(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년04월09일
(11) 등록번호 10-1252632
(24) 등록일자 2013년04월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 233/92 (2006.01) *A61K 31/4164* (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-0122278
(22) 출원일자 2010년12월02일
심사청구일자 2010년12월02일
(65) 공개번호 10-2012-0060663
(43) 공개일자 2012년06월12일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020080079280 A*
Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 52, 1317-1328, 2009.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
(72) 발명자
김필호
대전광역시 유성구 엑스포로 501, 109동 403호 (전민동, 나래아파트)
김수현
대전광역시 서구 월평선사로 70, 102동 205호 (월평동, 무궁화아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인, 장성구

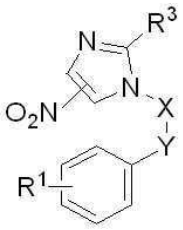
전체 청구항 수 : 총 10 항 심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **니트로이미다졸 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 결핵 치료용 약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 1의 니트로이미다졸 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 결핵 치료용 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 약학 조성물은 결핵의 치료에 유용하게 사용될 수 있다:

[화학식 1]



상기 식에서,

R^1, R^3, X 및 Y는 본원 명세서에 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

이일영

대전광역시 유성구 지족로 343, 반석마을2단지 202동 202호 (지족동)

오태권

서울특별시 강남구 남부순환로395길 30, 국제아파트 2동 506호 (대치동)

조상래

서울특별시 양천구 목동동로 430, 목동6단지아파트 608동 406호 (목동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	K20501000001-09E0100-00110
부처명	교육과학기술부
연구사업명	동북아R&D허브기반조성사업
연구과제명	한미 결핵치료제 개발 공동연구를 위한 미 국립보건원 유치활용사업
주관기관	한국화학연구원
연구기간	2009.07.01 ~ 2010.06.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	KK-1003-CO
부처명	산업기술연구회
연구사업명	기관고유사업
연구과제명	내성극복 화학요법제 개발
주관기관	한국화학연구원
연구기간	2010.01.01 ~ 2010.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

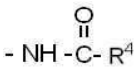
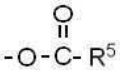
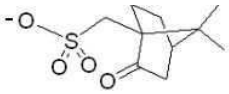
[화학식 1]

상기 식에서,

R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이고;

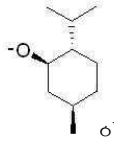
X가 $-CH_2-$일때 Y는 $CH-R^2$ 또는 C=O이거나, X-Y는 -CH=CH- 또는 $-CH_2-CH_2-$이고;

R^2는 수소, 시아노, 할로, 아미노카보닐, C_{1-6} 티오알킬, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알킬로 치환된 트리아졸일,


, 
, 또는 
이고;

R^3은 수소, C_{1-6} 알콕시 또는 할로이고;

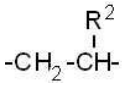
R^4는 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴아미노 또는 C_{3-7} 시클로알킬아미노이고;

R^5는 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴아미노, C_{3-7} 시클로알킬아미노 또는 
이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 1에서,

X-Y는 
또는 -CH=CH- 이고;

R^1은 수소, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

R^2는 수소, 할로, 메틸설포닐, 시아노,
C_{1-6} 알킬 또는 아미노카보닐이고;

R^3은 할로 또는 C_{1-6} 알콕시인 것을 특징으로 하는, 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는, 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

1) 1-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올;

2) 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-(메틸티오)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸;

3) 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸;

4) N-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)아세트아미드;

5) N-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)벤즈아미드;

6) 1-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)-3-페닐우레아;

7) 1-시클로헥실-3-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)우레아;

8) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 페닐카바메이트;

9) 2-(2,4-디클로로페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)프로판니트릴;

10) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에탄온;

11) (E)-1-(2,4-디클로로스티릴)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸;

12) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 시클로헥실카바메이트;

13) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸아세테이트;

14) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 벤조에이트;

15) 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-요오도에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸;

16) 2-(2,4-디클로로페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)프로판아미드;

17) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-페닐에탄온;

18) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디메틸페닐)에탄온;

19) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디메톡시페닐)에탄온;

20) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 카보네이트;

21) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에틸(7,7-디메틸-2-옥소비시클릭[2.2.1]헵탄-1-일)메탄설포네이트;

22) 2-브로모-1-(2,4-디클로로펜에틸)-4-니트로-1H-이미다졸;

23) 2-브로모-1-(2,4-디클로로펜에틸)-5-니트로-1H-이미다졸; 및

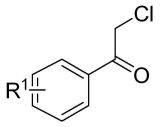
24) 1-(2,4-디클로로펜에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸.

청구항 4

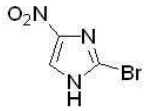
하기 화학식 3 및 화학식 4의 화합물을 탄산칼륨의 존재하에 디메틸포름아미드 중에서 반응시켜 하기 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계

를 포함하는, 제 1 항의 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

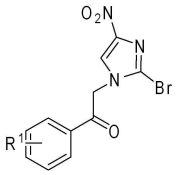
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 1a]



상기 식에서,

R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이다.

청구항 5

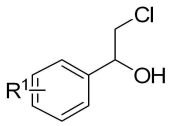
1) 하기 화학식 2 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하거나; 또는 하기 화학식 3 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조한 후, 메탄올 용매 하에서 나트륨보로하이드라이드($NaBH_4$)와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;

2) 상기 제조된 화학식 5의 화합물을 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및

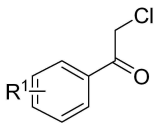
3) 상기 제조된 화학식 6의 화합물을 화학식 9 또는 화학식 10의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1b 또는 화학식 1c의 화합물을 제조하는 단계

를 포함하는, 제 1 항의 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

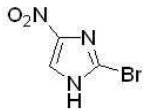
[화학식 2]



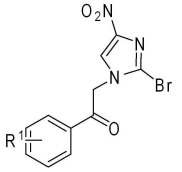
[화학식 3]



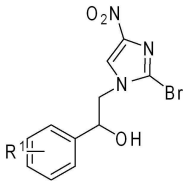
[화학식 4]



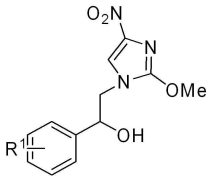
[화학식 1a]



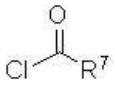
[화학식 5]



[화학식 6]

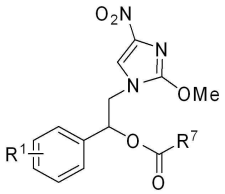


[화학식 9]

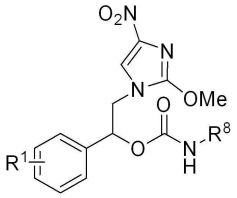


[화학식 10]

[화학식 1b]

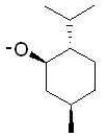


[화학식 1c]



상기 식에서,

R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이고;

R^7은 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴 또는  이고;

R^8은 C_{6-14} 아릴 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다.

청구항 6

1) 하기 화학식 2 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하거나; 또는 하기 화학식 3 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조한 후, 메탄올 용매 하에서 나트륨보로하이드라이드($NaBH_4$)와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;

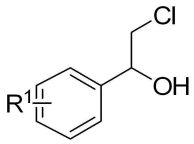
2) 상기 제조된 화학식 5의 화합물을 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및

3) 상기 제조된 화학식 6의 화합물을 디페닐포스포릴아지드($DPPN_3$)의 존재 하에 디메틸포름아미드(DMF) 중에서 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 및

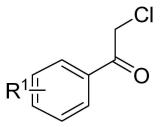
4) 상기 제조된 화학식 7의 화합물을 하기 화학식 11의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1d의 화합물을 제조하는 단계

를 포함하는, 제 1 항의 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

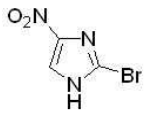
[화학식 2]



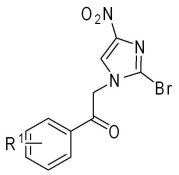
[화학식 3]



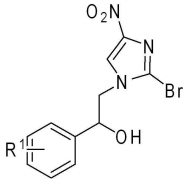
[화학식 4]



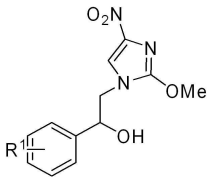
[화학식 1a]



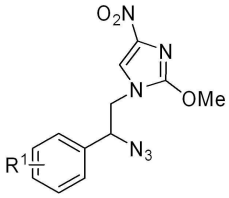
[화학식 5]



[화학식 6]

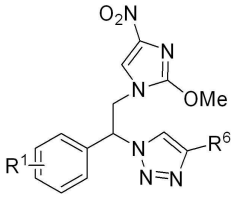


[화학식 7]



[화학식 11]

[화학식 1d]



상기 식에서,

R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이고;

R^6은 CH_2OH이다.

청구항 7

1) 하기 화학식 2 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하거나; 또는 하기 화학식 3 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조한 후, 메탄올 용매 하에서 나트륨보로하이드라이드($NaBH_4$)와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;

2) 상기 제조된 화학식 5의 화합물을 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및

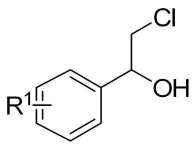
3) 상기 제조된 화학식 6의 화합물을 디페닐포스포릴아지드($DPPN_3$)의 존재 하에 디메틸포름아미드(DMF) 중에서 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 및

4) 상기 제조된 화학식 7의 화합물을 프로판디티올($SH(CH_2)_3SH$) 존재 하에 트리에틸아민(Et_3N) 중에서 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계; 및

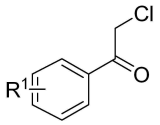
5) 상기 제조된 화학식 8의 화합물을 화학식 9 또는 화학식 10의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1e 또는 1f의 화합물을 제조하는 단계

를 포함하는, 제 1 항의 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

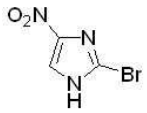
[화학식 2]



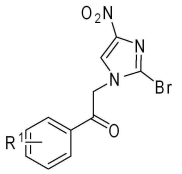
[화학식 3]



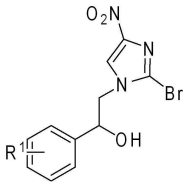
[화학식 4]



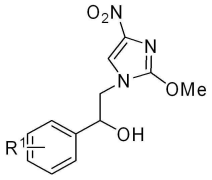
[화학식 1a]



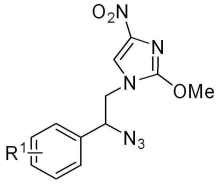
[화학식 5]



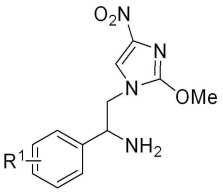
[화학식 6]



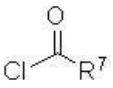
[화학식 7]



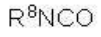
[화학식 8]



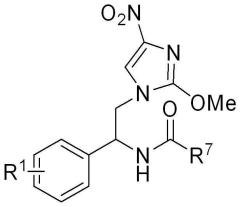
[화학식 9]



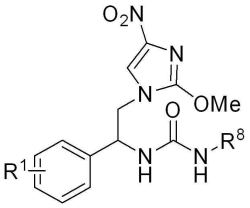
[화학식 10]



[화학식 1e]

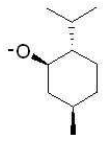


[화학식 1f]



상기 식에서,

R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이고;

R^7은 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴 또는  이고;

R^8은 C_{6-14} 아릴 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다.

