

명세서

발명의 명칭: 피롤리딘 유도체 및 이를 포함하는 베타-아밀로이드 또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 또는 치료용 약학 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 피롤리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이를 포함하는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제 및/또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해, 및/또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료 효과를 갖는 약학 조성물, 그리고 상기 피롤리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 프로탁 화합물과 관련된 것이다.

배경기술

- [2] 대표적인 퇴행성 뇌신경질환인 알츠하이머병의 중요한 병리적 특징은 노인성 플라크(senile plaque)라고 불리는 펩티드 응집체의 형성이며, 이는 시냅스 기능장애 및 신경세포의 사멸을 유발한다. 이러한 노인성 플라크의 주성분은 40-42 아미노산 길이의 베타-아밀로이드 (beta-amyloid; A β)이다. 베타-아밀로이드 단량체는 올리고머, 원섬유(protofibril) 및 베타-시트가 풍부한 섬유로 자가 조립(self-assemble)되기 쉽고, 신경 독성의 발병과 관련이 있다.
- [3] 또한, 최근들어 타우(Tau) 단백질이 비정상적인 구조를 가지면서 내포체(inclusion body)를 형성하고 이로 인한 퇴행성 뇌질환이 발생된다고 알려지면서 타우 단백질이 이들 질환에 새로운 표적으로 대두되고 있다. 타우 단백질은 미세소관을 안정화시키는 데 필요한 물질로서, 과도하게 축적되면 미세소관이 붕괴되면서 정상 신경세포의 네트워크가 와해되는 것으로 알려져 있다. 타우 단백질이 축적되고 신경세포의 응집으로 인한 질환을 타우병증(tauopathy)이라 불리고 있으며 여러 가지의 퇴행성 뇌질환의 원인으로 지목되고 있다.
- [4] 따라서, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집(축적)을 억제하거나 응집체를 분해하여 퇴행성 뇌신경질환의 치료에 적용 가능한 약물의 개발이 요구된다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

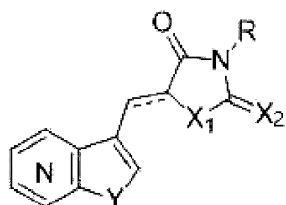
- [5] 상기와 같은 종래 기술의 문제점을 해소하기 위하여, 본 발명에서는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집(축적)을 억제하거나 응집체를 분해하여 퇴행성 뇌신경질환의 치료에 적용 가능한 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이들을 포함하는 약학적 또는 식품 조성물, 및 상기 화합물의 용도를 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [6] 또한 본 발명에서는 상기 신규한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염을 포함하는 프로탁 키메라 화합물, 이들을 포함하는 약학적 또는 식품 조성물, 및 상기 화합물의 용도를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

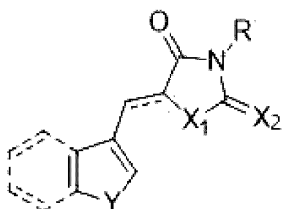
- [7] 이에, 본 발명의 일례는 다음의 화학식 I, II, III, IV, 또는 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

- [8] [화학식 I]



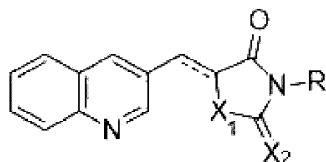
- [9] 상기 화학식 I에, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH, O, 또는 S이며, Y는 NH 또는 O이고, R은 H 또는 탄소수 1 내지 6개의 알킬기임 (6환 고리 내에 표시된 'N'은 고리를 이루는 6개 탄소 중 임의로 선택된 어느 하나를 치환하여 존재함을 나타냄);

- [10] [화학식 II]



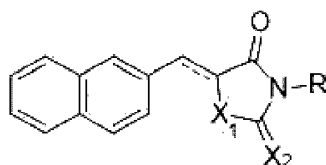
- [11] 상기 화학식 II에, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH, O, 또는 S이며, Y는 NH, O, 또는 S이고, R은 H 또는 탄소수 1 내지 6개의 알킬기임;

- [12] [화학식 III]



- [13] 상기 화학식 III에서, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH, O, 또는 S (예컨대, X1는 NH, 또는 S이고, X2는 NH, O, 또는 S)이고, R은 H 또는 탄소수 1 내지 6개의 알킬기임;

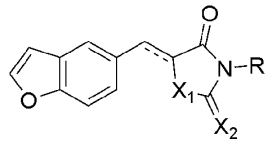
- [14] [화학식 IV]



- [15] 상기 화학식 IV에서, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH, O 또는 S (예컨대, X1는 NH, 또는 S이고, X2는 O, 또는 S)이고, R은 H 또는

탄소수 1 내지 6개의 알킬기임;

[16] [화학식 V]



- [17] 상기 화학식 V에서, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH, O 또는 S(예컨대, X1는 NH 또는 S이고, X2는 O 또는 S)이고, R은 H 또는 탄소수 1 내지 6개의 알킬기임.
- [18] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제용 약학 조성물을 제공한다.
- [19] 다른 예는 화학식 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 약학적 유효량을 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제 방법을 제공한다.
- [20] 다른 예는 화학식 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제에 사용하기 위한 용도, 또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [21] 다른 예는 화학식 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해용 약학 조성물을 제공한다.
- [22] 다른 예는 화학식 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 약학적 유효량을 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해 방법을 제공한다.
- [23] 다른 예는 화학식 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체의 분해에 사용하기 위한 용도, 또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체의 분해용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [24] 다른 예는 화학식 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을

유효성분으로 포함하는, 뇌신경세포 보호용 약학 조성물을 제공한다. 상기 뇌신경세포 보호는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집(축적)에 의한 손상으로부터의 뇌신경세포 보호를 포함한다.

- [25] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 약학적 유효량을 뇌신경세포 보호를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 뇌신경세포 보호 방법을 제공한다.
- [26] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의, 뇌신경세포 보호에 사용하기 위한 용도, 또는 뇌신경세포 보호용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [27] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [28] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 개선용 건강기능성 식품을 제공한다.
- [29] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 약학적 유효량을 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.
- [30] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 용도 또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [31] 상기 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병은 아밀로이드성 질환, 타우병증(Tauopathy), 및 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 퇴행성 뇌신경질환들 중에서 선택될 수 있으며, 예컨대, 치매 (예컨대, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 혈관성 치매 등), 경도인지장애 (mild cognitive impairment), 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 다운증후군, 아밀로이드성 뇌졸중(stroke), 전신성 아밀로이드병, 더취(Dutch)형 아밀로이드증, 타우병증, 루이소체치매(Dementia with Lewy Bodies, DLB), 다발성 경 색치매(Multi-Infarct Dementia, MID), 전두측두엽변성증(frontotemporal lobar degeneration, FTLTD), 픽병 (Pick's disease), 피질기조퇴행 (Corticobasal degeneration, CBD), 퇴행성

핵상마비 (progressive supranuclear palsy, PSP), 파킨슨병, 헌팅톤병 등으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

발명의 효과

- [32] 본 명세서에서 제공된 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제 및/또는 응집체 분해 효과가 우수하여, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 및/또는 축적에 의하여 유발되는 뇌신경질환의 예방 및/또는 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.

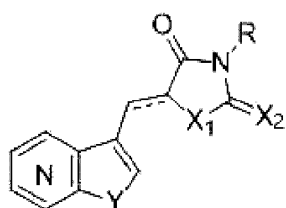
도면의 간단한 설명

- [33] 도 1a 및 1b는 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 TAU-1 및 TAU-2 프로탁 화합물의 세 가지 인산화된 Tau에서 분해활성을 나타냄을 확인한 도면이다. 구체적으로 도 1a는 TAU-1 및 TAU-2의 Tau 분해활성을 웨스턴 블롯하여 ImageQuant LAS 4000 (GE healthcare, IL, USA)을 통해 얻은 이미지이며, 도 1b는 상기 이미지를 Image J 프로그램으로 정량한 결과를 나타낸다.
- [34] 도 2는 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 TAU-1 및 TAU-2 PROTAC 화합물의 무병증 WT Tau, 병증 P301S Tau 단백질에 대한 결합력 (K_d)을 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

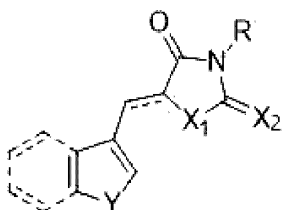
- [35] 이하, 본 명세서에서 제공되는 발명을 보다 상세히 설명한다.
- [36] 우선, 본 발명의 일례는 다음의 화학식 I, II, III, IV, 또는 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

- [37] [화학식 I]



- [38] 상기 화학식 I에, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH, O, 또는 S이며, Y는 NH 또는 O이고, R은 H 또는 탄소수 1 내지 6개의 알킬기임(6환 고리 내에 표시된 'N'은 고리를 이루는 6개 탄소 중 임의로 선택된 어느 하나를 치환하여 존재함을 나타냄);

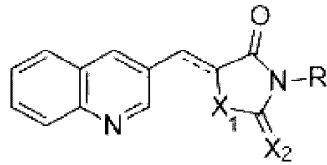
- [39] [화학식 II]



- [40] 상기 화학식 II에, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH,

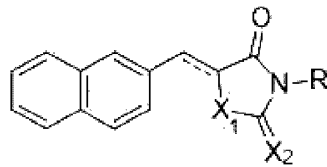
O, 또는 S이며, Y는 NH, O, 또는 S이고, R은 H 또는 탄소수 1 내지 6개의 알킬기임;

[41] [화학식 III]



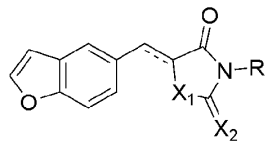
[42] 상기 화학식 III에서, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH 또는 S(예컨대, X1는 NH, 또는 S이고, X2는 NH, O, 또는 S)이고, R은 H 또는 탄소수 1 내지 6개의 알킬기임;

[43] [화학식 IV]



[44] 상기 화학식 IV에서, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH, O 또는 S(예컨대, X1는 NH, 또는 S이고, X2는 O, 또는 S)이고, R은 H 또는 탄소수 1 내지 6개의 알킬기임;

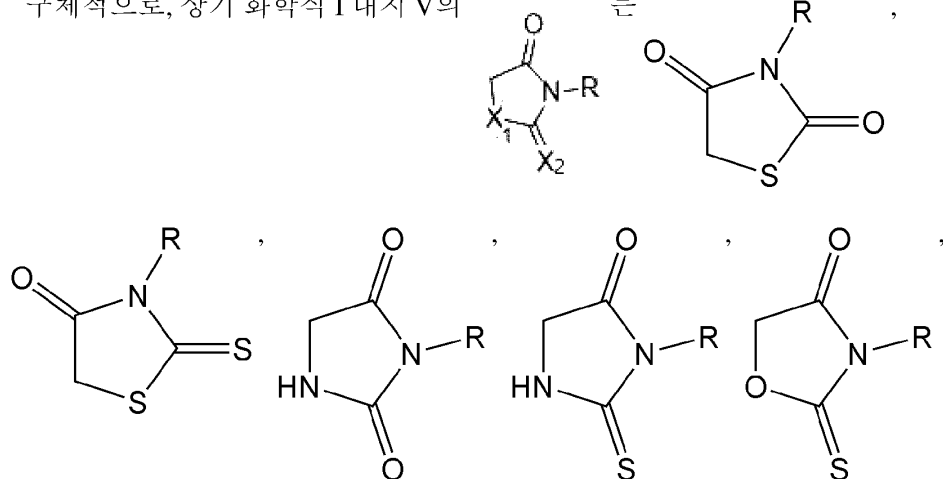
[45] [화학식 V]

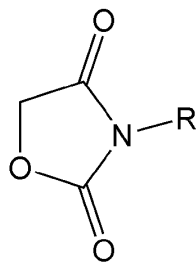


[46] 상기 화학식 V에서, X1 및 X2는 서로 같거나 다를 수 있고, 각각 독립적으로 NH, O 또는 S(예컨대, X1는 NH 또는 S이고, X2는 O 또는 S)이고, R은 H 또는 탄소수 1 내지 6개의 알킬기임.

[47] 구체적으로, 상기 화학식 I 내지 V에서, R은 H 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬일 수 있고, 더 구체적으로 R은 H, 메틸, 에틸 또는 이소프로필일 수 있다.

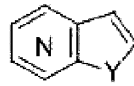
[48] 구체적으로, 상기 화학식 I 내지 V의



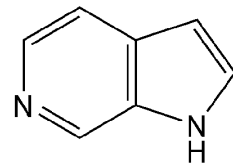
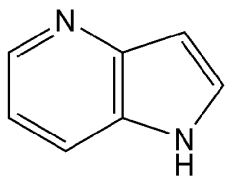
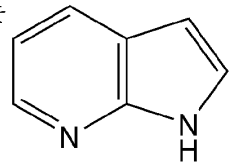


일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

[49] 구체적으로, 상기 화학식 I의



는

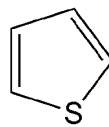
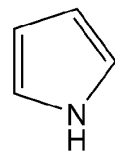
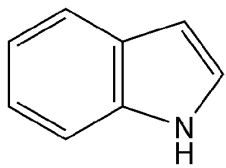
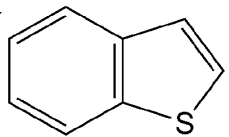


일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.

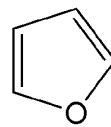
[50] 구체적으로, 상기 화학식 II의



는



또는



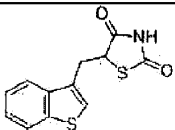
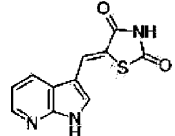
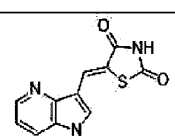
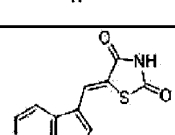
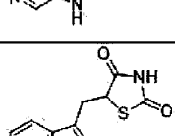
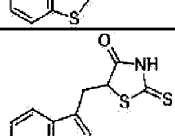
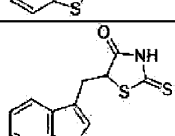
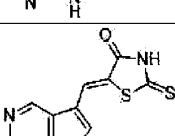
일 수 있으나 이에

제한되는 것은 아니다.

