



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0022672  
(43) 공개일자 2011년03월07일

(51) Int. Cl.  
A61K 31/426 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)  
A61K 31/4164 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2011-7001037  
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년06월16일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2011년01월14일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/047572  
(87) 국제공개번호 WO 2010/074776  
국제공개일자 2010년07월01일  
(30) 우선권주장  
61/061,875 2008년06월16일 미국(US)

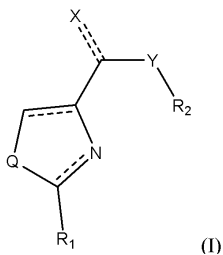
(71) 출원인  
유니버시티 오브 테네시 리서치 파운데이션  
미국 테네시주 37996-4122 녹스빌 유니 컨퍼런스  
센터 스위트 211 헬레이 스트리트 600  
더 오하이오 스테이트 유니버시티 리서치 파운데이션  
미국 43212 오하이오주 콜럼버스 키니어 로드  
1216  
(72) 발명자  
밀러 뉘엔 디.  
미국 38139-6437 테네시주 저먼타운 메이플 크릭  
코브 8706  
리 웨이  
미국 38139 테네시주 저먼타운 킬버니 코브 8886  
(뒤틀면에 계속)  
(74) 대리인  
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 암 치료용 화합물

(57) 요약

본 발명은 식 (I)의 화합물을 개시한다. 또한, 본 발명은 이들 화합물의 제조 방법, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 특히 암 치료 또는 예방을 위한 이의 용도에 관한 것이다.



상기 식 (I)에서,

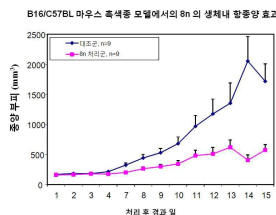
Q는 S, N, 또는 O이고;

X는 선택사항이며, O=, S=, =N-NH<sub>2</sub>, =N-OH 또는 -OH일 수 있으며;

Y는 선택사항이며, -N(H)-, O 또는 C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> 탄화수소일 수 있으며;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 단일 고리, 융합 고리 또는 다중 고리 아릴, 또는 (헤테로)사이클릭 고리 시스템이다.

대표도 - 도6



(72) 발명자

**왕 자오**

미국 38104 테네시주 멤피스 에피타. 412 엔. 소머  
빌 스트리트 57

**루 안**

미국 38135 테네시주 바틀렛 스위트 레인 5472

**첸 지안준**

미국 38104 테네시주 멤피스 에피타. 602 엔. 소머  
빌 스트리트 57

**달튼 제임스 티.**

미국 38002 테네시주레이크랜드 워 비엔빌 플레이  
스 9896

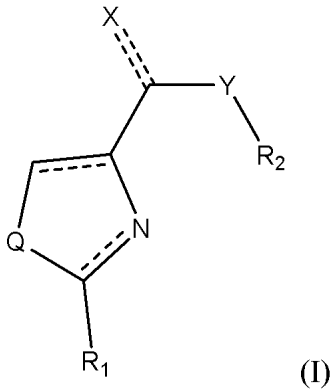
**리 치엔-밍**

미국 38103 테네시주 멤피스 에피타. #201 리버브  
릿지 레인 153

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

식 (I)의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 프로드럭:



상기 식 (I)에서,

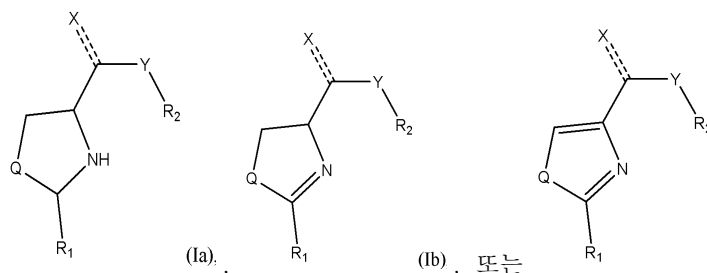
Q는 S, N, 또는 O이고;

X는 선택사항이며, O=, S=, =N-NH<sub>2</sub>, =N-OH 또는 -OH일 수 있으며;

Y는 선택사항이며, -N(H)-, O 또는 C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> 탄화수소일 수 있으며;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 단일 고리, 융합 고리 또는 다중 고리 아릴이거나, 또는 헤테로 사이클릭 고리 시스템으로서, 포화 또는 불포화된 N-헤테로사이클릭, 포화 및 불포화된 S-헤테로사이클, 포화 및 불포화된 O-헤테로사이클, 포화 또는 불포화된 사이클릭 탄화수소, 포화 또는 불포화된 혼성 헤테로사이클, 및 지방족 또는 비지방족 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> 탄화수소를 포함하는, 헤테로사이클릭 고리 시스템이다.

**청구항 2**



제1항에 있어서, 식 (I)이 (Ia), (Ib), 또는 (Ic)인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 3**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 푸라닐, 인돌릴, 피리디닐, 페닐, 비페닐, 트리페닐, 디페닐메탄, 아다만탄-일 또는 플루오렌-일인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 상기 치환의 치환체들은 하이드록실, 지방족 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> 탄화수소, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 할로, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 메실아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 우레아, 알킬-우레아, 알킬아미도, 할로알킬아미도, 아릴아미도, 아릴, C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> 사이클로알킬, 아릴알킬, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 치환 또는 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 상기 치환의 치환체들은 하이드록실, 지방족 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> 탄화수소, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 할로, 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 메실아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 우레아, 알킬-우레아, 알킬아미도, 할로알킬아미도, 아릴아미도, 아릴, C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> 사이클로알킬, 아릴알킬, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, Q가 S인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, Q가 0인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, Q가 N인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, X는 존재하며 0=인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, X는 존재하며, S=인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, X는 존재하며, -OH인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 13**

제1항에 있어서, X가 =N-NH<sub>2</sub>인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 14**

제1항에 있어서, X가 =N-OH인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 15**

제1항에 있어서, X는 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 16**

제1항에 있어서, Y는 존재하지 않으며, R<sub>2</sub>는 -C(X)-에 직접 결합되어 있는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, Y가 -N(H)-인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, Y가 0인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 19**

제1항에 있어서, Y가 C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> 탄화수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 20**

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>가 3,4,5-트리메톡시페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 21**

제20항에 있어서, R<sup>1</sup>이 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티오펜-일, 또는 치환 또는 비치환된 인돌린인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, R<sup>1</sup>이 메틸, 에틸, 플루오로, 브로모, 시아노, 니트로, 트리플루오로 및 아미노로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된, 페닐, 티오펜-일 또는 인돌린인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 23**

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

- (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메타논;
- (2-p-톨릴티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(4-플루오로페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(4-니트로페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(4-시아노페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(4-브로모페닐)-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(4-에틸페닐)-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)메타논;
- (2-(4-아미노페닐)-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)메타논;
- (2-(티오펜-2-일)-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(1H-인돌-5-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(1H-인돌-2-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(1H-인돌-1-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(1H-인돌-3-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(1H-인돌-4-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(1H-인돌-6-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논;
- (2-(1H-인돌-7-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논.

**청구항 24**

제1항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 25**

제1항에 따른 화합물을 암 치료에 유효한 조건하에 암 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 난소암, 피부암, 폐암, 결장암, 백혈병, 신장암, CNS 암 및 이

의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 27**

제25항에 있어서, 상기 투여는 전신으로 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 28**

제25항에 있어서, 상기 투여는 암 세포가 존재하는 부위에 직접 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 29**

제25항에 있어서, 상기 투여는 경구, 국소, 경피, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복막내, 코내 주입에 의해, 강내(intracavitary) 또는 방광내 주입에 의해, 안내, 동맥내, 병변내 또는 점막 적용에 의해 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 30**

제25항에 있어서, 상기 화합물은 약 0.01 내지 약 100 mg/kg(체중)의 투약율로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 31**

제25항에 있어서, 상기 투여는 주기적으로 반복되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 32**

제25항에 있어서, 상기 투여는 다른 암 치료법과 조합하여 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 33**

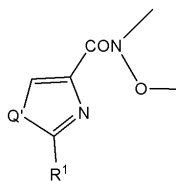
암성 세포를 파괴하는 방법으로서,

제1항에 따른 화합물을 제공하는 단계;

상기 화합물을 암 세포를 사멸시키는데 유효한 조건하에 상기 암성 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 34**

제1항에 따른 화합물의 제조 방법으로서,



중간산물:  $\text{R}^2$ 를 포함하는 그리나르 시약 또는  $\text{Br-R}^2$  중 어느 한가지와, 메탄올 연결기를 가진 식 (I)의 화합물( $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 제1항의 정의와 동일하고, Q'은 Q와 동일하나, Q가 N이면 Q'은 보호기를 포함)을 형성하는데 유효한 조건 하에, 반응시키는 단계, 및 Q가 N이면 선택적으로 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 메탄올 연결기를 가진 상기 화합물을, 하이드록실아민 하이드로클로라이드와, 메탄올 옥심 연결기를 가진 식 (I)의 화합물을 형성하는데 유효한 조건하에 반응시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 36**

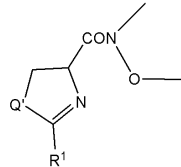
제34항에 있어서, 상기 메탄올 연결기를 가진 상기 화합물을, 하이드라진과, 하이드라조노 연결기를 가진 식

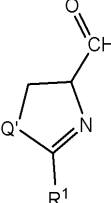
(I)의 화합물을 형성하는데 유효한 조건하에 반응시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 37**

제34항에 있어서, 상기 메타는 연결기를 가진 상기 화합물을, Zn-Hg와, 메틸렌 연결기를 가진 식 (I)의 화합물을 형성하는데 유효한 조건하에 반응시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

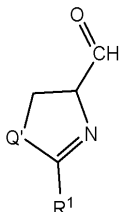
**청구항 38**

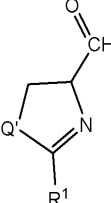


제34항에 있어서, 전구체: 의 탈수소화에 의해 상기 중간산물을 형성하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 39**

제1항에 따른 화합물의 제조 방법으로서,



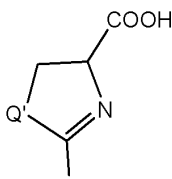
중간산물: 을, R<sup>2</sup>를 포함하는 그리냐르 시약과, -CH(OH)- 연결기를 가진 식 (I)의 화합물(R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제1항의 정의와 동일하고, Q'은 Q와 동일하나, Q가 N이면 Q'은 보호기를 포함함)을 형성하는데 유효한 조건 하에, 반응시키는 단계, 및 Q가 N이면 선택적으로 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

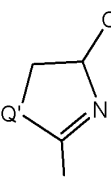
**청구항 40**

제39항에 있어서, 상기 제조되는 식 (I)의 화합물을 탈수소화하여 티아졸, 옥사졸 또는 이미다졸 고리를 형성하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 41**

제1항에 따른 화합물의 제조 방법으로서,



중간산물: 을, Br-R<sup>2</sup>와, 에스테르 또는 아마이드 연결기를 가진 식 (I)의 화합물(R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 제1항의 정의와 동일하고, Q'은 Q와 동일하나, Q가 N이면 Q'은 보호기를 포함함)을 형성하는데 유효한 조건 하에, 반응시키는 단계, 및 Q가 N이면 선택적으로 화합물을 탈보호하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 상기 제조되는 식 (I)의 화합물을 탈수소화하여 티아졸, 옥사졸 또는 이미다졸 고리를 형성하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

**명세서**

**기술분야**

이 출원은 2008년 6월 16일자 미국 가출원번호 61/061,875에 대한 우선권을 주장하며, 상기 문헌은 그 전체가

[0001]

원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0002] 본 발명은 미국 국방부, 미국 국립 보건소 및 국립 암 연구소로부터 각각 인가 번호 DAMD 17-01-1-0830, CA-125623 및 21765 하에 연구 기금을 제공받아 수행된 것이다. 미국 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 가진다.

[0003] 본 발명은 항종양 활성을 가진 신규 화합물, 이 화합물의 제조 방법 및 다양한 암 형태를 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0004] 암은 미국에서 심장병 다음으로 가장 흔한 2번째 사망 원인이다. 미국에서, 사망건 4건 중 1건이 암으로 인한 것으로 보고되고 있다. 1996-2003년에 진단받은 전체 암 환자의 5년 생존율은 1975-1977년의 50% 보다 높은 66%였다(*Cancer Facts & Figures* American Cancer Society: Atlanta, GA (2008)). 이러한 생존율 향상은 조기 진단의 발달과 치료 개선으로 인한 것이다. 암 연구에서 가장 주된 목표는 저독성의 고효능 항종양제를 개발하는 것이다.

[0005] 2-아릴-티아졸리딘-4-카르복시산 아미드는, 전립선암과 흑색종에 대한 강력한 세포독성제로서 언급되고 있다(Li et al., "Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazolidine Analogs for Melanoma," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:4113-7 (2007); Li et al., "Structure-Activity Relationship Studies of Arylthiazolidine Amides as Selective Cytotoxic Agents for Melanoma," *Anticancer Res.* 27:883-888 (2007); Lu et al., "Synthesis and Biological Evaluation of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides for Melanoma and Prostate Cancer," *Abstracts of Papers, 234th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 19-23, 2007*, MEDI-304; Gududuru et al., "SAR Studies of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides: A Novel Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15:4010-4013 (2005); Gududuru et al., "Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-카르복실 Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer," *J. Med. Chem.* 48:2584-2588 (2005)). 이러한 2-아릴-티아졸리딘-4-카르복시산 아미드는 지방산을 가진 리소포스파티드산(LPA: lysophosphatidic acid) 구조로부터 설계되었다. 이러한 설계의 선택은, 전립선암의 증식 및 생존에 관여하는, GPCR(구아닌-결합 단백질-커플링된 수용체) 시그널링을 저해하는 쪽으로 지향되었다(Raj et al., "Guanosine Phosphate Binding Protein Coupled Receptors in Prostate Cancer: A Review," *J. Urol.* 167:1458-1463 (2002); Kue et al., "Essential Role for G Proteins in Prostate Cancer Cell Growth and Signaling," *J. Urol.* 164:2162-7 (2000); Guo et al., "Expression and Function of Lysophosphatidic Acid LPA1 Receptor in Prostate Cancer Cells," *Endocrinology* 147:4883-4892 (2006); Qi et al., "Lysophosphatidic Acid Stimulates Phospholipase D Activity and Cell Proliferation in PC-3 Human Prostate Cancer Cells," *J. Cell. Physiol.* 174:261-272 (1998)).

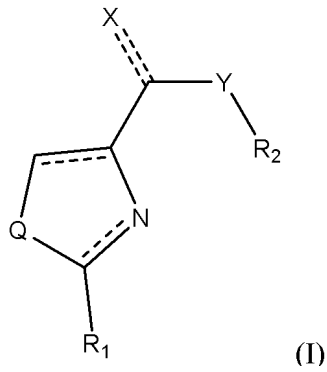
[0006] 2-아릴-티아졸리딘-4-카르복시산 아미드의 강력한 효능은 전립선암 세포를 저해할 수 있으며, 이에 대한 평균 IC<sub>50</sub> 범위는 0.7 - 1.0 μM이고, 흑색종 세포에 대한 평균 IC<sub>50</sub>은 1.8 - 2.6 μM이다(Li et al., "Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazolidine Analogs for Melanoma," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:4113-7 (2007)). 바람직한 화합물인 (2RS, 4R)-2-페닐-티아졸리딘-4-카르복시산 헥사데실아미드로, 미국 국립암센터 60 인간 종양 세포주 항암제 스크린(NCI-60)을 실시하였다. NCI-60 분석 결과, 이 화합물은 모두 9가지 유형의 암 세포의 성장을 저해할 수 있었으며, IC<sub>50</sub>은 0.124 μM (백혈병, CCRF-CEM) - 3.81 μM (비소 세포 폐암, NCI-H522)인 것으로 나타났다. 이러한 화합물의 IC<sub>50</sub> 측면에서의 추가적인 항암 활성의 개선이 바람직할 것이다.

[0007] 본 발명은 종래 기술 분야의 이러한 문제점들과 그외 부족한 부분들을 해결하고자 한다.

### 발명의 내용



[0008] 본 발명의 제1 측면은 식 (I)에 따른 화합물에 관한 것이다.



[0009]

[0010] 상기 식 (I)에서,

[0011] Q는 S, N, 또는 O이고;

[0012] X는 선택사항이며, O=, S=, =N-NH<sub>2</sub>, =N-OH 또는 -OH일 수 있으며;

[0013] Y는 선택사항이며, -N(H)-, O 또는 C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> 탄화수소일 수 있으며;

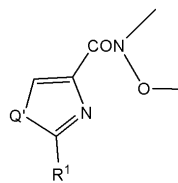
[0014] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 단일 고리, 융합 고리 또는 다중 고리 아릴이거나, 또는 헤테로 사이클릭 고리 시스템으로서, 포화 또는 불포화된 N-헤테로사이클클, 포화 및 불포화된 S-헤테로사이클, 포화 및 불포화된 O-헤테로사이클, 포화 또는 불포화된 사이클릭 탄화수소, 포화 또는 불포화된 혼성 헤테로사이클 및 지방족 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> 탄화수소를 포함하는, 헤테로사이클릭 고리 시스템이다. 화합물은 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물 또는 프로드럭의 형태로 제공될 수 있다.

[0015] 본 발명의 제2 측면은, 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성 물에 관한 것이다.

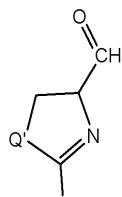
[0016] 본 발명의 제3 측면은, 암 치료가 필요한 개체를 선정하는 단계, 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물을 암 치료에 유효한 조건 하에 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법에 관한 것이다.

[0017] 본 발명의 제4 측면은 본 발명의 화합물을 제공하는 단계, 접촉되는 암성 세포를 파괴하는데 유효한 조건 하에 상기 화합물을 암성 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 암성 세포를 파괴하는 방법에 관한 것이다.

[0018] 본 발명의 제5 측면은, 식 (I)에 따른 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

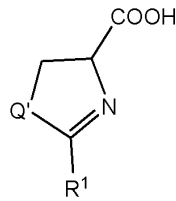


[0019] 일 구현예에서, 상기 방법은, 중간산물: 을, R<sup>2</sup>를 포함하는 그리냐르 시약 또는 Br-R<sup>2</sup> 중 어느 한가지와, 메타논 연결기를 가진 식 (I)의 화합물(R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 식 (I)의 정의와 동일하고, Q'은 Q와 동일하나, Q가 N이면 Q'은 보호기를 포함함)을 형성하는데 유효한 조건 하에, 반응시키는 단계와, Q가 N이면 선택적으로 화합물을 탈보호하는 단계를 포함한다. 상기 메타논 연결기를 하이드라조노 연결기, 메타논 옥심 연결기 및 메틸렌 연결기로 변환시키는 단계도 본 발명에 포함된다.



[0020] 일 구현예로, 상기 방법은, 중간산물: 을, R<sup>2</sup>를 포함하는 그리냐르 시약과, -CH(OH)- 연결기를 가진 식 (I)의 화합물(R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 식 (I)의 정의와 동일하고, Q'은 Q와 동일하나, Q가 N이면 Q'은 보호기를 포함함)

을 형성하는데 유효한 조건 하에, 반응시키는 단계와, Q가 N이면 선택적으로 화합물을 탈보호하는 단계를 포함한다. 또한, 탈수소화하여 티아졸, 옥사졸 또는 이미다졸 센터 고리를 형성하는 단계도 포함한다.



[0021] 다른 바람직한 구현예에서, 상기 방법은, 중간산물: 을, Br-R<sup>2</sup>와, 에스테르 또는 아마이드 연결기를 가진 식 (I)의 화합물(R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 식 (I)의 정의와 동일하고, Q'은 Q와 동일하나, Q가 N이면 Q'은 보호기를 포함함)을 형성하는데 유효한 조건 하에, 반응시키는 단계와, Q가 N이면 선택적으로 화합물을 탈보호하는 단계를 포함한다. 또한, 탈수소화하여 티아졸, 옥사졸 또는 이미다졸 센터 고리를 형성하는 단계도 포함한다.

[0022] 본 발명은, 전립선암과 흑색종 암 세포 등의 여러가지 암 세포주에 대한 시험관내 실험에서 (기존의 지방산 티아졸리딘카르복사미드와 비교하여) 개선된 효능과 선택성을 나타내는, 새로운 유형의 화합물을 제공한다. 이러한 유형의 바람직한 한가지 화합물을 이용하여, 이들 화합물들이 투블린 중합의 저해제임이 첨부된 실시예에서 입증되었다. 이들 화합물들 중 한가지는 마우스에서 흑색종의 생체내 이중이식 연구 수행시 현저한 항암 활성을 가진 것으로 확인되었다. 이러한 데이터와 작용 방식에 대한 입증 결과를 토대로, 본 발명의 화합물은 다양한 암 유형에 대해 현저한 활성을 가지는 것으로 보인다.