청구항 8

1) 화학식 6의 화합물을 메실클로라이드(MsCl) 및 트리에틸아민(Et_3N)의 존재하에 메틸렌클로라이드(CH_2Cl_2) 중에서 반응시켜 화학식 12의 화합물을 제조하는 단계;

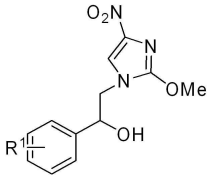
2) 상기 제조된 화학식 12의 화합물을 요오드화나트륨(NaI)의 존재 하에 아세톤 중에서 반응시켜 화학식 13의 화합물을 제조하는 단계; 및

3) 상기 제조된 화학식 13의 화합물을 칼륨티오아세테이트(KSAc)의 존재하에 디메틸포름아미드 중에서 반응시켜

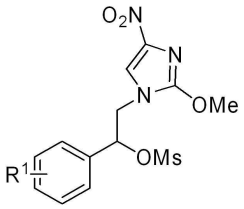
하기 화학식 1g의 화합물을 제조하는 단계

를 포함하는, 제 1 항의 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

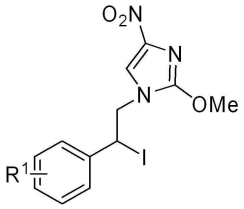
[화학식 6]



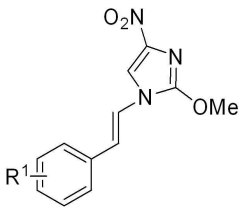
[화학식 12]



[화학식 13]



[화학식 1g]



상기 식에서,

R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이다.

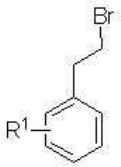
청구항 9

1) 하기 화학식 14 및 화학식 4의 화합물을 탄산칼륨의 존재 하에 디메틸포름아미드 중에서 반응시켜 화학식 1h 및 화학식 1i의 화합물을 제조하는 단계; 및

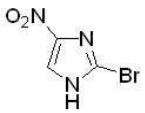
2) 상기 제조된 화학식 1h의 화합물을 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜, 본 발명의 화학식 1j의 화합물을 제조하는 단계

를 포함하는, 제 1 항의 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

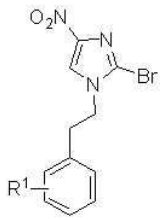
[화학식 14]



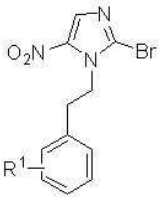
[화학식 4]



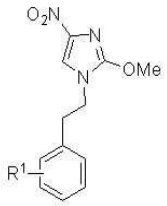
[화학식 1h]



[화학식 1i]



[화학식 1j]



상기 식에서,

R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이다.

청구항 10

제 1 항의 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 결핵 치료용 약학 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 니트로이미다졸 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 결핵 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] PA-824는 니트로이미다졸계 화합물로서, 항결핵 효과가 알려져 있고 현재 항결핵제로서 임상연구 중에 있는 화합물이다(문헌 [C. Kendall Stover 등, *Nature* 2000, 405, 962-966] 참고). 또 다른 니트로이미다졸계 화합물로서 OPC-67683가 역시 항결핵제로서 임상연구 중에 있다(문헌 [Hirofumi Sasaki 등, *J. Med. Chem.* 2006, 49, 7854-7860] 참고). 니트로이미다졸 화합물이 항결핵제 연구분야에서 많은 각광을 받아온 가장 큰 이유 중의 하나는 결핵 치료기간 단축을 위해 가장 중요하다고 생각되는 비활동성 결핵균에 대한 약효 때문이다. 특히, 비시클릭니트로이미다졸은 최근에도 계속 연구가 진행되고 있으며(문헌 [William Denny 등, *J. Med. Chem.* 2010, 53, 282-294] 참고), 니트로이미다졸계 화합물의 항결핵 효과에 대한 연구도 보고된 바 있다(문헌 [김필호 등, *J. Med. Chem.* 2009, 52, 1317-1328] 및 대한민국 특허출원 제 2009-103041호 참고).

[0003] 이러한 배경에서, 본 발명자들은 기존의 모노시클릭 니트로이미다졸계 화합물에 비해 결핵균, 특히 비활동성 결핵균에 우수한 억제 효과를 나타내는 신규한 니트로이미다졸 화합물을 발견함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 따라서, 본 발명의 목적은 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[0005] 본 발명의 다른 목적은 상기 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 결핵 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1의 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

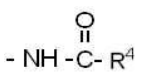
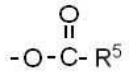
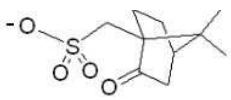
[0008] [화학식 1]

[0009]

[0010] 상기 식에서,

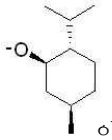
[0011] R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이고;

[0012] X가 $-CH_2-$일때 Y는 $CH-R^2$ 또는 C=O이거나, X-Y는 -CH=CH- 또는 $-CH_2-CH_2-$이고;

[0013] R^2는 수소, 시아노, 할로, 아미노카보닐, C_{1-6} 티오알킬, C_{1-6} 알킬설포닐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬로 치환된 트리아졸일,  ,  , 또는  이고;

[0014] R^3은 수소, C_{1-6} 알콕시 또는 할로이고;

[0015] R^4는 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴아미노 또는 C_{3-7} 시클로알킬아미노이고;

[0016] R^5는 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴아미노, C_{3-7} 시클로알킬아미노 또는  이다.

[0017] 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다.

[0018] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 니트로이미다졸 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 결핵 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0019] 본 발명의 니트로이미다졸 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 활동성 및 비활동성 결핵균에 대해 우수한 억제 효과를 나타내므로 결핵의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0021] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 니트로이미다졸 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

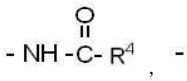
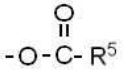
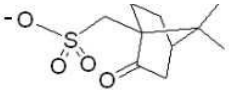
화학식 1

[0022]

[0023] 상기 식에서,

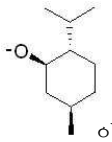
[0024] R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이고;

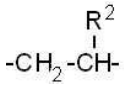
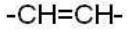
[0025] X가 $-CH_2-$일때 Y는 $CH-R^2$ 또는 C=O이거나, X-Y는 -CH=CH- 또는 $-CH_2-CH_2-$이고;

[0026] R^2는 수소, 시아노, 할로, 아미노카보닐, C_{1-6} 티오알킬, C_{1-6} 알킬설포닐, 하이드록시, C_{1-6} 알킬로 치환된 트리아졸일,  ,  , 또는  이고;

[0027] R^3은 수소, C_{1-6} 알콕시 또는 할로이고;

[0028] R^4는 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴아미노 또는 C_{3-7} 시클로알킬아미노이고;

[0029] R^5는 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴, C_{6-14} 아릴아미노, C_{3-7} 시클로알킬아미노 또는  이다.

[0030] 바람직하게는, 상기 화학식 1에서, X-Y는  또는  이고; R^1은 수소, 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이고; R^2는 수소, 할로, 메틸설포닐, 시아노, C_{1-6} 알킬 또는 아미노카보닐이고; R^3은 할로 또는 C_{1-6} 알콕시이다.

[0031]

[0032] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 니트로이미다졸 화합물로서 더욱 바람직한 화합물의 구체적인 예는 다음과 같다:

[0033] 1) 1-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올;

[0034] 2) 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-(메틸티오)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸;

[0035] 3) 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸;

[0036] 4) N-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)아세트아미드;

[0037] 5) N-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)벤즈아미드;

[0038] 6) 1-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)-3-페닐우레아;

[0039] 7) 1-시클로헥실-3-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)우레아;

[0040] 8) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 페닐카바메이트;

[0041] 9) 2-(2,4-디클로로페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)프로판니트릴;

[0042] 10) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에탄온;

[0043] 11) (E)-1-(2,4-디클로로스티릴)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸;

[0044] 12) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 시클로헥실카바메이트;

[0045] 13) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸아세테이트;

[0046] 14) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 벤조에이트;

[0047] 15) 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-요오도에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸;

[0048] 16) 2-(2,4-디클로로페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)프로판아미드;

[0049] 17) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-페닐에탄온;

[0050] 18) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디메틸페닐)에탄온;

[0051] 19) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디메톡시페닐)에탄온;

[0052] 20) 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 카보네이트;

[0053] 21) 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에틸(7,7-디메틸-2-옥소비시클릭[2.2.1]헵탄-1-일)메탄설포네이트;

[0054] 22) 2-브로모-1-(2,4-디클로로펜에틸)-4-니트로-1H-이미다졸;

[0055] 23) 2-브로모-1-(2,4-디클로로펜에틸)-5-니트로-1H-이미다졸; 및

[0056] 24) 1-(2,4-디클로로펜에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸.

[0057] 본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 이의 약학적으로 허용가능한 염 뿐 아니라 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물 및 입체이성질체를 모두 포함한다.

[0058] 본원에서 사용된 용어 "할로"란 플루오로, 브로모, 클로로 또는 요오도를 의미한다.

[0059] 본원에서 사용된 용어 "알킬"이란, 선형 또는 분지형의 포화된 C_1 내지 C_6의 탄화수소 라디칼 사슬을 의미한다. 구체적인 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 헥실 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "알콕시"란 -ORa 기를 의미하는 것으로, 여기서 Ra는 앞서 정의한 바와 같은 알킬이다. 구체적인 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시 등을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0061] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 나프틸, 페난트레닐 등과 같은 융합된 기 뿐만 아니라 페닐, 치환된 페닐 등과 같은 C_{6-14} 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 고리를 포함한다. 상기 아릴기는 선택적으로 하나 이상의 치환기, 즉 할로겐, 알킬, 알콕시, 하이드록시, 카르복시, 카바모일, 알킬옥시카보닐, 니트로, 트리플루오르메틸, 아미노, 시클로알킬, 시아노, 알킬 S(O)n (n = 1,2,3) 또는 티올로 치환될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

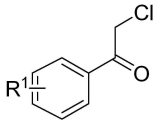
[0062] 본원에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5원 내지 10원의 일환으로서 퓨릴, 티엔일, 싸이아졸릴, 피라졸릴, 이소싸이아졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸일, 피롤릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 1,3,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,5-싸이아디아졸릴, 1,2,3-싸이아디아졸릴, 1,2,4-싸이아디아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라진일, 피리다진일, 1,2,4-트리아진일, 1,2,3-트리아진일, 1,3,5-트리아진일, 신놀린일, 프테리딘일, 퓨린일, 6,7-디하이드로-5H-[1]피리딘일, 또는 이환으로써 5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-3-일, 벤조옥사졸릴, 벤조싸이아졸릴, 벤조[b]싸이오펜일, 벤즈이소싸이아졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 싸이아나프텐일, 이소싸이아나프텐일, 벤조퓨란일, 이소벤조퓨란일, 이소인돌릴, 인돌릴, 인돌리진일, 인다졸릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라진일, 퀸옥살린일, 퀴나졸린일, 피라졸로[3,4-b]피리딘일, 또는 벤즈옥사진일 등을 일컫는다.