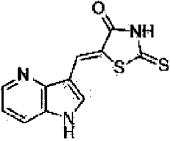
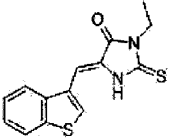
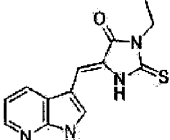
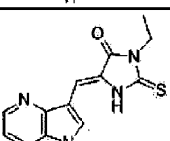
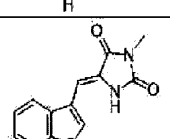
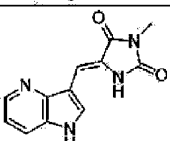
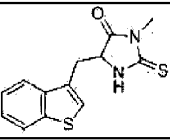
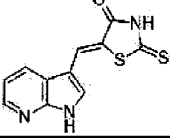
[51]

[52] 구체적으로, 상기 피롤리딘 유도체는 하기의 표 1에 기재된 화합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

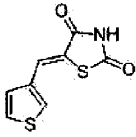
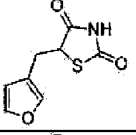
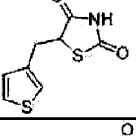
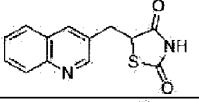
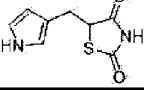
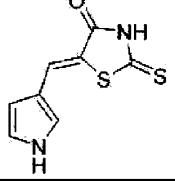
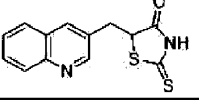
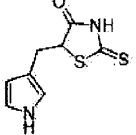
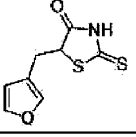
[53] [Table 1]

No.	화합물명	구조식	화합물 일반명	화학식
1	DN204284		(Z)-5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione]	II
2	DN204286		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione]	I
3	DN204289		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione]	I
4	DN204290		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione]	I
5	DN204291		5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)thiazolidine-2,4-dione]	II
6	DN204300		5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II
7	DN204304		5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
8	DN204807		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	I

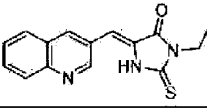
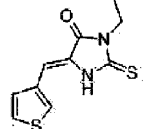
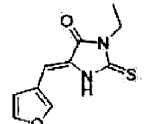
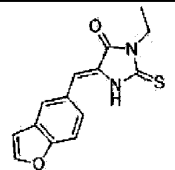
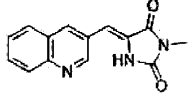
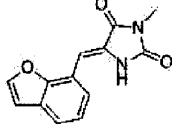
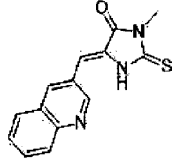
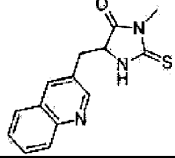
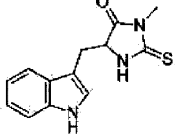
[54]

9	DN204808		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-2-티옥스티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
10	DN204810		(Z)-5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸렌)-3-에틸-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	II
11	DN204816		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	I
12	DN204817		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	I
13	DN204671		(Z)-5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	II
14	DN204673		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	I
15	DN205111		5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸)-3-메틸-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-3-methyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	II
16	DN205355		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-2-티옥스티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	I

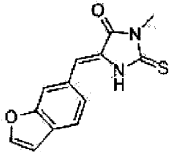
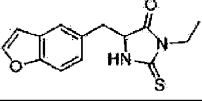
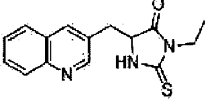
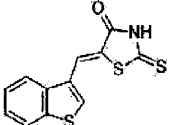
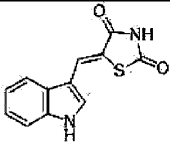
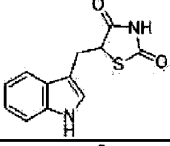
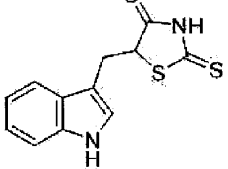
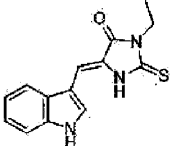
[55]

17	DN204288		(Z)-5-(티오펜-3-일메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(thiophen-3-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione]	II
18	DN204292		5-(푸란-3-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(furan-3-ylmethyl)thiazolidine-2,4-dione]	II
19	DN204293		5-(티오펜-3-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(thiophen-3-ylmethyl)thiazolidine-2,4-dione]	II
20	DN204294		5-(퀴놀린-3-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(quinolin-3-ylmethyl)thiazolidine-2,4-dione]	III
21	DN204307		5-((1H-피롤-3-일)메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-((1H-pyrrol-3-yl)methyl)thiazolidine-2,4-dione]	II
22	DN204297		(Z)-5-((1H-피롤-3-일)메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrol-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II
23	DN204302		5-(퀴놀린-3-일메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-(quinolin-3-ylmethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	III
24	DN204303		5-((1H-피롤-3-일)메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-((1H-pyrrol-3-yl)methyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II
25	DN204305		5-(푸란-3-일메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-(furan-3-ylmethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II

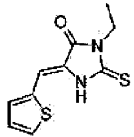
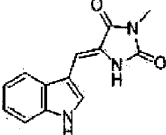
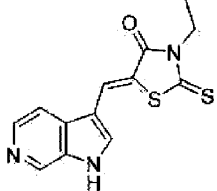
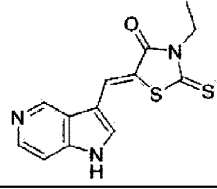
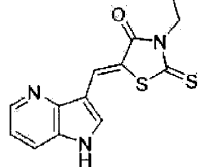
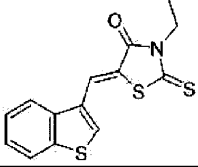
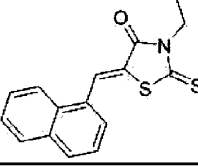
[56]

26	DN204812		(Z)-3-에틸-5-(퀴놀린-4-일메틸렌)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-3-ethyl-5-(quinolin-4-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	III
27	DN204813		(Z)-3-에틸-5-(티오펜-3-일메틸렌)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-3-ethyl-5-(thiophen-3-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	II
28	DN204814		(Z)-3-에틸-5-(푸란-3-일메틸렌)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-3-ethyl-5-(furan-3-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	II
29	DN204819		(Z)-5-(벤조푸란-5-일메틸렌)-3-에틸-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-(benzofuran-5-ylmethylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	V
30	DN204669		(Z)-5-(이소퀴놀린-4-일메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(isoquinolin-4-ylmethylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	III
31	DN204670		(Z)-5-(벤조푸란-7-일메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(benzofuran-7-ylmethylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	V
32	DN205106		(Z)-3-메틸-5-(퀴놀린-3-일메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-3-methyl-5-(quinolin-3-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione]	III
33	DN205108		3-메틸-5-(퀴놀린-3-일메틸)이미다졸리딘-2,4-디온 [3-methyl-5-(quinolin-3-ylmethyl)imidazolidine-2,4-dione]	III
34	DN205109		5-((1H-인돌-3-일)메틸)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [5-((1H-indol-3-yl)methyl)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	II

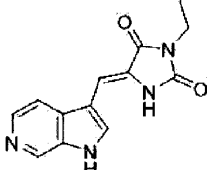
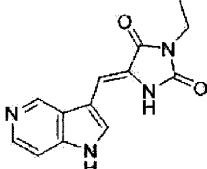
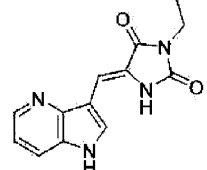
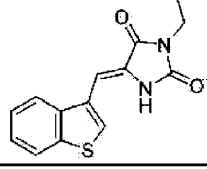
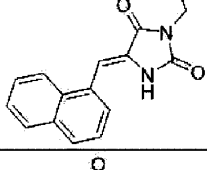
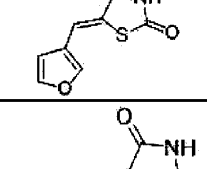
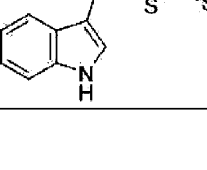
[57]

35	DN205110		(Z)-5-(벤조푸란-6-일메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(benzofuran-6-ylmethylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	V
36	DN205353		5-(벤조푸란-5-일메틸)-3-에틸-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [5-(benzofuran-5-ylmethyl)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	V
37	DN205354		3-에틸-5-(퀴놀린-4-일메틸)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [3-ethyl-5-(quinolin-4-ylmethyl)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	III
38	DN204818		(Z)-5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II
39	DN204285		(Z)-5-((1H-인돌-3-일)메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-indol-3-yl)methylene)thiazolidine-2,4-dione]	II
40	DN204295		5-((1H-인돌-3-일)메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-((1H-indol-3-yl)methyl)thiazolidine-2,4-dione]	II
41	DN204301		5-((1H-인돌-3-일)메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-((1H-indol-3-yl)methyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II
42	DN204811		(Z)-5-((1H-인돌-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-indol-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	II

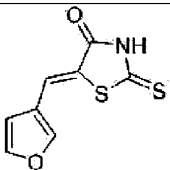
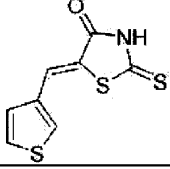
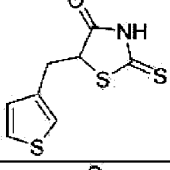
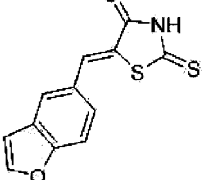
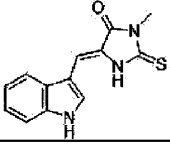
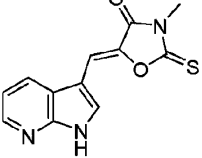
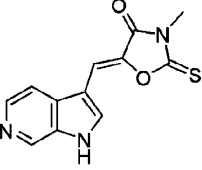
[58]

43	DN204815		(Z)-3-에틸-5-(티오펜-2-일메틸렌)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-3-ethyl-5-(thiophen-2-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	II
44	DN204672		(Z)-5-((1H-인돌-3-일)메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-indol-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	II
45	DN205779		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
46	DN205780		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
47	DN205781		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
48	DN205782		(Z)-5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸렌)-3-에틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	II
49	DN205783		(Z)-3-에틸-5-(나프탈렌-2-일메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-3-ethyl-5-(naphthalen-2-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	IV

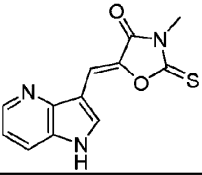
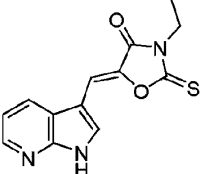
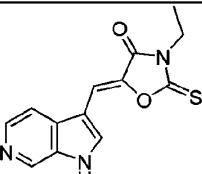
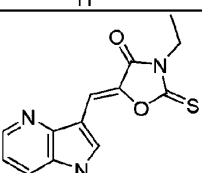
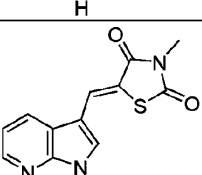
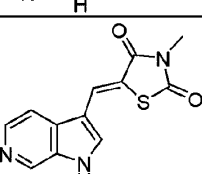
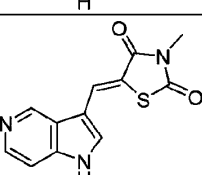
[59]

50	DN205821		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylimidazolidine-2,4-dione]	I
51	DN205822		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylimidazolidine-2,4-dione]	I
52	DN205826		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylimidazolidine-2,4-dione]	I
53	DN205827		(Z)-5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸렌)-3-에틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethylene)-3-ethylimidazolidine-2,4-dione]	II
54	DN205828		(Z)-3-에틸-5-(나프탈렌-2-일메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-3-ethyl-5-(naphthalen-2-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione]	IV
55	DN204287		(Z)-5-(푸란-3-일메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(furan-3-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione]	II
56	DN204296		(Z)-5-((1H-인돌-3-일)메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-indol-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II

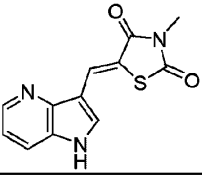
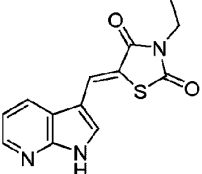
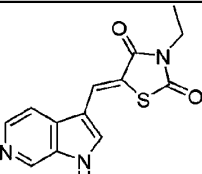
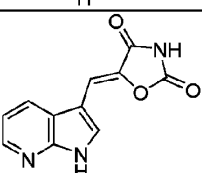
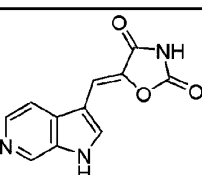
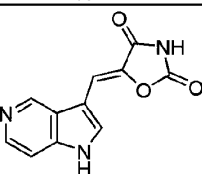
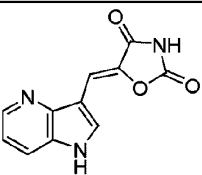
[60]

57	DN204298		(Z)-5-(푸란-3-일메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(furan-3-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II
58	DN204299		(Z)-5-(티오펜-3-일메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(thiophen-3-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II
59	DN204306		5-(티오펜-3-일메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-(thiophen-3-ylmethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	II
60	DN204809		(Z)-5-(벤조푸란-5-일메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(benzofuran-5-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	V
61	DN205107		(Z)-5-((1H-인돌-3-일)메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-indol-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	II
62	DN207294		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I
63	DN207295		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I

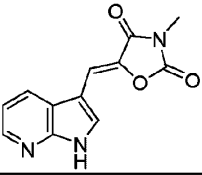
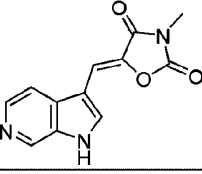
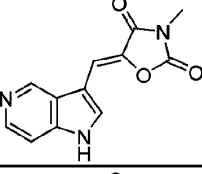
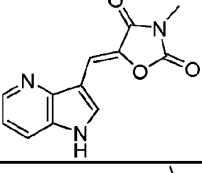
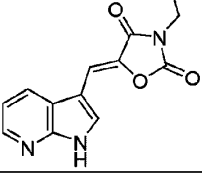
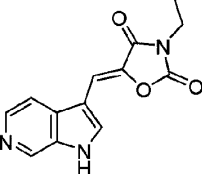
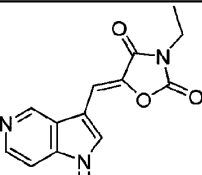
[61]

64	DN207296		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I
65	DN207297		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I
66	DN207298		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I
67	DN207299		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I
68	DN207300		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione]	I
69	DN207301		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione]	I
70	DN207302		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione]	I

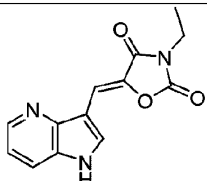
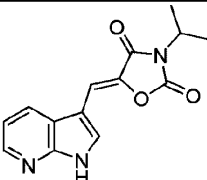
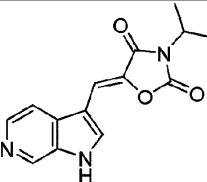
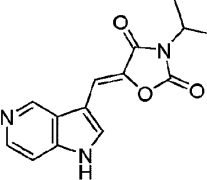
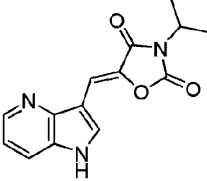
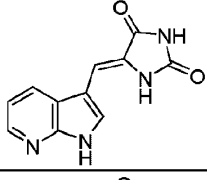
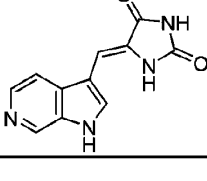
[62]

71	DN207303		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione]	I
72	DN207304		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylthiazolidine-2,4-dione]	I
73	DN207305		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylthiazolidine-2,4-dione]	I
74	DN207049		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)oxazolidine-2,4-dione]	I
75	DN207111		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)oxazolidine-2,4-dione]	I
76	DN207109		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)oxazolidine-2,4-dione]	I
77	DN207110		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)oxazolidine-2,4-dione]	I

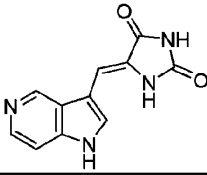
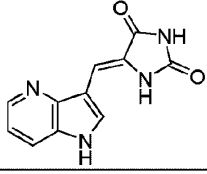
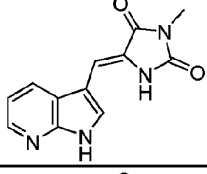
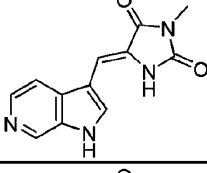
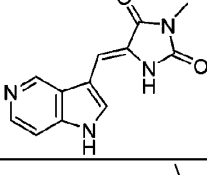
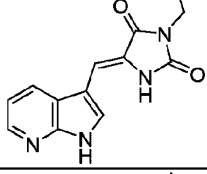
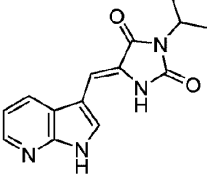
[63]

