



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0006554
(43) 공개일자 2012년01월18일

(51) Int. Cl.

C07D 253/04 (2006.01) C07D 421/02 (2006.01)

C07D 517/04 (2006.01) A61K 31/095 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7027765

(22) 출원일자(국제출원일자) 2010년04월26일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년11월22일

(86) 국제출원번호 PCT/IN2010/000262

(87) 국제공개번호 WO 2010/125575

국제공개일자 2010년11월04일

(30) 우선권주장

959/CHE/2009 2009년04월27일 인도(IN)

(71) 출원인

카시나 라일라 이노바 파마슈티칼스 프라이빗 리미티드

인도 안드хра 프라데쉬 비자야와다-520 010 랍비 페트 브린다반 콜로니 40-15-14

(72) 발명자

고카라주 강가 라주

인도 안드хра 프라데쉬 비자야와다 520 010 랍비 페트 브린다반 콜로니 40-15-14

카시나 슈드하카르

미국 더블유에이 98040 머서 아일랜드 머서 웨이 8215 이.

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

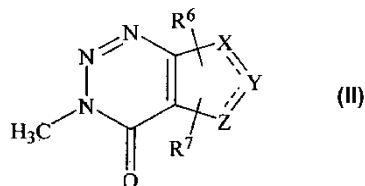
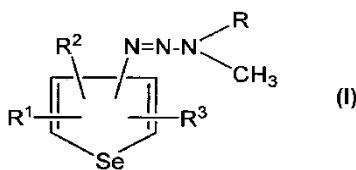
오국진

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 항암 약물, 및 악성 흑색종 및 다른 암에 대한 용도

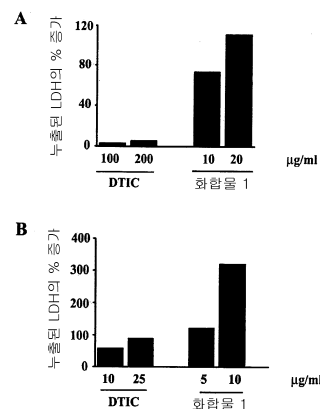
(57) 요약

셀레노페노 트리아젠 유사체, 이들의 조성물, 토포머 형태, 입체이성체, 결정다형체, 수화물, 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 염 및 이들의 혼합물은 전이성 악성 흑색종 및 다른 암의 치료에 유용하다. 상기 셀레노페노 트리아젠 유사체는 일반식 (I) 또는 (II)를 갖는다:



식 중, 치환기 R1, R2, R3, R6, 및 R7은 명세서에 기술된 바와 같다. 이들 화합물로 치료될 수 있는 다른 암은 악성 흑색종, 백혈병, 림프종(호지킨 및 비-호지킨), 육종(유방 육종), 뇌 종양, 중추신경계(CNS) 전이암, 신경아교종, 유방암과 같은 암종, 전립선암, 폐암(소세포 및 비-소세포), 대장암, 췌장암, 두경부암 및 구인두 편평세포암종을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