[0063] 상기 화학식 1의 화합물의 "약학적으로 허용가능한 염"은 당해 기술 분야에서 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있는 것으로, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 황산수소나트륨, 인산, 질산, 탄산 등과 같은 무기산과의 염, 개미산, 초산, 프로피온산, 옥살산, 석신산, 벤조산, 시트르산, 말레인산, 말론산, 타르타르산, 글루콘산, 락트산, 게스티스산, 푸마르산, 락토비온산, 살리실릭산, 또는 아세틸살리실릭산(아스피린)과 같은 유기산과의 염, 글리신, 알라닌, 바닐린, 이소루신, 세린, 시스테인, 시스틴, 아스파라진산, 글루타민, 리진, 아르기닌, 타이로신, 프롤린 등과 같은 아미노산과의 염, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산과의 염, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리금속과의 반응에 의한 금속염, 또는 암모늄 이온과의 염 등을 포함한다.

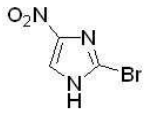
[0064] 또한, 본 발명은 화학식 1의 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0065] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 본 발명의 화학식 1의 제조방법은, 하기 화학식 3 및 화학식 4의 화합물을 탄산칼륨의 존재 하에 디메틸포름아미드 중에서 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

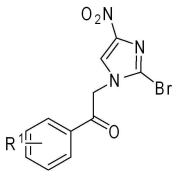
화학식 3

[0066] 

화학식 4

[0067] 

[0068] [화학식 1a]

[0069] 

[0070] 상기 식에서,

[0071] R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이다.

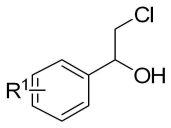
[0072] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 본 발명의 화학식 1의 제조방법은,

[0073] 1) 하기 화학식 2 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하거나; 또는 하기 화학식 3 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조한 후, 메탄올 용매 하에서 나트륨보로하이드라이드($NaBH_4$)와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;

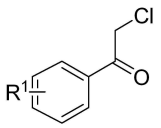
[0074] 2) 상기 제조된 화학식 5의 화합물을 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0075] 3) 상기 제조된 화학식 6의 화합물을 화학식 9 또는 화학식 10의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1b 또는 화학식 1c의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

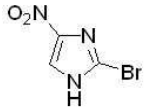
화학식 2

[0076] 

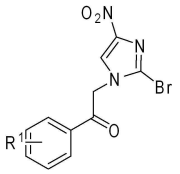
[0077] [화학식 3]

[0078] 

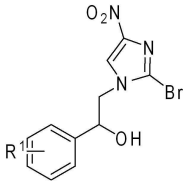
[0079] [화학식 4]

[0080] 

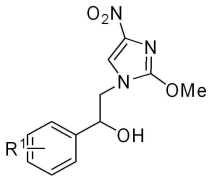
[0081] [화학식 1a]

[0082] 

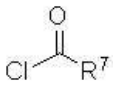
화학식 5

[0083] 

화학식 6

[0084] 

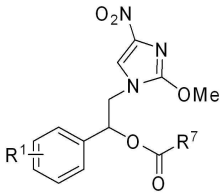
화학식 9

[0085] 

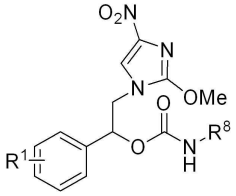
화학식 10

[0086]

[0087] [화학식 1b]

[0088] 

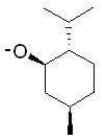
[0089] [화학식 1c]



[0090]

[0091] 상기 식에서,

[0092] R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이고;

[0093] R^7은 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴 또는  이고;

[0094] R^8은 C_{6-14} 아릴 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다.

[0095] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 본 발명의 화학식 1의 제조방법은,

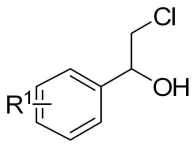
[0096] 1) 하기 화학식 2 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하거나; 또는 하기 화학식 3 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조한 후, 메탄올 용매 하에서 나트륨보로하이드라이드($NaBH_4$)와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;

[0097] 2) 상기 제조된 화학식 5의 화합물을 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0098] 3) 상기 제조된 화학식 6의 화합물을 디페닐포스포릴아지드($DPPN_3$)의 존재 하에 디메틸포름아미드(DMF) 중에서 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 및

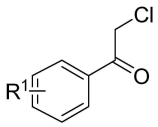
[0099] 4) 상기 제조된 화학식 7의 화합물을 하기 화학식 11의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1d의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

[0100] [화학식 2]



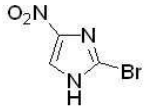
[0101]

[0102] [화학식 3]



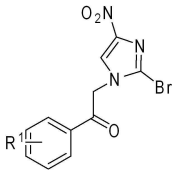
[0103]

[0104] [화학식 4]

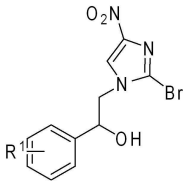


[0105]

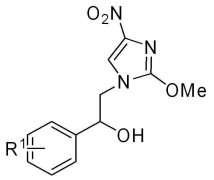
[0106] [화학식 1a]

[0107] 

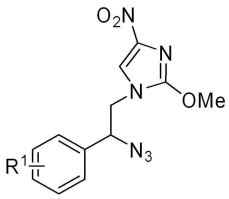
[0108] [화학식 5]

[0109] 

[0110] [화학식 6]

[0111] 

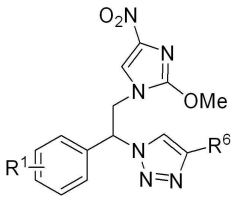
화학식 7

[0112] 

화학식 11

[0113]

[0114] [화학식 1d]

[0115] 

[0116] 상기 식에서,

[0117] R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이고;

[0118] R^6은 CH_2OH이다.

[0119] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 본 발명의 화학식 1의 제조방법은,

[0120] 1) 하기 화학식 2 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하거나; 또는 하기 화학식 3 및 화학식 4의 화합물을 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 제조한 후, 메탄올 용매 하에서 나트륨보로하이드라이드($NaBH_4$)와 반응시켜 화학식 5의 화합물을 제조하는 단계;

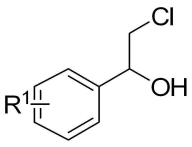
[0121] 2) 상기 제조된 화학식 5의 화합물을 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜 하기 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0122] 3) 상기 제조된 화학식 6의 화합물을 디페닐포스포릴아지드($DPPN_3$)의 존재 하에 디메틸포름아미드(DMF) 중에서 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계; 및

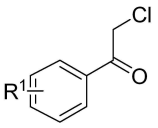
[0123] 4) 상기 제조된 화학식 7의 화합물을 프로판디티올($SH(CH_2)_3SH$)의 존재 하에 트리에틸아민(Et_3N) 중에서 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0124] 5) 상기 제조된 화학식 8의 화합물을 화학식 9 또는 화학식 10의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 1e 또는 1f의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

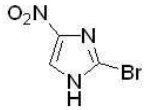
[0125] [화학식 2]

[0126] 

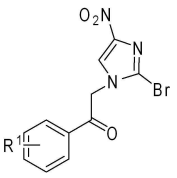
[0127] [화학식 3]

[0128] 

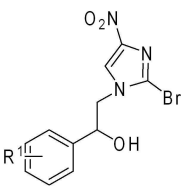
[0129] [화학식 4]

[0130] 

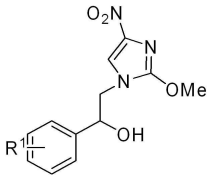
[0131] [화학식 1a]

[0132] 

[0133] [화학식 5]

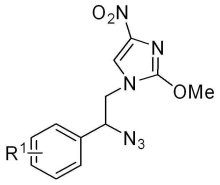
[0134] 

[0135] [화학식 6]



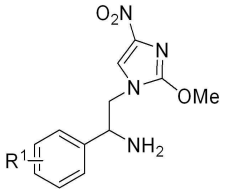
[0136]

[0137] [화학식 7]



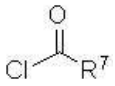
[0138]

[0139] [화학식 8]



[0140]

[0141] [화학식 9]

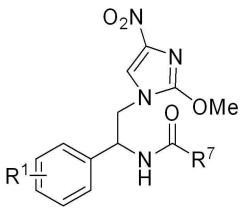


[0142]

[0143] [화학식 10]

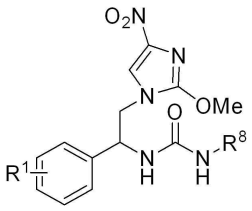
[0144] R^8NCO

[0145] [화학식 1e]



[0146]

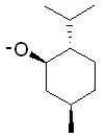
[0147] [화학식 1f]



[0148]

[0149] 상기 식에서,

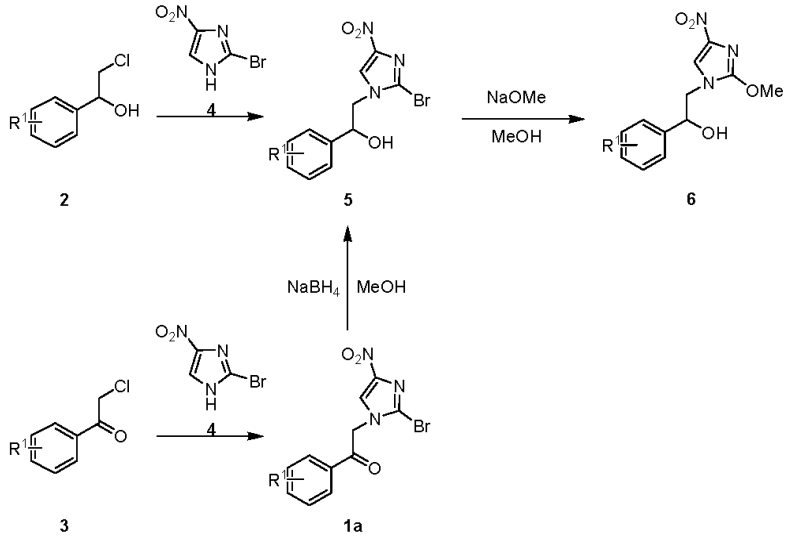
[0150] R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이고;

[0151] R^7은 C_{1-6} 알킬, C_{6-14} 아릴 또는  이고;

[0152] R^8은 C_{6-14} 아릴 또는 C_{3-7} 시클로알킬이다.