78	DN207112		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyloxazolidine-2,4-dione]	I
79	DN207113		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyloxazolidine-2,4-dione]	I
80	DN207156		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyloxazolidine-2,4-dione]	I
81	DN207114		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyloxazolidine-2,4-dione]	I
82	DN207157		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyloxazolidine-2,4-dione]	I
83	DN207129		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyloxazolidine-2,4-dione]	I
84	DN207130		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyloxazolidine-2,4-dione]	I

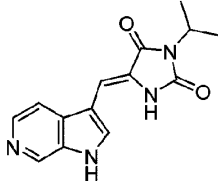
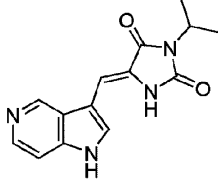
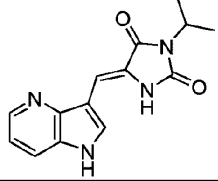
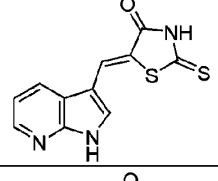
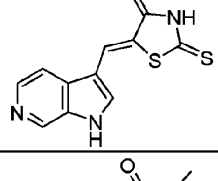
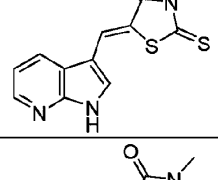
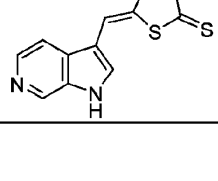
[64]

85	DN207131		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-ethyl옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylisoxazolidine-2,4-dione]	I
86	DN207115		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylisoxazolidine-2,4-dione]	I
87	DN207116		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylisoxazolidine-2,4-dione]	I
88	DN207117		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylisoxazolidine-2,4-dione]	I
89	DN207118		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylisoxazolidine-2,4-dione]	I
90	DN206760		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)imidazolidine-2,4-dione]	I
91	DN206763		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)imidazolidine-2,4-dione]	I

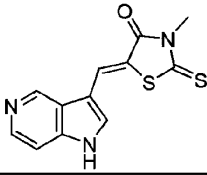
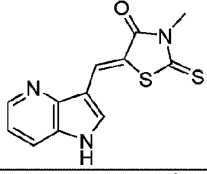
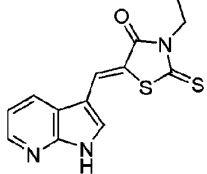
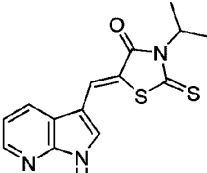
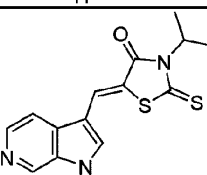
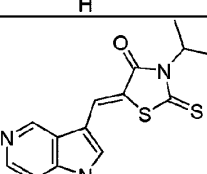
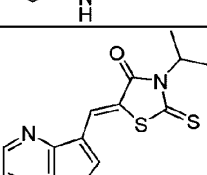
[65]

92	DN206761		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)imidazolidine-2,4-dione]	I
93	DN206762		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)imidazolidine-2,4-dione]	I
94	DN206759		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	I
95	DN206765		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	I
96	DN206764		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	I
97	DN207162		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylimidazolidine-2,4-dione]	I
98	DN206766		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylimidazolidine-2,4-dione]	I

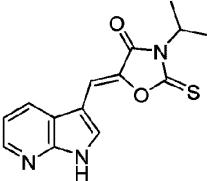
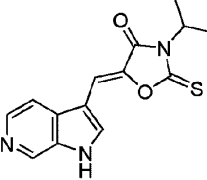
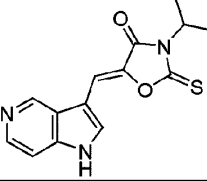
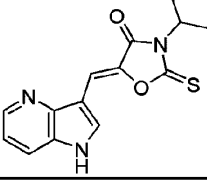
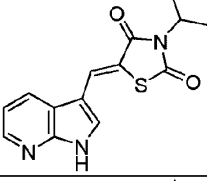
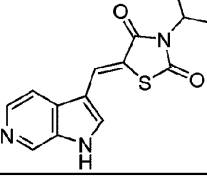
[66]

99	DN206769		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylimidazolidine-2,4-dione]	I
100	DN206767		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylimidazolidine-2,4-dione]	I
101	DN206768		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylimidazolidine-2,4-dione]	I
102	DN205355		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
103	DN206962		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
104	LJS 022-037		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
105	DN206963		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I

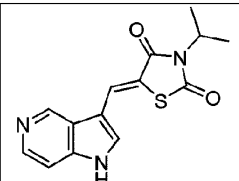
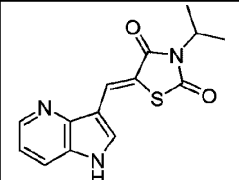
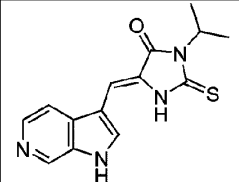
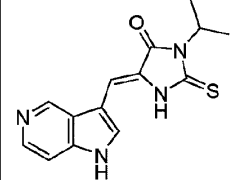
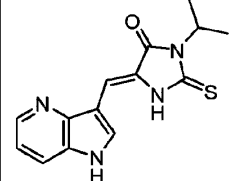
[67]

106	DN206964		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
107	DN206965		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
108	DN206966		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
109	DN207045		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
110	DN207047		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
111	DN207048		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I
112	DN207046		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	I

[68]

113	DN207121		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I
114	DN207122		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I
115	DN207153		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I
116	DN207123		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	I
117	DN207124		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylthiazolidine-2,4-dione]	I
118	DN207125		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylthiazolidine-2,4-dione]	I

[69]

119	DN207126		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylthiazolidine-2,4-dione]	I
120	DN207127		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylthiazolidine-2,4-dione]	I
121	DN207155		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	I
122	DN207127		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	I
123	DN207128		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	I

[70] 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 기재한 피롤리딘 유도체의 산성염, 염기성염, 산 또는 염기의 부가염, 및 그의 입체화학적/광학적 이성질체 형태들 중에서 선택된 것일 수 있다. 상기 염은 투여 대상인 객체에서 모 화합물(parent compound)의 활성을 유지하며 바람직하지 못한 효과를 유발하지 않는 모든 무기염과 유기염을 포함하는 것으로, 특별히 제한되는 것이 아니다. 상기 산성 염에는 무기산염과 유기산염이 포함되며, 예를 들어, 아세트산, 질산,

아스파르트산, 술폰산, 설푸릭산, 말레산, 글루탐산, 포름산, 숙신산, 인산, 프탈산, 탄닌산, 타르타르산, 히드로브롬산, 프로피온산, 벤젠술폰산, 벤조산, 스테아르산, 에실산, 락산, 비카르본산, 비설푸릭산, 비타르타르산, 옥살산, 부틸산, 칼슘 이데트산, 캄실리산, 카르보닉산, 클로로벤조산, 시트르산, 이데트산, 톨루엔술폰산, 에디실린산, 에실린산, 푸말산, 글루세프산, 파모익산, 글루코닉산, 글리콜릴라르사닐산, 메틸니트릭산, 폴리갈라트록닉산, 헥실리소르시논산, 말론산, 히드라밤산, 히드로클로린산, 히드로요도익산, 히드록시나프톨산, 이세티온산, 락토비오닉산, 만텔산, 에스톨린산, 점액산, 나프실릭산, 뮤코닉산, p-니트로메탄설푸닉산, 헥사믹산, 판토테닉산, 모노히드로젠인산, 디히드로젠인산, 살리실산, 술파민산, 술파닐린산, 메탄술폰산, 테오클릭산 등으로 이루어진 군에서 선택된 산을 이용하여 형성된 염일 수 있다. 또한, 상기 염기성 염은 암모늄 염, 리튬 염, 소듐 염, 포타슘 염, 마그네슘 염, 칼슘 염 등과 같은 알칼리 및 알칼리 토금속 염; 벤자틴 염, N-메틸-D-글루카민 염, 하이드라바민 염 등과 같은 유기 염기를 갖는 염; 아르기닌, 리신과 같은 아미노산을 갖는 염 등으로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다. 또한, 상기 염 형태는 적당한 염기 또는 산으로 처리함으로써 유리 형태로 전환될 수도 있다. 용어, "부가염(additional salt)"은 상기한 피롤리딘 유도체 및 그의 염이 형성할 수 있는 용매 화합물을 포함한다. 그러한 용매 화합물은 수화물, 알코올화물 등을 포함할 수 있다.

[71] 한편, 인간 베타-아밀로이드 (beta-amyloid)는 약 36-43개 아미노산을 포함하는 펩타이드 분자로서, 알츠하이머 환자의 뇌에서 발견되는 아밀로이드 플라크의 주된 성분으로, 알츠하이머병의 발병에 관여하는 것으로 알려져 있다. 상기 베타-아밀로이드 펩타이드 분자는 아밀로이드 전구체 단백질 (amyloid precursor protein (APP); UniProtKB P05067)을 베타 세크레타제 (beta secretase)와 감마 세크레타제 (gamma secretase)로 절단하여 얻어지는 것일 수 있다. 베타-아밀로이드 펩타이드 분자는 응집하여 신경세포 독성 올리고머를 형성하여, 뇌신경질환을 유발한다.

[72] 또한, 알츠하이머병의 주요한 병인적 특징 중 하나로 알려진 신경섬유 엉킴(neurofibrillary tangles; NFT)은 타우 (tau) 단백질의 과인산화의 결과물인 PHFs(paired helical filaments)로 이루어진다. 타우(tau) 단백질은 교대로 이어져 있는 이성체로 존재하며, 미세관 결합 도메인에 해당하는 반복 서열의 3 또는 4 copy를 함유한다. 타우 (tau) 단백질의 과인산화의 결과물인 PHFs(paired helical filaments)로 이루어진 신경섬유 엉킴(neurofibrillary tangles; NFT)은 알츠하이머병과 같은 뇌신경질환의 주요한 병인 중 하나로 알려져 있다. 과인산화된 타우단백질의 응집체는 마이크로 튜블의 불안정화를 야기하여 액손을 통한 여러 신호전달의 저해를 야기한다.

[73] 본 명세서에서는 상기 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의

응집에 대한 저해 활성을 가질 뿐 아니라, 응집체의 분해 활성을 가짐을 확인하였다.

- [74] 이에, 상기 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제; 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해; 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제; 뇌신경세포 보호; 및 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료에 있어서의 의약 용도를 제공한다.
- [75] 구체적으로, 일 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제용 약학 조성물을 제공한다.
- [76] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 약학적 유효량을 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제 방법을 제공한다.
- [77] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제에 사용하기 위한 용도, 또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [78] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해용 약학 조성물을 제공한다.
- [79] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 약학적 유효량을 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해 방법을 제공한다.
- [80] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체의 분해에 사용하기 위한 용도, 또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체의 분해용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [81] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는, 뇌신경세포 보호용 약학 조성물을 제공한다. 상기

뇌신경세포 보호는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집(축적)에 의한 손상으로부터의 뇌신경세포 보호를 포함한다.

- [82] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 약학적 유효량을 뇌신경세포 보호를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 뇌신경세포 보호 방법을 제공한다.
- [83] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의, 뇌신경세포 보호에 사용하기 위한 용도, 또는 뇌신경세포 보호용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [84] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [85] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 개선용 건강기능성 식품을 제공한다.
- [86] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 약학적 유효량을 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료 방법을 제공한다.
- [87] 다른 예는 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 용도 또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [88] 본 명세서에 사용된 바로서, '베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병'은 앞서 설명한 바와 같은 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 및/또는 축적에 의하여 유발될 수 있는 모든 뇌신경질환을 포괄적으로 기재하기 위하여 사용된다. 일 예에서, 상기 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병은 치매 (예컨대, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 혈관성 치매 등), 경도인지장애 (mild cognitive impairment), 대뇌 아밀로이드 맥관병증, 다운증후군, 아밀로이드성 뇌졸중(stroke), 전신성 아밀로이드병, 더취(Dutch)형 아밀로이드증, 타우병증, 루이소체치매(Dementia with Lewy Bodies, DLB), 다발성 경 색치매(Multi-Infarct Dementia, MID), 전두측두엽변성증(frontotemporal lobar degeneration, FTL), 픽병 (Pick's disease), 피질기조퇴행 (Corticobasal

degeneration, CBD), 퇴행성 핵상마비 (progressive supranuclear palsy, PSP), 파킨슨병, 헌팅톤병 등으로 예시될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집(aggregation) 및/또는 축적에 기인한 모든 질병 중에서 선택될 수 있다.

- [89] 본 명세서에 사용된 바로서, 용어 '치료'는 병적 증상의 경감 또는 개선, 질환의 부위의 감소, 질환 진행의 지연 또는 완화, 질환 상태 또는 증상의 개선, 경감 또는 안정화, 부분적 또는 완전한 회복, 생존의 연장, 기타 다른 이로인 치료 결과 등을 모두 포함하는 의미로 사용된다. 용어 '예방'은 특정 질병을 갖지 않는 대상에게 작용하여 상기 특정 질병이 발병하지 않도록 하거나, 그 발병 시기를 늦추는 모든 기작 및/또는 효과를 포함하는 의미로 사용된다. 용어 '뇌신경세포 보호'는 뇌신경세포의 손상 및/또는 사멸을 억제하는 모든 기작 및/또는 효과를 포함하는 의미로 사용된다.
- [90] 일 예에서, 상기 약학 조성물은, 상기한 유효성분(화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상)에 더하여, 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 희석제, 충전제, 증량제, 습윤제, 붕해제, 유화제 (계면활성제), 윤활제, 감미제, 향미제, 현탁제, 보존제 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 보조제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 보조제는 상기 약학 조성물이 적용되는 제형에 따라 적절히 조절될 수 있으며, 약제학 분야에서 통상적으로 사용될 수 있는 모든 보조제들 중에서 하나 이상 선택하여 사용할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 약물의 제제화에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 트레할로스, 알르기니, 히스티딘, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘, 미네랄 오일 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [91] 상기 유효성분 (화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상)의 유효량, 또는 상기 약학 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있다. 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 내피 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여, 또는 병변부위 국소 투여 등으로 투여할 수 있다. 경구 투여시, 상기 약학 조성물은 활성 성분이 위에서의 분해되지 않도록 하기 위하여 활성 성분을 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호 가능한 제형으로 제형화될 수 있다.
- [92] 본 명세서에 기재된 바로서, "약학적 유효량"은 소망하는 약리적 효과를 나타낼 수 있는 유효 성분 (즉, 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종

이상)의 약학 조성물 내 함량 또는 투여량을 의미하는 것일 수 있으며, 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 간격, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감수성과 같은 요인들에 의해 적절하게 정해질 수 있다. 예컨대, 상기 유효 성분의 1일 또는 1회 투여량은 0.0001 내지 1000 mg/kg(체중), 0.001 내지 500 mg/kg, 0.01 내지 100 mg/kg, 0.1 내지 50 mg/kg, 또는 0.5 내지 20 mg/kg 범위일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 1일 또는 1회 투여량은 단위 용량 형태로 하나의 제제로 제제화되거나, 적절하게 분량하여 제제화되거나, 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다.