**도면의 간단한 설명**

[0023] 도 1은 50% 확률 수준으로 도시한, 써멀 엘립소이드(thermal ellipsoid)를 이용한 화합물 8f의 ORTEP 드로잉이다. 이 드로잉은 X선 결정 실험으로 수득하였다.

도 2는 티아졸린에서 티아졸 화합물 8f로의 자동-탈수소화를 측정하는 NMR 실험을 나타낸 것이다. 0일에, NMR 샘플에는 티아졸린과 티아졸 혼합물이 CDCl<sub>3</sub> 중에 포함되어 있었으며, 그 비율은 약 3:2이다. 9일째에, 티아졸린 화합물은 거의 완전하게 티아졸 화합물 8f로 변환되었다.

도 3A-B는 LNCaP 전립선 암 세포의 세포 주기 분포에 대한 화합물 8f의 효과를 나타낸 것이다. 도 3A는 대조군 대비 화합물 8f의 다양한 용량(10 nM, 50 nM, 200 nM 및 500 nM) 효과를 나타낸 것이다. IC<sub>50</sub> 값을 초과하는 양은 세포 주기 분포에 현저한 변화를 발생시킨다. 도 3B는 G2/M 대 G1 세포 주기 분포의 변화를 그래프로 나타낸 것이다.

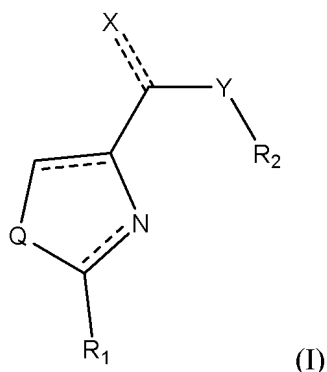
도 4는 투블린 어셈블리에 대한 화합물 8f의 효과를 나타낸 그래프이다.

도 5A-B는 시험관내 분석에서의, 화합물 8f 및 8n의 현저한 A375 흑색종 콜로니 형성 저해능을 나타낸 그래프이다. 콜로니 형성은 0.3 μM 또는 그 이상에서 완전하게 저해된다.

도 6은 화합물 8n (6 mg/kg, 복막내 매일 주사)의 생체내 B16 흑색종의 중앙 성장 저해능을 나타낸 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0024] 본 발명의 일측면은 식 (I)에 따른 화합물에 관한 것이다.



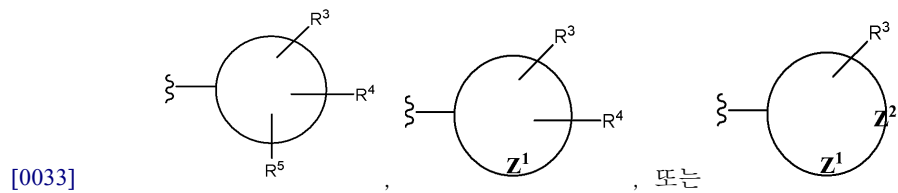
[0025]

- [0026] 상기 식 (I)에서,
- [0027] Q는 S, N, 또는 O이고;
- [0028] X는 선택사항이며, O=, S=, =N-NH<sub>2</sub>, =N-OH 또는 -OH일 수 있으며;
- [0029] Y는 선택사항이며, -N(H)-, O 또는 C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> 탄화수소일 수 있으며;

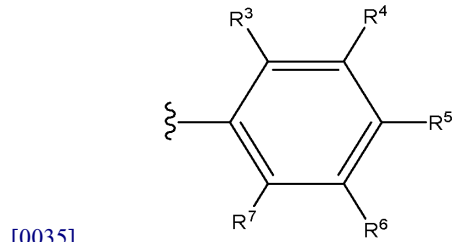
[0030] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 단일 고리, 융합 고리 또는 다중 고리 아릴이거나, 또는 헤테로 사이클릭 고리 시스템으로서, 포화 또는 불포화된 N-헤테로사이클클, 포화 및 불포화된 S-헤테로사이클, 포화 및 불포화된 O-헤테로사이클, 포화 또는 불포화된 사이클릭 탄화수소, 포화 또는 불포화된 혼성 헤테로사이클 및 지방족 직쇄 또는 분지쇄 C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> 탄화수소를 포함하는, 헤테로사이클릭 고리 시스템이다.

[0031] 본원에서, "포화 또는 불포화된 사이클릭 탄화수소"는 그러한 임의의 사이클릭 탄화수소일 수 있으며, 그 예로, 페닐, 비페닐, 트리페닐, 나프틸, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로디에닐, 플루오렌, 아다만탄이 있으나, 이들로 한정되지 않으며; "포화 또는 불포화된 N-헤테로사이클"은 그러한 임의의 N-함유성 헤테로사이클일 수 있으며, 그 예로, 아자-사이클로알킬 및 디아자-사이클로알킬, 예컨대 아지리디닐, 아제티디닐, 디아자티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아조카닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 피롤리지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 퀴놀리지닐, 시놀리닐, 퀴날롤리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐 등이 있으나, 이들로 한정되지 않으며; "포화 또는 불포화된 O-헤테로사이클"은 그러한 임의의 O-함유성 헤테로사이클일 수 있으며, 그 예로 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 푸라닐, 피릴륨, 벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴 등이 있으나, 이들로 한정되지 않으며; "포화 또는 불포화된 S-헤테로사이클"은 그러한 임의의 S-함유성 헤테로사이클일 수 있으며, 그 예로, 티라닐, 티에타닐, 테트라하이드로티오펜-일, 디티올라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 티오펜-일, 티에피닐, 티아나프테닐 등이 있으나, 이들로 한정되지 않으며; "포화 또는 불포화된 혼성 헤테로사이클"은 2개 이상의 S-, N- 또는 O-이종원자를 포함하는 임의의 헤테로사이클일 수 있으며, 그 예로는 옥사티올라닐, 모르폴리닐, 티옥사닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아지올릴 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0032] 전술한 바와 같이, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 기들은 치환 또는 비치환될 수 있다. 따라서, 상기 단락에 언급된 예시된 기들이 비치환된 것이라도, 당해 기술 분야의 당업자라면 상기한 기들이 1개 이상, 2개 이상, 3개 이상, 심지어 최대 5개의 치환기(수소 제외)로 치환될 수 있음을 인지하여야 한다. 바람직한 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 기들은 일반적으로 하기 구조로 표시될 수 있다:



[0034] 상기 식에서, Z<sup>1</sup> 및 Z<sup>2</sup>는 사이클 구조에 존재하는 1개 이상의 S-, N- 또는 O-이종원자이고, 상기 고리는 5원 또는 6원 고리이다. 일 구현예로, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 기들은 하기 구조를 가질 수 있다:



[0036] 이러한 사이클 구성 요소 치환기(예, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>)는 수소(예, 특정 위치는 치환되지 않음), 하이드록시, 지방족 직쇄 또는 분지쇄의 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> 탄화수소, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 할로 (예, 클로로,

플루오로, 브로모 또는 요오드), 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, 아미노, 알킬아미노, 메실아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 아미도, 우레아, 알킬-우레아, 알킬아미도 (예, 아세트아미드), 할로알킬아미도, 아릴아미도, 아릴, 및 C<sub>5</sub> - C<sub>7</sub> 사이클로알킬, 아릴알킬, 및 이들의 조합 중에서 선택된다. 단일 치환기들이 오르소, 메타 또는 파라 위치에 존재할 수 있다. 2가지 이상의 치환기가 존재하는 경우에는, 반드시 그러한 것은 아니지만, 그 중 하나는 파라 위치에 있는 것이 바람직하다.

[0037] 본원에서, "지방족 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소"는 탄소 1개에서 지정된 최대 수를 포함하는 알킬렌기와, 뿐만 아니라 탄소를 2개에서 최대 수로 포함하는 알케닐기와 알킬닐기를 의미하며, 이때 탄소는 직쇄 또는 분지쇄에 존재한다. 구체적으로 언급된 경우를 제외하고는, 탄화수소는 최대 약 30개의 탄소, 또는 최대 약 20개의 탄소 또는 최대 약 10개의 탄화수소를 포함할 수 있다. 알케닐기와 알킬닐기는 모노-불포화되거나 폴리-불포화될 수 있다.

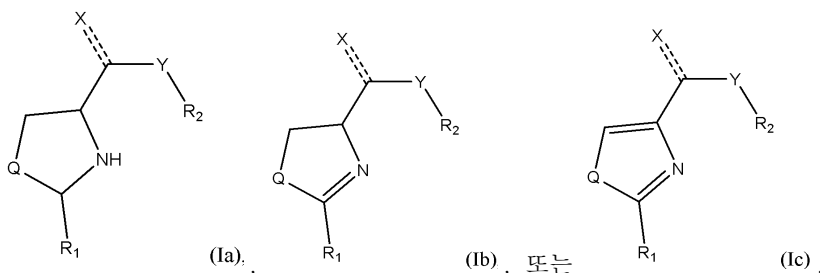
[0038] 본원에서, 용어 "알킬"은 구체적으로 언급된 경우를 제외하고는 최대 약 30개의 탄소를 포함하는 모든 직쇄 또는 분지쇄 알킬기일 수 있다. 알킬기는 단독 치환기이거나, 또는 알콕시, 할로알킬, 아릴알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬아미도, 알킬우레아 등의 다수 치환기의 구성원일 수 있다. 바람직한 알킬기는 메틸, 에틸 및 프로필이며, 따라서, 할로메틸, 디할로메틸, 트리할로메틸, 할로에틸, 디할로에틸, 트리할로에틸, 할로프로필, 디할로프로필, 트리할로프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아릴메틸, 아릴에틸, 아릴프로필, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메틸아미도, 아세트아미도, 프로필아미도, 할로메틸아미도, 할로에틸아미도, 할로프로필아미도, 메틸-우레아, 에틸-우레아, 프로필-우레아 등이다.

[0039] 본원에서, 용어 "아릴"은 임의의 방향족 고리 치환기가 R<sup>1</sup> 또는 R<sup>2</sup> 고리 구성 요소(들)에 직접 결합된 것을 의미한다. 아릴기는 단일 치환기이거나, 또는 아릴알킬, 아릴아미노, 아릴아미도 등에서와 같이 다수 치환기의 구성 요소일 수 있다. 아릴기의 예로는, 페닐, 톨릴, 크실릴(xyllyl), 푸라닐, 나프틸, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티오펜-일, 피롤릴, 페닐메틸, 페닐에틸, 페닐아미노, 페닐아미도 등이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0040] 바람직한 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup> 기로는, 치환 (전술한 바와 같이, R<sup>3</sup>-R<sup>7</sup>로 치환) 및 비치환된, 푸라닐, 인돌릴, 피리디닐, 페닐, 비페닐, 트리페닐, 디페닐메탄, 아다만탄-일, 플루오렌-일, 및 그외 헤테로사이클릭 유사체, 예컨대 상기에 언급된 화합물들(예, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐, 피롤리지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 퀴놀리지닐, 시놀리닐, 퀴날롤리닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴놀살리닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 푸라닐, 피릴륨, 벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 티라닐, 티에타닐, 테트라하이드로티오펜-일, 디티올라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 티오펜-일, 티에피닐, 티아나프테닐, 옥사티올라닐, 모르폴리닐, 티옥사닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아지올릴)을 포함한다.

[0041] 가장 바람직한 R<sup>2</sup> 기는 3,4,5-트리메톡시페닐이고, 가장 바람직한 R<sup>1</sup> 기는 치환 및 비치환된 페닐, 치환 및 비치환된 티오펜-일, 및 치환 및 비치환된 인돌릴기이다. 이러한 바람직한 R<sup>1</sup> 기들의 바람직한 치환기는 메틸, 에틸, 플루오로, 브로모, 시아노, 니트로, 트리플루오로 및 아미노이다.

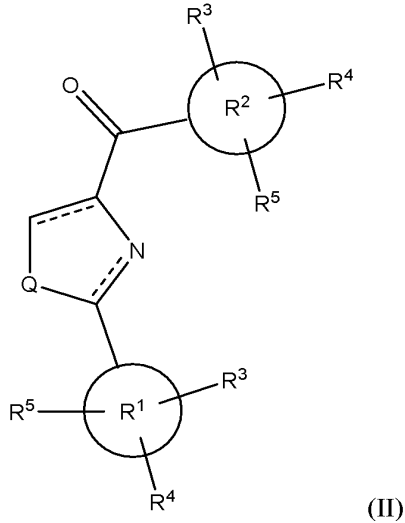
[0042] 특정 구현예에서, 식 (I)의 화합물은 하기 (a), (Ib) 또는 (Ic)이다.



[0043]

[0044] 따라서, 본 발명의 화합물은, Q의 정의에 따라, 티아졸, 디하이드로-티아졸, 티아졸리딘, 옥사졸, 디하이드로-옥사졸, 옥사졸리딘, 이미다졸, 디하이드로-이미다졸 및 이미다졸리딘을 포함한다.

[0045] 바람직한 구현예에서, 상기 유형의 화합물들은 식 (II)에 따른 구조를 갖는다:



[0046]

[0047] 상기 식 (II)에서, X는 O=이고, Y는 생략되고, Q 및 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>는 상기 식 (I)의 정의와 동일하다.

[0048] 식 (II)의 화합물의 예로는, 하기 화합물들이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다:

[0049] 페닐(2-페닐티아졸-4-일)메탄은 **(화합물 8a)**; 페닐(2-페닐티아졸리딘-4-일)메탄은; 페닐(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(페닐)메탄은; 페닐(2-페닐옥사졸-4-일)메탄은; (4-메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메탄은 **(화합물 8b)**; (4-메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(4-메톡시페닐)메탄은; (4-메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메탄은; (4-메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(4-메톡시페닐)메탄은; (4-메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은; (4-메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)(4-메톡시페닐)메탄은; (3-메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메탄은 **(화합물 8c)**; (3-메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(3-메톡시페닐)메탄은; (3-메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메탄은; (3-메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(3-메톡시페닐)메탄은; (3-메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은; (3-메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)(3-메톡시페닐)메탄은; (2-메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메탄은 **(화합물 8d)**; (2-메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(2-메톡시페닐)메탄은; (2-메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메탄은; (2-메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(2-메톡시페닐)메탄은; (2-메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은; (2-메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)(2-메톡시페닐)메탄은; (3,4-디메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메탄은 **(화합물 8e)**; (3,4-디메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(3,4-디메톡시페닐)메탄은; (3,4-디메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메탄은; (3,4-디메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(3,4-디메톡시페닐)메탄은; (3,4-디메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은; (3,4-디메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)(3,4-디메톡시페닐)메탄은; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메탄은 **(화합물 8f)**; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메탄은; 화합물 8f로 쉽게 변환되는, (4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄은; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메탄은; (3,5-디메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메탄은 **(화합물 8g)**; (3,5-디메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(3,5-디메톡시페닐)메탄은; (3,5-디메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메탄은; (3,5-디메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(3,5-디메톡시페닐)메탄은; (3,5-디메톡시페닐)(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메탄은; (3,5-디메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메탄은; (4,5-디하이드로-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)(3,5-디메톡시페닐)메탄은; (2-플루오로페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메탄은 **(화합물 8h)**; (2-플루오로페닐)(2-



(4-시아노페닐)이미다졸리딘-4-일)메타논; 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-티아졸-2-일)-벤조산 (**화합물 8r**); 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-(1,3-디하이드로)티아졸-2-일)-벤조산; 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-티아졸리딘-2-일)-벤조산; 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-옥사졸-2-일)-벤조산; 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-(1,3-디하이드로)옥사졸-2-일)-벤조산; 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-옥사졸리딘-2-일)-벤조산; 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-*1H*이미다졸-2-일)-벤조산; 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-(1,3-디하이드로)-*1H*이미다졸-2-일)-벤조산; 4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-이미다졸리딘-2-일)-벤조산; 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-티아졸-2-일)-벤조에이트 (**화합물 8s**); 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-(1,3-디하이드로)티아졸-2-일)-벤조에이트; 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-티아졸리딘-2-일)-벤조에이트; 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-옥사졸-2-일)-벤조에이트; 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-(1,3-디하이드로)옥사졸-2-일)-벤조에이트; 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-옥사졸리딘-2-일)-벤조에이트; 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-*1H*이미다졸-2-일)-벤조에이트; 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-(1,3-디하이드로)-*1H*이미다졸-2-일)-벤조에이트; 메틸-4-(4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-이미다졸리딘-2-일)-벤조에이트; (2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8t**); (4,5-디하이드로-2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-시아노페닐)티아졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (4,5-디하이드로-2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)옥사졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)-*1H*이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (4,5-디하이드로-2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)-*1H*이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)이미다졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-브로모페닐)-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8u**); (4,5-디하이드로-2-(4-브로모페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-브로모페닐)티아졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-브로모페닐)옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (4,5-디하이드로-2-(4-브로모페닐)옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-브로모페닐)옥사졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-브로모페닐)-*1H*이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (4,5-디하이드로-2-(4-브로모페닐)-*1H*이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-브로모페닐)이미다졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-에틸페닐)-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)메타논 (**화합물 8v**); (4,5-디하이드로-2-(4-에틸페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-에틸페닐)티아졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-에틸페닐)옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (4,5-디하이드로-2-(4-에틸페닐)옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-에틸페닐)옥사졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-에틸페닐)-*1H*이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (4,5-디하이드로-2-(4-에틸페닐)-*1H*이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(4-에틸페닐)이미다졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-아미노페닐)-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)메타논 (**화합물 8w**); (2-(4-아미노페닐)티아졸리딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-아미노페닐)-4,5-디하이드로티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-아미노페닐)-옥사졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)메타논; (2-(4-아미노페닐)옥사졸리딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-아미노페닐)-4,5-디하이드로옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-아미노페닐)-*1H*이미다졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)메타논; (2-(4-아미노페닐)-*1H*이미다졸리딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-아미노페닐)-4,5-디하이드로이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-아세트아미도페닐)티아졸리딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-아세트아미도페닐)-4,5-디하이드로티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-아세트아미도페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸-4-일)메타논; (4,5-디하이드로-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸리딘-4-일)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3,4-디메톡시페닐)티아졸-4-일)메타논; (4,5-디하이드로-2-(3,4-디메톡시페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(3,4-디메톡시페닐)티아졸리딘-4-일)메타논; (2-(4-플루오로페닐)티아졸리딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-플루오로페닐)-4,5-디하이드로티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(4-플루오로페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(2-메톡시페닐)티아졸-4-일)메타논; (4,5-디하이드로-2-(2-메톡시페닐)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(2-메톡시페닐)티아졸리딘-4-일)메타논; (2-(피리딘-4-일)-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8x**); (4,5-디하이드로-2-(피리딘-4-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-(피리딘-4-일)티아졸리딘-4-일)메타논; (2-(피리딘-4-일)-옥사졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (4,5-디하이드로-2-(피리딘-4-일)옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (3,4,5-트리

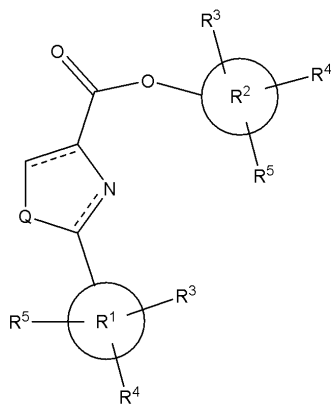




일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(1*H*-인돌-7-일)티아졸리딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(1*H*-인돌-1-일)옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (4,5-디하이드로-2-(1*H*-인돌-7-일)옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(1*H*-인돌-7-일)옥사졸리딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(1*H*-인돌-7-일)이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (4,5-디하이드로-2-(1*H*-인돌-7-일)이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; 및 (2-(1*H*-인돌-7-일)이미다졸리딘-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논.

[0050] 바람직하게는, R<sup>1</sup> 기는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 티오펜-일 또는 치환 또는 비치환된 인돌릴이고; R<sup>2</sup> 기는 3,4,5-트리메톡시페닐이다. 따라서, 전술한 화합물들 중, (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메타논 (**화합물 8f**); (2-*p*-톨릴티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8k**); (2-(4-플루오로페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8n**); (2-(4-니트로페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8p**); (2-(4-시아노페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8q**); (2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8t**); (2-(4-브로모페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8u**); (2-(4-에틸페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8v**); (2-(4-아미노페닐)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8w**); (2-(티오펜-2-일)-티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 8z**); (2-(1*H*-인돌-5-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 31**); (2-(1*H*-인돌-2-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 (**화합물 32**); (2-(1*H*-인돌-1-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(1*H*-인돌-3-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(1*H*-인돌-4-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; (2-(1*H*-인돌-6-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논; 및 (2-(1*H*-인돌-7-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논이 바람직하다.

