - 7.06 (m, 1H, Ar-H), 7.06 - 6.91 (m, 3H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158.45, 157.93, 152.53, 152.41, 151.76, 151.28, 144.75, 140.62, 135.73, 133.45, 132.83, 132.04, 129.96, 129.88, 128.61, 128.46, 127.81, 127.53, 127.13, 126.96, 125.90, 125.64, 123.86, 122.89, 122.47, 119.91, 117.91, 117.32, 115.85, 114.64, 112.25, 109.42, 101.73. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 336.1 [M]⁺, calcd for C₂₃H₁₆N₂O = 336.1.

[0516] 제조예 (37). 2-(naphthalen-1-yl)-6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazole(O-7)의 합성

[0517] 하기 반응식 37을 참조하면, 2.5mmol(390.5mg)의 1-naphthaldehyde을 25mL의 에탄올 (HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 1-naphthaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 밝은 노란색의 고체 2-(naphthalen-1-yl)-6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazole(하기 반응식37의 'O-7' 생성물)을 731.6mg(2.18mmol, 87.0 %) 얻었다.

[0518] [반응식 37]



[0519]

[0520] 상기 반응식 37의 'O-7' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0521] 'O-7' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.38이며, 녹는점(m p)은 160 °C로 측정되었다.

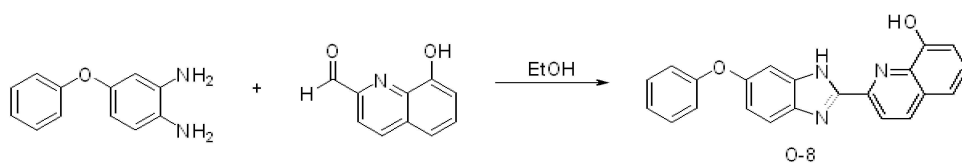
[0522] 'O-7' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-7' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 336.1로 측정되었다.

[0523] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.01 (s, 0.5H, -NH), 12.90 (s, 0.5H, -NH), 9.17 - 9.01 (m, 1H, Ar-H), 8.10 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.07 - 8.03 (m, 1H, Ar-H), 8.00 (t, J = 8.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.83 - 7.53 (m, 4H, Ar-H), 7.47 - 7.09 (m, 4H, Ar-H), 7.08 - 6.96 (m, 3H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.48, 157.94, 152.65, 152.48, 151.78, 151.25, 144.67, 140.57, 135.03, 133.64, 131.33, 130.42, 130.28, 130.17, 129.99, 129.90, 128.43, 127.91, 127.77, 127.38, 127.13, 126.39, 126.32, 125.31, 122.93, 122.50, 120.13, 118.00, 117.43, 115.87, 114.54, 112.27, 109.54, 101.60. Agilent Technologies 7820A GC/5977E MSD, EI $^+$ mode : m/z = 336.1 [M] $^+$, calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ = 336.1.

[0525] 제조예 (38). 2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolin-8-ol(O-8)의 합성

[0526] 하기 반응식 38을 참조하면, 2.5mmol(432.9mg)의 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 8-hydroxyquinoline-2-carbaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 회백색의 고체 2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)quinolin-8-ol(하기 반응식38의 'O-8' 생성물)을 715.6m (2.03mmol, 81.0 %) 얻었다.

[0527] [반응식 38]



[0528]

[0529] 상기 반응식 38의 'O-8' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0530] 'O-8' 생성물의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.23이며, 녹는점(m p)은 200 °C로 측정되었다.

[0531] 'O-8' 생성물의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-8' 생성물의 질량분석기기를 이용한 분자량은 353.1로 측정되었다.

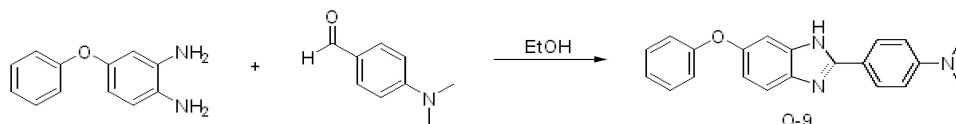
[0532] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.35 (s, 0.5H, -NH), 13.26 (s, 0.5H, -NH), 9.84 (d, J = 21.9 Hz, 1H, -OH), 8.51 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 1H, Ar-H), 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.83 - 7.66 (m, 1H, Ar-H),

7.57 - 7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.44 - 7.24 (m, 3H, Ar-H), 7.22 - 6.96 (m, 5H, Ar-H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158.27, 157.56, 153.45, 153.20, 153.15, 152.16, 151.60, 151.46, 145.70, 145.64, 144.96, 140.78, 137.55, 137.49, 137.34, 137.31, 135.22, 131.46, 130.03, 129.94, 128.72, 128.61, 128.58, 128.51, 123.16, 122.65, 120.87, 118.80, 118.69, 118.22, 117.73, 117.49, 117.09, 114.90, 112.72, 111.27, 109.94, 101.63. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 353.1 $[\text{M}]^+$, calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ = 353.1.

[0534] 제조예 (39). *N,N*-dimethyl-4-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)aniline(O-9)의 합성

[0535] 하기 반응식 39를 참조하면, 2.5mmol(373.0mg)의 4-(dimethylamino)benzaldehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-(dimethylamino)benzaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 갈색의 고체 *N,N*-dimethyl-4-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)aniline(하기 반응식39의 'O-9' 생성물)을 617.6mg(1.88mmol, 75.0 %) 얻었다.

[0536] [반응식 39]



[0537]

[0538] 상기 반응식 39의 'O-9' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0539] 'O-9생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 1 : 1 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.45이며, 녹는점(m p)은 230 $^{\circ}\text{C}$ 로 측정되었다.

[0540] 'O-9생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-9생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 329.2로 측정되었다.

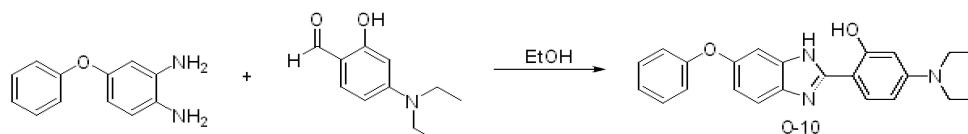
[0541] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H, 0.5H, -NH), 12.51 (s, 1H, 0.5H, -NH), 7.96 (t, J = 9.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.60 - 7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.35 (q, J = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.22 - 7.02 (m, 2H, Ar-H), 7.02 - 6.92 (m, 2H, Ar-H), 6.91 - 6.79 (m, 3H, Ar-H), 2.99 (s, 6H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 151.28, 129.85, 127.50, 122.57, 118.85, 117.61, 117.25, 113.95, 111.86, 111.35, 108.88, 101.44, 39.80. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI mode : m/z = 329.2 $[\text{M}]^+$, calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ = 329.2.

[0543] 제조예 (40). 5-(diethylamino)-2-(6-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(O-10)의 합성

[0544] 하기 반응식 40을 참조하면, 2.5mmol(464.5mg)의 4-(Diethylamino)salicylaldehyde를 25mL의 에탄올(HPLC-grade)에 녹인 용액을 준비한다. 2.6mmol(408.6mg)의 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine을 100mL 둥근바닥 플라스크에 준비한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 담긴 둥근바닥 플라스크를 30분(min)간 진공 처리 한 후 환류 냉각기에 연결한다. 이후 10mL의 에탄올을 넣어준 후 교반한다. 4-Phenoxybenzene-1,2-diamine이 완전히 에탄올에 용해되었다면, 4-(Diethylamino)salicylaldehyde를 녹인 용액을 반응 용기에 dropping funnel를 사용하여 약 1시간(hr) 동안 천천히 넣어준다. 4시간(hr) 후 80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반 및 환류한다. TLC로 반응을 관찰하면서 반응이 전부 완료될 때까지 진행한다. 반응 혼합물을 회전농축증발기를 사용하여 용매를 제거하고 column

chromatography (ethyl acetate : hexanes = 15 : 85)로 노란색의 고체 5-(diethylamino)-2-(6-(phenylthio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol(하기 반응식40의 'O-10' 생성물)을 653.6mg(1.75mmol, 70.0 %) 얻었다.

[0545] [반응식 40]



[0546]

상기 반응식 40의 'O-10' 생성물의 물성 및 구조분석 하여 아래와 같이 정리하였다.

[0547]

'O-10' 생성물'의 Ethyl acetate : Hexanes = 3 : 7 비율로 혼합한 용매에서의 전개율(R_f)은 0.5이며, 녹는점(m.p)은 170 °C로 측정되었다.

[0548]

'O-10' 생성물'의 ^1H NMR 및 ^{13}C NMR의 측정결과는 다음과 같다. 또한 'O-10' 생성물'의 질량분석기기를 이용한 분자량은 373.2로 측정되었다.