[0153] 상기 본 발명의 또 다른 실시양태에 따른 화학식 1의 화합물은 예를 들어 하기 반응식 1 및 2로 표시되는 합성 경로에 따라 제조할 수 있다.

[0154] [반응식 1]

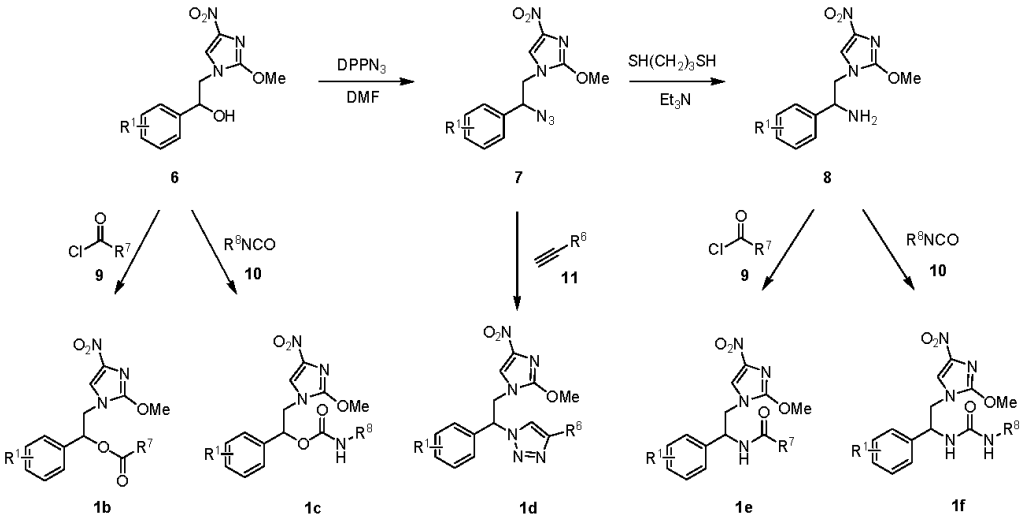


[0155]

[0156] 상기 식들에서,

[0157] R^1은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0158] [반응식 2]



[0159]

[0160] 상기 식들에서,

[0161] R^1, R^6 내지 R^8은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0162] 반응식 1에서 나타난 바와 같이, 화학식 2의 클로로히드린 화합물 및 화학식 4의 2-브로모-4-니트로이미다졸(국제특허공개 제 WO 2005/077913호)을 테트라부틸암모늄요오드(TBAI) 및 탄산칼륨의 존재 하에 메탄올 또는 에탄올과 같은 용매 하에서 환류교반함으로써 화학식 5의 4-니트로이미다졸 화합물을 수득할 수 있다. 한편, 이 반응에서 화학식 5의 화합물의 니트로 치환기 위치이성질체인 5-니트로이미다졸 화합물을 부산물로 얻을 수 있다.

[0163] 또한, 상기 화학식 5의 화합물은 다른 방법으로 수득될 수 있는데, 구체적으로 화학식 3의 클로로아세토페논 화합물 및 화학식 4의 2-브로모-4-니트로이미다졸(국제특허공개 제 WO 2005/077913호)을 탄산칼륨의 존재 하에 디메틸포름아미드 중에서 환류교반함으로써 본 발명의 화학식 1a의 4-니트로이미다졸 화합물을 수득할 수 있다. 이렇게 제조된 화학식 1a의 화합물은 메탄올 용매 하에서 나트륨보로하이드라이드($NaBH_4$)와 반응시켜 화학식 5의 알코올 화합물을 얻을 수 있다.

[0164] 상기에서 제조된 화학식 5의 화합물은 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜, 화학식 6의 2-메톡시이미다졸 화합물을 얻을 수 있다.

[0165] 이어, 반응식 2에서 나타난 바와 같이, 상기 화학식 6의 화합물을 화학식 9의 아실클로라이드 화합물 또는 화학식 10의 이소시아네이트와 반응시켜 본 발명의 화학식 1b 및 화학식 1c의 화합물을 제조할 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 6의 화합물을 트리에틸아민(Et_3N) 및 메틸렌클로라이드 용매 하에서 화학식 9의 화합물과 반응시켜 화학식 1b의 에스테르 화합물을 제조하거나; 또는 화학식 6의 화합물을 화학식 10의 화합물과 테트라히드로퓨란 용매 중에서 반응시켜 화학식 1c의 카바메이트 화합물을 제조할 수 있다.

[0166] 또한, 상기 화학식 6의 화합물은 디페닐포스포릴아지드($DPPN_3$)를 이용하여 디메틸포름아미드(DMF) 중에서 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조한 후, 디이소프로필에틸아민 및 요오드화구리(CuI)의 존재 하에 아세토니트릴 용매 중에서 화학식 11의 알킨 화합물과 고리화반응시켜 화학식 1d의 트리아졸 화합물을 제조할 수 있다.

[0167] 또한, 상기 화학식 6의 화합물은 디페닐포스포릴아지드($DPPN_3$)의 존재 하에 디메틸포름아미드(DMF) 중에서 반응시켜 화학식 7의 화합물을 제조한 후, 프로판디티올($SH(CH_2)_3SH$)을 이용하여 트리에틸아민(Et_3N) 중에서 반응시켜 화학식 8의 화합물을 제조한다. 이어, 상기 제조된 화학식 8의 화합물을 화학식 9의 아실클로라이드 화합물과 반응시켜 화학식 1e의 아미드 화합물을 제조하거나; 또는 화학식 8의 화합물을 화학식 10의 화합물과 테트라히드로퓨란 용매 중에서 반응시켜 화학식 1f의 우레아 화합물을 제조할 수 있다.

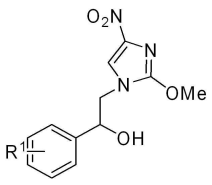
[0168] 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면 본 발명의 화학식 1의 제조방법은,

[0169] 1) 화학식 6의 화합물을 메실클로라이드(MsCl) 및 트리에틸아민(Et_3N)의 존재 하에 메틸렌클로라이드(CH_2Cl_2) 중에서 반응시켜 화학식 12의 화합물을 제조하는 단계;

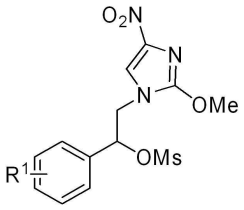
[0170] 2) 상기 제조된 화학식 12의 화합물을 요오드화나트륨(NaI)의 존재 하에 아세톤 중에서 반응시켜 화학식 13의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0171] 3) 상기 제조된 화학식 13의 화합물을 칼륨티오아세테이트(KSAc)의 존재하에 디메틸포름아미드 중에서 반응시켜 하기 화학식 1g의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

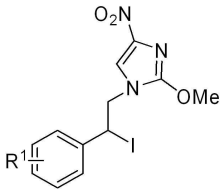
[0172] [화학식 6]

[0173] 

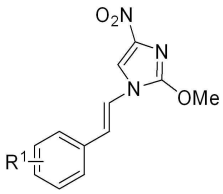
화학식 12

[0174] 

화학식 13

[0175] 

[0176] [화학식 1g]

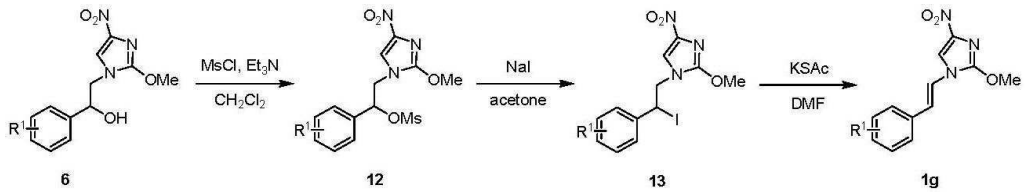
[0177] 

[0178] 상기 식에서,

[0179] R^1은 수소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, 할로, 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기이다.

[0180] 상기 본 발명의 또 다른 실시양태에 따른 화학식 1의 화합물은 예를 들어 하기 반응식 3으로 표시되는 합성경로에 따라 제조할 수 있다.

[0181] [반응식 3]

[0182] 

[0183] 상기 식들에서,

[0184] R^1은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0185] 상기 본 발명의 한 실시양태에 따른 화합물의 제조방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0186] 상기 반응식 3에 도시한 바와 같이, 상기 화학식 6의 화합물을 메실클로라이드(MsCl) 및 트리에틸아민(Et_3N)을 이용하여 메틸렌클로라이드(CH_2Cl_2) 중에서 반응시켜 화학식 12의 화합물을 제조하고, 상기 화학식 12의 화합물

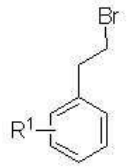
을 요오드화나트륨(NaI)을 이용하여 아세톤 중에서 반응시켜 화학식 13의 화합물을 제조한다. 이어서, 상기 화학식 13의 화합물을 칼륨티오아세테이트(KSAc)를 이용하여 디메틸포름아미드 중에서 반응시켜, 본 발명에 따른 화학식 1g의 화합물을 제조할 수 있다.

[0187] 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면 본 발명의 화학식 1의 제조방법은,

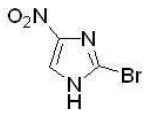
[0188] 1) 하기 화학식 14 및 화학식 4의 화합물을 탄산칼륨의 존재 하에 디메틸포름아미드 중에서 반응시켜 화학식 1h 및 화학식 1i의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0189] 2) 상기 제조된 화학식 1h의 화합물을 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜, 본 발명의 화학식 1j의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:

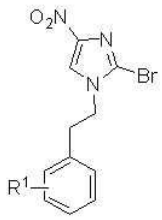
화학식 14

[0190] 

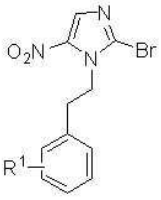
[0191] [화학식 4]

[0192] 

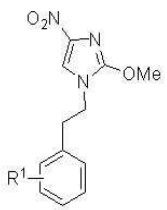
[0193] [화학식 1h]

[0194] 

[0195] [화학식 1i]

[0196] 

[0197] [화학식 1j]

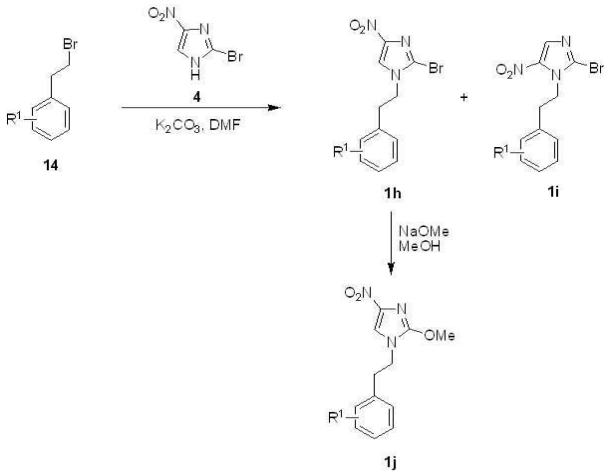
[0198] 

[0199] 상기 식들에서,

[0200] R^1은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0201] 상기 본 발명의 또 다른 실시양태에 따른 화학식 1의 화합물은 예를 들어 하기 반응식 4로 표시되는 합성경로에 따라 제조할 수 있다.

