



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0083396
(43) 공개일자 2017년07월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 277/34 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 277/34 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-0002809

(22) 출원일자 2016년01월08일

심사청구일자 2016년01월08일

(71) 출원인

조선대학교산학협력단

광주광역시 동구 필문대로 309 (서석동)

(72) 발명자

조훈

광주광역시 서구 개금길 27-31 (매월동)

윤은정

광주광역시 북구 삼정로 112, 102동 1207호 (두암동, 라인동산아파트)

(74) 대리인

리엔텍특허법인

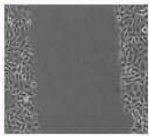

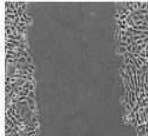

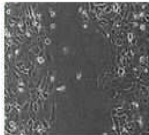
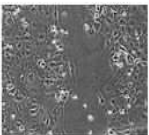
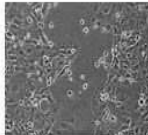
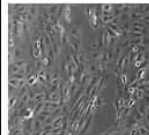
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **티아졸리딘디온 유도체 및 그의 용도**

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 1a 및 1b로 표시되는 신규 화합물 및 그의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 하기 화학식 1a 및 1b로 표시되는 신규한 티아졸리딘디온 유도체 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1

	Control	14	29	TGF-β1
0 hour	 525 μm	 509 μm	 514 μm	 494 μm
24 hour	 350 μm	 179 μm	 210 μm	 122 μm

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016R1D1A1B04930255

부처명 교육부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 이공분야기초연구사업

연구과제명 세포내 PGE2 농도조절을 위한 15-PGDH 활성억제약물 설계 및 효능평가

기 여 율 1/1

주관기관 조선대학교

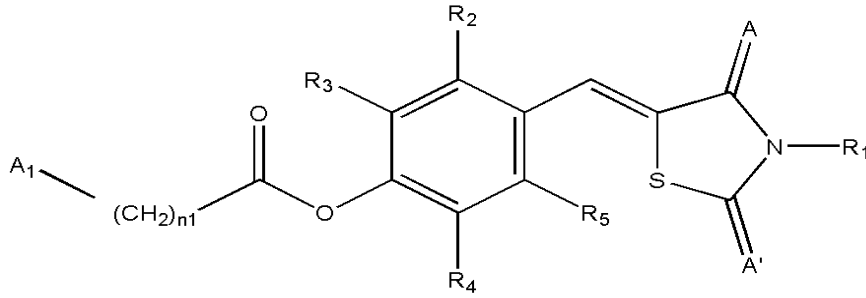
연구기간 2016.11.01 ~ 2021.10.31

명세서

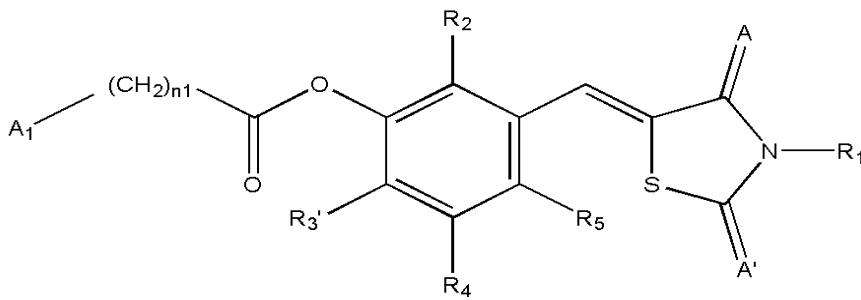
청구범위

청구항 1

하기 화학식 1a 및 1b 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



화학식 1a



화학식 1b

화학식 1a 및 1b 중 A 및 A'는 각각 독립적으로 O 또는 S이고,

A1은 각각 독립적으로, 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알키닐기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀헤테로시클로알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₆₀아릴기 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆₀헤테로아릴기 중에서 선택되고,

R₁은 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기 중에서 선택되고,

R₂, R₃, R_{3'}, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 아미디노기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알키닐기 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기 중에서 선택되고,

n1은 각각 독립적으로, 0 내지 10의 정수 중에서 선택되고,

상기 치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환된 C₂-C₁₀알케닐기, 치환된 C₂-C₁₀알키닐기, 치환된 C₁-C₁₀알콕시기, 치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기, 치환된 C₁-C₁₀헤테로시클로알킬기, 치환된 C₃-C₁₀시클로알케닐기, 치환된 C₁-C₁₀헤테로시클로알케닐기, 치환된 C₆-C₆₀아릴기 및 치환된 C₁-C₆₀헤테로아릴기 중 적어도 하나의 치환기는, 중수소, -F, -Cl, -Br,

-I, -OH, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 아마이드노기 및 C₁-C₁₀알킬기 중에서 선택된다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 화학식 1a 및 1b 중, 상기 A 및 A'는 O이고,

R1은 H 또는 중수소이고,

R2, R3, 및 R3'는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기 중에서 선택되고,

R4, 및 R5는 각각 독립적으로 수소, 및 중수소 중에서 선택되고,

n1은 각각 독립적으로, 0 내지 6의 정수 중에서 선택되고,

상기 A1은 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기, 및 치환 또는 비치환된 C₆-C₂₀아릴기 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

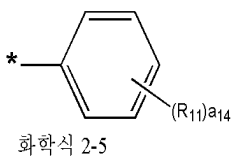
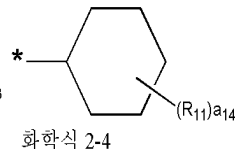
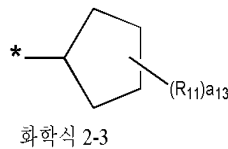
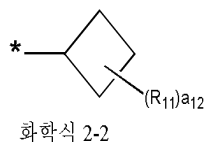
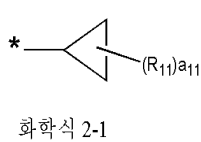
청구항 1에 있어서, 상기 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기는 비치환된 C₁-C₆알콕시기가이고, 상기 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기이고, 상기 치환 또는 비치환된 C₆-C₂₀아릴기는 비치환된 C₆-C₁₂아릴기인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

청구항 2에 있어서,

상기 화학식 1a 및 1b 중,

상기 A1은 하기 화학식 2-1 내지 2-5로 표시되는 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



상기 화학식 2-1 내지 2-5 중 R11은 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기 중에서 선택되고,

a11은 0 내지 2의 정수 중에서 선택되고,

a12는 0 내지 3의 정수 중에서 선택되고,

a13은 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고,

a14는 0 내지 5의 정수 중에서 선택되고,

*는 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

청구항 5

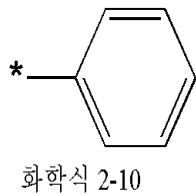
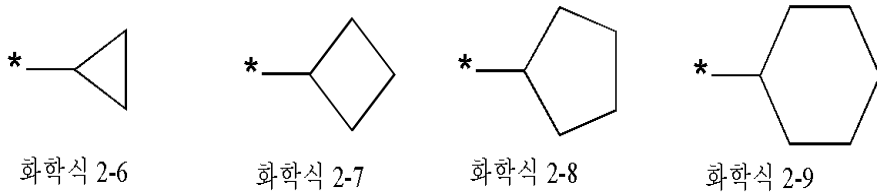
청구항 4에 있어서, 상기 화학식 2-1 내지 2-5 중 R11은 수소, 또는 중수소인 것이 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

청구항 2에 있어서,

상기 화학식 1a 및 1b 중,

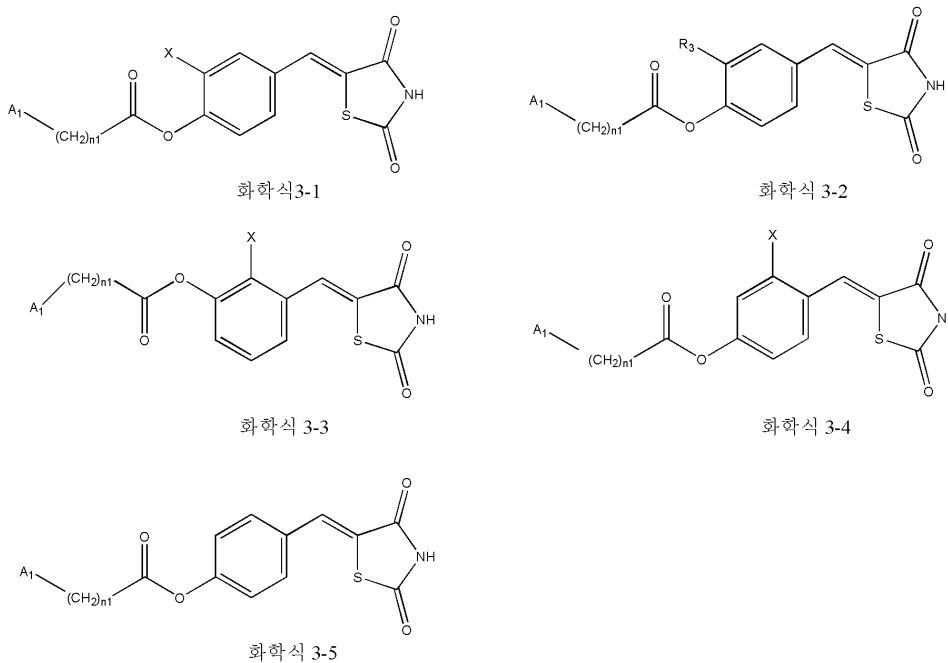
상기 A1은 하기 화학식 2-1 내지 2-5로 표시되는 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



상기 화학식 2-6 내지 2-10 중 *는 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 하기 화학식 3-1 내지 3-5 중 적어도 하나로 표시되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

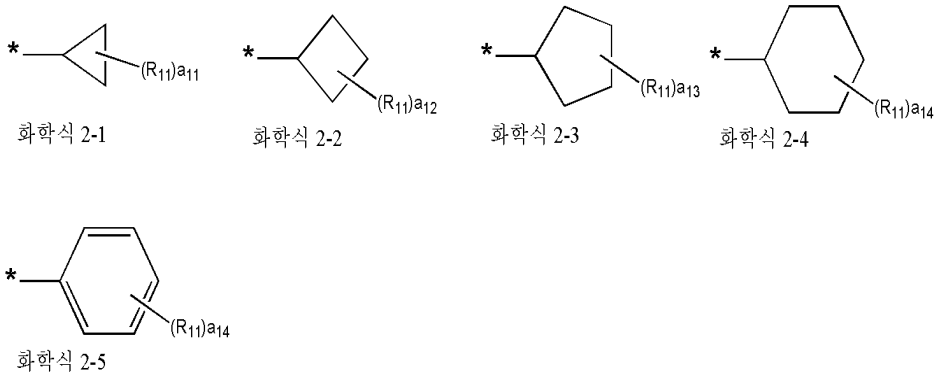


상기 화학식 3-1 내지 3-5 중, A1, n1 및 R3에 대한 설명은 상기 화학식 1a 및 1b에 기재된 바와 동일하고, 상기 X는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I이고, R3은 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기이다.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 화학식 3-1 내지 3-5 중,

상기 A1은 하기 화학식 2-1 내지 2-5로 표시되는 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



상기 화학식 2-1 내지 2-5 중 R11은 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기 중에서 선택되고,

a11은 0 내지 2의 정수 중에서 선택되고,

a12는 0 내지 3의 정수 중에서 선택되고,

a13은 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고,

a14는 0 내지 5의 정수 중에서 선택되고,

*는 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

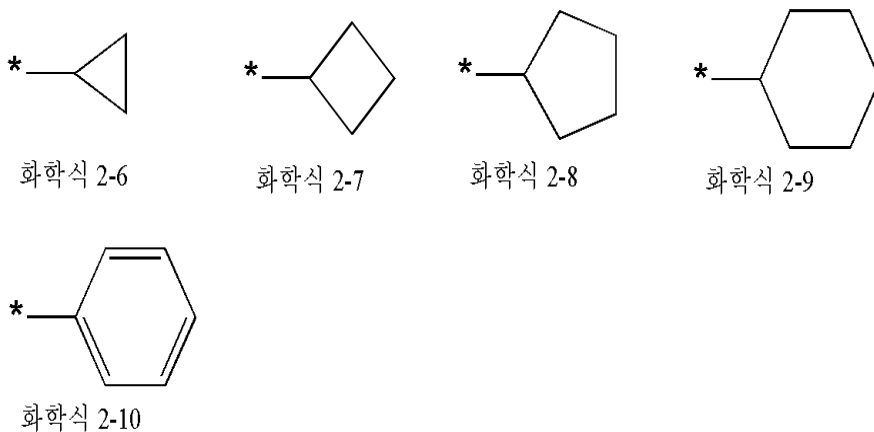
청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 화학식 2-1 내지 2-5 중 R11은 수소, 또는 중수소인 것이 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

청구항 7에 있어서, 상기 화학식 3-1 내지 3-5 중,

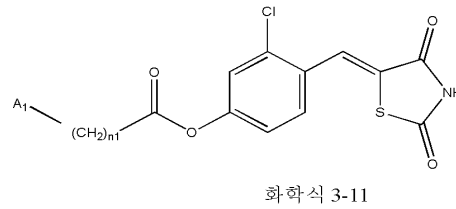
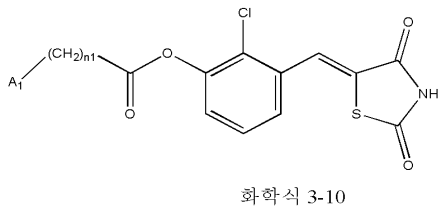
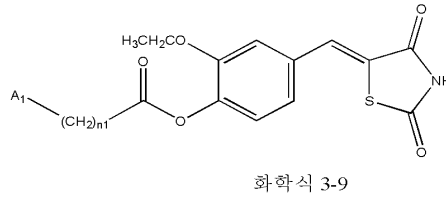
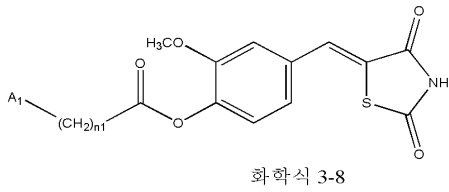
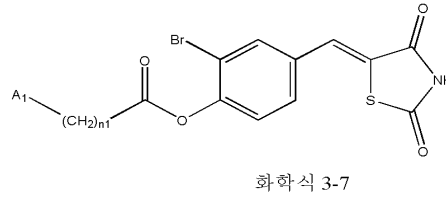
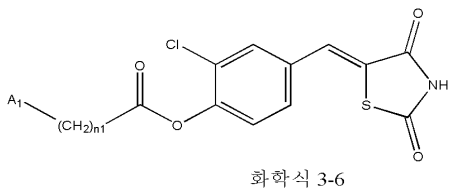
상기 A1은 하기 화학식 2-6 내지 2-9로 표시되는 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



상기 화학식 2-6 내지 2-10 중 *는 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

청구항 11

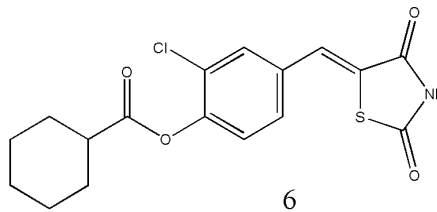
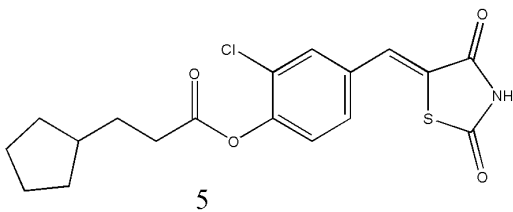
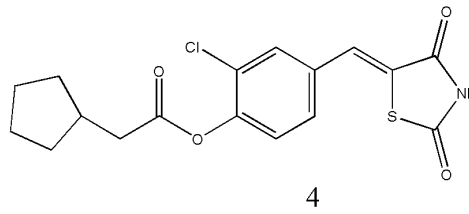
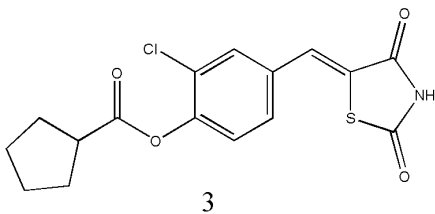
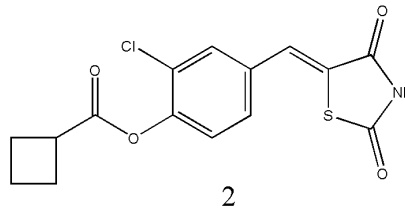
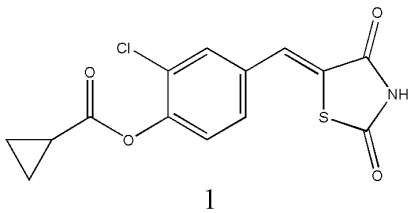
청구항 7에 있어서, 상기 화학식 3-1 내지 3-4의 화합물은 하기 화학식 3-6 내지 3-11의 화합물 중 어느 하나인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:

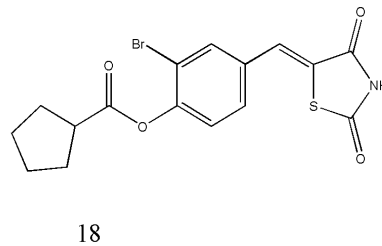
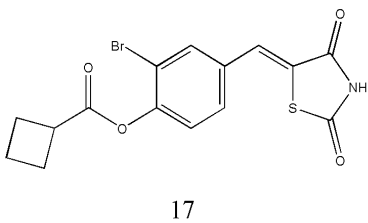
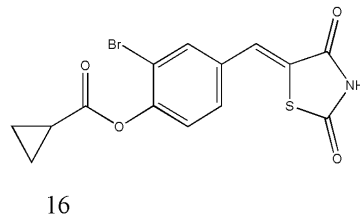
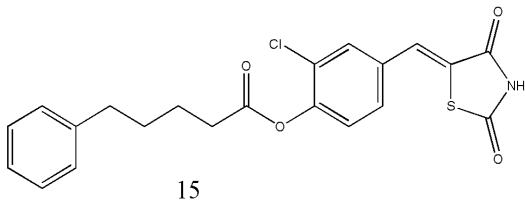
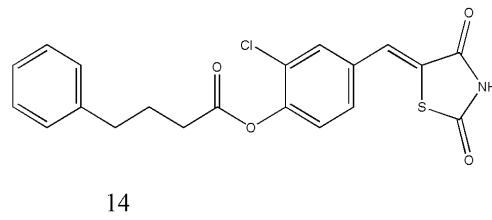
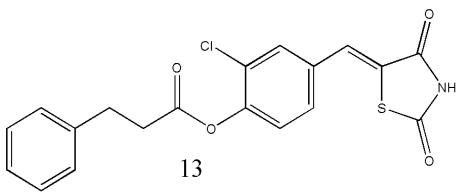
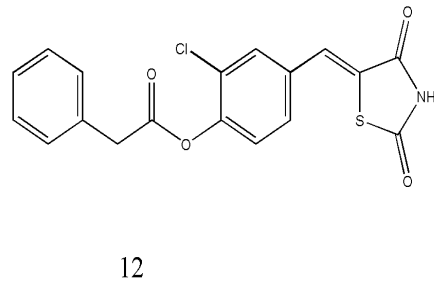
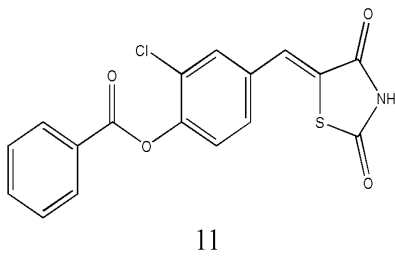
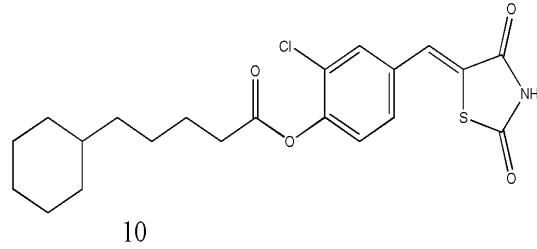
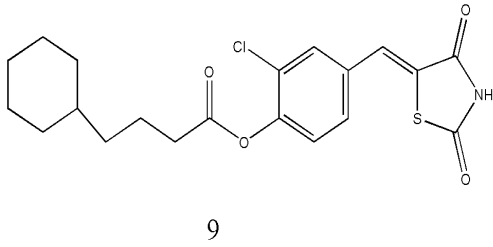
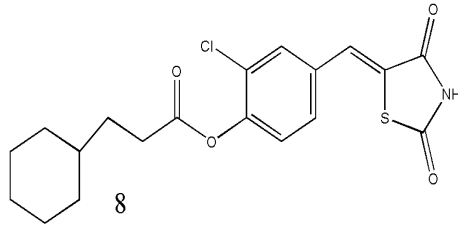
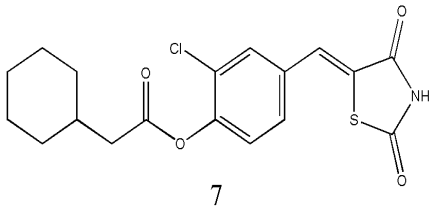


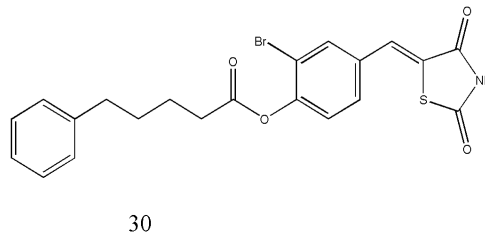
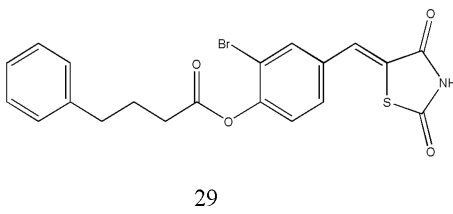
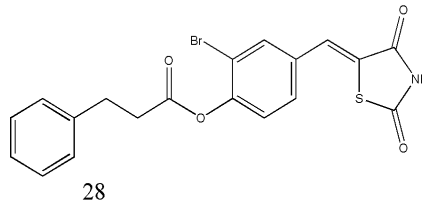
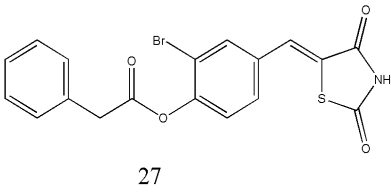
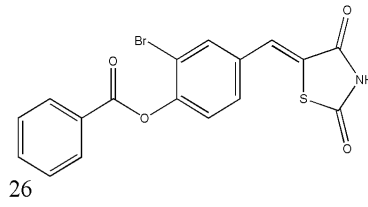
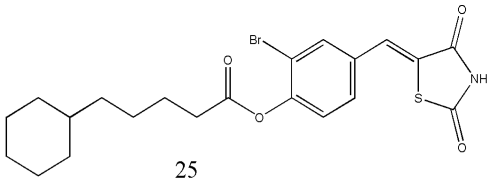
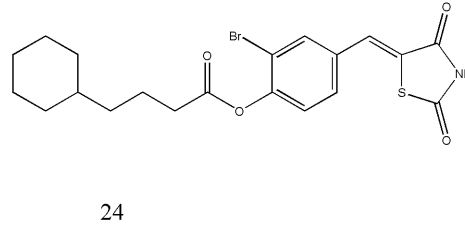
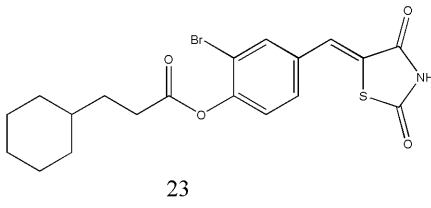
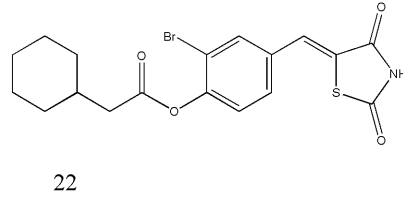
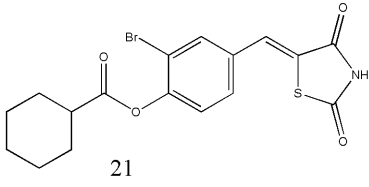
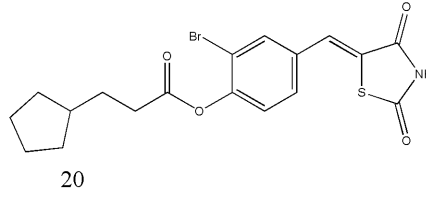
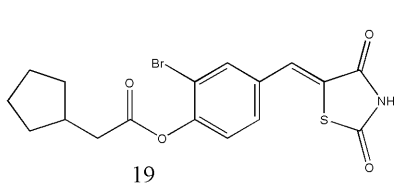
화학식 3-6 내지 3-11 중 A1, 및 n1 및 R3에 대한 설명은 상기 화학식 1a 및 1b에 기재된 바와 동일하다.

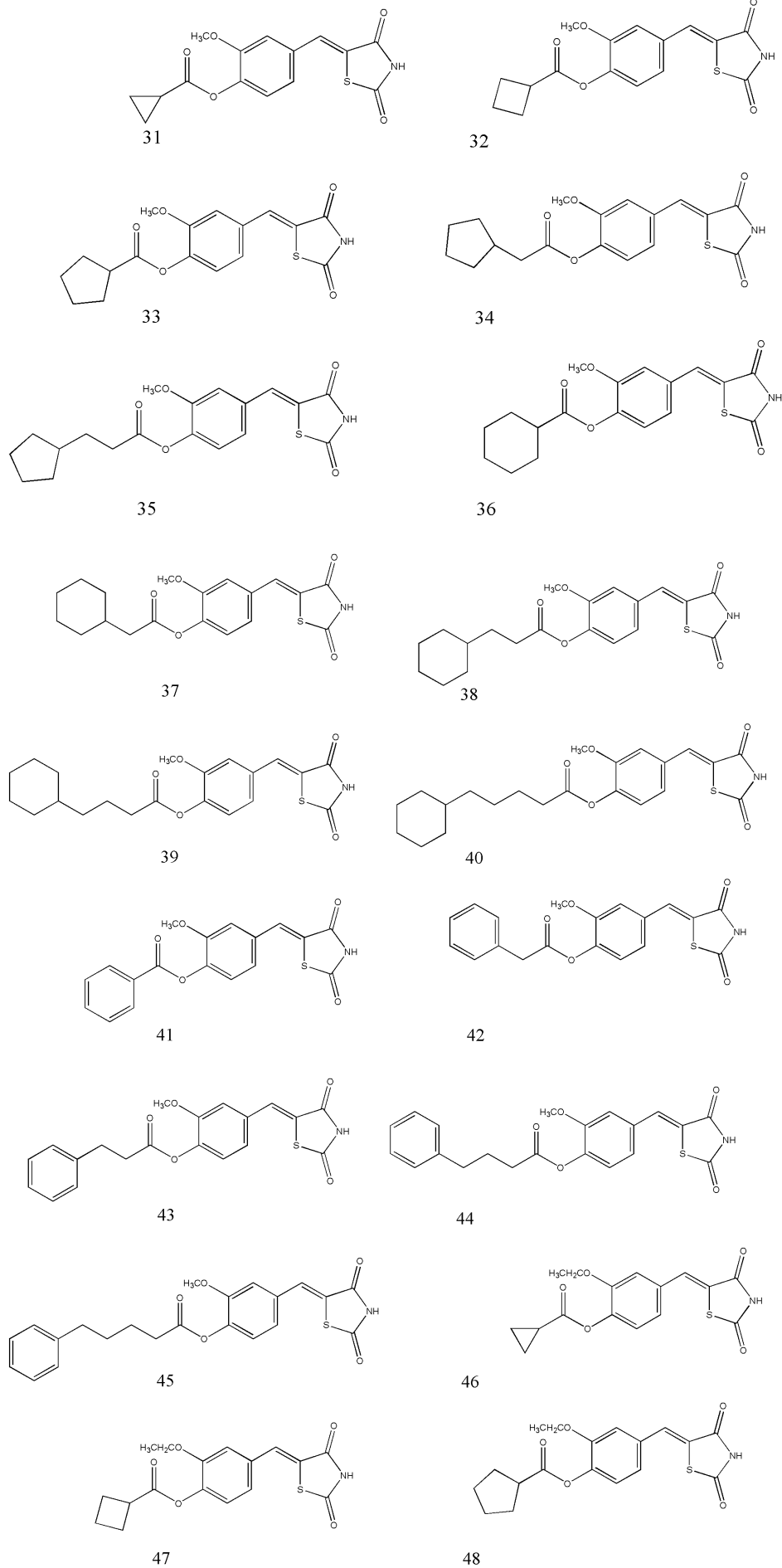
청구항 12

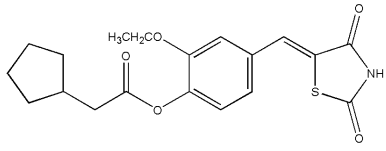
청구항 1에 있어서, 하기 화학식으로 표시되는 화합물 1 내지 105 중 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염:



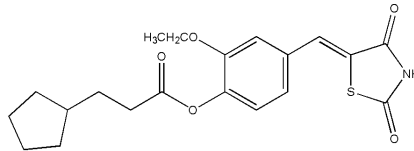




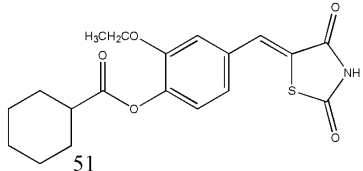




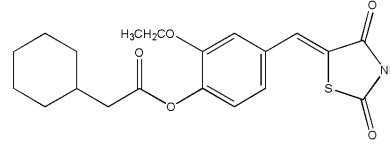
49



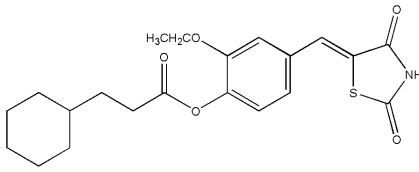
50



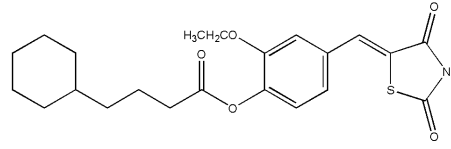
51



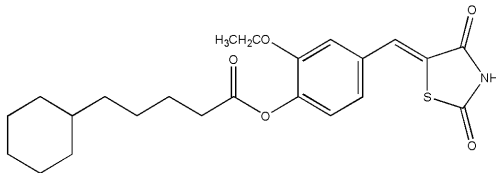
52



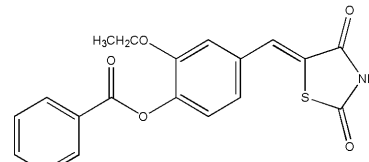
53



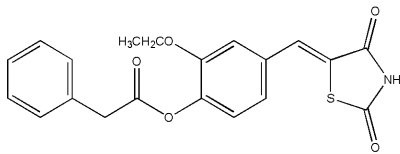
54



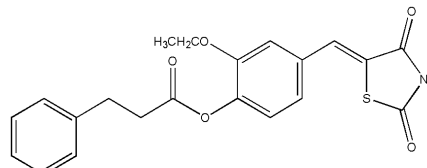
55



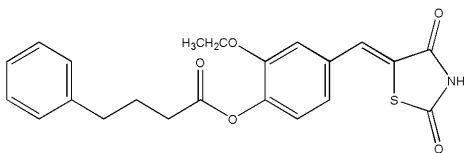
56



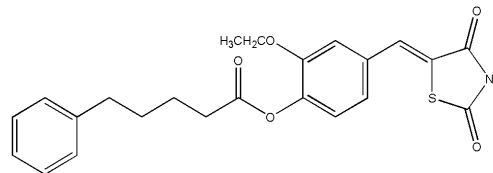
57



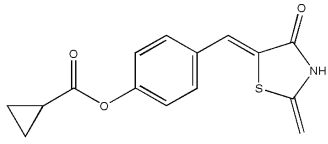
58



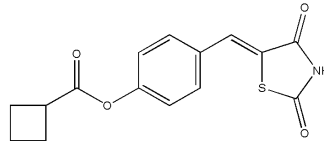
59



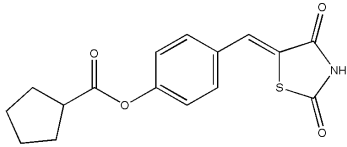
60



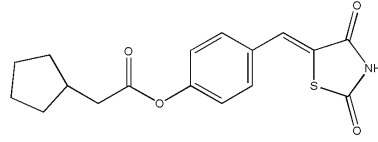
61



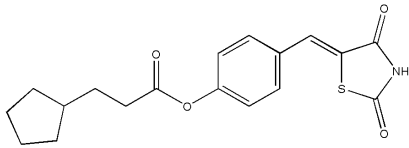
62



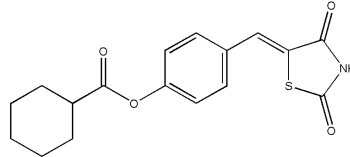
63



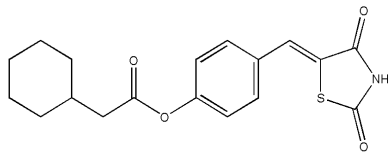
64



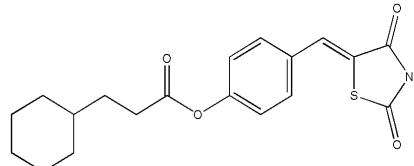
65



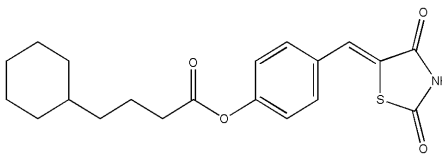
66



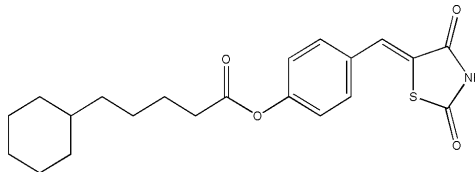
67



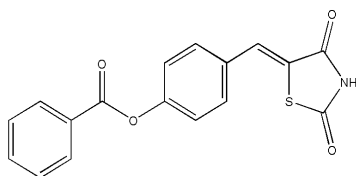
68



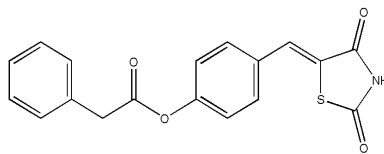
69



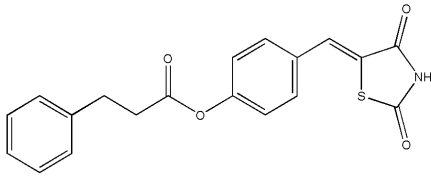
70



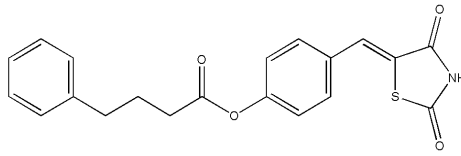
71



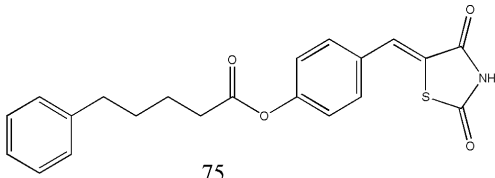
72



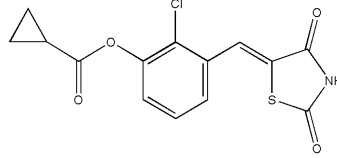
73



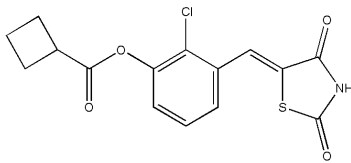
74



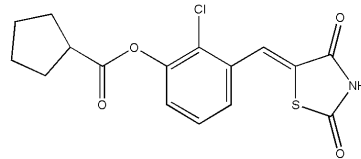
75



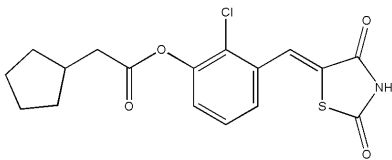
76



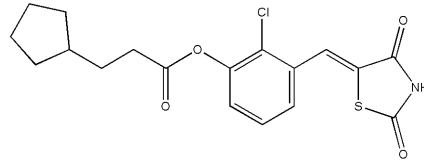
77



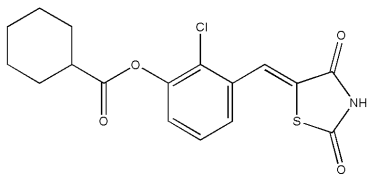
78



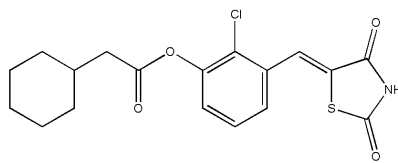
79



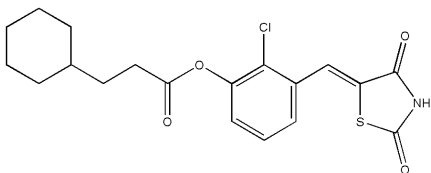
80



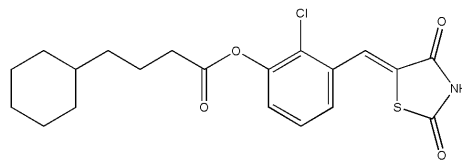
81



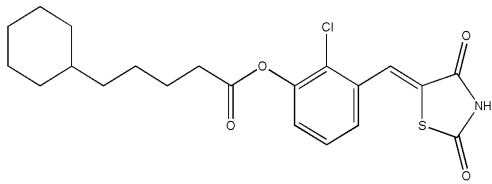
82



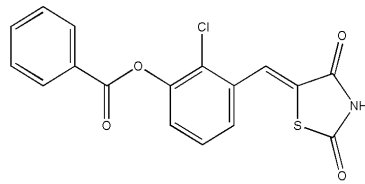
83



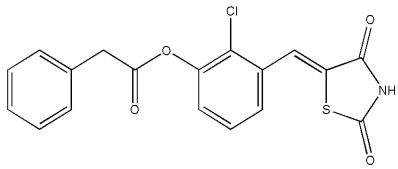
84



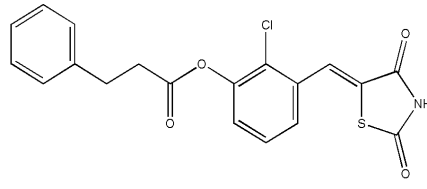
85



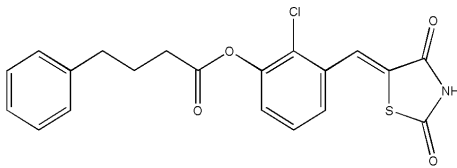
86



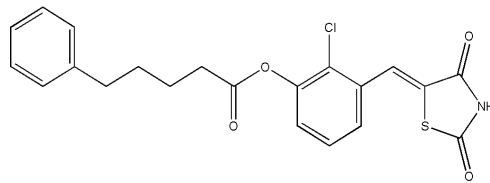
87



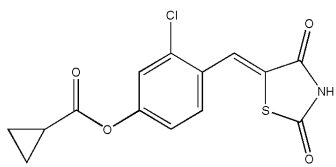
88



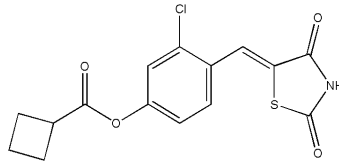
89



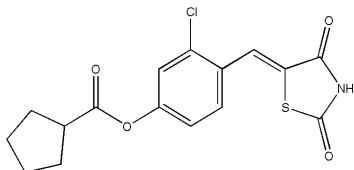
90



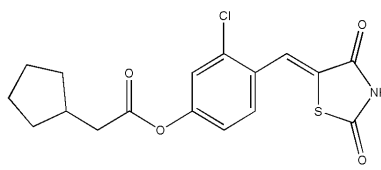
91



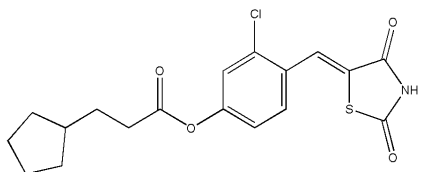
92



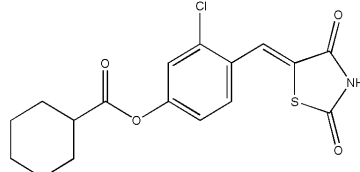
93



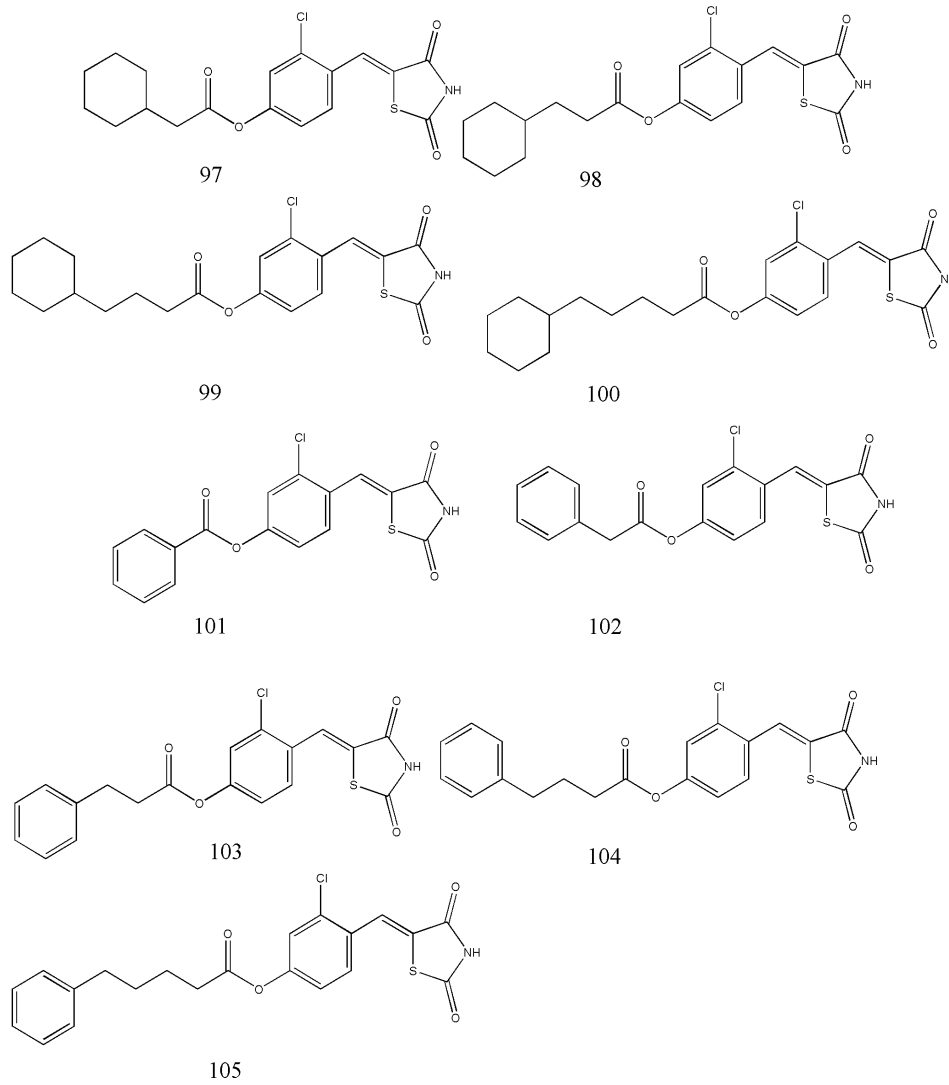
94



95



96



청구항 13

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 약학적 조성물.

청구항 14

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 동맥경화, 협심증, 고지혈증, 심근경색 및 심부전으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 16

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 위장관 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 위장관 질환은 위염 또는 위궤양인 것인 위장관 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 18

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 신장 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 19

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 골 형성 촉진용 약학적 조성물.

청구항 20

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 화상 치료용 약학적 조성물.

청구항 21

청구항 1 내지 청구항 12 중 어느 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 탈모를 방지 또는 발모를 촉진하거나, 심혈관 질환, 위장관 질환, 신장 질환, 또는 화상을 치료하거나, 골 형성을 촉진하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 티아졸리딘온 유도체 및 이의 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 신규한 티아졸리딘온 유도체 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 프로스타글란딘(prostaglandin)은 20개의 탄소로 이루어진 지방산 유도체로서 5개의 탄소로 이루어진 고리를 포함하고 있다. 이 물질은 1935년에 스웨덴의 생리학자 울프 폰 오일러가 발견했는데, 그는 이 물질이 전립선에서 분비된다고 생각하여 프로스타글란딘이라고 명명했다. 현재는 동물의 조직 내에 널리 존재하며, 다불포화 지방산으로부터 합성된 후 재빨리 대사된다고 알려져 있다. 이러한 프로스타글란딘은 그 형태에 따라 평활근 수축을 자극할 수 있으며, 일부 동물에서는 혈압을 낮추거나 높이고 혈액의 응집력을 감소시키거나 증가시키는 작용을 할 뿐만 아니라 막에 대한 이온 수송을 촉진시키고 염증을 자극하며 심장혈관 질환과 바이러스의 감염을 억제할 수 있는 작용도 하는 것으로 알려져 있다.

[0003] 한편 프로스타글란딘 및 이들의 동족체들은 화학적으로 불안정하고 생체 내에서 빠른 대사로 인해 짧은 유효기(effective life)를 갖는데, 이러한 이유는 프로스타글란딘 및 이들의 동족체가 일반적으로 하이드록실 및 카르복실기의 형태에서 활성부위를 가지는데 효소가 이러한 활성기를 빠르게 불활성화시키기 때문이며, 또한 체내로부터 쉽게 제거되고 배출될 수 있을 만큼 작은 분자량으로 존재하기 때문이다(Narumiya S. 등, 1999, Physiol. Rev., 79(4), 1193-1226). 따라서 프로스타글란딘 및 이들 동족체들은 화학적으로 불안정하고 유효기가 매우 짧기 때문에 호흡기, 생식기, 신경, 내분비선 및 심장혈관계통 등의 질환 치료를 위한 사용에 심한 제한이 있었다.

[0004] 따라서 상기와 같은 문제점들을 해결하기 위하여 프로스타글란딘 및 이의 동족체들의 향상된 안정성, 광범위한 투여방법, 더 효과적인 활성 또는 더 긴 유효기를 제공하는 약제학적으로 수용할 수 있는 제제를 개발하기 위한 연구들이 진행되고 있는데, 이와 관련된 종래 기술들을 살펴보면, 대한민국 등록특허 제0598660호에는 우수한 활성을 위해 프로스타글란딘 수용체에 강하게 결합할 수 있는 5-티아 - ω -치환 페닐-프로스타글란딘 E 유도체에 대한 내용이 개시되어 있고, 대한민국 등록특허 제0850133호에는 프로스타글란딘에 의한 부작용을 감소시키고 약리 효과를 최대화시킨 프로스타글란딘 니트로옥시 유도체가 개시되어 있으며, 대한민국 공개특허 제2001-0023839호에는 F P 작동약으로 유용한 방향족 C16-C20-치환된 테트라히드로 프로스타글란딘이 개시되어 있다.

[0005] 한편, 프로스타글란딘은 생체 내에서 빠른 대사로 인해 짧은 생리활성을 갖게 되는데 이러한 대사과정의 첫 번째 단계는 산화과정으로서, 프로스타글란딘이 NAD⁺ 의존형 15-히드록시프로스타글란딘 탈수소화효소(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase:15-PGDH)에 의해 불활성화된다(Ensor, C.M, & Tai, H.H., 1995, J.

Lipid Mediator Cell Signalling 12:313-319).

- [0006] 15-히드록시프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)는 프로스타글란딘을 분해하는 효소로서 15-PGDH가 발현되지 않은 조직의 경우에는 프로스타글란딘의 양이 증가되어 있다. 또한, 15-PGDH 효소는 포유동물의 조직에 편재되어 있으며, 처음에는 태반, 폐 및 신장으로부터 추출되어 분리되었고(Krook M 등, 1990, Biochemistry, 29, 738~743), 이 효소의 기능은 C-15 위치의 히드록시기(-OH)를 함유한 프로스타글란딘계 화합물을 산화시켜 15-케토프로스타글란딘(15-ketoprostaglandin)으로 전환시키고 따라서 상기 화합물의 생물학적인 활성을 잃게 만든다(Tai HH 등, 2002, Adv Exp Med Biol, 507, 245~250).
- [0007] 한편, 최근 발표되는 연구 결과들에 의하면, 15-PGDH가 발암에 잠재적 역할을 하는 것으로 제시된 바 있는데, 즉, 인간 전립선암 세포에서 안드로겐을 처리하는 경우 처리하지 않은 세포에 비해 15-PGDH의 발현이 현저하게 증가되었고, 인간의 전립선암 세포가 주입된 누드 마우스 유래의 종양에서 15-PGDH의 발현이 증가된 것으로 나타났다 (M.Tong., 2000, Biochem. Biophys. Res. Commun., 276, 77~81). 또한 15-PGDH 활성억제를 통한 세포내 프로스타글란딘 E₂ 농도를 증가시킬 경우 발모(United States Patent 7,396,525) 및 혈류개선 효과뿐만 아니라 줄기세포(stem cell) 활성화를 통한 세포재생 등 다양한 생리활성이 있음을 확인하였다 (Yin g Wu 등, 2011, J Med Chem 54(14), 5260-5264; Goessling W 등, Cell Stem Cell 8, 445-458). 이에 많은 연구자들은 세포내에서 15-PGDH의 발현을 억제시키거나 또는 감소시킨다면 암 발생 억제뿐만 아니라 세포재생 등 세포내 프로스타글란딘 E₂ 부족으로부터 발생하는 다양한 질병들을 치료할 수 있음을 예상하였다.
- [0008] 따라서 15-PGDH의 활성을 억제할 수 있는 억제제들에 관한 연구가 활발히 진행되고 있는데, 특히, 시클로옥시게나제 억제제(cyclooxygenase 저해제), 플라보노이드, 피토펜올계(phytophenolic) 화합물 및 피옥시즘 증식자-활성화 수용체 감마(peroxisome proliferator-activated receptor γ : PPAR γ)가 15-PGDH의 억제효과가 있다는 내용이 밝혀진 바 있다.
- [0009] 이에 본 발명자들은 상기 화합물 이외에도 15-PGDH를 억제할 수 있는 새로운 화합물을 연구하던 중, 15-PGDH 활성 억제효과가 높은 티아졸리딘디온 유도체를 발견하였고 이러한 유도체들은 세포내 프로스타글란딘 E₂를 효율적으로 조절할 뿐만 아니라 세포 재생 효과가 있음을 확인함으로써 세포내 프로스타글란딘 E₂ 부족으로부터 발생하는 다양한 질병들을 치료할 수 있을 것으로 예상하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

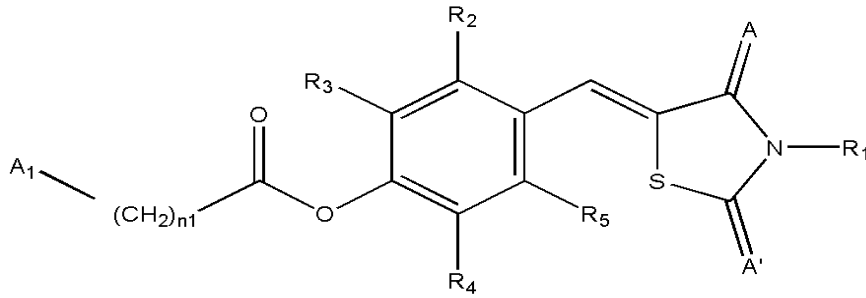
- [0010] 일 양상은 하기 화학식 1a 및 1b 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [0011] 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 세포 재생용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0012] 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0013] 다른 양상은 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0014] 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 위장관 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0015] 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 신장 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0016] 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 골 형성 촉진용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0017] 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 화상 또는 상처 치

료용 약학적 조성물을 제공한다.

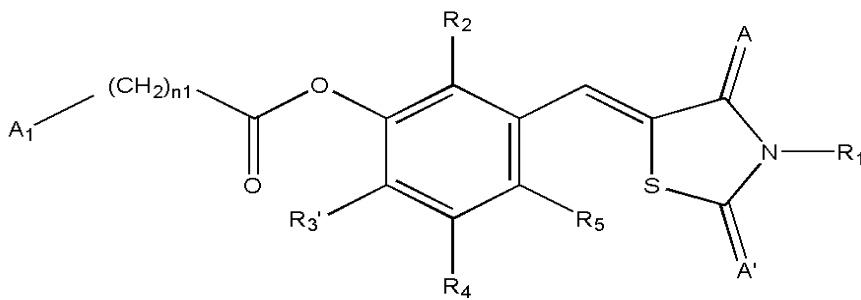
[0018] 다른 양상은 개체에서 탈모를 방지 또는 발모를 촉진하거나, 심혈관 질환, 위장관 질환, 신장 질환, 세포 재생, 화상 또는 상처를 치료하거나, 골 형성을 촉진하는 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0019] 일 양상은 하기 화학식 1a 및 1b 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.



화학식 1a



화학식 1b

[0020] 화학식 1a 및 1b 중 A 및 A'는 각각 독립적으로 O 또는 S이고,
 [0021]

[0022] A1은 각각 독립적으로, 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알키닐기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀헤테로시클로알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₆-C₆₀아릴기 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₆₀헤테로아릴기 중에서 선택되고,

[0023] R₁은 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기 중에서 선택되고,

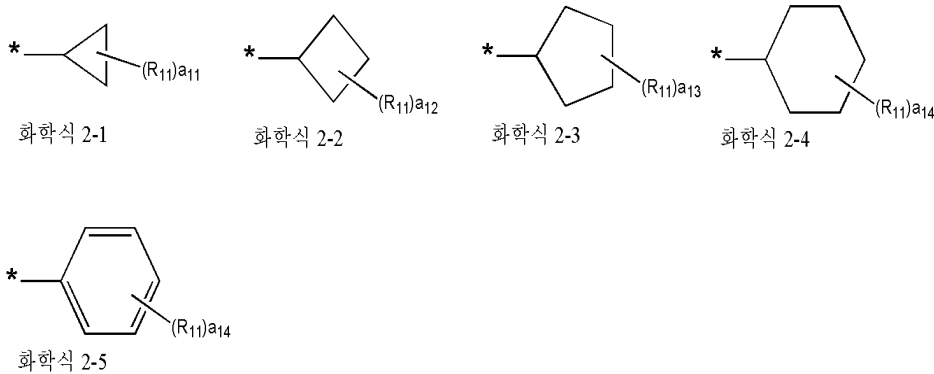
[0024] R₂, R₃, R_{3'}, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 아미디노기, 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알케닐기, 치환 또는 비치환된 C₂-C₁₀알키닐기 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기 중에서 선택되고,

[0025] n₁은 각각 독립적으로, 0 내지 10의 정수 중에서 선택되고,

[0026] 상기 치환된 C₁-C₁₀알킬기, 치환된 C₂-C₁₀알케닐기, 치환된 C₂-C₁₀알키닐기, 치환된 C₁-C₁₀알콕시기, 치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기, 치환된 C₁-C₁₀헤테로시클로알킬기, 치환된 C₃-C₁₀시클로알케닐기, 치환된 C₁-C₁₀헤테로시클로알케닐기, 치환된 C₆-C₆₀아릴기 및 치환된 C₁-C₆₀헤테로아릴기 중 적어도 하나의 치환기는, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 아미디노기 및 C₁-C₁₀알킬기 중에서 선택된다.

[0027] 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은, 상기 화학식 1a 및 1b 중, 상기 A 및 A'는 0이고, R1은 H 또는 중수소이고, R2, R3, 및 R3'는 각각 독립적으로 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기 중에서 선택되고, R4, 및 R5는 각각 독립적으로 수소, 및 중수소 중에서 선택되고, n1은 각각 독립적으로, 0 내지 10, 0 내지 6, 또는 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고, 상기 A1은 수소, 중수소, 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기, 및 치환 또는 비치환된 C₆-C₂₀아릴기 중에서 선택되는 것일 수 있다. 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, 상기 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기는 비치환된 C₁-C₆알콕시기, 예를 들면 메톡시, 또는 에톡시이고, 상기 치환 또는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기는 비치환된 C₃-C₁₀시클로알킬기이고, 상기 치환 또는 비치환된 C₆-C₂₀아릴기는 비치환된 C₆-C₁₂아릴기, 예를 들면 페닐기일 수 있다.

[0028] 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, 상기 화학식 1a 및 1b 중, 상기 A1은 하기 화학식 2-1 내지 2-5로 표시되는 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.



[0029]

[0030] 상기 화학식 2-1 내지 2-5 중,

[0031] R₁₁은 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기 중에서 선택되고,

[0032] a₁₁은 0 내지 2의 정수 중에서 선택되고,

[0033] a₁₂는 0 내지 3의 정수 중에서 선택되고,

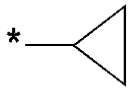
[0034] a₁₃은 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고,

[0035] a₁₄는 0 내지 5의 정수 중에서 선택될 수 있다.

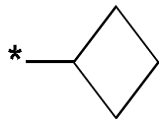
[0036] 여기서, a₁₁은 R₁₁의 개수를 나타낸 것으로, a₁₁이 2 이상인 경우, 2 이상의 R₁₁은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 a₁₂ 내지 a₁₄의 의미는 a₁₁에 대한 설명 및 상기 화학식 2-1 내지 2-5의 구조를 통해 이해될 수 있다.

[0037] 예를 들어, 상기 화학식 2-1 내지 2-5 중, 상기 a₁₁ 내지 a₁₄는 각각 독립적으로, 0 또는 1일 수 있다. 예를 들면, 상기 화학식 2-1 내지 2-5 중 R₁₁은 수소, 또는 중수소인 것일 수 있다. *는 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

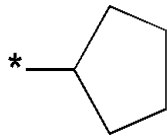
[0038] 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, 상기 화학식 1a 및 1b 중, 상기 A1은 하기 화학식 2-1 내지 2-5로 표시되는 군 중에서 선택되는 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.



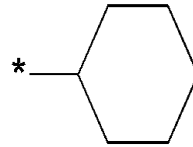
화학식 2-6



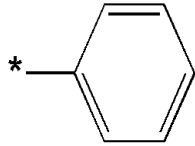
화학식 2-7



화학식 2-8



화학식 2-9



화학식 2-10

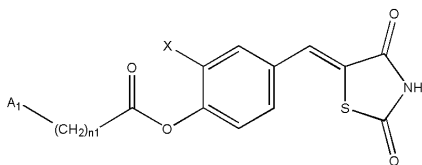
[0039]

[0040]

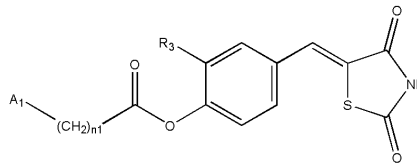
상기 화학식 2-6 내지 2-10 중 *는 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

[0041]

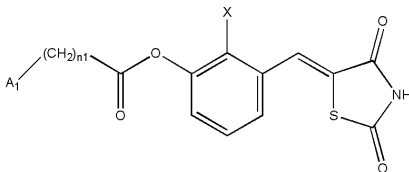
또한, 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식 3-1 내지 3-5 중 적어도 하나로 표시되는 것일 수 있다:



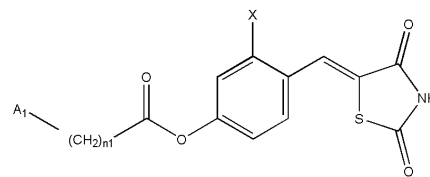
화학식 3-1



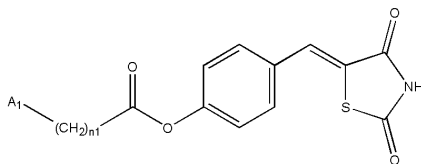
화학식 3-2



화학식 3-3



화학식 3-4



화학식 3-5

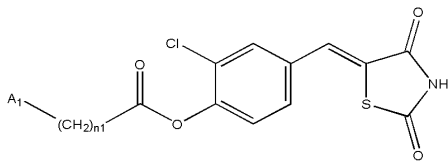
[0042]

[0043]

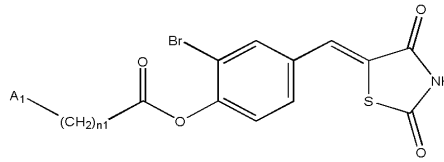
상기 화학식 3-1 내지 3-5 중, A1, n1 및 R3에 대한 설명은 상기 화학식 1a 및 1b에 기재된 바와 동일하고, 상기 X는 -F, -Cl, -Br, 또는 -I이고, R3은 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기이다. 상기 X는 예를 들면, -Cl, 또는 -Br이고, R3은 비치환된 C₁-C₁₀알콕시기, 예를 들면, 비치환된 C₁-C₆알콕시기, 또는 비치환된 C₁-C₄알콕시기이다.

[0044]

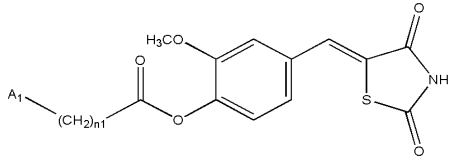
상기 화학식 3-1 내지 3-4의 화합물은 하기 화학식 3-6 내지 3-11의 화합물 중 어느 하나인 것일 수 있다.



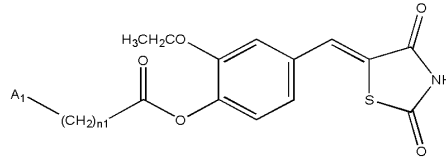
화학식 3-6



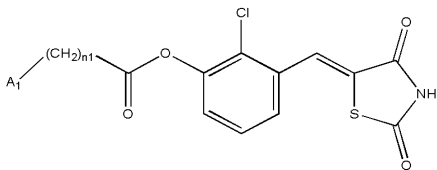
화학식 3-7



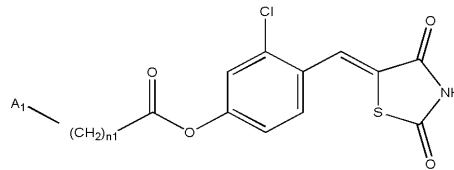
화학식 3-8



화학식 3-9



화학식 3-10



화학식 3-11

[0045]

화학식 3-6 내지 3-11 중 A1, 및 n1 및 R3에 대한 설명은 상기 화학식 1a 및 1b에 기재된 바와 동일하다.

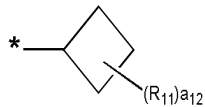
[0046]

[0047]

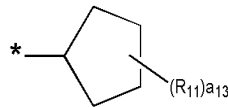
상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, 상기 화학식 3-1 내지 3-5 중, 상기 A1은 하기 화학식 2-1 내지 2-5로 표시되는 군 중에서 선택되는 것일 수 있다:



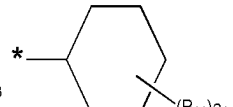
화학식 2-1



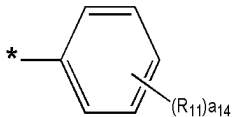
화학식 2-2



화학식 2-3



화학식 2-4



화학식 2-5

[0048]

상기 화학식 2-1 내지 2-5 중

[0049]

R11은 수소, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, 및 치환 또는 비치환된 C₁-C₁₀알킬기 중에서 선택되고,

[0050]

a11은 0 내지 2의 정수 중에서 선택되고,

[0051]

a12는 0 내지 3의 정수 중에서 선택되고,

[0052]

a13은 0 내지 4의 정수 중에서 선택되고,

[0053]

a14는 0 내지 5의 정수 중에서 선택될 수 있다.

[0054]

여기서, a11은 R11의 개수를 나타낸 것으로, a11이 2 이상인 경우, 2 이상의 R11은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 상기 a12 내지 a14의 의미는 a11에 대한 설명 및 상기 화학식 2-1 내지 2-5의 구조를 통해 이해될 수 있다.

[0055]

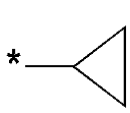
예를 들어, 상기 화학식 2-1 내지 2-5 중, 상기 a11 내지 a14은 각각 독립적으로, 0 또는 1일 수 있다. 예를 들면, 상기 화학식 2-1 내지 2-5 중 R11은 수소, 또는 중수소인 것일 수 있다. *는 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

[0056]

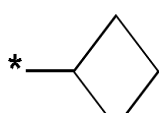
[0057]

상기 화학식 3-1 내지 3-5 중, 상기 A1은 하기 화학식 2-6 내지 2-9로 표시되는 군 중에서 선택되는 것일 수 있

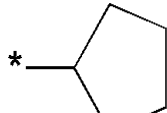
다.



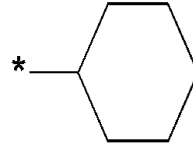
화학식 2-6



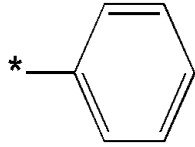
화학식 2-7



화학식 2-8



화학식 2-9



화학식 2-10

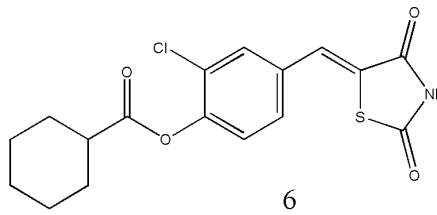
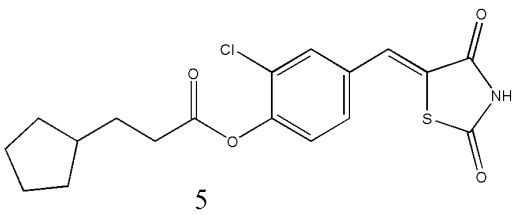
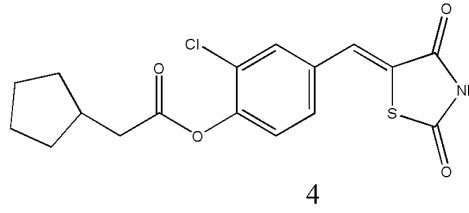
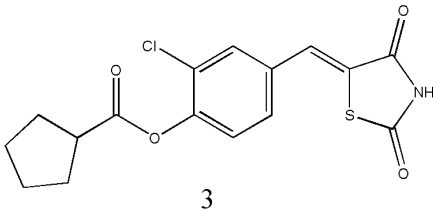
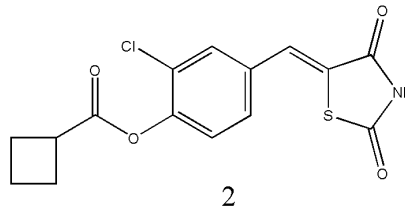
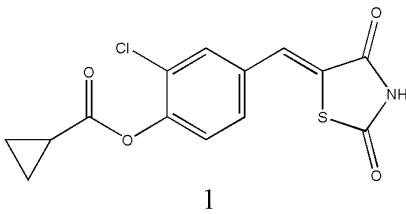
[0058]

[0059]

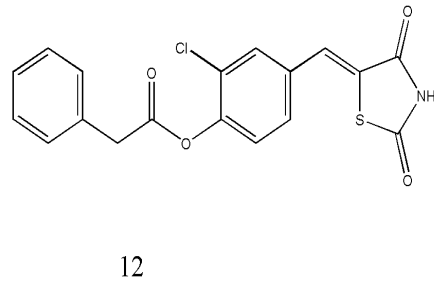
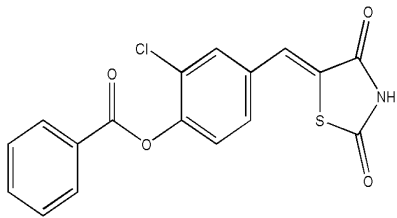
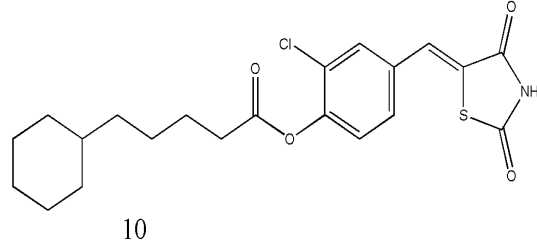
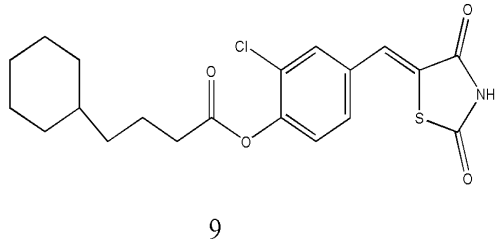
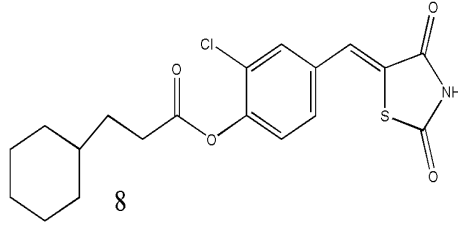
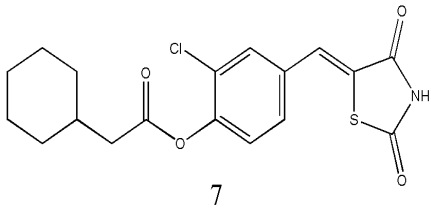
상기 화학식 2-6 내지 2-10 중 *는 이웃한 원자와의 결합 사이트이다.