- [93] 상기 약학 조성물 내의 유효 성분 (즉, 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상)의 함량은, 약학 조성물의 사용 형태, 환자의 상태, 목적하는 효과 등에 따라 적절히 조절할 수 있으며, 예컨대 0.0001 내지 99.9 중량%, 0.001 내지 99.9 중량%, 0.01 내지 99.9 중량%, 0.1 내지 99.9 중량%, 0.5 내지 99.9 중량%, 1 내지 99.9 중량%, 5 내지 99.9 중량%, 10 내지 99.9 중량%, 15 내지 99.9 중량%, 20 내지 99.9 중량%, 25 내지 99.9 중량%, 30 내지 99.9 중량%, 35 내지 99.9 중량%, 40 내지 99.9 중량%, 45 내지 99.9 중량%, 50 내지 99.9 중량%, 55 내지 99.9 중량%, 0.0001 내지 90 중량%, 0.001 내지 90 중량%, 0.01 내지 90 중량%, 0.1 내지 90 중량%, 0.5 내지 90 중량%, 1 내지 90 중량%, 5 내지 90 중량%, 10 내지 90 중량%, 15 내지 90 중량%, 20 내지 90 중량%, 25 내지 90 중량%, 30 내지 90 중량%, 35 내지 90 중량%, 40 내지 90 중량%, 45 내지 90 중량%, 50 내지 90 중량%, 55 내지 90 중량%, 0.0001 내지 70 중량%, 0.001 내지 70 중량%, 0.01 내지 70 중량%, 0.1 내지 70 중량%, 0.5 내지 70 중량%, 1 내지 70 중량%, 5 내지 70 중량%, 10 내지 70 중량%, 15 내지 70 중량%, 20 내지 70 중량%, 25 내지 70 중량%, 30 내지 70 중량%, 35 내지 70 중량%, 40 내지 70 중량%, 45 내지 70 중량%, 50 내지 70 중량%, 55 내지 70 중량%, 0.0001 내지 50 중량%, 0.001 내지 50 중량%, 0.01 내지 50 중량%, 0.1 내지 50 중량%, 0.5 내지 50 중량%, 1 내지 50 중량%, 5 내지 50 중량%, 10 내지 50 중량%, 15 내지 50 중량%, 20 내지 50 중량%, 25 내지 50 중량%, 30 내지 50 중량%, 35 내지 50 중량%, 40 내지 50 중량%, 45 내지 50 중량%, 0.0001 내지 40 중량%, 0.001 내지 40 중량%, 0.01 내지 40 중량%, 0.1 내지 40 중량%, 0.5 내지 40 중량%, 1 내지 40 중량%, 5 내지 40 중량%, 10 내지 40 중량%, 15 내지 40 중량%, 20 내지 40 중량%, 25 내지 40 중량%, 30 내지 40 중량%, 또는 35 내지 40 중량%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [94] 상기 약학적 조성물은 수성 또는 유성 매질중의 용액, 현탁액, 시럽제 또는 유화액 형태이거나, 산제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 등의 형태로 제형화될 수 있으며, 제형화를 위하여 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [95] 상기 약학 조성물의 투여 대상은 인간, 원숭이 등을 포함하는 영장류, 마우스, 래트 등을 포함하는 설치류 등을 포함하는 포유류, 또는 상기 포유류로부터

분리된 세포, 조직, 또는 이들의 배양물일 수 있다.

- [96] 상기 건강 기능성 식품은 일상 식사에서 결핍되기 쉬운 영양소나 인체에 유용한 기능을 가진 원료나 성분(이하, '기능성 원료')을 사용하여 제조한 식품으로, 건강을 유지하거나 소정의 질병 또는 증상을 예방 및/또는 개선하는데 도움을 주는 모든 식품을 의미하며, 최종 제품 형태에는 특별한 제한이 없다. 예컨대, 상기 건강 기능성 식품은 각종 식품, 음료 조성물, 식품 첨가제 등으로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [97] 상기 건강 기능성 식품에 함유된 유효성분 (즉, 화학식 I, II, III, IV, 및 V로 표현되는 피롤리딘 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상)의 함량은 식품의 형태, 소망하는 용도 등에 따라 적절하게 특별한 제한이 없으며, 예컨대, 전체 식품 중량의 0.0001 내지 99 중량%, 0.0001 내지 95 중량%, 0.0001 내지 90 중량%, 0.0001 내지 80 중량%, 0.0001 내지 50 중량%, 0.001 내지 99 중량%, 0.001 내지 95 중량%, 0.001 내지 90 중량%, 0.001 내지 80 중량%, 0.001 내지 50 중량%, 0.01 내지 99 중량%, 0.01 내지 95 중량%, 0.01 내지 90 중량%, 0.01 내지 80 중량%, 0.01 내지 50 중량%, 0.1 내지 99 중량%, 0.1 내지 95 중량%, 0.1 내지 90 중량%, 0.1 내지 80 중량%, 0.1 내지 50 중량%, 0.1 내지 30 중량%, 0.1 내지 10 중량%, 1 내지 99 중량%, 1 내지 95 중량%, 1 내지 90 중량%, 1 내지 80 중량%, 1 내지 50 중량%, 1 내지 30 중량%, 1 내지 10 중량%, 10 내지 99 중량%, 10 내지 95 중량%, 10 내지 90 중량%, 10 내지 80 중량%, 10 내지 50 중량%, 10 내지 30 중량%, 25 내지 99 중량%, 25 내지 95 중량%, 25 내지 90 중량%, 25 내지 80 중량%, 25 내지 50 중량%, 25 내지 30 중량%, 40 내지 99 중량%, 40 내지 95 중량%, 40 내지 90 중량%, 40 내지 80 중량%, 40 내지 50 중량%, 50 내지 99 중량%, 50 내지 95 중량%, 50 내지 90 중량%, 50 내지 80 중량%, 60 내지 99 중량%, 60 내지 95 중량%, 60 내지 90 중량%, 또는 60 내지 80 중량%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [98] 상기 건강 기능성 식품은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 또는 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제, 증진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 또는 그의 염, 알긴산 또는 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 추가로 함유할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 전체 건강 기능성 식품 100 중량부 당 0.001 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [99]
- [100] 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 피롤리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 단백질 분해 표적화 키메라(protac, 이하 “프로탁” 화합물 이라고도 함) 화합물 및 이러한 단백질 분해 표적화 키메라 화합물 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [101] 구체적인 양태에서, 상기 단백질 분해 표적화 키메라 화합물은 상기 피롤리딘

유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 타겟 결합 리간드(즉, 단백질을 표적화하는 잔기)를 더 포함할 수 있으며, 바람직하게는 상기 피롤리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 타겟 결합 리간드가 연결기, 예를 들어 결합부 또는 화학적 연결 잔기로 서로 연결된 구조를 나타낼 수 있다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 본 발명에서 기술된 바와 같은 프로탁 화합물은 각각의 기능적 잔기의 수 및 위치가 목적하는 대로 변경될 수 있도록 합성될 수 있다.

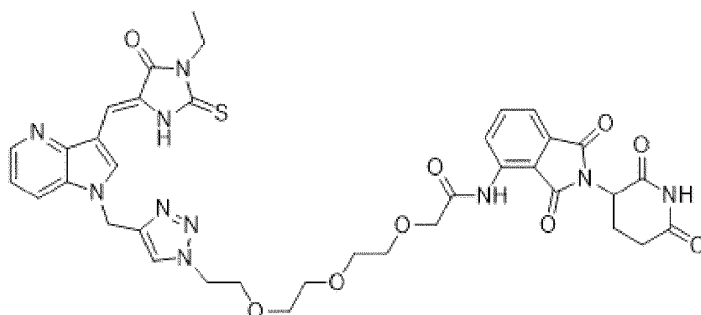
[102] 구체적인 구현예에서, 본 발명에 따른 프로탁 화합물은 다음의 화학식 VI로 표시되는 TAU-1

화합물((Z)-N-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소이소인돌린-4-일)-2-(2-(2-(4-((3-((1-에틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-4-일리텐)메틸)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)아세트아마이드) 또는 화학식 VII로 표시되는 TAU-2

화합물((Z)-N-(2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1,3-다이옥소이소인돌린-4-일)-2-(2-(2-(4-((3-((1-에틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-4-일리텐)메틸)-1H-인돌-1-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)에톡시)에톡시)아세트아마이드) 일 수 있다.

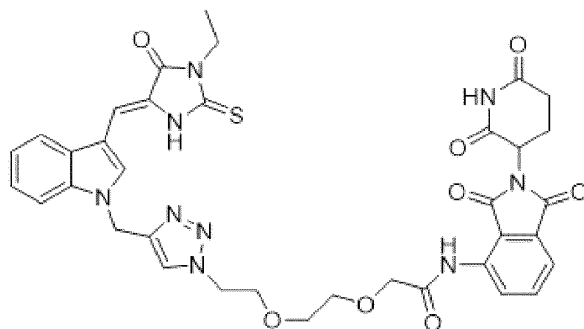
[103] [화학식 VI]

[104]



[105] [화학식 VII]

[106]



[107]

- [108] 구체적인 일 실시예에서, 본 발명에 따른 TAU-1 및 TAU-2 화합물은 세가지 인산화된 Tau에서 효과적인 분해 활성을 나타내며, 뇌 질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있고, 특히 병증 P301S에 선택적으로 결합하며, 무병증 WT Tau에는 거의 결합하지 않아 탁월한 선택성을 나타냄을 확인하였다.
- [109] 이에, 본 발명은 상기 프로탁 화합물의 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제; 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해; 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제; 뇌신경세포 보호; 및 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료에 있어서의 의약 용도를 제공한다.
- [110] 다른 예는 상기 프로탁 화합물의 약학적 유효량을 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제 방법을 제공한다.
- [111] 다른 예는 상기 프로탁 화합물의, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제에 사용하기 위한 용도, 또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집 억제용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [112] 다른 예는 상기 프로탁 화합물을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해용 약학 조성물을 제공한다.
- [113] 다른 예는 상기 프로탁 화합물의 약학적 유효량을 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체 분해 방법을 제공한다.
- [114] 다른 예는 상기 프로탁 화합물의, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체의 분해에 사용하기 위한 용도, 또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집체의 분해용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [115] 다른 예는 상기 프로탁 화합물을 유효성분으로 포함하는, 뇌신경세포 보호용 약학 조성물을 제공한다. 상기 뇌신경세포 보호는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질의 응집(축적)에 의한 손상으로부터의 뇌신경세포 보호를 포함한다.
- [116] 다른 예는 상기 프로탁 화합물의 약학적 유효량을 뇌신경세포 보호를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 뇌신경세포 보호 방법을 제공한다.
- [117] 다른 예는 상기 프로탁 화합물의, 뇌신경세포 보호에 사용하기 위한 용도, 또는 뇌신경세포 보호용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [118] 다른 예는 상기 프로탁 화합물을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [119] 다른 예는 상기 프로탁 화합물을 유효성분으로 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 개선용 건강기능성 식품을 제공한다.
- [120] 다른 예는 상기 프로탁 화합물의 약학적 유효량을 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방

및/또는 치료 방법을 제공한다.

[121] 다른 예는 상기 프로탁 화합물의, 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 용도 또는 베타-아밀로이드 및/또는 타우 단백질 관련 질병의 예방 및/또는 치료용 조성물의 제조에 사용하기 위한 용도를 제공한다.

[122] 이러한 프로탁 화합물의 용도, 약학적 조성물 및 식품 조성물에 관한 사항은 앞서 언급된 본 발명에 따른 피롤리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도 및 조성물에 관하여 기재된 사항을 그대로 적용할 수 있다.

[123]

발명의 실시를 위한 형태

[124] 이하에서는 실시예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하고자 하나, 이는 예시적인 것에 불과할 뿐 본 발명의 범위를 제한하고자 함이 아니다. 아래 기재된 실시예들은 발명의 본질적인 요지를 벗어나지 않는 범위에서 변형될 수 있음은 당업자들에게 있어 자명하다.

[125]

[126] **실시예 1. 피롤리딘 유도체의 합성**

[127] 단계 1

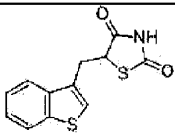
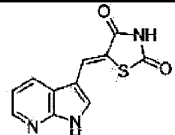
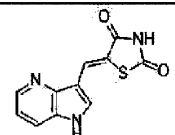
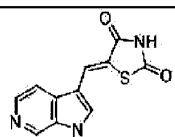
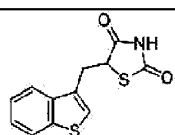
[128] 아세트산 (3 ml)에 알데하이드 (3 mmol), 다이논 (1.0 eq)을 넣고 상온에서 교반하였다. 이후, 암모늄 아세테이트 (3.0 eq)를 넣고, 적가 완료 후, 온도를 서서히 증가시켜, 95°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응완결을 박층크로마토그래피(Thin Layer Chromatography; TLC)를 통하여 확인한 뒤, 여과하여 결정을 얻었다. 상기와 같이 얻어진 결정을 헥산과 에틸 아세테이트 조건에서 재결정으로 정제하여, 목적 화합물을 얻었다.

[129] 단계 2

[130] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (0.5 mmol)을 메탄올과 물 (비율(부피기준) = 1:1.5)을 혼합한 용매 (1 ml)에 용해시켰다. 수산화나트륨 (1.0 eq)을 상온에서 적가한 후, 15분동안 교반시켰다. 이후, CoCl₂-DMG Complex (DMF 5 ml에 42 mg의 염화코발트와 250 mg의 디메틸글리옥심을 녹인 용액)를 30 μ l의 양으로 넣은 뒤, 다시 15분 동안 상온에서 교반시켰다. 그리고 나서, 수산화 붕소 나트륨 (1.3 eq)을 넣은 뒤, 50°C에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응액을 상온으로 냉각한 후, 물을 이용하여 반응을 종료시키고, 에틸 아세테이트를 추가로 부가하여 유기층을 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 뒤 아황산나트륨으로 수분을 제거하였다. 용매를 감압증류하여 얻은 잔사를 Prep HPLC로 분리정제하여 목적 화합물을 얻었다.

[131] 상기와 같이 얻어진 화합물은 다음과 같다:

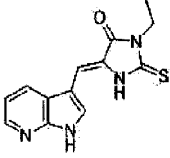
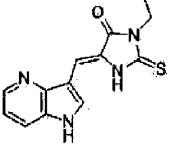
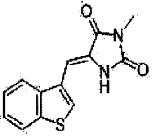
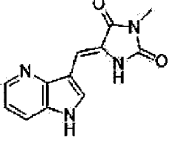
[132] [Table 2]

No.	화합물명	구조식	화합물 일반명	NMR data
1	DN204284		(Z)-5-((벤조[b]티오펜-3- 일메틸렌)티아졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5-(benzo[b]thiophen-3- ylmethylene)thiazoli- dine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.19 - 8.07 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H).
2	DN204286		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3- 일)메틸렌)티아졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3- b]pyridin-3- yl)methylene)thiazol- idine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 8.52 - 8.26 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H).
3	DN204289		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-b]피리딘- 3- 일)메틸렌)티아졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2- b]pyridin-3- yl)methylene)thiazol- idine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.28 (s, 1H), 12.23 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H)
4	DN204290		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-c]피리딘- 3- 일)메틸렌)티아졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3- c]pyridin-3- yl)methylene)thiazol- idine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 12.39 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 8.55 - 8.24 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H)
5	DN204291		5-(벤조[b]티오펜-3- 일메틸)티아졸리딘- 2,4-디온 [5-(benzo[b]thiophen-3- ylmethyl)thiazolidin- e-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.44 (ddd, J = 9.0, 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.70 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 3.89 (ddd, J = 14.8, 3.6, 1.0 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J = 14.8, 10.4, 0.5 Hz, 1H)

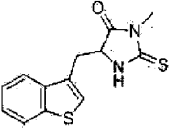
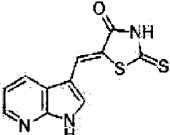
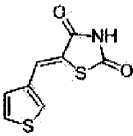
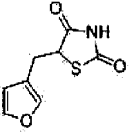
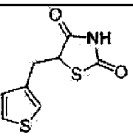
[133]

6	DN204300		5-((벤조[b]티오펜-3-일메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 4.95 (dd, J = 9.7, 4.1 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 15.0, 4.1, 1.0 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 15.0, 9.7, 0.5 Hz, 1H). LRMS(ESI) : m/z 280 [M+H] ⁺
7	DN204304		5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 4H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 4H), 7.52 (s, 4H), 7.41 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 4H), 4.91 (dd, J = 6.5, 5.1 Hz, 5H), 3.56 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 7H). LRMS(ESI) : m/z 264 [M+H] ⁺
8	DN204807		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H). LRMS(ESI) : m/z 262 [M+H] ⁺
9	DN204808		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.45 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H). LRMS(ESI) : m/z 262 [M+H] ⁺
10	DN204810		(Z)-5-((벤조[b]티오펜-3-일메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(benzo[b]thiophen-3-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.42 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.08 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.43 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.86 (q, J = 7.1

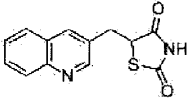
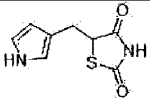
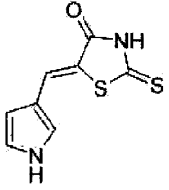
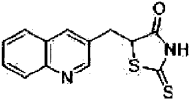
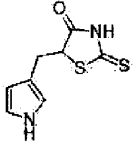
[134]

			ylmethylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.85 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 289 [M+H] ⁺
11	DN204816		(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.51 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.85 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 273 [M+H] ⁺
12	DN204817		(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.26 (s, 1H), 12.29 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.83 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 273 [M+H] ⁺
13	DN204671		(Z)-5-((benzo[b]thiophen-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.49 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.00 (s, 3H)
14	DN204673		(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.43 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.97 (s, 3H).