[0202] [반응식 4]

[0203] 

[0204] 상기 식들에서,

[0205] R^1은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0206] 상기 본 발명의 한 실시양태에 따른 화합물의 제조방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다.

[0207] 상기 반응식 4에 도시한 바와 같이, 화학식 14의 화합물 및 화학식 4의 2-브로모-4-니트로이미다졸(국제특허공개 제 WO 2005/077913호)을 탄산칼륨의 존재 하에 디메틸포름아미드 용매 하에서 80℃에서 교반함으로써 화학식 1h의 4-니트로이미다졸 화합물을 수득할 수 있다. 한편, 이 반응에서 화학식 1h 화합물의 니트로 치환기 위치이성질체인 화학식 1i의 5-니트로이미다졸 화합물을 부산물로 얻을 수 있다. 상기에서 제조된 화학식 1h의 화합물은 메탄올 용매 하에서 메탄올나트륨(NaOMe)과 반응시켜, 본 발명의 화학식 1j의 2-메톡시이미다졸 화합물을 얻을 수 있다.

[0208] 한편, 본 발명은 니트로이미다졸 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염을 유효성분으로 함유하는, 결핵 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0209] 본 발명에 의한 니트로이미다졸 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은 임상 투여시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하고 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용할 수 있으며, 제제화할 경우에는 일반적으로 사용되는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조할 수 있다.

[0210] 경구투여를 위한 고형제제는 본 발명에 의한 하나 이상의 니트로이미다졸 화합물에 적어도 하나의 부형제, 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 혼합하여 제조할 수 있다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크와 같은 윤활제들도 사용할 수 있다.

[0211] 경구 투여를 위한 액상 제제에는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 포함되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제 또는 보존제 등을 사용할 수 있다.

[0212] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제제 또는 좌제가 포함된다. 상기 비수성용제 또는 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 또는 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등을 사용할 수 있으며, 상기 좌제의 기제로는

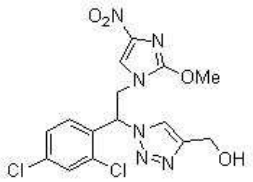
위텝솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤 또는 젤라틴 등을 사용할 수 있다.

[0213] 또한, 본 발명에 따른 결핵 치료용 약학 조성물의 인체 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여 형태, 건강 상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 몸무게가 70 kg인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로는 0.1 내지 1000 mg/일, 바람직하게는 1 내지 500 mg/일이며, 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회에 분할 투여할 수도 있다.

[0214] [실시예]

[0215] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0216] **실시예 1: 1-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올의 제조**

[0217] 

[0218] 단계 1: 2-브로모-4-니트로이미다졸의 제조

[0219] 4-니트로이미다졸(25 g, 221 mmol), 탄산수소나트륨(37.1 g, 442 mmol)을 물(600 mL)에 희석한 후 브로민(30 mL, 620 mmol)을 상온에서 적가하고 반응혼합물을 40℃에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응혼합물의 고체를 거르고 톨루엔으로 세 번 세척하고 감압건조시켜 39.8 g(67%)의 수율로 2,5-디브로모-4-니트로이미다졸을 얻었다.

[0220] 이어, 상기 제조된 2,5-디브로모-4-니트로이미다졸(39.8 g, 149 mmol)을 물(450 mL)에 희석한 후 요오드화 나트륨(223 g, 1486 mmol)을 가하고 12시간 동안 환류교반시켰다. 온도를 상온으로 내린 후 반응혼합물 중의 고체를 거르고 물로 세척한 후 감압건조하여 37.6 g(80%)의 수율로 2-브로모-5-요오도-4-니트로이미다졸을 얻었다. 제조된 2-브로모-5-요오도-4-니트로이미다졸(20 g, 63 mmol)을 에탄올(190 mL)에 희석한 후 트리에틸아민(26.5 mL, 190 mmol)과 플래티넘옥사이드(Platinum oxide; 108 mg, 0.47 mmol)를 가해주고 마이크로파 반응기에서 3기압의 수소압력하에 3시간 반응시킨 후 실리카젤과 셀라이트로 여과한 후 여액을 감압농축시켰다. 수득된 반응혼합물을 에틸아세테이트로 묽힌 후 10% 염산수용액으로 세척하고 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축하였다. 이소프로필알코올과 헥산으로 정제하여 7.9 g(65%)의 수율로 2-브로모-4-니트로이미다졸을 얻었다(참고문헌: 국제특허공개 제 WO 2005/077913호).

[0221] 단계 2: 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에탄올의 제조

[0222] 2-브로모-4-니트로이미다졸(591 mg, 3.08 mmol), 2-클로로-1-(2,4-디클로로페닐)에탄올(1.00 g, 4.43 mmol) 및 탄산칼륨(255 mg, 1.85 mmol)을 메탄올(10 mL) 용매 하에 12시간 동안 환류교반 하였다. 물을 가하여 반응을 종결하고 감압농축한 후, 반응혼합물을 에틸아세테이트로 두 번 추출하였다. 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/1)을 이용해 정제하여 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에탄올을 백색 고체로 43%(504 mg, 1.32 mmol)의 수율로 얻었다.

[0223] 단계 3: 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올의 제조

[0224] 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에탄올(0.50 g, 1.3 mmol)을 메탄올(5 mL)에 가한 후 메탄올나트륨(708 mg, 13 mmol)을 가하고 상온에서 6시간 동안 반응시켰다. 반응혼합물을 0℃로 냉각한

후 물을 가하여 반응을 종결하고, 반응혼합물을 에틸아세테이트로 두 번 추출하였다. 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올을 백색 고체로 94%의 수율로 얻었다.

[0225] 단계 4: 1-(2-아지도-2-(2,4-디클로로페닐)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸의 제조

[0226] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올(258 mg, 0.776 mmol), 디페닐포스포릴아지드(427 mg, 1.55 mmol), DBU(236 mg, 1.55 mmol) 및 테트로히드로퓨란(4 mL)의 혼합물을 12시간 동안 환류교반하였다. 물을 가하여 반응을 종결하고, 반응혼합물을 에틸아세테이트로 두 번 추출하였다. 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 1-(2-아지도-2-(2,4-디클로로페닐)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸을 노란색 고체로 48%(133 mg, 0.374 mmol)의 수율로 얻었다.

[0227] 단계 5: 1-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메탄올의 제조

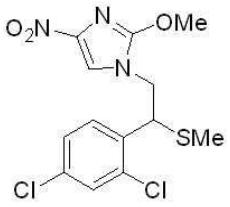
[0228] 1-(2-아지도-2-(2,4-디클로로페닐)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸(20 mg, 0.057 mmol), 프로파질알코올(propargylic alcoholate; 4.8 mg, 0.086 mmol), 디이소프로필에틸아민 (37 mg, 0.29 mmol) 및 CuI (22 mg, 0.11 mmol)을 아세토니트릴 (0.5 mL)에 희석한 후 마이크로파 반응기(Anton Parr Synthos 3000)를 이용해 150 ℃에서 10분간 반응시켰다. 반응혼합물을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 3/1)을 이용해 정제하여 실시예 1의 화합물을 황색 고체로 17%(4 mg, 0.0096 mmol)의 수율로 얻었다.

[0229] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.11 (s, 3H), 4.59 (dd, *J* = 14.7, 4.5 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.98 (dd, *J*= 9.3, 4.5 Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H);

[0230] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ56.5, 58.8, 60.9, 72.9, 83.2, 119.3, 124.8, 130.9, 131.1, 133.3, 135.7, 137.4, 152.7;

[0231] LC/MS [$M+H^+$] 413.10.

[0232] **실시예 2: 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-(메틸티오)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸의 제조**

[0233] 

[0234] 단계 1: 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄설포네이트의 제조

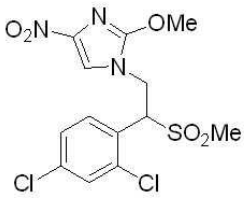
[0235] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올(실시예 1의 단계 3의 화합물; 112 mg, 0.337 mmol)과 메실클로라이드(0.06 mL, 0.775 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 녹인 후 상온에서 3시간 동안 반응시켰다. 물을 가하여 반응을 종결하고, 반응혼합물을 디클로로메탄으로 두 번 추출하였다. 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 에틸아세테이트/헥산을 이용해 재결정하여 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄설포네이트를 흰색 고체로 72%(99 mg) 수율로 얻었다.

[0236] 단계 2: 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-(메틸티오)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸의 제조

[0237] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄설포네이트(105 mg, 0.256 mmol)를 메탄올(3 mL)에 희석한 후 나트륨티오메톡사이드(61 mg, 0.87 mmol)을 가하고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/1)을 이용해 정제하여 실시예 2의 화합물을 백색고체로 38%(35 mg, 0.097 mmol)의 수율로 얻었다.

[0238] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ2.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H),4.08 (dd, J = 14.3, 7.0 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 4H) HRMS (ESMS) calcd for $C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_3S$ [M^+] 361.0055, found 361.0045.

[0239] **실시예 3: 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸의 제조**

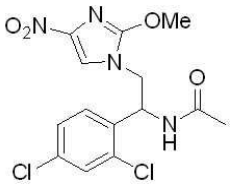
[0240] 

[0241] 실시예 2의 화합물(30 mg, 0.082 mmol)을 메틸렌클로라이드(2 mL)에 희석한 후 77% 메타-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA; 56 mg, 0.25 mmol)을 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 $NaHCO_3$ 포화수용액을 가해 반응을 종료시키고 메틸렌클로라이드로 두 번 추출하였다. 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/1)을 이용해 정제하여 실시예 3의 화합물을 백색 고체로 70%(23 mg, 0.0576 mmol)의 수율로 얻었다.