[0549]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.81 (s, 1H, -NH), 12.74 (s, 1H, -OH), 7.83 - 7.66 (m, 1H, Ar-H), 7.64 - 7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.25 - 6.85 (m, 5H, Ar-H), 6.36 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 4H, -CH₂), 1.12 (t, J = 6.9 Hz, 6H, -CH₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.86, 159.67, 158.37, 157.98, 154.17, 153.50, 151.90, 151.42, 150.37, 150.25, 142.21, 137.96, 133.85, 129.94, 129.88, 127.25, 127.13, 122.84, 122.51, 117.86, 117.45, 114.81, 114.26, 111.46, 107.78, 103.65, 101.45, 100.35, 100.23, 97.79, 43.75, 12.57. AgilentTechnologies 7820A GC/5977E MSD, EI⁺ mode : m/z = 373.2 [M]⁺, calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ = 373.2.

[0550]

이하 실험예에서는 상기 각 제조예에 나타난 반응식의 생성물 40개를 'S-1' 부터 'O-10'까지 표현하였다. 이는 상기 40개의 제조예에 나타난 벤지미다졸 유도체를 나타낸 것이다.

[0551]

실험예 1. 세포 독성 측정

[0553]

세포 독성 측정은 MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)를 이용하여 세 가지 세포주에서 실행되었다. 상기 세 가지 세포주는 A549 세포(폐암 세포주), MCF-7 세포(유방암 세포주) 및 MRC-5 세포(정상 폐 세포주)일 수 있다. 상기 세가지 세포주는 한국 세포주 은행으로부터 제공된 것일 수 있다. Dulbecco modified eagle medium(DMEM), Roswell Park Memorial Institute(RPMI 1640), 소태아혈청(FBS), 트립신, MTT(3-(4, 5-dimethyl thiazol2yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide)는 Thermo Fisher Scientific에서 구매하였다. 세포 배양 플레이트와 유리 커버 슬립은 SPL Life Sciences에서 구매하였다. A549, MCF-7 세포는 2 mM 글루타민과 10 % FBS가 포함된 DMEM 배지를 사용하여 37 °C 및 5 % CO₂의 인큐베이터에서 배양되었으며, MRC-5 세포는 2 mM 글루타민과 10 % FBS가 포함된 RPMI 배지를 사용하여 37 °C 및 5 % CO₂의 인큐베이터에서 배양되었다. 세포 충돈도를 70 - 90 % 사이에서 유지하기 위해 세포를 트립신 처리하였다.

[0554]

이후, 웰당 약 7000개의 A549 세포주(폐암 세포주), MCF-7(유방암 세포주) 및 MRC-5(정상 폐 세포주) 세포를 96 웰 플레이트에 분주하였다. 24 시간(hr) 후, 상기 제조예에서 제조된 40여개의 각 벤지미다졸 유도체들을 포함하는 배지를 웰에 첨가하고 추가로 72시간(hr) 동안 인큐베이션하였다. 이 때 각 벤지미다졸 유도체들의 농도를 0, 1, 10, 50 및 150 μM 로 달리하여 반복 실시하였다. 대조군 웰(well)은 동일한 양의 DMSO로 처리했다. MTT 분석은 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체의 세포독성 효과를 결정하는 데 사용되었다. MTT 용액을 포함한 200 μL 의 배지를 웰에 추가하고 37 °C에서 4시간(hr) 동안 배양하였다. 세포 생존력을 평가하기 위해 마이크로 플레이트 판독기를 사용하여 570 nm에서 흡광도를 기록하였다. 각각의 실험은 세 번 반복하였다. 각 IC₅₀ 값은 GraphPad Prism 6.0 프로그램을 사용한 비선형 회귀 분석을 활용하여 계산하였다

[0555]

하기 표 1은 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체의 각 세포주에서의 IC₅₀값을 도시한 것이다. 도 3은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들, 노코다졸(Noc) 및 파클리탁셀(Pcl)의 각 세포주에서의 IC₅₀값을 도

[0556]

시한 것이다. 구체적으로 도 3의 a)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7 및 O-10), 콜히친, 노코다졸 및 파클리탁셀의 A549 세포에서의 IC₅₀값을 도시한 것이다. 도 3의 b)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7 및 O-10), 콜히친, 노코다졸 및 파클리탁셀의 MCF-7 세포에서의 IC₅₀값을 도시한 것이다. 도 3의 c)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7 및 O-10), 콜히친, 노코다졸 및 파클리탁셀의 MRC-5 세포에서의 IC₅₀값을 도시한 것이다. 하기 표 1 및 도 3의 a) 내지 도 3c)을 참조하면, 상기 제조예에서 제조된 4가지의 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7 및 O-10)가 14 μ M 이하의 IC₅₀ 값을 보였다. 보다 구체적으로 도 3을 참조하면, 상기 제조예에서 제조된 4가지의 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7, 및 O-10)를 포함한 화합물은 A549 세포주에서 각각 2.9, 2.33, 0.23, 및 0.62 μ M의 IC₅₀ 값을 보였고, MCF-7 세포주에서 각각 7.17, 6.08, 6.85, 및 13.75 μ M의 IC₅₀ 값을 보였다. MRC-5 세포주에서 S-1, S-8, O-7, 및 O-10의 IC₅₀ 값은 각각 16.87, 12.13, 35.84, 및 38.46 μ M이었다.

[0557] 도 4은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들, Colchicine(Col), Nocodazole(Noc) 및 Paclitaxel(Pcl)의 A549 세포주와 MRC-5 세포주에 대한 선택성 지수(Selectivity Index)를 도시한 것이다. 도 4를 참조하면, 기준에 알려진 MTA인 Colchicine(Col), Nocodazole(Noc), Paclitaxel(Pcl)은 각각 3.04×10^{-3} , 3.66×10^{-2} , 5.26×10^{-4} 의 값이며, 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체들(S-1, S-8, O-7, 및 O-10)은 각각 5.81, 5.21, 152, 및 61.8의 값을 보였다.

[0558] 이에 따라 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7, 및 O-10)은 기존 미세소관을 표적으로 하는 작용제(MTA)보다 더 높은 암세포에 대한 선택성을 가지는 것을 나타냈다. 특히 O-7의 경우 Pcl 보다 20만 배 이상 높은 선택성 지수(Selectivity Index)를 보였다.

표 1

[0559]

Compound	IC ₅₀ (μ M)			Compound	IC ₅₀ (μ M)		
	A549	MCF-7	MRC-5		A549	MCF-7	MRC-5
C1-1	193.4	25.83	248.7	S-1	2.904	7.165	16.87
C1-2	34.54	30.04	90.17	S-2	13.36	10.06	19.15
C1-3	263.3	11.69	224.6	S-3	26.92	13.9	58.32
C1-4	96.95	57.73	58.89	S-4	23.7	12.53	67.5
C1-5	19.95	20.46	35.89	S-5	11.33	16.44	16.81
C1-6	19.26	10.05	15.9	S-6	16.24	10.09	14.98
C1-7	4.139	8.298	4.613	S-7	14	6.427	262.8
C1-8	32.58	11.99	3.58	S-8	2.329	6.086	12.13
C1-9	272.8	93.64	117.4	S-9	23.56	36.21	672.6
C1-10	305.9	15.59	37.88	S-10	58.12	21.71	51.59
BP-1	199.1	14.64	95.81	O-1	36.6	20.64	56.49
BP-2	200.6	42.78	170.1	O-2	17.43	13.94	28.47
BP-3	16.31	7.676	22.74	O-3	5.884	9.948	22.32
BP-4	63.4	43.19	92.94	O-4	28.83	18.84	60.92
BP-5	13.72	9.514	13.84	O-5	8.101	17.22	16.79
BP-6	14.7	15.94	49.86	O-6	9.616	23.76	20.71
BP-7	32.83	11.92	304.7	O-7	0.2355	6.852	35.84
BP-8	7.585	9.505	14.47	O-8	6.241	8.711	18.44
BP-9	85.95	51.12	254.5	O-9	11.27	36.88	69.83
BP-10	117.2	11.09	150.9	O-10	0.6223	13.75	38.46

[0561] 실험예 2. 튜블린 중합 실험

[0562] 흡광도 기반 튜블린 중합 분석은 제조사의 프로토콜(BK006P, Cytoskeleton, Inc.)에 따라 수행되었다. PEM 완충

액, 튜블린 및 GTP(1 μ M)를 포함하는 혼합물(100 μ L)을 제조하였다. 이후 상기 혼합물을 Nocodazole(NOZ), Paclitaxel(PCL) 및 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7 및 O-10)과 각각 혼합하였다. 이후 37 $^{\circ}$ C에서 튜블린 중합을 90분 동안 380 nm에서 흡광도를 측정하여 모니터링 하였다. 상기 튜블린 중합 실험은 다양한 농도의 Nocodazole(NOZ), Paclitaxel(PCL) 및 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7 및 O-10)에서도 진행되었다. 미세소관 안정화제인 Paclitaxel(PCL)과 미세소관 억제제인 Nocodazole(NOZ)를 양성 및 음성 대조군으로 사용하였고 vehicle (DMSO)를 표준 대조군으로 사용하였다.