고카라주 라마 라주

인도 안드хра 프라데쉬 비자야와다 520 010 랍비
페트 브린다반 콜로니 40-15-14

고카라주 벤카타 카나카 란가 라주

인도 안드хра 프라데쉬 비자야와다 520 010 랍비
페트 브린다반 콜로니 40-15-14

소메팔리 벤카테스왈루

인도 안드хра 프라데쉬 비자야와다 520 008 라올
라 가든스 에이피티 에프2 아디트야 빌딩
54-16-3/6 에이

고라코티 트리무르톨루

인도 안드хра 프라데쉬 비자야와다 520 008 라올
라 가든스 에이피티 에프1 아디트야 빌딩
54-16-3/6 에이

부파티라주 키란

인도 안드хра 프라데쉬 비자야와다 520 008 니어
스텔라 콜리지 케이.피. 나가르 에이치. 엔오. 48

센굽타 크리쉬아누

인도 안드хра 프라데쉬 비자야와다 520 008 라올
라 가든스 에이피티 에프1 아디트야 빌딩
54-16-3/6 에이

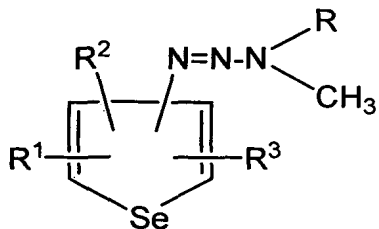
알루리 벤카타 크리쉬나 라주

인도 안드хра 프라데쉬 비자야와다 520 008 라일
라 가든스 스루티카카티야 아파트먼트 지-4

특허청구의 범위

청구항 1

하기 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



일반식 I

식 중:

R은 H, CH₃ 및 CH₂OH로부터 선택되고;

R¹은 H, N=N-N(CH₃)₂, N=N-NHCH₃, N=N-N(CH₃)CH₂OH, CONH₂, CONHR⁴, CONR^{4,5}, CONHNH₂, CONHNHR⁴, CONHNR^{4,5}, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COOH, COSH, CN, C≡CH, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR^{4,5}, NO₂, CF₃, Cl, Br, F, CCl₃, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 알킬, 알케닐, 전자 주는 관능기, 및 전자 받는 관능기로 이루어진 군으로부터 선택되고 (식 중, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, CH₃, C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시 및 알킬아민으로부터 선택된다); 및

R² 및 R³는:

a) 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, N=N-N(CH₃)₂, N=N-NHCH₃, N=N-N(CH₃)CH₂OH, CONH₂, CONHR⁴, CONR^{4,5}, CONHNH₂, SO₂NR^{4,5}, SONHNHR⁴, SO₂NH₂, CONHNR^{4,5}, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COOH, COSH, CN, C≡CH, NO₂, CF₃, Cl, Br, F, CCl₃, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 전자 주는 관능기, 및 전자 받는 관능기로 이루어진 군으로부터 선택되거나 (식 중, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, CH₃, C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시 및 알킬아민으로부터 선택된다); 또는

b) 서로 연결되어 지방족 고리, 방향족 고리, 또는 헤테로 고리 시스템을 형성하거나; 또는

R¹, R² 및 R³ 중 2개가 서로 연결되어, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 피리딜을 포함한 지방족 고리, 방향족 고리, 헤테로 고리 시스템을 형성할 수 있다.

청구항 2

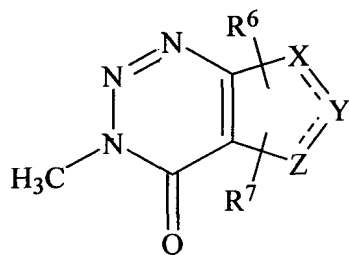
제1항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

- 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복사미드;
- 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노펜-2,5-디카르복사미드;
- 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복사미드;
- 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복사미드;
- 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복사미드;

- f) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드;
- g) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐 셀레노펜-2-카르복실산;
- h) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실산;
- i) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b] 셀레노펜-2-카르복실산;
- j) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실산; 및
- k) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르보닐트릴.

청구항 3

일반식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



일반식 II

식 중, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 Se로부터 선택되고, 얻어지는 바이시클릭(bicyclic) 시스템이 비치환 및 치환된 셀레노펜의 5원환의 방향족 헤테로 고리 모이어티(five membered aromatic heterocyclic moieties)를 포함하며; 상기 이중결합이 X와 Y 또는 Y와 Z 사이에 존재하고;