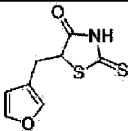
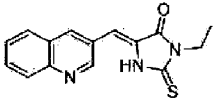
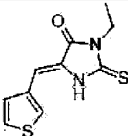
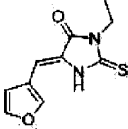
[135]

15	DN205111		5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸렌)-3-메틸-2-다옥소이미다졸리딘-4온 [5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethyl)-3-methyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20 - 7.85 (m, 2H), 7.70 - 7.25 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.23 (s, 3H)
16	DN205355		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.62 (s, 1H), 12.82 (s, 1H), 11.96 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H). LRMS(ESI) ⁺ : m/z 262 [M+H] ⁺
17	DN204288		(Z)-5-(티오펜-3-일메틸렌)티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(thiophen-3-ylmethylene)thiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.42 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H)
18	DN204292		5-(푸란-3-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(furan-3-ylmethyl)thiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 14.8, 4.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.8, 8.0 Hz, 1H)
19	DN204293		5-(티오펜-3-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(thiophen-3-ylmethyl)thiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.38 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 14.6, 4.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 14.6, 8.6 Hz, 1H)

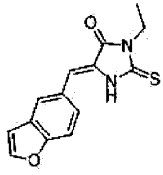
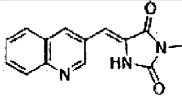
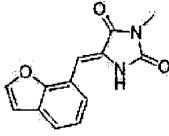
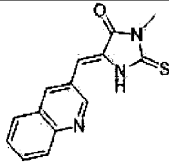
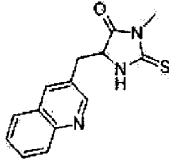
[136]

20	DN204294		5-(퀴놀린-3-일메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-(quinolin-3-ylmethyl)thiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.07 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.98 (dd, J = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.4, 5.3 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.3, 7.5 Hz, 1H)
21	DN204307		5-((1H-피롤-3-일)메틸)티아졸리딘-2,4-디온 [5-((1H-pyrrol-3-yl)methyl)thiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 10.11 (s, 1H), 6.77 - 6.50 (m, 2H), 6.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.19 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H)
22	DN204297		(Z)-5-((1H-피롤-3-일)메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrol-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidine-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.26 (s, 1H), 12.51 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (dt, J = 3.1, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 4.6, 2.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 4.6, 1.9 Hz, 1H). LRMS(ESI) : m/z 211 [M+H] ⁺
23	DN204302		5-(퀴놀린-3-일메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-(quinolin-3-ylmethyl)-2-thioxothiazolidine-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 7.1, 5.8 Hz, 1H), 3.69 (qd, J = 14.5, 6.4 Hz, 2H). LRMS(ESI) : m/z 275 [M+H] ⁺
24	DN204303		5-((1H-피롤-3-일)메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-((1H-pyrrol-3-yl)methyl)-2-thioxothiazolidine-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 10.09 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.00 (dd, J = 4.1, 2.2 Hz, 1H), 4.67 (dd, J =

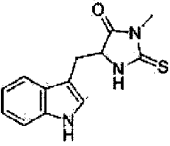
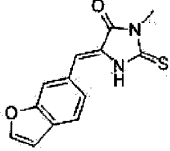
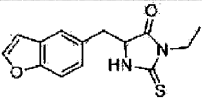
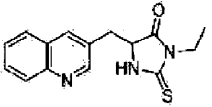
[137]

			one]	8.9, 4.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 14.6, 3.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.6, 8.9 Hz, 1H). LRMS(ESI) : m/z 213 [M+H] ⁺
25	DN204305		5-(푸란-3-일메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-(furan-3-ylmethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.36 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.9, 4.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.9, 7.8 Hz, 1H). LRMS(ESI) : m/z 214 [M+H] ⁺
26	DN204812		(Z)-3-에틸-5-(퀴놀린-4-일메틸렌)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-3-ethyl-5-(quinolin-4-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.65 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.86 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 284 [M+H] ⁺
27	DN204813		(Z)-3-에틸-5-(티오펜-3-일메틸렌)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-3-ethyl-5-(thiophen-3-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.20 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.67 (qd, J = 5.1, 2.0 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.83 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 239 [M+H] ⁺
28	DN204814		(Z)-3-에틸-5-(푸란-3-일메틸렌)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-3-ethyl-5-(furan-3-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.81 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 223 [M+H] ⁺

[138]

29	DN204819		(Z)-5-(벤조푸란-5-일메틸렌)-3-에틸-2-다옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-(benzofuran-5-ylmethylene)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.41 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.85 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 273 [M+H] ⁺
30	DN204669		(Z)-5-(이소퀴놀린-4-일메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(isoquinolin-4-ylmethylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 15.9, 7.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 50.9 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 3.00 (s, 3H)
31	DN204670		(Z)-5-(벤조푸란-7-일메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(benzofuran-7-ylmethylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 - 7.89 (m, 2H), 7.61 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.98 (s, 3H)
32	DN205106		(Z)-3-메틸-5-(퀴놀린-3-일메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-3-methyl-5-(quinolin-3-ylmethylene)imidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.63 (s, 1H), 9.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (ddd, J = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.24 (s, 3H)
33	DN205108		3-메틸-5-(퀴놀린-3-일메틸)이미다졸리딘-2,4-디온 [3-methyl-5-(quinolin-3-ylmethyl)imidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.74 (m, 1H), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H).

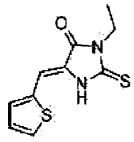
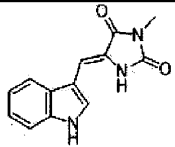
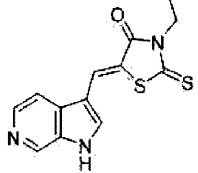
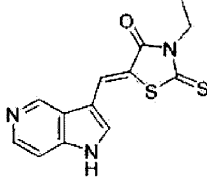
[139]

34	DN205109		5-((1H-인돌-3-일)메틸)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [5-((1H-indol-3-yl)methyl)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.28 - 3.11 (m, 3H)
35	DN205110		(Z)-5-(벤조푸란-6-일메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-(benzofuran-6-ylmethylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 - 8.00 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 19.8, 8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.22 (s, 3H)
36	DN205353		5-(벤조푸란-5-일메틸)-3-에틸-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [5-(benzofuran-5-ylmethyl)-3-ethyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 4.8, 3.7 Hz, 1H), 3.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 0.66 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 275 [M+H] ⁺
37	DN205354		3-에틸-5-(퀴놀린-4-일메틸)-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [3-ethyl-5-(quinolin-4-ylmethyl)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.29 (ddd, J = 20.2, 14.3, 5.5 Hz, 2H), 0.70 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 286 [M+H] ⁺

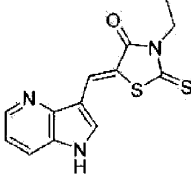
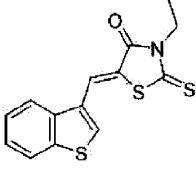
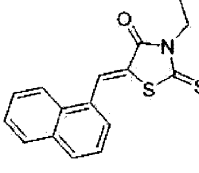
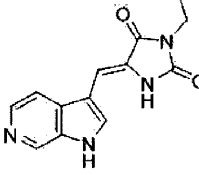
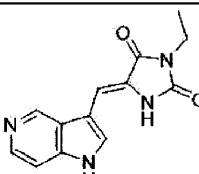
[140]

38	DN204818		(Z)-5- (벤조[b]티오펜-3- 일메틸렌-2- 티옥소티아졸리딘-4- 온 [(Z)-5- (benzo[b]thiophen-3- ylmethylene)-2- thioxothiazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.87 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (pd, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H). LRMS(ESI) : m/z 278 [M+H] ⁺
39	DN204285		(Z)-5-((1H-인돌-3- 일)메틸렌)티아졸리딘 -2,4-디온 [(Z)-5- ((1H-indol-3- yl)methylene)thiazol- idine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.30 (s, 1H), 12.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 14.8, 7.1 Hz, 2H)
40	DN204295		5-((1H-인돌-3- 일)메틸)티아졸리딘- 2,4-디온 [5-((1H- indol-3- yl)methyl)thiazolidi- ne-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 4.81 (dd, J = 9.1, 4.0 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J = 14.8, 4.0, 0.7 Hz, 1H), 3.42 - 3.29 (m, 1H)
41	DN204301		5-((1H-인돌-3- 일)메틸)-2- 티옥소티아졸리딘-4- 온 [5-((1H-indol-3- yl)methyl)-2- thioxothiazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 4.87 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.60 (ddd, J = 14.8, 4.0, 0.8 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H). LRMS(ESI) : m/z 263 [M+H] ⁺
42	DN204811		(Z)-5-((1H-인돌-3- 일)메틸렌)-3-에틸-2- 티옥소이미다졸리딘- 4-온 [(Z)-5-((1H- indol-3- yl)methylene)-3- ethyl-2- thioxoimidazolidin- 4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.07 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dtd, J = 14.7, 7.5, 1.0 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H),

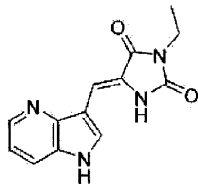
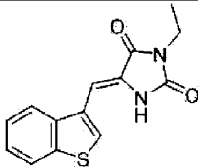
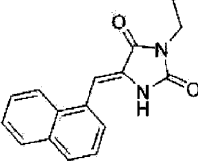
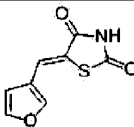
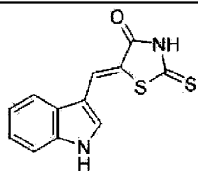
[141]

				3.85 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 272 [M+H] ⁺
43	DN204815		(Z)-5-((thiophen-2-yl)methylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one [(Z)-3-ethyl-5-(thiophen-2-ylmethylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 4.9, 3.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.82 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LRMS(ESI) : m/z 239 [M+H] ⁺
44	DN204672		(Z)-5-((1H-indol-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione [(Z)-5-((1H-indol-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.83 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 2.97 (s, 3H)
45	DN205779		(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
46	DN205780		(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.39 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

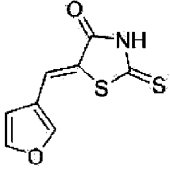
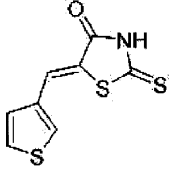
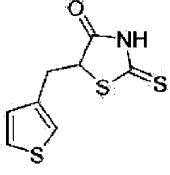
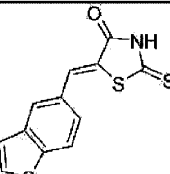
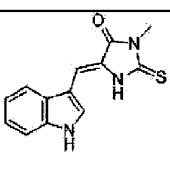
[142]

47	DN205781		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
48	DN205782		(Z)-5-(벤조[b]티오펜-3-일메틸렌)-3-에틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(benzo[b]thiophen-3-ylmethylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28 - 8.18 (m, 2H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
49	DN205783		(Z)-3-에틸-5-(나프탈렌-2-일메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-3-ethyl-5-(naphthalen-2-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 4H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
50	DN205821		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylimidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.72 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 13.1, 6.2 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
51	DN205822		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-에틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylimidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.21 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.53 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

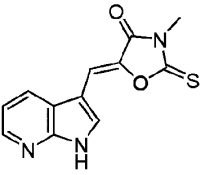
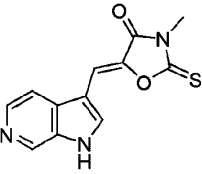
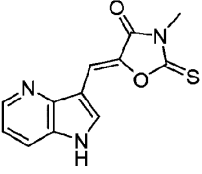
[143]

52	DN205826		(Z)-5-((1H- 페롤로[3,2-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 에틸이미다졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5- ((1H-pyrrolo[3,2- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- ethylimidazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.46 (s, 1H), 12.08 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
53	DN205827		(Z)-5- (벤조[b]티오펜-3- 일메틸렌)-3- 에틸이미다졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5- (benzo[b]thiophen-3- ylmethylene)-3- ethylimidazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 14.9, 7.8 Hz, 2H), 7.65 - 7.30 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
54	DN205828		(Z)-3-에틸-5- (나프탈렌-2- 일메틸렌)이미다졸리 딘-2,4-디온 [(Z)-3- ethyl-5-(naphthalen- 2- ylmethylene)imidazol idine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 3.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
55	DN204287		(Z)-5-(푸란-3- 일메틸렌)티아졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5- (furan-3- ylmethylene)thiazoli dine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H)
56	DN204296		(Z)-5-((1H-인돌-3- 일)메틸렌)-2- 티옥소티아졸리딘-4- 온 [(Z)-5-((1H- indol-3- yl)methylene)-2- thioxothiazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.55 (s, 1H), 12.30 (s, 1H), 7.93 (t, J = 3.7 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (dtd, J = 14.8, 7.1, 1.2 Hz, 2H). LRMS(ESI) : m/z 261 [M+H] ⁺

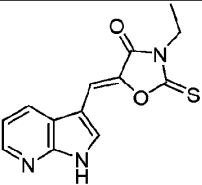
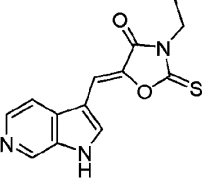
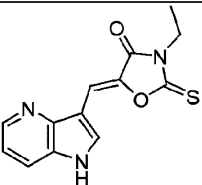
[144]

57	DN204298		(Z)-5-(푸란-3-일메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(furan-3-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.73 (s, 1H), 8.31 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.7 Hz, 1H). LRMS(ESI) : m/z 212 [M+H] ⁺
58	DN204299		(Z)-5-(티오펜-3-일메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(thiophen-3-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.76 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H). LRMS(ESI) : m/z 228 [M+H] ⁺
59	DN204306		5-(티오펜-3-일메틸)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [5-(thiophen-3-ylmethyl)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.26 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.32 (dd, J = 14.6, 4.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.14 (m, 1H). LRMS(ESI) : m/z 230 [M+H] ⁺
60	DN204809		(Z)-5-(벤조푸란-5-일메틸렌)-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-(benzofuran-5-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.83 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H). LRMS(ESI) : m/z 262 [M+H] ⁺
61	DN205107		(Z)-5-((1H-인돌-3-일)메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-indol-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.07 (s, 1H), 12.01 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.22 (d, J = 4.2 Hz, 3H)

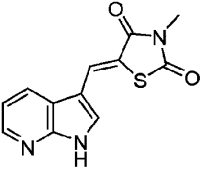
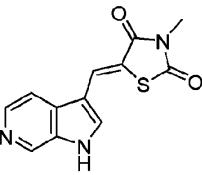
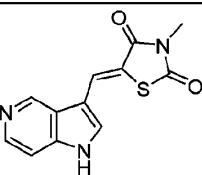
[145]

62		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3-메틸- 2-티옥소옥사졸리딘- 4-온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- methyl-2- thioxooxazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 8.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H). ¹³ C NMR (400 MHz, DMSO) δ 183.70, 161.74, 149.51, 144.94, 136.29, 133.78, 129.14, 118.57, 117.87, 108.66, 107.37, 29.33. LRMS(ESI) : m/z 260 [M+H] ⁺
63		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3-메틸- 2-티옥소옥사졸리딘- 4-온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- methyl-2- thioxooxazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.55 (s, 1H), 8.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.25 (s, 3H). ¹³ C NMR (400 MHz, DMSO) δ 183.77, 161.67, 141.73, 140.40, 136.54, 135.94, 134.11, 131.18, 114.69, 107.99, 107.79, 29.35. LRMS(ESI) : m/z 260 [M+H] ⁺
64		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3-메틸- 2-티옥소옥사졸리딘- 4-온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- methyl-2- thioxooxazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.30 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.25 (s, 3H). ¹³ C NMR (400 MHz, DMSO) δ 183.90, 161.64, 144.78, 144.57, 137.12, 133.64, 129.18, 120.54, 118.68, 107.71, 105.44, 29.37.