[0242] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.76 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.41 (dd, J = 14.5, 9.1 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 14.5, 5.5 Hz, 1H), 5.26-5.31 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H);

[0243] HRMS (ESMS) calcd for $C_{13}H_{13}Cl_2N_3O_5S$ [M^+] 392.9953, found 39.9943.

[0244] **실시예 4: N-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)아세트아미드의 제조**

[0245] 

[0246] <u>단계 1: 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄아민의 제조</u>

[0247] 1-(2-아지도-2-(2,4-디클로로페닐)에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸(실시예 1의 단계 4의 화합물; 82 mg, 0.23 mmol), 프로판디티올(0.11 mL, 1.14 mmol) 및 트리에틸아민(0.16 mL, 1.14 mmol)을 메탄올(9 mL)에 녹인 후 3시간 동안 상온에서 반응시켰다. 물을 가하여 반응을 종결하고, 반응혼합물을 에틸아세테이트로 세 번 추출하였다. 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/1-5/1)을 이용해 정제하여 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄아민을 노란색 고체로 67%(51 mg, 0.15 mmol)로 얻었다.

[0248] 단계 2: N-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)아세트아미드

[0249] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄아민(50 mg, 0.15 mmol)과 트리에틸아민(31 mg, 0.30 mmol)을 메틸렌클로라이드(0.5 mL)에 희석한 후, 아세틸클로라이드 (14 mg, 0.18 mmol)를 0℃에서 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 메틸렌클로라이드로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/4)을 이용해 정제하여 실시예 4의 화합물을 백색 고체로 89%(50 mg, 0.13 mmol)의 수율로 얻었다.

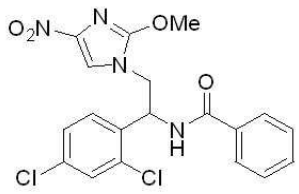
[0250] Mp = 195.7 ℃;

[0251] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.03 (s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.27 (d, *J*= 1.7 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 14.3, 6.9 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H);

[0252] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 23.3, 47.2, 51.4, 58.1, 117.0, 127.9, 129.3, 130.3, 133.1, 133.7, 135.4, 151.0, 169.9;

[0253] HRMS (ESMS) $C_{14}H_{14}Cl_2N_4O_4$ calcd for [M^+] 372.0392, found 372.0395.

[0254] **실시예 5: N-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)벤즈아미드의 제조**

[0255] 

[0256] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄아민(실시예 4의 단계 1의 화합물: 50 mg, 0.15 mmol)와 트리에틸아민 (31 mg, 0.30 mmol)을 메틸렌클로라이드(0.5 mL)에 희석한 후, 벤조일클로라이드 (25 mg, 0.18 mmol)를 0℃에서 가하고 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 메틸렌클로라이드로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/3)을 이용해 정제하여 실시예 5의 화합물을 백색 고체로 92%(60 mg, 0.14 mmol)의 수율로 얻었다.

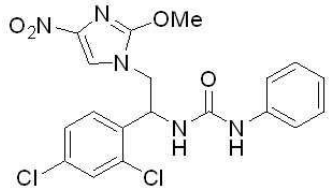
[0257] Mp = 225.6 ℃;

[0258] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.06 (s, 3H), 4.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J*= 13.9, 6.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.44-7.56 (m, 4H), 7.72-7.74 (m, 2H);

[0259] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 47.2, 52.3, 58.2, 116.9, 126.9, 128.0, 128.9, 129.4, 130.4, 132.4, 133.0, 133.2, 133.6, 135.5, 153.9, 167.1, 179.4;

[0260] HRMS (ESMS) $C_{19}H_{16}Cl_2N_4O_4$ calcd for [M^+] 434.0549 found 434.0562.

[0261] **실시예 6: 1-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)-3-페닐우레아의 제조**

[0262] 

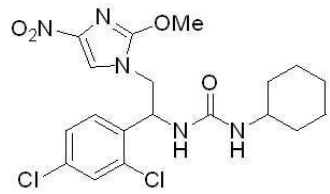
[0263] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄아민(실시예 4의 단계 1의 화합물: 50 mg, 0.15 mmol)을 테트라히드로퓨란(0.5 mL)에 희석한 후, 페닐이소시아네이트 (22 mg, 0.18 mmol)를 가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 실시예 6의 화합물을 백색 고체로 56%(38 mg, 0.084 mmol)의 수율로 얻었다.

[0264] Mp = 234.5 ℃;

[0265] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.93(s, 3H), 4.15-4.26 (m, 2H), 5.57-5.62 (m, 1H), 6.48 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (s, 1H)

[0266] HRMS (ESMS) $C_{19}H_{17}Cl_2N_5O_4$ calcd for [M^+] 449.0658 found 449.0660.

[0267] **실시예 7: 1-시클로헥실-3-(1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸)우레아의 제조**

[0268] 

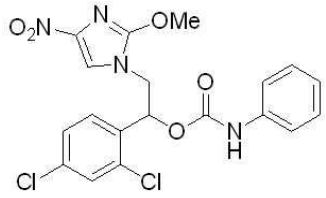
[0269] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄아민(실시예 4의 단계 1의 화합물: 50 mg, 0.15 mmol)과 시클로헥실이소시아네이트(23 mg, 0.18 mmol)를 테트라히드로퓨란(0.5 mL)에 희석한 후, 1.0 M 칼륨 t-부톡사이드 테트라히드로퓨란용액(0.23 mL, 0.23 mmol)을 0℃에서 가하고 상온에서 30분 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 실시예 7의 화합물을 백색 고체로 68%(47 mg, 0.10 mmol)의 수율로 얻었다.

[0270] Mp = 231.8 ℃;

[0271] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.05-1.39 (m, 6H), 1.54-1.81 (m, 5H), 4.01 (s, 3H), 4.08 (dd, *J* = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 14.1, 5.3 Hz, 1H), 5.60 (dd, *J*= 8.6, 5.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H);

[0272] HRMS (ESMS) $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_4$ calcd for [M^+] 455.1127 found 455.1119.

[0273] **실시예 8: 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 페닐카바메이트의 제조**

[0274] 

[0275] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올(실시예 1의 단계 3의 화합물; 50 mg, 0.15 mmol)과 페닐이소시아네이트(22 mg, 0.18 mmol)를 테트라히드로퓨란(0.5 mL)에 희석한 후, 1.0 M 칼륨 t-부톡사이드 테트라히드로퓨란용액(0.23 mL, 0.23 mmol)을 0℃에서 가하고 상온에서 30분 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/1)을 이용해 정제하여 실시예 8의 화합물을 백색 고체로 85%(58 mg, 0.13 mmol)의 수율로 얻었다.

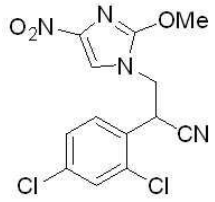
[0276] Mp = 175.0 ℃;

[0277] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.86(s, 3H), 4.27 (d, *J*= 4.5 Hz 2H). 6.36 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H). 7.06-7.14 (m , 2H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.29-7.53 (m, 6H);

[0278] ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 59.0, 71.9, 120.5, 125.0, 129.3, 130.0, 130.4, 130.7, 130.9, 134.5, 135.3, 136.7, 140.0, 144.1, 153.2, 154.2;

[0279] LC/MS [$M+H^+$] 451.13.

[0280] **실시예 9: 2-(2,4-디클로로페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)프로판니트릴의 제조**

[0281] 

[0282] 인듐트리클로라이드(22 mg, 0.099 mmol)와 트리메틸실릴시아나이드(0.30 mL, 2.0 mmol)를 메틸렌클로라이드(0.5 mL)에 희석한 용액에, 메틸렌클로라이드(2.0 mL)에 희석한 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올(실시예 1의 단계 3의 화합물; 150 mg, 0.45 mmol)을 가하고 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 메틸렌클로라이드로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/4)을 이용해 정제하여 실시예 9의 화합물을 옅은 황색 고체로 84%(129 mg, 0.38 mmol)의 수율로 얻었다.

[0283] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.86 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.06 (dd, *J*= 14.0, 3.0 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 7.1, 2.9 Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.38 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H);

[0284] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ50.6, 57.8, 69.2, 118.1, 127.7, 128.7, 129.1, 131.9, 134.7, 142.4, 151.0;

[0285] HRMS (ESMS) $C_{13}H_{10}Cl_2N_4O_3$ calcd for [M^+] 340.0130 found 340.0121.

[0286] **실시예 10: 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에탄온의 제조**

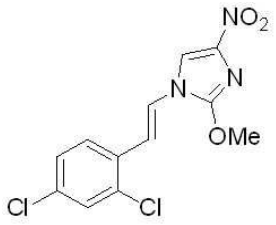
[0287]

[0288] 2-클로로-1-(2,4-디클로로페닐)에탄온(7.63 g, 34.1 mmol), 2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸(실시예 1의 단계 1의 화합물; 4.57 g, 23.9 mmol) 및 탄산칼륨(1.99 g, 10.4 mmol)을 디메틸포름아미드(30 mL)에 희석한 후 80-85℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 에틸아세테이트/헥산(1/2)을 이용해 재결정하여 실시예 10의 화합물을 옅은 황색 고체로 60%(7.81 g, 20.6 mmol)의 수율로 얻었다.

[0289] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.49 (s, 2H), 7.45 (ddd, J = 8.4, 2.0, 0.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.9 H, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H)

[0290] HRMS (ESMS) $C_{11}H_6BrCl_2N_3O_3$calcd for [M^+] 376.8970 found 376.8968.

[0291] **실시예 11: (E)-1-(2,4-디클로로스티릴)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸의 제조**

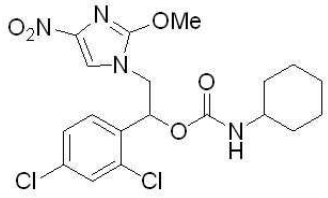
[0292] 

[0293] 실시예 15의 화합물(49 mg, 0.11 mmol)과 칼륨티오아세테이트(48 mg, 0.42 mmol)를 디메틸포름아미드(0.5 mL)에 희석한 후 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 실시예 11의 화합물을 황색 고체로 49%(17 mg, 0.054 mmol)의 수율로 얻었다.

[0294] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.21 (s, 3H), 7.06 (d, J= 14.7 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H);

[0295] HRMS (ESMS) $C_{12}H_9Cl_2N_3O_3$ calcd for [M^+] 313.0021 found 313.0013.

[0296] **실시예 12: 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 시클로헥실카바메이트의 제조**

[0297] 

[0298] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올(실시예 1의 단계 3의 화합물; 50 mg, 0.15 mmol)과 시클로헥실이소시아네이트(23 mg, 0.18 mmol)를 테트라히드로퓨란(0.5 mL)에 희석한 후, 1.0 M 칼륨 t-부톡사이드 테트라히드로퓨란용액(0.23 mL, 0.23 mmol)을 0℃에서 가하고 상온에서 30분 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 실시예 12의 화합물을 백색 고체로 86%(59 mg, 0.13 mmol)의 수율로 얻었다.