[0051] 다른 구현예에서, 상기 클래스의 화합물은 식 (III)에 따른 구조를 갖는다:

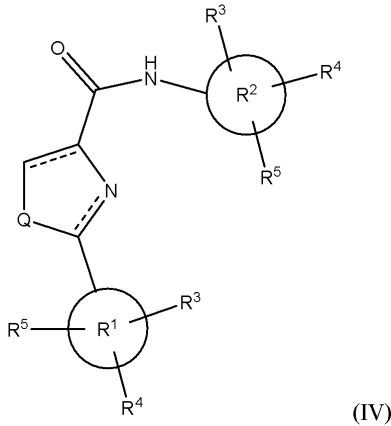


[0052] 상기 식 (III)에서, X는 O이고, Y는 O이고, Q 및 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>는 상기 식 (I)에 따른 정의와 동일하다.

[0054] 식 (III)의 화합물의 예로는, 하기를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다:

[0055] 3,4,5-트리메톡시페닐 4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-카르복실레이트; 3,4,5-트리메톡시페닐 2-페닐티아졸-4-카르복실레이트; 3,4,5-트리메톡시페닐 2-페닐티아졸리딘-4-카르복실레이트; 3,4,5-트리메톡시페닐 2-페닐옥사졸리딘-4-카르복실레이트; 3,4,5-트리메톡시페닐 4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-카르복실레이트; 3,4,5-트리메톡시페닐 2-페닐옥사졸-4-카르복실레이트; 3,4,5-트리메톡시페닐 2-페닐이미다졸리딘-4-카르복실레이트; 3,4,5-트리메톡시페닐 4,5-디하이드로-2-페닐-1*H*-이미다졸-4-카르복실레이트; 및 3,4,5-트리메톡시페닐 2-페닐-1*H*-이미다졸-4-카르복실레이트.

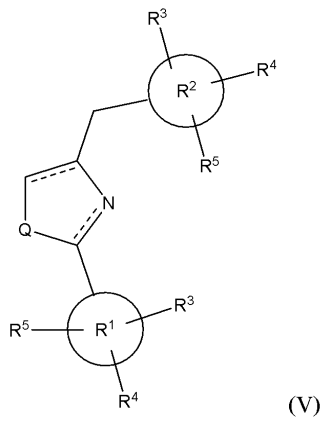
[0056] 다른 구현예에서, 상기 클래스의 화합물은 식 (IV)에 따른 구조를 갖는다:



[0057] 상기 식 (IV)에서, X는 O=이고, Y는 -NH=이고, Q 및 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>는 식 (I)에 따른 정의와 동일하다.

[0058] 식 (IV)의 화합물의 예로는, 하기를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다: N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-페닐옥사졸리딘-4-카르복사미드; 4,5-디하이드로-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-페닐옥사졸-4-카르복사미드; N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-페닐옥사졸-4-카르복사미드; N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-페닐-1H-이미다졸-4-카르복사미드; 4,5-디하이드로-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-페닐-1H-이미다졸-4-카르복사미드; N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-페닐이미다졸리딘-4-카르복사미드; 4,5-디하이드로-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-페닐티아졸-4-카르복사미드; N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-페닐티아졸-4-카르복사미드; 및 N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2-페닐티아졸리딘-4-카르복사미드.

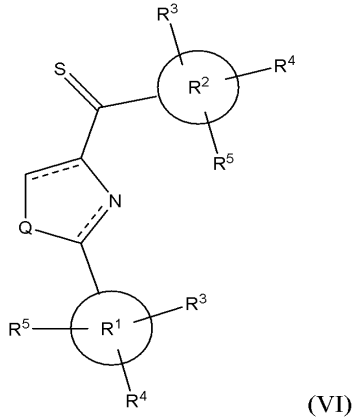
[0060] 다른 구현예에서, 상기 클래스의 화합물은 식 (V)의 구조를 갖는다:



[0061] 상기 식 (V)에서, X 및 Y는 생략되며, Q 및 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>는 식 (I)에 따른 정의와 동일하다.

[0062] 식 (V)의 화합물의 예로는 하기를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다: 4-(3,4,5-트리메톡시벤질)-2-페닐티아졸리딘; 4-(3,4,5-트리메톡시벤질)-4,5-디하이드로-2-페닐티아졸; 4-(3,4,5-트리메톡시벤질)-2-페닐티아졸; 4-(3,4,5-트리메톡시벤질)-2-페닐옥사졸; 4-(3,4,5-트리메톡시벤질)-4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸; 4-(3,4,5-트리메톡시벤질)-2-페닐옥사졸리딘; 4-(3,4,5-트리메톡시벤질)-2-페닐이미다졸리딘; 4-(3,4,5-트리메톡시벤질)-4,5-디하이드로-2-페닐-1H-이미다졸; 및 4-(3,4,5-트리메톡시벤질)-2-페닐-1H-이미다졸.

[0064] 다른 구현예에서, 상기 클래스의 화합물은 식 (VI)의 구조를 갖는다:



[0065]

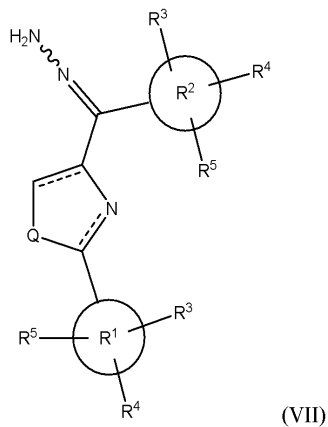
[0066] 상기 식 (VI)에서, X는 S=이고, Y는 생략되고, Q 및 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>는 식 (I)에 따른 정의와 동일하다.

[0067]

식 (VI)의 화합물의 예로는 하기를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다: 페닐(2-페닐티아졸리딘-4-일)메탄티온; 페닐(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메탄티온; (4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(페닐)메탄티온; 페닐(2-페닐옥사졸-4-일)메탄티온; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메탄티온; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메탄티온; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메탄티온; (4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄티온; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메탄티온; (4,5-디하이드로-2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메탄티온; (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메탄티온; 및 (3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메탄티온.

[0068]

다른 바람직한 구현예에서, 상기 클래스의 화합물은 식 (VII)의 구조를 갖는다:



[0069]

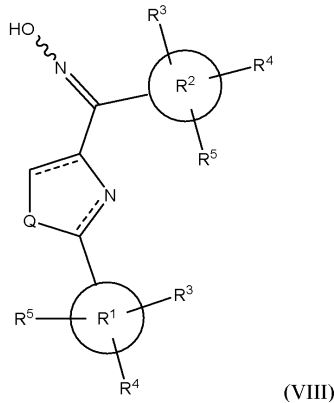
[0070] 상기 식 (VII)에서, X는 =N-NH<sub>2</sub>이고, Y는 생략되고, Q 및 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>는 식 (I)에 따른 정의와 동일하다.

[0071]

식 (VII)의 화합물에 대한 예로는 하기를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다: (Z)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메틸렌)하이드라진 (**화합물 33**); (E)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)메틸렌)하이드라진 (**화합물 34**); (24Z)-1-((4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸렌)하이드라진; (24E)-1-((4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸렌)하이드라진; (Z)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메틸렌)하이드라진; (E)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메틸렌)하이드라진; (Z)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메틸렌)하이드라진; (E)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메틸렌)하이드라진; (24Z)-1-((4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸렌)하이드라진; (24E)-1-((4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸렌)하이드라진; (Z)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메틸렌)하이드라진; (E)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메틸렌)하이드라진; (Z)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메틸렌)하이드라진; (E)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)메틸렌)하이드라진; (24Z)-1-((4,5-디하이드로-2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸렌)하이드라진; (24E)-

1-((4,5-디하이드로-2-페닐-*1H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸렌)하이드라진; (Z)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메틸렌)하이드라진; 및 (E)-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메틸렌)하이드라진.

[0072] 다른 바람직한 구현예에서, 상기 클래스의 화합물은 식 (VIII)의 구조를 갖는다:



[0073]

[0074] 상기 식 (VIII)에서, X는 =N-OH이고, Y는 생략되고, Q 및 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>는 식 (I)에 따른 정의와 동일하다.

[0075] 식 (VIII)의 화합물의 예로는 하기 화합물을 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다: (Z)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심 (**화합물 35**); (E)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심 (**화합물 36**); (24Z)-1-(4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심; (24E)-1-(4,5-디하이드로-2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심; (Z)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메타논 옥심; (E)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐티아졸리딘-4-일)메타논 옥심; (Z)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메타논 옥심; (E)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸-4-일)메타논 옥심; (24Z)-1-(4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심; (24E)-1-(4,5-디하이드로-2-페닐옥사졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심; (Z)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메타논 옥심; (E)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐옥사졸리딘-4-일)메타논 옥심; (Z)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐-*1H*-이미다졸-4-일)메타논 옥심; (E)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐-*1H*-이미다졸-4-일)메타논 옥심; (24Z)-1-(4,5-디하이드로-2-페닐-*1H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심; (24E)-1-(4,5-디하이드로-2-페닐-*1H*-이미다졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심; (Z)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메타논 옥심; 및 (E)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)(2-페닐이미다졸리딘-4-일)메타논 옥심.

[0076] 특정 화합물들, 특히 산 또는 염기기를 가진 화합물들도 염의 형태, 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 생물학적 효능을 가지며, 생물학적이거나 또는 부적절한, 유리 염기 또는 유리산의 특성을 보유한 그 염을 의미한다. 염은 염소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 및 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등의 유기산과 함께 형성된다. 다른 염들도 당해 기술 분야의 당업자에게 공지되어 있으며, 본 발명에 따라 사용할 수 있도록 쉽게 개조할 수 있다.

[0077] 또한, 본 발명의 화합물은 프로드럭으로서 투여할 수 있다. 즉, 그 자체로는 약물학적 활성이 거의 또는 전혀 없을 수 있는 특정 유사체들은, 체내에 또는 신체 상에 투여되었을 때, 예컨대 수소분해 절단에 의해 바람직한 활성을 가진 본 발명의 화합물로 변환될 수 있다. 프로드럭의 사용에 대한 추가적인 정보는 *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (Higuchi and Stella); and *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association) (1987)에서 찾을 수 있으며, 이들 문헌 각각은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함된다.

[0078] 프로드럭은, 예컨대, 본 발명의 화합물에 존재하는 적정 기능기를 프로-모이어티로서 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 특정 모이어티로 치환시켜, 제조할 수 있다. 이러한 프로드럭의 예로는, 알코올 기능기(-OH)의 수소를 C1 - C6 알킬로 치환하여 형성시킨 에테르, 및 (ii) 2차 아미노 기능기의 수소를 C1 - C10 알카노일로 치환하여 형성시킨 아마이드를 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

- [0079] 또한, 본 발명의 화합물은, 화합물이 비공유 결합의 분자간 힘에 의해 결합되어 있는 물을 화학량론적 양 또는 비-화학량론적 양으로 더 포함하는 것을 의미하는, 수화물 형태일 수 있다.
- [0080] 또한, 본 발명의 화합물은 입체이성체들을 실질적으로 동일한 양으로 함유하는, 라세미 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은, 공지된 방법을 이용하여 제조하거나 분리하여, 대응되는 입체이성체가 실질적으로 없는(즉, 실질적으로 순수한) 입체이성체를 수득할 수 있다. 실질적으로 순수한은, 입체이성체의 순도가 약 95% 이상, 더 바람직하게는 약 98% 이상, 가장 바람직하게는 약 99% 이상인 것으로 의도된다.
- [0081] 본 발명의 다른 측면은, 식 (I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 티아졸리딘, 티아졸린, 티아졸, 이미다졸린, 이미다졸, 옥사졸리딘, 옥사졸린 및 옥사졸의, 아마이드, 알콕시아미드, 케톤, 하이드라진 및 옥심 유도체의 합성 제조 방법을 개시한다.
- [0082] 티아졸린 및 티아졸 시리즈 화합물들을 합성하기 위해, L-시스테인 또는 D-시스테인을 메탄올 및 pH 6.4의 포스페이트 완충액 중에서 주위 온도에서 수일 동안 치환 또는 비치환된 벤조니트릴로 치환시킬 수 있다(Bergeron et al., "Evaluation of Desferrithiocin and its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators," *J. Med. Chem.* 34:2072-8 (1991); Bergeron et al., "Desazadesmethyldesferrithiocin Analogues as Orally Effective Iron Chelators," *J. Med. Chem.* 42:95-108 (1999); Zamri et al., "An Improved Stereocontrolled Synthesis of Pyochelin, Siderophore of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*," *Tetrahedron* 56:249-256 (2000), 각 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨). 제조되는 카르복시산 중간산물들은, 커플링 시약으로서 EDCI/HOBt를 이용하여 대응되는 Weinreb 아마이드로 쉽게 변환시킬 수 있다(Nahm et al., "N-methoxy-N-methylamide as Effective Acylating Agents," *Tetrahedron Lett.* 22:3815-18 (1981), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨). 상기 Weinreb 아마이드의 BrCCl<sub>3</sub>/DBU 탈수소화를 통해 티아졸 중간산물들을 수득할 수 있다. 상기 티아졸 중간산물들은 리튬 시약이나 그리냐르 시약(즉, 대응되는 "C" 고리를 가지고 있음, 반응식 3 참조)과 무수 THF 중에서 반응시켜, 최종 티아졸을 수득할 수 있다(Nahm et al., "N-methoxy-N-methylamides as Effective Acylating Agents," *Tetrahedron Lett.* 22:3815-18 (1981), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨). 다른 예로, 상기 티아졸린 Weinreb 아마이드를, 적절한 리튬 시약이나 그리냐르 시약과 직접 반응시킨 다음, NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액으로 퀴칭시켜, 티아졸린 화합물과 대응되는 티아졸 화합물의 혼합물을 만들 수 있다.
- [0083] 티아졸린/티아졸 혼합물을 용매에 넣고, 얼마간(밤새 내지 수일) 주위 대기 하에 공기에 노출시키면, 티아졸린 고리는 자발적으로 티아졸로 탈수소화된다. 예로, 중수소화된 클로로포름이 첨가된 용액 중에서, 티아졸린/티아졸 화합물의 혼합물은 거의 9일 후 거의 순수한 티아졸 화합물로 서서히 변환될 수 있다(예, 도 2 참조).
- [0084] 티아졸리딘 화합물의 생성에 대해서는 밀러 등의 미국 특허 7,307,093와 밀러 등의 미국 특허 공개번호 2007/0155807에 기술되어 있으며, 이들 문헌 각각은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함된다.
- [0085] 본 발명에 따른, 옥사졸린 유도체들(카르복시산, 카르복사미드, 메탄)은, 트리에틸아민을 염기로 이용하면서, 이민 유사체(벤조니트릴 및 1-페닐-2-메톡시-에탄이민)와 거울상 이성질체성(L 또는 D) 또는 라세미성 시스테인 또는 세린 에스테르의 축합을 통해 제조할 수 있다(Meyer et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 14:2229-2238 (2003), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨).
- [0086] 이미다졸린 유도체들은, L-타르타르산을 이용하여, 치환 또는 비치환된 아릴알데하이드와의 축합 반응시켜 이미다졸린 고리 시스템을 형성시킴으로써, 제조된다(Anderson et al., *J. Med. Chem.* 32(1),119-127 (1989), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨).
- [0087] 티아졸, 옥사졸 및 이미다졸의 합성은, 대응되는 티아졸린, 옥사졸린 및 이미다졸린의 탈수소화에 의해 수행될 수 있다. 본 발명에 따른 탈수소화는, 이들 코어 고리 시스템(티아졸린, 이미다졸린 및 옥사졸린)을 먼저 할로겐화한 다음 제거하여 원하는 티아졸, 옥사졸 및 이미다졸 유도체를 수득함으로써, 달성할 수 있다.
- [0088] (카르보닐로부터) 티오키톤 연결기의 형성은 라엔손 시약을 이용하여 수행할 수 있다(Jesberger et al., *Synthesis* 1929-1958 (2003), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨). 공액 방향족 고리를 가진 티오키톤 구조가 비장애 티오키톤(unhindered thioketone)에 비해 상대적으로 안정적이다.
- [0089] 또한, 카르보닐 연결기는 중간산물 알데하이드와 그리냐르 시약의 그리냐르 반응을 이용하여 알코올로 환원시킬 수 있다. 또는, 상기 카르보닐 연결기를 클레멘젠 환원으로 완전히 제거하여, 대응되는 탄화수소(예,

메틸렌기)를 만들 수 있다. 카르보닐을 알코올이나 메틸렌으로 환원시키면, 강한 수소 어셉터 C=O는 강한 수소 공여체 O-H 또는 탄화수소로 바뀌게 되어, 수소 결합이 모두 없어지게 된다.

- [0090] 에스테르 및 카르복사미드 연결(linkage)은, 반응제(산 및 "C" 고리 전구체)가 해당 에스테르 (DCC, NMM) 또는 아미드 (EDCl, HOBt, Et<sub>3</sub>N) 연결 형성에 적합한 조건에 노출된 경우를 제외하고는, 케톤 연결 형성에 사용되는 동일한 중간산물 산으로부터 제조할 수 있다. 또한, 카르복사미드 연결에 대해서는 밀러 등의 미국 특허 7,307,093과 밀러 등의 미국 출원 공개번호 2007/0155807에 기술되어 있으며, 이들 각 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함된다.
- [0091] 또한, 본 발명의 화합물 및 합성 중간산물들은 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 합성 공정으로 제조할 수 있다. 본 발명의 중간산물 및 화합물의 관능기들은 적합한 보호기로 보호되어야 할 수도 있다. 이러한 관능기로는 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카르복시산이 있다. 하이드록시에 적합한 보호기로는 트리알킬실릴 또는 디알킬알킬실릴(예, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등이 있다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기로는 t-부톡시카르보닐(t-BOC 또는 BOC), 벤질옥시카르보닐 등이 있다. 머캅토에 적합한 보호기로는 -C(O)-R (R은 알킬, 아릴 또는 아르알킬임), p-메톡시벤질, 트리틸 등이 있다. 카르복시산에 적합한 보호기로는 알킬, 아릴 또는 아르알킬 에스테르가 있다.
- [0092] 보호기들은 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 표준 기법과 본원에 기술된 방법에 따라 부가하거나 제거할 수 있다. 보호기의 사용은 Green et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., Wiley-Interscience (1991)에 상세하게 기술되어 있으며, 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함된다.
- [0093] 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 측면에 따른 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 약학 조성물은 전술한 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 뿐만 아니라 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있을 것이다. 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 모든 적합한 보강제, 담체, 부형제 또는 안정화제를 의미하며, 정제, 캡슐제, 산제, 용액제, 현탁제 또는 에멀전제와 같은 고체나 액체 형태를 취할 수 있다.
- [0094] 전형적으로, 상기 조성물은, 활성 화합물(들)을 약 0.01 내지 99%, 바람직하게는 약 20 내지 75%로, 보강제, 담체 및/또는 부형제들과 함께 포함될 수 있을 것이다. 개개의 요구는 다양할 수 있지만, 각 성분의 최적 유효량 범위 결정은 당해 기술 분야의 능력내에서 이루어진다. 전형적인 투여량은 약 0.01 내지 약 100 mg/kg(체중)이다. 바람직한 투여량은 약 0.1 내지 약 100 mg/kg(체중)이다. 가장 바람직한 투여량은 약 1 내지 약 100 mg/kg(체중)이다. 또한, 본 발명의 화합물을 투여하는 치료 요법은 당해 기술 분야의 당업자라면 쉽게 정할 수 있다. 즉, 투여 빈도와 용량은 일반적인 최적화에 의해, 바람직하게는 어떠한 부작용도 최소화되도록 정해질 수 있다.
- [0095] 고형 단위 투여량 형태는 통상적인 타입일 수 있다. 상기 고형 형태는 본 발명의 화합물과 담체, 예컨대 유효제 및 무활성 충전제, 예컨대 락토스, 슈크로스 또는 옥수수 전분을 포함하는 통상적인 젤라틴 타입 등의, 캡슐 등일 수 있다. 다른 구현예에서, 이들 화합물들은 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 옥수수 전분, 감자 전분 또는 알긴산 등의 붕해제, 및 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 유효제와 조합하여, 락토스, 슈크로스 또는 옥수수전분 등의 통상적인 정제 베이스들과 함께 정제로 제조된다.
- [0096] 또한, 정제, 캡슐제 등은 검 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴 등의 결합제; 디칼슘 포스페이트 등의 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등의 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 등의 유효제; 및 슈크로스, 락토스 또는 사카린 등의 감미제를 포함할 수 있다. 투여량 단위 형태가 캡슐인 경우에는, 전술한 타입의 물질 외에도, 지방 오일과 같은 액체 담체를 포함할 수 있다.
- [0097] 다양한 다른 물질들도 코팅제로서 존재하거나 또는 투여량 단위의 물리적 형태를 바꾸기 위해 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제를 셀락, 당 등으로 코팅할 수 있다. 시럽은, 활성 물질 외에도, 감미제로서 슈크로스, 보존제로서 메틸파라벤 및 프로필파라벤, 염료 및 체리향 또는 오렌지 향 등의 향료를 포함할 수 있다.
- [0098] 치료학적 경구 투여를 위해, 이들 활성 화합물을 부형제와 혼합하여, 정제, 캡슐제, 엘릭실제, 현탁제, 시럽제 등의 형태로 사용할 수 있다. 이러한 조성물과 조제물들은 활성 화합물을 적어도 0.1% 함유하여야 한다. 이러한 조성물내 화합물의 비율은 물론 변경될 수 있으며, 통상적으로 단위의 중량에 대해 약 2% 내지 약 60%일 수 있다. 이렇듯 치료학적으로 이용가능한 조성물내 활성 화합물의 함량은, 적정 투여량을 달성할 수 있는

양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물은, 경구 투여량 단위는 활성 화합물을 약 1 mg 내지 800 mg 포함하도록 조제된다.