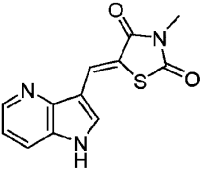
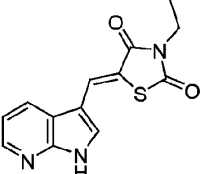
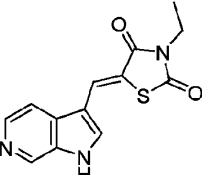
[146]

				LRMS(ESI) : m/z 260 [M+H] ⁺
65			(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3-에틸- 2-티옥소옥사졸리딘- 4-온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- ethyl-2- thioxooxazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.84 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³ C NMR (400 MHz, DMSO) δ 182.98, 161.44, 149.53, 144.94, 136.07, 133.88, 129.15, 118.57, 117.88, 108.78, 107.39, 38.05, 12.32. LRMS(ESI) : m/z 274 [M+H] ⁺
66	DN207298		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3-에틸- 2-티옥소옥사졸리딘- 4-온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- ethyl-2- thioxooxazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.33 (s, 1H), 8.87 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.84 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³ C NMR (400 MHz, DMSO) δ 183.05, 161.38, 140.38, 136.33, 136.06, 135.94, 134.15, 131.20, 114.69, 108.09, 107.81, 38.06, 12.31. LRMS(ESI) : m/z 274 [M+H] ⁺
67	DN207299		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3-에틸- 2-티옥소옥사졸리딘- 4-온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- b]pyridin-3- yl)methylene)-3-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.84 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t,

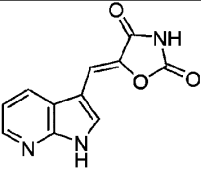
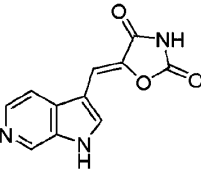
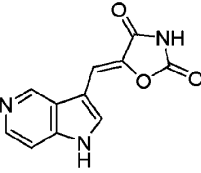
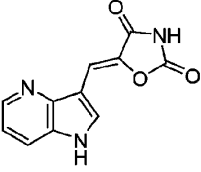
[147]

			ethyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	$J = 7.2 \text{ Hz, } 3\text{H}$. ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 183.19, 161.35, 144.78, 144.57, 136.91, 133.70, 129.17, 120.54, 118.69, 107.73, 105.54, 38.10, 12.31. LRMS(ESI) : m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$
68	DN207300		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione]	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.73 (s, 1H), 8.44 (dd, $J = 7.9, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.7, 1.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 7.9, 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.12 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 167.59, 166.20, 149.19, 145.07, 140.55, 129.80, 128.03, 125.37, 119.48, 117.71, 109.69, 28.24. LRMS(ESI) : m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$
69			(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione]	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 0.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 5.5, 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO) δ 167.52, 166.14, 140.24, 135.82, 133.85, 132.39, 131.93, 125.04, 116.16, 113.83, 110.32, 28.25. LRMS(ESI) : m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$
70			(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$,

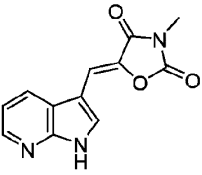
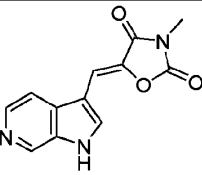
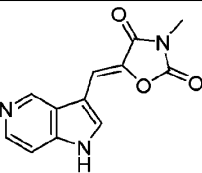
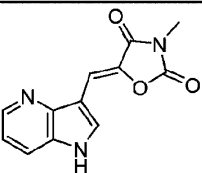
[148]

			pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione]	¹ H), 3.13 (s, 3H). LRMS(ESI) : m/z 260 [M+H] ⁺
71			(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylthiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H). ¹³ C NMR (400 MHz, DMSO) δ 168.78, 166.73, 144.28, 144.07, 133.76, 129.68, 125.66, 120.43, 118.76, 115.74, 111.06, 28.06. LRMS(ESI) : m/z 260 [M+H] ⁺
72			(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylthiazolidine-2,4-dione [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylthiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.76 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³ C NMR (400 MHz, DMSO) δ 167.33, 165.83, 149.14, 145.08, 129.80, 128.02, 125.56, 119.46, 117.73, 115.86, 109.69, 36.96, 13.35. LRMS(ESI) : m/z 274 [M+H] ⁺
73	DN207305		(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylthiazolidine-2,4-dione [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethylthiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ¹³ C NMR

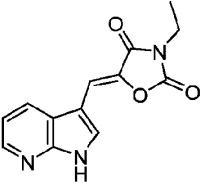
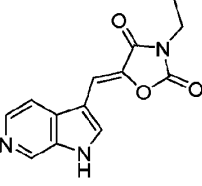
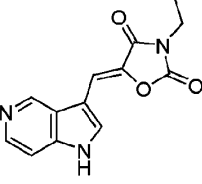
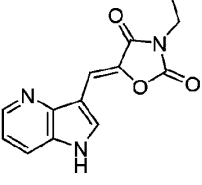
[149]

			ethylthiazolidine-2,4-dione]	(400 MHz, DMSO) δ 167.29, 165.80, 140.20, 135.83, 133.91, 132.56, 131.97, 125.27, 116.00, 113.83, 110.34, 36.99, 13.34. LRMS(ESI) : m/z 274 [M+H] ⁺
74	DN207049		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)oxazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H).
75	DN207111		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)oxazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.25 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 5.4 Hz, 1H).
76	DN207109		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)oxazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.22 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H).
77	DN207110		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)옥사졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)oxazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.04 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H).

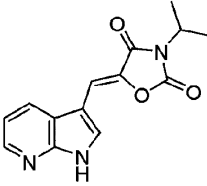
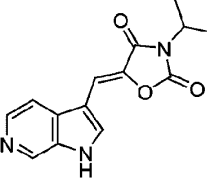
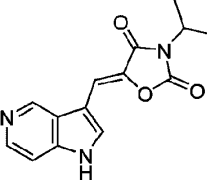
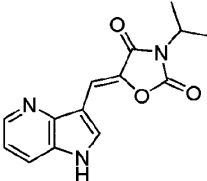
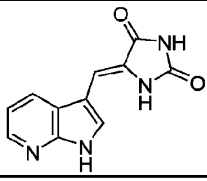
[150]

78	DN207112		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 메틸옥사졸리딘-2,4- 디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- methyloxazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.55 - 8.47 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 3.03 (s, 3H).
79	DN207113		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 메틸옥사졸리딘-2,4- 디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- methyloxazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.90 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.00 (s, 3H).
80	DN207156		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 메틸옥사졸리딘-2,4- 디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- methyloxazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.69 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H).
81	DN207114		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 메틸옥사졸리딘-2,4- 디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- methyloxazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.51 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.97 (s, 3H).

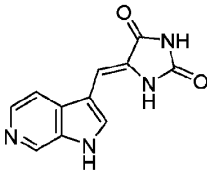
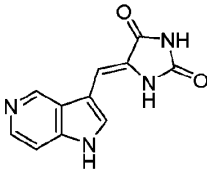
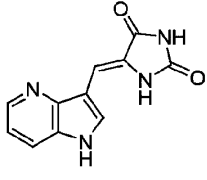
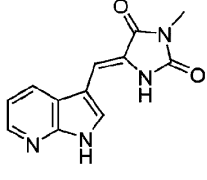
[151]

82	DN207157		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- ethyl옥사졸리딘-2,4- 디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- ethyloxazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.35 - 7.01 (m, 2H), 3.57 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
83	DN207129		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- ethyl옥사졸리딘-2,4- 디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- ethyloxazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.53 - 8.23 (m, 2H), 8.19 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.57 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
84	DN207130		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- ethyl옥사졸리딘-2,4- 디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- ethyloxazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.57 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
85	DN207131		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- ethyl옥사졸리딘-2,4- 디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- ethyloxazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 - 8.35 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 - 7.84 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 3.71 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

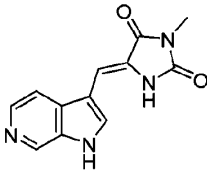
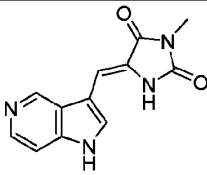
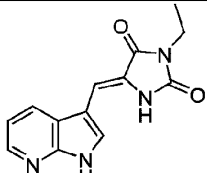
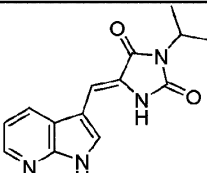
[152]

86	DN207115		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 이소프로필옥사졸리딘 -2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- isopropylisoxazolidine -2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.43 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
87	DN207116		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 이소프로필옥사졸리딘 -2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- isopropylisoxazolidine -2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.80 (s, 1H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 8.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.43 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
88	DN207117		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 이소프로필옥사졸리딘 -2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- isopropylisoxazolidine -2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.23 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.43 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
89	DN207118		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 이소프로필옥사졸리딘 -2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- isopropylisoxazolidine -2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (dd, J = 4.7, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.42 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
90	DN206760		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3- 일)메틸렌)이미다졸리 딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.33 - 8.20 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H).

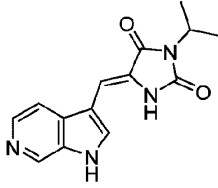
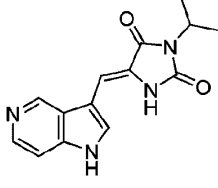
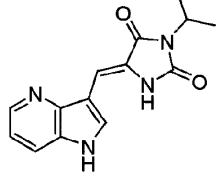
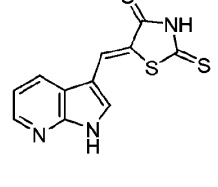
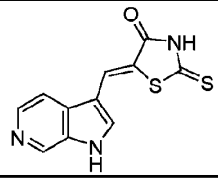
[153]

			pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)imidazolidine-2,4-dione]	
91	DN206763		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)imidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H).
92	DN206761		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)imidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.15 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H).
93	DN206762		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)imidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.19 (s, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H).
94	DN206759		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸이미다졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methylimidazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 - 8.21 (m, 3H), 7.18 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.97 (s, 3H).

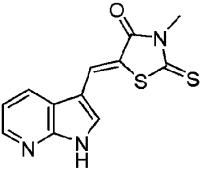
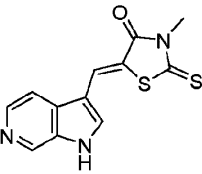
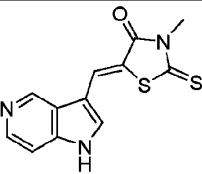
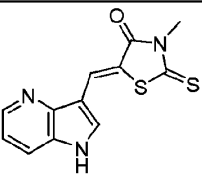
[154]

95	DN206765		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 메틸이미다졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- methylimidazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.98 (s, 3H).
96	DN206764		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 메틸이미다졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- methylimidazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 2.98 (s, 3H).
97	DN207162		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 에틸이미다졸리딘- 2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- ethylimidazolidine- 2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.72 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 13.1, 6.2 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 3.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
98	DN206766		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 이소프로필이미다졸리 딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- isopropylimidazolidi ne-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.30 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.34 - 8.20 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

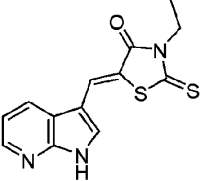
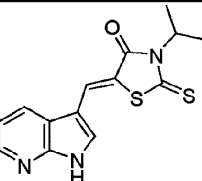
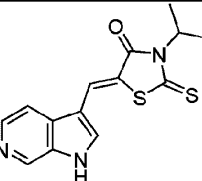
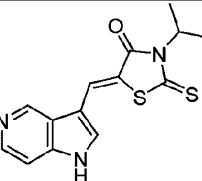
[155]

99	DN206769		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 이소프로필이미다졸리 딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- isopropylimidazolidi ne-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.28 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.88 - 8.71 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.30 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 6H).
100	DN206767		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 이소프로필이미다졸리 딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- c]pyridin-3- yl)methylene)-3- isopropylimidazolidi ne-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 12.16 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.55 - 4.06 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
101	DN206768		(Z)-5-((1H- 피롤로[3,2-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-3- 이소프로필이미다졸리 딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[3,2- b]pyridin-3- yl)methylene)-3- isopropylimidazolidi ne-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.71 - 4.34 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
102	DN205355		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-b]피리딘- 3-일)메틸렌)-2- 티옥소티아졸리딘-4- 온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- b]pyridin-3- yl)methylene)-2- thioxothiazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 13.62 (s, 1H), 11.96 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H).
103	DN206962		(Z)-5-((1H- 피롤로[2,3-c]피리딘- 3-일)메틸렌)-2- 티옥소티아졸리딘-4- 온 [(Z)-5-((1H- pyrrolo[2,3- c]pyridin-3- yl)methylene)-2- thioxothiazolidin-4- one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 11.97 (s, 1H), 8.86 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 2H), 7.91 (s, 1H).

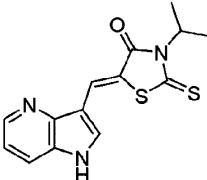
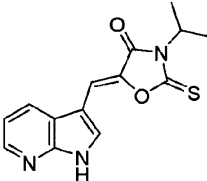
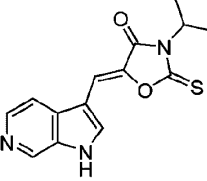
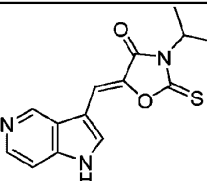
[156]

			pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one]	
104	LJS 022-037		(Z)-5-((1H-페롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 2H), 8.46 - 8.33 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).
105	DN206963		(Z)-5-((1H-페롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.85 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 5.5, 0.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H).
106	DN206964		(Z)-5-((1H-페롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-methyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.85 (s, 1H), 11.98 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 - 7.67 (m, 2H), 2.68 (s, 3H).
107	DN206965		(Z)-5-((1H-페롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-메틸-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.80 - 8.28 (m, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).