[0060]

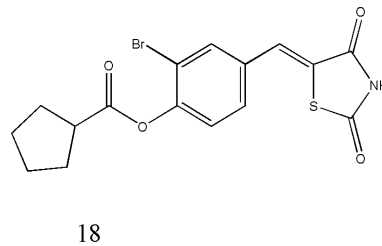
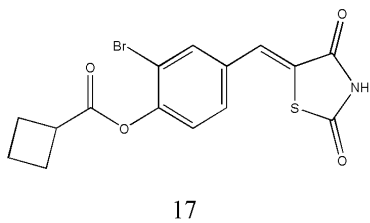
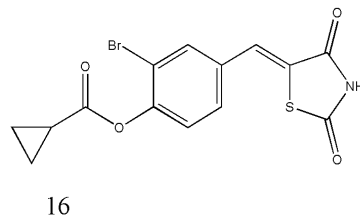
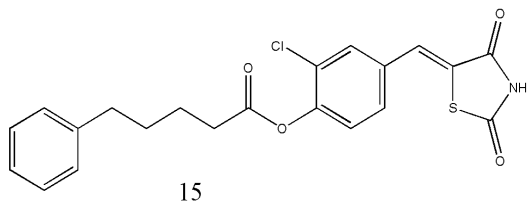
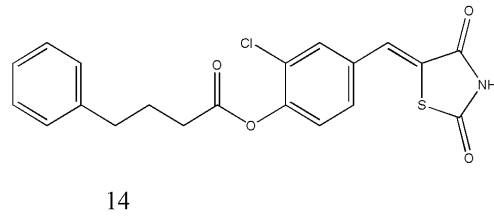
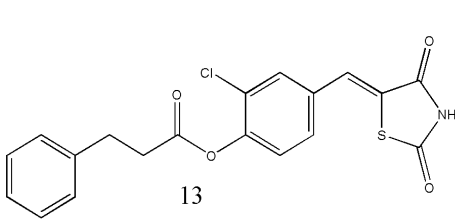
또한, 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 하기 화학식으로 표시되는 화합물 1 내지 105 중 선택되는 것일 수 있다.



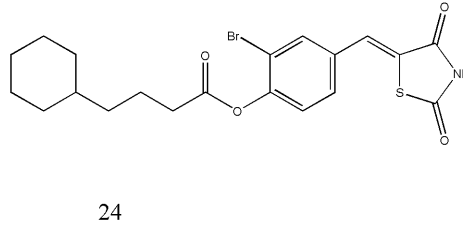
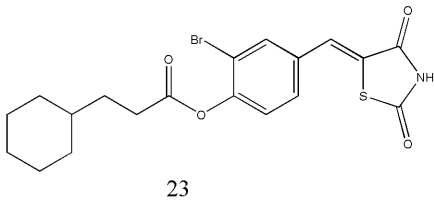
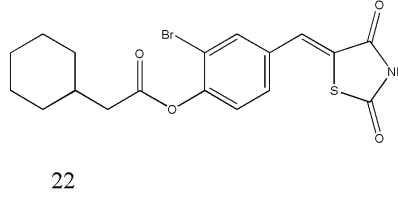
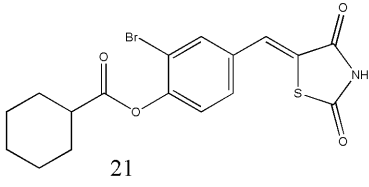
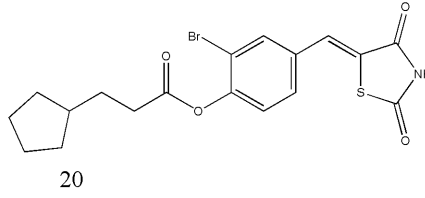
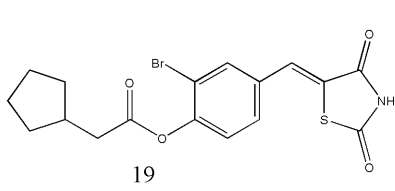
[0061]



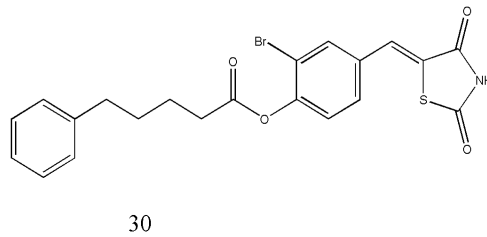
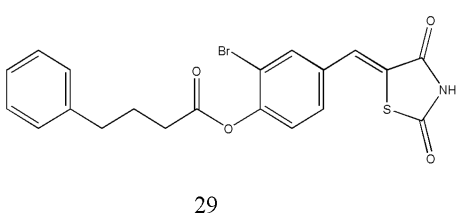
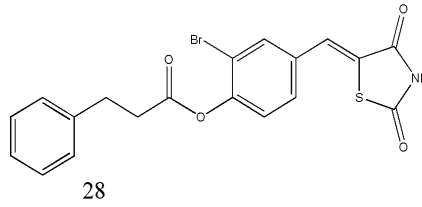
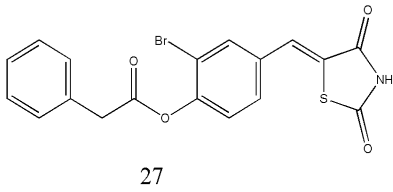
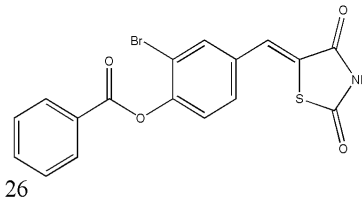
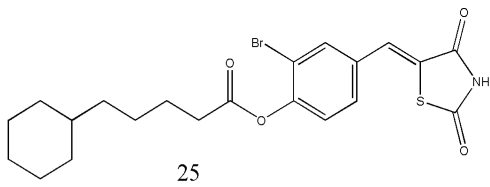
[0062]



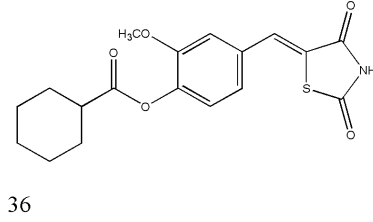
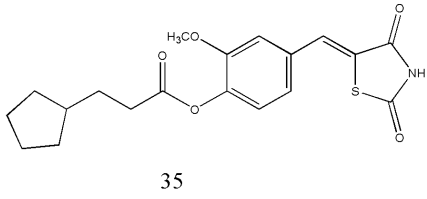
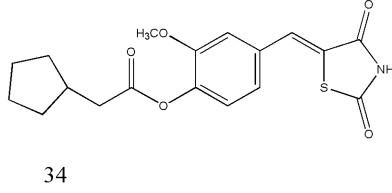
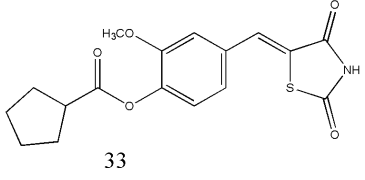
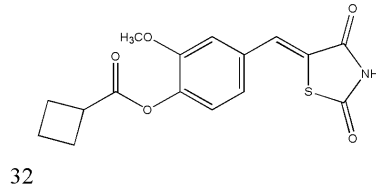
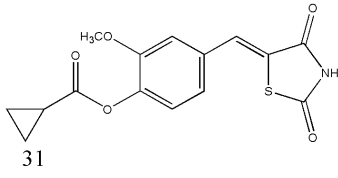
[0063]



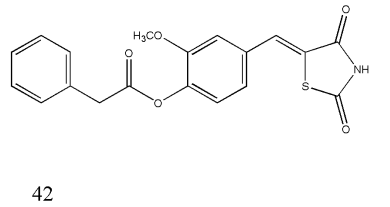
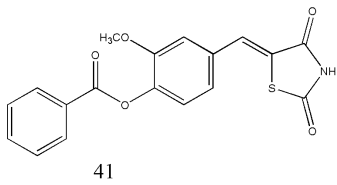
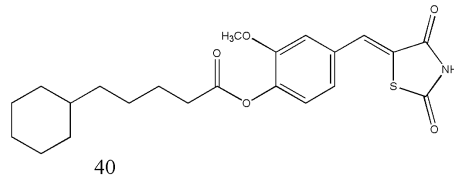
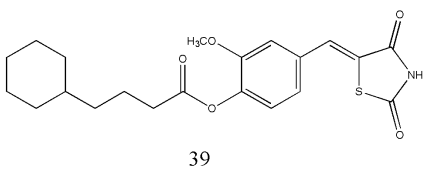
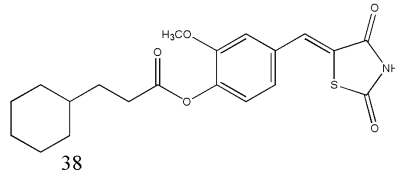
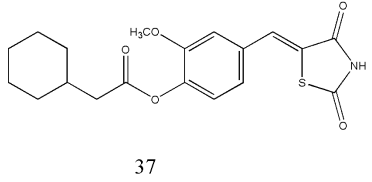
[0064]



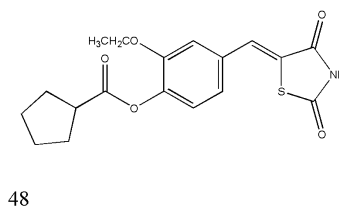
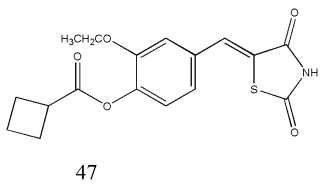
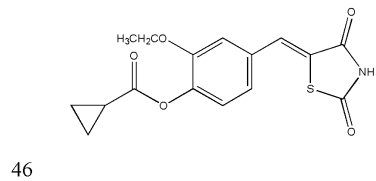
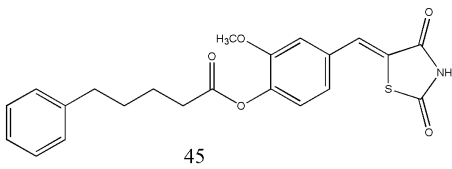
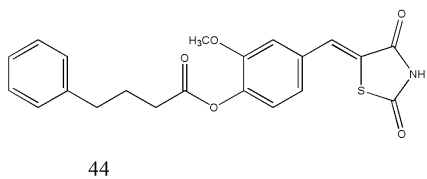
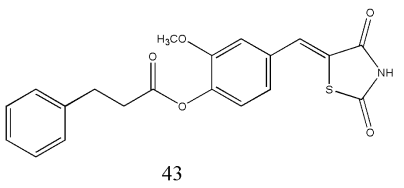
[0065]



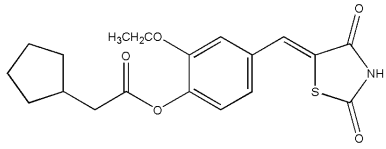
[0066]



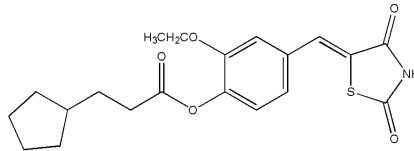
[0067]



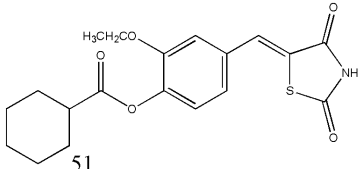
[0068]



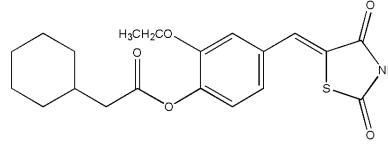
49



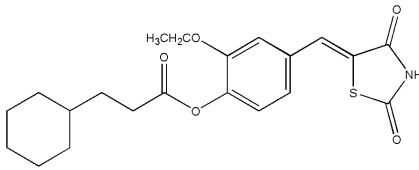
50



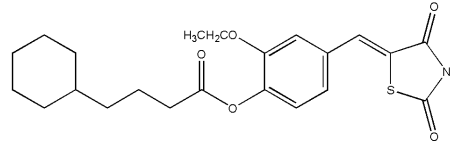
51



52

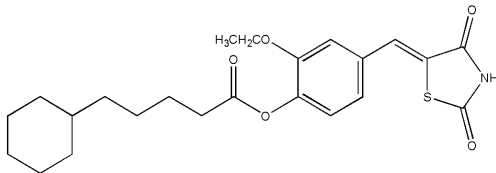


53

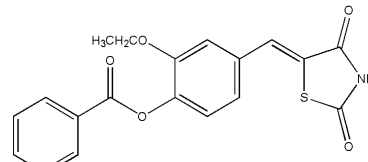


54

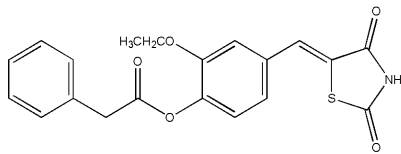
[0069]



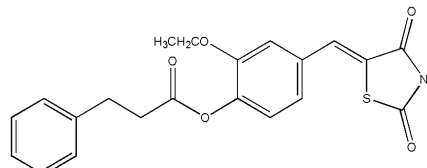
55



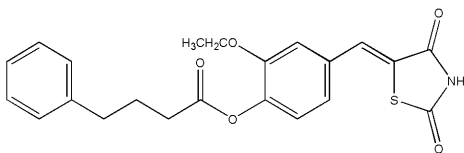
56



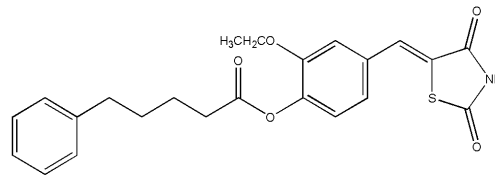
57



58

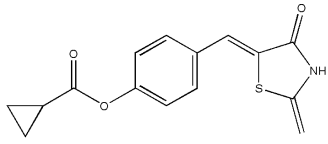


59

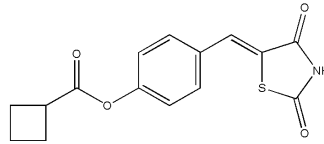


60

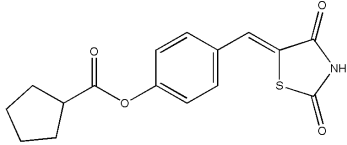
[0070]



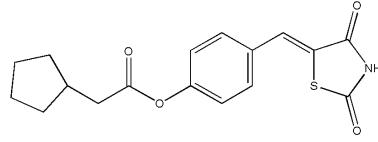
61



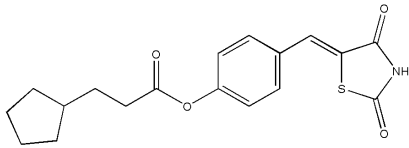
62



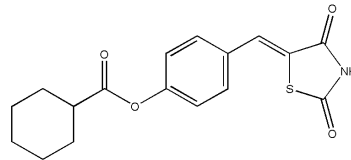
63



64

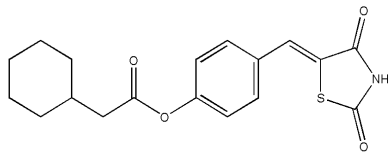


65

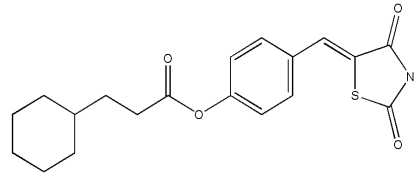


66

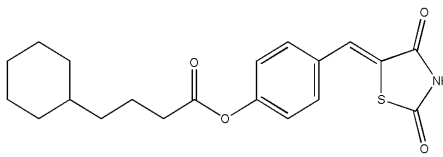
[0071]



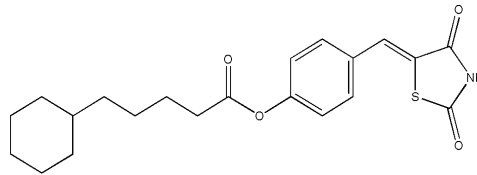
67



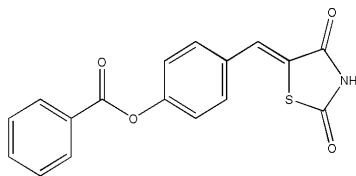
68



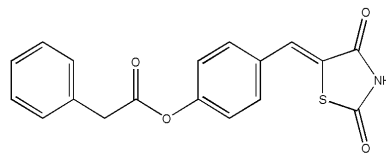
69



70

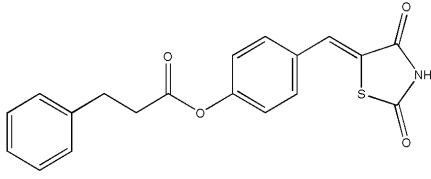


71

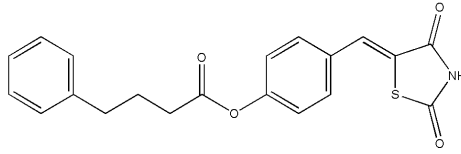


72

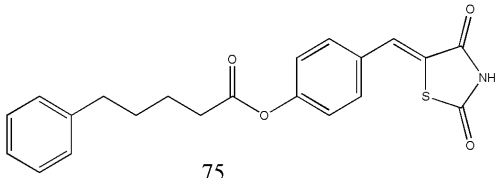
[0072]



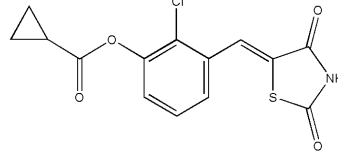
73



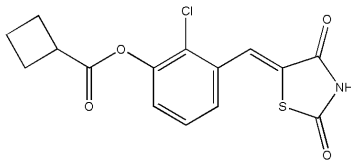
74



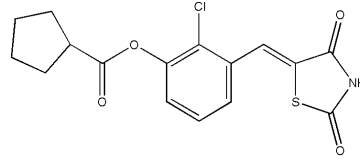
75



76

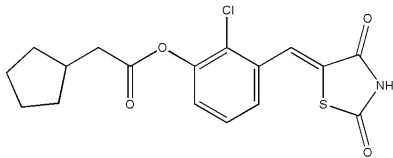


77

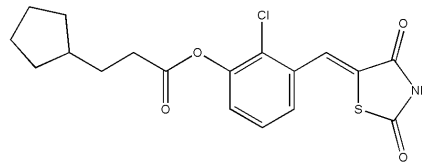


78

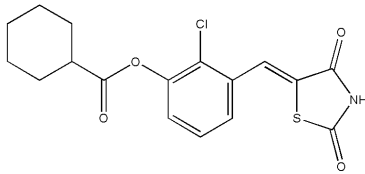
[0073]



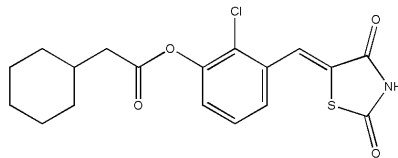
79



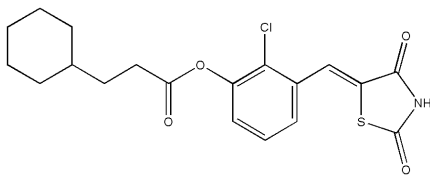
80



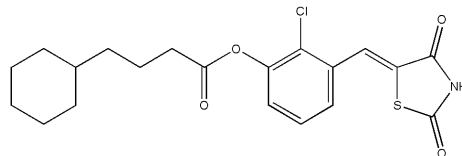
81



82

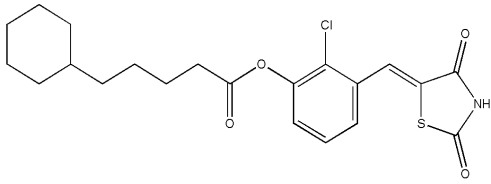


83

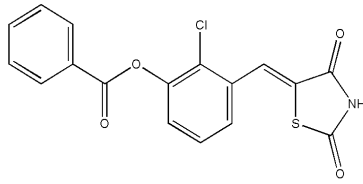


84

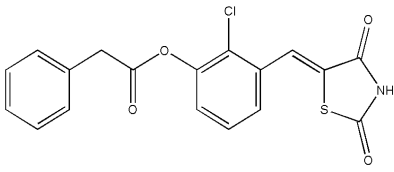
[0074]



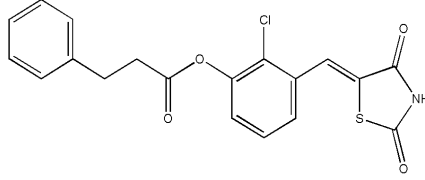
85



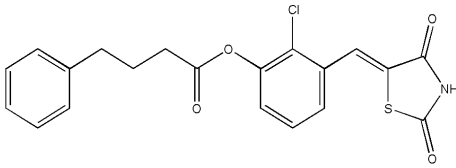
86



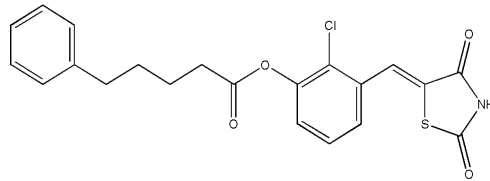
87



88

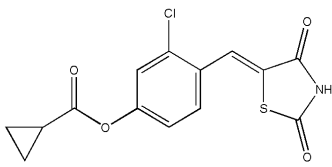


89

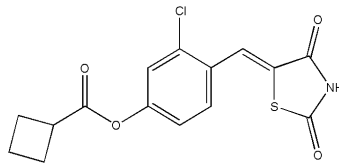


90

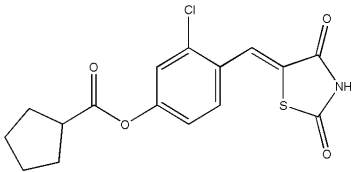
[0075]



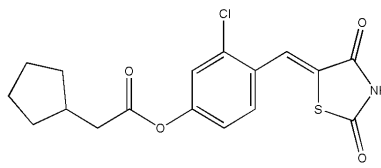
91



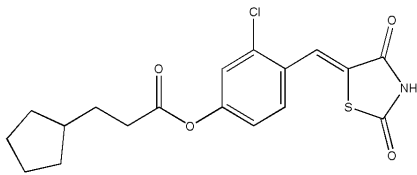
92



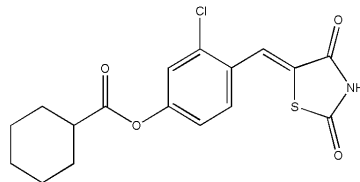
93



94

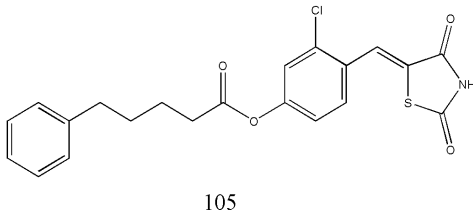
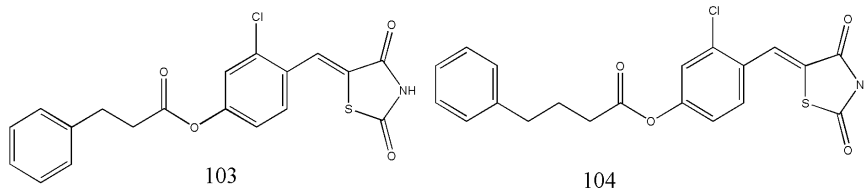
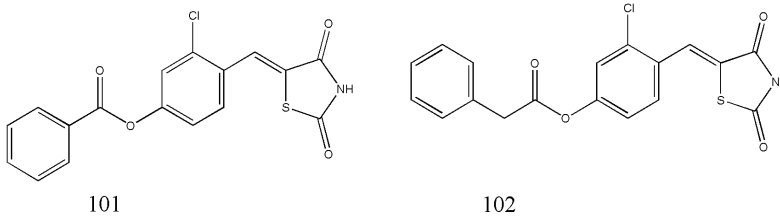
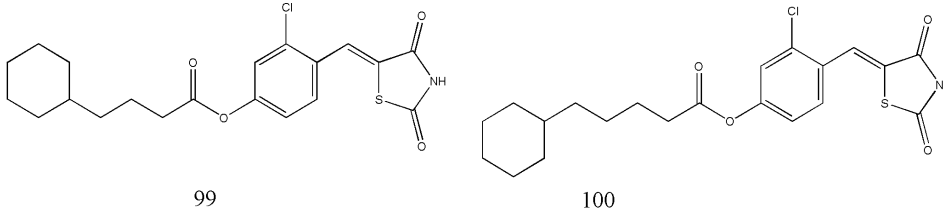
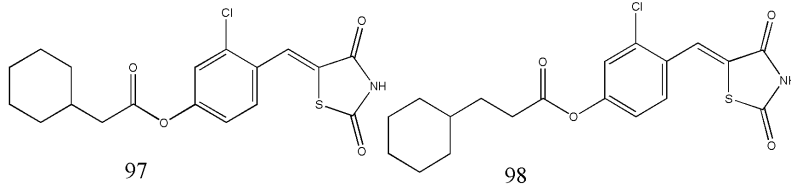


95



96

[0076]



[0077]

[0078]

[0079]

[0080]

[0081]

[0082]

[0083]

[0084]

[0085]

[0086]

[0087]

본 명세서 중 C1-C10알킬기는, 탄소수 1 내지 10의 선형 또는 분지형 지방족

탄화수소 1가(monovalent) 그룹을 의미하며, 구체적인 예에는, 메틸기, 에틸기, 프

로필기, 이소부틸기, sec-부틸기, ter-부틸기, 펜틸기, 헥실기 등이 포함된다.

본 명세서 중 C1-C10알콕시기는, -A101(여기서, A101은 상기 C1-C10알킬기임)의 화학식을 갖는 1가 그룹을 의 미하며, 이의 구체적인 예에는, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기 등이 포함된다.

본 명세서 중 C2-C10알케닐기는, 상기 C2-C10알킬기의 중간 또는 말단에 하나 이상의 탄소 이중 결합을 포함한 탄화수소 그룹을 의미하며, 이의 구체적인 예에는, 에테닐기, 프로페닐기, 부테닐기 등이 포함된다.

본 명세서 중 C2-C10알키닐기는, 상기 C2-C10알킬기의 중간 또는 말단에 하나 이상의 탄소 삼중 결합을 포함한 탄화수소 그룹을 의미하며, 이의 구체적인 예에는, 에티닐기(ethynyl), 프로피닐기(propynyl), 등이 포함된다.

본 명세서 중 C3-C10시클로알킬기는, 탄소수 3 내지 10의 1가 포화 탄화수소 모노시클릭 그룹을 의미하며, 이의 구체예는 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기 등을 포함한다.

본 명세서 중 C1-C10헤테로시클로알킬기는, N, O, P 및 S 중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 고리-형 성 원자로서 포함한 탄소수 1 내지 10의 1가 모노시클릭 그룹을 의미하며, 이의 구체예는 테트라히드로푸라닐기 (tetrahydrofuranyl), 테트라히드로티오펜틸기 등을 포함한다.

본 명세서 중 C3-C10시클로알케닐기는 탄소수 3 내지 10의 1가 모노시클릭 그룹으로서, 고리 내에 적어도 하나 의 이중 결합을 가지나, 방향족성을 갖지 않는 그룹을 의미하며, 이의 구체예는 시클로펜테닐기, 시클로헥세닐

기, 시클로헵테닐기등을 포함한다.

- [0088] 본 명세서 중 C1-C10헥테로시클로알케닐기는 N, O, P 및 S 중에서 선택된 적어도 하나의 헥테로 원자를 고리-형성 원자로서 포함한 탄소수 1 내지 10의 1가 모노시클릭 그룹으로서, 고리 내에 적어도 하나의 이중 결합을 갖는다. 상기 C1-C10헥테로시클로알케닐기의 구체예는, 2,3-디히드로푸라닐기, 2,3-디히드로티오펜닐기등을 포함한다.
- [0089] 본 명세서 중 C6-C60아릴기는 탄 원자수 6 내지 60개의 카보사이클릭 방향족시스템을 갖는 1가(monovalent) 그룹을 의미한다. 상기 C6-C60아릴기의 구체예는, 페닐기, 나프틸기, 안트라세닐기, 페난트레닐기, 파이레닐기, 크라이세닐기 등을 포함한다. 상기 C6-C60아릴기가 2 이상의 고리를 포함할 경우, 상기 2 이상의 고리들은 서로 융합될 수 있다.
- [0090] 본 명세서 중 C1-C60헥테로아릴기는 N, O, P 및 S 중에서 선택된 적어도 하나의 헥테로 원자를 고리-형성 원자로서 포함하고 탄소수 1 내지 60개의 카보사이클릭 방향족 시스템을 갖는 1가 그룹을 의미하고, 상기 C1-C60헥테로아릴기의 구체예는, 피리디닐기, 피리미디닐기, 피라지닐기, 피리다지닐기, 트리아지닐기, 퀴놀리닐기, 이소퀴놀리닐기 등을 포함한다. 상기 C1-C60헥테로아릴기가 2 이상의 고리를 포함할 경우, 2 이상의 고리들은 서로 융합될 수 있다.
- [0091] 상기 치환된 C1-C10알킬기, 치환된 C2-C10알케닐기, 치환된 C2-C10알키닐기, 치환된 C1-C10알콕시기, 치환된 C3-C10시클로알킬기, 치환된 C1-C10헥테로시클로알킬기, 치환된 C3-C10시클로알케닐기, 치환된 C1-C10헥테로시클로알케닐기, 치환된 C6-C60아릴기 및 치환된 C1-C60헥테로아릴기 중 적어도 하나의 치환기는, 중수소, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, 시아노기, 니트로기, 아미노기, 아미디노기 및 C1-C10알킬기 중에서 선택된다.
- [0092] 또한, 본 명세서 중, 염은 본 발명의 일 구현예에 따른 화합물을 최종적으로 분리, 정제 및 합성하는 동안에 동일 반응계에서 제조하거나 별도로 무기 염기 또는 유기 염기와 반응시켜 제조할 수 있다. 상기 염으로는 본 발명의 화합물이 산성기를 함유하고 있을 경우, 염기와 염을 형성할 수 있는 데, 이러한 염으로는 예를 들면, 이에 한정되지는 않으나 리튬염, 나트륨염 또는 칼륨염과 같은 알칼리금속과의 염; 바륨 또는 칼슘과 같은 알칼리토금속과의 염; 마그네슘염과 같은 기타 금속과의 염; 디시클로헥실아민과의 염과 같은 유기 염기염; 리신 또는 아르기닌과 같은 염기성 아미노산과의 염을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물이 분자 내에 염기성기를 함유하는 경우에는 산부가염을 형성할 수 있으며, 이러한 산부가염의 예로는, 이에 한정되지는 않으나, 무기산, 특히 할로젠화수소산(예컨대, 불소화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 또는 염소화수소산), 질산, 탄산, 황산 또는 인산과의 염; 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산 또는 에탄술폰산과 같은 저급알킬 술폰산과의 염; 벤젠술폰산 또는 p-톨루엔술폰산과의 염; 아세트산, 푸마르산, 타르타르산, 옥살산, 말레산, 말산, 숙신산 또는 시트르산과 같은 유기카르복실산과의 염; 및 글루탐산 또는 아스파르트산과 같은 아미노산과의 염을 포함할 수 있다.
- [0093] 또한, 본 발명의 일 구현예에 따른 화합물은 상기 화합물의 수화물 또는 용매화물의 형태로 된 유도체를 포함할 수 있다(J. M. Keith, 2004, *Trahedron Letters*, 45(13), 2739-2742).
- [0094] 본 발명에 일 구현예에 따른 화합물은 천연으로부터 분리되거나 당 업계에 공지된 화학적 합성법으로 제조될 수 있으며, 통상적으로 치환기 화합물들을 적절한 반응용매와 함께 반응시켜 중간체 생성물을 수득한 후, 상기 중간체 생성물을 적절한 반응용매에서 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0095] 상기 제조과정에서 사용될 수 있는 반응용매로는 반응에 관여하지 않는 한 특별한 제한은 없으며, 예를 들면 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류; 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류; 피리딘, 피페리딘, 트리에틸아민 등의 아민류, 아세톤; 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸 등의 알킬케톤류; 메탄올, 에탄올, 프로판올 등의 알코올류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 디메틸술폰, 헥사메틸인산트리아미드 등의 비프로톤성 극성용매를 들 수 있으며, 특히 통상적으로 유기합성에서 사용되는 비반응성 유기용매 중에서 딤-스탁 트랩에 의해 반응 중 생성되는 물을 분리할 수 있는 용매가 선호된다. 이러한 용매의 예로는, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등이 있으나 이에 한정되지는 않는다. 반응 생성물의 분리 및 정제는 유기합성에서 통상적으로 수행되는 농축, 추출 등의 과정을 통해 이루어지며, 필요에 따라 실리카겔 상에서 컬럼크로마토그래피에 의한 정제 작업을 통해 분리 및 정제를 수행할 수 있다.
- [0096] 본 발명은 또한 본 발명의 일 구현예에 따른 화합물 제조방법들에 대한 임의의 변형을 포함하고, 여기서 그의 임의의 단계에서 수득할 수 있는 중간체 생성물은 나머지 단계들의 출발물질로 사용될 수 있으며, 상기 출발물질은 반응 조건하에 반응계 내에서 형성되거나, 반응 성분들은 그의 염 또는 광학적으로 거울상체의 형태로 사

용될 수 있다.

- [0097] 또한 본 발명에 따른 화합물을 제조하기 위해 사용된 치환기들의 종류, 중간체 생성물 및 제조방법의 선택에 따라 가능한 이성질체, 예컨대 실질적으로 순수한 기하학적(시스 또는 트랜스) 이성질체, 광학 이성질체(거울상체) 또는 라세미체의 형태일 수 있으며, 이러한 가능한 이성질체 모두 본 발명의 영역에 포함된다.
- [0098] 한편, 본 발명에 따른 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 15-히드록시 프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)를 억제 또는 저해하는 활성을 가지고 있다.
- [0099] 본 발명의 일 실험예에서는, 본 발명에 따른 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염들이 15-히드록시 프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)를 억제 또는 저해하는 활성이 있는지를 확인하였다. 상기 확인을 위하여, 본 발명에 따른 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 세포에 접촉시킨 후, 발생하는 NADH의 양을 측정하였다. 이는 15-PGDH가 활성이 높을 경우 NAD⁺가 환원되어 NADH를 생성하면서 프로스타글란딘을 산화시켜 불활성인 15-케토프로스타글란딘을 생성하기 때문에 NADH의 양을 측정함으로써 15-PGDH의 활성도를 확인할 수 있기 때문이다.
- [0100] 따라서 상기와 같은 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 15-PGDH를 억제하는 활성이 있는 것을 확인할 수 있었다(실시예의 표 1 및 표 2 참조).
- [0101] 따라서 본 발명자들은 본 발명의 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이 15-PGDH의 저해자라는 것을 확인할 수 있었다. 그러므로, 본 발명의 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 15-PGDH에 의해 유발될 수 있는 질환들의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [0102] 한편, 프로스타글란딘은 모발의 성장에 중요한 역할을 한다고 알려진 바 있으며, 특히 모발의 밀도를 유지 또는 증가시키기 위해서는 모낭 또는 그 인근 피부 환경의 다양한 구역에서 다양한 타입(A₂, F_{2a}, E₂)의 프로스타글란딘의 내부 저장이 매우 필수적인 것으로 밝혀진 바 있다(Colombe L 등, 2007, Exp. Dermatol, 16(9), 762-9). 그러나 프로스타글란딘의 분해에 특정적으로 관여하는 효소가 머리카락의 생존을 위한 결정적인 구역인 머리카락의 진피 유두에 존재하고 있으며, 15-PGDH가 프로스타글란딘, 특히, PGF_{2a} 및 PGE₂를 비활성화시켜 두피를 손상시키고 탈모를 유발시키는 것으로 알려진 바 있다(Michelet JF 등, 2008, Exp. Dermatol, 17(10), 821-8).
- [0103] 따라서 본 발명에 따른 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 프로스타글란딘을 분해하는 15-히드록시 프로스타글란딘 탈수소화효소(15-PGDH)를 억제 또는 저해하는 활성을 가지고 있으므로 두피의 손상을 개선할 수 있고 탈모를 방지할 수 있으며 발모를 촉진시킬 수 있는 효과가 있다.
- [0104] 그러므로, 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 탈모 방지 또는 발모 촉진용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0105] 상기 방법에서, "탈모(alopecia)"란 부분적 또는 일반적 영구 모발의 손실을 갖는 모낭상태 전체를 말하며, 상기 탈모 및 발모의 대상으로는 인간의 케라틴 섬유, 특히 모발, 눈썹, 속눈썹, 턱수염 및 콧수염 등 일 수 있다.
- [0106] 또한, 다른 양상은 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0107] 체내에서 생성된 프로스타글란딘 동족체를 포함하는 프로스타글란딘은 혈관벽의 적절한 작용을 유지하는 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 특히 혈액 흐름이 가능하도록 혈관을 이완시키고, 혈소판 응집을 방지하며, 혈관벽을 둘러싸는 평활근 세포 증식의 조절에 기여하는 것으로 알려져 있다(Yan. Chen g 등, 2006, J. Clin., Invest). 또한 프로스타글란딘의 생성이 억제되거나 또는 그 활성을 잃게 될 경우, 혈관벽 내막의 퇴화, 혈소판의 응집 및 평활근의 세포작용의 혼란 등이 유발되어 심혈관계 질환을 초래하게 되며, 특히 고혈압의 경우에는 혈관에서의 프로스타글란딘 생성이 감소되는 것으로 밝혀진 바 있다(Tan g EH, 2008, Cardiovasc Res., 78(1), 130-8).