R^6 및 R^7 는:

a) 독립적으로 H, $N=N(CH_3)_2$, $N=N-NHCH_3$, $N=N-N(CH_3)CH_2OH$, $CONH_2$, $CONHR^8$, $CONR^8R^9$, $CONHNH_2$, $CONHNHR^8$, $CONHNR^8R^9$, $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $COOH$, $COSH$, CN , $C\equiv CH$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^8 , $SO_2NR^8R^9$, NO_2 , CF_3 , Cl , Br , F , CCl_3 , CH_3 , OH , OCH_3 , SH , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 알킬, 알케닐, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기로부터 선택되거나; 또는

b) 서로 연결되어 지방족 고리, 방향족 고리, 또는 헤테로 고리 시스템을 형성하고; 및

R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, CH_3 , C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시 및 알킬아민으로부터 선택된다.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

- a) 3-메틸-6-페닐 셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온;
- b) 6-(tert-부틸)-3-메틸 셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온;
- c) 3-메틸-6,7,8,9-테트라히드로벤조[1,2-b]1,2,3-트리아진노[4,5-d] 셀레노펜-4-온;
- d) 3-메틸-1,2,3-트리아진노[4',5'-5,4] 셀레노페노[2,3-b]피리딘-4-온; 및
- e) 3-메틸벤조[b]1,2,3-트리아진노[4,5-d] 셀레노펜-4-온.

청구항 5

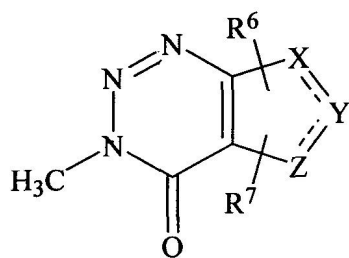
약학적으로 허용가능한 첨가제, 약학적으로 허용가능한 희석제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로부터 선택된 적어도 하나와 함께, 적어도 하나의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 6

약학적으로 허용가능한 첨가제, 약학적으로 허용가능한 희석제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로부터 선택된 적어도 하나와 함께, 적어도 하나의 제3항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 적어도 하나의 일반식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 포함하는 약학 조성물:



일반식 II

식 중, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 Se로부터 선택되고, 얻어지는 바이시클릭 시스템이 비치환 및 치환된 셀레노펜의 5원환의 방향족 헤테로 고리 모이어티를 포함하며; 상기 이중결합이 X와 Y 또는 Y와 Z 사이에 존재하고;

R⁶ 및 R⁷ 는:

a) 독립적으로 H, N=N(CH₃)₂, N=N-NHCH₃, N=N-N(CH₃)CH₂OH, CONH₂, CONHR⁸, CONR⁸R⁹, CONHNH₂, CONHNHR⁸, CONHR⁸R⁹, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COOH, COSH, CN, C≡CH, SO₂NH₂, SO₂NHR⁸, SO₂NR⁸R⁹, NO₂, CF₃, Cl, Br, F, CCl₃, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 알킬, 알케닐, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기로부터 선택되거나; 또는

b) 서로 연결되어 지방족 고리, 방향족 고리, 또는 헤테로 고리 시스템을 형성하고; 및

R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 H, CH₃, C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시 및 알킬아민으로부터 선택된다.

청구항 8

약학적으로 허용가능한 첨가제, 약학적으로 허용가능한 희석제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로부터 선택된 적어도 하나와 함께, 적어도 하나의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 화학요법제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 선택적으로 적어도 하나의 화학요법제를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 선택적으로 적어도 하나의 화학요법제를 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 화학요법제가 5-플루오로우라실, 6-머캅토피린, 악티노마이신, 독소루비신, 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 베바시주맵, 블레오마이신, 카르보플라틴, 캅티노마이신, 카페시타빈, 시스플라틴, 클로드론산, 시클로포스파미드, 닥티노마이신, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트, 메토크세이트, 마이토마이신, 미톡산트론, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 프레드니손, 타목시펜, 트라스투주맵, 티오테파, 빈블