[0563] 도 5 및 도 6은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들, Nocodazole(NOZ) 및 Paclitaxel(PCL)의 정제된 튜블린 단백질을 사용하여 수행된 튜블린 중합에 대한 영향을 도시한 것이다. 도 6의 a)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체인 S-1의 튜블린 중합에 대한 영향을 도시한 것이다. 도 6의 b)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체인 S-8의 튜블린 중합에 대한 영향을 도시한 것이다. 도 6의 c)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체인 O-7의 튜블린 중합에 대한 영향을 도시한 것이다. 도 6의 d)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체인 O-10의 튜블린 중합에 대한 영향을 도시한 것이다. 도 5 및 도 6을 참조하면, PCL 및 NOZ은 대조군과 비교하여 각각 튜블린 중합을 강화 및 억제하였다. 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8 및 O-1)은 vehicle 대조군과 비교하여 증가된 중합도를 보여주었다. 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(O-7(도 6c))은 NOZ과 비슷한 미세소관 불안정화 능력을 보여주었다. 전반적으로 흡광도 기반 튜블린 중합 분석은 S-1, S-8, O-10이 미세소관 안정화제와 유사한 작용을 하였고 O-7은 미세소관 불안정화제와 유사한 작용을 하였다.

[0565] 실험예 3. 면역 형광 실험

[0566] A549세포에서 세포 내 미세소관의 조직화에 대한 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7, 및 O-10)의 효과는 면역 형광법에 따라 관찰되었다. 웰(well)당 약 70000개의 A549 세포를 6웰 플레이트(plate)에 놓인 커버슬립에서 24시간(hr) 동안 성장시켰다. 이후 A549세포를 Nocodazole(NOZ), Paclitaxel(PCL), 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7, 및 O-10)의 부재 및 존재 하에 24시간(hr) 동안 인큐베이션(Incubation) 하였다. 이후 A549세포를 인산완충생리식염수(Phosphate-buffered saline; PBS)로 3회 세척하고 4 $^{\circ}$ C에서 20분 동안 10 % paraformaldehyde로 고정시켰다. 이후 A549세포를 0.1 % Triton X-100으로 20분 동안 처리하고 PBS 중 1 % 소 혈청 알부민 (BSA)으로 30분 동안 처리했다. 그 후, 마우스 항-튜블린 항체(Santa Cruz, USA) 용액을 각 웰(well)에 첨가한 후 4 $^{\circ}$ C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 이후 A549세포를 PBS로 3회 세척한 다음 항-마우스 IgG/FITC 항체(Santa Cruz Biotechnology, Inc., USA)와 함께 1시간 동안 인큐베이션했다. 암실에서 10분 동안 DAPI (Sigma-Aldrich, South Korea)로 염색한 후 공초점 레이저 스캐닝 현미경(Carl Zeiss LSM710, Germany)을 사용하여 시각화하였다.

[0567] 도 7은 화합물 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 A549 세포에서 면역형광 분석을 사용하여 관찰된 세포내 미세소관 조직을 도시한 것이다. 구체적으로 도 7의 a)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체인 S-1의 A549 세포에서 면역형광 분석을 사용하여 관찰된 세포내 미세소관 조직을 도시한 것이다. 도 7의 b)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체인 S-8의 A549 세포에서 면역형광 분석을 사용하여 관찰된 세포내 미세소관 조직을 도시한 것이다. 도 7의 c)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체인 O-7의 A549 세포에서 면역형광 분석을 사용하여 관찰된 세포내 미세소관 조직을 도시한 것이다. 도 7의 d)는 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체인 O-10의 A549 세포에서 면역형광 분석을 사용하여 관찰된 세포내 미세소관 조직을 도시한 것이다. 도 7의 a) 내지 도 7의 d)를 종합하면, 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7, 및 O-10)이 MTA로서 튜블린에 미치는 직접적인 영향을 확인할 수 있다. S-1, S-8, O-10이 미세소관 안정화제와 유사한 작용을 하였고 O-7은 미세소관 불안정화제와 유사한 작용을 하였다.

[0569] 실험예 4. 유세포 분석

[0570] 미세소관은 세포 분열 동안 염색체의 이동에 중요한 역할을 한다. 대부분의 미세소관을 표적으로 하는 작용제(MTA)는 세포주기 분포를 방해하기 때문에 세포주기에 대한 Benzimidazole 유도체의 영향을 결정하기 위해 유세포 분석을 수행하였다. 웰(well)당 약 300000개의 A549 세포를 6웰 플레이트에서 24시간(hr) 동안 성장시켰다. 이후 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7, 및 O-10)의 존재 또는 부재 하에 24시간(hr) 동안 인큐베이션하였다. 이후 원심분리를 통해 분리한 후 차가운 70 % 에탄올을 이용하여 세포를 고정시켰다.

에탄올을 제거한 후 세포를 차가운 PBS에 재현탁하고 RNase A(Thermo Fisher Scientific, USA)로 37 °C에서 30 분간 처리한 후 DNA 염색용액 Propidium Iodide(Sigma-Aldrich, USA)을 이용하여 10분간 염색하였다. 마지막으로 FACS Canto II (Becton Dickinson, USA)를 이용하여 488 nm에서 약 10,000개의 세포를 분석하였다.

[0571] 도 8은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 A549 세포의 세포 주기에 대한 비율을 도시한 것이다. 도 9은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들, Colchicine(Col), Nocodazole(Noc) 및 Paclitaxel(Pc 1)의 각 세포 주기 단계에서의 세포 비율을 도시한 것이다. 도 8 및 도 9를 참조하면, A549 세포에 S-1, S-8, O-7, 및 O-10을 5 μ M로 24시간(hr) 처리한 경우 G2/M의 세포 비율은 14.2 %에서 각각, 21.5 %, 21.8 %, 70 %, 및 20.1 %로 증가되었다. 이러한 결과는 G2/M 단계에서 세포주기 정지를 나타낸다. 특히 O-7의 경우, 대표적인 미세소관 안정화제인 파클리탁셀(Paclitaxel) 및 미세소관 불안정화제인 노코다졸(Nocodazole)을 같은 조건으로 처리 하였을 때와 유사한 정도의 값을 보였다.

[0573] 실험예 5. 분자 모델링

[0574] 도킹은 합성된 물질이 단백질과 결합할 때 안정된 결합체(complex)를 형성하기 위해 서로 결합 될 때 선호하는 방향을 예측하는 방법이다. 스코어링 기능을 이용하여 노코다졸 결합 부위(NBS)와 콜히친 결합 부위(CBS)의 구조적 형태, 약물과 분자 간의 상호 작용 및 두 분자 간의 결합 강도(결합력)를 계산하기 위해 Schrodinger(Schrodinger L.L.C., USA)를 사용하여 분자 모델링 연구를 진행하였다.

[0575] 단백질의 구조는 Protein data bank(PDB)에서 검색된 튜블린-콜히친 복합체(PDB ID : 402B)와 튜블린-노코다졸 복합체(PDB ID : 5CA1)를 사용하였다. 수용체 모델을 준비하기 위해 Schrodinger(Schrodinger L.L.C., USA) 단백질 준비 도구(PPrep)를 사용하였다. 합성된 물질의 구조는 ChemDraw Ultra 버전 18.0(Cambridge software)을 이용하여 그렸다. Schrodinger 프로그램에서 제공하는 LigPrep 도구를 사용하면 분자 도킹 연구를 위한 리간드를 준비할 수 있다. 마지막으로 Glide 표준 정밀도(Glide-SP) 모듈을 사용하여 CBS 및 NBS에서 리간드 도킹을 수행했다. 이에 따라, Docking geometries 및 Docking score를 계산했다. Docking score는 단백질 결합 부위에 대한 리간드의 친화도를 측정한 것이다. Docking geometries는 단백질 결합 부위에서 리간드의 결합 형태를 나타낸다. Glide docking score는 리간드-튜블린 결합 상호작용에 대한 결합 에너지(kcal / mol)의 근사치이며, 더 낮은(더 음수) 숫자는 유리한 결합을 나타낸다.