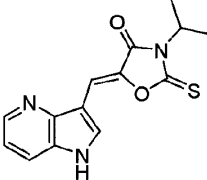
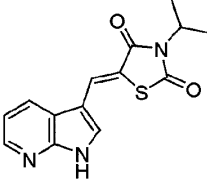
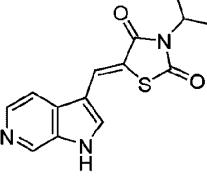
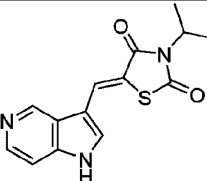
[157]

			methyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	
108	DN206966		(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-ethyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
109	DN207045		(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.29 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
110	DN207047		(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.29 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
111	DN207048		(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.39 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.47 - 4.94 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

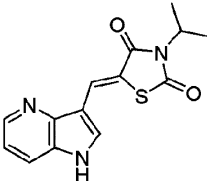
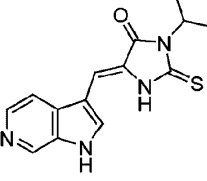
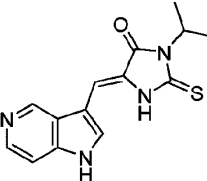
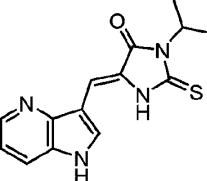
[158]

			yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	
112	DN207046		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]페리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소티아졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxothiazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.39 (s, 1H), 8.62 - 8.36 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 5.30 (dt, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
113	DN207121		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-b]페리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.70 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.40 - 7.15 (m, 2H), 4.73 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
114	DN207122		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]페리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.46 - 8.15 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.91 - 4.53 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
115	DN207153		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]페리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소옥사졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 4.43 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H).

[159]

			c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.29 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.02 - 4.63 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
116	DN207123		(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxooxazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.29 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.02 - 4.63 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
117	DN207124		(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylthiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (dd, J = 18.3, 5.1 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 4.55 (dt, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
118	DN207125		(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylthiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 4.62 - 4.28 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
119	DN207126		(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylthiazolidine-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.40 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.55 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[160]

			e-2,4-dione]	
120	DN207127		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필티아졸리딘-2,4-디온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropylthiazolidin-2,4-dione]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.82 - 4.23 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
121	DN207155		(Z)-5-((1H-피롤로[2,3-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.33 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.02 - 4.56 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
122	DN207127		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-c]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.10 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.05 (dq, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 6H).
123	DN207128		(Z)-5-((1H-피롤로[3,2-b]피리딘-3-일)메틸렌)-3-이소프로필-2-티옥소이미다졸리딘-4-온 [(Z)-5-((1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-3-isopropyl-2-thioxoimidazolidin-4-one]	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.04 (dq, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

[161] 실시예 2. 베타-아밀로이드 응집 억제 시험

[162] 베타아밀로이드 집적에 대한 시험 화합물의 억제효과는 Thioflavin T(ThT)를 이용한 Thioflavin assay로 측정하였다. ThT는 베타아밀로이드 응집체와 같은 베타시트 (β-sheet)가 풍부한 구조에 결합하면 형광을 나타내기 때문에 마이크로 플레이트 형광 리더기를 통한 형광의 세기로서 각 화합물이 베타아밀로이드의

응집을 억제하는 정도를 알 수 있다. Thioflavin assay에 사용하기 위하여, Thioflavin-T(Sigma-Aldrich)를 5mM 농도가 되도록 50mM glycine buffer (pH8.5)에 녹였다. 그 후, 50mM glycine buffer (pH8.5)를 사용하여 5uM이 되도록 희석하고 빛을 차단한 상태로 암실에서 보관하였다.

- [163] A β (베타-아밀로이드; 인간 A β 1~42 모노머 (UniProtKB-P05067, a.a. 672~713))를 10 mM 농도로 DMSO (Dimethyl sulfoxide)에 녹이고, 실시예 1에서 합성한 각각의 화합물 (50, 500 uM; 이하 '시험 화합물')을 베타-아밀로이드와 혼합하여, 최종 농도가 25 uM이 되도록 한 후, 37°C에서 3일 동안 베타-아밀로이드 집적(aggregation)을 유도하였다.
- [164] 반응이 완료된 반응액을 96-well 형광분석용 플레이트의 각 웰에 25uL씩 넣고, 앞에서 준비한 Thioflavin-T 용액을 각 well에 75uL씩 넣었다. 상온에서 암실상태로 5분간 반응시킨 후, 다중모드 마이크로플레이트 리더(multi-mode microplate reader)를 이용하여 excitation 450nm, emission 485nm에서 형광값을 측정하였다.
- [165] 베타-아밀로이드만을 처리하여 3일동안 응집시킨 군(대조군)의 형광값을 %값으로 환산하여 100으로 하고, 상기 각각의 시험 화합물 처리군에서 측정된 형광 값을 이에 대한 상대적인 값으로 환산하여 얻어진 결과를 하기의 표 3에 기재하였다:

[166] [Table 3]

시험 화합물	50 uM	500 uM
DN204296	71.07	12.21
DN204297	N.T.	50.79
DN204298	75.21	39.61
DN204299	N.T.	88.83
DN204301	N.T.	93.19
DN204302	94.18	92.05
DN204303	N.T.	78.10
DN204304	92.88	73.49
DN204289	N.T.	69.93
DN204290	N.T.	94.90
DN204286	N.T.	75.33
DN204294	N.T.	87.87
DN204307	N.T.	92.60
DN204669	84.52	81.72
DN204670	97.66	99.21
DN204671	93.64	N.T.
DN204672	N.T.	94.99
DN204673	58.75	24.00
DN204807	N.T.	62.37
DN204808	89.04	72.37
DN204809	87.52	56.51
DN204810	73.36	81.82
DN204811	72.38	66.92
DN204812	77.54	75.08
DN204814	66.60	-30.47
DN204815	91.36	86.65
DN204816	75.68	59.37
DN204817	78.51	71.39
DN204818	65.20	30.26

DN205106	88.62	69.10
DN205107	72.97	71.30
DN205108	82.19	73.38
DN205109	88.68	56.97
DN205110	84.63	90.96
DN205111	96.92	94.99
DN205353	90.73	90.30
DN205354	95.41	53.64
DN205355	86.14	31.32
DN205779	N.T.	73.87
DN205780	80.24	32.80
DN205781	88.25	49.47
DN205782	93.20	69.68
DN205783	92.17	83.37

[167] 베타-아밀로이드 응집 억제 활성 (% of control)

[168] (N.T.: not tested)

[169] 상기 표 3에 나타난 바와 같이, 본 명세서에서 제공되는 화합물들은 대조군 대비 적게는 약 5% 이상, 많게는 75% 이상의 베타-아밀로이드 응집 억제 활성을 나타냄을 확인할 수 있다.

[170]

[171] 실시예 3. 베타-아밀로이드 응집체 분해 시험

[172] A β (베타-아밀로이드; 인간 A β 1~42 모노머 (UniProtKB-P05067, a.a. 672~713))를 10 mM 농도로 DMSO (Dimethyl sulfoxide)에 녹인 후 증류수를 이용하여 250 μ M로 희석하고, 3일간 37°C에서 배양하여 응집체의 형성을 유도하였다. 상기과 같이 응집이 유도된 베타-아밀로이드에 각각의 시험 화합물을 50 또는 500 μ M의 양으로 넣어, 최종 농도가 25 μ M이 되도록 만들고, 37°C에서 3일을 추가적으로 배양하여 반응시켰다.

[173] 각 시험 화합물의 응집체에 대한 분해 효과는 Thioflavin T (ThT) assay (실시예 2 참조)에 의하여 측정하였다. 구체적으로, 상기 반응이 완료된 반응액을 96-well 형광분석용 플레이트의 각 웰에 25 μ L씩 넣고, Thioflavin-T 용액을 각 well에 75 μ L씩 넣었다. 상온에서 암실상태로 5분간 반응시킨 후, 다중모드 마이크로플레이트 리더(multi-mode microplate reader)를 이용하여 excitation 450nm, emission 485nm에서 형광값을 측정하였다.

[174] 아밀로이드-베타만을 처리하여 3일동안 응집시킨 군(대조군)의 형광값을

%값으로 환산하여 100으로 하고, 상기 측정된 형광 값을 상대적인 값으로 환산하여, 그 결과를 하기의 표 4에 나타내었다:

[175] [Table 4]

시험 화합물	50 uM	500 uM
DN204296	68.90	17.28
DN204297	86.80	28.19
DN204298	59.37	7.79
DN204299	N.T.	80.07
DN204303	90.66	33.65
DN204304	97.47	73.11
DN204289	83.66	54.07
DN204286	N.T.	94.23
DN204294	88.64	74.80
DN204673	86.89	30.52
DN204807	N.T.	53.56
DN204808	N.T.	73.30
DN204809	95.14	25.32
DN204811	74.64	28.97
DN204812	N.T.	89.68
DN204814	58.02	-40.60
DN204816	N.T.	92.41
DN204817	N.T.	78.39
DN204818	95.08	35.83
DN205107	N.T.	91.94
DN205109	N.T.	83.20
DN205353	N.T.	90.19
DN205354	N.T.	64.83
DN205355	93.80	44.61
DN205780	51.31	35.73
DN205781	85.76	55.35

[176] 베타-아밀로이드 응집체 분해 활성 (% of control)

- [177] (N.T.: not tested)
- [178] 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 본 명세서에서 제공되는 화합물들은 대조군 대비 적게는 약 5% 이상, 많게는 90% 이상의 베타-아밀로이드 응집체 분해 활성을 나타냄을 확인할 수 있다.
- [179]
- [180] **실시예 4. 타우 단백질 응집 억제 시험**
- [181] Tau (타우) 단백질(K18 wild typ)을 phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4)에 1 mg/mL의 농도로 용해시켜 타우 단백질 용액을 준비하였다. 타우 단백질이 응집을 유도하기 위해, 상기 타우 단백질 용액 1 mg/mL에 0.1 mg/mL의 heparin과 100 uM의 dithiothreitol (DTT)를 넣고 37°C에서 5일간 배양하였다. 이 때, 각각의 시험 화합물 (50, 500 uM)을 혼합하여 최종적으로 0.5 mg/mL 농도가 되도록 하여 함께 배양하였다.
- [182] 타우 응집에 대한 각 화합물의 억제효과는 Thioflavin T (ThT) assay (실시예 2 참조)를 통하여 형광의 세기로 측정하였다. 보다 구체적으로, 반응이 완료된 반응액을 96-well 형광분석용 플레이트의 각 웰에 25uL씩 넣고, 앞에서 준비한 Thioflavin-T 용액을 각 well에 75uL씩 넣었다. 상온에서 암실상태로 5분간 반응시킨 후, 다중모드 마이크로플레이트 리더(multi-mode microplate reader)를 이용하여 excitation 450nm, emission 485nm에서 형광값을 측정하였다.
- [183] 타우 단백질만을 처리하여 5일동안 응집시킨 군(대조군)의 형광값을 %값으로 환산하여 100으로 하고, 상기 각각의 시험 화합물 처리군에서 측정된 형광 값을 이에 대한 상대적인 값으로 환산하여 얻어진 결과를 하기의 표 5에 기재하였다:

[184] [Table 5]

시험 화합물	50 uM	500 uM
DN204296	13.243	4.984
DN204297	48.721	16.233
DN204298	71.163	33.817
DN204299	60.521	33.932
DN204300	92.633	N.T.
DN204301	90.337	39.019
DN204302	67.16	47.38
DN204303	82.4	29.14
DN204304	70.66	39.54
DN204305	83.45	56.13
DN204306	66.31	52.16
DN204287	69.16	59.86
DN204288	74.09	80.79
DN204289	60.71	46.16
DN204290	63.13	42.61
DN204285	53.14	42.56
DN204284	80.94	N.T.
DN204295	74.98	59.6
DN204292	63.18	60.16
DN204293	55.97	58.22
DN204291	65.99	N.T.
DN204286	56.04	82.71
DN204294	85.91	N.T.
DN204307	N.T.	57.26
DN204669	94.79	48.9
DN204670	87.73	N.T.
DN204671	88.61	77.02
DN204673	N.T.	55.87
DN204807	93.56	74.24

DN204808	27.48	16.09
DN204809	36.72	32.09
DN204810	87.61	65.66
DN204811	43.22	40.21
DN204812	72.49	49.52
DN204814	N.T.	28.47
DN204815	N.T.	70.7
DN204816	81.42	56.3
DN204817	87.3	66.18
DN204818	20.35	1.71
DN205106	72.17	56.3
DN205107	60.34	40.23
DN205108	82.78	71.29
DN205109	86.52	47.52
DN205110	96	76.31
DN205111	91.5	83.98
DN205353	61.551	66.948
DN205354	72.646	46.964
DN205355	40.038	25.883
DN205779	83.56	62.51
DN205780	69.83	33.02
DN205781	74.46	52.99
DN205782	97.55	75.35
DN205783	81.81	69.79
DN205821	70.81	79.94
DN205822	83.97	N.T.

[185] 타우 단백질 응집 억제 활성 (% of control)

[186] (N.T.: not tested)

[187] 상기 표 5에 나타난 바와 같이, 본 명세서에서 제공되는 화합물들은 대조군 대비 적게는 약 5% 이상, 많게는 90% 이상의 타우 단백질 응집 억제 활성을 나타냄을 확인할 수 있다.

[188]

[189] 실시예 5. 타우 단백질 응집체 분해 시험

[190] Tau (타우) 단백질(K18 wild typ)을 phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4)에 1 mg/mL의 농도로 용해시켜 타우 단백질 용액을 준비하였다. 타우 단백질에 0.1 mg/mL의 heparin과 100 μ M의 dithiothreitol (DTT)를 넣고 37°C에서 5일간 배양하여 타우 응집체의 형성을 유도하였다. 상기와 같이 응집이 유도된 타우 단백질에 각각의 시험 화합물을 50 또는 500 μ M의 양으로 넣어, 최종 농도가 0.5 mg/mL이 되도록 만들고, 37°C에서 5일을 추가적으로 배양하여 반응시켰다.

[191] 각 시험 화합물의 응집체에 대한 분해 효과는 Thioflavin T (ThT) assay (실시예 2 참조)에 의하여 측정하였다. 구체적으로, 상기 반응이 완료된 반응액을 96-well 형광분석용 플레이트의 각 웰에 25 μ L씩 넣고, Thioflavin-T 용액을 각 well에 75 μ L씩 넣었다. 상온에서 암실상태로 5분간 반응시킨 후, 다중모드 마이크로플레이트 리더(multi-mode microplate reader)를 이용하여 excitation 450nm, emission 485nm에서 형광값을 측정하였다.

[192] 타우 단백질만을 처리하여 5일동안 응집시킨 군(대조군)의 형광값을 %값으로 환산하여 100으로 하고, 상기 측정된 형광 값을 상대적인 값으로 환산하여, 그 결과를 하기의 표 6에 나타내었다:

[193] [Table 6]

시험 화합물	50 uM	500 uM
DN204296	30.26	16.48
DN204297	52.16	17.97
DN204298	61.36	29.73
DN204299	72.21	45.09
DN204301	80.31	45.47
DN204303	81.77	39.19
DN204304	67.53	50.23
DN204305	61.22	56.43
DN204306	66.03	73.34
DN204287	61.17	71.42
DN204289	57.57	52.83
DN204290	54.41	40.38
DN204285	64.04	78.38
DN204295	89.98	N.T.
DN204292	82.23	77.46
DN204293	N.T.	95.86
DN204808	62.2	41.11
DN204809	51.93	30.87
DN204811	50.44	31.04
DN204812	45.75	44
DN204814	30.07	-22.72
DN204815	39.88	36.97
DN204816	40.39	33.92
DN204817	49.84	43.06
DN204818	14.94	5.16
DN205106	59.16	39.38
DN205107	42.65	42.34
DN205108	85.88	95.34
DN205109	82.78	44.77

DN205110	78.08	77.98
DN205353	66.25	80.59
DN205354	77.68	43.5
DN205355	49.41	30.65
DN205780	27.50	10.84
DN205781	28.74	23.79

[194] 타우 단백질 응집체 분해 활성 (% of control)

[195] (N.T.: not tested)

[196] 상기 표 6에 나타난 바와 같이, 본 명세서에서 제공되는 화합물들은 대조군 대비 적게는 10% 이상, 많게는 90% 이상의 타우 단백질 응집체 분해 활성을 나타냄을 확인할 수 있다.