- [0108] 따라서 본 발명에 따른 신규한 유도체 화합물들은 프로스타글란딘을 분해하는 15-PGDH를 억제 또는 저해하는 활성을 가지고 있으므로, 세포 내에서 프로스타글란딘(PGE₂)을 저장하고 활성화시켜 심혈관계 질환을 예방하거나 또는 치료할 수 있다.
- [0109] 상기 심혈관계 질환이란 혈관벽의 내막이 퇴화되거나 혈소판의 응집 또는 평활근의 세포작용 조절에 이상이 생겨 발생되거나, 혈액 내에 저밀도 지단백질 콜레스테롤(Low Density Lipoprotein cholesterol; 이하 'LDL-콜레스테롤'이라 함), 콜레스테롤 및 중성지방이 비정상적으로 높아 고콜레스테롤 혈증(hypercholesterolemia)에 의해 발생하는 질환을 모두 포함하는 것으로서 이러한 심혈관계 질환의 예로는, 동맥경화, 고혈압, 협심증, 고지혈증, 심근경색 및 심부전 등이 포함된다.
- [0110] 따라서, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 동맥경화, 협심증, 고지혈증, 심근경색 및 심부전으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.
- [0111] 또한 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 위장관 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0112] 상기 방법에 있어서, 상기 위장관 질환은 위염 또는 위궤양일 수 있다.
- [0113] 위장질환의 대표적인 질환인 위염과 위궤양은 위장관 점막이 위산에 의해 소화되어 궤양을 형성하는 상태를 말하는 것으로서, 위벽은 일반적으로 점막층, 점막하층, 근육층 및 장막으로 구성되어 있다. 위염은 점막이 손상된 상태이고, 위궤양은 점막하층 또는 근육층까지 손상된 경우를 말한다. 그러나 위염 및 위궤양은 발생빈도가 높은 것에 비해 발생 원인이 정확히 밝혀져 있지 않으며, 단지 공격인자와 방어인자의 불균형, 즉 공격인자의 증가나 방어인자의 약화에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 공격인자의 증가 요인으로는 산, 펩신분비의 증가 등을 들 수가 있고 방어 인자의 약화 요인으로는 위점막의 구조나 형태의 결손 및 점액분비의 감소와 중탄산이온 분비의 감소 및 프로스타글란딘 생산의 저하 등을 들 수 있다. 한편, 현재 사용되고 있는 위염 및 위궤양의 치료제로는 위산의 분비량에는 영향을 주지 않고 이미 생성된 위산을 중화시키는 제산제, 위산의 분비를 억제하는 약제, 프로스타글란딘의 분비 촉진제 및 위벽 코팅제 등 방어인자를 증강시키는 약제들이 사용되고 있으며, 특히 위점막의 보호 및 방어 작용을 유지하는데 있어서 프로스타글란딘의 역할은 매우 필수적인 것으로 알려져 있다(Wallace JL., 2008, *Physiol Rev.*, 88(4), 1547-65; S. J. Konturek 등, 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(5), 5~31).
- [0114] 따라서 본 발명에 따른 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 위점막을 보호하는 프로스타글란딘을 분해하는 15-PGDH를 억제 또는 저해하는 활성이 있으므로 위장질환, 특히 위염 및 위궤양을 예방 또는 치료할 수 있는 효과가 있다.
- [0115] 또한, 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 신장 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0116] 신장에서 프로스타글란딘은 신장의 혈류를 조절하고 신혈관 및 관 효과 모두에 의해 노형성을 조절하는 것으로 알려져 있다. 이와 관련된 임상 연구에 따르면, 프로스타글란딘 1 (PGE₁)은 만성 신장 질환 환자의 크레아티닌 정제 개선, 신장 이식 환자의 이식 거부 및 시클로스포린 독성 방지, 당뇨 신증 환자의 노 중 알부민 배출 속도 및 N-아세틸-β-D-글루코사미니다제 수치를 감소시키는 효과가 있는 것으로 밝혀진 바 있으며, PGE₁, PGE₂ 및 PGI₂와 같은 프로스타글란딘 화합물들을 정맥내 투여함으로써 신장기능 장애를 예방하는 방법이 개시된 바 있다(Porter, *Am. J. Cardiol.*, 1989, 64: 22E-26E, 미국등록특허 제 5,807,895 호 참조). 또한, 프로스타글란딘은 신장에서 혈관을 확장하는 혈관 확장제의 역할을 하며, 신장에서 프로스타글란딘의 생성이 억제될 경우 신장 장애를 초래하는 것으로 알려져 있다(Hao. *CM*, 2008, *Annu Rev Physiol*, 70, 357~77).
- [0117] 따라서 프로스타글란딘을 분해하는 15-PGDH를 억제 또는 저해하는 본 발명에 따른 상기한 화합물 또는 그의 약

학적으로 허용 가능한 염은 신장기능 장애로 인한 신장질환을 예방하거나 또는 치료할 수 있다.

- [0118] 상기에서 신장기능 장애란 정상 크레아티닌이 정제량 미만이거나, 정상 유리수가 정제량 미만이거나, 정상 혈중 우레아 또는 질소 또는 칼륨 또는 크레아티닌의 수치가 정상을 초과하거나, 신장 효소, 예컨대 감마 글루타밀 합성효소, 알라닌 포스파티다제, N-아세틸-β-D-글루코사미니다제 또는 β-2-마이크로글로불린이 변조된 활성을 가지거나, 또는 마크로알부민뇨증이 정상 수치를 초과한 경우 등을 말한다.
- [0119] 이상 살펴본 바와 같이, 본 발명의 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 15-PGDH의 저해제로서, 프로스타글란딘의 분해를 억제하는 작용을 통해 탈모를 방지하며 발모를 촉진할 수 있고, 심혈관계 질환, 위장질환 및 신장질환을 치료 또는 예방할 수 있는 효과가 있다.
- [0120] 한편, PGE₁, PGE₂ 및 PGF_{2a}를 포함하는 프로스타글란딘은 골흡수(bone resorption) 및 골형성(bone formation)을 자극하여 뼈의 부피 및 강도를 증가시키는 작용을 촉진시킨다는 사실이 밝혀진 바 있다(H. Kawaguchi 등, Clinical Orthop. Rel. Res., 313, 1995, 36~46; J. Keller 등, Eur. J. Exp. Musculoskeletal Res., 1, 1992, 8692). 반면, 15-PGDH는 앞서 기술된 바와 같이 프로스타글란딘의 활성을 억제하는 작용이 있다.
- [0121] 따라서 15-PGDH의 활성을 억제할 수 있다면 15-PGDH에 의해 억제된 상기 프로스타글란딘의 작용인 골흡수(bone resorption) 및 골형성(bone formation)을 촉진시킬 수 있다.
- [0122] 그러므로 본 발명에 따른 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 15-PGDH의 활성을 억제할 수 있으므로 골흡수(bone resorption) 및 골형성(bone formation)을 촉진하는 효과를 가질 수 있다.
- [0123] 따라서, 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 골 형성 촉진용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0124] 다른 양상은 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 상처 또는 화상 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0125] 본 발명에 따른 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 15-PGDH를 저해하는 활성이 우수하므로 상처 또는 화상을 치료할 수 있는 효과가 있다. 프로스타글란딘 중에서 PGE₂의 경우, 상처 또는 화상을 치료하는 매개자(mediator)로의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 상처 또는 화상을 치료하는 역할을 하는 PGE₂의 활성을 억제하는 15-PGDH를 저해한다면 피부에 상처 또는 화상이 발생하였을 경우 PGE₂에 의한 치료효과를 얻을 수 있다.
- [0126] 간(liver), 지느러미(fin), 및 태아에서의 세포재생(regeneration)은 상처자극 없이 거의 완전하게 이루어지는데 이 과정에 PGE₂가 직접적으로 관여하고 있는 것, 즉, PGE₂는 Wnt 신호전달 경로(signaling pathway)를 활성화하여 조혈줄기세포(hematopoietic stem cell)의 분화를 촉진시킴으로써 세포재생에 직접 관여하고 있다. 따라서 15-PGDH 활성을 억제하여 세포내 PGE₂ 농도를 높일 경우 세포재생효과를 얻을 수 있다.
- [0127] 상기에서 15-PGDH의 저해제란 특히 인간에 있어 15-PGDH 효소의 활성을 저해 또는 감소시킬 수 있거나, 상기 효소에 의해 촉매되는 반응을 저해, 감소 또는 감속시킬 수 있는 화합물을 말하며, 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다.
- [0128] 한편, 본 발명에 따른 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 혼합하거나 희석제로 희석하여 제조될 수 있다. 또한 상기 약학적 조성물은 증진제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

- [0129] 본 발명의 약학적 조성물은 포유동물에 투여된 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제형화 될 수 있다.
- [0130] 본 발명의 약학적 조성물은 공지의 방법에 따라 다양한 비경구 또는 경구투여용 형태로 제조될 수 있는데, 경구투여용 고형 제제의 경우, 본 발명의 유도체 화합물에 부형제, 필요에 따라, 결합제, 붕해제, 활제, 착색제, 향미제 및/또는 교후제를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 통상의 방법에 의해 정제, 당의정, 과립제, 산제 또는 캡셀제의 형태로 제조할 수 있다. 첨가제로서는 당분야에 통상 채용되는 것이 사용될 수 있으며, 부형제의 예로서는 유당, 슈크로오스, 염화나트륨, 글루코오스, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 미세결정 셀룰로오스 및 규산 등을 들 수 있고, 결합제로서는 물, 에탄올, 프로판올, 단시럽, 슈크로오스 용액, 전분용액, 젤라틴 용액, 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 스타치, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 셀락, 인산칼슘 및 폴리피롤리돈을 들 수 있으며, 붕해제로서는 건조전분, 아르긴산나트륨, 한천분말, 중탄산나트륨, 탄산칼슘, 라우릴황산나트륨, 스테아린산모노클리세라이드 및 유당을 들 수 있다. 활제로서는 정제탈크, 스테아레이트류, 붕산나트륨 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있고, 향미제로서는 슈크로오스, 비터 오렌지 피일, 시트르산 및 타르타르산을 들 수 있다.
- [0131] 경구투여용 액제를 제조할 경우, 본 발명의 화합물에 향미제, 완충액, 안정화제, 교후제 등을 가하고, 통상의 방법에 따라 내용제, 시럽제 또는 엘릭서제의 형태로 제조할 수 있다. 완충액의 예로서는 시트르산나트륨을 들 수 있으며, 안정화제의 예로서는 트라가칸트, 아카시아 및 젤라틴을 들 수 있다. 주사제를 제조하기 위해서는 본 발명의 화합물에 pH 조정제, 완충제, 안정화제, 이완제, 국부마취제 등을 가하고 생성혼합물을 피하주사제, 근육주사제 또는 정맥주사제로 할 수 있다. pH 조정제와 완충액으로는 시트르산 나트륨, 아세트산나트륨 및 인산나트륨을 들 수 있다. 안정화제의 예로서는 나트륨피로소팔이트, EDTA, 티오글리콜산 및 티오락트산을 들 수 있다. 국부마취제로서는 염산프로카인 및 염산리도카인을 들 수 있으며, 이완제의 예로서는 염화나트륨 및 글루코오스를 들 수 있다.
- [0132] 좌제를 제조할 경우, 본 발명의 화합물에 폴리에틸렌글리콜, 라놀린, 카카오버터 또는 지방산 트리글리세라이드와 같은 당분야에 공지된 약학적으로 허용되는 담체와 필요에 따라, 트윈(Tween)과 같은 계면활성화제를 첨가하고, 통상의 방법에 따라 좌제의 형태로 제조할 수 있다.
- [0133] 연고제를 제조할 경우, 본 발명의 화합물에 연고제를 제조하는데 통상 사용되는 베이스, 안정화제, 보습제, 보존제 등을 첨가하고, 통상의 방법에 따라 연고제로 할 수 있다. 베이스의 예로서는 액상파라핀, 백색 와세린, 백랍, 옥틸도데실알코올 및 파라핀을 들 수 있으며, 보존제로서는 메틸파라옥시벤조에이트, 에틸파라옥시벤조에이트 및 프로필파라옥시벤조에이트를 들 수 있다.
- [0134] 상기와 같은 다양한 방법으로 제형화된 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 경구, 경피, 피하, 정맥 또는 근육을 포함한 여러 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0135] 상기에서 약학적으로 유효한 양이란 탈모, 심혈관계 질환, 위장질환, 신장질환, 상처 및 화상을 개선 또는 치료하기에 충분한 화합물의 양을 말하며, 질환 및 이의 중증정도, 환자의 연령, 체중, 건강상태, 성별, 투여 경로 및 치료기간 등에 따라 적절히 변화될 수 있다. 상기 유효한 양은 예를 들면, 경구투여의 경우에는 약 1~1000 mg, 주사제의 경우에는 약 0.1~500 mg, 좌제의 경우에는 약 5~1000 mg의 유효용량으로 투여될 수 있다. 상기 제제의 1일 투여량은 환자의 조건, 체중, 연령 및 성별에 따라 다르며, 일괄적으로 제한하여 결정할 수 없다. 통상 1일 투여량은 성인에 대해 약 0.1~5000 mg, 예를 들면, 약 1~1000 mg이다. 투여는 1일 1회 또는 수차례 분할하여 반복 투여할 수 있다.
- [0136] 다른 양상은 본 발명에 따른 상기한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 개체에서 탈모를 방지 또는 발모를 촉진하거나, 심혈관 질환, 위장관 질환, 신장 질환, 또는 상처를 치료하거나, 골 형성 또는 세포 재생을 촉진하는 방법을 제공한다.
- [0137] 상기 개체는 포유동물일 수 있다. 상기 포유동물은 사람, 말, 소, 돼지, 고양이, 개, 또는 양일 수 있다. 상기 투여는 개체에서 탈모를 방지 또는 발모를 촉진하거나, 심혈관 질환, 위장관 질환, 신장 질환, 또는 상처를 치료하거나, 골 형성 또는 세포 재생을 촉진하기에 유효한 양으로 투여하는 것일 수 있다.

발명의 효과

- [0138] 본 발명에 따른 신규한 티아졸리딘디온 유도체는 15-히드록시프로스타글란딘 탈수소화효소를 저해하는 효과가

우수하므로 15-PGDH에 의해 유발될 수 있는 심혈관계 질환, 위장질환 및 신장질환을 예방 및 치료할 수 있는 효과가 있고, 탈모를 방지하고 발모를 촉진시키는 효과가 있으며, 골형성 또는 세포재생을 촉진시키는 효과뿐만 아니라 상처를 치료할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0139] 도 1은 화합물 14 및 29를 5 μM 농도로 사용한 경우 상처 치유 효과를 나타내는 도면이다.
- 도 2는 화합물 59 및 89를 5 μM 농도로 사용한 경우 상처 치유 효과를 나타내는 도면이다.
- 도 3은 도 1 및 도 2에 나타낸 결과를 상처 봉합 비율(wound closure rate)로 나타낸 도면이다.
- 도 4 및 도 5는 화합물 59 및 화합물 89를 각각 지정된 농도로 사용한 경우 상처 치유 효과를 나타내는 도면이다.
- 도 6은 도 4 및 도 5에 나타낸 결과를 상처 봉합 비율(wound closure rate)로 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0140] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0141] 실시예1:

[0142] I. 화합물의 제조

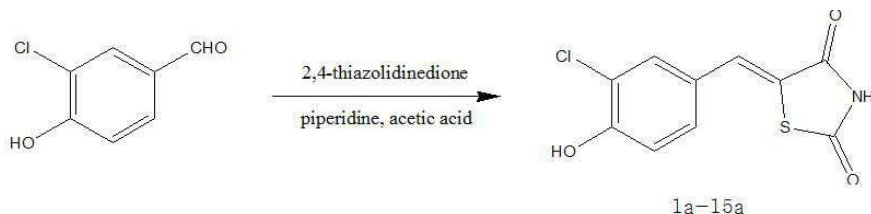
[0143] 합성을 하기 위하여 사용된 모든 화합물은 Sigma-Aldrich 사, TCI 사, Junsei 사, 및 Merck 사로부터 입수하여 사용하였다. 수분에 민감한 화합물의 경우 N2 분위기 하에서 반응시켰다.

[0144] 각 화합물의 ¹H Nuclear magnetic resonance(NMR)을 YH300(Oxford 사)을 사용하여, 300 MHz 및 296 K에서 CDCl₃ 또는 DMSO의 TMS를 표준 시료로 하여 측정하였다. 상기 NMR의 화학적 이동량은 ppm 단위로 표시하였으며, J-coupling 결합 상수는 Hz(Hertz) 단위로 측정하였다.

[0145] 실시예 1. 화합물 1 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl)cyclopropanecarboxylate)의 제조

[0146] (1) 반응 중간체의 제조

[0147] 먼저 화합물 1 내지 15를 합성하는데 사용되는 반응물인 화합물 1a-15a (5-(3-chloro-4-hydroxybenzylidene)-thiazolidine-2,4-dione)를 아래 스킴에 따라 합성하였다.



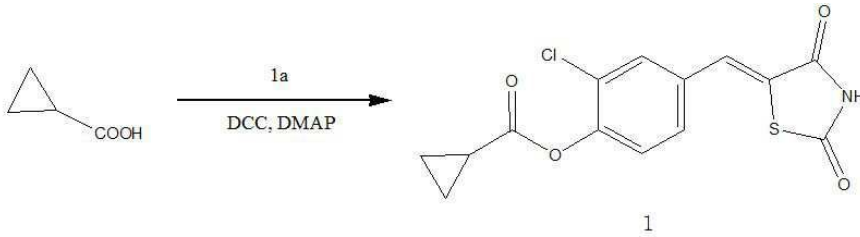
[0148]

[0149] Dean-Stark trap이 장착된 둥근 플라스크에 3-chloro-4-hydroxybenzaldehyde 1 g (6.38 mmol)과 2,4-thiazolidinedione 0.748 g (6.38 mmol)을 넣은 후 반응 용매인 toluene 20 ml에 녹이고 여기에 piperidine 0.315 ml (3.19 mmol)과 acetic acid 0.183 ml (3.19 mmol)까지 넣어준 후 80℃에서 18시간 이상 반응시켰다. 반응의 완료는 TLC로 확인하였으며 생성된 침전물을 재결정한 후 감압 여과하여 순수한 고체를 얻었다.

[0150] Yield : 89.2 %

[0151] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), δ 11.15 (s, 1H), δ 7.68 (s, 1H), δ 7.63 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.41 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.12 (d, J=8.43 Hz, 1H)

[0152] (2) 화합물1의 제조



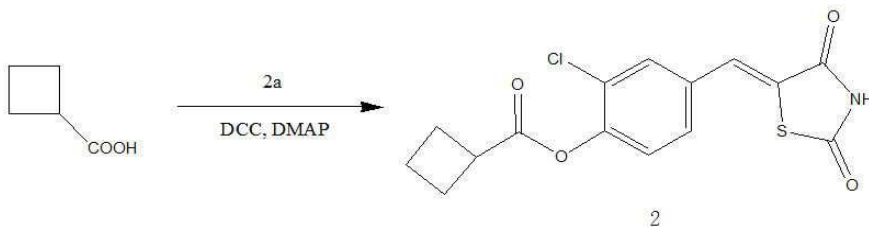
[0153]

[0154] 둥근 플라스크에 1a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclopropanecarboxylic acid 0.311 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0155] Yield : 82.3 %

[0156] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.85 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.60 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.50 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.02 (m, 1H), δ 1.16 (m, 4H)

[0157] 실시예 2. 화합물 2 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclobutanecarboxylate)의 제조



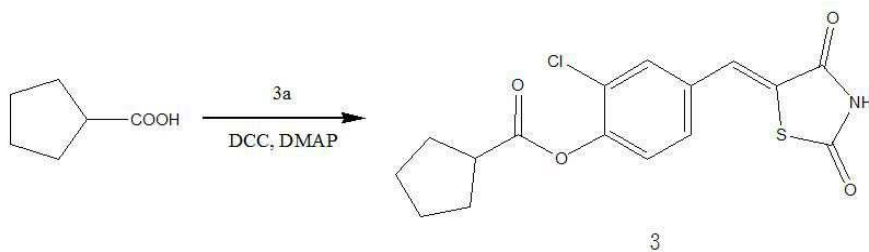
[0158]

[0159] 둥근 플라스크에 2a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclobutanecarboxylic acid 0.374 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0160] Yield : 83.2 %

[0161] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), δ 7.83 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.60 (dd, J=8.4 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 3.58 (m, 1H), δ 2.42 (m, 4H), δ 2.09 (m, 2H)

[0162] 실시예 3. 화합물 3 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopentanecarboxylate)의 제조



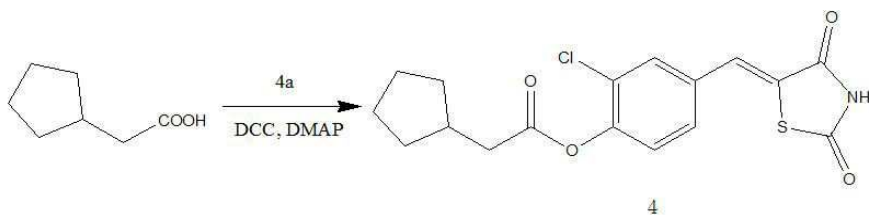
[0163]

[0164] 둥근 플라스크에 3a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclopentanecarboxylic acid 0.425 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0165] Yield : 89.5 %

[0166] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), δ 7.85 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.50 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 3.18 (m, 1H), δ 2.08 (m, 4H), δ 1.70 (m, 4H)

[0167] 실시예 4. 화합물 4 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclopentylacetate)의 제조



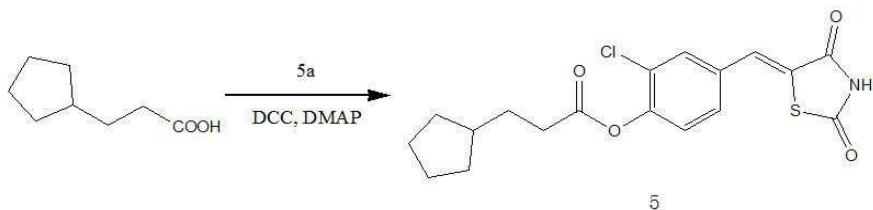
[0168]

[0169] 둥근 플라스크에 4a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclopentylacetic acid 0.491 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0170] Yield : 89.1 %

[0171] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.85 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.48 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.68 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 2.33 (m, J=7.32 Hz, 1H), δ 1.90 (m, 2H), δ 1.66 (m, 4H), δ 1.30 (m, 2H)

[0172] 실시예 5. 화합물 5 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclopentylpropanoate)의 제조



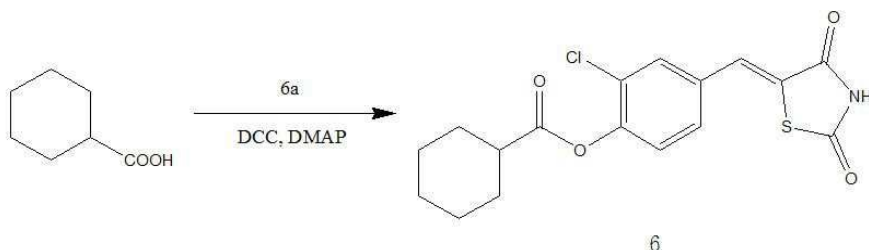
[0173]

[0174] 둥근 플라스크에 5a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 3-cyclopentylpropionic acid 0.558 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0175] Yield : 89.3 %

[0176] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), δ 7.85 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.4 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 2.07 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.90 (m, 4H), δ 1.62 (m, 4H), δ 1.19 (m, J=7.32 Hz, 3H)

[0177] 실시예 6. 화합물 6 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclohexanecarboxylate)의 제조



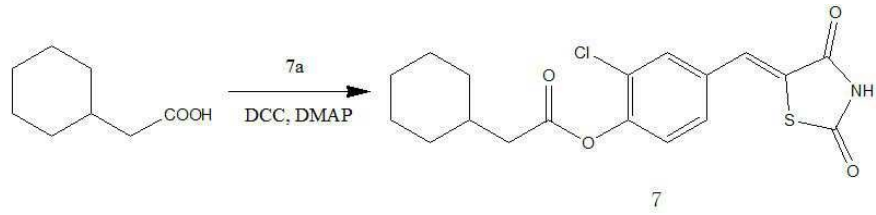
[0178]

[0179] 둥근 플라스크에 6a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclohexanecarboxylic acid 0.501 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0180] Yield : 92.5 %

[0181] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.74 (s, 1H), δ 7.84 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.47 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.73 (m, 1H), δ 2.08 (m, 2H), δ 1.76 (m, 2H), δ 1.65 (m, 2H), δ 1.41 (m, 4H)

[0182] 실시예 7. 화합물 7 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclohexylacetate)의 제조



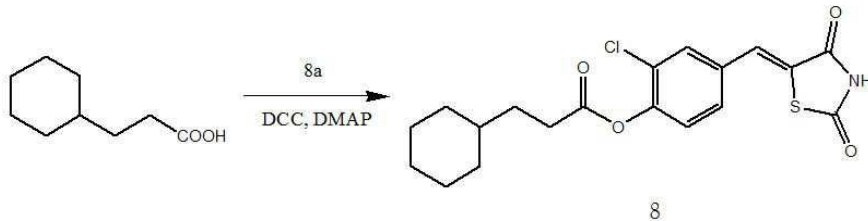
[0183]

[0184] 둥근 플라스크에 7a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclohexylacetic acid 0.556 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0185] Yield : 86.3 %

[0186] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.86 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.4 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 2.51 (t, 2H), δ 1.86 (m, 1H), δ 1.71 (m, 4H), δ 1.32 (m, 6H)

[0187] 실시예 8. 화합물 8 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclohexylpropanoate)의 제조



[0188]

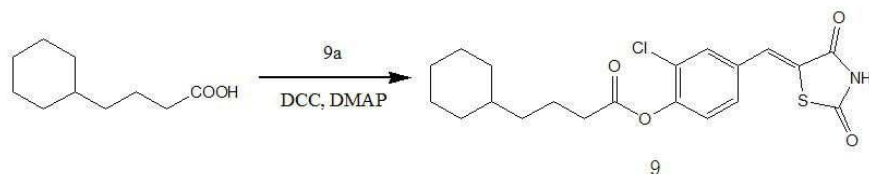
[0189]

[0190] 둥근 플라스크에 8a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 3-cyclohexylpropionic acid 0.611 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0191] Yield : 93.4 %

[0192] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.85 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.48 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.69 (t, 2H), δ 1.75 (m, 8H), δ 1.33 (m, 3H), δ 0.95 (m, 2H)

[0193] 실시예 9. 화합물 9 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-cyclohexylbutanoate)의 제조



[0194]

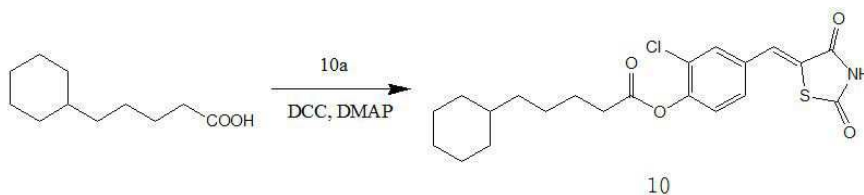
[0195]

[0196] 둥근 플라스크에 9a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 4-cyclohexylbutyric acid 0.666 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0197] Yield : 89 %

[0198] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), δ 7.85 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.48 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.66 (t, 2H), δ 1.70 (m, 7H), δ 1.30 (m, 6H), δ 0.92 (m, 2H)

[0199] 실시예 10. 화합물 10 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-cyclohexylpentanoate)의 제조



[0200]

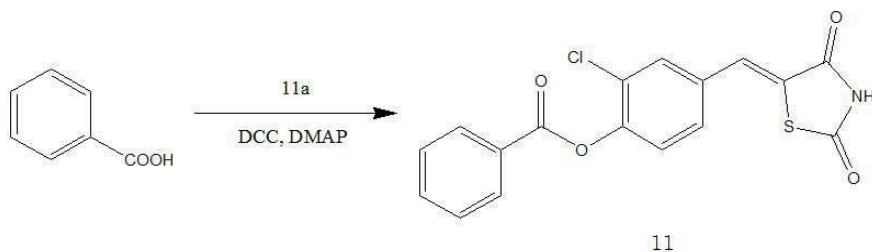
[0201]

[0202] 둥근 플라스크에 10a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 5-cyclohexylpentanoic acid 0.751 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0203] Yield : 91.2 %

[0204] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), δ 7.84 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.48 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.67 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.69 (m, J=7.32 Hz, 7H), δ 1.43 (m, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.21 (m, J=7.32 Hz, 6H), δ 0.90 (m, 2H)

[0205] 실시예 11. 화합물 11 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl benzoate)의 제조



[0206]

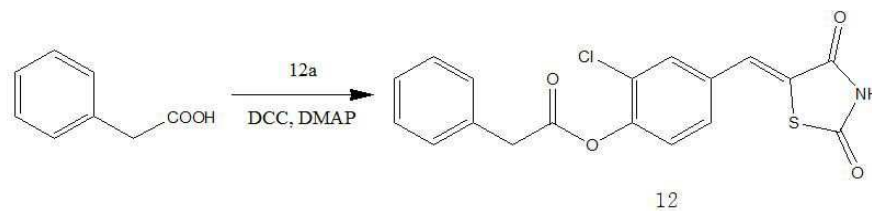
[0207]

[0208] 둥근 플라스크에 11a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 benzoic acid 0.478 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0209] Yield : 71.3 %

[0210] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 8.18 (dd, J=7.32 and 1.47 Hz, 2H), δ 7.92 (d, J=1.47 Hz, 1H), δ 7.84 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 7.67 (m, 4H)

[0211] 실시예 12. 화합물 12 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-phenylacetate)의 제조



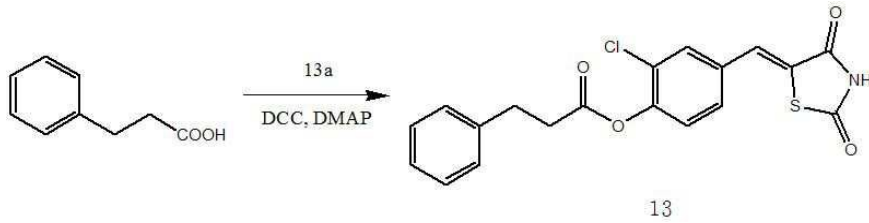
[0212]

[0213] 둥근 플라스크에 12a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 phenylacetic acid 0.533 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0214] Yield : 90.3 %

[0215] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.85 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.4 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 7.41 (t, 4H), δ 7.35 (m, 1H), δ 7.06 (s, 2H)

[0216] 실시예 13. 화합물 13 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-phenylpropanoate)의 제조



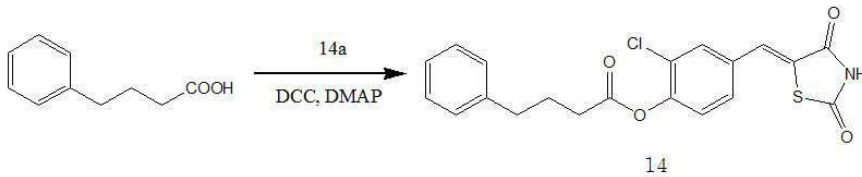
[0217]

[0218] 둥근 플라스크에 13a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 3-phenylpropionic acid 0.587 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0219] Yield : 92.4 %

[0220] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.84 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.60 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.41 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.32 (m, 4H), δ 7.25 (m, 1H), δ 3.00 (s, 4H)

[0221] 실시예 14. 화합물 14 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-phenylbutanoate)의 제조



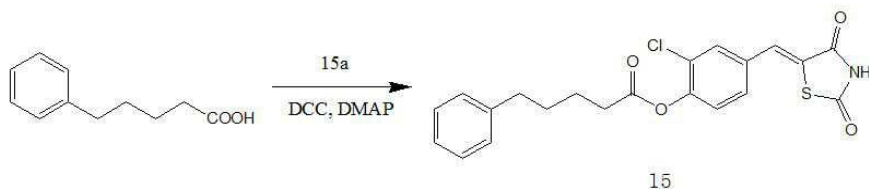
[0222]

[0223] 둥근 플라스크에 14a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 4-phenylbutyric acid 0.642 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0224] Yield : 87 %

[0225] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.86 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.61 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.5 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.33 (m, 5H), δ 2.72 (m, J=7.68 Hz, 4H), δ 2.02 (m, 2H)

[0226] 실시예 15. 화합물 15 ((Z)-2-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-phenylpentanoate)의 제조



[0227]

[0228] 둥근 플라스크에 15a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 5-phenylpentanoic acid 0.697 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

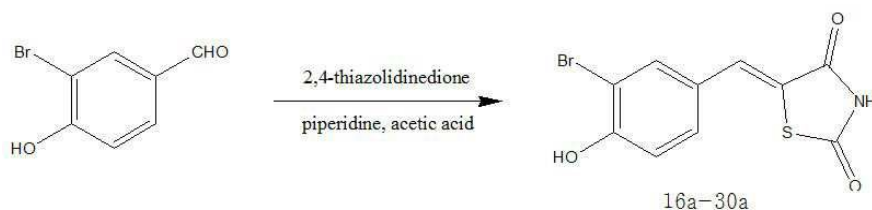
[0229] Yield : 81.2 %

[0230] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), δ 7.84 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.60 (dd, J=8.4 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 7.30 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 7.21 (m, J=7.32 Hz, 3H), δ 2.74 (t, 4H), δ 1.70 (m, 4H)

[0231] 실시예 16. 화합물 16 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조

[0232] (1) 반응 중간체의 합성

[0233] 먼저 화합물 16 내지 30을 합성하는데 사용되는 반응물인 화합물 16a-30a ((5-(3-bromo-4-hydroxybenzylidene)-thiazolidine-2,4-dione)를 아래 스킴에 따라 합성하였다.