[0576] 하기 표 2는 콜히친 결합 부위(CBS) 및 노코다졸 결합 부위(NBS)에서 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 튜블린과의 결합에 대한 도킹 결과를 도시한 것이다. 표 2를 참조하면, 콜히친 결합 부위(CBS)에서 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체들은 -10.033 ~ -10.656 kcal mol⁻¹ 사이의 glide score를 보여주었다. 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체들은 NBS에서 비슷한 glide score (-8.359 ~ -10.704 kcal mol⁻¹)를 나타냈다. 도 10은 튜블린의 콜히친 결합 부위에서 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 결합형태를 도시한 것이다. 구체적으로, 도 10의 a)는 콜히친 결합 부위에서 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체 S-1의 결합 형태를 도시한 것이다. 도 10의 b)는 콜히친 결합 부위에서 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체 S-8의 결합 형태를 도시한 것이다. 도 10의 c)는 콜히친 결합 부위에서 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체 O-7의 결합 형태를 도시한 것이다. 도 10의 d)는 콜히친 결합 부위에서 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체 O-10의 결합 형태를 도시한 것이다. 도 11은 튜블린의 노코다졸 결합 부위에서 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 결합형태를 도시한 것이다. 구체적으로, 도 11의 a)는 노코다졸 결합 부위에서 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체 S-1의 결합 형태를 도시한 것이다. 도 11의 b)는 노코다졸 결합 부위에서 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체 S-8의 결합 형태를 도시한 것이다. 도 11의 c)는 노코다졸 결합 부위에서 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체 O-7의 결합 형태를 도시한 것이다. 도 11의 d)는 노코다졸 결합 부위에서 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체 O-10의 결합 형태를 도시한 것이다. 표 2, 도 10 및 도 11을 종합적으로 참조하면, 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체들(S-1, S-8, O-7 및 O-10)은 β -tubulin의 결합 부위에서 가장 잘 맞는 형태를 나타내며 원래의 콜히친(colchicine)과 달리 리간드의 원자가 α -tubulin까지 교란되지 않음을 나타내었다. 보다 구체적으로, 콜히친 결합 부위(CBS)에 대한 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7, 및 O-10)의 도킹 점수로 표시되는 결합 강도는 각각 -10.242, -10.656, -10.081 및 -10.033 kcal mol⁻¹이었다. 이러한 벤지미다졸 유도체들은 노코다졸 결합 부위(NBS)에 대해 각각 -8.955, -9.456, -10.704 및 -8.359 kcal mol⁻¹의 도킹 점수로 표시되는 결합 강도를 얻었다. 도킹 결과는 벤지미다졸 유도체(S-1, S-8, O-7, 및 O-10)가 CBS 와 NBS 모두에서 강한 결합 상호작용을 나타내었다.

표 2

Compound	Glide Score (kcal mol ⁻¹)		Compound	Glide Score (kcal mol ⁻¹)	
	Colchicine binding site	Nocodazole binding site		Colchicine binding site	Nocodazole binding site
C1-1	-8.42	-8.387	S-1	-10.242	-8.955
C1-2	-7.997	-8.035	S-2	-9.618	-9.705
C1-3	-7.736	-7.978	S-3	-9.346	-9.962
C1-4	-7.787	-7.674	S-4	-9.374	-9.46
C1-5	-8.009	-7.902	S-5	-9.414	-10.185
C1-6	-8.867	-9.027	S-6	-10.466	-9.376
C1-7	-8.954	-8.799	S-7	-10.496	-10.147
C1-8	-8.476	-8.883	S-8	-10.656	-9.456
C1-9	-8.691	-8.476	S-9	-10.256	-9.259
C1-10	-8.879	-8.883	S-10	-10.925	-9.97
BP-1	-9.939	-8.788	O-1	-9.624	-9.334
BP-2	-9.43	-10.263	O-2	-9.331	-9.603
BP-3	-10.168	-9.092	O-3	-9.885	-9.135
BP-4	-9.556	-10.469	O-4	-9.246	-9.131
BP-5	-9.962	-8.682	O-5	-9.464	-9.803
BP-6	-11.051	-9.653	O-6	-10.32	-9.512
BP-7	-10.257	-10.783	O-7	-10.081	-10.704
BP-8	-10.28	-10.023	O-8	-9.636	-9.566
BP-9	-10.249	-10.776	O-9	-9.834	-9.218
BP-10	-10.605	-9.818	O-10	-10.033	-8.359
Colchicine	-9.605	-9.468	Nocodazole	-8.965	-8.844

실험예6. ADME 분석

ADME 분석(Absorption Distribution Metabolism Excretion Analysis)은 SwissADME를 사용하였다. SwissADME는 소분자의 수용성(log S), 피부 투과성(log Kp), 합성 접근성 점수(SA), 흡수율, 약물동태학, 약물 유사성, 의약 화학 친화성과 같은 ADME의 특성을 계산하고 평가할 수 있다. 그리고 생물학적 효과와 계산 스크리닝을 하기 위해 PASS(Prediction of Activity Spectra for Substances;PASS)를 사용하여 물질의 활성 스펙트럼을 예측하였다. PASS는 약물에 요구되는 지질친화성(XLOGP3), 물질의 크기(Size), 극성(Polar), 수용성(ESOL LogS), 불포화도(Fraction Csp3) 및 유동성(회전가능한 결합의 수)등을 계산하여 해당하는 값이 적절한 수준인지 계산하고, 데이터를 가시적으로 확인할 수 있게 도움을 준다.

하기 표 3은 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 물리 화학적 설명자를 도시한 것이다. 구체적으로 하기 표3은 상기 제조예에서 제조된 벤지미다졸 유도체들의 분자량, 수소 결합 받개 (H-D), 수소 결합 주개 (H-A), 몰 굴절률 (MR = Molar refractivity), 분자의 극성 표면적 (TPSA = Topological Polar Surface Area)을 나타낸 것이다. 하기 표 4는 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 ADME 매개 변수를 표로 나타낸 것이다. 구체적으로 하기 표 4은 지질 친화성(log P), 수용성(log S), BBB 투과성(BBB permeant) 및 Lipinski Rule 위반 여부(Lipinski #violations)을 나타낸 것이다. 도 12a 내지 도 12d는 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 oral bioavailability 레이더 그래프를 도시한 것이다. 하기 표 3, 표 4, 도 12a 내지 도 12d를 참조하면, 도 12a 내지 도 12d에서 oral bioavailability 레이더 그래프에서 분홍색으로 색이 칠해져 있는 범위 안에 예측값이 포함이 되어 있다면, 생물학적으로 이용이 가능하다고 예측할 수 있다. 보다 구체적으로 상기 레이더 그래프에는 LIPO(지질 친화성, XLogP3), SIZE(분자량), POLAR(극성, TPSA), INSOLU(수용성, ESOL Log S), INSATU(불포화도), C Sp3(분자의 총 탄소 수 중 Sp3 혼성화 탄소의 수), FLEX(회전 가능한 결합의 수)와 같은 총 6가지의 지표가 나와있다. 지질친화성을 뜻하는 XLOGP3 값은 -0.7 보다 크고 5.0 보다는 작아야

하며, 분자량은 150 g/mol보다 크고, 500 g/mol보다는 작아야 한다. 그리고 극성 원자 또는 분자의 총 표면적을 계산한 TPSA는 20Å² 보다 크고, 130Å² 보다는 작아야 한다. 물에 대한 용해도를 뜻하는 Log S(ESOL) 값은 6보다 작아야 하며, 분자의 총 탄소 수 중 Sp³ 혼성화 탄소의 비율이 25 %를 넘어야 한다. 마지막으로 회전할 수 있는 결합의 수가 1개 이상 9개 미만 이어야 한다. 예측한 결과를 토대로 본 발명의 실시예에 따른 40가지의 벤지미다졸 유도체 전부가 INSATU를 제외한 5개의 값이 생물학적 이용 범위 안에 포함되어 있었다.

[0582]

도 13a 내지 도 13d는 본 발명의 실시예에 따른 벤지미다졸 유도체들의 ADME 분석 Boiled-egg 그래프를 도시한 것으로, 도 13a는 C1-1 내지 C1-10의 분석결과이며, 도 13b는 BP-1 내지 BP-10의 분석결과이며, 도 13c는 S-1 내지 S-10의 분석결과이며, 도 13d는 O-1 내지 O-10의 분석결과이다. 도 13a 내지 도 13d를 참조하면, TPSA 값이 140보다 크다면, 위장에서 흡수될 수 없기 때문에 약으로 사용할 수 없고, TPSA 값이 90보다 작다면, 충분히 혈액 뇌 장벽(Blood-Brain Barrier; BBB)를 통과할 수 있다. Boiled-egg 그래프에서 하얀색 범위에 포함되어 있다면, 위장에서 흡수할 수 있고, 노란색 범위에 포함되어 있다면, BBB 또한 통과할 수 있다. 게다가 그래프에는 PGP(P-glycoprotein)에 영향을 받는가에 대해서도 평가되어 있는데, PGP는 세포막에 존재하는 단백질의 일종으로 외부에서 들어온 물질을 세포막 밖으로 내보내는 역할을 할 수 있다.