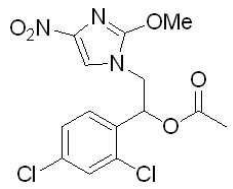
[0299] Mp = 218.1-221.4 ℃ (decomposition);

[0300] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.07-1.41 (m, 6H), 1.48-1.77 (m, 3H), 1.85-1.97 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.18-4.26 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.26-6.29 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*= 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H);

[0301] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24.7, 25.3, 29.7,33.2, 47.7, 50.4, 57.9, 70.1, 117.4, 119.7, 127.7, 127.8, 132.7, 133.0, 135.2, 142.8, 145.8, 151.1, 153.3;

[0302] HRMS (ESMS) $C_{19}H_{22}Cl_2N_4O_5$ calcd for [M^+] 456.0967 found 456.0973.

[0303] **실시예 13: 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸아세테이트의 제조**

[0304] 

[0305] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올(실시예 1의 단계 3의 화합물; 50 mg, 0.15 mmol)을 메틸렌클로라이드(0.5 mL)에 희석시키고 트리에틸아민(31 mg, 0.30 mmol)을 가한 후, 아세틸클로라이드(14 mg, 0.18 mmol)를 0℃에서 가하고 상온에서 30분 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 메틸렌클로라이드로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 에틸아세테이트/헥산(1/2)을 이용해 재결정하여 실시예 13의 화합물을 백색 고체로 89%(51 mg, 0.13 mmol)의 수율로 얻었다.

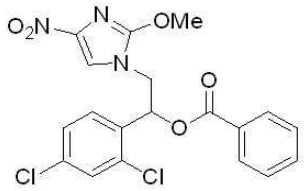
[0306] Mp = 135.9-142.6 ℃ (decomposition);

[0307] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.96-4.21 (m, 2H), 6.32-6.35 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H);

[0308] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 20.7, 47.4, 58.0, 69.9, 117.0, 127.8, 129.7, 132.2, 132.8, 135.5, 142.9, 151.1, 168.9;

[0309] HRMS (ESMS) $C_{14}H_{13}Cl_2N_3O_5$ calcd for [M^+] 373.0232 found 373.0237.

[0310] **실시예 14: 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 벤조에이트의 제조**

[0311] 

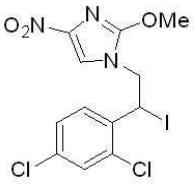
[0312] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올(실시예 1의 단계 3의 화합물; 50 mg, 0.15 mmol)을 메틸렌클로라이드(0.5 mL)에 희석시키고 트리에틸아민(31 mg, 0.30 mmol)을 가한 후, 벤조일클로라이드(25 mg, 0.18 mmol)를 0℃에서 가하고 상온에서 30분 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 메틸렌클로라이드로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 에틸아세테이트/헥산(1/2)을 이용해 재결정하여 실시예 14의 화합물을 백색 고체로 81%(53 mg, 0.12 mmol)의 수율로 얻었다.

[0313] Mp = 164.2-169.0 ℃ (decomposition)

[0314] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ3.88 (s, 3H), 4.35-4.37 (m, 2H), 6.32-6.35 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H);

[0315] HRMS (ESMS) $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_4$ calcd for [M^+] 435.0389 found 435.0392.

[0316] **실시예 15: 1-(2-(2,4-디클로로페닐)-2-요오도에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸의 제조**

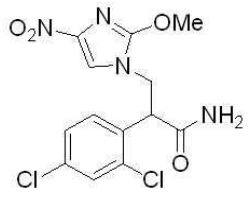
[0317] 

[0318] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 메탄설포네이트(실시예 2의 단계 1의 화합물: 500 mg, 1.22 mmol)와 NaI(549 mg, 3.66 mmol)를 아세톤(7 mL)에 희석한 후 2시간 동안 환류교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 실시예 15의 화합물을 백색 고체로 18%(92 mg, 0.21 mmol)의 수율로 얻었다.

[0319] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.09 (s, 3H), 4.37 (dd, *J*= 14.4, 8.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*= 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H);

[0320] HRMS (ESMS) $C_{12}H_{10}Cl_2IN_3O_3$ calcd for [M^+] 440.9144 found 440.9118.

[0321] **실시예 16: 2-(2,4-디클로로페닐)-3-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)프로판아미드의 제조**

[0322] 

[0323] 실시예 9의 화합물(94 mg, 0.28 mmol)에 트리메틸실릴클로라이드(60 mg, 0.55 mmol)를 0℃에서 가한 후 물(10 mg, 0.55 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반한 후 물을 가해 희석시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출하였다. 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 실시예 16의 화합물을 옅은 녹색 고체로 91%(90 mg, 0.25 mmol)의 수율로 얻었다.

[0324] Mp = 165.8℃;

[0325] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.09 (s, 3H), 4.37 (dd, *J* = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 5.73 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.35-7.36 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H);

[0326] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 49.7, 57.9, 68.8, 118.3, 127.8, 128.1, 129.3, 132.3, 134.9, 135.9, 151.0, 189.6.

[0327] **실시예 17: 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-페닐에탄온의 제조**

[0328]

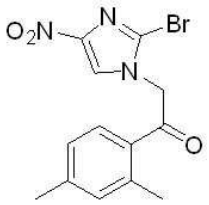
[0329] 2-브로모아세토페논(1.00 g, 5.02 mmol), 2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸(실시예 1의 단계 1의 화합물; 804 mg, 4.19 mmol), 탄산칼륨(926 mg, 6.70 mmol) 및 테트라부틸암모늄요오드(464 mg, 1.26 mmol)를 에탄올(10 mL)에 희석한 후 70℃에서 2.5시간 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 실시예 17의 화합물을 백색 고체로 43%(560 mg, 1.81 mmol)의 수율로 얻었다.

[0330] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.50 (s, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.71-7.74 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H);

[0331] ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 54.03, 121.3, 122.8, 128.1, 129.4, 133.4, 135.1, 188.7;

[0332] HRMS (ESMS) $C_{11}H_8BrN_3O_3$ calcd for [M^+] 308.9749 found 308.9752.

[0333] **실시예 18: 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디메틸페닐)에탄온의 제조**

[0334] 

[0335] 단계 1: 2-클로로-1-(2,4-디메틸페닐)에탄온의 제조

[0336] m-크실렌(7.0 mL, 56.7 mmol), 2-클로로아세트산(1.43 g, 15.1 mmol), 오산화인(3 g) 및 알루미나(Al_2O_3; 3g)를 1,2-디클로로에탄(10 mL)에 희석한 후 60-85℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 상온으로 식힌 후 메틸렌클로라이드로 희석시키고 고체를 여과했다. 얻어진 유기층을 중탄산나트륨 수용액으로 씻은 후, 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/10)을 이용해 정제하여 2-클로로-1-(2,4-디메틸페닐)에탄온의 화합물을 황색 고체로 30%(827 mg, 4.53 mmol)의 수율로 얻었다(참고문헌: *Syn. Comm.* 2009, 39, 2702-2722).

[0337] 단계 2: 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디메틸페닐)에탄온의 제조

[0338] 2-클로로-1-(2,4-디메틸페닐)에탄온(800 mg, 4.78 mmol), 2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸(실시예 1의 단계 1의 화합물; 764 mg, 3.98 mmol), 탄산칼륨(880 mg, 6.34 mmol) 및 테트라부틸암모늄요오드(441 mg, 1.19 mmol)를 에탄올(15 mL)에 희석한 후 60℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/2)을 이용해 정제하여 실시예 18의 화합물을 백색 고체로 50%(674 mg, 1.81 mmol)의 수율로 얻었다.

[0339] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 7.20 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H);

[0340] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ21.6, 22.0, 55.5, 131.3, 122.9, 126.9, 128.9, 129.9, 133.9, 141.1, 144.9, 190.1;

[0341] HRMS (ESMS) $C_{13}H_{12}BrN_3O_3$ calcd for [M^+] 337.0062 found 337.0061.

[0342] **실시예 19: 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디메톡시페닐)에탄온의 제조**

[0343]

[0344] 단계 1: 2-클로로-1-(2,4-디메톡시)에탄온의 제조

[0345] 1,3-디메톡시벤젠(4.0 mL, 30 mmol), 2-클로로아세트산(1.42 g, 15.0 mmol), 오산화인(3 g) 및 알루미나(Al_2O_3; 3g)를 1,2-디클로로에탄(10 mL)에 희석한 후 4시간 동안 환류교반 하였다. 반응혼합물을 상온으로 식힌 후 메틸렌클로라이드로 희석시키고 고체를 여과했다. 얻어진 유기층을 중탄산나트륨 수용액으로 세척한 후, 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/10)을 이용해 정제

하여 2-클로로-1-(2,4-디메톡시)에탄온의 화합물을 황색 고체로 25%(798 mg, 3.72 mmol)의 수율로 얻었다(참고 문헌: *Syn. Comm.* 2009, 39, 2702-2722).

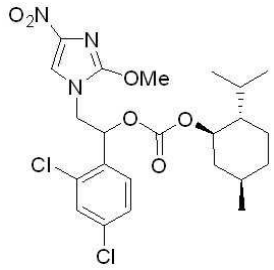
[0346] 단계 2: 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디메톡시페닐)에탄온의 제조

[0347] 2-클로로-1-(2,4-디메톡시)에탄온(798 mg, 3.72 mmol), 2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸(실시예 1의 단계 1의 화합물; 595 mg, 3.10 mmol), 탄산칼륨(686 mg, 5.00 mmol) 및 테트라부틸암모늄요오드(344 mg, 0.93 mmol)를 에탄올(15 mL)에 희석한 후 2.5시간 동안 환류교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/5)을 이용해 정제하여 실시예 18의 화합물을 백색 고체로 10%(120 mg, 0.32 mmol)의 수율로 얻었다.

[0348] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.91(s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H)

[0349] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 21.6, 22.0, 55.5, 131.3, 122.9, 126.9, 128.9, 129.9, 133.9, 141.1, 144.9, 190.1.

[0350] **실시예 20: 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에틸 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸시클로헥실 카보네이트의 제조**

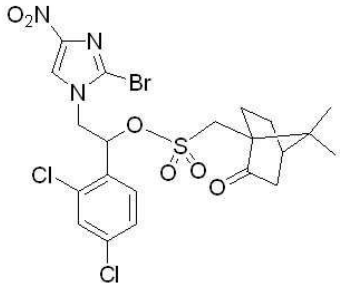
[0351] 

[0352] 1-(2,4-디클로로페닐)-2-(2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)에탄올(실시예 1의 단계 3의 화합물; 68 mg, 0.21 mmol) 및 트리에틸아민(26 mg, 0.6 mmol)을 메틸렌클로라이드(1 mL)에 희석한 후, (-)-멘틸클로로포르메이트(94 mg, 0.43 mmol)를 가하고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 메틸렌클로라이드로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/5)을 이용해 정제하여 실시예 20의 화합물을 백색 고체로 75%(79 mg, 0.15 mmol)의 수율로 얻었다.