[0234]

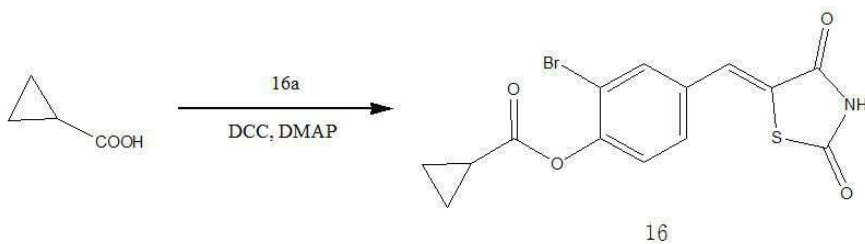
[0235]

[0236] Dean-Stark trap이 장착된 둥근 플라스크에 3-bromo-4-hydroxybenzaldehyde 1 g (4.97 mmol)과 2,4-thiazolidinedione 0.583 g (4.97 mmol)을 넣은 후 반응 용매인 toluene 20 ml에 녹이고 여기에 piperidine 0.246 ml (2.49 mmol)과 acetic acid 0.142 ml (2.49 mmol)까지 넣어준 후 80°C에서 18시간 이상 반응시켰다. 반응의 완료는 TLC로 확인하였으며 생성된 침전물을 재결정한 후 감압 여과하여 순수한 고체를 얻었다.

[0237] Yield : 94.1 %

[0238] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), δ 11.16 (s, 1H), δ 7.78 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.69 (s, 1H), δ 7.45 (dd, J=8.79 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.10 (d, J=8.79 Hz, 1H)

[0239] (2) 화합물 16 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조



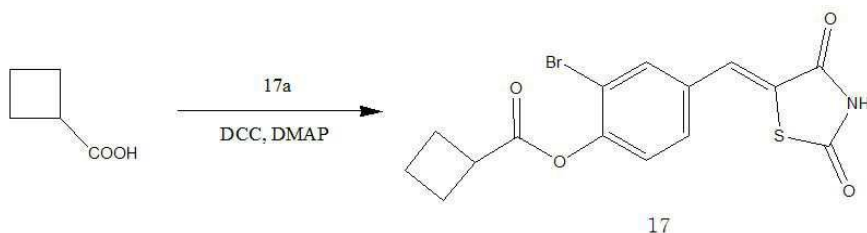
[0240]

[0241] 둥근 플라스크에 16a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 cyclopropanecarboxylic acid 0.265 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0242] Yield : 83.1 %

[0243] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), δ 7.97 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.63 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.48 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.01 (m, 1H), δ 1.16 (m, 4H)

[0244] 실시예 17. 화합물 17 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclobutanecarboxylate)의 제조



[0245]

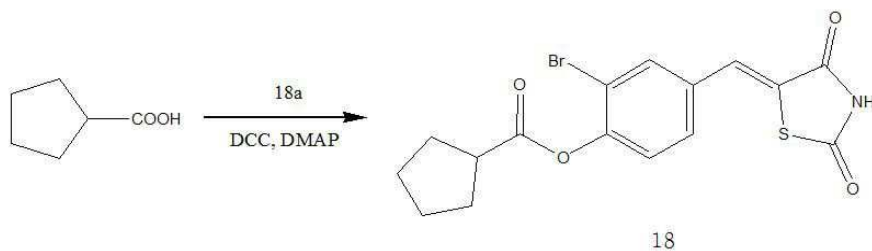
[0246]

[0247] 둥근 플라스크에 17a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 cyclobutanecarboxylic acid 0.319 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0248] Yield : 81.3 %

[0249] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69 (s, 1H), δ 7.98 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.4 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 3.58 (m, 1H), δ 2.42 (m, 4H), δ 2.10 (m, 2H)

[0250] 실시예 18. 화합물 18 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopentanecarboxylate)의 제조



[0251]

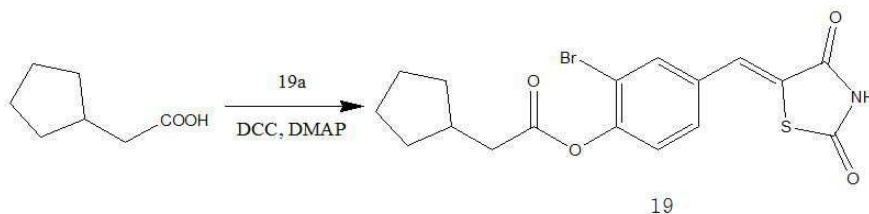
[0252]

[0253] 둥근 플라스크에 18a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 cyclopentanecarboxylic acid 0.362 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0254] Yield : 84.5 %

[0255] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), δ 7.98 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.47 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 3.17 (m, J=6.96 Hz, 1H), δ 2.06 (m, J=6.96 Hz, 4H), δ 1.68 (m, J=6.96 Hz, 4H)

[0256] 실시예 19. 화합물 19 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclopentylacetate)의 제조



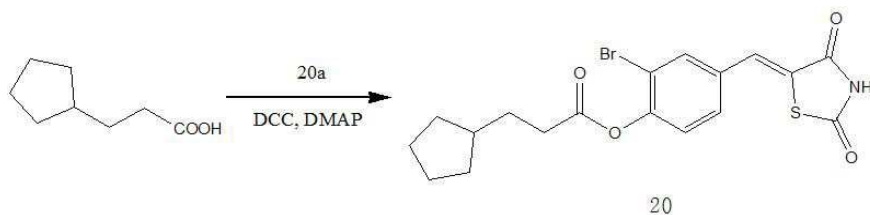
[0257]

[0258] 둥근 플라스크에 19a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 cyclopentylacetic acid 0.419 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0259] Yield : 91.2 %

[0260] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), δ 7.99 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.45 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.67 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 2.34 (m, J=7.32 Hz, 1H), δ 1.91 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 1.66 (m, J=6.96 Hz, 4H), δ 1.30 (m, J=6.96 Hz, 2H)

[0261] 실시예 20. 화합물 20 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclopentylpropanoate)의 제조



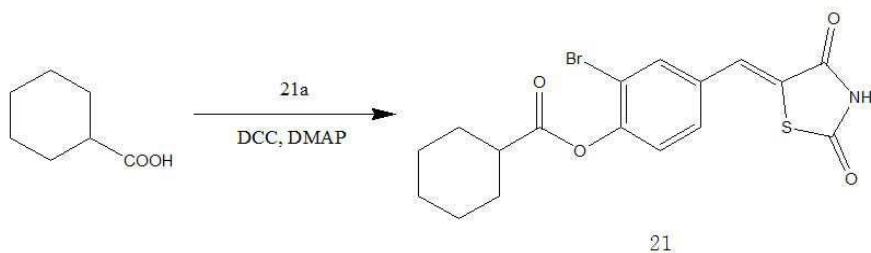
[0262]

[0263] 둥근 플라스크에 20a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 3-cyclopentylpropionic acid 0.476 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0264] Yield : 93.4 %

[0265] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.98 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.46 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.68 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.90 (m, 9H), δ 1.15 (m, J=7.32 Hz, 2H)

[0266] 실시예 21. 화합물 21 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclohexanecarboxylate)의 제조



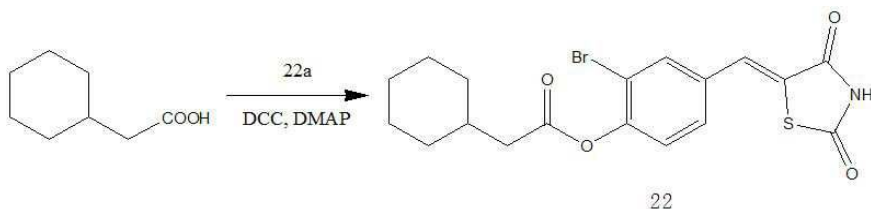
[0267]

[0268] 둥근 플라스크에 21a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 cyclohexanecarboxylic acid 0.427 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0269] Yield : 83.6 %

[0270] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.98 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.4 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 2.72 (m, 1H), δ 2.08 (m, 2H), δ 1.78 (m, 8H)

[0271] 실시예 22. 화합물 22 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclohexylacetate)의 제조



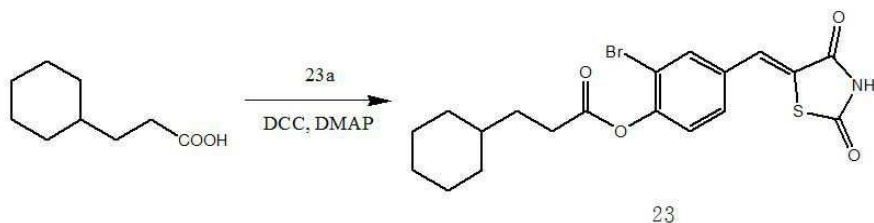
[0272]

[0273] 둥근 플라스크에 22a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 cyclohexylacetic acid 0.474 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0274] Yield : 88.3 %

[0275] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.99 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.45 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.54 (m, 1H), δ 1.90 (m, 2H), δ 1.71 (m, 4H), δ 1.32 (m, 6H)

[0276] 실시예 23. 화합물 23 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclohexylpropanoate)의 제조



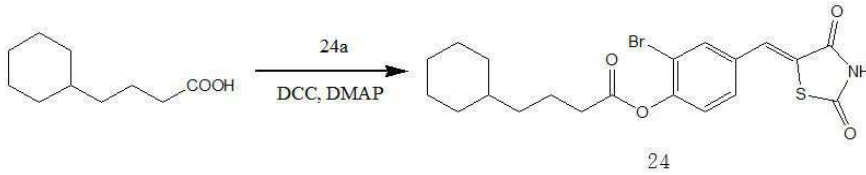
[0277]

[0278] 둥근 플라스크에 23a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 3-cyclohexylpropionic acid 0.521 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0279] Yield : 91.1 %

[0280] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), δ 7.98 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.4 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 2.68 (m, 2H), δ 1.75 (m, 7H), δ 1.38 (m, 4H), δ 0.96 (m, 2H)

[0281] 실시예 24. 화합물 24 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-cyclohexylbutanoate)의 제조



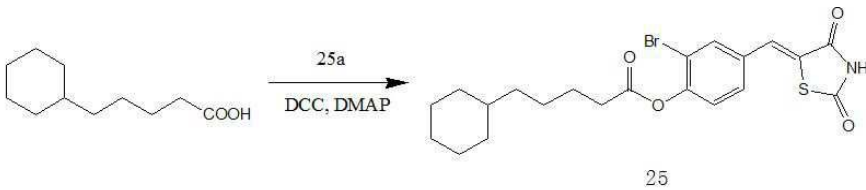
[0282]

[0283] 둥근 플라스크에 24a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 4-cyclohexylbutyric acid 0.567 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0284] Yield : 92.3 %

[0285] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), δ 7.98 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.65 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.46 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.65 (t, 2H), δ 1.71 (m, 7H), δ 1.31 (m, 6H), δ 0.92 (m, 2H)

[0286] 실시예 25. 화합물 25 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-cyclohexylpentanoate)의 제조



[0287]

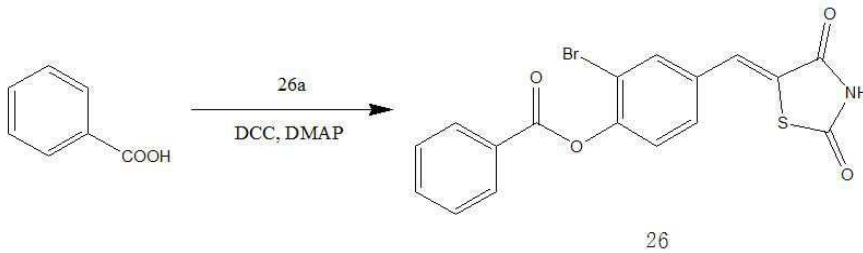
[0288]

[0289] 둥근 플라스크에 25a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 5-cyclohexylpentanoic acid 0.64 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0290] Yield : 81.7 %

[0291] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), δ 7.97 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.45 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 2.66 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.69 (m, 7H), δ 1.43 (m, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.21 (m, 6H), δ 0.90 (m, 2H)

[0292] 실시예 26. 화합물 26 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenylbenzoate)의 제조



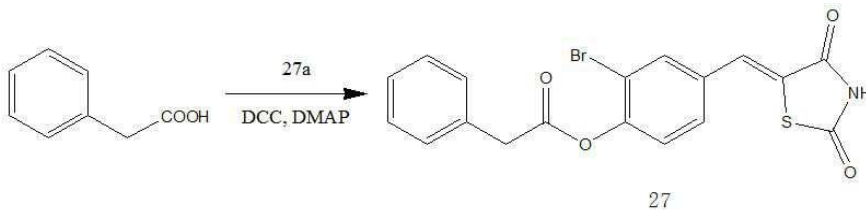
[0293]

[0294] 둥근 플라스크에 26a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 benzoic acid 0.407 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0295] Yield : 70.5 %

[0296] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 8.18 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 8.04 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.83 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 7.71 (m, J=7.32 Hz, 4H)

[0297] 실시예 27. 화합물 27 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-phenylacetate)의 제조



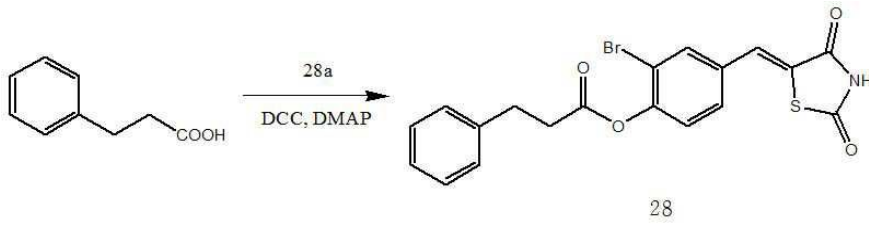
[0298]

[0299] 둥근 플라스크에 27a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 phenylacetic acid 0.454 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0300] Yield : 89.5 %

[0301] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), δ 7.97 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.66 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.48 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.42 (m, 5H), δ 4.06 (s, 2H)

[0302] 실시예 28. 화합물 28 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-phenylpropanoate)의 제조



[0303]

[0304]

둥근 플라스크에 28a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 3-phenylpropionic acid 0.5 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0305]

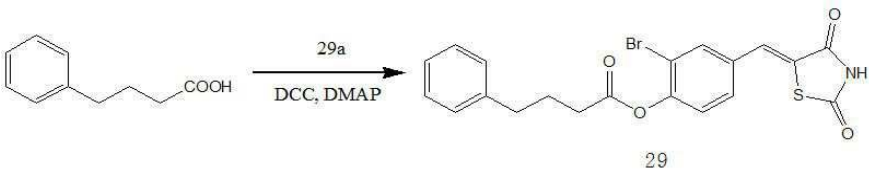
Yield : 88.9 %

[0306]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 1H), δ 7.98 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.39 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.32 (m, 4H), δ 7.26 (m, 1H), δ 3.00 (s, 4H)

[0307]

실시예 29. 화합물 29 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-phenylbutanoate)의 제조



[0308]

[0309]

[0310]

둥근 플라스크에 29a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 4-phenylbutyric acid 0.547 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0311]

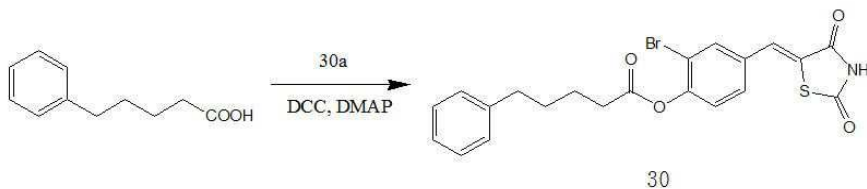
Yield : 82.6 %

[0312]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.70 (s, 1H), δ 7.98 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.46 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.33 (m, 5H), δ 2.73 (m, J=7.32 Hz, 4H), δ 2.03 (m, J=7.32 Hz, 2H)

[0313]

실시예 30. 화합물 30 ((Z)-2-bromo-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-phenylpentanoate)의 제조



[0314]

[0315] 둥근 플라스크에 30a를 1 g (3.33 mmol)를 넣고 5-phenylpentanoic acid 0.594 g (3.33 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.034 g (0.28 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.632 g (3.07 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

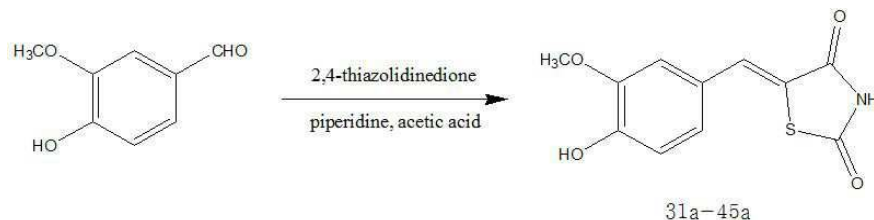
[0316] Yield : 78.3 %

[0317] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), δ 7.97 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.64 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 7.45 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.31 (m, 5H), δ 2.68 (m, 4H), δ 1.71 (m, 4H)

[0318] 실시예 31. 화합물 31 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조

[0319] (1) 반응 중간체의 제조

[0320] 먼저 화합물 31 내지 45를 합성하는데 사용되는 반응물인 화합물 31a-45a ((5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzylidene)-thiazolidine-2,4-dione)를 아래 스킴에 따라 합성하였다.



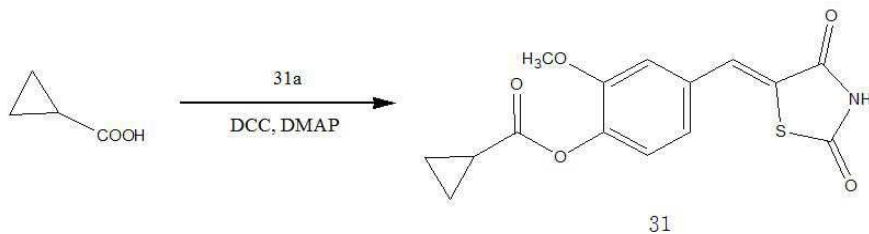
[0321]

[0322] Dean-Stark trap이 장착된 둥근 플라스크에 3-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde 1 g (6.57 mmol)과 2,4-thiazolidinedione 0.77 g (6.57 mmol)을 넣은 후 반응 용매인 toluene 20 ml에 녹이고 여기에 piperidine 0.325 ml (3.29 mmol)과 acetic acid 0.188 ml (3.29 mmol)까지 넣어준 후 80℃에서 18시간 이상 반응시켰다. 반응의 완료는 TLC로 확인하였으며 생성된 침전물을 재결정한 후 감압 여과하여 순수한 고체를 얻었다.

[0323] Yield : 94.3 %

[0324] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (s, 1H), δ 9.96 (s, 1H), δ 7.71 (s, 1H), δ 7.17 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.08 (dd, J=8.04 and 1.83 Hz, 1H), δ 6.93 (d, J=8.04 Hz, 1H), δ 3.86 (s, 3H)

[0325] (2) 화합물 31 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조



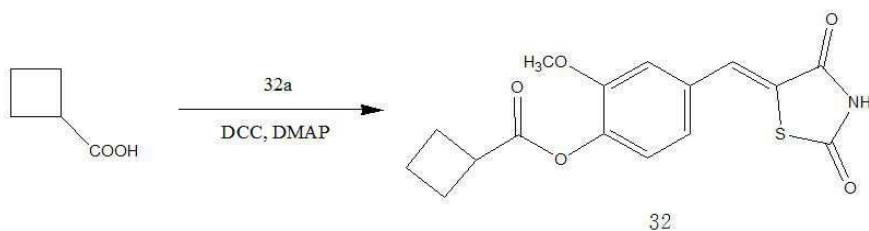
[0326]

[0327] 둥근 플라스크에 31a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 cyclopropanecarboxylic acid 0.317 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0328] Yield : 76.2 %

[0329] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.28 (d, J=8.04 Hz, 1H), δ 7.19 (dd, J=8.04 and 1.83 Hz, 1H), δ 3.82 (s, 3H), δ 1.95 (m, J=3.3 Hz, 1H), δ 1.15 (m, J=3.3 Hz, 4H)

[0330] 실시예 32. 화합물 32 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl cyclobutanecarboxylate)의 제조



[0331]

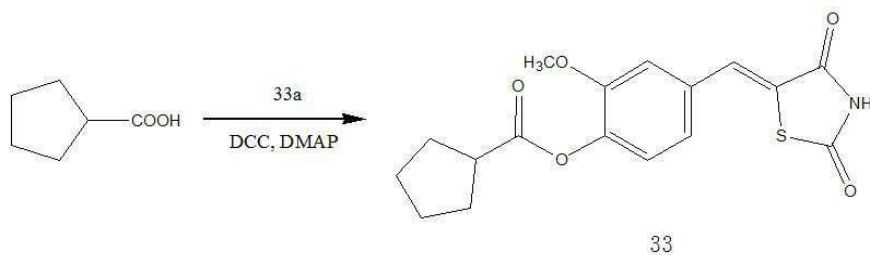
[0332]

[0333] 둥근 플라스크에 32a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 cyclobutanecarboxylic acid 0.381 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0334] Yield : 81.6 %

[0335] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), δ 7.81 (s, 1H), δ 7.37 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.27 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.19 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 3.81 (s, 3H), δ 3.51 (m, 1H), δ 2.35 (m, 4H), δ 2.07 (m, 2H)

[0336] 실시예 33. 화합물 33 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl cyclopentanecarboxylate)의 제조



[0337]

[0338]

등근 플라스크에 33a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 cyclopentanecarboxylic acid 0.433 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0339]

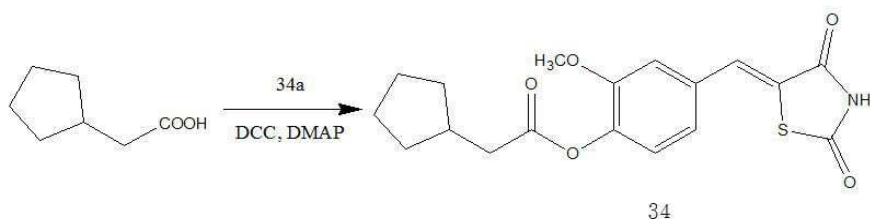
Yield : 83.5 %

[0340]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.27 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.19 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 3.81 (s, 3H), δ 3.10 (m, 1H), δ 1.99 (m, 4H), δ 1.69 (m, 4H)

[0341]

실시예 34. 화합물 34 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 2-cyclopentylacetate)의 제조



[0342]

[0343]

등근 플라스크에 34a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 cyclopentylacetic acid 0.5 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0344]

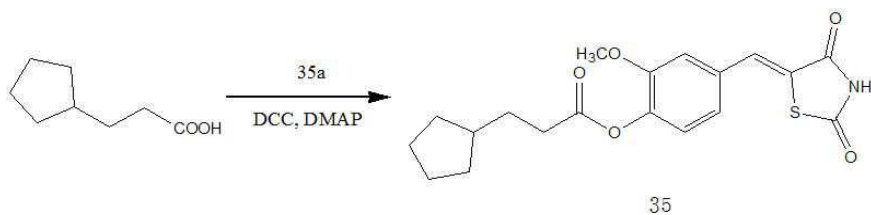
Yield : 81.7 %

[0345]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.26 (d, J=8.07 Hz, 1H), δ 7.19 (dd, J=8.07 and 1.83 Hz, 1H), δ 3.81 (s, 3H), δ 2.59 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 2.32 (m, J=7.32 Hz, 1H), δ 1.88 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 1.67 (m, 4H), δ 1.28 (m, J=6.96 Hz, 2H)

[0346]

실시예 35. 화합물 35 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 3-cyclopentylpropanoate)의 제조



[0347]

[0348]

둥근 플라스크에 35a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 3-cyclopentylpropionic acid 0.568 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0349]

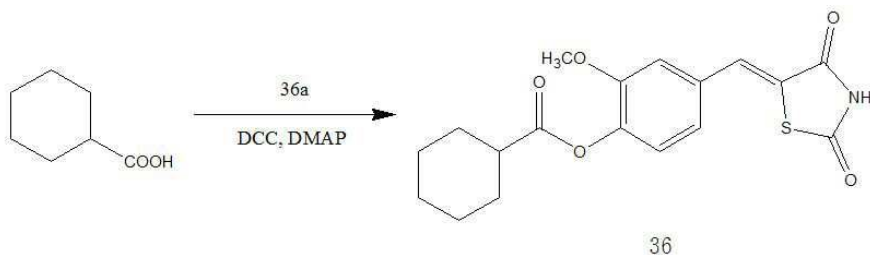
Yield : 88.8 %

[0350]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (d, J=1.47 Hz, 1H), δ 7.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 7.19 (dd, J=8.4 and 1.47 Hz, 1H), δ 3.81 (s, 3H), δ 2.60 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.89 (m, J=7.32 Hz, 3H), δ 1.68 (m, J=7.32 Hz, 6H), δ 1.15 (m, J=7.32 Hz, 2H)

[0351]

실시예 36. 화합물 36 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl cyclohexanecarboxylate)의 제조



[0352]

[0353]

둥근 플라스크에 36a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 cyclohexanecarboxylic acid 0.510 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0354]

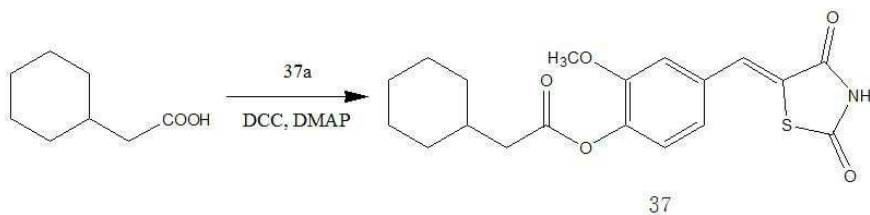
Yield : 85.3 %

[0355]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.25 (d, J=8.07 Hz, 1H), δ 7.19 (dd, J=8.07 and 1.83 Hz, 1H), δ 3.81 (s, 3H), δ 1.98 (m, 2H), δ 1.71 (m, 2H), δ 1.64 (m, 1H), δ 1.51 (m, 2H), δ 1.36 (m, 4H)

[0356]

실시예 37. 화합물 37 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 2-cyclohexylacetate)의 제조



[0357]

[0358]

등근 플라스크에 37a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 cyclohexylacetic acid 0.566 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0359]

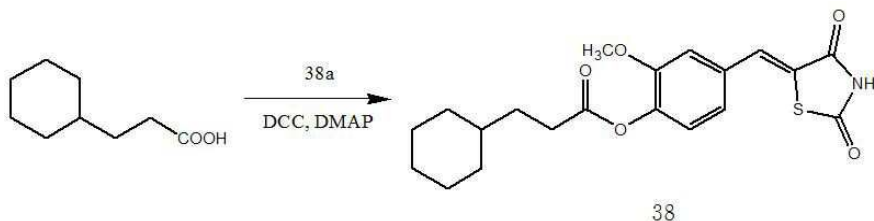
Yield : 90.2 %

[0360]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.25 (d, J=8.04 Hz, 1H), δ 7.19 (dd, J=8.04 and 1.83 Hz, 1H), δ 3.80 (s, 3H), δ 2.46 (d, 2H), δ 1.85 (m, 6H), δ 1.32 (m, 5H)

[0361]

실시예 38. 화합물 38 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 3-cyclohexylpropanoate)의 제조



[0362]

[0363]

등근 플라스크에 38a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 3-cyclohexylpropionic acid 0.622 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0364]

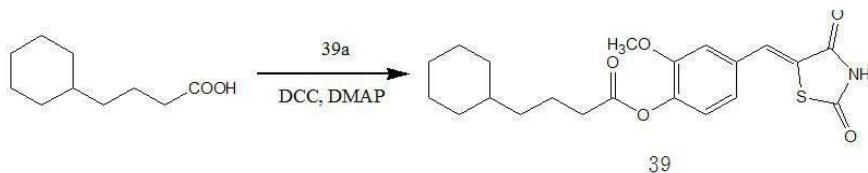
Yield : 93.8 %

[0365]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (d, J=1.47 Hz, 1H), δ 7.26 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.19 (dd, J=8.43 and 1.47 Hz, 1H), δ 3.81 (s, 3H), δ 2.60 (t, 2H), δ 1.74 (m, 7H), δ 1.33 (m, 4H), δ 0.95 (m, 2H)

[0366]

실시예 39. 화합물 39 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 4-cyclohexylbutanoate)의 제조



[0367]

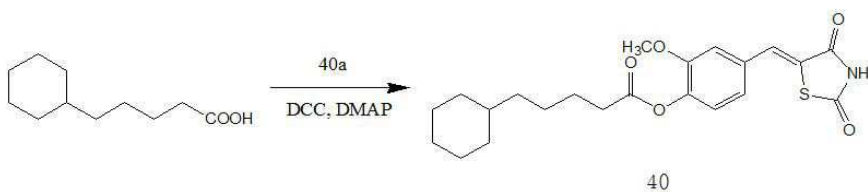
[0368]

[0369] 둥근 플라스크에 39a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 4-cyclohexylbutyric acid 0.678 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0370] Yield : 90.7 %

[0371] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.28 (s, 1H), δ 7.43 (s, 1H), δ 7.00 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 6.82 (dd, J=8.4 and 1.83 Hz, 1H), δ 3.44 (s, 3H), δ 2.14 (t, 2H), δ 1.34 (m, 7H), δ 0.90 (m, 6H), δ 0.55 (m, 2H)

[0372] 실시예 40. 화합물 40 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 5-cyclohexylpentanoate)의 제조



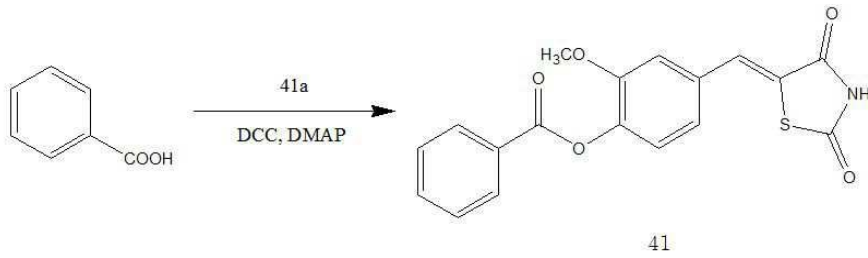
[0373]

[0374] 둥근 플라스크에 40a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 5-cyclohexylpentanoic acid 0.764 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0375] Yield : 79.9 %

[0376] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.25 (d, J=8.07 Hz, 1H), δ 7.19 (dd, J=8.07 and 1.83 Hz, 1H), δ 3.81 (s, 3H), δ 2.59 (t, 2H), δ 1.70 (m, 7H), δ 1.42 (m, 2H), δ 1.21 (m, 6H), δ 0.90 (m, 2H)

[0377] 실시예 41. 화합물 41 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl benzoate)의 제조



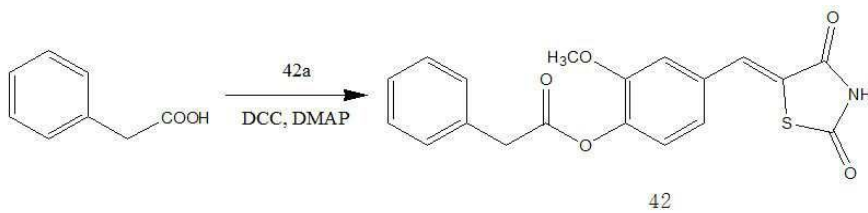
[0378]

[0379] 둥근 플라스크에 41a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 benzoic acid 0.486 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0380] Yield : 73.7 %

[0381] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 8.13 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 7.84 (s, 1H), δ 7.79 (t, J=7.32 Hz, 1H), δ 7.64 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 7.44 (m, 2H), δ 7.26 (d, 1H), δ 3.82 (s, 3H)

[0382] 실시예 42. 화합물 42 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 2-phenylacetate)의 제조



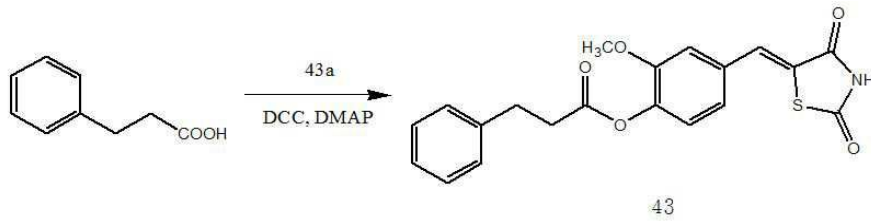
[0383]

[0384] 둥근 플라스크에 42a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 phenylacetic acid 0.542 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0385] Yield : 81.2 %

[0386] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.38 (d, J=4.38 Hz, 5H), δ 7.34 (m, J=4.38 Hz, 2H), δ 7.19 (d, 1H), δ 3.98 (s, 2H), δ 3.79 (s, 3H)

[0387] 실시예 43. 화합물 43 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 3-phenylpropanoate)의 제조



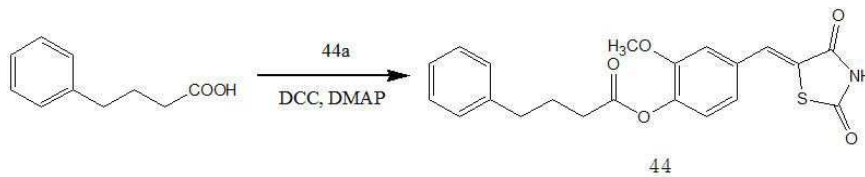
[0388]

[0389] 둥근 플라스크에 43a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 3-phenylpropionic acid 0.598 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0390] Yield : 85.6 %

[0391] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (m, 5H), δ 7.26 (m, 3H), δ 3.83 (s, 3H), δ 3.00 (m, 4H)

[0392] 실시예 44. 화합물 44 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 4-phenylbutanoate)의 제조



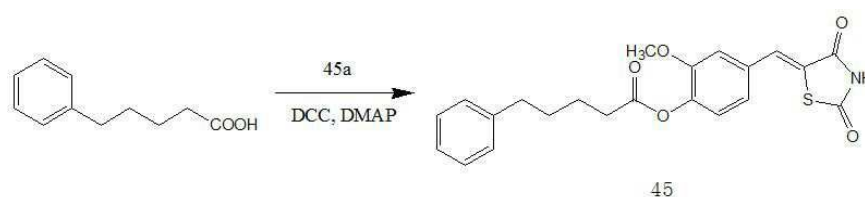
[0393]

[0394] 둥근 플라스크에 44a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 4-phenylbutyric acid 0.654 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0395] Yield : 92.5 %

[0396] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), δ 7.81 (s, 1H), δ 7.38 (d, 1H), δ 7.33 (m, 7H), δ 3.82 (s, 3H), δ 2.68 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 2.58 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.98 (m, J=7.32 Hz, 2H)

[0397] 실시예 45. 화합물 45 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-methoxyphenyl 5-phenylpentanoate)의 제조



[0398]

[0399] 둥근 플라스크에 45a를 1 g (3.98 mmol)를 넣고 5-phenylpentanoic acid 0.709 g (3.98 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.755 g (3.66 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

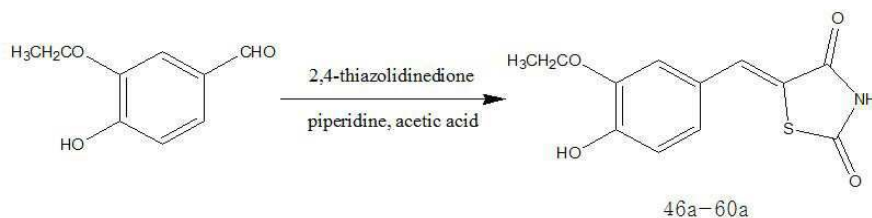
[0400] Yield : 80.9 %

[0401] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.37 (d, 1H), δ 7.31 (m, 7H), δ 3.78 (s, 3H), δ 2.62 (m, 4H), δ 1.67 (m, 4H)

[0402] 실시예 46. 화합물 46 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조

[0403] (1) 반응 중간체의 제조

[0404] 먼저 화합물 46 내지 60을 합성하는데 사용되는 반응물인 화합물 46a-60a (5-(3-Ethoxy-4-hydroxybenzylidene)-thiazolidine-2,4-dione)를 아래 스킴에 따라 합성하였다.