- [0099] 본 발명의 활성 화합물은 예컨대 무활성 희석제나 소화가능한 식용 담체와 함께 경구 투여하거나, 경질 또는 연질셀 캡슐제내에 봉입시키거나, 정제로 압착시키거나, 또는 식이 식품에 직접 혼합할 수 있다.
- [0100] 주사 용도에 적합한 약학 형태는 무균 수계 용액 또는 분산액, 및 무균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 조제를 위한 무균 산제를 포함한다. 모든 경우들에서, 상기 형태는 무균이어야 하며, 주사가 용이한 수준의 유체여야 한다. 제조 및 보관 조건에서 안정적이어야 하며, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보호되어야 한다. 담체는, 예컨대 물, 에탄올, 폴리올(예, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이의 적정 혼합물 및 식물성 오일을 포함하는, 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0101] 또한, 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물은, 약학적 보강제, 담체 또는 부형제와 함께, 생리학적으로 허용가능한 희석제 중의 상기 물질들의 용액 또는 현탁액에 의해, 주사용 투여량으로 투여할 수 있다. 이러한 보강제, 담체 및/또는 부형제로는, 계면활성제와 그의 약학적/생리학적으로 허용가능한 물질이 첨가 또는 무첨가된, 물 및 오일 등의 무균 액체가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 오일의 예로는 페트롤륨, 동물성 오일, 식물성 오일 또는 합성 오일, 예를 들면 땅콩 오일, 콩 오일 또는 미네랄 오일이 있다. 일반적으로, 물, 염수, 수계 텍스트로스 및 관련 당 용액, 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이, 특히 주사 용액으로 바람직한 액체 담체이다.
- [0102] 또한, 이들 활성 화합물은 비경구 투여할 수 있다. 이들 활성 화합물의 용액 또는 분산액은, 하이드록시 프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 적절히 혼합된 수 중에서 제조할 수 있다. 또한, 분산액은 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중의 이들의 혼합물내에서 제조될 수 있다. 오일의 예로는 페트롤륨, 동물성 오일, 식물성 오일 또는 합성 오일, 예를 들면 땅콩 오일, 콩 오일 또는 미네랄 오일이 있다. 일반적으로, 물, 염수, 수계 텍스트로스 및 관련 당 용액, 및 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이, 특히 주사 용액으로 바람직한 액체 담체이다. 일반적인 보관 및 사용 조건에서, 미생물의 증식을 방지하기 위해 이들 조제물에는 보존제가 포함된다.
- [0103] 에어로졸제로 사용하기 위해, 용액 또는 현탁액 형태의 본 발명의 화합물을 적합한 추진제, 예컨대 프로판, 부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소 추진제를 통상적인 보강제와 함께 가압식 에어로졸 용기에 넣을 수 있다. 또한, 본 발명의 물질들은 분무기(nebulizer) 또는 원자화기(atomizer)와 같이 비-가압식 형태로 투여할 수도 있다.
- [0104] 본 발명의 또 다른 측면은, 암 치료가 필요한 개체를 선별하는 단계 및 본 발명의 제1 측면에 따른 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 암 치료에 유효한 조건으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법에 관한 것이다.
- [0105] 본 발명의 화합물 투여시, 이 화합물은 전신 투여되거나, 또는 다른 예로 암 세포나 전암성 세포가 존재하는 특정 부위에 직접 투여할 수 있다. 따라서, 투여는 상기 화합물 또는 상기 약학 조성물을 암 세포나 전암성 세포에 전달하는데 유효한 모든 수단으로 달성될 수 있다. 투여 방식의 예로는, 상기 화합물 또는 조성물의, 경구, 국소, 경피, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복막내, 코내 주입에 의해, 강내(intracavitary) 또는 방광내 주입에 의해, 안내, 동맥내, 병변내 또는 코, 인후 및 기관지관의 점막 등의 점막 적용에 의한 투여가 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0106] 본 발명의 화합물은, 다양한 암 형태, 특히, 전립선암, 유방암, 난소암, 피부암(예, 흑색종), 폐암, 결장암, 백혈병, 신장암, CNS 암(예, 신경 교종, 교아종)의 치료 또는 예방에 유용하다. 이러한 다양한 암의 치료는 본원의 실시예들에 의해 뒷받침된다. 또한, 상기 화합물의 투발된 저해체로서 간주되는 작용 모드를 고려하면, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 환자에게 투여하여 다른 형태의 암도 마찬가지로 치료 또는 예방할 수 있을 것으로 생각된다. 바람직한 본 발명의 화합물은 선택적으로 암 세포에 대해 파괴적이며, 바람직하게는 정상 세포가 아닌 암 세포의 제거를 초래한다. 중요한 점은, 본 발명의 화합물은 훨씬 낮은 농도에서도, 암 세포가 파괴되기 쉽기 때문에, 정상 세포에 대한 유해성이 최소화된다.
- [0107] 따라서, 본 발명의 다른 측면은, 본 발명의 화합물을 제공하는 단계 및 상기 화합물을 접촉되는 암성 세포를 파괴하는데 유효한 조건 하에 암성 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는, 암성 세포를 파괴하는 방법에 관한 것이다. 암성 세포를 파괴하는 것에 대한 다양한 구현예에서, 파괴 대상인 세포는 생체내 또는 생체외(즉, 배양)에서 분리될 수 있다.

[0108] 본 발명의 또 다른 측면은, 본 발명의 화합물을 제공하는 단계 및 상기 화합물의 유효량을 환자에게 암성 상태를 치료 또는 예방하는데 유효한 방식으로 투여하는 단계를 포함하는, 암성 상태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0109] 일 구현예에서, 치료받을 환자는 전암성 상태를 보이는 것으로 특정되며, 상기 화합물의 투여는 전암성 상태가 암성 상태로의 진행을 예방하는데 효과적이다. 이는, 전암성 세포를 암성 상태로 더욱 진행되기 전에 또는 더욱 진행되는 시기에 동시에 파괴시킴으로써 이루어진다.

[0110] 다른 구현예에서, 치료받을 환자는 암성 상태의 존재가 특징적이며, 화합물의 투여는 암성 상태의 퇴행 유발 또는 암성 상태의 확장 저해, 즉 이의 성장 정지 또는 성장을 저해에 효과적이다. 이는, 환자 체내에서의 위치와 관계없이 암 세포를 파괴함으로써 이루어진다. 즉, 암 세포는 원발성 종양 부위에 위치하거나, 또는 암 세포는 환자 체내에서 전이되어 2차 종양으로 형성된 것이다.

[0111] 본원에서, 개체 또는 환자는 모든 포유류 환자, 예컨대 인간 및 그의 영장류, 개, 고양이, 말, 소, 양, 돼지, 랫, 마우스 및 그의 설치류 등을 의미하나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0112] 본 발명의 화합물 또는 약학 조성물을 암성 상태를 치료 또는 예방하기 위해 투여하였을 때, 상기 약학 조성물은 또한 다양한 암 타입의 치료용으로 현재 공지되어 있거나 이후 개발되는 다른 치료제나 치료 요법을 포함하거나, 또는 상기 다른 치료제나 치료 요법과 함께 투여될 수 있다. 다른 치료제 또는 치료 요법의 예로는 방사선 치료, 면역요법, 화학요법, 외과적 개입 및 이들의 조합이 있으나, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0113] **실시예**

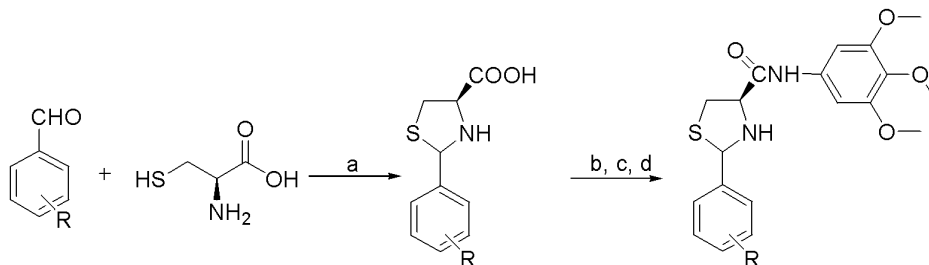
[0114] 후술되는 실시예들은 예시를 목적으로 할 뿐 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0115] 모든 시약들은 Sigma-Aldrich Chemical Co., Fisher Scientific (Pittsburgh, PA), AK Scientific (Mountain View, CA), Oakwood Products (West Columbia, SC) 등에서 구입하였고, 추가적인 정제없이 사용하였다. 수분에 민감한 반응들은 아르곤 대기 하에 수행하였다. 일반적인 박층 크로마토그래피(TLC)는 알루미늄 후벽의 유니플레이트(Analtech, Newark, DE) 상에서 수행하였다. 용점은 Fisher-Johns 용점 장치(비보정)를 이용하여 측정하였다. NMR 스펙트럼은 Bruker ARX 300 (Billerica, MA) 분광기나 Varian Inova-500 분광기로 구하였다. 화학적 시프트(chemical shift)는 CDCl<sub>3</sub> 중의 TMS에 대한 ppm(parts per million)으로 기록하였다. 질량 스펙트럼 데이터는 Bruker ESQUIRE 전자분무/이온 트랩 장치에서 양이온 및 음이온 모드로 입수하였다. 성분 분석은 Atlantic Microlab Inc., (Norcross, GA) 사에서 수행하였다.

[0116] **실시예 1 - 티아졸, 티아졸린 및 티아졸리딘카르복사미드의 합성**

[0117] 티아졸과 티아졸리딘카르복사미드의 합성은 일반적으로 밀러 등의 미국 특허 7,307,093 및 밀러 등의 미국 출원 공개번호 2007/0155807에 전체적으로 기술되어 있으며, 이들 문헌 각각은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함된다. 또한, 본 발명의 다양한 티아졸, 디하이드로티아졸 및 티아졸리딘카르복사미드의 합성은 하기 반응식 1에 예시되어 있다.

[0118] **반응식 1**



[0119] 치환된 L-시스테인                      1a: R=H                      2a-b

[0121] 벤즈알데하이드                      1b: R=3,4,5-트리메톡실

[0122] 시약 및 조건: (a) C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, H<sub>2</sub>O, r.t.; (b) Boc<sub>2</sub>O, 1 N NaOH, 1,4-디옥산, H<sub>2</sub>O; (c) EDCI, HOBt, TEA, 3,4,5-트



리메톡시아닐린; (d) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

[0123] (2RS, 4R)-2-아릴-티아졸리딘-4-카르복실 1의 일반 제조 공정: 에탄올 (300 mL) 및 물 (30 mL) 중의 L-시스테인 (3.16 g, 26.11 mmol) 및 적절한 알데하이드 (26.15 mmol) 혼합물을 실온에서 6-15시간 동안 실온에서 교반하고, 석출되는 고형물을 수집하여, 디에틸 에테르로 행군 다음 건조하여, (2RS, 4R)-2-아릴-티아졸리딘-4-카르복시산 1을 수율 70-99%로 수득하였다. 0 °C에서, 1 (5.95 mmol)을 1N NaOH (6 mL) 및 1,4-디옥산 (15 mL)에 용해시키고, 디-tert-부틸디카르보네이트 (2.80 g, 12.80 mmol)를 서서히 첨가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 행군하였다. 수상에 1N HCl 또는 5% KHSO<sub>4</sub>를 첨가하여 pH=4로 조절한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하고, 마그네슘 설페이트를 이용하여 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여, 백색 폼-고체로서 BOC 보호된 해당 산을 수득하였으며, 이는 추가적인 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

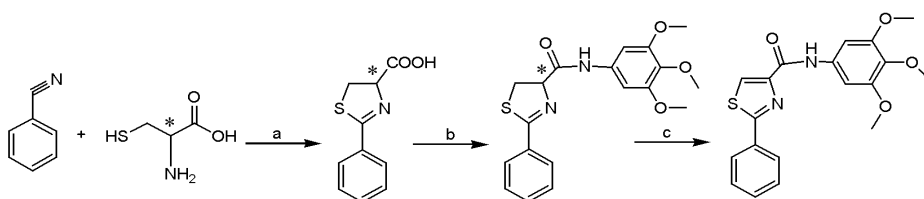
[0124] (2RS, 4R)-2-아릴-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸리딘-4-카르복사미드 2a, 2b의 일반 제조 공정: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 중의 적절한 BOC 보호된 카르복시산 (0.3-0.5g), EDCI (1.2 당량) 및 HOBt (1.05 당량) 혼합물을 실온에서 10분간 교반하였다. 이 용액에, 3,4,5-트리메톡시아닐린 (1.05 당량)과 Et<sub>3</sub>N (1.2 당량)을 첨가하여, 실온에서 6-8시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL)로 희석한 다음, 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 브린으로 순차적으로 행군 다음 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 감압 하에 용매를 제거하여 조산물 오일을 수득하였고, 이를 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중에서 TFA (0.6-1 mL)와 함께 실온에서 1-8시간 교반하여, BOC 기를 제거하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>로 행군 다음 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 용매를 제거하여 조산물 고체를 수득하고, 화합물 2a-2b를 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 수율은 2단계 수율로 기록하였다.

[0125] (2RS, 4R)-2-페닐-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸리딘-4-카르복사미드 (화합물 2a): 수율: 69.5 %. M. p. 158-159 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.14 (s, 0.8 H), 8.61 (s, 0.2 H), 7.58-7.32 (m, 5 H), 6.90 (s, 1.6 H), 6.71 (s, 0.4H), 5.71 (dd, 0.2 H, J = 9.0 Hz), 5.42 (dd, 0.8 H, J = 11.7 Hz), 4.53 (dt, 0.8 H), 4.19 (m, 0.2 H), 3.87, 3.80 (s, s, 6 H), 3.82, 3.78 (s, s, 3 H), 3.80-3.78 (m, 0.4 H), 3.62-3.42 (m, 1.6 H), 2.96 (t, 0.2 H, J = 9.0 Hz), 2.74 (dd, 0.8 H, J = 11.7 Hz). MS (ESI) m/z 375.1 [M + H]<sup>+</sup>, 397.1 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) C, H, N.

[0126] (2RS, 4R)-N,2-비스(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸리딘-4-카르복사미드 (화합물 2b): 수율: 34.5 %. M. p. 147-149 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.10 (s, 0.7 H), 8.59 (s, 0.3 H), 6.90 (s, 1.4 H), 6.80 (s, 0.6 H), 6.74 (s, 1.4H), 6.71 (s, 0.6 H), 5.66 (br, 0.3 H), 5.35 (d, br, 0.7 H, J = 7.5 Hz), 4.52 (br, 0.7 H), 4.21 (br, 0.3 H), 3.90, 3.87, 3.86, 3.84, 3.82, 3.81, 3.79, 3.78 (all s, 18 H), 3.66-3.61, 3.54-3.38 (m, 1.6 H), 2.98, 2.72 (br, 1 H). MS (ESI) m/z 465.1 [M + H]<sup>+</sup>, 487.1 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S) C, H, N.

[0127] 활성을 강화하고 더욱 선택적인 제제들을 개발하기 위해, 합성을 확장하였고, 하기 실시예에 기술된 바와 같이, 생물학적 실험을 수행하여 4번 위치에 카르보닐에 부착된 치환기의 성질을 테스트하였다. 이들 추가적인 화합물들의 합성은 하기 반응식 2에 나타내었다.

[0128] 반응식 2



[0129]

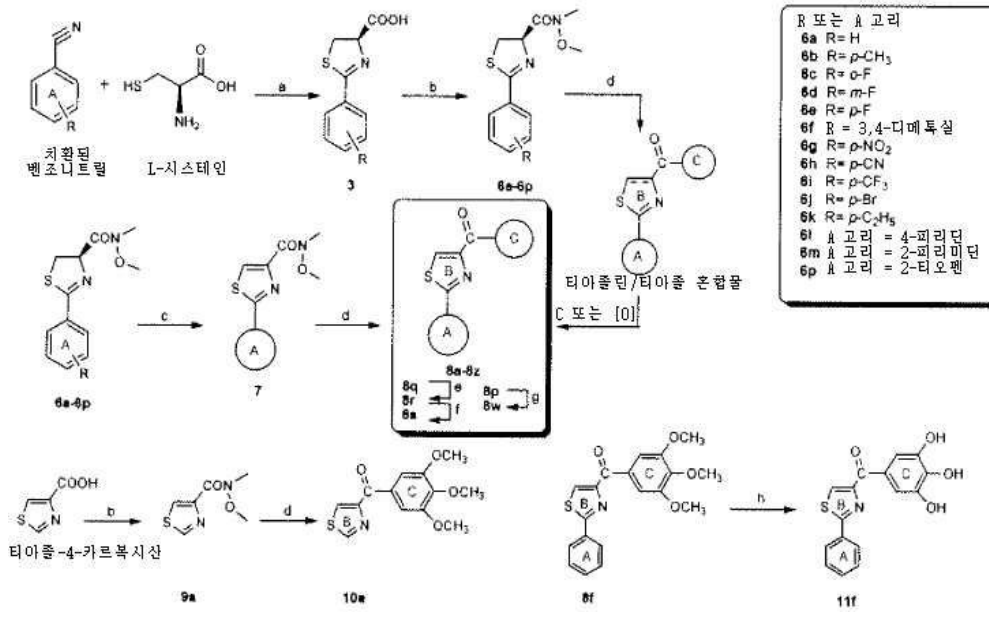
[0130]

[0131]

벤조니트릴 L- 또는 D-시스테인  
3a-b 4a-b 5  
a: R-이성체

- [0132] b: S-이성체
- [0133] 시약 및 조건: (a) MeOH / pH=6.4 포스페이트 완충액, 실온; (b) EDCI, HOBt, TEA, 3, 4, 5-트리메톡시아닐린; (c) CBrCl<sub>3</sub>, DBU.
- [0134] 2-페닐-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 **4a-4b**, **5**의 합성: 1:1 MeOH/pH6.4 포스페이트 완충액 100 mL 중에 치환된 벤조니트릴 (40 mmol)을 L-시스테인 또는 D-시스테인 (45mmol)과 혼합하였다. 반응물을 3일간 40°C에서 교반하였다(Bergeron et al., "Evaluation of Desferrithiocin and its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators," *J. Med. Chem.* 34:2072-8 (1991), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨). 여과를 통해 침전물을 제거하고, 회전식 증발로 MeOH를 제거하였다. 잔류 용액에 1M HCl을 첨가하여 0°C에서 pH=4로 조절하였다. 수득되는 침전물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, 건조 및 농축하였다(반응식 2). 화합물 **2a, 2b** 제조 방법에 기술된 동일한 방법으로 카르복시산 **3a, 3b**를 3,4,5-트리메톡시아닐린과 반응시켜, **4a, 4b**을 제조하였다. 디하이드로티아졸 **4a, 4b**에서 티아졸리딘 **5**로의 변환은 BrCCl<sub>3</sub>/DBU을 이용한 산화로 수행하였다 (Williams et al., "Studies of Mild Dehydrogenations in heterocyclic Systems," *Tetrahedron Lett.* 38:331-334 (1997), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨).
- [0135] (4R)-2-페닐-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복시산 (**화합물 3a**): 수율: 58.3 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.31 (br, 1 H), 7.88-7.85 (m, 2 H), 7.55-7.41 (m, 3 H), 5.38 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.75 (dt, 2 H, J = 9.6 Hz, 2.7 Hz). MS (ESI) *m/z* 162.0 [M - COOH]<sup>-</sup>.
- [0136] (4S)-2-페닐-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복시산 (**화합물 3b**): 수율: 53.9 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89-7.85 (m, 2 H), 7.55-7.41 (m, 3 H), 5.38 (t, 1 H, J = 9.3 Hz), 3.75 (dt, 2 H, J = 9.3 Hz, 2.7 Hz). MS (ESI) *m/z* 162.0 [M - COOH]<sup>-</sup>.
- [0137] (4R)-2-페닐-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 4a**): 수율: 98.7 %. M. p. 121-122 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (s, 1 H), 8.02-7.94, 7.62-7.48 (m, 5 H), 6.93 (s, 2 H), 5.38 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.92-3.85 (m, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 373.1 [M + H]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) C, H, N.
- [0138] (4R)-2-페닐-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 4b**): 수율: 70.7 %. M. p. 122-123 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1 H), 7.93-7.90 (m, 2 H), 7.55-7.45 (m, 3 H), 6.88 (s, 2 H), 5.31 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.86 (s, 6 H), 3.79 (s, 3 H), 3.83-3.70 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z* 395.1 [M + Na]<sup>+</sup>, 370.9 [M - 1]<sup>-</sup>. Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) C, H, N.
- [0139] 2-페닐-N-(3,4,5-트리메톡시페닐)티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 5**): 수율: 89.7 %. M. p. 157-158 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.30 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.04-8.01 (m, 2 H), 7.53-7.51 (m, 3 H), 7.08 (s, 2 H), 3.92 (s, 6 H), 3.86 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 393.1 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S) C, H, N.
- [0140] 실시예 2 - 티아졸 유도체 및 티아졸리딘메탄은 유도체의 합성
- [0141] 2-(치환된-페닐)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복시산 메톡시메틸아미드 중간산물: 하기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 전술한 바와 같이, 적정 니트릴 (예, 벤조니트릴, 피리디닐-니트릴, 피리미디닐-니트릴, 티오펜-일-니트릴) 및 L-시스테인으로부터 2-(치환된-페닐)- 및 비치환된 2-페닐-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복시산 **3**을 제조하였다. 그 후, 수득한 카르복시산을 메톡시메틸아미드 중간산물의 합성에 사용하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 중의 적절한 카르복시산 **3** (5mmol), EDCI (6 mmol) 및 HOBt (5 mmol) 혼합물을 10분간 교반하였다. 이 용액에, NMM (5 mmol)과 HNCH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub> (5 mmol)을 첨가하여, 실온에서 6-8시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)로 희석하고, 물, 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 브린에서 순차적으로 행구고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 용매를 감압 하에 제거하여, 조산물 **2**을 수득하였고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0142] 반응식 3



[0143]

A:		C:		A:		C:		A:		C:	
8a:	Ph	Ph		8k:		R		8s:		R	
8b:	Ph			8l:		R		8t:		R	
8c:	Ph			8m:		R		8u:		R	
8d:	Ph			8n:		R		8v:		R	
8e:	Ph			8o:		R		8w:		R	
8f:	Ph	R**		8p:		R		8x:		R	
8g:	Ph			8q:		R		8y:		R	
8h:	Ph			8r:		R		8z:		R	
8i:	Ph										
8j*:	Ph	<i>n</i> -C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>									

[0144]

\* 화합물 8j에는 "C" 위치에 지질이 포함되어 있다.