표 3

[0583]

Componud	MR	H-A	H-D	MR	TPSA
C1-1	279.72	2	1	81.84	41.57
C1-2	242.7	1	1	71.51	28.68
C1-3	244.68	2	2	68.56	48.91
C1-4	244.68	2	2	68.56	48.91
C1-5	242.7	1	1	71.51	28.68
C1-6	278.74	1	1	84.05	28.68
C1-7	278.74	1	1	84.05	28.68
C1-8	295.72	3	2	83.86	61.8
C1-9	271.74	1	1	80.75	31.92
C1-10	315.8	2	2	92.38	52.15
BP-1	349.38	3	1	106.71	58.64
BP-2	312.36	2	1	96.37	45.75
BP-3	314.34	3	2	93.43	65.98
BP-4	314.34	3	2	93.43	65.98
BP-5	312.36	2	1	96.37	45.75
BP-6	348.4	2	1	108.91	45.75
BP-7	348.4	2	1	108.91	45.75
BP-8	365.38	4	2	108.73	78.87
BP-9	341.41	2	1	105.61	48.99
BP-10	385.46	3	2	117.25	69.22
S-1	353.44	2	1	107.4	66.87
S-2	316.42	1	1	97.06	53.98
S-3	318.39	2	2	94.12	74.21
S-4	318.39	2	2	94.12	74.21
S-5	316.42	1	1	97.06	53.98
S-6	352.45	1	1	109.6	53.98
S-7	352.45	1	1	109.6	53.98
S-8	369.44	3	2	109.42	87.1
S-9	345.46	1	1	106.3	57.22
S-10	389.51	2	2	117.94	77.45
O-1	337.37	3	1	103.35	50.8
O-2	300.35	2	1	93.01	37.91
O-3	302.33	3	2	90.07	58.14
O-4	302.33	3	2	90.07	58.14

0-5	300.35	2	1	93.01	37.91
0-6	336.39	2	1	105.55	37.91
0-7	336.39	2	1	105.55	37.91
0-8	353.37	4	2	105.37	71.03
0-9	329.4	2	1	102.25	41.15
0-10	373.45	3	2	113.89	61.38

표 4

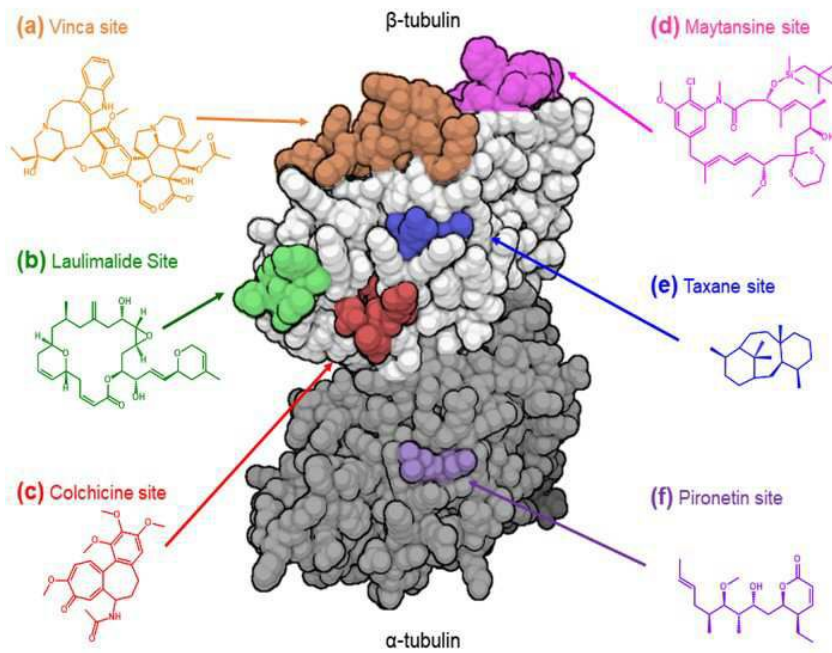
[0584]

Compound	log P	log S	BBB permeant	Lipinski #violation
C1-1	4.43	-4.78	Yes	0
C1-2	4.19	-4.6	Yes	0
C1-3	3.59	-4.1	Yes	0
C1-4	3.59	-4.16	Yes	0
C1-5	4.19	-4.6	Yes	0
C1-6	5.04	-5.43	Yes	0
C1-7	5.04	-5.37	Yes	0
C1-8	4.14	-4.63	Yes	0
C1-9	3.95	-4.49	Yes	0
C1-10	4.44	-4.73	Yes	0
BP-1	5.01	-5.52	Yes	0
BP-2	4.77	-5.34	Yes	0
BP-3	4.17	-4.85	Yes	0
BP-4	4.17	-4.9	Yes	0
BP-5	4.77	-5.34	Yes	0
BP-6	5.61	-6.1	Yes	0
BP-7	5.61	-6.1	Yes	0
BP-8	4.71	-5.37	No	0
BP-9	4.53	-5.26	Yes	0
BP-10	5.01	-5.51	No	0
S-1	5.93	-6.02	No	1
S-2	5.69	-5.85	Yes	1
S-3	5.09	-5.35	No	0
S-4	5.09	-5.41	No	0
S-5	5.69	-5.85	Yes	1
S-6	6.53	-6.61	No	1
S-7	6.53	-6.61	No	1
S-8	5.63	-5.87	No	0
S-9	5.45	-5.76	Yes	1
S-10	5.93	-6.02	No	1
O-1	5.57	-5.58	Yes	0
O-2	5.33	-5.41	Yes	0
O-3	4.73	-4.91	Yes	0
O-4	4.73	-4.97	Yes	0
O-5	5.33	-5.41	Yes	0
O-6	6.18	-6.18	No	1
O-7	6.18	-6.18	No	1
O-8	5.28	-5.44	No	0
O-9	5.09	-5.32	Yes	0

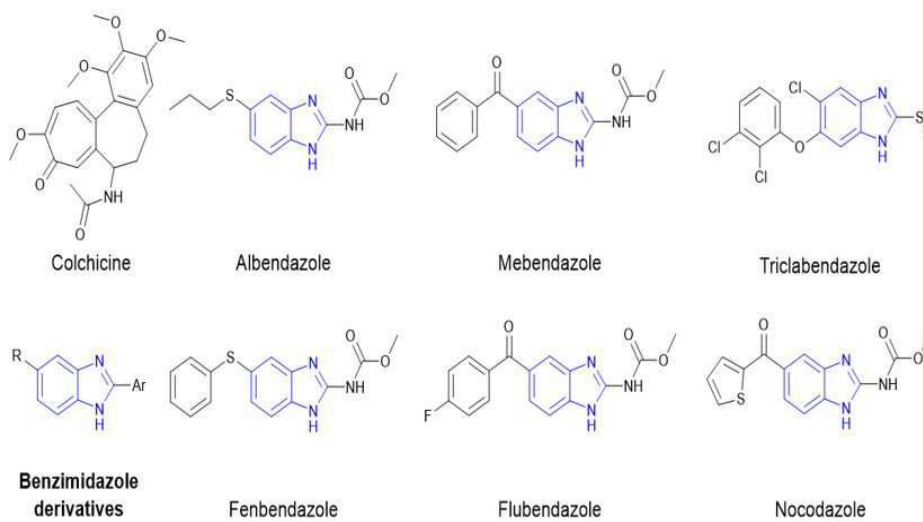
0-10	5.57	-5.58	No	0
------	------	-------	----	---