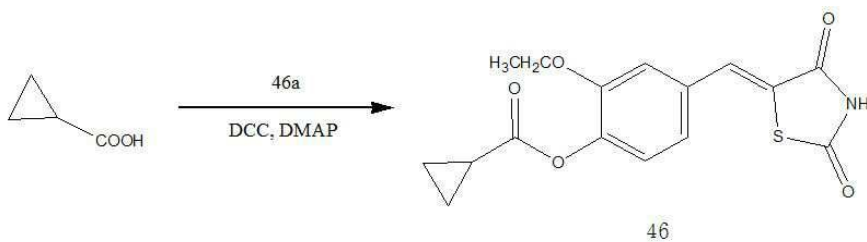
[0405]

[0406] Dean-Stark trap이 장착된 둥근 플라스크에 3-ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde 1 g (6.02 mmol)과 2,4-thiazolidinedione 0.705 g (6.02 mmol)을 넣은 후 반응 용매인 toluene 20 ml에 녹이고 여기에 piperidine 0.297 ml (3.00 mmol)과 acetic acid 0.172 ml (3.00 mmol)까지 넣어준 후 80°C에서 18시간 이상 반응시켰다. 반응의 완료는 TLC로 확인하였으며 생성된 침전물을 재결정한 후 감압 여과하여 순수한 고체를 얻었다.

[0407] Yield : 90.4 %

[0408] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), δ 9.88 (s, 1H), δ 7.69 (s, 1H), δ 7.15 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.07 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 6.94 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 4.10 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 1.37 (t, J=6.96 Hz, 3H)

[0409] (2) 화합물 46 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조



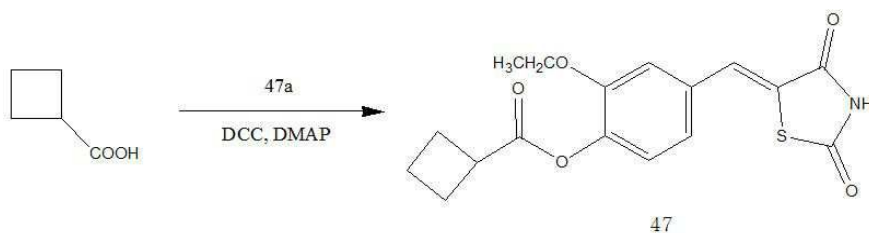
[0410]

[0411] 둥근 플라스크에 46a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 cyclopropanecarboxylic acid 0.3 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0412] Yield : 83.2 %

[0413] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.78 (s, 1H), δ 7.33 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.27 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.17 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 4.10 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 1.92 (m, 1H), δ 1.32 (t, J=6.96 Hz, 3H), δ 1.07 (m, 4H)

[0414] 실시예 47. 화합물 47 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl cyclobutanecarboxylate)의 제조



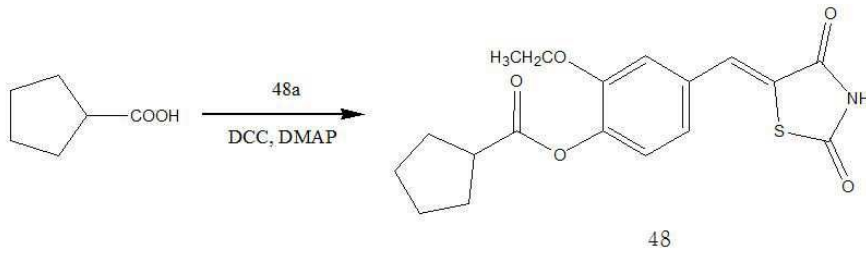
[0415]

[0416] 둥근 플라스크에 47a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 cyclobutanecarboxylic acid 0.360 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0417] Yield : 81.1 %

[0418] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.34 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.26 (d, J=8.07 Hz, 1H), δ 7.18 (dd, J=8.07 and 1.83 Hz, 1H), δ 4.11 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 3.50 (m, J=8.4 Hz, 1H), δ 2.35 (m, 4H), δ 2.08 (m, J=8.4 Hz, 2H), δ 1.35 (t, J=6.96 Hz, 3H)

[0419] 실시예 48. 화합물 48 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl cyclopentanecarboxylate)의 제조



[0420]

[0421]

등근 플라스크에 48a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 cyclopentanecarboxylic acid 0.410 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0422]

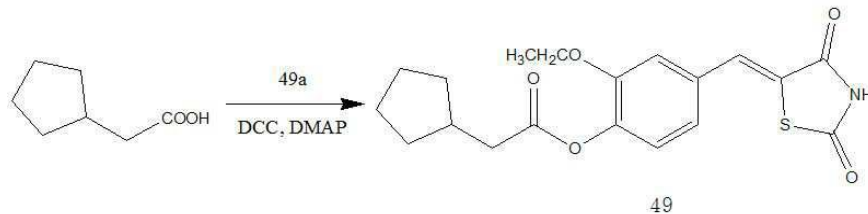
Yield : 79.6 %

[0423]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), δ 7.78 (s, 1H), δ 7.33 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.26 (d, J=8.04 Hz, 1H), δ 7.18 (dd, J=8.04 and 1.83 Hz, 1H), δ 4.09 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 3.09 (m, 1H), δ 1.96 (m, 4H), δ 1.68 (m, 4H), δ 1.32 (t, J=6.96 Hz, 3H)

[0424]

실시예 49. 화합물 49 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 2-cyclopentylacetate)의 제조



[0425]

[0426]

등근 플라스크에 49a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 cyclopentylacetic acid 0.474 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0427]

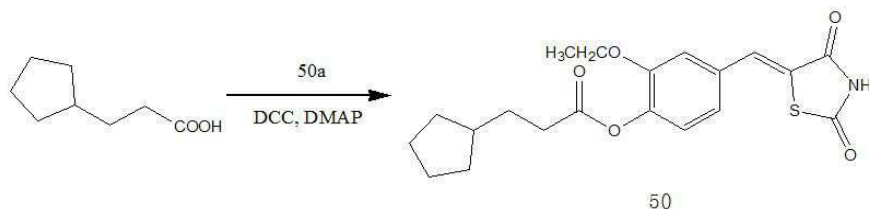
Yield : 76.6 %

[0428]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.34 (d, J=1.47 Hz, 1H), δ 7.24 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.17 (dd, J=8.43 and 1.47 Hz, 1H), δ 4.11 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 2.57 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 2.32 (m, J=7.32 Hz, 1H), δ 1.89 (m, 2H), δ 1.67 (m, 4H), δ 1.32 (t, J=6.96 Hz, 3H), δ 1.24 (m, 2H)

[0429]

실시예 50. 화합물 50 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 3-cyclopentylpropanoate)의 제조



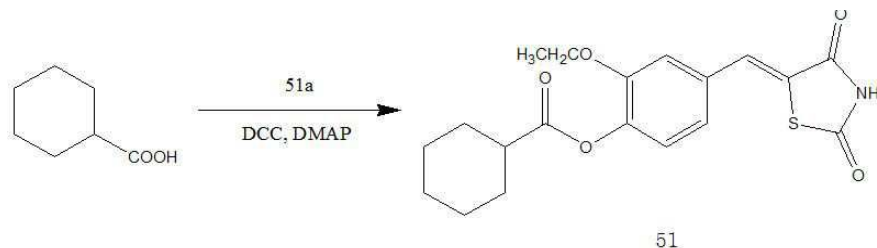
[0430]

[0431] 둥근 플라스크에 50a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 3-cyclopentylpropionic acid 0.538 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0432] Yield : 90.2 %

[0433] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.34 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 7.18 (dd, J=8.4 and 1.83 Hz, 1H), δ 4.11 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 2.59 (t, 2H), δ 1.92 (m, 9H), δ 1.32 (t, J=6.96 Hz, 3H), δ 1.15 (m, 2H)

[0434] 실시예 51. 화합물 51 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl cyclohexanecarboxylate)의 제조



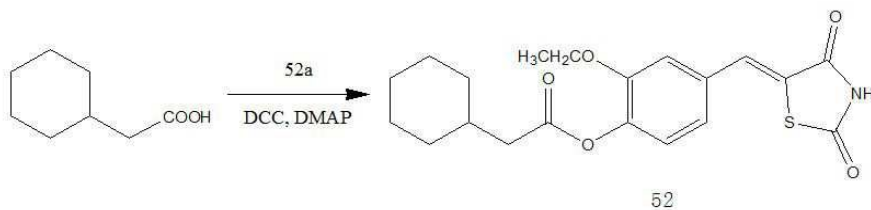
[0435]

[0436] 둥근 플라스크에 51a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 cyclohexanecarboxylic acid 0.483 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0437] Yield : 81.6 %

[0438] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.33 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 7.18 (dd, J=8.4 and 1.83 Hz, 1H), δ 4.10 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 2.66 (m, 1H), δ 1.97 (m, 2H), δ 1.75 (m, 2H), δ 1.62 (m, 3H), δ 1.41 (m, 3H), δ 1.32 (t, J=6.96 Hz, 3H)

[0439] 실시예 52. 화합물 52 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 2-cyclohexylacetate)의 제조



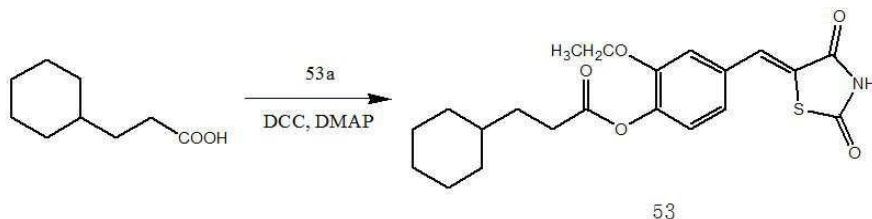
[0440]

[0441] 둥근 플라스크에 52a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 cyclohexylacetic acid 0.536 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0442] Yield : 81.7 %

[0443] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.34 (d, J=1.44 Hz, 1H), δ 7.24 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.18 (dd, J=8.43 and 1.44 Hz, 1H), δ 4.11 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 2.45 (d, 2H), δ 1.84 (m, 3H), δ 1.70 (m, 2H), δ 1.32 (t, J=6.96 Hz, 3H), δ 1.23 (m, 6H)

[0444] 실시예 53. 화합물 53 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 3-cyclohexylpropanoate)의 제조



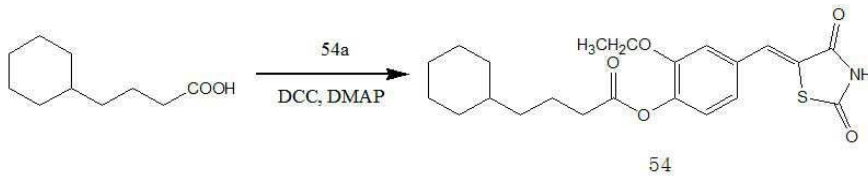
[0445]

[0446] 둥근 플라스크에 53a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 3-cyclohexylpropionic acid 0.589 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0447] Yield : 90.6 %

[0448] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.35 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.25 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.18 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 4.11 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 2.60 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.75 (m, 8H), δ 1.32 (t, J=6.96 Hz, 3H), δ 1.22 (m, 3H), δ 0.95 (m, 2H)

[0449] 실시예 54. 화합물 54 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 4-cyclohexylbutanoate)의 제조



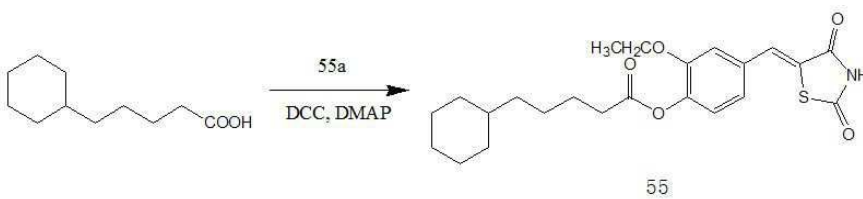
[0450]

[0451] 둥근 플라스크에 54a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 4-cyclohexylbutyric acid 0.642 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0452] Yield : 93.5 %

[0453] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.34 (d, J=1.83 Hz, 1H), δ 7.25 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.18 (dd, J=8.43 and 1.83 Hz, 1H), δ 4.11 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 1.66 (m, 8H), δ 1.32 (t, J=6.96 Hz, 3H), δ 1.18 (m, 7H), δ 0.88 (m, 2H)

[0454] 실시예 55. 화합물 55 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 5-cyclohexylpentanoate)의 제조



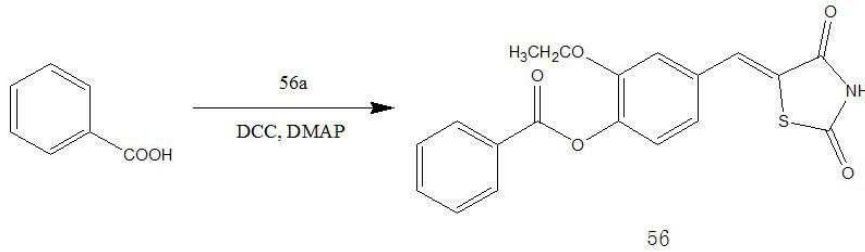
[0455]

[0456] 둥근 플라스크에 55a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 5-cyclohexylpentanoic acid 0.724 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0457] Yield : 89.5 %

[0458] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.34 (d, J=1.47 Hz, 1H), δ 7.24 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.18 (dd, J=8.43 and 1.47 Hz, 1H), δ 4.11 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 2.58 (t, J=6.96 Hz, 2H), δ 1.69 (m, 8H), δ 1.42 (m, 2H), δ 1.32 (t, J=6.96 Hz, 3H), δ 1.21 (m, J=6.96 Hz, 5H), δ 0.89 (m, 2H)

[0459] 실시예 56. 화합물 56 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl benzoate)의 제조



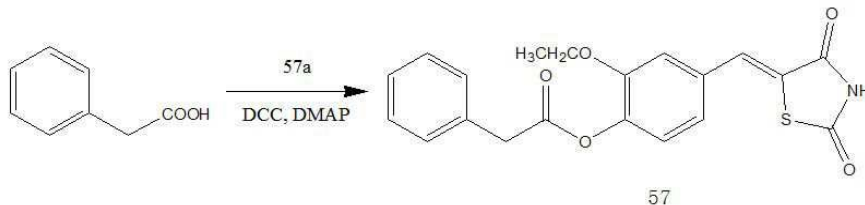
[0460]

[0461] 둥근 플라스크에 56a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 benzoic acid 0.460 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0462] Yield : 73.6 %

[0463] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), δ 8.13 (d, 2H), δ 7.83 (s, 1H), δ 7.78 (t, J=7.32 Hz, 1H), δ 7.64 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 7.43 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.40 (s, 1H), δ 7.24 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 4.14 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 1.23 (t, J=6.96 Hz, 3H)

[0464] 실시예 57. 화합물 57 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 2-phenylacetate)의 제조



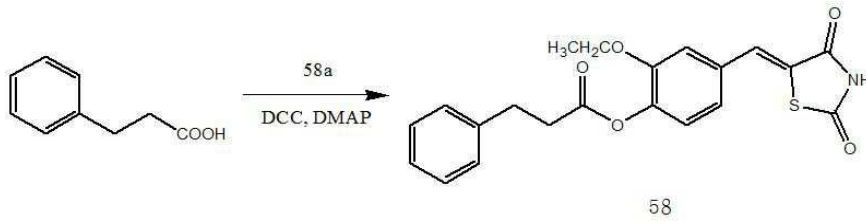
[0465]

[0466] 둥근 플라스크에 57a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 phenylacetic acid 0.513 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0467] Yield : 89.7 %

[0468] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.78 (s, 1H), δ 7.39 (m, 7H), δ 7.18 (d, 1H), δ 4.07 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 3.96 (s, 2H), δ 1.25 (t, J=6.96 Hz, 3H)

[0469] 실시예 58. 화합물 58 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 3-phenylpropanoate)의 제조



[0470]

[0471] 둥근 플라스크에 58a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 3-phenylpropionic acid 0.566 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0472]

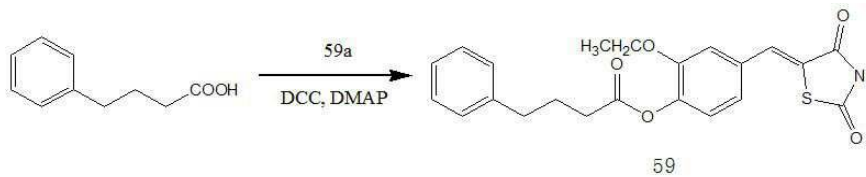
Yield : 89.9 %

[0473]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.34 (m, 8H), δ 4.09 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 2.99 (m, 4H), δ 1.27 (t, J=6.96 Hz, 3H)

[0474]

실시예 59. 화합물 59 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 4-phenylbutanoate)의 제조



[0475]

[0476] 둥근 플라스크에 59a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 4-phenylbutyric acid 0.619 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0477]

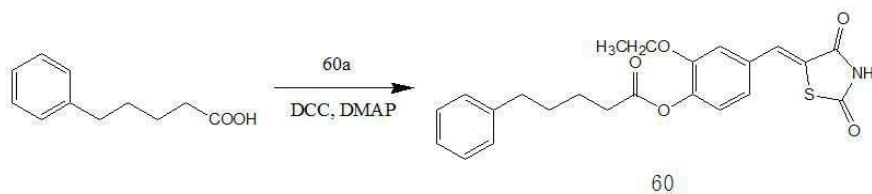
Yield : 84.4 %

[0478]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.35 (m, 8H), δ 4.12 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 2.72 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 2.60 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.99 (m, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.30 (t, J=6.96 Hz, 3H)

[0479]

실시예 60. 화합물 60 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)-2-ethoxyphenyl 5-phenylpentanoate)의 제조



[0480]

[0481] 둥근 플라스크에 60a를 1 g (3.77 mmol)를 넣고 5-phenylpentanoic acid 0.672 g (3.77 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.038 g (0.32 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.716 g (3.47 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

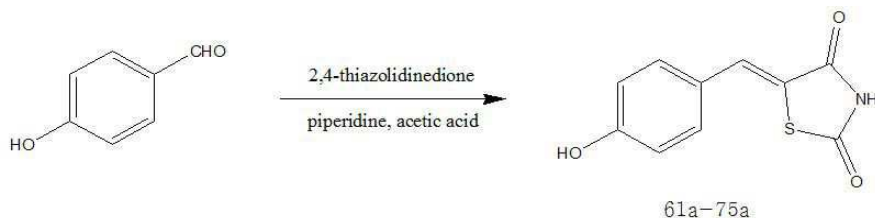
[0482] Yield : 81.1 %

[0483] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.34 (m, 8H), δ 4.08 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 2.64 (m, J=6.96 Hz, 4H), δ 1.68 (m, J=6.96 Hz, 4H), δ 1.30 (t, J=6.96 Hz, 3H)

[0484] 실시예 61. 화합물 61 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조

[0485] (1) 반응 중간체의 제조

[0486] 먼저 화합물 61 내지 75를 합성하는데 사용되는 반응물인 화합물 61a-75a (5-(4-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione)를 아래 스킴에 따라 합성하였다.



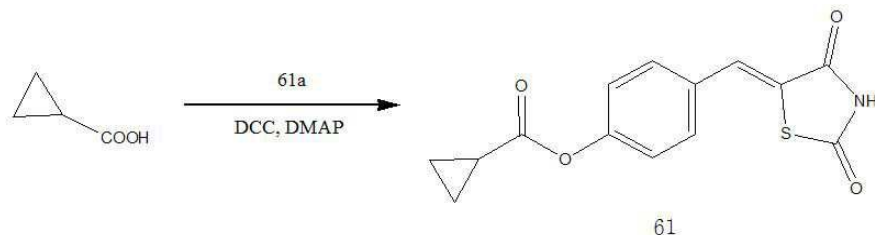
[0487]

[0488] Dean-Stark trap이 장착된 둥근 플라스크에 4-hydroxy-benzaldehyde 1 g (8.19 mmol)과 2,4-thiazolidinedione 0.959 g (8.19 mmol)을 넣은 후 반응 용매인 toluene 20 ml에 녹이고 여기에 piperidine 0.404 ml (4.09 mmol)과 acetic acid 0.234 ml (4.09 mmol)까지 넣어준 후 80°C에서 18시간 이상 반응시켰다. 반응의 완료는 TLC로 확인하였으며 생성된 침전물을 재결정한 후 감압 여과하여 순수한 고체를 얻었다.

[0489] Yield : 95.5 %

[0490] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.46 (s, 1H), δ 10.32 (s, 1H), δ 7.69 (s, 1H), δ 7.46 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 6.92 (d, J=8.43 Hz, 2H)

[0491] (2) 화합물61 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조



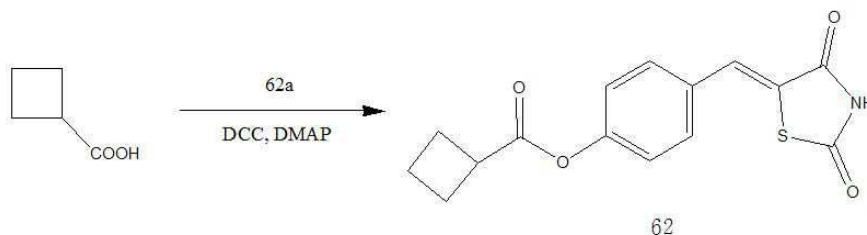
[0492]

[0493] 둥근 플라스크에 61a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 cyclopropanecarboxylic acid 0.36 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0494] Yield : 81.1 %

[0495] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.66 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 7.32 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 1.95 (m, J=4.41 Hz, 1H), δ 1.15 (m, J=4.41 Hz, 4H)

[0496] 실시예 62. 화합물 62 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclobutanecarboxylate)의 제조



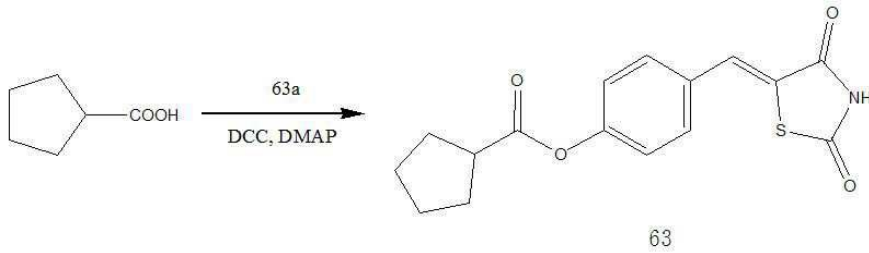
[0497]

[0498] 둥근 플라스크에 62a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 cyclobutanecarboxylic acid 0.432 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0499] Yield : 83.6 %

[0500] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.69 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 7.31 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 3.52 (m, 1H), δ 2.39 (m, 4H), δ 2.07 (m, 1H), δ 1.94 (m, 1H)

[0501] 실시예 63. 화합물 63 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopentanecarboxylate)의 제조



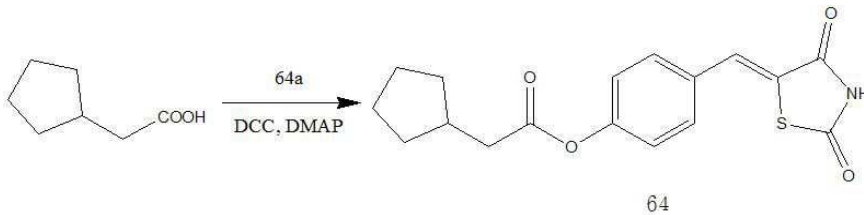
[0502]

[0503] 둥근 플라스크에 63a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 cyclopentanecarboxylic acid 0.491 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0504] Yield : 91.1 %

[0505] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.81 (s, 1H), δ 7.66 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 7.31 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 3.11 (m, J=7.32 Hz, 1H), δ 2.00 (m, J=7.32 Hz, 4H), δ 1.67 (m, J=7.32 Hz, 4H)

[0506] 실시예 64. 화합물 64 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclopentylacetate)의 제조



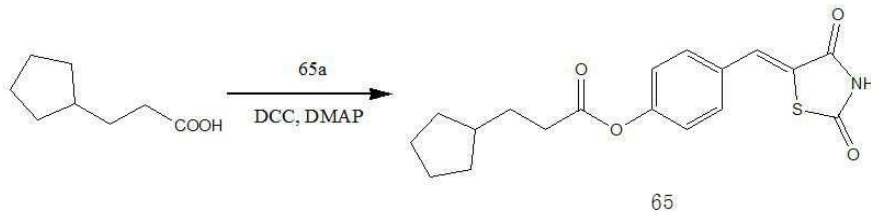
[0507]

[0508] 둥근 플라스크에 64a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 cyclopentylacetic acid 0.568 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0509] Yield : 78.9 %

[0510] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.70 (d, J=8.79 Hz, 2H), δ 7.30 (d, J=8.79 Hz, 2H), δ 2.62 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 2.32 (m, J=7.32 Hz, 1H), δ 1.88 (m, J=6.96 Hz, 2H), δ 1.68 (m, J=6.96 Hz, 4H)

[0511] 실시예 65. 화합물 65 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclopentylpropanoate)의 제조



[0512]

[0513] 둥근 플라스크에 65a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 3-cyclopentylpropionic acid 0.645 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0514]

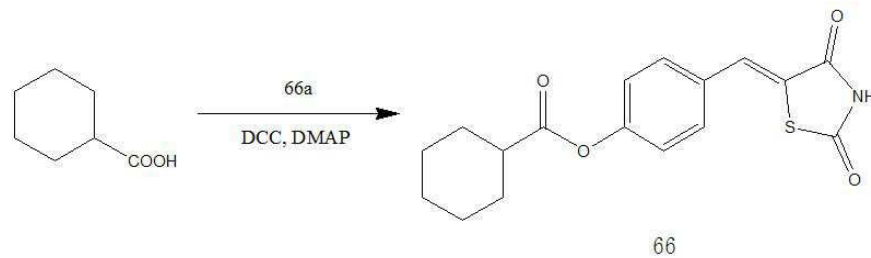
Yield : 92.4 %

[0515]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), δ 7.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), δ 2.63 (d, J=7.68 Hz, 2H), δ 1.87 (m, 3H), δ 1.69 (m, 6H), δ 1.14 (m, J=7.68 Hz, 2H)

[0516]

실시예 66. 화합물 66 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclohexanecarboxylate)의 제조



[0517]

[0518]

둥근 플라스크에 66a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 cyclohexanecarboxylic acid 0.579 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

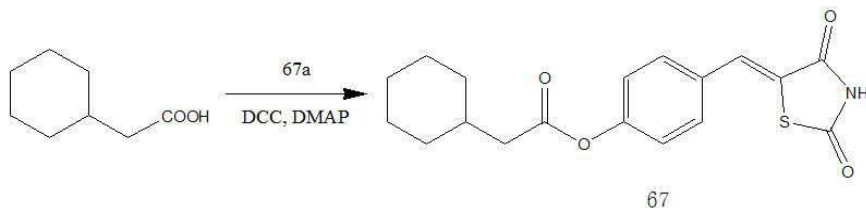
[0519]

Yield : 86.6 %

[0520]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), δ 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2H), δ 2.62 (m, 1H), δ 2.00 (m, 2H), δ 1.73 (m, 2H), δ 1.64 (m, 3H), δ 1.36 (m, 3H)

[0521] 실시예 67. 화합물 67 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclohexylacetate)의 제조



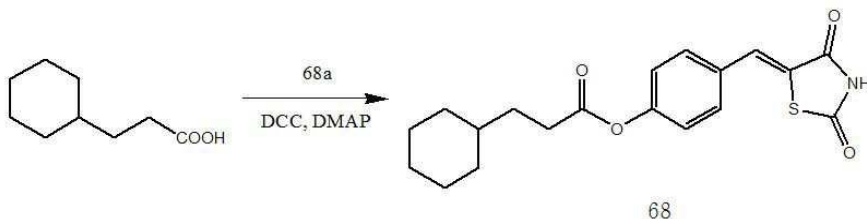
[0522]

[0523] 둥근 플라스크에 67a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 cyclohexylacetic acid 0.643 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0524] Yield : 89.7 %

[0525] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.66 (d, J=8.79 Hz, 2H), δ 7.30 (d, J=8.79 Hz, 2H), δ 2.49 (d, 2H), δ 1.87 (m, 6H), δ 1.32 (m, 5H)

[0526] 실시예 68. 화합물 68 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclohexylpropanoate)의 제조



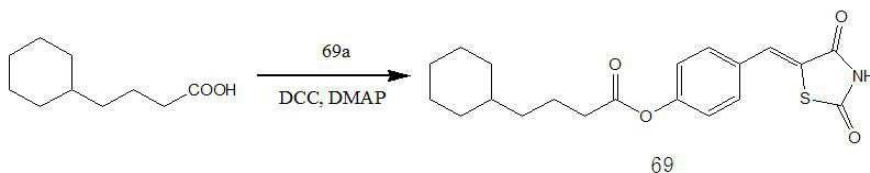
[0527]

[0528] 둥근 플라스크에 68a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 3-cyclohexylpropionic acid 0.706 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0529] Yield : 90.7 %

[0530] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.65 (d, J=8.79 Hz, 2H), δ 7.29 (d, J=8.79 Hz, 2H), δ 2.62 (t, J=7.71 Hz, 2H), δ 1.73 (m, J=7.71 Hz, 7H), δ 1.34 (m, J=7.71 Hz, 4H), δ 0.95 (m, 2H)

[0531] 실시예 69. 화합물 69 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-cyclohexylbutanoate)의 제조



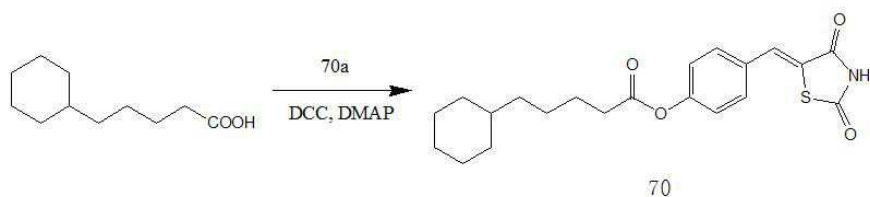
[0532]

[0533] 둥근 플라스크에 69a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 4-cyclohexylbutyric acid 0.77 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0534] Yield : 90.6 %

[0535] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), δ 7.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), δ 2.60 (t, 2H), δ 1.71 (m, 7H), δ 1.26 (m, 6H), δ 0.92 (m, 2H)

[0536] 실시예 70. 화합물 70 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-cyclohexylpentanoate)의 제조



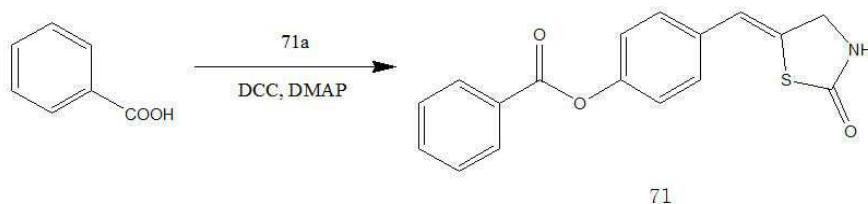
[0537]

[0538] 둥근 플라스크에 70a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 5-cyclohexylpentanoic acid 0.868 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0539] Yield : 84.5 %

[0540] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.66 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 7.30 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 2.62 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 1.69 (m, J=7.32 Hz, 7H), δ 1.40 (m, 2H), δ 1.21 (m, J=7.32 Hz, 6H), δ 0.89 (m, 2H)

[0541] 실시예 71. 화합물 71 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl benzoate)의 제조



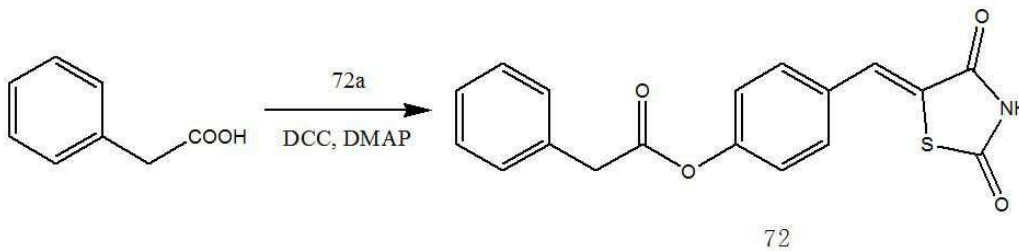
[0542]

[0543] 둥근 플라스크에 71a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 benzoic acid 0.552 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0544] Yield : 72.2 %

[0545] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 8.16 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 7.84 (s, 1H), δ 7.80 (m, J=7.32 Hz, 3H), δ 7.65 (t, J=7.32 Hz, 2H), δ 7.50 (d, J=7.32 Hz, 2H)

[0546] 실시예 72. 화합물 72 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-phenylacetate)의 제조



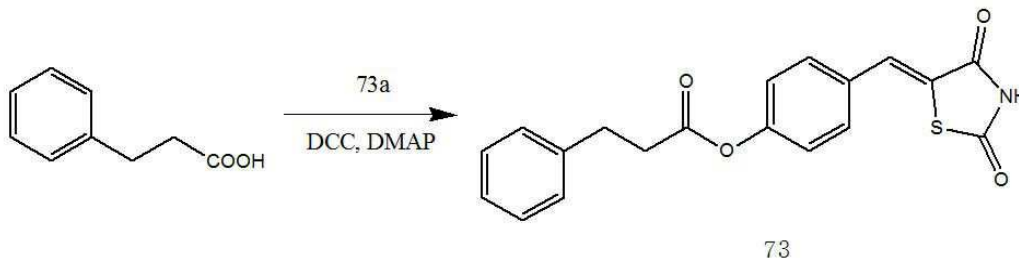
[0547]

[0548] 둥근 플라스크에 72a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 phenylacetic acid 0.615 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0549] Yield : 88.8 %

[0550] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.68 (d, 2H), δ 7.40 (m, 7H), δ 4.00 (s, 2H)

[0551] 실시예 73. 화합물 73 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-phenylpropanoate)의 제조



[0552]

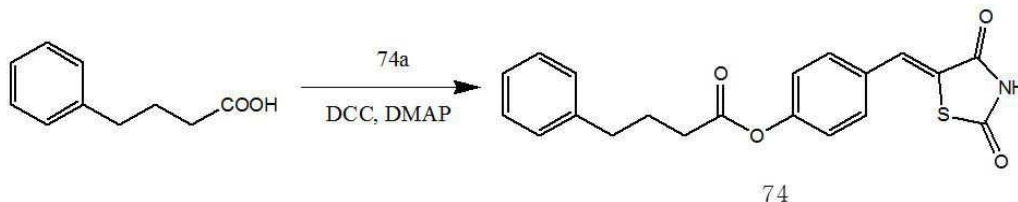
[0553] 둥근 플라스크에 73a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 3-phenylpropionic acid 0.679 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰

으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0554] Yield : 83.5 %

[0555] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.79 (s, 1H), δ 7.65 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 7.35 (m, J=8.43 Hz, 4H), δ 7.26 (m, J=8.43 Hz, 3H), δ 2.99 (m, 4H)

[0556] 실시예 74. 화합물 74 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-phenylbutanoate)의 제조



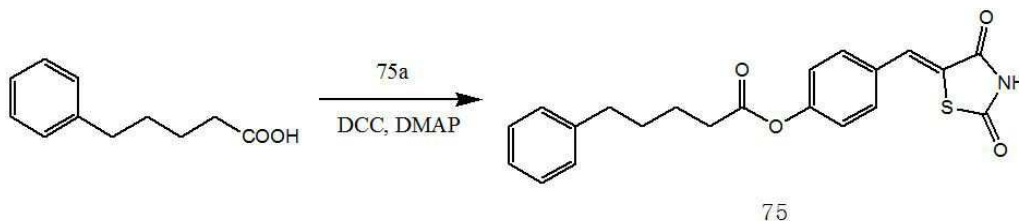
[0557]

[0558] 둥근 플라스크에 74a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 4-phenylbutyric acid 0.742 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0559] Yield : 80.1 %

[0560] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.66 (d, 2H), δ 7.33 (m, 7H), δ 2.63 (t, 4H), δ 1.96 (m, 2H)

[0561] 실시예 75. 화합물 75 ((Z)-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-phenylpentanoate)의 제조



[0562]

[0563] 둥근 플라스크에 75a를 1 g (4.52 mmol)를 넣고 5-phenylpentanoic acid 0.806 g (4.52 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.046 g (0.38 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.858 g (4.16 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

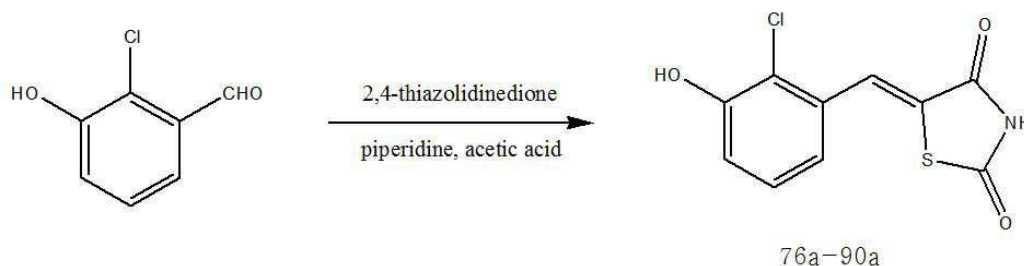
[0564] Yield : 77.8 %

[0565] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.62 (s, 1H), δ 7.80 (s, 1H), δ 7.66 (d, J=8.43 Hz, 2H), δ 7.30 (m, J=8.43 Hz, 7H), δ 2.63 (t, 4H), δ 1.68 (m, 4H)

[0566] 실시예 76. 화합물 76 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조

[0567] (1) 반응 중간체의 제조

[0568] 먼저 화합물 76 내지 90을 합성하는데 사용되는 반응물인 화합물 76a-90a (5-(2-chloro-3-hydroxybenzylidene)-thiazolidine-2,4-dione)를 아래 스킴에 따라 합성하였다.