[0145]

\*\* R = 3,4,5,-트리메톡시페닐

[0146]

시약 및 조건: (a) MeOH/pH=6.4 포스페이트 완충액, 실온; (b) EDCI, HOBt, NMM, HNCH<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>; (c) CBrCl<sub>3</sub>, DBU; (d) ArBr/BuLi 또는 ArMgBr, THF; (e) HCl/HOAc; (f) MeOH/CH<sub>3</sub>CocI; (g) Fe/HOAc; (h) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

[0147]

(*R*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-2-페닐-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (화합물 6a). 수율: 92.0%. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85-7.83 (m, 2 H), 7.48-7.36 (m, 3 H), 5.66 (t, 1 H, J = 9.0 Hz), 3.90 (s, 3 H), 3.88-3.80 (br, 1 H), 3.55-3.47 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.0 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 251.0 [M + H]<sup>+</sup>, 273.0 [M + Na]<sup>+</sup>.

[0148]

- [0149] (*R*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-2-*p*-톨릴-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6b**). 수율: 55.8 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 7.22 (d, 2 H, J = 7.8 Hz), 5.68 (t, 1 H, J = 8.7 Hz), 3.91 (s, 3 H), 3.80 (t, 1 H, J = 9.3 Hz), 3.55 (t, 1 H, J = 9.3 Hz), 3.30 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 265.0 [M + H]<sup>+</sup>, 287.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0150] (*R*)-2-(2-플루오로페닐)-*N*-메톡시-*N*-메틸-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6c**). 수율: 39.6 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (dt, 1 H, J = 7.5 Hz, 1.8 Hz), 7.43 (m, 1 H), 7.19-7.09 (m, 2 H), 5.63 (t, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.83 (br, 1 H), 3.48 (dd, 1 H, J = 11.1 Hz, 9.6 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 291.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0151] (*R*)-2-(3-플루오로페닐)-*N*-메톡시-*N*-메틸-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6d**). 수율: 84.3 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60-7.56 (m, 2 H), 7.38 (dt, 1 H, J = 8.1 Hz, 6.0 Hz), 7.16 (dt, 1 H, J = 8.1 Hz, 2.4 Hz), 5.67 (t, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.86-3.83 (br, 1 H), 3.52 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.3 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 291.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0152] (*R*)-2-(4-플루오로페닐)-*N*-메톡시-*N*-메틸-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6e**). 수율: 66.0 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (d, 2 H), 7.13 (d, 2 H), 5.63 (t, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.83 (br, 1 H), 3.46 (dd, 1 H), 3.31 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 269.0 [M + H]<sup>+</sup>.
- [0153] (*R*)-2-(3,4-디메톡시페닐)-*N*-메톡시-*N*-메틸-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6f**). 수율: 36.7 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.19-7.09 (d, 1H), 5.41 (t, 1 H), 3.97 (s, 6H), 3.89 (s, 3 H), 3.73 (br, 1 H), 3.39 (dd, 1 H), 3.31 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 333.1 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0154] (*R*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-2-(4-니트로페닐)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6g**). 수율: 53.7 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25(d, 2 H, J = 9.0 Hz), 8.01 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 5.73 (t, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.87 (br, 1 H), 3.59 (dd, 1 H, J = 11.1 Hz, 9.3 Hz), 3.31 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 318.1 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0155] (*R*)-2-(4-시아노페닐)-*N*-메톡시-*N*-메틸-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6h**). 수율: 26.7 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94(d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.69 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 5.71 (t, 1 H, J = 9.3 Hz), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (br, 1 H), 3.56 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.3 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 298.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0156] (*R*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6i**). 수율: 62.0 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.65 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 5.70 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.89 (s, 3 H), 3.85 (br, 1 H), 3.55 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.6 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 341.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0157] (*R*)-2-(4-브로모페닐)-*N*-메톡시-*N*-메틸-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6j**). 수율: 20.0 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71, 7.53 (d, d, 4 H, J = 8.4 Hz), 5.63 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.52 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.6 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 351.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0158] (*R*)-*N*-메톡시-*N*-메틸-2-(4-에틸)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6k**). 수율: 77.7 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75(d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.21 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 5.64 (t, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.81 (m, 1 H), 3.48 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.3 Hz), 3.29 (s, 3 H), 2.67 (q, 2 H), 1.24 (t, 3 H). MS (ESI) *m/z* 301.0 [M + Na]<sup>+</sup>.

- [0159] (R)-N-메톡시-N-메틸-2-(피리딘-4-일)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6l**). 수율: 66.6 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.67 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 5.71 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 3.90 (s, 3 H), 3.73 (t, 1 H), 3.55 (dd, 1 H, J = 10.8 Hz, 9.6 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 252.1 [M + H]<sup>+</sup>, 274.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0160] (R)-N-메톡시-N-메틸-2-(피리미딘-2-일)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6m**). 수율: 32.5 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (d, 2 H, J = 4.8 Hz), 7.38 (t, 1 H, J = 4.8 Hz), 5.83 (t, 1 H, J = 9.0 Hz), 3.87 (s, 3 H), 3.56 (dd, 2 H, J = 9.0 Hz), 3.30 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 275.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0161] (R)-N-메톡시-N-메틸-2-(티오펜-2-일)-4,5-디하이드로티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 6p**). 수율: 58.5 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (br, 1 H), 7.49 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 7.09 (dd, 1 H, J = 3.6 Hz, 4.8 Hz), 5.64 (t, 1 H, J = 9.0 Hz), 3.90 (s, 3 H), 3.85 (br, 1 H), 3.57 (dd, 1 H, J = 9.9, 9.0 Hz), 3.29 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 279.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0162] N-메톡시-N-메틸티아졸-4-카르복사미드 (**화합물 9a**): 수율: 58.7 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 8.10 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 3.79 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 194.9 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0163] 2-(치환된-페닐)-티아졸-4-카르복시산 메톡시메틸아미드 **7a-p**: 수득한 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 디하이드로티아졸-4-카르복시산 메톡시메틸아미드 **6a-6p** (1 당량) 용액을 0°C로 냉각시키고, 증류한 DBU (2 당량)를 첨가하였다. 그런 후, 시린지를 통해 10분에 걸쳐 브로모트리클로로메탄 (1.7 당량)을 점적하였다. 수득되는 혼합물을 실온으로 승온시키고, 밤새 교반하였다. NH<sub>4</sub>Cl (2 x 50 mL) 수용액으로 행구고, 수층을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과한 다음 진공 농축하였다. 잔류물을 필요에 따라 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **7a-p**를 수득하였다.
- [0164] 2-페닐-티아졸-4-카르복시산 메톡시메틸아미드 (**화합물 7a**): 수율: 73.6 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1 H), 7.99-7.96 (m, 2 H), 7.47-7.44 (m, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 271.0 [M + Na]<sup>+</sup>.
- [0165] (2-(치환된-페닐)-티아졸-4-일)-(치환된-페닐)-메탄: 상기 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 메탄은 **8a-8z** 합성에 3가지의 다른 방법들을 사용하였다.
- [0166] 방법 1: *n*-BuLi (1.6M, 0.713 mL)의 THF 8 mL 용액에, 3,4,5-트리메톡시브로모벤젠 (1.09 mmol) 3 mL THF 용액을 -78°C에서 첨가하였다. 이 혼합물을 2시간 교반하고, 3 mL THF 중의 아미드 **6** 또는 **7** (1.14 mmol) 화합물을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 승온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 퀀칭하고, 에틸 에테르로 추출한 다음 MgSO<sub>4</sub>에서 건조하고, 주변 공기에 밤새 노출시켰다. 감압 하에 용매를 제거하여 조산물을 수득하였고, 이는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 화합물 **8a-8z**를 수득하였다.
- [0167] 방법 2: 2 mL THF 중의 상응하는 그리냐르 시약(0.5M, 3 mL) 용액에, 3 mL THF 중의 아미드 **6** 또는 **7** (1 mmol) 용액을 0 °C에서 첨가하였다. TLC 플레이트에서 아미드가 소실될 때까지, 혼합물을 30분 내지 2시간 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 퀀칭하고, 에틸 에테르로 추출한 다음 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조한 다음, 공기 대기 중에 밤새 두어, 출발물질로서 **6**를 수득하였다. 감압 하에 용매를 제거하여, 조산물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 순수한 화합물 **8a-8z**를 수득하였다.
- [0168] 또한, 화합물 **8i**, **8x**, 및 **8w**의 하이드로클로라이드 염을 제조하였다. 0 °C에서, 10 mL HCl의 에틸 에테르 (2 M) 용액에, 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 중의 **8i**, **8x** 또는 **8w** (100 mg)를 첨가하여 밤새 교반하였다. 하이드로클로라이드 침전물을 여과하고, 에틸 에테르로 행구었다. 높은 진공 하에 두어, 대응되는 염을 수득하였다.
- [0169] 페닐 (2-페닐티아졸-4-일)-메탄 (**화합물 8a**): 수율: 76.3 %. M. p. 65-66 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32-8.29 (m, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 8.04-8.00 (m, 2 H), 7.64-7.52 (m, 3 H), 7.50-7.46 (m, 3 H). MS

(ESI)  $m/z$  288.0  $[M + Na]^+$ . Anal. ( $C_{16}H_{11}NOS$ ) C, H, N.

[0170] (4-메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)-메타논 (화합물 8b): 수율: 74.8 %. M. p. 105-106 °C.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.41 (d, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 8.02 (dd, 2 H), 7.47 (m, 3 H), 7.01 (d, 2 H), 3.80 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  318.1  $[M + Na]^+$ . Anal. ( $C_{17}H_{13}NO_2S$ ) C, H, N.

[0171] (3-메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)-메타논 (화합물 8c): 수율: 58.8 %. M. p. 43-44 °C.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1 H), 8.05-8.01 (m, 2 H), 7.93 (d, 1 H), 7.84 (m, 1 H), 7.49-7.40 (m, 4 H), 7.16-7.15 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  318.1  $[M + Na]^+$ . Anal. ( $C_{17}H_{13}NO_2S$ ) C, H, N.

[0172] (2-메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)-메타논 (화합물 8d): 수율: 57.4 %. 무색 오일.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.03 (s, 1 H), 7.98-7.95 (m, 2 H), 7.57-7.47 (m, 2 H), 7.47-7.42 (m, 3 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  318.1  $[M + Na]^+$ . Anal. ( $C_{17}H_{13}NO_2S$ ) C, H, N.

[0173] (3,4-디메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)-메타논 (화합물 8e): 수율: 15.3 %. M. p. 89-91 °C.  $^1H$  NMR (500MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.24 (s, 1 H), 8.22 (dd, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 2.0 Hz), 8.04-8.02 (m, 2 H), 7.99 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz), 7.49-7.47 (m, 3 H), 6.98 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 3.99 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  348.0  $[M + Na]^+$ . Anal. ( $C_{18}H_{15}NO_3S$ ) C, H, N.

[0174] (2-페닐-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메타논 (화합물 8f): 수율: 27.3 %. M. p. 133-135 °C.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.29 (s, 1 H), 8.03 (q, 2 H), 7.80 (s, 2 H), 7.49-7.47 (m, 3 H), 3.96 (s, 6 H), 3.97 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  378.1  $[M + Na]^+$ . Anal. ( $C_{19}H_{17}NO_4S$ ) C, H, N.

[0175] (3,5-디메톡시페닐)(2-페닐티아졸-4-일)-메타논 (화합물 8g): 수율: 41.5 %. M. p. 84-85 °C.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1 H), 8.04-8.01 (m, 2 H), 7.99 (d, 2 H,  $J = 2.4$  Hz), 7.49-7.43 (m, 3 H), 6.72 (t, 1 H,  $J = 2.4$  Hz), 3.87 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  348.3  $[M + Na]^+$ . Anal. ( $C_{18}H_{15}NO_3S$ ) C, H, N.

[0176] (2-플루오로페닐)(2-페닐티아졸-4-일)-메타논 (화합물 8h): 수율: 66.4 %. M. p. 77-79 °C.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.48-8.41 (m, 2 H), 8.28 (s, 2 H), 8.04-7.98 (m, 2 H), 7.50-7.46 (m, 3 H), 7.26-7.16 (m, 2 H). MS (ESI)  $m/z$  306.0  $[M + Na]^+$ , 283.9  $[M - H]^-$ . Anal. ( $C_{16}H_{10}FNOS$ ) C, H, N.

[0177] (2-페닐티아졸-4-일)-(피리딘-2-일)-메타논 (화합물 8i): 수율: 20.7 %. M. p. 95-97 °C.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.01 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H,  $J = 4.8$  Hz), 8.28 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz), 8.08-8.05 (m, 2 H), 7.92 (dt, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, 1.2 Hz), 7.52 (ddd, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, 4.8 Hz, 1.2 Hz), 7.48-7.46 (m, 3 H). (화합물 8i · HCl 염): 수율: 70.6 %. M. p. 105-107 °C.  $^1H$  NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.03 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H,  $J = 4.8$  Hz), 8.10 (br, 1 H), 8.08 (br, 1 H), 8.03-8.00 (m, 2 H), 7.73-7.69 (m, 1 H), 7.56-7.54 (m, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  267.0  $[M + H]^+$ . Anal. ( $C_{15}H_{10}N_2OS$ ,  $C_{15}H_{10}N_2OS \cdot HCl$ ) C, H, N.

[0178] 1-(2-페닐티아졸-4-일)-heptadecan-1-one (화합물 8j): 수율: 66.4 %. M. p. 63-64 °C.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1 H), 8.02-7.99 (m, 2 H), 7.49-7.47 (m, 3 H), 3.16 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 1.82-1.72 (m, 2 H), 1.26 (s, 26 H), 0.88 (t, 3 H,  $J = 6.9$  Hz). MS (ESI)  $m/z$  414.4  $[M + H]^+$ . Anal. ( $C_{26}H_{39}NOS$ ) C, H, N.

[0179] (2-p-톨릴티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (화합물 8k): 수율: 53.2 %. M. p. 116-119 °C.  $^1H$  NMR

(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25 (s, 1 H), 7.91 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.80 (s, 2 H), 7.28 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 3.96 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  392.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ ) C, H, N.

[0180] [2-(2-플루오로페닐)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (화합물 8l): 수율: 39.6 %. M. p. 90-102 °C.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (s, 1 H), 8.33 (dt, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, 8.0 Hz), 7.78 (s, 2 H), 7.49-7.44 (m, 1 H), 7.30-7.23 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  396.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{S}$ ) C, H, N.

[0181] [2-(3-플루오로페닐)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (화합물 8m): 수율: 14.1 %. M. p. 122-124 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (s, 1 H), 7.79 (s, 2 H), 7.76-7.74 (m, 2 H), 7.45 (dt, 1 H,  $J = 6.0$  Hz, 8.4 Hz), 7.18 (dt, 1 H,  $J = 1.8$  Hz, 8.4 Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  396.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{S}$ ) C, H, N.

[0182] [2-(4-플루오로페닐)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (화합물 8n): 수율: 40.2 %. M. p. 153-155 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.27 (s, 1 H), 8.04-8.00 (dd, 2 H,  $J = 8.4$  Hz, 5.7 Hz), 7.75 (s, 2 H), 7.21-7.15 (t, 3 H,  $J = 8.4$  Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  396.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{S}$ ) C, H, N.

[0183] [2-(3,4-디메톡시페닐)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (화합물 8o): 수율: 46.6 %. M. p. 145-147 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.58-7.54 (m, 2 H), 6.94 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz), 3.96 (s, 6 H), 3.95 (s, s, 9H). MS (ESI)  $m/z$  438.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N.

[0184] [2-(4-니트로페닐)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (화합물 8p): 수율: 46.4 %. M. p. 199-200 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz), 8.34 (s, 1 H), 8.20 (d, 2 H,  $J = 8.7$  Hz), 7.73 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  423.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ) C, H, N.

[0185] 4-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-티아졸-2-일]-벤조니트릴 (화합물 8q): 수율: 45.9 %. M. p. 181-182 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1 H), 8.13 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.78 (d, 2 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.72 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  403.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ) C, H, N.

[0186] 4-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-티아졸-2-일]-벤조산 (화합물 8r): 수율: 61.9 %. M. p. >220 °C (dec.).  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1 H), 8.00 (d, d, 4 H), 7.65 (s, 2 H), 3.88 (s, 6 H), 3.80 (s, 3 H). MS (ESI)  $m/z$  397.9  $[\text{M} - \text{H}]^-$ , 353.9  $[\text{M} - \text{COOH}]^-$ . Anal. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ ) C, H, N.

[0187] 메틸-4-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-티아졸-2-일]-벤조에이트 (화합물 8s): 수율: 72.5 %. M. p. 172-174 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 1 H), 8.12 (dd, 4 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.78 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  436.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{S}$ ) C, H, N.

[0188] (2-(4-(트리플루오로메틸)-페닐)-티아졸-4-일)-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (화합물 8t): 수율: 45.5 %. M. p. 144-145 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 1 H), 8.14, 7.65 (d, d, 4 H,  $J = 8.1$  Hz), 7.76 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI)  $m/z$  446.1  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ . Anal. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ ) C, H, N.