도면

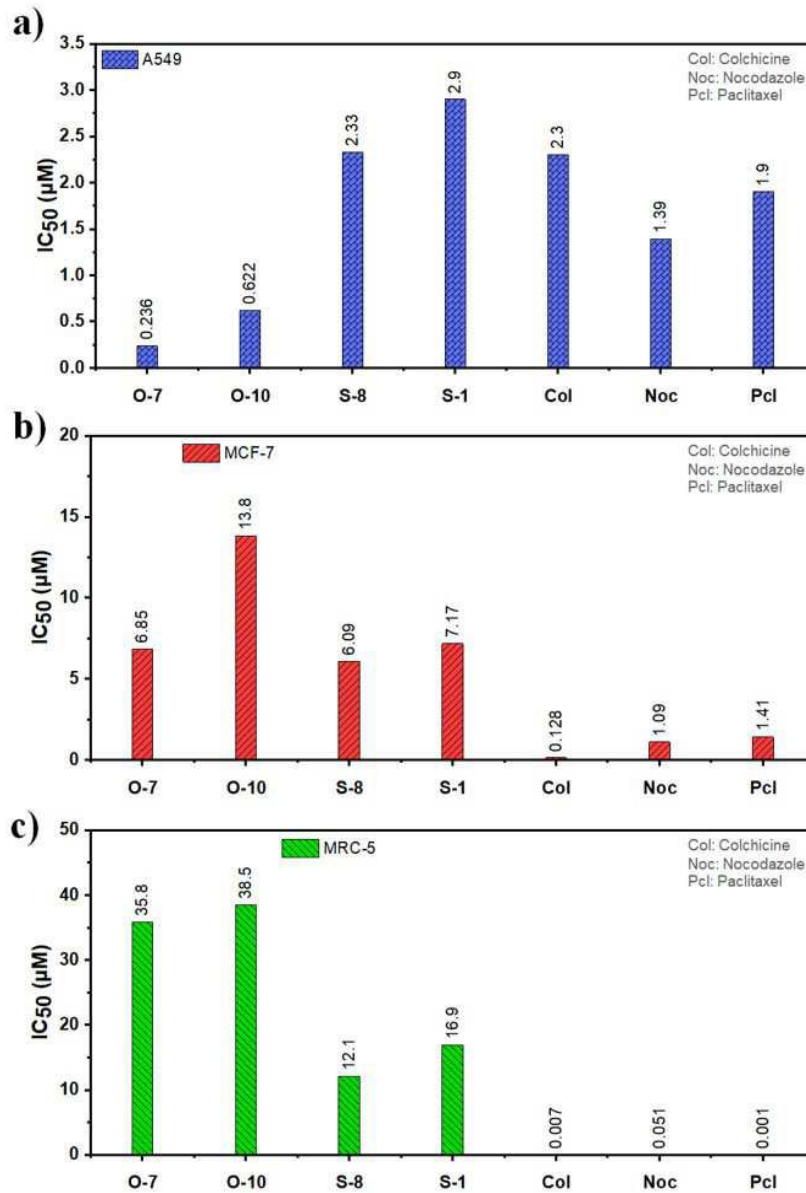
도면1



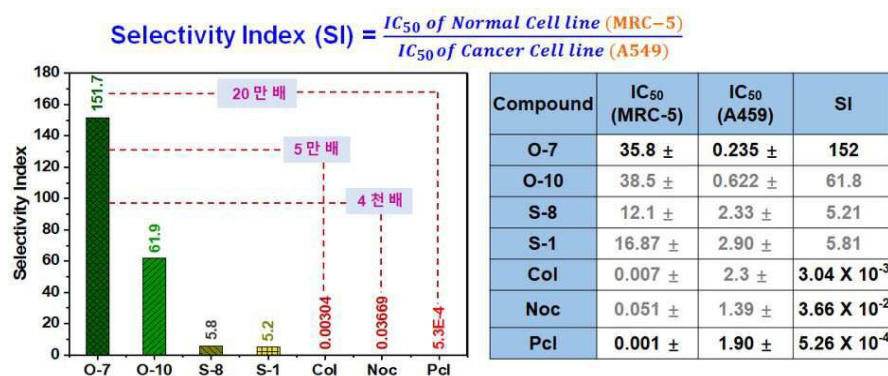
도면2



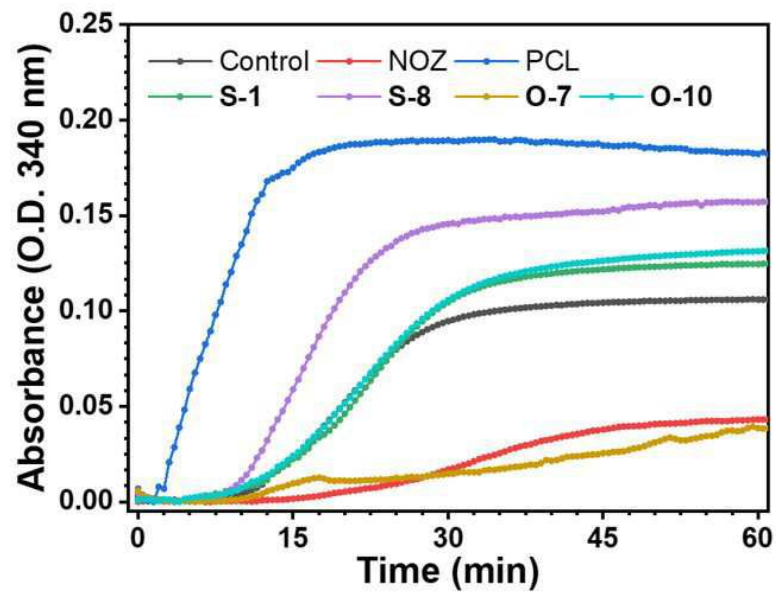
도면3



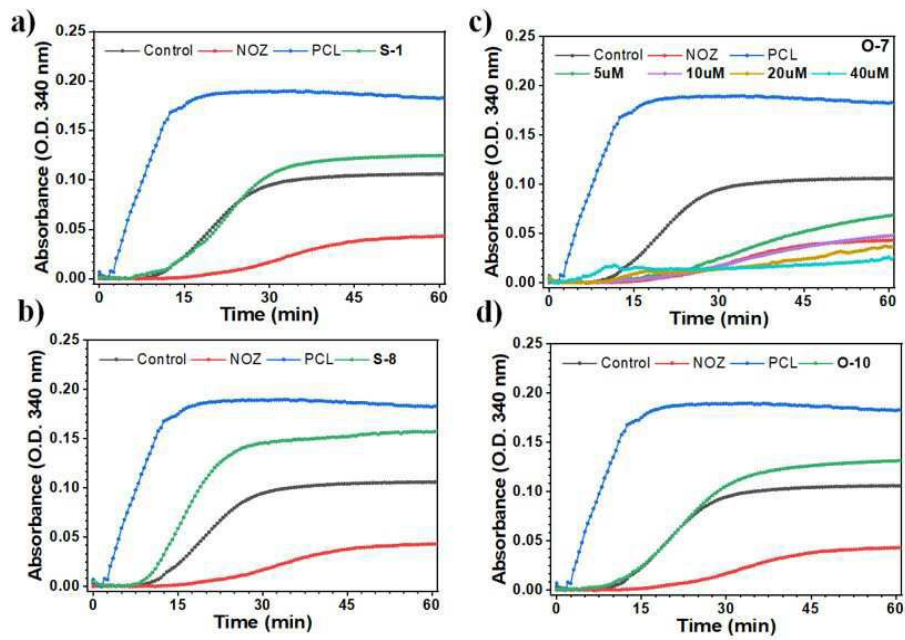
도면4



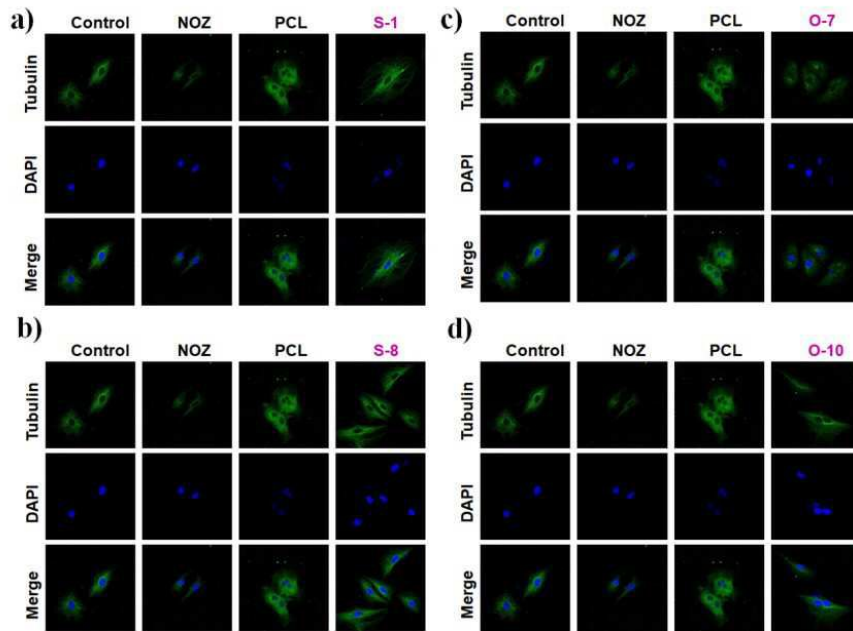
도면5



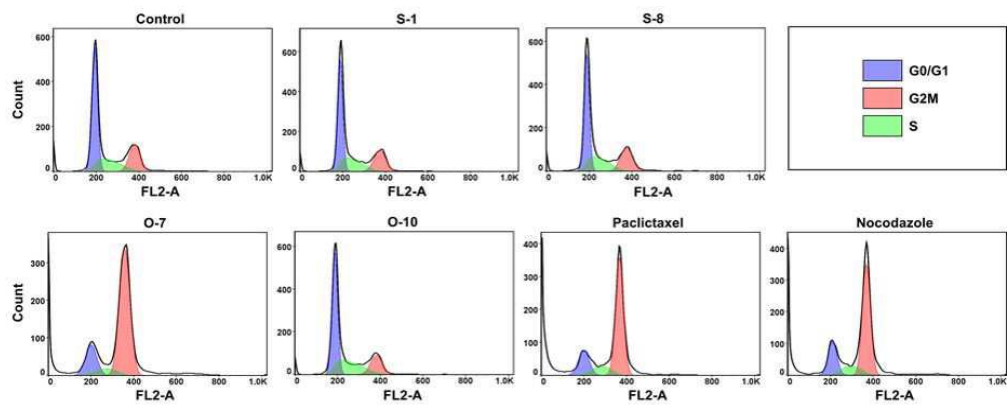