[0353] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.70 (dd, *J*= 16.6, 7.0 Hz, 3H), 0.76-1.12 (m, 3H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.33-1.49 (m, 2H), 1.61-1.98 (m, 4H), 3.97 (d, J = 10.5 Hz, 3H), 4.17-4.29 (m, 2H), 4.37-4.52 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 6.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (s, 1H);

[0354] HRMS (ESMS) $C_{23}H_{29}Cl_2N_3O_6$ calcd for [M^+] 513.1433 found 513.1437.

[0355] **실시예 21: 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에틸(7,7-디메틸-2-옥소비시클릭[2.2.1]헵탄-1-일)메탄설포네이트의 제조**

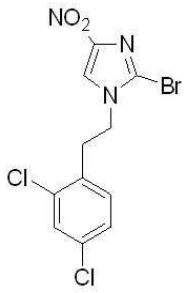
[0356] 

[0357] 2-(2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸-1-일)-1-(2,4-디클로로페닐)에탄올(실시예 1의 단계 2의 화합물; 20 mg, 0.053 mmol)과 트리에틸아민(120 mg, 1.19 mmol)을 메틸렌클로라이드(0.5 mL)에 희석한 후, (+)-켐퍼설포닐클로라이드(110 mg, 0.44 mmol)를 가하고 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 메틸렌클로라이드로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/5)을 이용해 정제하여 실시예 21의 화합물을 백색 고체로 64%(20 mg, 0.034 mmol)의 수율로 얻었다.

[0358] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (d, *J*= 4.9 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.40-1.66 (m, 3H), 1.90-2.18 (m, 2H), 2.22-2.44 (m, 2H), 2.98 (dd, *J* = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 15.0, 7.8 Hz, 1H), 4.44-4.62 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 1H) 7.27-7.34 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H);

[0359] LC/MS [M+H$^+$] 595.92.

[0360] **실시예 22: 2-브로모-1-(2,4-디클로로펜에틸)-4-니트로-1H-이미다졸의 제조**

[0361] 

[0362] 2,4-디클로로펜에틸브로마이드(800 mg, 3.15 mmol), 2-브로모-4-니트로-1H-이미다졸(실시예 1의 단계 1의 화합물; 500 mg, 2.62 mmol) 및 탄산칼륨(220 mg, 1.59 mmol)를 디메틸포름아미드(5 mL)에 희석한 후 80 ℃에서 4시간 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/5)을 이용해 정제하여 실시예 22의 화합물을 백색 고체로 70%(667 mg, 1.83 mmol)의 수율로 얻었다.

[0363] Mp = 155.7-159.3 ℃;

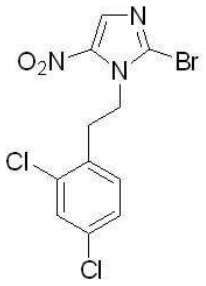
[0364] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*= 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H);

[0365] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 33.9, 48.2, 120.3, 121.2, 127.9, 129.9, 127.9, 129.9, 131.7, 131.9, 134.6, 134.8, 147.3;

[0366] HRMS (ESMS) $C_{11}H_8BrCl_2N_3O_2$ calcd for [M$^+$] 362.9177 found 362.9177;

[0367] 4-nitro isomer λ_{max}= 297.9 nm.

[0368] **실시예 23: 2-브로모-1-(2,4-디클로로펜에틸)-5-니트로-1H-이미다졸의 제조**

[0369] 

[0370] 실시예 22의 화합물 합성방법 중 부산물로 실시예 23의 화합물을 백색 고체로 7%(70 mg, 0.19 mml)의 수율로 얻었다.

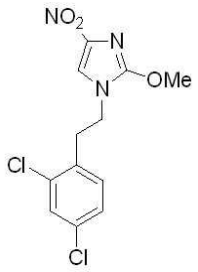
[0371] Mp = 131.5-131.7 ℃;

[0372] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.67 (t, *J*= 7.1 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*= 2.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H);

[0373] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 33.4, 47.8, 127.7, 129.7, 131.8, 132.4, 133.4, 134.3, 135.1; HRMS (ESMS) $C_{11}H_8BrCl_2N_3O_2$ calcd for [M^+] 362.9177 found 362.9182;

[0374] 5-nitro isomer λ_{max} = 313.3 nm

[0375] **실시예 24: 1-(2,4-디클로로펜에틸)-2-메톡시-4-니트로-1H-이미다졸의 제조**

[0376] 

[0377] 실시예 22의 화합물(204 mg, 0.559 mmol)을 메탈올 (5 mL)에 희석한 후 나트륨메톡사이드(328 mg, 6.07 mmol)를 가하고 상온에서 12시간 교반하였다. 반응혼합물에 물을 가해 반응을 종료시키고 에틸아세테이트로 두 번 추출한 후, 얻어진 유기층의 수분을 무수황산마그네슘으로 제거하고 여액을 감압농축한 후 실리카젤 칼럼(에틸아세테이트/헥산 = 1/3)을 이용해 정제하여 실시예 24의 화합물을 백색 고체로 47%(83 mg, 0.26 mmol)의 수율로 얻었다.

[0378] Mp = 225.5 ℃;

[0379] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.04-4.09 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*= 2.1 Hz,1H);

[0380] ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 33.5, 44.4, 57.9, 116.5, 127.6, 129.7, 131.6, 132.7, 134.1, 134.8, 150.9;

[0381] HRMS (ESMS) $C_{12}H_{11}Cl_2N_3O_3$ calcd for [M^+] 315.0177 found 315.0165.

[0382] **<시험예 1>**

[0383] 상기 실시예 1 내지 24에서 얻어진 화합물의 결핵균에 대한 효능과 베로세포(Vero cell)에 대한 독성을 다음과 같이 확인하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0384] **1) 결핵균에 대한 효능**

[0385] 1-1) 호기환경 최소 억제농도(MIC: Minimum Inhibitory Concentration) 측정

[0386] 본 발명의 화합물의 항결핵균에 대한 효능을 평가하기 위하여 결핵균 최소억제농도측정방법 (MIC)을 이용하여 다음과 같이 실험하였다.

[0387] 실시예 1 내지 24에서 수득한 시험대상물질을 미들부룩 7H9 액체배지(입수처: 디프코(Difco), USA)를 이용하여 2배 계단희석(serial dilution)한 후 96웰 마이크로플레이트에 50 μL씩 분주하였다. 결핵균 표준균주인 마이코박테리움 투버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) H37Rv의 균주액의 냉동 스톡을 미들부룩 7H9 액체배지에 접종하여 5일간 배양하였다. 600 nm의 파장에서의 흡광도가 0.5일 때 희석하여 최종 균수가 2~5 X 10^5 집락수/ml가 되도록 약제희석 플레이트에 50 μl씩 접종하였다. 시험플레이트를 37℃에서 7일간 배양한 후, 알라마 블루 지시약(Abd Serotec사) 10 μl를 각 웰에 가하였다. 24시간 후 각 웰의 색상 변화를 관찰하여 푸른색으로 남아 있는 가장 낮은 농도를 최소억제농도로 결정하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0388] 1-2) 혐기환경 최소 억제농도(MAC: Minimum Anaerobic Concentration) 측정

[0389] 녹색형광단백질을 발현하는 마이코박테리움 투버쿨로시스 H37Rv 재조합 결핵균(Collins LA et al., *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Feb; 42(2):344-347)을 밀봉한 시험관 내에서 미들부룩 7H9 배지를 이용하여 150 rpm의 속도로 교반하며 14일간 배양하였다. DMSO에 128배 단계 희석한 실시예 1 내지 24에서 수득한 시험대상물질 2 μl에 혐기 상태의 결핵균 100 μl를 혐기 챔버 내에서 가한 후 혐기상태에서 7일간 배양하였다. 이어, 해당 결핵균을 호기환경으로 이동하여 결핵균 10 μl을 새로운 미들부룩 7H9 배지에 10배 희석한 후 미소판 형광측정기(BMG Labtech사)로 형광강도를 측정하였다. 이어, 2일간 호기환경에서 배양 후 형광을 재측정하고, 균 성장정도를 측정하여 DMSO를 단독 처리한 대조군 대비 50% 이상 성장을 저해한 시험대상물질의 농도를 MAC로 결정하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0390] **2) 베로 세포에 대한 독성실험**

[0391] 본 발명의 화합물의 베로 세포에 대한 독성을 평가하기 위하여 다음과 같이 실험하였다.

[0392] 베로 세포주(입수처: 서울대학교 의과대학 한국세포주은행)를 DMEM 배지에서 대수증식기가지 배양하였다. 세포수를 세어 5 x 10^5 세포/ml로 희석한 후 90 μl를 각 웰에 분주하였다. 24시간 동안 37℃의 이산화탄소배양기내에서 배양하였다. 시험대상물질을 DMEM 배지에 2배 계단 희석한 후 각 농도의 물질을 10 μl씩 분주하였다. 3일간 배양한 후, 배지를 제거하고 MTT 용액을 가하고 4시간 배양하였다. 상온에서 원심분리한 후 상등액을 제거하고 DMSO를 첨가하여 침전물을 희석한 후 570 nm에서 흡광도를 측정하였다. 측정치를 이용하여 그라프패드 소프트웨어를 이용하여 IC_{50}을 계산하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0393]

화합물	분자량	MIC (㎎/mL)	MAC (㎎/mL)	IC_{50} (㎎/mL)
실시예 2	362.2316	4	16	16.3
실시예 9	341.1495	1	4	62.59
실시예 11	314.1242	1	16	>100
실시예 13	374.1761	2	8	>100
실시예 14	436.2455	8	미측정	>100
실시예 15	442.0366	1	4	62.49
실시예 16	359.1648	1	8	79.06
실시예 19	370.1555	8	미측정	>100
실시예 23	365.0101	1	8	

[0394] 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 니트로이미다졸 화합물은 기존에 알려진 문헌[김필호 등, *JMC*, 2009, 52, 1317]에 기재된 니트로이미다졸 화합물의 MIC 값 중 가장 우수한 값이 6.25 μM(= 2.26 μg/mL)이고 MAC 값이 250-500 μM(90-181 μg/mL)인 반면, 본 발명의 화합물은 최대 MIC 값 1.0 μg/mL 및 최대 MAC 값 4 μg/mL의 우수한 항결핵 활성을 가지고 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 결핵균에 대해 우수한 효능을 나타내면서도, 베로세포에 대한 독성에 대해서는 안전한 것을 알 수 있다.