- [0189] [2-(4-브로모페닐)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (**화합물 8u**): 수율: 51.8 %. M. p. 149-150 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (s, 1 H), 7.89, 7.62 (d, d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.75 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 456.0, 458.0 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>4</sub>S) C, H, N.
- [0190] [2-(4-에틸페닐)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (**화합물 8v**): 수율: 40.0 %. M. p. 86-87 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1 H), 7.93, 7.31 (d, d, 4 H, J = 8.4 Hz), 7.81 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 406.1 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S) C, H, N.
- [0191] [2-(4-아미노페닐)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (**화합물 8w**): 수율: 61.8 %. M. p. 177-179 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (s, 1 H), 7.82, 7.65 (d, d, 4 H, J = 8.4 Hz), 7.78 (s, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). (**화합물 8w**·HCl 염): 수율: 50.1 %. M. p. 166-169 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49 (s, 1 H), 7.84, 6.94 (d, d, 4 H, J = 8.4 Hz), 7.62 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.79 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 393.1 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl) C, H, N.
- [0192] [2-(피리딘-4-일)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (**화합물 8x**): 수율: 29.3 %. M. p. 178-180 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (dd, 2 H, J = 6.0 Hz, 1.5 Hz), 8.40 (s, 1 H), 7.87 (dd, 2 H, J = 6.0 Hz, 1.8 Hz), 7.75 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.95 (s, 6 H). (**화합물 8x**·HCl 염): 수율: 92.7 %. M. p. 182-184 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (br, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.22 (br, 2 H), 7.66 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 379.1 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl) C, H, N.
- [0193] [2-(피리미딘-2-일)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (**화합물 8y**): 수율: 51.9 %. M. p. 190-191 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (d, 2 H, J = 4.8 Hz), 8.44 (s, 1 H), 7.73 (s, 2 H), 7.37 (t, 1 H, J = 4.8 Hz), 3.95 (s, 3 H), 3.94 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 380.1 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S) C, H, N.
- [0194] [2-(티오펜-2-일)-티아졸-4-일]-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (**화합물 8z**): 수율: 30.5 %. M. p. 111-113 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1 H), 7.90 (s, 2 H), 7.58 (dd, 1 H, J = 3.6, 0.9 Hz), 7.46 (dd, 1 H, J = 5.4, 0.9 Hz), 7.12 (dd, 1 H, J = 5.4, 3.6 Hz), 3.98 (s, 6 H), 3.97 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 384.1 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) C, H, N.
- [0195] 티아졸-4-일-(3,4,5-트리메톡시페닐)-메타논 (**화합물 10a**): 수율: 49.4 %. M. p. 106-108 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 8.34 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.61 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.93 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 302.0 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S) C, H, N.
- [0196] 방법 3: 화합물 **8f**를 출발물질로 하여 (2-페닐-티아졸-4-일)-(3,4,5-트라이드록시페닐)-메타논 (**11f**)을 합성하였다. 5 mL 무수CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 화합물 **8f** (123 mg, 0.35 mmol) 용액에, BBr<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 1M 용액, 1.75 mL, 5 mmol)를 -78 °C 하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 교반하고, 3 mL THF 중의 아미드 **7** (1.14 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 승온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl을 이용하여 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한 다음 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 감압 하에 용매를 제거하여 조산물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 붉은 결정 고체로서 순수한 화합물을 수득하였다. 수율: 50.9 %. M. p. 175-176 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.44 (d, 1 H), 8.07-8.04 (m, 2 H), 7.57-7.55 (m, 3 H), 7.33 (s, 2 H). MS (ESI) *m/z* 336.1 [M + Na]<sup>+</sup>. Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>S) C, H, N.



[0197] 실시예 3 - 화합물 8f에 대한 X선 결정학 구조 결정

[0198] 화합물 8f를 헥산과 에틸 아세테이트로부터 재결정하고, X선 회절에 적합한 단일 무색 결정을 수득하였다. 8f에 대한 X선 결정학 데이터를 나일론 cryoloop 상의 파라톤 오일을 이용하여 쌓은 단일 결정으로부터 수집하였다. 데이터는, Proteum2 소프트웨어 (Proteum2, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA (2005))에 의해 조절되는, Bruker Proteum CCD 영역 검출기 상에서, Cu 방사선( $\lambda=1.54178\text{\AA}$ )을 발생시키기 위해 회전식-음극 발생기 및 오스뮴 미러를 이용하여, 100K에서 수집하였다. 데이터를 SAINT (SAINT, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. (1998))를 이용하고 환원하고, 이중 반사(redundant reflection)를 기초로 SADABS (SADABS, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA. (2000))를 이용하여 흡수 보정하였고, 이러한 보정에는 구형 성분(spherical component)이 포함되었다. 구조는 모든 중원자(heavy atom)들이 확인되는 직접 방법 (SHELXS<sup>x4</sup>)으로 구하였다. SHELXL (SHELXL-97, G.M. Sheldrick, University of Gottingen, Germany (1997))으로의 구조 정밀화(Structure refinement)는,  $F^2$ 를 기초로 전체-매트릭스 방법(full-matrix method)을 이용하여 원활하게 수행하였다. 구조 모델에 수소 원자를 추가하여, 이상적인 C-H 거리 및 결합된 탄소 원자와 유사하게 결합된 등방성 ADP를 추측하였다. 최종 모델에서, 이방성 ADP를 모든 중원자에 대해 정밀화하고, 화학적으로 유사한 수소(예, 메틸 H)에 대한 등방성 ADP는 동일한 것으로 하였다. 최종 정밀화 파라미터는 다음과 같다: 228개의 파라미터와 3066건의 독립 관찰 결과에 대해  $wR2=0.084$ ,  $R1=0.031$ , S (적합도(goodness-of-fit))=1.057.

[0199] 원자가 표시된 8f의 ORTEP 드로잉을 도 1에 나타내었다. X선 구조에서, 8f 분자에는 예상한 바와 같이 3개의 방향족 고리로 구성된 공액 시스템과 "B"와 "C" 고리 사이에 카르보닐기 링커 1개가 포함되어 있는 것으로 확인되었다("A" 고리 = 페닐; "B" 고리 = 티아졸; "C" 고리 = 3, 4, 5-트리메톡시페닐). 그 결과, "A" 페닐 및 "B" 티아졸 고리 사이의 C=O 및 C-C- 결합에 인접한 2개의 C-C 결합들은(C1-C7 = 1.496(2) Å; C7-C8 = 1.492(2) Å; C10-C11 = 1.471(2) Å) 정상 C-C 단일 결합(1.54 Å) 보다 결합 길이가 더 짧고 정상 C=C 이중 결합(1.34 Å) 보다 더 길었다(하기 표 1 참조). 따라서, "A", "B", "C" 고리들과 카르보닐기에서  $\pi$  시스템의 공액이 있을 수 있다. 카르보닐기는 인접한 "B" 티아졸 고리와 거의 동일 평면에 있다( $O-C7-C1-C6$  16.2(2)°,  $O-C7-C8-C9$  9.7(2)°).

[0200] 화합물 8f의 선정된 기하 매개변수들

표 1

C1—C7	1.496(2)	O—C7—C1	120.1(2)
C7—O	1.224(2)	C8—C7—C1	121.9(2)
C7—C8	1.492(2)	C9—C8—N	115.1(2)
C8—C9	1.371(2)	C9—C8—C7	121.7(2)
C8—N	1.380(2)	N—C8—C7	123.0(2)
C9—S	1.711(2)	C8—C9—S	110.0(1)
S—C10	1.747(2)	C9—S—C10	89.6(1)
C10—N	1.303(2)	N—C10—C11	123.5(2)
C10—C11	1.471(2)	N—C10—S	113.9(1)
C2—C1—C6	121.2(2)	C11—C10—S	122.6(1)
C2—C1—C7	122.3(2)	C10—N—C8	111.4(2)
C6—C1—C7	116.4(2)	C12—C11—C10	122.3(2)
O—C7—C8	118.0(2)	C16—C11—C10	118.5(2)

[0201]

[0202] 실시예 4 - 항암 세포독성에 대한 시험관내 분석

[0203] 흑색종 세포주와 전립선암 세포주 2종에 대해 시험관내 분석을 수행하였다. 각각의 실험에서, 표준 설포로다민 B 분석을 사용하였다. 세포를 96웰 플레이트에 성장울에 따라 1000 내지 5000개의 세포수로 웰당 접종하였다. 12시간 후에, 배지를 교체하고, 화합물의 연속 희석물을 첨가하였다. 세포는 각 화합물에 대해 48시간 인큐베이션하였다. 시험 화합물이 포함된 신선한 배지를 24시간 마다 교체하였다. 그런 후, 세포 수(생존 세포 및 비생존 세포) - 대응되는 총 세포 단백질을 설포로다민 B(SRB) 분석을 이용하여 제조사(Sigma-Aldrich, Inc.)의 프로토콜에 따라 측정하였다(Rubinstein et al., "Comparison of *in vitro* Anticancer Drug-screening Data

Generated with a Tetrazolium Assay Versus a Protein Assay Against a Diverse Panel of Human Tumor Cell Lines," *J. Natl. Cancer Inst.* 82:1113-1118 (1990); Dothager et al., "Synthesis and Identification of Small Molecules that Potently Induce Apoptosis in Melanoma Cells Through G1 Cell Cycle Arrest," *J. Am. Chem. Soc.* 127:8686-8696 (2005), 각 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨).

[0204] 흑색종 분석을 위해, 인간 흑색종 세포주 한가지(A375)와 마우스 흑색종 세포주 한가지(B16-F1)를 사용하였다. A375 세포와 B16-F1 세포는 ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)에서 구입하였다. 섬유모세포를 대조군으로 사용하여, 화합물의 흑색종 선택성을 측정하였다. 인간 진피 섬유모세포는 Cascade Biologics, Inc.(Portland, OR, USA)에서 구입하였다. 세포주들은 모두 5% FBS (Cellgro Mediatech), 1% 항생제/항진균제 혼합물 (Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO, USA) 및 소의 인슐린 (5 µg/ml; Sigma-Aldrich)이 첨가된 DMEM (Cellgro Mediatech, Inc., Herndon, VA, USA)에서 배양하였다. 배양물은 5% 이산화탄소가 함유된 습윤 대기에서 37°C에서 유지시켰다. 세포를 둥근 바닥의 96웰 플레이트에서 48시간 동안 다양한 농도 범위에 노출시켰다. 세포는 10% 트리클로로아세트산으로 고정하여, 물로 5번 행구었다. 세포를 밤새 공기 건조시키고 SRB로 염색한 후, 총 단백질을 플레이트 리더기에서 560 nm에서 측정하였다. GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA)을 이용한 비선형 회귀 분석에 의해 IC<sub>50</sub> (즉, 세포 생장이 무처리 대조군의 50%로 저해시키는 농도)을 구하였다.

[0205] 전립선암 분석을 위해, 4종의 인간 전립선 암 세포주(LNCaP, DU 145, PC-3, 및 PPC-1)를 선정하였다. LNCaP, PC-3 및 DU 145 세포는 ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA)에서 구입하였다. PPC-1 세포는 친절하게도 테네시 보건 과학 센터 대학의 미첼 스테너 박사로부터 제공받았다. 전립선 암 세포주들 모두 10% FBS (Cellgro Mediatech)가 첨가된 RPMI 1640 (Cellgro Mediatech, Inc., Herndon, VA, USA)에서 배양하였다. 배양물은 5% 이산화탄소가 함유된 습윤 대기에서 37°C에서 유지시켰다. 96웰 플레이트의 각각의 웰에 성장율에 따라 세포 1000 내지 5000개를 접종하고, 96시간 동안 여러가지 시험 화합물 농도에 노출시켰으며, 이때 동일 세트 3-5 세트를 사용하였다. 약물 처리 후의 세포 수를 SRB 분석으로 측정하였다. 간략하게는, 세포를 10% 트리클로로아세트산으로 고정하고, 0.4% SRB로 염색한 후, 플레이트 리더기(DYNEX Technologies, Chantilly, VA)에서 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포 생존율 대 약물 농도 그래프를 작성하고, WinNonlin (Pharsight Corporation, Mountain View, CA)을 이용한 비선형 회귀 분석에 의해 IC<sub>50</sub> (즉, 세포 생장이 무처리 대조군의 50%로 저해시키는 농도)을 구하였다.

[0206] 이러한 분석들의 결과는 하기 표 2-4에 나타내었다.

[0207] 티아졸리딘에서 티아졸 시스템으로의 "B" 고리 변형과 아미드에서 케톤으로의 링커 변형. 종래의 ATCAA 화합물들에서, 3번 위치에 유리 NH를 포함하고 있는 티아졸린 고리가 세포독성에 중요한 것으로 입증되었다. "B" 고리의 티아졸린 모이어티를 티아졸린 고리로 치환시키면, 항증식 활성이 WM-164 세포주의 경우 0.6 µM에서 50 µM 이상으로 급격하게 감소되었다 (Li et al., "Synthesis and Antiproliferative Activity of thiazolidine Analogs for Melanoma," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:4113-7 (2007), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨). 흑색종 세포와 전립선암 세포에 대해 가장 유효한 ATCAA-1 지방 아미드 유도체를 테스트하여, IC<sub>50</sub> 0.4-2.2 µM인 것을 확인하였다(표 2 참조). 플루오렌 (ATCAA-2)과 같이 지방 장쇄를 특정 방향족 벌키 치환기로 치환하면, 이들 2종의 암 세포주에 대한 저해 활성이 형성되었다 (IC<sub>50</sub> = 1.6 - 3.9 µM). 4-카르복실 아미드 위치의 플루오렌기도 3,4,5-트리메톡실페닐기 (2a 및 2b)로 치환해 본 바, 이들 2종의 암 세포주에 대한 효능은 소실되었다. 이후, 포화된 티아졸리딘화합물 2a에서 불포화된 티아졸 5로의 "B" 고리 치환에서는 테스트한 암 세포주에 대해 어떠한 세포독성도 나타나지 않았다. 그러나, 티아졸린 거울상이성질체 4a 및 4b (R-이성질체 및 S-이성질체, 비슷한 항증식 활성을 가짐)는 2a, 2b 및 5에 비해 개선된 활성을 나타내었다 (IC<sub>50</sub> = 3.4 - 38.3 µM). "B" 고리와 "C" 고리 사이의 아미드 CONH 결합을 카르보닐 링커로 치환하면, 티아졸린과 티아졸 간의 자동-탈수소화로 인해(변환은 도 2에 나타냄), 원하는 티아졸린 케톤 대신 티아졸린/티아졸 케톤 8f 혼합물이 수득되었다. 놀랍게도 카르보닐기 링커와 티아졸 "B" 고리의 도입이, 테스트한 암 세포주에 대한 증식 저해 효과를, 낮은 나노몰 수준(8f, IC<sub>50</sub> = 0.021 - 0.071 µM)으로 크게 강화시켰으며, 이는 천연 항암제인 콜히친에 필적하는 수준이다. 이에, 티아졸 고리로서 "B"를 가진 관련 시리즈 화합물들을 8f를 기초로 설계하고 합성하였다. 또한, 이들의 항암 활성을 흑색종과 전립선암에 대해 평가하였다.

[0208] 또한, "C" 고리의 변형도 유효한 효과를 가진다. 다양한 페닐 치환기들도 효능 효과에 현저한 변화를 보인다. 도 3에 나타낸 시험관내 분석 결과들은 흥미로운 결과를 나타내었는데, 3,4,5-트리메톡실페닐 "C" 고리 (8f)만

모든 암 세포에 대해 우수한 저해 효과를 나타내었다( $IC_{50}$  = 21 - 71 nM, 평균  $IC_{50}$  = 41 nM). 3,5-디메톡시페닐기를 가진 화합물 **8g**는 6종의 상이한 세포주에 대해 **8f** 보다 평균 6배 낮은 세포독성을 나타내었다 ( $IC_{50}$  = 170-424 nM, 계산 평균  $IC_{50}$  = 261 nM). **8f**에서 메타 위치에서 1개의 메톡시(**8e**)를 제거하거나 2개의 메톡시(**8b**, **8c** 및 **8d**)기를 제거하는 **8f** 변형은, 급격한 활성 감소를 유도하였다 ( $IC_{50}$  >20  $\mu$ M). 오르소-치환된 모노메톡시 화합물 **8d**는 메타/파라-MeO 치환된 **8c/8b** 및 디메톡시페닐 화합물 **8e**와 비교하여 특정 세포주에 대해 약한 활성을 나타내었지만, 이들 모두가 **8f**에 비해 현저한 저해 효능을 나타내는 것은 아니었다. 비슷한 경향은 "C" 고리 치환기에 2-플루오로페닐 및 헥사데실이 있는 **8h** 및 **8j**에서도 확인되었다.

[0209] 여러가지 파라-치환된 EWG(electron withdrawing group)와 EDG(electron donor group)를 이용한 "A" 고리의 변형에서는 항증식 활성에 뚜렷한 효과는 확인되지 않았다. 약한 EWG (**8n**에서 4-F,  $IC_{50}$  수치: 6 - 43 nM) 또는 약한 EDG (**8k**에서 4-CH<sub>3</sub>,  $IC_{50}$ : 5 - 21 nM)를 도입하면, **8f**에 비해 효능이 증가되었다(표 4 참조). NO<sub>2</sub> (**8p**), CN (**8q**), CF<sub>3</sub> (**8t**) 등의 강한 EWG를 이용하여 파라-위치를 치환하거나, 또는 강한 EDG (3, 4-디메톡시)를 "A" 페닐 고리 (**8o**)에 도입하면, 비슷한 항증식 활성이 나타났다.

[0210] 오르소-, 메타- 및 파라-치환의 효과를 비교하기 위해, "A" 페닐 고리의 여러 위치에 플루오로 원자를 도입하였다(**8l**, **8m**, 및 **8n**). 다양한 *o*-, *m*-, *p*- 치환들은 동등한 활성을 나타내지 않았다. *p*-플루오로 치환된 **8n**이 테스트한 전립선 암 세포에 대해 가장 우수한 활성(6-13 nM)을 보인 반면, *o*-플루오로 치환된 **8l**은 흑색종 세포에 대해 가장 낮은  $IC_{50}$  수치(27 - 30 nM)를 나타내었다. **8n**은 흑색종에 대한 평균 수치(33 - 43 nM)가 **8l**과 비슷하였다. 그러나, *o*-플루오로 치환된 **8l**은 전립선암 세포에 대해서는 치환된 화합물 3가지 중에서는 가장 낮은 효과를 보였다( $IC_{50}$  수치: 52-114 nM). 메타-치환된 화합물 **8m**이 흑색종 세포에 대해 가장 낮은 활성( $IC_{50}$  수치: 287-304 nM)을 나타내었으나 전립선 암 세포에 대해서는 중간 수준의 저해를 나타내었다( $IC_{50}$  수치: 23-46 nM).

[0211] "A" 페닐 고리 치환기에서 입체 장애기(steric hindrance group)의 작용을 살펴보면, *p*-브로모 (**8u**,  $IC_{50}$  수치: 18-44 nM)는 *p*-플루오로 위치 (**8n**,  $IC_{50}$  수치: 6-12 nM)에 비해 항증식 활성의 감소를 야기하였다. 2종의 암 세포주에 대한 활성 감소는, *p*-메틸 (**8k**,  $IC_{50}$  수치: 5-21 nM)를 *p*-에틸기 (**8v**,  $IC_{50}$  수치: 17-70 nM)로 치환하였을 때 나타나는 것으로 확인되었다.

[0212] 페닐 고리가 "A" 고리 영역에서 필수적인 역할을 하는 지를 확인하기 위해, 2-티아졸 위치에서 페닐을 제거하여 화합물 **10**을 제조하였다. 이러한 변형은 **8f**의 활성을 모두 소실시켰다. "A" 고리에 피리딘 치환(화합물 **8x**)도 동일한 효과가 있었다. 또한, "A" 고리에 2-피리미딘을 치환(화합물 **8y**)하면 현저한 활성 소실이 야기되었다 ( $IC_{50}$ : 11.8 - 41.0  $\mu$ M). 그러나, "A" 위치에 페닐의 티오펜 치환시킨 경우(**8z**)에는, **8f** ( $IC_{50}$ : 21-71 nM)와 비교해, 테스트한 모든 세포주들에서 계산치 1-3배의 효능 개선이 나타났다( $IC_{50}$ : 9-38 nM).

[0213] 다수의 화합물들은 수용성이 낮기 때문에, "A" 고리에 NH<sub>2</sub> (**8w**) 및 COOH (**8r**)와 같은 친수성 기를 도입하여 HCl 또는 소듐염을 만들어, 3가지의 수용성 염을 제조하였다. 다른 변형으로, **8a**에서 "A" / "C" 고리를 피리딘(**8i**, **8x**, **8y**) 또는 피리미딘 고리로 치환하는 방법이 있으며, 이는 또한 HCl 염으로 변환시킬 수 있다. 이러한 변형은 계산된 LogP 수치(LogP = 2.74 - 3.90)를 **8a** 및 **8f** (LogP = 4.46 및 4.08; 참조 표 5)에 비해 감소시켰다. "A" 페닐 고리에 *p*-아미노 도입한 경우(**8w**)가, 모든 세포주들에서 **8f**에 비해 항증식 활성이 증가(HCl 염,  $IC_{50}$  수치: 11-29 nM)된 유일한 경우이다. 페닐을 피리미딘으로 치환(**8y**)하면 2종의 암 세포에 대한 약간의 활성은 유지되었지만, 효능 범위는 nM에서  $\mu$ M로 **8f**에 비해 상당히 감소되었다. 공교롭게도, 파라-페닐 "A" 고리에 COOH 도입 및 "A" 또는 "C" 고리에 피리딘을 도입한 경우(**8i**, **8r**, **8x**), 모두 항암 활성이 모두 없어지는 결과가 나타났다. 전체 효능 소실은, 2종의 암 세포주에 대한 산 **8r**의 메틸 에스테르 **8s**에도 확인되었다. 화합물 **8f**의 탈메틸화 "C" 고리 화합물 **11f**에서 수용성 3,4,5-트리하이드록시페닐이 형성되지만, 이러한 탈메틸화는 테스트한 모든 암 세포에 대한 항증식 활성의 완전한 소실을 초래하여, 이 또한 메타논의 "C" 위치에서의 3,4,5-트리메톡시페닐의 중요성을 지적한다.