도면6



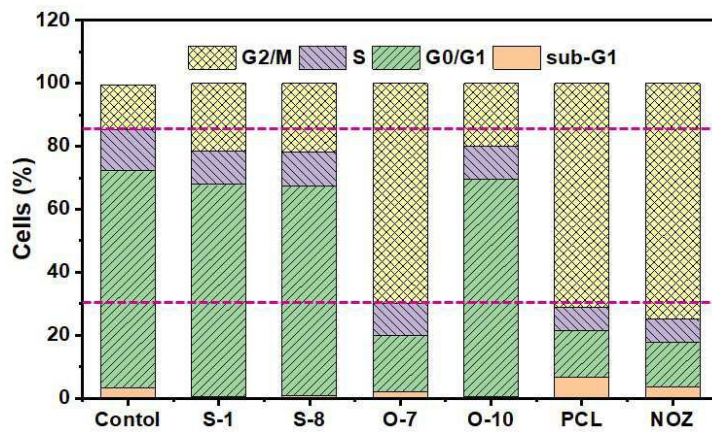
도면7



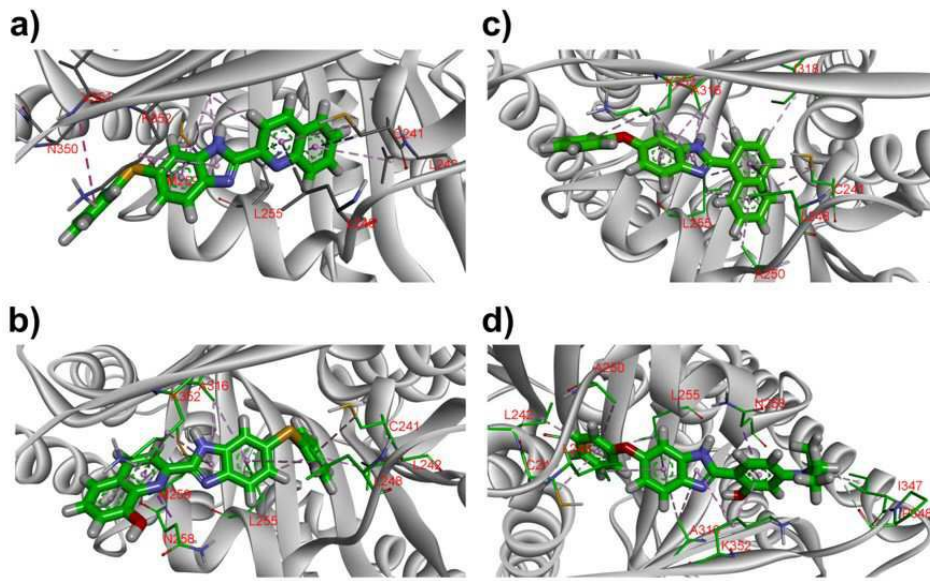
도면8



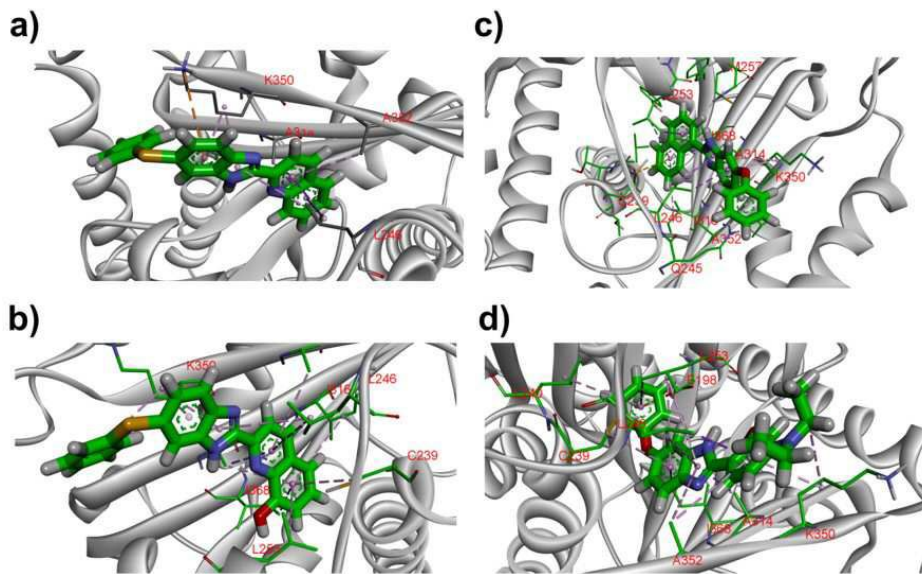
도면9



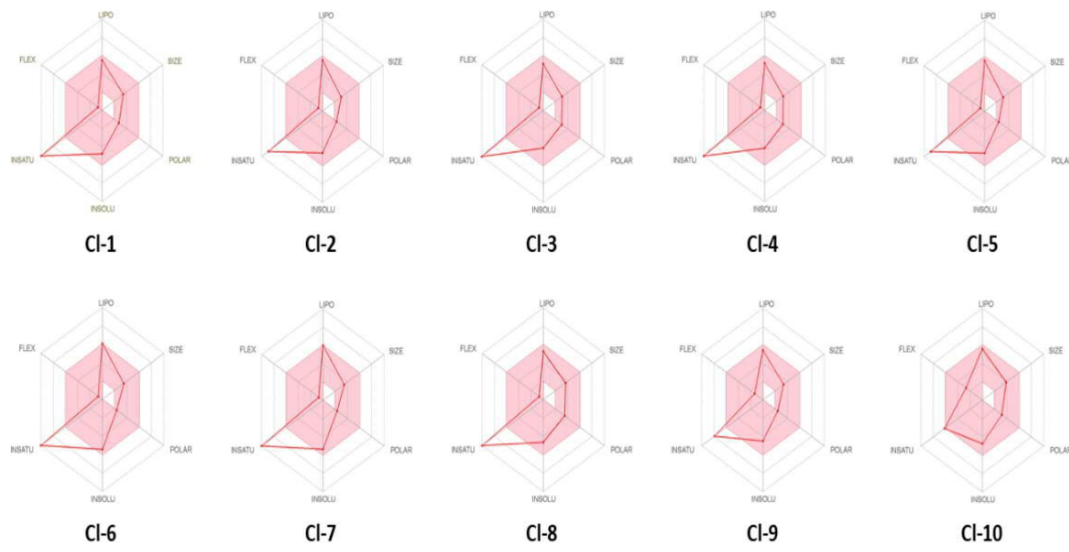
도면10



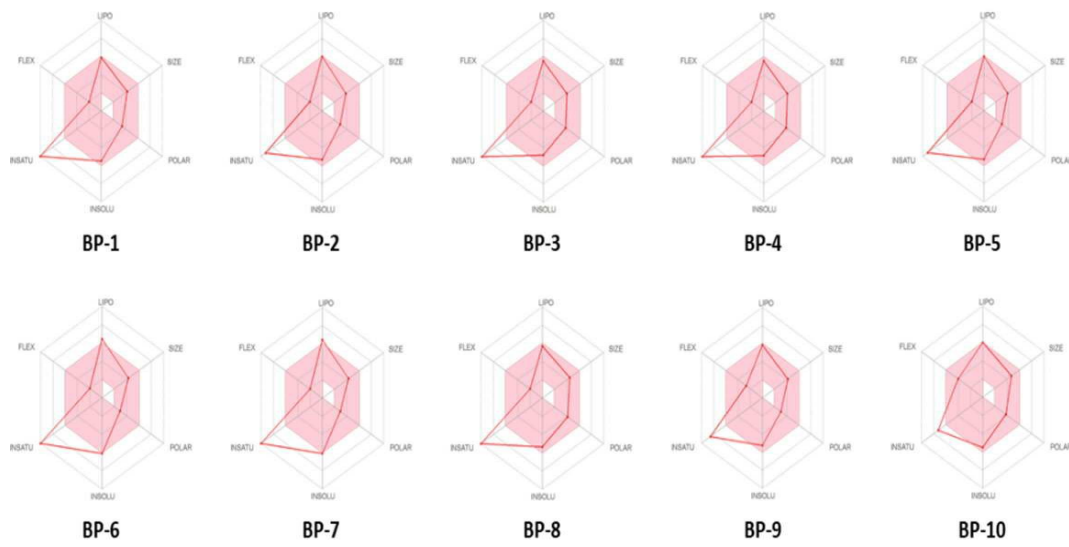
도면11