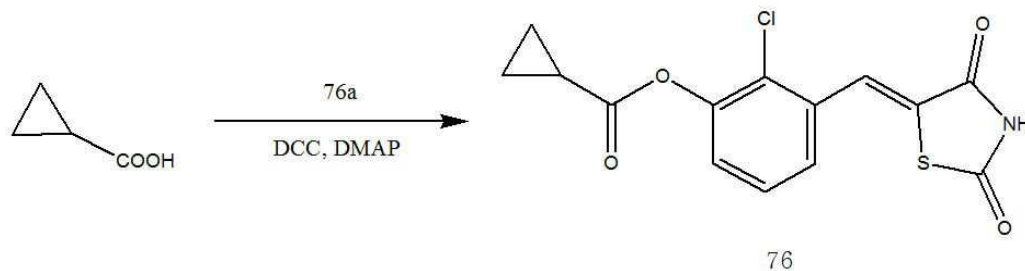
[0569]

[0570] Dean-Stark trap이 장착된 둥근 플라스크에 2-chloro-3-hydroxybenzaldehyde 1 g (6.39 mmol)과 2,4-thiazolidinedione 0.748 g (6.39 mmol)을 넣은 후 반응 용매인 toluene 20 ml에 녹이고 여기에 piperidine 0.315 ml (3.19 mmol)과 acetic acid 0.183 ml (3.19 mmol)까지 넣어준 후 80℃에서 18시간 이상 반응시켰다. 반응의 완료는 TLC로 확인하였으며 생성된 침전물을 재결정한 후 감압 여과하여 순수한 고체를 얻었다.

[0571] Yield : 71.1 %

[0572] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.71 (s, 1H), δ 10.60 (s, 1H), δ 7.93 (s, 1H), δ 7.33 (t, J=8.04 Hz, 1H), δ 7.09 (d, J=8.04 Hz, 1H), δ 7.02 (d, J=8.04 Hz, 1H)

[0573] (2) 화합물 76 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조



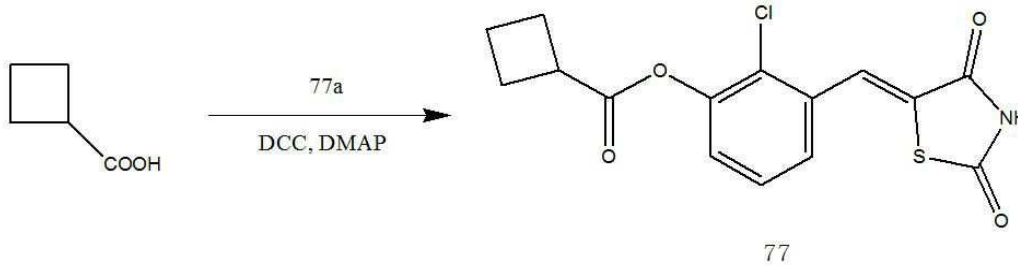
[0574]

[0575] 둥근 플라스크에 76a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclopropanecarboxylic acid 0.311 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0576] Yield : 71.3 %

[0577] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.58 (t, $J=8.07$ Hz, 1H), δ 7.49 (dd, $J=8.07$ and 1.47 Hz, 1H), δ 7.44 (dd, $J=8.07$ and 1.47 Hz, 1H), δ 2.02 (m, 1H), δ 1.16 (m, 4H)

[0578] 실시예 77. 화합물 77 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclobutanecarboxylate)의 제조



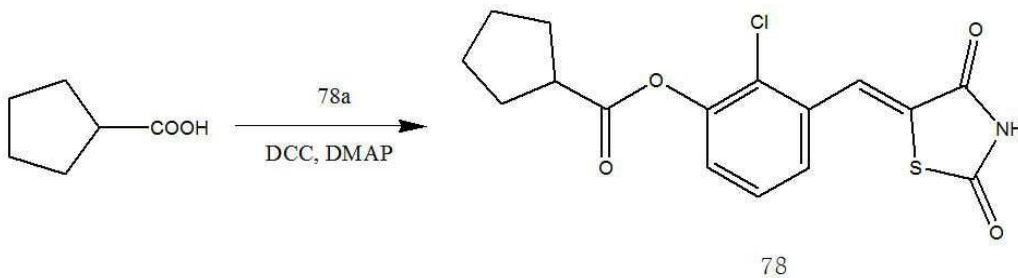
[0579]

[0580] 둥근 플라스크에 77a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclobutanecarboxylic acid 0.374 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0581] Yield : 73.3 %

[0582] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.79 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.60 (t, $J=8.07$ Hz, 1H), δ 7.50 (dd, $J=8.07$ and 1.47 Hz, 1H), δ 7.46 (dd, $J=8.07$ and 1.47 Hz, 1H), δ 3.59 (m, 1H), δ 2.40 (m, 4H), δ 2.10 (m, 2H)

[0583] 실시예 78. 화합물 78 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopentanecarboxylate)의 제조



[0584]

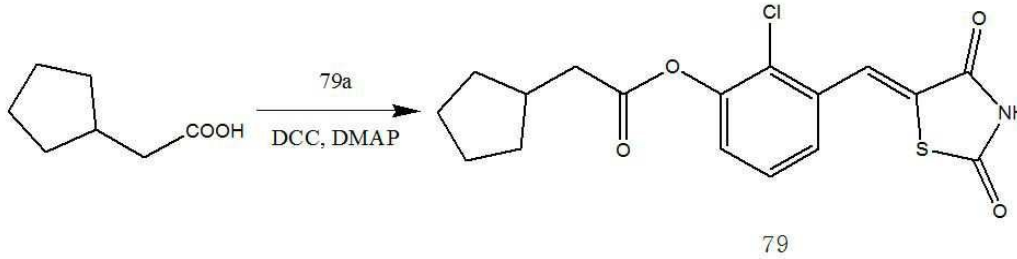
[0585] 둥근 플라스크에 78a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclopentanecarboxylic acid 0.425 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0586] Yield : 69.9 %

[0587] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.59 (t, $J=7.68$ Hz, 1H), δ 7.50 (dd,

J=7.68 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.45 (dd, J=7.68 and 1.47 Hz, 1H), δ 3.18 (m, 1H), δ 2.01 (m, 4H), δ 1.71 (m, 4H)

[0588] 실시예 79. 화합물 79 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclopentylacetate)의 제조



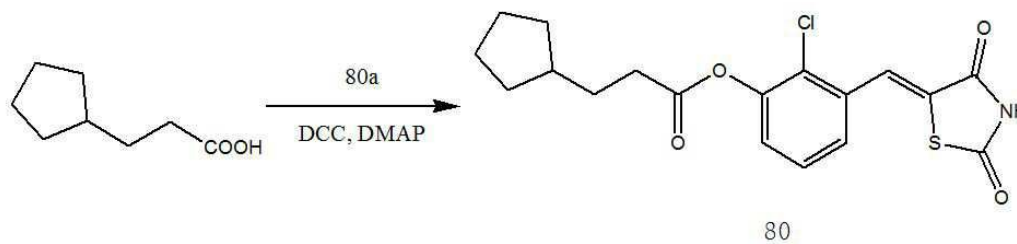
[0589]

[0590] 둥근 플라스크에 79a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclopentylacetic acid 0.491 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0591] Yield : 75.6 %

[0592] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.60 (t, J=8.07 Hz, 1H), δ 7.50 (dd, J=8.07 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.44 (dd, J=8.07 and 1.47 Hz, 1H), δ 2.68 (d, J=7.32 Hz, 2H), δ 2.36 (m, J=7.32 Hz, 1H), δ 1.90 (m, 2H), δ 1.68 (m, 4H), δ 1.30 (m, 2H)

[0593] 실시예 80. 화합물 80 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclopentylpropanoate)의 제조



[0594]

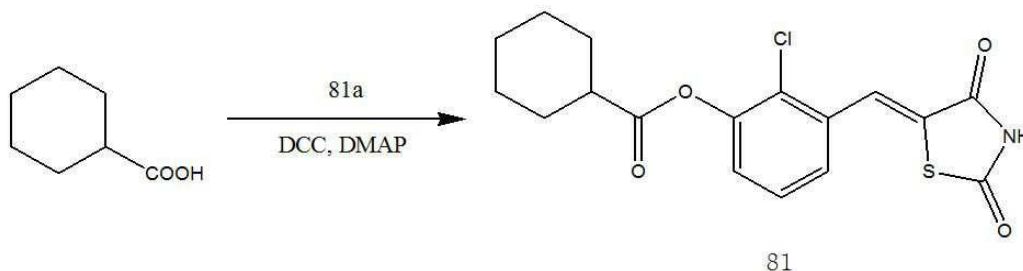
[0595] 둥근 플라스크에 80a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 3-cyclopentylpropionic acid 0.558 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0596] Yield : 76.6 %

[0597] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.60 (t, J=8.04 Hz, 1H), δ 7.50 (dd, J=8.04 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.45 (dd, J=8.04 and 1.83 Hz, 1H), δ 2.69 (t, 2H), δ 1.85 (m, 5H), δ

1.59 (m, 4H), δ 1.15 (m, 2H)

[0598] 실시예 81. 화합물 81 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclohexanecarboxylate)의 제조



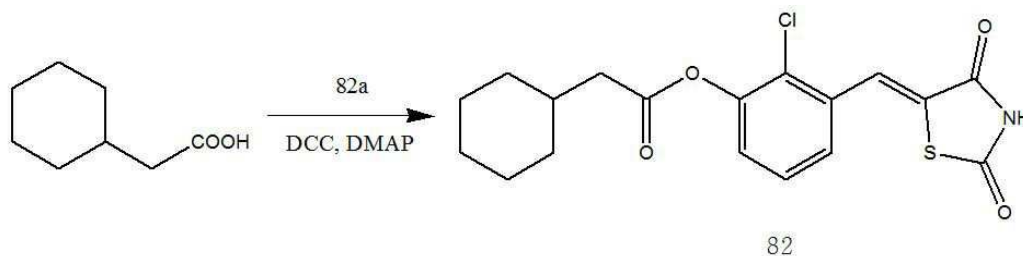
[0599]

[0600] 둥근 플라스크에 81a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclohexanecarboxylic acid 0.501 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0601] Yield : 71.1 %

[0602] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.59 (t, J=7.68 Hz, 1H), δ 7.50 (dd, J=7.68 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.44 (dd, J=7.68 and 1.47 Hz, 1H), δ 2.75 (m, 1H), δ 2.08 (m, 2H), δ 1.76 (m, 2H), δ 1.64 (m, 6H)

[0603] 실시예 82. 화합물 82 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclohexylacetate)의 제조



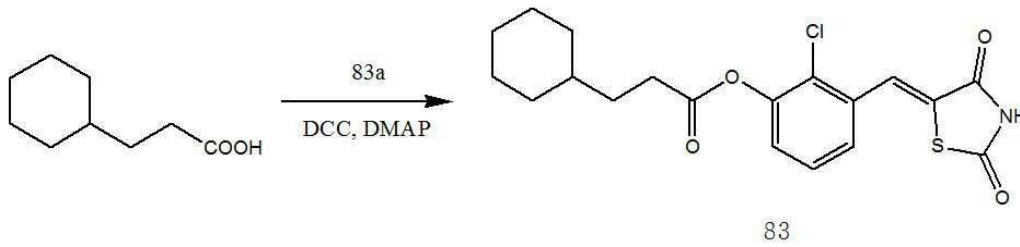
[0604]

[0605] 둥근 플라스크에 82a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclohexylacetic acid 0.556 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0606] Yield : 68.4 %

[0607] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.59 (t, J=7.68 Hz, 1H), δ 7.50 (dd, J=7.68 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.43 (dd, J=7.68 and 1.47 Hz, 1H), δ 2.55 (d, 2H), δ 1.89 (m, 6H), δ 1.32 (m, 5H)

[0608] 실시예 83. 화합물 83 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclohexylpropanoate)의 제조



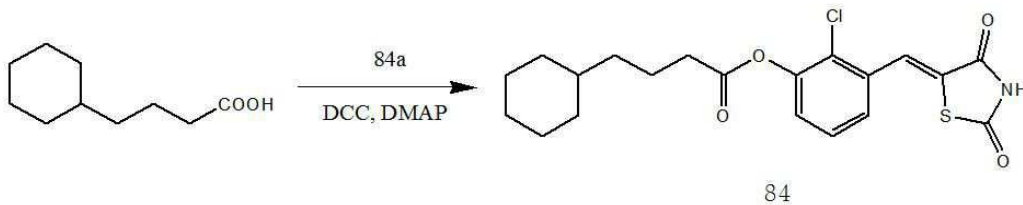
[0609]

[0610] 둥근 플라스크에 83a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 3-cyclohexylpropionic acid 0.611 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0611] Yield : 79.9 %

[0612] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.59 (t, J=7.68 Hz, 1H), δ 7.50 (dd, J=7.68 and 1.83 Hz, 1H), δ 7.44 (dd, J=7.68 and 1.83 Hz, 1H), δ 2.69 (t, 2H), δ 1.75 (m, 7H), δ 1.38 (m, 6H)

[0613] 실시예 84. 화합물 84 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-cyclohexylbutanoate)의 제조



[0614]

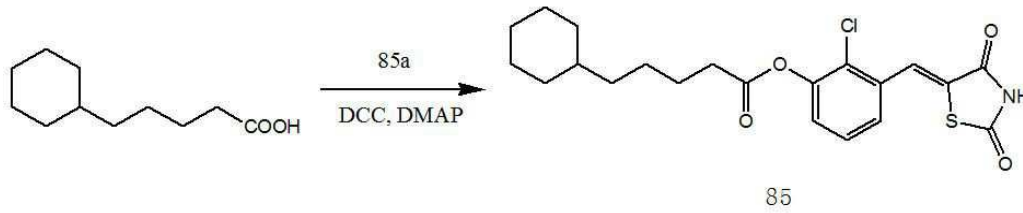
[0615] 둥근 플라스크에 84a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 4-cyclohexylbutyric acid 0.666 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0616] Yield : 71.1 %

[0617] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.60 (t, J=8.04 Hz, 1H), δ 7.50 (dd, J=8.04 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.44 (dd, J=8.04 and 1.47 Hz, 1H), δ 2.66 (t, 2H), δ 1.71 (m, 7H), δ 1.31 (m, 6H), δ 0.92 (m, 2H)

[0618] 실시예 85. 화합물 85 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-

cyclohexylpentanoate)의 제조



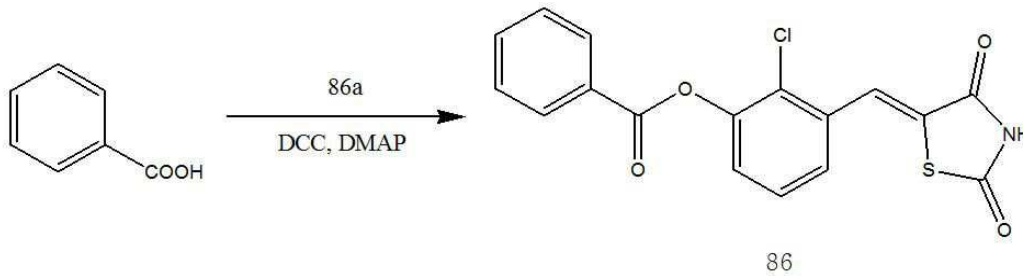
[0619]

[0620] 둥근 플라스크에 85a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 5-cyclohexylpentanoic acid 0.751 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0621] Yield : 69.2 %

[0622] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.60 (t, J=8.07 Hz, 1H), δ 7.51 (dd, J=8.07 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.45 (dd, J=8.07 and 1.47 Hz, 1H), δ 2.68 (t, 2H), δ 1.69 (m, 7H), δ 1.43 (m, 2H), δ 1.22 (m, 6H), δ 0.90 (m, 2H)

[0623] 실시예 86. 화합물 86 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl benzoate)의 제조



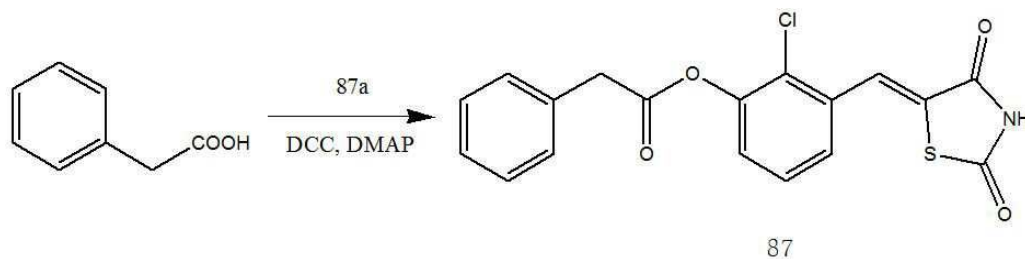
[0624]

[0625] 둥근 플라스크에 86a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 benzoic acid 0.478 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0626] Yield : 66.6 %

[0627] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.83 (s, 1H), δ 8.19 (d, 2H), δ 7.92 (s, 1H), δ 7.83 (t, 1H), δ 7.67 (m, 4H), δ 7.59 (m, 1H), δ 1.69 (m, 7H), δ 1.43 (m, 2H), δ 1.22 (m, 6H), δ 0.90 (m, 2H)

[0628] 실시예 87. 화합물 87 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-phenylacetate)의 제조



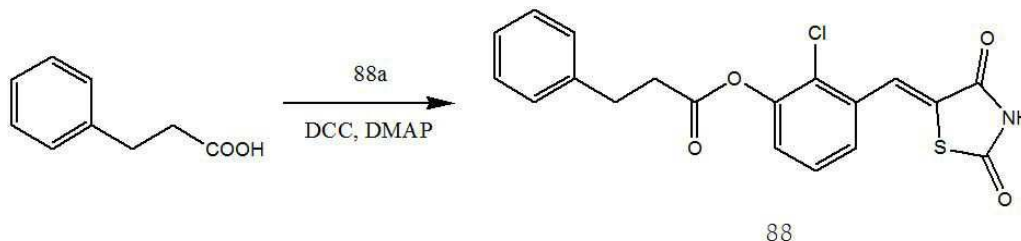
[0629]

[0630] 둥근 플라스크에 87a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 phenylacetic acid 0.533 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0631] Yield : 77.8 %

[0632] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (s, 1H), δ 7.87 (s, 1H), δ 7.60 (t, J=8.04 Hz, 1H), δ 7.51 (dd, J=8.04 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.47 (dd, J=8.04 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.42 (m, 5H), δ 4.07 (s, 2H)

[0633] 실시예 88. 화합물 88 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-phenylpropanoate)의 제조



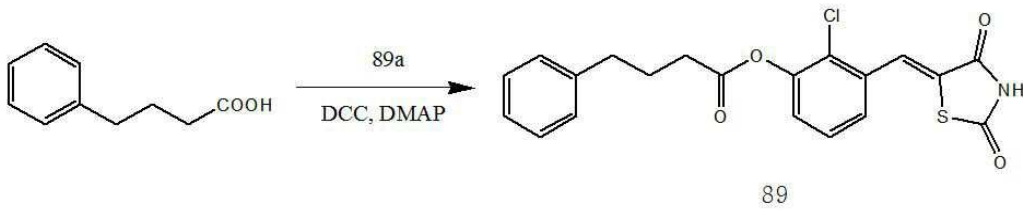
[0634]

[0635] 둥근 플라스크에 88a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 3-phenylpropionic acid 0.587 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0636] Yield : 71.1 %

[0637] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.86 (s, 1H), δ 7.86 (s, 1H), δ 7.59 (t, J=8.04 Hz, 1H), δ 7.50 (dd, J=8.04 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.36 (dd, J=8.04 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.32 (m, 5H), δ 3.01 (t, 4H)

[0638] 실시예 89. 화합물 89 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-phenylbutanoate)의 제조



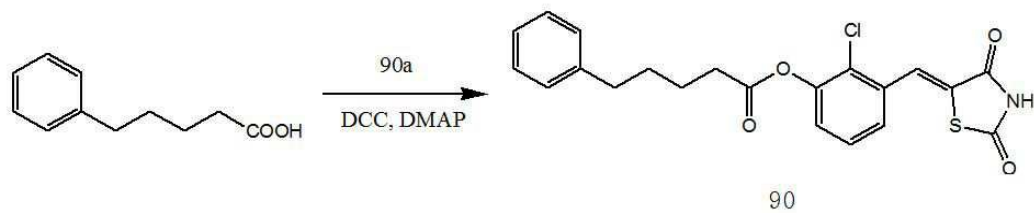
[0639]

[0640] 둥근 플라스크에 89a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 4-phenylbutyric acid 0.642 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0641] Yield : 80.7 %

[0642] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.60 (t, J=7.68 Hz, 1H), δ 7.51 (dd, J=7.68 and 1.44 Hz, 1H), δ 7.46 (dd, J=7.68 and 1.44 Hz, 1H), δ 7.34 (m, 5H), δ 2.72 (m, J=7.32 Hz, 4H), δ 2.02 (m, J=7.32 Hz, 2H)

[0643] 실시예 90. 화합물 90 ((Z)-2-chloro-3-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-phenylpentanoate)의 제조



[0644]

[0645] 둥근 플라스크에 90a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 5-phenylpentanoic acid 0.697 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

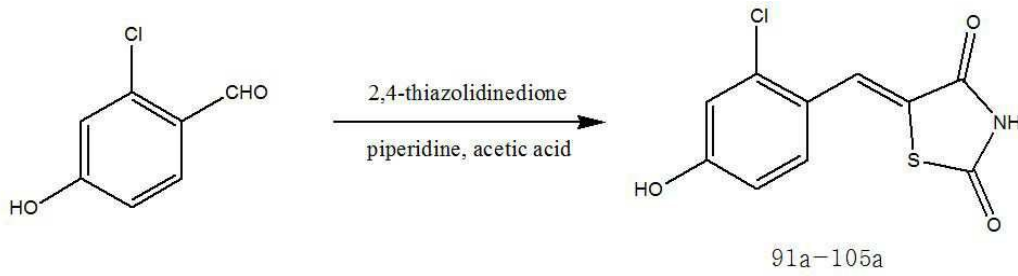
[0646] Yield : 80.4 %

[0647] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.82 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.59 (t, J=7.68 Hz, 1H), δ 7.50 (dd, J=8.04 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.44 (dd, J=8.04 and 1.47 Hz, 1H), δ 7.30 (m, 5H), δ 2.70 (m, 4H), δ 1.69 (m, 4H)

[0648] 실시예 91. 화합물 91 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조

[0649] (1) 반응 중간체의 제조

[0650] 먼저 화합물 91 내지 105를 합성하는데 사용되는 반응물인 화합물 91a-105a (5-(2-chloro-4-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione)를 아래 스킴에 따라 합성하였다.



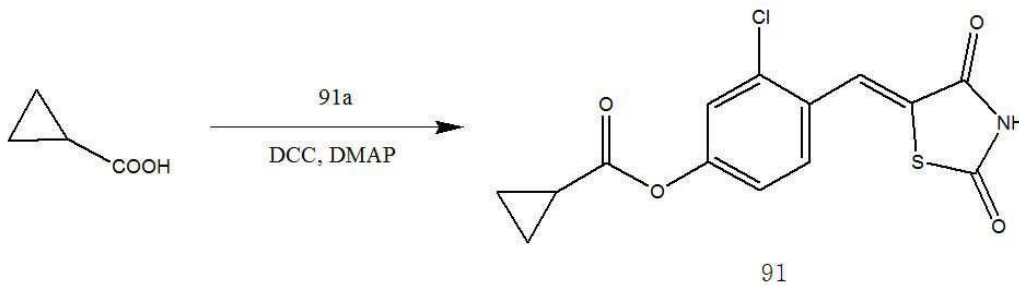
[0651]

[0652] Dean-Stark trap이 장착된 둥근 플라스크에 2-chloro-4-hydroxybenzaldehyde 1 g (6.38 mmol)과 2,4-thiazolidinedione 0.748 g (6.38 mmol)을 넣은 후 반응 용매인 toluene 20 ml에 녹이고 여기에 piperidine 0.315 ml (3.19 mmol)과 acetic acid 0.183 ml (3.19 mmol)까지 넣어준 후 80℃에서 18시간 이상 반응시켰다. 반응의 완료는 TLC로 확인하였으며 생성된 침전물을 재결정한 후 감압 여과하여 순수한 고체를 얻었다.

[0653] Yield : 95 %

[0654] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), δ 10.76 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.44 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), δ 7.01 (d, *J*=2.58 Hz, 1H), δ 6.95 (dd, *J*=8.79 and 2.58 Hz, 1H)

[0655] (2) 화합물 91 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopropanecarboxylate)의 제조



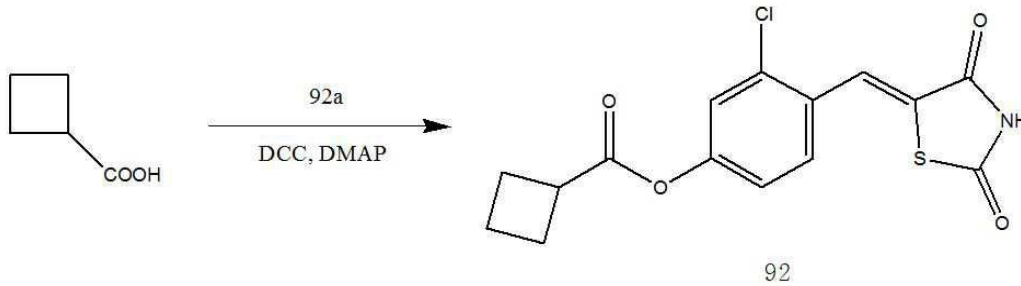
[0656]

[0657] 둥근 플라스크에 91a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclopropanecarboxylic acid 0.311 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0658] Yield : 92.1 %

[0659] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.63 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), δ 7.59 (d, *J*=2.58 Hz, 1H), δ 7.36 (dd, *J*=8.79 and 2.58 Hz, 1H), δ 1.94 (m, 1H), δ 1.11 (m, 4H)

[0660] 실시예 92. 화합물 92 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclobutanecarboxylate)의 제조



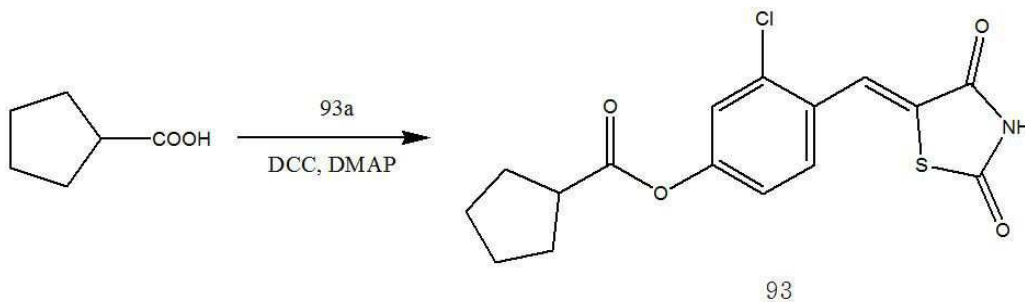
[0661]

[0662] 둥근 플라스크에 92a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclobutanecarboxylic acid 0.374 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0663] Yield : 89.1%

[0664] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.62 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), δ 7.58 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.35 (dd, *J*=8.79 and 2.19 Hz, 1H), δ 3.52 (m, 1H), δ 2.37 (m, 4H), δ 2.05 (m, 2H)

[0665] 실시예 93. 화합물 93 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclopentanecarboxylate)의 제조



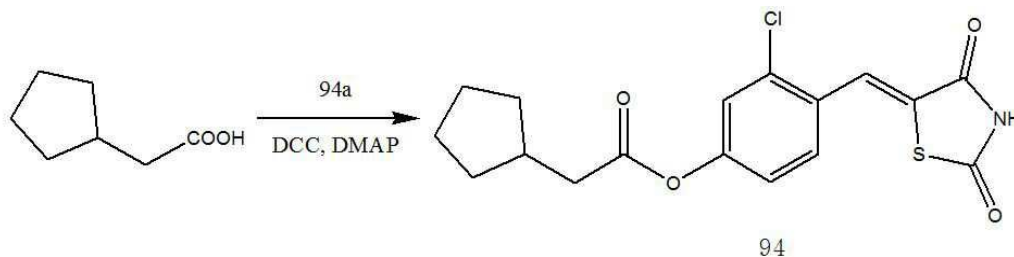
[0666]

[0667] 둥근 플라스크에 93a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclopentanecarboxylic acid 0.425 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0668] Yield : 92.3 %

[0669] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.62 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), δ 7.57 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.34 (dd, *J*=8.79 and 2.19 Hz, 1H), δ 3.08 (m, 1H), δ 1.95 (m, 4H), δ 1.66 (m, 4H)

[0670] 실시예 94. 화합물 94 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclopentylacetate)의 제조



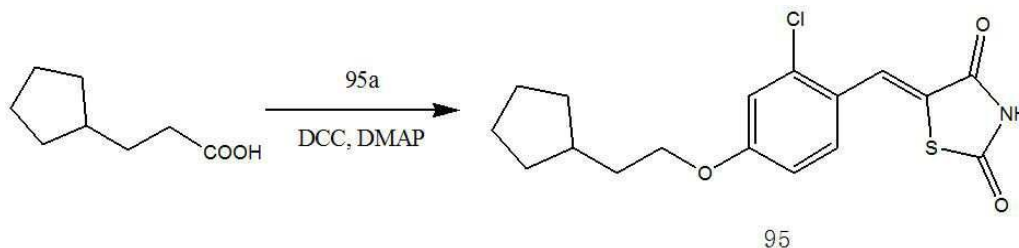
[0671]

[0672] 둥근 플라스크에 94a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclopentylacetic acid 0.491 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0673] Yield : 88.7 %