라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 화학요법제가 5-플루오로우라실, 6-머캅토피린, 악티노마이신, 독소루비신, 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 베바시주맵, 블레오마이신, 카르보플라틴, 각티노마이신, 카페시타빈, 시스플라틴, 클로드로산, 시클로포스파미드, 닥티노마이신, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트, 메토크세이트, 마이토마이신, 미톡산트론, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 프레드니손, 타목시펜, 트라스투주맵, 티오테파, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 화학요법제가 5-플루오로우라실, 6-머캅토피린, 악티노마이신, 독소루비신, 아미노글루테티미드, 아나스트로졸, 베바시주맵, 블레오마이신, 카르보플라틴, 각티노마이신, 카페시타빈, 시스플라틴, 클로드로산, 시클로포스파미드, 닥티노마이신, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 레트로졸, 류코보린 칼슘, 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트, 메토크세이트, 마이토마이신, 미톡산트론, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 프레드니손, 타목시펜, 트라스투주맵, 티오테파, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

약학적으로 허용가능한 첨가제, 약학적으로 허용가능한 희석제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로부터 선택된 적어도 하나와 함께, 적어도 하나의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 적어도 하나의 생물학적 반응 변형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

제9항에 있어서, 선택적으로 적어도 하나의 생물학적 반응 변형제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 16

제10항에 있어서, 선택적으로 적어도 하나의 생물학적 반응 변형제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 생물학적 반응 변형제가 단일클론항체, 인터페론, 인터루킨, 콜로니 자극인자, 및 TNF- α 수용체 차단제 약물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 생물학적 반응 변형제가 단일클론항체, 인터페론, 인터루킨, 콜로니 자극인자, 및 TNF- α 수용체 차단제 약물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19

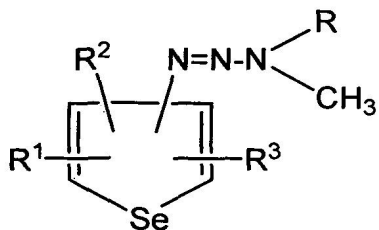
제16항에 있어서, 상기 생물학적 반응 변형제가 단일클론항체, 인터페론, 인터루킨, 콜로니 자극인자, 및 TNF- α 수용체 차단제 약물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20

치료학적으로 유효한 양의 적어도 하나의 제1항에 따른 화합물을 암, 암-관련 질환 및 다른 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암, 암-관련 질환 및 다른 혈관 질환의 치료방법.

청구항 21

치료학적으로 유효한 양의 적어도 하나의 제3항에 따른 화합물을 단독으로 혹은 일반식 (I)의 화합물과 조합하여, 암, 암-관련 질환 및 다른 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암, 암-관련 질환 및 다른 혈관 질환의 치료방법:



일반식 I

식 중:

R은 H, CH₃ 및 CH₂OH로부터 선택되고;

R¹은 H, 알킬, 알케닐, N=N-N(CH₃)₂, N=N-NHCH₃, N=N-N(CH₃)CH₂OH, CONH₂, CONHR⁴, CONR^{4,5}, CONHNH₂, SO₂NR^{4,5}, SONHNHR⁴, SO₂NH₂, CONHNHR^{4,5}, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COOH, COSH, CN, C≡CH, NO₂, CF₃, Cl, Br, F, CCl₃, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기로 이루어진 군으로부터 선택되고 (식 중, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, CH₃, C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시 및 알킬아민으로부터 선택된다); 및

R² 및 R³는:

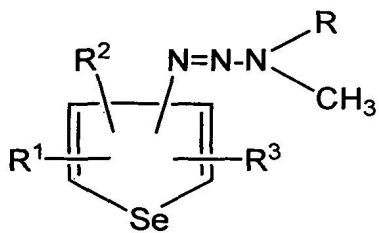
a) 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, N=N-N(CH₃)₂, N=N-NHCH₃, N=N-N(CH₃)CH₂OH, CONH₂, CONHR⁴, CONR^{4,5}, CONHNH₂, SO₂NR^{4,5}, SONHNHR⁴, SO₂NH₂, CONHNHR^{4,5}, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COOH, COSH, CN, C≡CH, NO₂, CF₃, Cl, Br, F, CCl₃, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기로 이루어진 군으로부터 선택되거나 (식 중, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, CH₃, C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시 및 알킬아민으로부터 선택된다); 또는

b) 서로 연결되어 지방족 고리, 방향족 고리, 또는 헤테로 고리 시스템을 형성하거나; 또는

R¹, R² 및 R³ 중 2개가 서로 연결되어, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 피리딜을 포함한 지방족 고리, 방향족 고리, 헤테로 고리 시스템을 형성할 수 있다.

청구항 22

약학적으로 허용가능한 첨가제, 약학적으로 허용가능한 희석제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로부터 선택된 적어도 하나와 함께, 적어도 하나의 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 선택적으로 적어도 하나의 화학요법제, 및 선택적으로 적어도 하나의 생물학적 반응 변형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암, 암-관련 질환 및 다른 혈관 질환의 치료방법:



일반식 I

식 중:

R은 H, CH₃ 및 CH₂OH로부터 선택되고;

R¹은 H, 알킬, 알케닐, N=N-N(CH₃)₂, N=N-NHCH₃, N=N-N(CH₃)CH₂OH, CONH₂, CONHR⁴, CONR^{4,5}, CONHNH₂, SO₂NR^{4,5}, SONHNHR⁴, SO₂NH₂, CONHNHR^{4,5}, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COOH, COSH, CN, C≡CH, NO₂, CF₃, Cl, Br, F, CCl₃, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기로 이루어진 군으로부터 선택되고 (식 중, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, CH₃, C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시 및 알킬아민으로부터 선택된다); 및

R² 및 R³는:

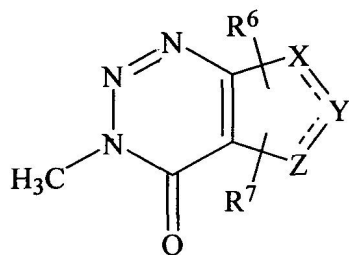
a) 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, N=N-N(CH₃)₂, N=N-NHCH₃, N=N-N(CH₃)CH₂OH, CONH₂, CONHR⁴, CONR^{4,5}, CONHNH₂, SO₂NR^{4,5}, SONHNHR⁴, SO₂NH₂, CONHNHR^{4,5}, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COOH, COSH, CN, C≡CH, NO₂, CF₃, Cl, Br, F, CCl₃, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기로 이루어진 군 으로부터 선택되거나 (식 중, R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, CH₃, C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시 및 알킬아민 으로부터 선택된다); 또는

b) 서로 연결되어 지방족 고리, 방향족 고리, 또는 헤테로 고리 시스템을 형성하거나; 또는

R¹, R² 및 R³ 중 2개가 서로 연결되어, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 피리딜을 포함한 지방족 고리, 방향족 고리, 헤테로 고리 시스템을 형성할 수 있다.

청구항 23

약학적으로 허용가능한 첨가제, 약학적으로 허용가능한 희석제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로부터 선택된 적어도 하나와 함께, 적어도 하나의 일반식 (II)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 선택적으로 제 22항에 따른 일반식 (I)의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화학요법제로부터 선택된 적어도 하나, 및 선택적으로 적어도 하나의 생물학적 반응 변형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암, 암-관련 질환 및 다른 혈관 질환의 치료방법:



일반식 II

식 중, X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 Se로부터 선택되고, 얻어지는 바이시클릭 시스템이 비치환 및 치환된 셀레

노펜의 5원환의 방향족 헤테로 고리 모이어티를 포함하며; 상기 이중결합이 X와 Y 또는 Y와 Z 사이에 존재하고;