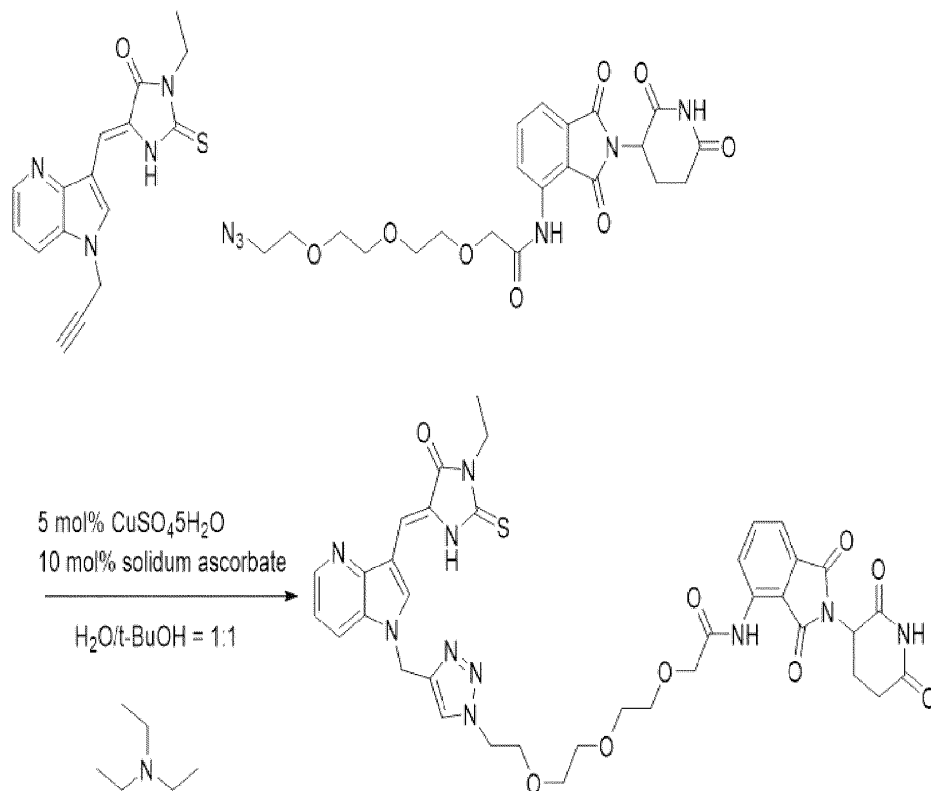
[197]

[198] 실시예 6. 본 발명의 화합물을 포함하는 Tau PROTAC 화합물 제조

[199] **6-1.**

(Z)-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)-2-(2-(2-(2-(4-((3-((1-ethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidene)methyl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)ethoxy)ethoxy)acetamide (TAU-1) 의 제조

[200]



[201]

[202] 본 발명의 화합물을 포함하는 Tau PROTAC 화합물인 TAU-1 화합물의 제조를 위해 다음의 방법을 수행하였다.

[203] 물과 t-부탄올을 1:1로 혼합한 용액에

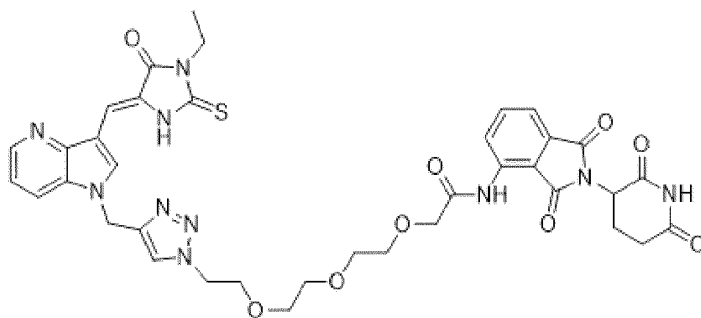
(Z)-3-ethyl-5-((1-(prop-2-yn-1-yl)-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-3-yl)methylene)-2-thioxoimidazolidin-4-one (1eq)와

2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)acetamide (1eq)을 넣은 뒤 1M 황산구리수용액(5 mol %)과

소듐아스코베이트 (0.3eq)를 첨가한다. 4시간동안 상온에서 교반시킨다. 반응이 종결되면 반응액에 암모니아수용액을 넣은 뒤 반응을 종료시키고 에틸

아세테이트를 추가로 부가하여 유기층을 추출하였다. 유기층을 소금물로 세척한 뒤 아황산나트륨으로 수분을 제거하였다. 용매를 감압증류하여 얻은 잔사를 Prep HPLC로 분리정제하여 목적 화합물을 얻었다.

[204]



[205] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.362 (s, 1H), 8.765 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.605 (s, 1H), 8.544 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.942 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.795 (s, 2H), 7.700 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.554 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.254-7.287 (m, 2H), 6.704 (s, 1H), 5.488 (s, 2H), 4.946-4.990 (m, 1H), 4.513 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.164 (s, 2H), 3.938 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.837 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.763-3.783 (m, 2H), 3.684-3.704 (m, 2H), 3.565 (s, 4H), 2.763-2.923 (m, 3H), 2.182-2.192 (m, 1H), 1.254-1.297 (m, 3H)

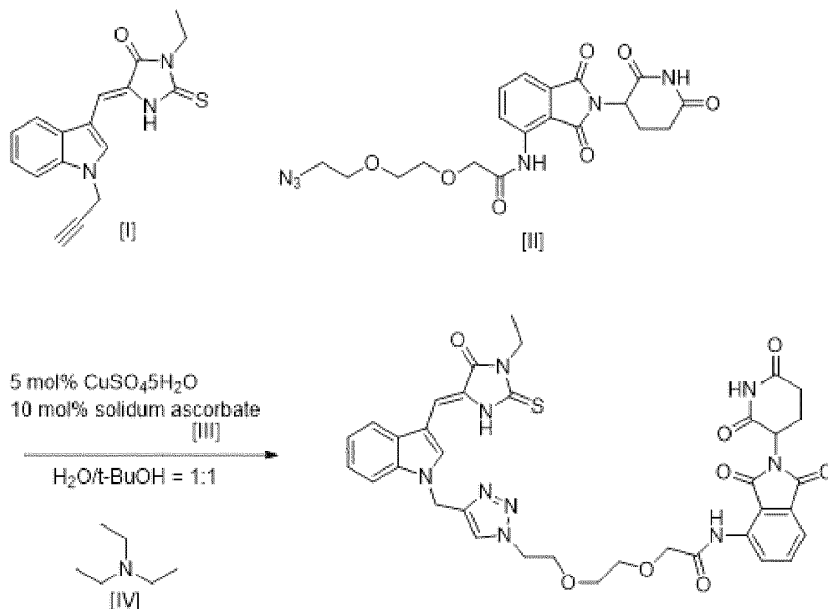
[206]

[207]

6-2.

(Z)-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)-2-(2-(2-(4-((1-ethyl-5-oxo-2-thioxoimidazolidin-4-ylidene)methyl)-1H-indol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)ethoxy)ethoxy)acetamide (TAU-2)의 제조

[208]

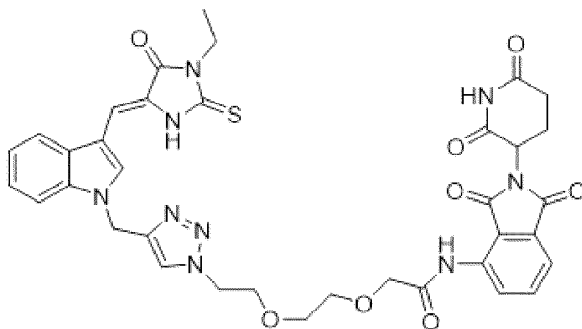


[209] 본 발명의 화합물을 포함하는 Tau PROTAC 화합물인 TAU-2 화합물의 제조를

위해 다음의 방법을 수행하였다.

- [210] 구체적으로, 상기 6-1.과 동일한 방법에 의하되,
2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)-N-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)acetamide (1eq)를 사용하는 것만 달리하여 TAU-2 화합물을 합성하였다.

[211]



- [212] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.991(s, 1H), 9.942 (s, 1H), 8.928 (s, 1H), 8.828 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.895 (s, 1H), 7.699 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.604(t, J=8.0 Hz, 2H), 7.499 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.397 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.204-7.297 (m, 2H), 6.704 (s, 1H), 5.358(d, J=4.88, 2H), 5.045 (dd, J=5.6 Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.481-4.576 (m, 2H), 3.835-4.002 (m, 6H), 3.688-3.739 (m, 1H), 3.641 (t, J=8.2 Hz, 3H), 2.788-2.929 (m, 2H), 2.6525 (s, 1H), 2.240 (t, J=8.0Hz, 1H), 1.334 (t, J=7.2 Hz, 3H)

[213]

- [214] 실시예 7. **Tau PROTAC**의 **HEK293T P301L** 돌연변이 세포주에서 인산화된 **Tau** 분해 활성 확인

- [215] 본 발명에 따른 화합물의 인산화된 Tau 분해 활성을 평가하기 위해 다음과 같이 실험하였다.

- [216] 구체적으로, 병증 Tau의 대표적인 돌연변이로 알려져 있는 P301L을 HEK293T 세포에서 안정적으로 발현시키기 위해 Addgene사의 pRK5-EGFP-Tau P301L vector (Addgene, MA, USA)를 구매하여 사용하였다. HEK293T세포에 P301L vector를 FuGENE HD transfection reagent (Promega, WI, USA)를 이용하여 삽입 후 안정화 시켰다. 세포를 떼어낸 후 Fluorescence-activated cell sorting (BD FACS Aria III, BD Bioscience, NJ, USA) 장비를 통해 vector가 삽입된 세포만 분리하였다. 분리된 세포를 2~3일 배양한 뒤, 다시 떼어내어 FACS장비로 분리하여 배양하는 단계를 2회 거쳐 최종적으로 HEK293T P301 돌연변이 세포주를 획득하였다.

- [217] 확보된 세포는 6 well plate에 주입하고 18시간 안정화를 거친 뒤, 각 well에 실시예 화합물의 최종농도가 각각 1, 10 μM 이 되도록 처리해 주었다. 대조군에는 실시예 화합물의 용매로 사용한 DMSO를 같은 농도 (0.01%)로 처리해 주었다. 처리 72시간 후, lysis buffer를 사용하여 단백질을 추출하고 정량한 뒤 웨스턴

블롯 실험을 진행하였다. 4-20% mini-PROTEIN TGX precast protein gel (Bio-Rad, CA, USA)을 통해 단백질을 전기영동하고 PVDF membrane (Immobilon-P, Merck, Darmstadt, Germany)으로 옮겼다. 이후 일차항체 P-Tau AT8 (#MN1020), P-Tau S396 (#44-752G), P-Tau S356 (#44-751G)은 ThermoFisher scientific (MA, USA)사의 GAPDH (SC-47724)는 SANTA CRUZ Biotechnology (TX, USA)사의 제품을 사용하였다. 이차항체 rabbit/mouse IgG는 GeneTex (CA, USA)사의 제품을 사용하였다. ImageQuant LAS 4000 (GE healthcare, IL, USA)을 통해 얻은 이미지와 이를 Image J 프로그램으로 정량한 결과를 도 1에 나타내었다.

- [218] 도 1을 보면 P-Tau AT8 (S202, T205)의 경우 실시예 6-1에서 제조된 TAU-1 PROTAC의 10 μ M 처리군에서 대조군과 비교시 26% 분해 활성이 있었으며, 실시예 6-2에서 제조된 TAU-2 PROTAC은 1, 10 μ M의 농도에서 각각 59, 53%의 분해 활성을 나타내었다. P-Tau (S396)의 경우 TAU-1 PROTAC은 1, 10 μ M의 농도 모두 67%의, TAU-2 PROTAC은 1 μ M의 농도에서 30%의 분해 활성을 나타내었다. 또한 P-Tau (S356)에서 TAU-1 PROTAC은 10 μ M 농도 처리군에서 81%, TAU-2 PROTAC은 1 μ M에서 62%, 10 μ M에서 80%의 인산화된 Tau의 분해 활성을 보였다. 결과적으로 TAU-1, TAU-2 PROTAC 처리시, 세가지 인산화된 Tau에서 효과적인 분해 활성을 나타내며, TAU-1 PROTAC은 P-Tau S396에 TAU-2 PROTAC은 P-Tau S202, T205, S356에 더 효과적인 분해 활성을 가지고 있음을 확인하였다. 따라서 본 발명에 따른 실시예 화합물은 인산화된 Tau의 분해 활성을 가지며, 특히 인산화된 Tau에 의한 뇌 질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [219]
- [220] 실시예 8. Tau PROTAC의 WT Tau와 pathologic Tau 간의 결합력 (K_d) 확인
- [221] 본 발명에 따른 화합물의 인산화된 Tau 만을 선택적으로 분해함을 증명하기 위해 다음과 같이 실험하였다.
- [222] 병증 Tau의 대표적인 돌연변이로 알려지 있는 P301S와 Tau PROTAC이 선택적으로 결합함을 생물리적으로 분석하기 위해 무병증 Tau인 WT Tau와 병증 Tau인 P301S Tau를 pRSET-B vector에 클로닝 기법을 통해 플라스미드를 확보하였다. 단백질 과발현을 위해 Star pLysS cell을 이용하였으며, OD600 0.4-0.6 정도에서 1mM IPTG를 배지에 주입하였다. Lysis buffer에 녹아있는 세포들을 heat shock (95 °C)을 통해 세포내 단백질을 세포 밖으로 빼내었으며, Cation Exchange Chromatography와 Size exclusion chromatography 이용하여 고순도 (>95%)의 WT Tau와 P301S Tau를 확보하였다.
- [223] 확보된 단백질과 Tau PROTAC간의 결합을 SPR 실험을 통해 확인하였다. Dextran이 부착되어 있는 CM5 sensorchip을 사용하였으며, 단백질을 chip에 부착 후, Tau PROTAC을 흘려보내면서 단백질과 화합물간의 결합을 Response Unit (RU)를 통해 확인하였으며, 농도 의존한 Kinetic assay 방법을 통해 단백질에 대한 결합력 (K_d)을 확인하였다. Tau PROTAC 화합물과 무병증 WT Tau, 병증 P301S

Tau간의 결합력 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2를 보면 Tau PROTAC은 병증 P301S에 선택적으로 결합하며, 무병증 WT Tau에는 거의 결합하지 않음을 확인하였다. Tau-1 PROTAC 1 및 Tau-2 PROTAC 화합물은 Tau에 각각 190.05 μM , 198.7 μM 로 상당히 약하거나 혹은 결합하지 않는 것으로 확인되었다. 이에 반해 Tau-1 PROTAC 1 및 Tau-2 PROTAC 화합물은 병증 P301S Tau에 각각 42.05 μM , 18.74 μM 로 결합하였다. 따라서 본 발명에 따른 실시예 화합물은 선택적인 P301S Tau와의 결합을 통해 무병증 WT Tau를 분해하지 않고 병증 Tau만을 분해함으로써, 뇌 질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.