[0214] 이러한 결과를 고려하여, 화합물 **8f**을 NCI-60 스크리닝 분석으로 시험관내 평가를 실시하였으며, 상기 분석에서는, 6종의 백혈종 세포주, 8종의 비소 세포 폐암 세포주, 7종의 결장 암 세포주, 6종의 CNS 암(예, 신경 교종/교아종) 세포주, 8종의 흑색종 세포주, 6종의 난소암 세포주, 7종의 신장암 세포주, 2종의 전립선암 세포주 및

8종의 유방암 세포주에 대한, 상기 화합물의 작용 효과를 측정하였다. NCI-60 분석의 결과, 이들 모든 암 세포에 대해 광범위한 활성이 나타났으며, 대부분의 암 세포주에 대한 GI<sub>50</sub> 수치는 나노몰 범위 (< 1.0 x 10<sup>-8</sup>)였으며, 대부분의 세포주에 대한 TGI 수치는 마이크로몰 범위였다. 나노몰 범위의 TGI 수치는 백혈병 세포주 몇가지, 폐암 세포주 1종, 결장암 세포주 몇가지, 난소암 세포주 몇가지와 유방암 세포주 몇가지에서 획득되었다.

[0215]

흑색종 (A375, B16-F1) 및 전립선암 세포주 (DU145, PC-3, LNCaP, PPC-1)의 증식에 대한 변형된 ATCAA 화합물들의 시험관내 저해 효과

표 2

A 고리 <sup>a</sup>	B 고리 <sup>b</sup> C 고리 <sup>b</sup>		X	IC <sub>50</sub> ± SEM (μM)						
	B16-F1	A375		DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1			
ATCAA-1	p-NHAc-Ph	TZD	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	CONH	2.2±0.3	2.1±0.2	1.7±0.1	1.2±0.1	1.0±0.1	0.4±0.1
ATCAA-2	p-NHAc-Ph	TZD	9H-플루오렌-1-일	CONH	3.9±0.3	2.1±0.1	1.9±0.3	2.1±0.1	3.5±0.7	1.6±0.1
2a	Ph	TZD	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	>100	>100	>20	>20	>20	>20
2b	3,4,5-triMeO-Ph	TZD	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	>100	>100	>20	>20	>20	>20
4a(4R)	Ph	TZL	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	38.3± 3.2	22.8±1.6	>20	>20	>20	5.3±0.3
4b(4S)	Ph	TZL	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	30.4±2.8	13.6±1.2	>20	13.2±2.1	16.8± 1.8	3.4±0.2
5	Ph	TZ	3,4,5-triMeO-Ph	CONH	>100	>100	>20	>20	>20	>20
8f	Ph	TZ	3,4,5-triMeO-Ph	CO	0.055±0.005	0.028±0.005	0.071±0.004	0.021±0.001	0.028±0.004	0.043±0.005
불허친					0.029±0.005	0.020±0.003	0.010±0.002	0.011±0.001	0.016±0.004	0.020±0.001

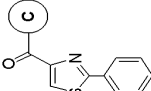
<sup>a</sup> TZD=티아졸리딘, TZL=티아졸린, TZ=티아졸; ATCAA-1: "C" 위치에 지질 체인이 포함됨. ATCAA-2는 실시예 1의 반응식 1에 따른 직접 출발 물질을 이용하여 제조함 (Li et al., "Synthesis and Antiproliferative Activity of Thiazolidine Analogs for Melanoma," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:4113-7 (2007); Gaduduru et al., "Discovery of 2-Arylthiazolidine-4-Carboxylic Acid Amides as a New Class of Cytotoxic Agents for Prostate Cancer," *J. Med. Chem.* 48:2584-2588 (2005) 참조, 각 문헌은 그 전체가 원문에 의해 본 명세서에 포함됨).

[0216]

흑색종 (A 375, B16-F1) 및 전립선암 세포 (DU145, PC-3, LNCaP, PPC-1)의 증식에 대한 여러가지 "C" 고리를 가진 화합물들 8a-8j의 시험관내 증식 저해 효과

[0217]

표 3

화합물 8	C 고리	IC <sub>50</sub> ± SEM ( M)						
		B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1	
	8a	Ph	>100	>20	>20	>20	>20	>20
	8b	4-MeO-Ph	>100	>20	>20	>20	>20	>20
	8c	3-MeO-Ph	>100	>20	>20	>20	>20	>20
	8d	2-MeO-Ph	59.4 ± 21.2	>20	>20	>20	>20	>20
	8e	3,4-diMeO-Ph	>100	>20	>20	>20	>20	>20
	8f	3,4,5-triMeO-Ph	0.055 ± 0.005	0.028 ± 0.005	0.071 ± 0.004	0.021 ± 0.001	0.028 ± 0.004	0.043 ± 0.005
	8g	3,5-diMeO-Ph	0.350 ± 0.2	0.170 ± 0.1	0.424 ± 0.098	0.301 ± 0.030	0.323 ± 0.041	0.242 ± 0.014
	8h	2-플루오로-Ph	>100	>20	>20	>20	>20	>20
	8j	헥사테실 <sup>a</sup>	18.6±17.5	16.0±15.2	>20	>20	>20	>20

<sup>a</sup> 화합물 8j는 "C" 고리 위치에 지질 체인을 가짐.

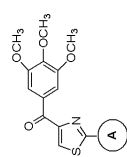
[0218]

[0219]

흑색종 (A 375, B16-F1) 및 전립선암 세포 (DU145, PC-3, LNCaP, PPC-1)의 증식에 대한 다양한 "A" 고리를 가진 화합물들 8f, 8k-8q, 8t-v, 8x-z 및 10의 시험관내 증식 저해 효과

표 4

화합물 8	A 고리	IC <sub>50</sub> ± SEM (nM)				
		B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP
8f	Ph	55 ± 5	28 ± 5	71 ± 4	21 ± 1	28 ± 4
8k	4-메틸-Ph	21 ± 10	11 ± 5	7 ± 1	5 ± 1	6 ± 1
8l	2-플루오로-Ph	27 ± 11	30 ± 9	114 ± 3	82 ± 9	53 ± 4
8m	3-플루오로-Ph	287 ± 36	304 ± 25	35 ± 3	24 ± 2	11 ± 2
8n	4-플루오로-Ph	43 ± 21	33 ± 14	12 ± 1	13 ± 1	6 ± 1
8o	3, 4-dimethoxy-Ph	161 ± 29	34 ± 10	102 ± 2	69 ± 3	38 ± 6
8p	4-니트로-Ph	56 ± 12	38 ± 9	95 ± 5	56 ± 1	39 ± 4
8q	4-시아노-Ph	53 ± 16	59 ± 24	52 ± 2	30 ± 7	15 ± 4
8t	4-트리플루오로메틸-Ph	92 ± 16	23 ± 5	50 ± 5	58 ± 4	94 ± 1
8u	4-브로모-Ph	32 ± 5	13 ± 2	21 ± 4	18 ± 3	44 ± 3
8v	4-에틸-Ph	70 ± 8	17 ± 2	31 ± 4	27 ± 4	60 ± 5
8x	4-페리딘	>100000	>100000	>20000	>20000	>20000
8y	2-피리미딘	2300 ± 860	4100 ± 740	2813 ± 92	2657 ± 40	2370 ± 85
8z	2-티에닐	38 ± 15	20 ± 7	22 ± 1	17 ± 2	9 ± 1
10	H <sup>a</sup>	>100000	>100000	>20000	>20000	>20000



<sup>a</sup> 화합물 10 은 “A” 고리 위치에 프로톤을 가짐.

[0220]

[0221]

실시예 5 - 추가 메타는 화합물의 합성 및 시험관내 세포 독성

[0222]

화합물 31 및 32의 A 고리 인들을 상기 반응식 3에 기재된 8f와 동일한 방법을 이용하여 1H-인돌-5-카르보니트릴 또는 1H-인돌-2-카르보니트릴을 출발물질로 하여 합성하였다. 조산물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

[0223]

(2-(1H-인돌-5-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타는 (화합물 31): 수율: 36.3 %. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (br, 1H), 8.31 (br, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92-7.89 (dd, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.64 (t, br, 1H), 3.98 (s, 3 H), 3.97 (m, 6 H). MS (ESI) m/z 417.1 [M + Na]<sup>+</sup>, 392.9 [M - H]<sup>-</sup>.

[0224]

(2-(1H-인돌-2-일)티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타는 (화합물 32): 수율: 45.8 %. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.26 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.97 (s, 3 H), 3.93 (m, 6 H). MS (ESI) m/z 417.1 [M + Na]<sup>+</sup>, 392.9 [M - H]<sup>-</sup>.

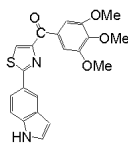
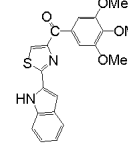
[0225]

화합물 31의 활성은 상기 실시예 4에 기술된 시험관내 세포독성 분석으로 평가하였다. 화합물 31은 PC-3, A375

및 B16 세포주에 대해 증강된 활성을 보이는 것으로 확인되었다.

표 5

전립선암 세포와 흑색종 세포의 증식에 대한 화합물 31-32의 시험관내 증식 저해 효과

화합물	구조	IC <sub>50</sub> (nM)						
		RH7777	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1	A375	B16
31	 <p>C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S Mol. Wt.: 394.44 C, 63.94; H, 4.60; N, 7.10; O, 16.22; S, 8.13</p>	ND	ND	7.6	ND	ND	25.0	8.3
32	 <p>C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S Mol. Wt.: 394.44 C, 63.94; H, 4.60; N, 7.10; O, 16.22; S, 8.13</p>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND = 미측정.

실시예 6 - 화합물 8f의 작용 기작 결정

이러한 효능이 우수한 화합물의 타겟을 알기 위해, 화합물 8f를 이용하여 세포 주기 분석을 실시하였다. LNCaP 전립선암 세포는 화합물 8f에 매우 민감하였다(IC<sub>50</sub>= 29 nM). LNCaP 세포에 화합물 8f (10 - 500 nM)를 24시간 처리한 후 프로피듐 요오드화물로 염색하고 세포 주기를 분석하였다. 화합물 8f는 10 nM (IC<sub>50</sub> 보다 낮은 농도)에서는 세포 주기 분포에 영향을 미치지 않았지만, 이 보다 높은 농도에서는 화합물 8f의 농도에 비례하여 G2/M 단계의 세포 비율이 증가하였다. 무처리 세포는 약 10%가 G2/M 단계로 관찰되지만, 50 nM 초과하여 처리한 세포는 G2/M 단계에 있는 세포의 비율이 더 높게 나타났다 (50, 200 및 500 nM에서 각각 57, 63, 및 49%). 이러한 결과는 도 3A-B에 나타난다. G2/M 단계의 세포 증가는 대조군 대비 G1 개체군 감소를 수반한다. 이러한 결과는, 화합물 8f가 파클리탁셀, 빈카 알칼로이드 및 콜히친과 비슷한 방식으로 투블린 작용을 저해할 수 있음을 의미한다 (Margolis et al., "Addition of Colchicine--Tubulin Complex to Microtubule Ends: The Mechanism of Substoichiometric Colchicine Poisoning," *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 74:3466-70 (1977), 이 문헌은 그 전체가 인용에 의해 본 발명에 포함됨).

이러한 결과를 토대로, 시험관내 마이크로튜블 중합 분석을 수행하였다. 소뇌 투블린 (0.4 mg) (Cytoskeleton, Denver, CO)을 다양한 농도 (0.625-20 μM)의 화합물 8f과 혼합하여, 통상적인 투블린 완충액(80 mM PIPES, 2.0 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.5 mM EGTA, pH 6.9 및 1 mM GTP) 120 μl 중에서 인큐베이션하였다. 340 nm 파장에서의 흡광도를 20분 동안 60초 간격으로 SYNERGY 4 마이크로플레이트 리더 (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT)로 모니터링하였다. 분광 측광기는 투블린 중합에 대해 37°C로 설정하였다. IC<sub>50</sub> 수치는 마이크로튜블 중합을 50% 저해할 수 있는 농도로 정하였다. 결과는 도 4에 나타내었다. 무처리 대조군과 비교하여, 화합물 8f는 투블린 중합을 저해하였다. 투블린 어셈블리에 대한 8f의 효과를 0.625 μM에서 20 μM의 농도에서 테스트하였다. 관찰되는 결과들은, 화합물 8f가 용량-의존적인 방식으로 투블린 중합을 저해하며, IC<sub>50</sub> 수치는 4.23 μM임을 나타낸다.

실시예 7 - A375 흑색종 세포주에 대한 화합물 8f 및 8n의 시험관내 세포독성

인간 A375 악성 흑색종 세포를 콜로니 형성 밀도(6웰 플레이트에서 웰 당 세포 수 200개)로 접종하였다. 세포를 차콜-스트립드 우태아 혈청(charcoal-stripped fetal bovine serum)(HyClone, Logan, UT) 및 항생제-항진균

제 용액(Sigma, St. Louis, MO)이 첨가된 DMEM 배지 (GIBCO, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA)에서 37°C, 95% 공기 및 5% 이산화탄소 조건 하에 배양하였다. 세포에 여러가지 농도(0, 0.03, 0.3, 및 3 μM)로 화합물 **8f** 및 **8n**을 처리하였다. 세포를 10일간 배양하고, 콜로니를 4°C에서 PBS 중의 4% 파라포름알데하이드로 고정시켰다. 고정된 콜로니를 증류수로 행구고, 0.1% 크리스탈린 블루로 30분간 염색한 다음, 증류수로 행구어 여분의 염료를 제거하였다. 플레이트의 사진을 찍고, 콜로니 형성을 육안과 현미경으로 검정하였다. 화합물 **8f** 및 **8n** 모두 0.03 μM 농도에서 흑색종의 콜로니 형성을 현저하게 저해하였다. 보다 높은 테스트 농도에서(0.3 및 3 μM), 콜로니 형성은 완전히 저해되었으며, 현미경에서도 콜로니는 관찰되지 않았다(도 5A-B).

[0233]

**실시예 8 - 흑색종 이종이식 종양에 대한 화합물 8n의 생체내 세포독성**

[0234]

[0235]

C57 블랙 마우스에 주입한 B16-F1 마우스 흑색종 세포를 이용하여 화합물 **8n**의 효과를 평가하였다. B16 종양은 충분한 면역 능력이 있는 숙주에서 증식할 것이며, 그럴 경우 종양 진행은 흑색종 증식을 매우 정확하게 복제할 수 있다. 대수 성장 단계의 B16-F1 ( $3.8 \times 10^5$ ) 세포를 C57BL/6 마우스의 우측 등 측면에 피하 주사하였다. 종양이 인지되면, 마우스를 대조군과 치료군(n = 9)으로 무작위 분류하였다. 비히클(대조군) 또는 **8n** 용액(치료군, 6 mg/kg) 30 ml을 마우스에 매일 복막내 주사하여 투여하였다. 종양의 체적을 Traceable®

전기 디지털 캘리퍼스로 매일 1번 측정하고, 식  $a \times b^2 \times 0.5$ (a 및 b는 각각 큰 직경과 작은 직경임)로 계산하였다. 또한, 체중도 기록하였다. 종양 체적은 mm<sup>3</sup>로 표시하였다. 각 군에서 데이터는 평균 ± SE로 표시하였고, 시간 함수로서 그래프 작성하였다. 처리 종료 시점에, 마우스들 모두 이산화탄소를 흡입시키고 경추 탈골로 안락사시켰다. 화합물 **8n**은 도 6에 나타낸 비와 같이 상대적으로 낮은 용량(6 mg/kg)에서 현저한 종양 증식 억제제를 나타내었다. 유의한 체중 감소는 없었으며(<5%), 마우스 모두 실험하는 동안에 정상적인 행동을 보였다.

[0236]

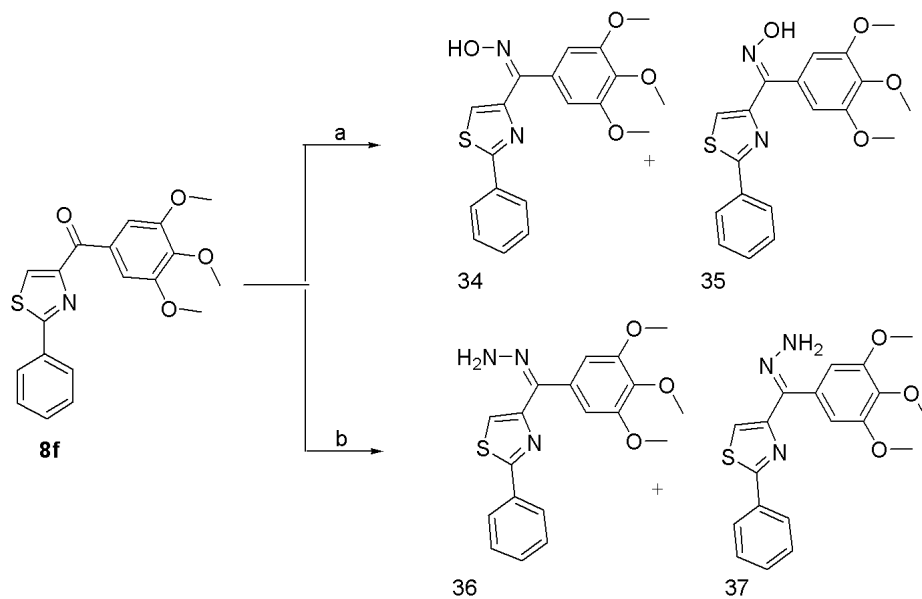
**실시예 9 - 하이드라진 또는 옥심을 가진 화합물 8f 유도체 합성**

[0237]

반응식 4에 예시된 바와 같이, 카르보닐기 링커를 옥심 및 하이드라진 링커로 변형시켰다(화합물 **33-36**). 화합물 **8f**를 출발 물질로 사용하였다.

[0238]

**반응식 4**



[0239]

[0240]

시약 (a) NH<sub>2</sub>OH·HCl, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, H<sub>2</sub>O, NaOH, 51%; (b) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, 57%.

[0241]

2 mL 에틸 알코올 중의 50 mg **8f** 현탁액에, 34 mg 하이드록실아민 하이드로클로라이드의 수용액 0.5 mL을 첨가하였다. 그 후, 0.5 mL H<sub>2</sub>O 중의 13 mg 소듐 하이드록사이드를 첨가하여, 10분간 실온에서 교반하였다. 그런



후, 60℃로 가열하고 3시간 교반하였다. 옥심 이성질체 **33** 및 **34**를 플래시 크로마토그래피에 의해 반응 혼합물로부터 백색 결정으로서 분리하였고, 전체 수율은 50%였다.

[0242] (*Z*)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심 (**화합물 33**): M.p 150-153℃. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.94 (br, 1H), 8.35 (br, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.81-7.75 (d, 1H), 7.50-7.49 (m, 3H), 6.85 (s, 2H), 3.73 (s, 6 H), 3.71 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 393.3 [M + Na]<sup>+</sup>, 368.9 [M - H]<sup>-</sup>.

[0243] (*E*)-(2-페닐티아졸-4-일)(3,4,5-트리메톡시페닐)메타논 옥심 (**화합물 34**): M.p 176-177℃. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.48 (br, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.64 (br, 1H), 7.52-7.48 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 3.75 (s, 6 H), 3.72 (s, 3 H). MS (ESI) *m/z* 393.1 [M + Na]<sup>+</sup>, 368.9 [M-H]<sup>-</sup>.

[0244] 6 mL 에틸 알코올 중의 2 mL 하이드라진 용액에, 2 mL 중의 메틸렌 클로라이드 중의 230 mg **8f** 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 밤새 환류하고, 실리콘 겔 상에 흡착시켰다. 하이드라존 이성질체 **35** 및 **36**를 플래시 크로마토그래피에 의해 백색 결정으로서 분리하였고, 전체 수율은 56.9%였다.

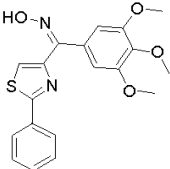
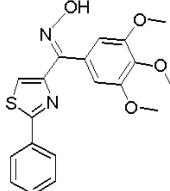
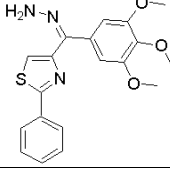
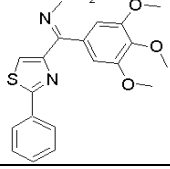
[0245] (*Z*)-4-(하이드라조노(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸)-2-페닐티아졸 (**화합물 35**): M.p 117-119 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 3.87 (s, 3 H), 3.85 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 370.1 [M + H]<sup>+</sup>.

[0246] (*E*)-4-(하이드라조노(3,4,5-트리메톡시페닐)메틸)-2-페닐티아졸 (**화합물 36**): M.p 65-66 °C. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.93 (s, 3 H), 3.87 (s, 6 H). MS (ESI) *m/z* 370.1 [M + H]<sup>+</sup>.