[0674] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), δ 7.54 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.34 (dd, J=8.4 and 2.19 Hz, 1H), δ 2.62 (m, J=7.68 Hz, 2H), δ 2.29 (m, J=7.68 Hz, 1H), δ 1.88 (m, 2H), δ 1.62 (m, 4H), δ 1.28 (m, 2H)

[0675] 실시예 95. 화합물 95 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclopentylpropanoate)의 제조



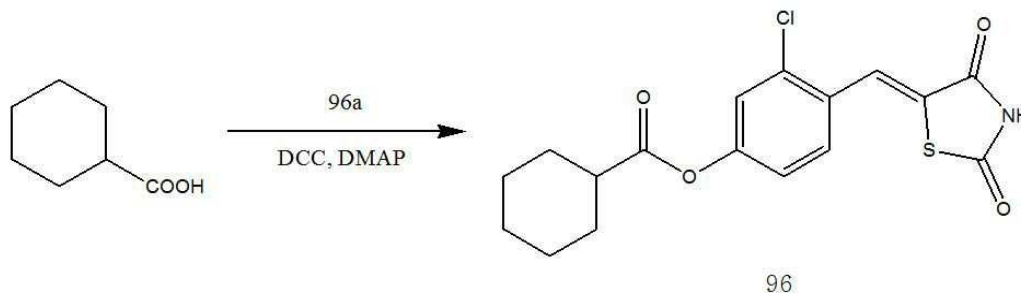
[0676]

[0677] 둥근 플라스크에 95a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 3-cyclopentylpropionic acid 0.558 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0678] Yield : 93.3 %

[0679] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.63 (d, J=8.43 Hz, 1H), δ 7.56 (d, J=2.19 Hz, 1H), δ 7.34 (dd, J=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 2.61 (t, 2H), δ 1.80 (m, 10H), δ 1.14 (m, 1H)

[0680] 실시예 96. 화합물 96 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl cyclohexanecarboxylate)의 제조



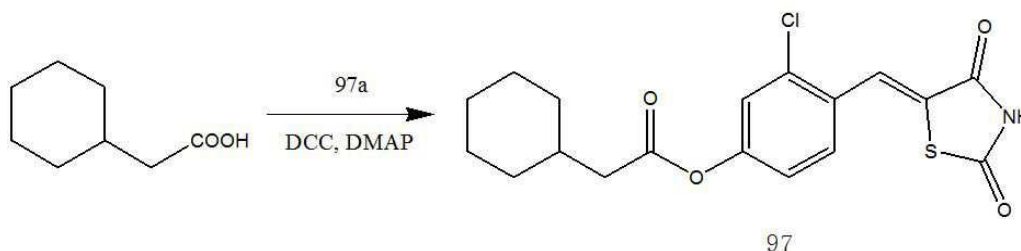
[0681]

[0682] 둥근 플라스크에 96a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclohexanecarboxylic acid 0.501 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0683] Yield : 91.1 %

[0684] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.63 (d, *J*=8.43 Hz, 1H), δ 7.55 (d, *J*=2.22 Hz, 1H), δ 7.33 (dd, *J*=8.43 and 2.22 Hz, 1H), δ 2.62 (m, 1H), δ 1.75 (m, 10H)

[0685] 실시예 97. 화합물 97 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-cyclohexylacetate)의 제조



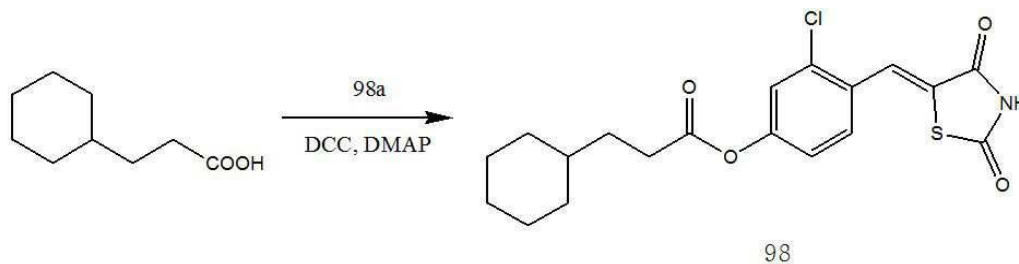
[0686]

[0687] 둥근 플라스크에 97a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 cyclohexylacetic acid 0.556 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0688] Yield : 87.7 %

[0689] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), δ 7.89 (s, 1H), δ 7.63 (d, *J*=8.43 Hz, 1H), δ 7.56 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.33 (dd, *J*=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 1.86 (m, 7H), δ 1.32 (m, 6H)

[0690] 실시예 98. 화합물 98 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-cyclohexylpropanoate)의 제조



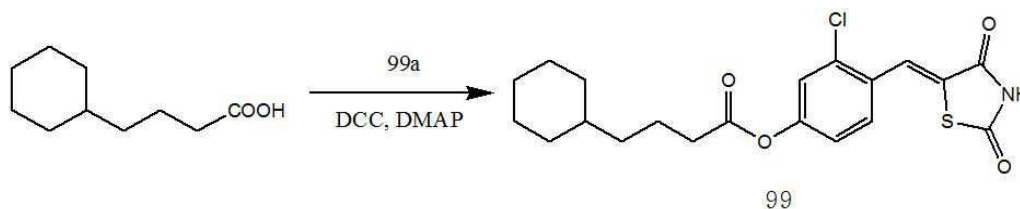
[0691]

[0692] 둥근 플라스크에 98a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 3-cyclohexylpropionic acid 0.611 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0693] Yield : 90.8 %

[0694] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), δ 7.55 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.34 (dd, *J*=8.4 and 2.19 Hz, 1H), δ 2.60 (t, 2H), δ 1.73 (m, 8H), δ 1.32 (m, 4H), δ 0.95 (m, 1H)

[0695] 실시예 99. 화합물 99 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-cyclohexylbutanoate)의 제조



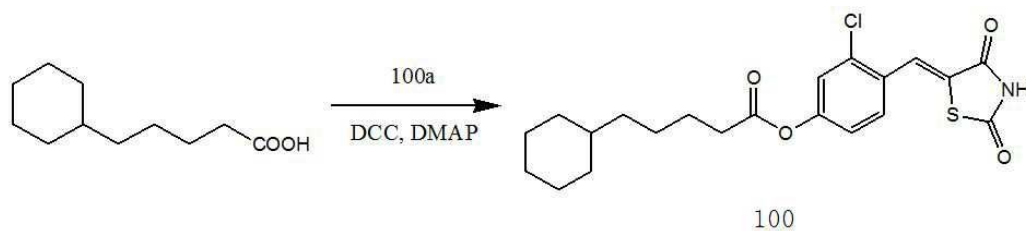
[0696]

[0697] 둥근 플라스크에 99a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 4-cyclohexylbutyric acid 0.666 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0698] Yield : 91.1 %

[0699] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.63 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), δ 7.55 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.34 (dd, *J*=8.79 and 2.19 Hz, 1H), δ 2.60 (t, 2H), δ 1.71 (m, 8H), δ 1.26 (m, 6H), δ 0.92 (m, 1H)

[0700] 실시예 100. 화합물 100 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-cyclohexylpentanoate)의 제조



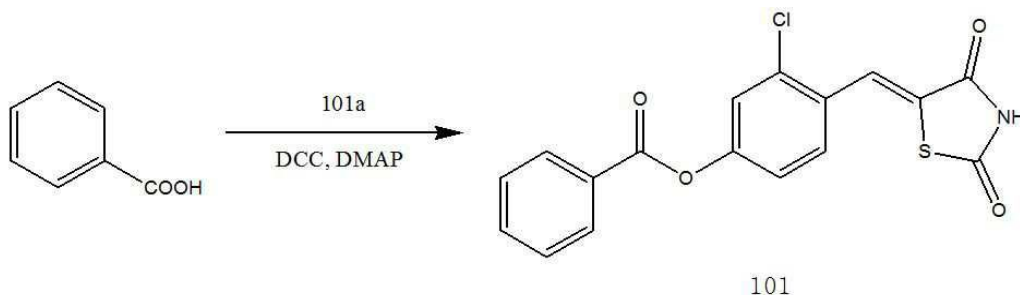
[0701]

[0702] 둥근 플라스크에 100a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 5-cyclohexylpentanoic acid 0.751 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0703] Yield : 90.7 %

[0704] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.63 (d, *J*=8.43 Hz, 1H), δ 7.54 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.33 (dd, *J*=8.43 and 2.19 Hz, 1H), δ 2.62 (t, 2H), δ 1.69 (m, 8H), δ 1.40 (m, 8H), δ 0.90 (m, 1H)

[0705] 실시예 101. 화합물 101 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl benzoate)의 제조



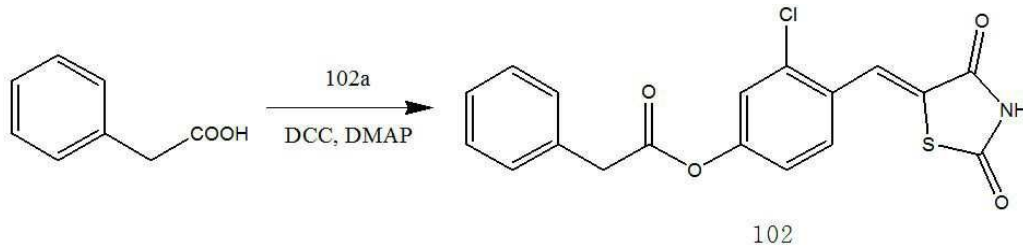
[0706]

[0707] 둥근 플라스크에 101a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 benzoic acid 0.478 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0708] Yield : 87.1 %

[0709] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (s, 1H), δ 8.15 (d, 2H), δ 7.92 (s, 1H), δ 7.80 (m, 6H)

[0710] 실시예 102. 화합물 102 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 2-phenylacetate)의 제조



[0711]

[0712]

등근 플라스크에 102a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 phenylacetic acid 0.533 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0713]

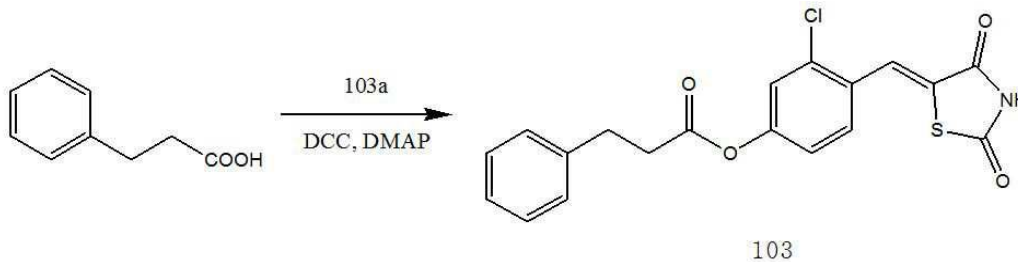
Yield : 88.9%

[0714]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.63 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), δ 7.57 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.40 (m, 6H), δ 4.00 (s, 2H)

[0715]

실시에 103. 화합물 103 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 3-phenylpropanoate)의 제조



[0716]

[0717]

등근 플라스크에 103a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 3-phenylpropionic acid 0.587 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0718]

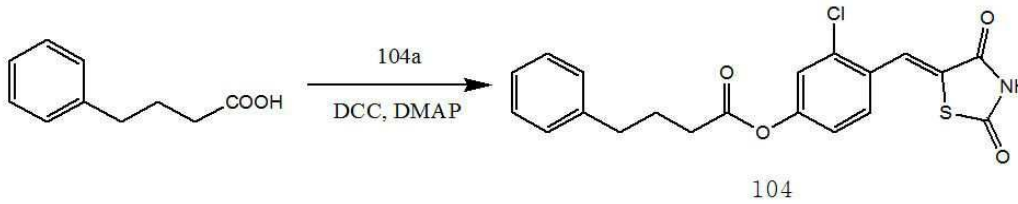
Yield : 93.3 %

[0719]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), δ 7.87 (s, 1H), δ 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), δ 7.45 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.34 (m, 6H), δ 2.99 (m, 4H)

[0720]

실시에 104. 화합물 104 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 4-phenylbutanoate)의 제조



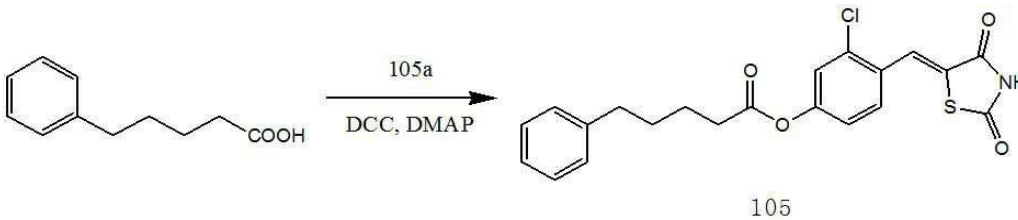
[0721]

[0722] 둥근 플라스크에 104a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 4-phenylbutyric acid 0.642 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0723] Yield : 88.8 %

[0724] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.62 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), δ 7.54 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.34 (m, 6H), δ 2.70 (m, *J*=7.32 Hz, 4H), δ 1.99 (m, *J*=7.32 Hz, 2H)

[0725] 실시예 105. 화합물 105 ((Z)-3-chloro-4-((2,4-dioxothiazolidin-5-ylidene)methyl)phenyl 5-phenylpentanoate)의 제조



[0726]

[0727] 둥근 플라스크에 105a를 1 g (3.91 mmol)를 넣고 5-phenylpentanoic acid 0.697 g (3.91 mmol), DMAP (4-(dimethylamino)pyridine) 0.04 g (0.33 mmol)까지 넣어준 후 dichloromethane (20 ml)에 녹여 ice bath에 넣고 교반시켰다. 5분 후 DCC (N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)를 0.742 g (3.60 mmol)넣고 상온에서 반응시켰으며 TLC로 확인하여 반응이 종결되면 생성된 고체인 urea를 감압 여과하여 거른 후 여과액을 산·염기 추출과 재결정을 하여 순수한 고체를 얻었다.

[0728] Yield : 89.9 %

[0729] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.77 (s, 1H), δ 7.88 (s, 1H), δ 7.62 (d, *J*=8.79 Hz, 1H), δ 7.54 (d, *J*=2.19 Hz, 1H), δ 7.33 (m, 6H), δ 2.63 (m, 4H), δ 1.99 (m, 4H)

[0730] 실험예 1: 화합물 1 내지 105의 15-PGDH에 대한 억제 활성

[0731] 본 실험예에서는 실시예 1 내지 105에서 합성된 화합물 1 내지 105의 15-PGDH에 대한 억제 활성을 분석하였다.

[0732] (1) 15-PGDH의 발현 및 정제

[0733] 실시예 1 내지 105에서 합성된 화합물들의 15-PGDH 억제능을 확인하기 위하여 먼저 하기와 같은 방법으로 15-PGDH를 정제하였다. pGEX-2T 발현 벡터의 BamHI 및 EcoRI 제한효소 사이트를 포함하는 15-PGDH cDNA 플라스미드를 대장균 BL-21 LysS에 당업계에서 사용되는 일반적인 방법을 사용하여 형질전환 하였다. 이후 상기 형질전

환된 세포를 50 µg/ ml 암피실린을 함유한 LB 배지에서(500 ml) 37°C의 온도 및 220 rpm의 속도로 교반하면서 OD₆₀₀이 0.6이 될 때까지 배양하였다. 이후 이소프로필 베타-D-티오갈락토시드(1 mM)를 첨가하였고 세포를 다시 25°C에서 12시간 동안 배양하였다. 그런 뒤, 세포들을 4°C에서 4000 g의 속도로 30분간 원심분리하여 펠렛을 모았다. 상기 세포 펠렛을 20 ml의 세포 용해 버퍼[1 x PBS 버퍼(pH 7.4):1 mM EDTA 및 0.1 mM DTT함유]로 용해한 뒤, 4°C에서 14 x 10 s 초음파처리 하였다. 분해된 세포들은 4°C에서 20분 동안 4000 g의 속도로 원심분리하였다. 이후 상층액을 세포 용해 버퍼[1 x PBS 버퍼(pH 7.4), 1 mM EDTA 및 0.1 mM DTT함유]로 4°C에서 평형화시킨 글루타치온-세파로즈 4B 컬럼에 천천히 로딩하였다. 용해 버퍼를 이용하여 OD₂₈₀이 0.005 이하가 될 때까지 세척하였다. 그런 뒤, 상온에서 5분 동안 용출 버퍼[50 mM Tris-HCl(pH 8.0), 10 mM 환원된 글루타치온, 1 mM EDTA 및 0.1 mM DTT함유]를 이용하여 글루타치온-세파로즈 4B 컬럼으로부터 15-PGDH를 용출시켰다. 정제된 상기 효소의 농도 측정 및 정제도는 SDS-PAGE를 통해 확인하였다.

[0734] (2) 15-PGDH 억제제의 활성 측정

[0735] 본 발명에 따른 화합물들이 15-PGDH를 억제하는 효과가 있는지를 확인하기 위하여, 상기 (1)에서 정제한 15-PGDH를 상기 화합물 1 내지 105가 억제할 수 있는지를 340 nm에서 형성된 NADH를 형광 스펙트라포토미터로 측정함으로써 수행하였다. 즉, 세포에 대하여 50 mM Tris-HCl(pH 7.5), 0.1 mM DTT, 0.25 mM(NAD⁺), 10 µg의 정제된 15-PGDH 효소, 21 µM PGE₂ 및 다양한 농도(0.0001 µM 내지 64 µM)의 본 발명의 유도체 화합물을 포함한 총 부피가 2 ml인 용액을 첨가하였다. 이후, 반응 혼합물의 흡광도를 340 nm에서 기록하였고, 15-PGDH의 억제제인 본 발명의 유도체 화합물들의 활성은 340 nm에서 준비된 다양한 농도에 따른 NADH 흡광도의 평균값을 표준 곡선으로부터 측정하였다. 본 발명에 따른 유도체 화합물들의 15-PGDH의 억제 활성 결과는 하기 표 1 및 표 2에 기재된 바와 같으며, 하기 표 1 및 표 2에서 IC₅₀은 본 발명에 따른 화합물이 15-PGDH 활성의 50%를 저해하는 농도를 나타낸 것이다.

[0736] 그 결과, 하기 표 1 및 표 2에 기재된 바와 같이 본 발명에 따른 화합물들 모두는 15-PGDH를 억제하는 활성이 있는 것을 확인할 수 있었다.

[0737] 실험예 2. PGE₂ 농도 측정

[0738] RPMI 1640 배지 [+8% FBS(fetal bovine serum), AA(Antibiotic-Antimycotic) 함유] 중에서 일주일 정도 계대 배양한 A549 세포를 6-well plate에 2.5 x 10⁵ cells/mL (5 x 10⁵ cells/well) 만큼 접종하고 37°C, 5% CO₂ incubator에서 24시간 동안 배양하였다. A549 세포는 샘암종성 인간 기저 상피 세포(adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells)로서, 폐 조직으로부터 유래된 세포주이다. 세포가 약 80% 컨플루언시로 자라면 1x PBS 버퍼 중 15-PGDH 저해제를 5 µM 농도가 되게 주입하였고 결과 비교를 위해 음성 대조군(negative control)에는 1x PBS 버퍼를 동일한 양으로 주입하고, 37°C, 5% CO₂ incubator에서 배양하였다. 12시간 후 배지를 수거하였으며 수거된 배지는 ELISA Kit (회사; Abcam)를 이용하여 제조사의 지침에 따라 PGE₂ 농도를 측정하였다. 농도는 배지에 표준(standard)을 농도별로 희석한 후 흡광도 값으로 검정곡선을 그려 정확한 값으로 나타낼 수 있다.

표 1

[0739]

화합물	IC ₅₀ (µM)	대조군 (pg/mL)	PGE ₂ 농도 (pg/ ml)	증가(Increment)%
1	2.0904	273.769	283.2688	3.47
2	0.7822	273.769	301.0364	9.96
3	0.1958	273.769	191.3645	-30.1
4	0.0783	273.769	556.6271	103.32
5	0.0305	273.769	501.1889	83.07
6	0.1373	273.769	349.6304	27.71
7	0.0238	273.769	329.5084	20.36
8	0.0153	273.769	879.6746	221.32
9	0.0202	273.769	792.1232	189.34

10	0.0317	273.769	520.1337	89.99
11	0.0319	119.6754	25.94563	-78.32
12	0.0635	119.6754	77.92065	-34.89
13	0.0418	119.6754	139.2902	16.39
14	0.022	119.6754	586.3975	389.99
15	0.044	119.6754	220.3344	84.11
16	0.2201	253.0363	283.7043	12.12
17	0.1057	253.0363	395.597	56.34
18	0.05	253.0363	198.1274	-21.7
19	0.0198	253.0363	232.5151	-8.11
20	0.0158	253.0363	828.2384	227.32
21	0.0376	253.0363	411.1081	62.47
22	0.0206	253.0363	480.187	89.77
23	0.0166	253.0363	1040.03	311.02
24	0.0154	253.0363	1010.425	299.32
25	0.0263	253.0363	266.5484	5.34
26	0.0254	197.2043	175.2752	-11.12
27	0.0406	197.2043	393.7184	99.65
28	0.0284	197.2043	572.5235	190.32
29	0.0145	197.2043	922.5414	367.81
30	0.0235	197.2043	280.7203	42.35
31	1.1039	197.2043	199.4327	1.13
32	1.1186	197.2043	316.7495	60.62
33	0.4936	197.2043	192.6292	-2.32
34	0.0602	197.2043	57.64282	-70.77
35	0.0234	197.2043	455.1278	130.79
36	0.2423	202.7598	408.196	101.32
37	0.0278	202.7598	382.9119	88.85
38	0.0173	202.7598	859.6813	323.99
39	0.0175	202.7598	649.318	220.24
40	0.0282	202.7598	218.7373	7.88
41	0.1507	202.7598	23.64179	-88.34
42	0.0422	202.7598	400.7345	97.64
43	0.0286	202.7598	432.4258	113.27
44	0.0239	202.7598	810.6337	299.80
45	0.0389	202.7598	362.494	78.78
46	2.1723	273.9787	278.8555	1.78
47	1.6214	273.9787	185.1274	-32.43
48	1.403	273.9787	211.539	-22.79
49	0.1285	273.9787	299.5683	9.34
50	0.0290	273.9787	519.6554	89.67
51	0.549	273.9787	283.1296	3.34
52	0.0328	273.9787	223.32	-18.49
53	0.0245	273.9787	792.73	189.34

표 2

[0740]

화합물	IC ₅₀ (μ M)	대조군 (pg/mL)	PGE ₂ 농도 (pg/ml)	증가(Increment)%
54	0.0238	273.9787	828.9774	202.57
55	0.0344	273.9787	295.349	7.8
56	0.298	159.1332	108.7675	-31.65
57	0.1185	159.1332	131.3485	-17.46
58	0.0943	159.1332	171.8161	7.97
59	0.0439	159.1332	1081.055	579.34
60	0.0584	159.1332	300.5549	88.87
61	1.41	159.1332	0.04774	-99.97
62	0.4307	159.1332	178.4361	12.13

63	0.1787	159.1332	237.6336	49.33
64	0.0521	159.1332	199.4576	25.34
65	0.0232	159.1332	284.8007	78.97
66	0.0888	129.1737	132.3901	2.49
67	0.0305	129.1737	139.9468	8.34
68	0.0184	129.1737	255.0535	97.45
69	0.0261	129.1737	302.8477	134.45
70	0.0504	129.1737	219.5565	69.97
71	0.1236	129.1737	53.76209	-58.38
72	0.1083	129.1737	105.832	-18.07
73	0.0544	129.1737	261.4347	102.39
74	0.0507	129.1737	164.9677	27.71
75	0.0921	129.1737	159.2841	23.31
76	0.5424	119.6754	123.6726	3.34
77	0.4818	119.6754	187.3399	56.54
78	0.0562	119.6754	39.10992	-67.32
79	0.0428	119.6754	116.875	-2.34
80	0.0347	119.6754	236.9453	97.99
81	0.0558	210.4123	232.1268	10.32
82	0.0327	210.4123	610.1325	189.97
83	0.0228	210.4123	634.0143	201.32
84	0.0225	210.4123	245.488	16.67
85	0.0256	210.4123	194.0212	-7.79
86	0.0541	210.4123	184.9103	-12.12
87	0.1049	210.4123	399.2994	89.77
88	0.0225	210.4123	449.1671	113.47
89	0.0251	210.4123	1048.274	398.2
90	0.046	210.4123	416.8478	98.11
91	1.0833	111.6575	106.5773	-4.5498
92	0.2056	111.6575	47.25859	-57.6754
93	0.0710	111.6575	114.9832	2.9785
94	0.0327	111.6575	220.1299	97.1474
95	0.0508	111.6575	238.3412	113.4574
96	0.0268	111.6575	121.5809	8.8874
97	0.0277	111.6575	120.703	8.1011
98	0.0324	111.6575	266.5808	138.7487
99	0.0392	111.6575	186.2131	66.7717
100	0.0394	111.6575	107.4803	-3.7411
101	0.0451	111.6575	200.4108	79.4871
102	0.0753	111.6575	222.4242	99.2022
103	0.0875	111.6575	290.2972	159.989
104	0.0749	111.6575	349.9990	213.4577
105	0.1298	111.6575	211.5461	89.4598

[0741] 실험예 3. 상처 치유 분석(Wound healing assay)

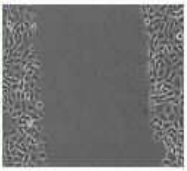
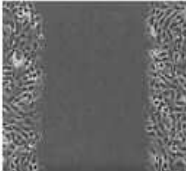
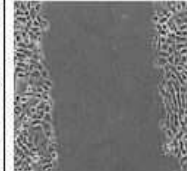
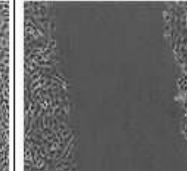
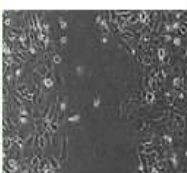
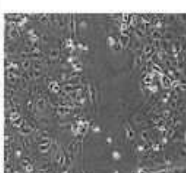
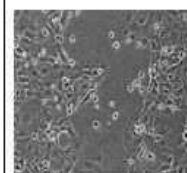
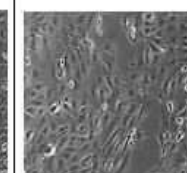
[0742] DMEM [+8% FBS, AA 함유] 배지 중에 일주일 정도 계대 배양한 HaCaT 세포를 6-well plate에 2×10^5 cells/mL (4×10^5 cells/well)만큼 접종하고 37°C, 5% CO₂ incubator에서 세포가 80% 컨플루언시가 될 때까지 약 24시간 동안 배양하였다. HaCaT 세포는 성인 사람 피부로부터 유래된 자발적으로 형질전환된 이수성 불멸성 케라티노사이트 세포주(aneuploid immortal keratinocyte cell line)이다. 배양 후에 1x PBS 버퍼로 세포를 씻어주고 FBS와 항생제를 넣지 않은 배지로 바꿔주었다. 그리고 미토미신(mitomycin)을 30 µg/mL 농도로 넣어준 후 다시 2시간 동안 배양하였다. 그 다음 1x PBS 버퍼로 씻어준 후 200 µL 피펫 팁(pipette tip)을 이용하여 각 웰(well)의 바닥 표면에 있는 세포 단층(cell monolayer)을 긁어(scratch) 상처를 내주었다. 긁음에 의해 떨어져 나간 세포들이 있으므로 1 x PBS 버퍼로 반복해서 씻어준 후 FBS, AA 들어있는 상기 DMEM 배지를 채워주고 0시간일 때의 사진을 찍었다.

[0743] 그런 후에 15-PGDH 저해제를 5 μM 농도 또는 지정된 농도로 주입하고 결과 비교를 위해 음성 대조군 (negative control)에는 아무것도 넣지 않았으며 양성 대조군 (positive control)에는 TGF-β1을 1 ng/mL 농도로 주입한 후 48시간 동안 배양하였다. 48시간 후 사진을 다시 찍어 약물 효과로 세포가 얼마나 자랐는지를 확인하였다.

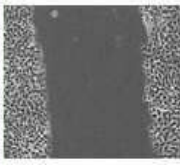
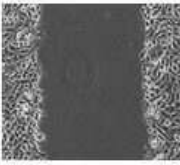
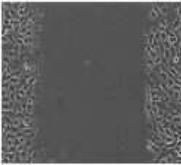
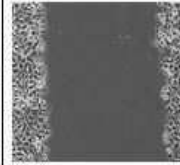
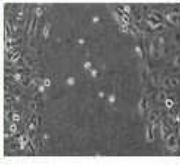
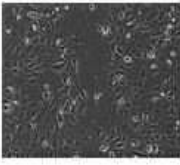
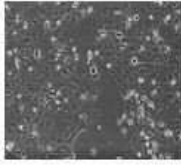
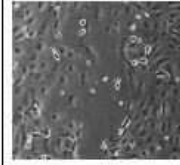
[0744] 그 결과는 도 1 내지 6에 나타내었다. 도 1은 화합물 14 및 29를 5 μM 농도로 사용한 경우 상처 치유 효과를 나타내는 도면이다. 도 2는 화합물 59 및 89를 5 μM 농도로 사용한 경우 상처 치유 효과를 나타내는 도면이다. 도 3은 도 1 및 도 2에 나타낸 결과를 상처 봉합 비율(wound closure rate)로 나타낸 도면이다. 도 3 및 도 6에서, *는 P<0.05를 나타낸다. 도 1 내지 3에 나타낸 바와 같이, 화합물 1, 14, 59 및 89는 대조군에 비하여 현저하게 높은 상처 봉합 비율을 나타내었다. 도 4 및 도 5는 화합물 59 및 화합물 89를 각각 지정된 농도로 사용한 경우 상처 치유 효과를 나타내는 도면이다. 도 6은 도 4 및 도 5에 나타낸 결과를 상처 봉합 비율(wound closure rate)로 나타낸 도면이다. 도 4 내지 6에 나타낸 바와 같이, 화합물 59 및 화합물 89는 대조군에 비하여 0.5 μM 내지 5 μM에서 현저하게 높은 상처 봉합 비율을 나타내었다.

도면

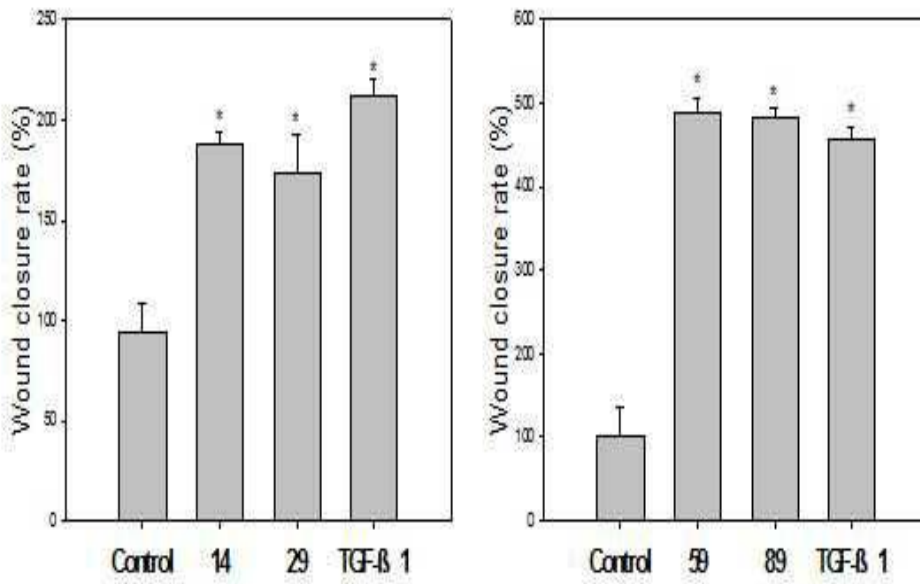
도면1

	Control	14	29	TGF-β1
0 hour	 525 μm	 509 μm	 514 μm	 494 μm
24 hour	 350 μm	 179 μm	 210 μm	 122 μm


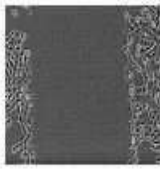

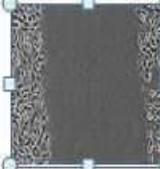

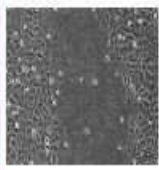
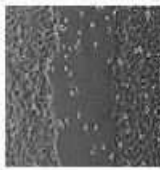
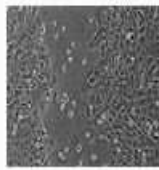
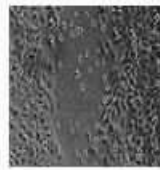
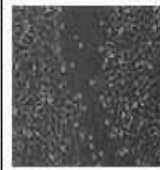
도면2

	Control	59	89	TGF-β 1
0 hour	 516 μm	 485 μm	 506 μm	 540 μm
24 hour	 444 μm	 133 μm	 159 μm	 189 μm







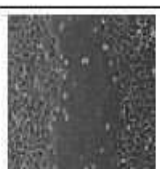

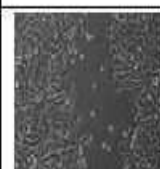

도면3



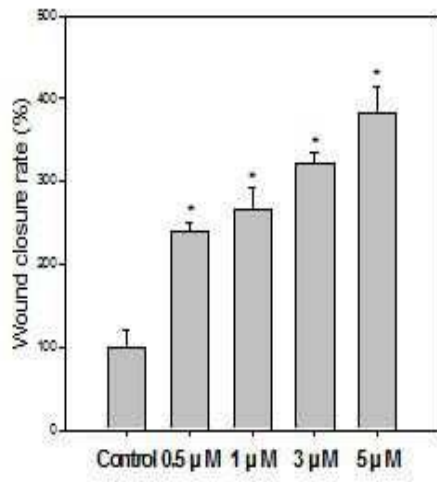
도면4

59	Control	0.5 μM	1 μM	3 μM	5 μM
0 hour	 530 μm	 579 μm	 538 μm	 601 μm	 608 μm
24 hour	 421 μm	 319 μm	 250 μm	 249 μm	 191 μm

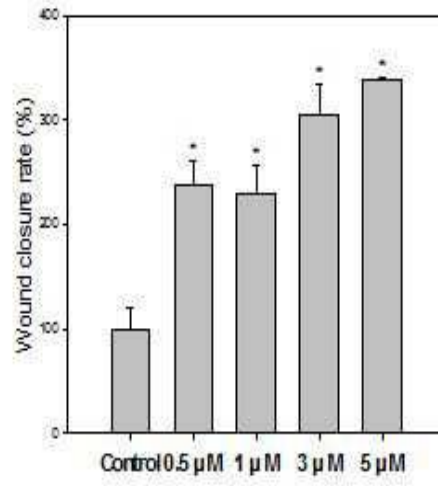
도면5

89	Control	0.5 μM	1 μM	3 μM	5 μM
0 hour	 530 μm	 583 μm	 528 μm	 582 μm	 581 μm
24 hour	 421 μm	 323 μm	 277 μm	 249 μm	 212 μm

도면6



compound 59



compound 89