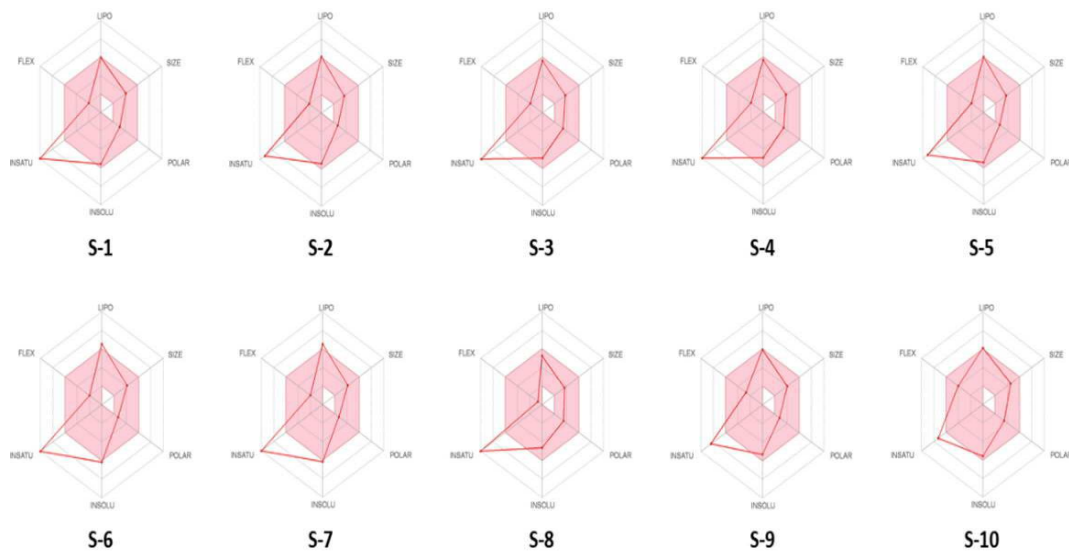
도면12a



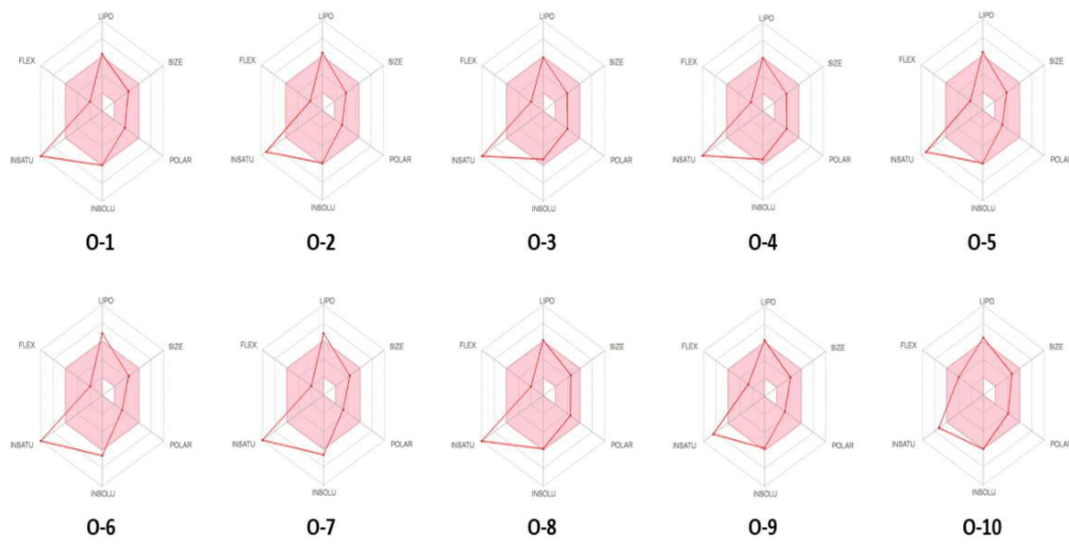
도면12b



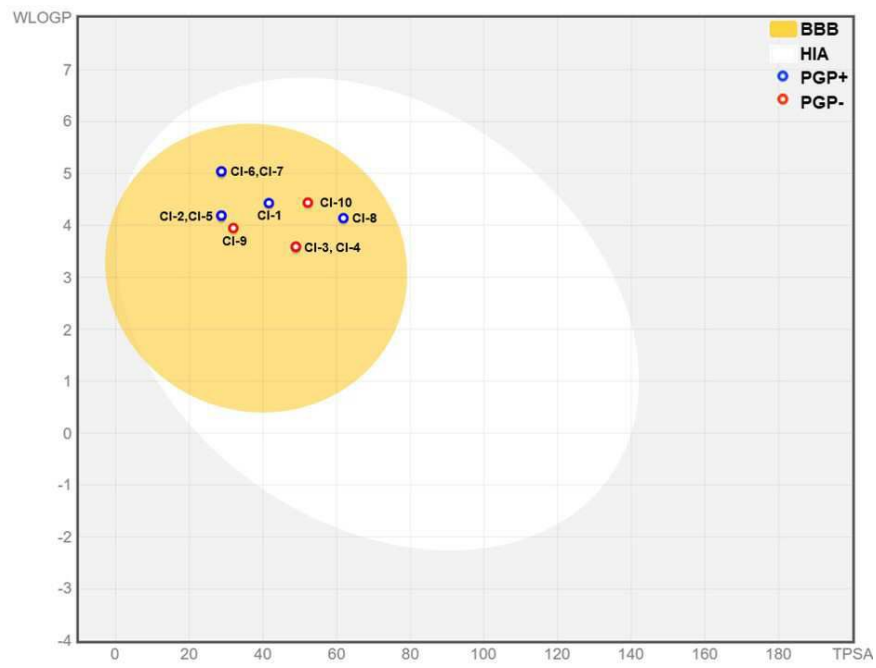
도면12c



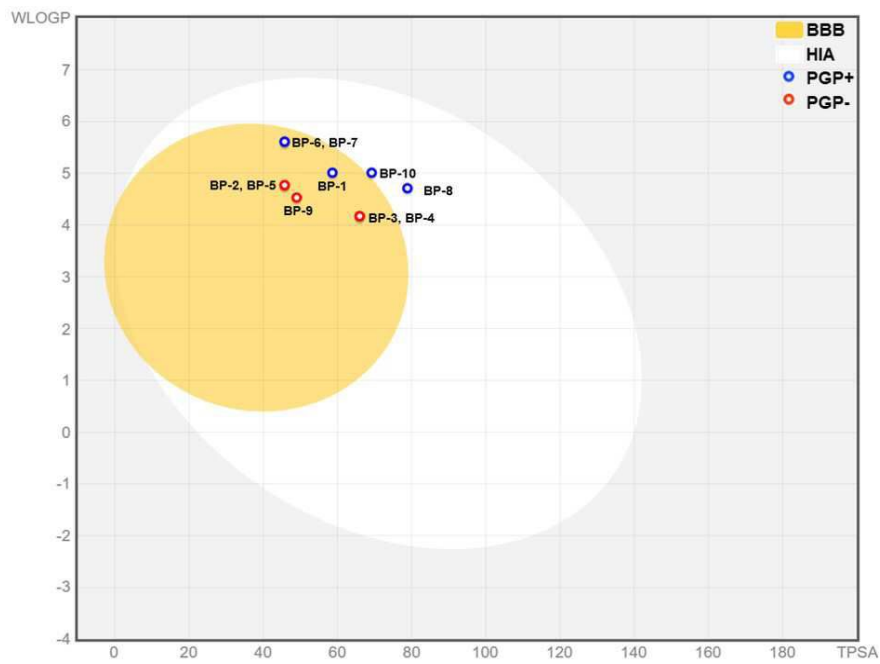
도면12d



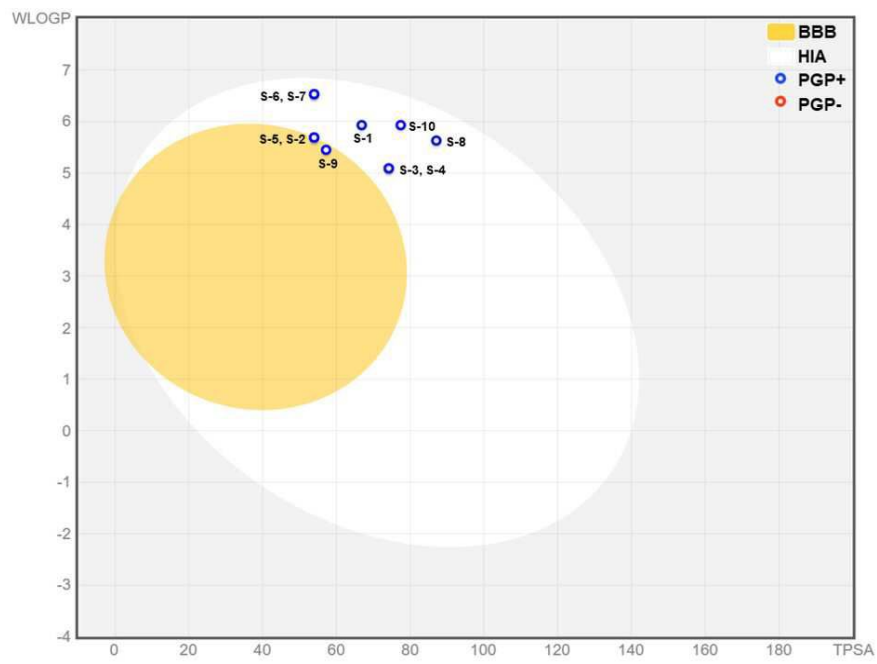
도면13a



도면13b



도면13c



도면13d