**표 6**

화합물 33-36의 항증식 효과

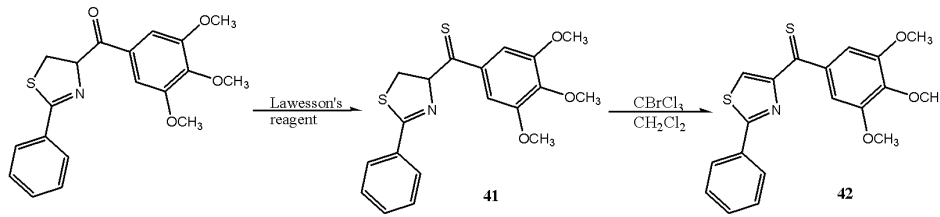
[0247]

화합물		IC <sub>50</sub> (μM)						
		B16	A375	섬유모세포	DU145	PC-3	LNCaP	PPC-1
33		0.32	0.18	0.36	0.10	0.12	0.19	0.16
34		11.4	7.8	10.1	>1	>1	>1	>1
35		2.0	0.9	1.9	1.21	1.12	1.80	0.87
36		1.8	0.6	1.0	1.21	1.04	1.30	0.97

[0248] 실시예 10 - 다른 유도체의 설계

[0249] 화합물 8f를 추가로 티오케톤 유사체 41 및 42로 변형한다(하기 반응식 5). 화합물 8a-z도 비슷하게 변형한다. 카르보닐기를 Lawesson 시약을 이용하여 티오카르보닐기로 변환시킬 수 있다 (Jesberger et al., *Synthesis* 1929-1958 (2003), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨). 접합된 방향족 고리가 포함된 티오케톤 구조는 장애받지 않은 티오케톤에 비해 안정적이다. 탈수소 반응 후에 티아졸 화합물을 수득할 수 있다 (Riedrich et al., *Angewandte Chemie, International Edition*, 46(15):2701-2703 (2007), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨). 이러한 케톤에서의 O...H이 티온에서의 S...H로 변환되면 수소 결합 어셉터 능력은 떨어질 것이다. 이러한 분자에서 수소 어셉터 위치의 중요성을 조사하는데 도움이 될 것이다.

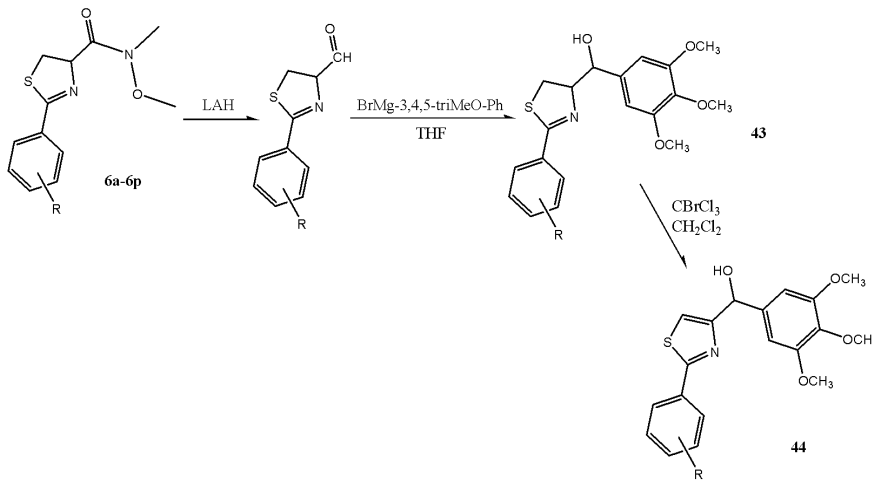
[0250] 반응식 5



[0251]

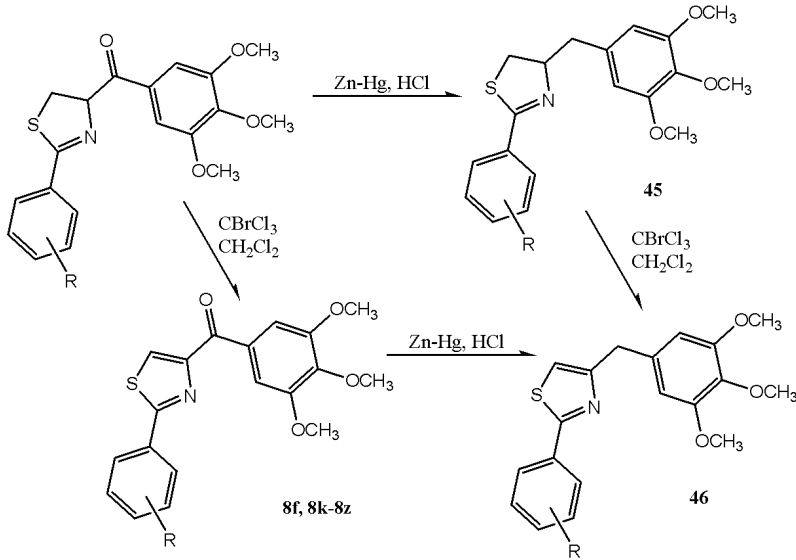
[0252] 카르보닐을 알코올로 환원(43 및 44, 하기 반응식 6A)하거나 메틸렌으로 환원(45 및 46, 하기 반응식 6B)시킨 신규 유사체를 합성한다. 알코올 43 및 44는 그리냐르 시약으로 중간산물 알데하이드의 그리냐르 반응을 이용하여 수득할 수 있다. 유사체 45 및 46을 케톤 작용기를 클리멘센 환원으로 제조하여 대응되는 탄화수소를 제조할 수 있다. 카르보닐을 알코올이나 메틸렌으로 환원시키면, 강한 수소 어셉터 C=O는 강한 수소 도너 O-H 또는 탄화수소로 바뀌며, 수소 결합이 모두 없어진다. 이러한 변형은 카르보닐기의 중요성과 항암 활성에서의 특이적인 작용이 있는 지에 대한 식견을 제공하게 될 것이다.

[0253] 반응식 6A



[0254]

[0255] 반응식 6B



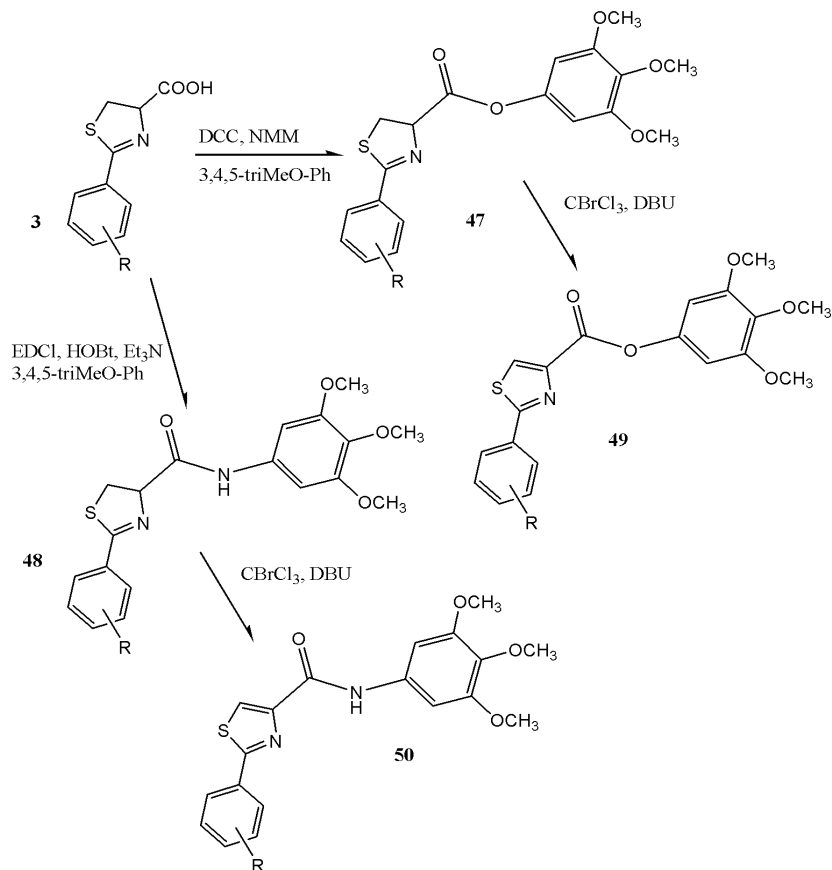
[0256]

[0257]

암 세포의 항증식에 대한 케톤의 중요성을 시험하기 위해, 이 링커를 아마이드 및 에스테르 유사체(47-50, 하기 반응식 7)로 변환한다. 이들 시리즈 유사체들에서 활성을 확인하고, 고리들 간의 다양한 연결들을 활성과 대사 안정성을 강화하도록 최적화한다. 하기 반응식 7에 나타난 바와 같이, 전술한 실시예들에서 입증된 결과와 부합되게, 티아졸린 및 티아졸 고리들은 벤조니트릴(치환된 벤조니트릴 포함) 및 시스테인의 반응으로부터 수득할 수 있을 것이다 (Bergeron et al., *J. Med. Chem.* 48:821-831 (2005), 이 문헌은 그 전체가 원용에 의해 본 발명에 포함됨). 수득되는 산 중간산물을 이용하여 에스테르 및 아마이드 연결을 만든다. 이러한 유사체는 전립선 암 세포 및/또는 흑색종 세포, 및 대조군 세포에 대한 항증식 활성에 대해 비교하고, 화합물 8f 및 8n과 비교한다.

[0258]

반응식 7



[0259]



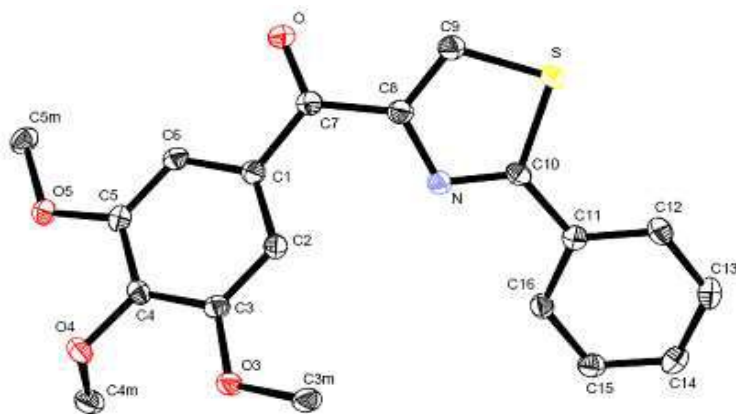
랄 중간산물 케톤을 합성할 수 있다. 상기 중간산물 케톤을 벤조니트릴과 축합하면, R- 또는 S- 티아졸린 이성질체가 만들어지게 된다. 티아졸은 탈수소화에 의해 제조할 수 있다.

[0267] 티아졸리딘 카르복시산 아마이드의 구조-상관성에 대한 종래의 연구들에서, 티아졸리딘의 C-2 위치에서 페닐 상의 치환기의 역전기적 효과(reversed electronic effect)로 인한, 전립선암 세포주에 대한 현저하게 상이한 활성들이 확인되었다. 또한, 티아졸린 고리에서 C-2번 위치의 고리 치환에서 전자를 당기는 치환기와 전자를 주는 치환기 둘다를 유도하기 위해, 다양한 치환된 벤조니트릴 반응제로부터 유래된 여러가지 방향족 고리 치환기를 가진 유도체들도 제조할 수 있다 (예, 4-디메틸아미노-벤조니트릴, 3-하이드록시벤조니트릴, 4-메톡시벤조니트릴, 3,4-디메톡시벤조니트릴, 3,4,5-트리메톡시벤조니트릴, 4-아세트아미도벤조니트릴, 4-플루오로벤조니트릴, 4-브로모벤조니트릴, 4-니트로벤조니트릴, 4-시아노벤조니트릴, 3,5-디플루오로벤조니트릴, 4-메틸벤조니트릴, 3-브로모-4-플루오로벤조니트릴, 2,6-디클로로벤조니트릴, 페닐벤조니트릴, 인돌니트릴 및 치환된 인돌닐니트릴, 피리딘-니트릴 및 치환된 피리디닐니트릴, 퓨란-니트릴 및 치환된 푸라닐니트릴). C-2 페닐, 인돌릴, 푸라닐, 티오펜-일 및 피리디닐기에 대한 최적의 치환기는 획득되는 유사체를 스크리닝한 후에 알 수 있을 것으로 생각된다.

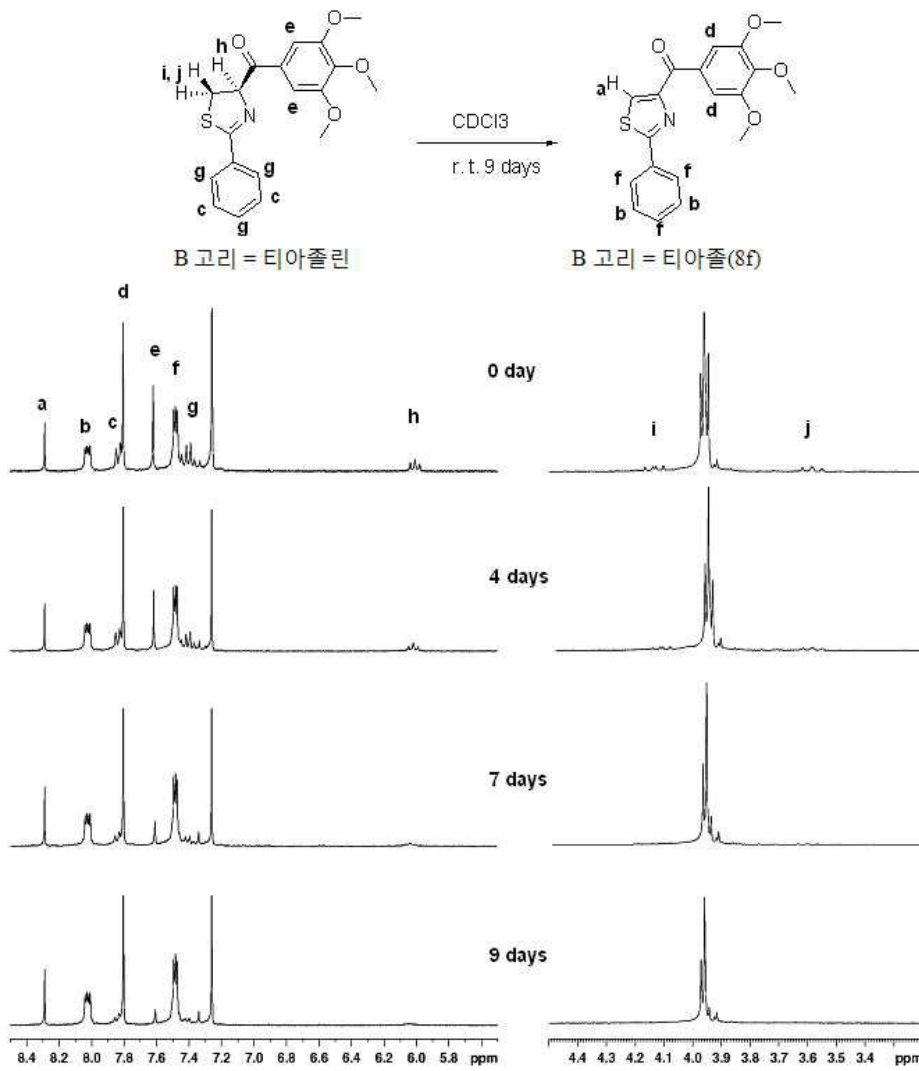
[0268] 본원에 기술된 모든 특징들(첨부된 모든 청구항, 요약 및 도면 포함) 및/또는 모든 방법이나 공정의 모든 단계들은, 이러한 특징 및/또는 단계들 중 일정 부분 이상이 상호 용납되지 않는 조합인 경우를 제외하고는, 어떠한 조합으로도 이들 측면들 중 임의의 것과 조합할 수 있다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 바람직한 구현예들이 본 상세한 설명에 설명되고 기술되어 있지만, 본 발명의 사상내에서 다양한 변형, 부가, 치환 등을 가할 수 있으며, 이러한 부분은 하기 첨부된 청구항에 정의된 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주할 수 있음은, 자명할 것이다.

**도면**

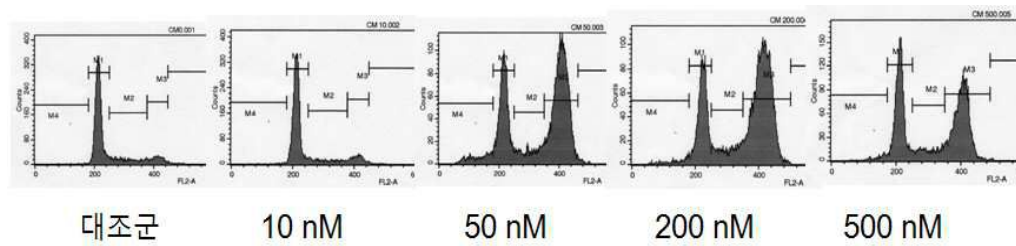
**도면1**



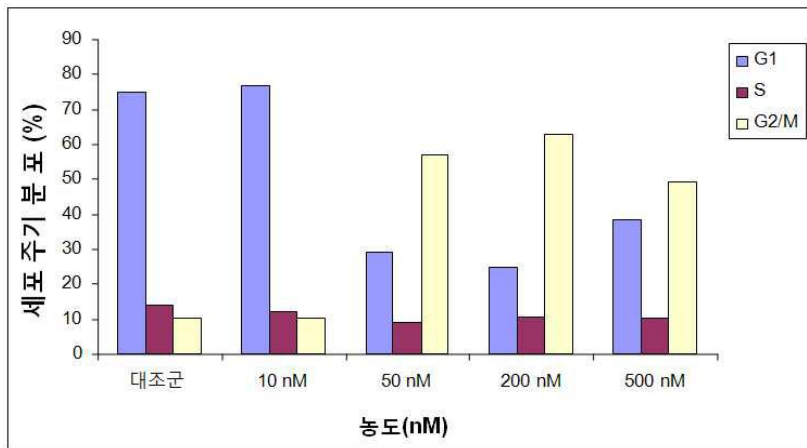
도면2



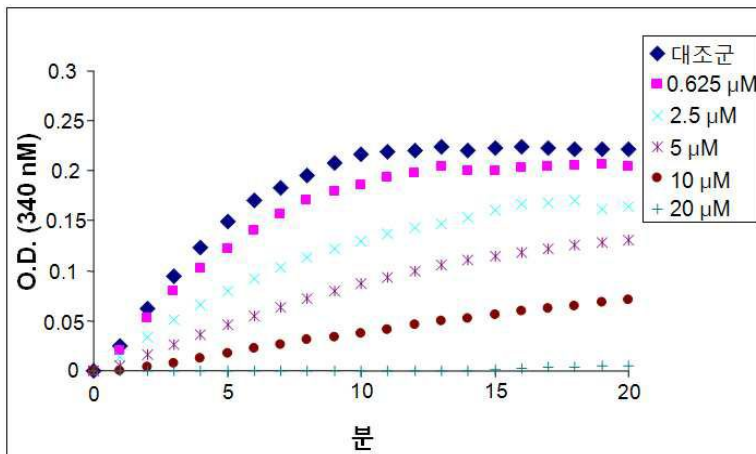
도면3b



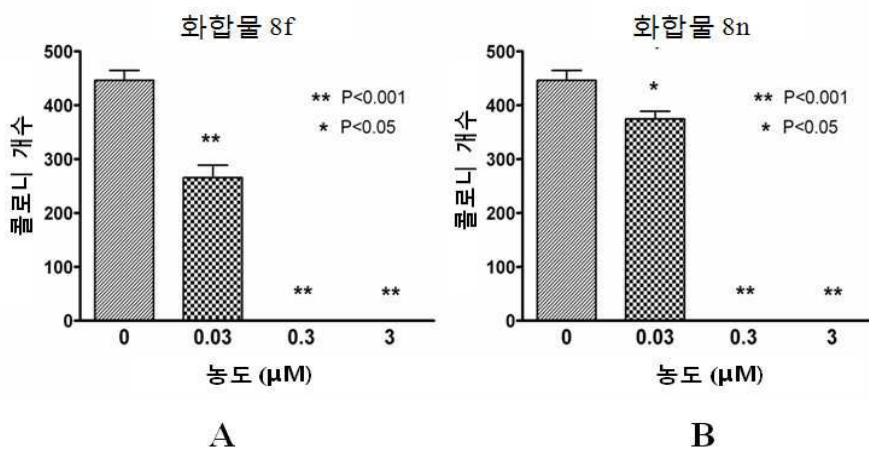
도면3a



도면4



도면5



도면6

B16/C57BL 마우스 흑색종 모델에서의 8n 의 생체내 항종양 효과