R^6 및 R^7 는:

a) 독립적으로 H, $N=N-(CH_3)_2$, $N=N-NHCH_3$, $N=N-(CH_3)CH_2OH$, $CONH_2$, $CONHR^8$, $CONR^8R^9$, $CONHNH_2$, $CONHNHR^8$, $CONHNHR^8R^9$, $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $COOH$, $COSH$, CN , $C\equiv CH$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^8 , $SO_2NR^8R^9$, NO_2 , CF_3 , Cl , Br , F , CCl_3 , CH_3 , OH , OCH_3 , SH , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 알킬, 알케닐, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

b) 서로 연결되어 지방족 고리, 방향족 고리, 또는 헤테로 고리 시스템을 형성하고; 및

R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, CH_3 , C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시 및 알킬아민으로부터 선택된다.

청구항 24

항-혈관신생 치료, 화학요법, 사이토카인 치료, 방사선 치료, 유전자 치료, 호르몬 치료, 수술, 생물학적 치료 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료의 수단으로서, 적어도 하나의 제1항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암의 치료방법.

청구항 25

항-혈관신생 치료, 화학요법, 사이토카인 치료, 방사선 치료, 유전자 치료, 호르몬 치료, 수술, 생물학적 치료 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료의 수단으로서, 적어도 하나의 제3항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암의 치료방법.

청구항 26

항-혈관신생 치료, 화학요법, 사이토카인 치료, 방사선 치료, 유전자 치료, 호르몬 치료, 수술, 생물학적 치료 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료의 수단으로서, 제22항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암의 치료방법.

청구항 27

항-혈관신생 치료, 화학요법, 사이토카인 치료, 방사선 치료, 유전자 치료, 호르몬 치료, 수술, 생물학적 치료 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 치료의 수단으로서, 제23항에 따른 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암의 치료방법.

청구항 28

제20항에 있어서, 상기 온혈 동물이 전이성 악성 흑색종, 림프종(호지킨 및 비-호지킨), 육종, 뇌 종양, 중추신경계(CNS) 전이암, 신경아교종, 암종, 유방암, 전립선암, 폐암(소세포(small cell) 및 비-소세포), 대장암, 췌장암, 두경부암 및 구인두 편평세포암종(oropharyngeal squamous cell carcinoma)으로 이루어진 군으로부터 선택된 암 질환을 갖는 것을 특징으로 하는, 온혈 동물의 치료방법.

청구항 29

제21항에 있어서, 상기 온혈 동물이 전이성 악성 흑색종, 림프종(호지킨 및 비-호지킨), 육종, 뇌 종양, 중추신경계(CNS) 전이암, 신경아교종, 암종, 유방암, 전립선암, 폐암(소세포 및 비-소세포), 대장암, 췌장암, 두경부암 및 구인두 편평세포암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암 질환을 갖는 것을 특징으로 하는, 온혈 동물의 치료방법.

청구항 30

제22항에 있어서, 상기 온혈 동물이 전이성 악성 흑색종, 림프종(호지킨 및 비-호지킨), 육종, 뇌 종양, 중추신경계(CNS) 전이암, 신경아교종, 암종, 유방암, 전립선암, 폐암(소세포 및 비-소세포), 대장암, 췌장암, 두경부암 및 구인두 편평세포암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암 질환을 갖는 것을 특징으로 하는, 온혈 동물의

치료방법.

청구항 31

제23항에 있어서, 상기 온혈 동물이 전이성 악성 흑색종, 림프종(호지킨 및 비-호지킨), 육종, 뇌 종양, 중추신 경계(CNS) 전이암, 신경아교종, 암종, 유방암, 전립선암, 폐암(소세포 및 비-소세포), 대장암, 췌장암, 두경부 암 및 구인두 편평세포암종으로 이루어진 군으로부터 선택된 암 질환을 갖는 것을 특징으로 하는, 온혈 동물의 치료방법.

청구항 32

제20항에 있어서, 상기 암 세포가 뇌, 폐, 부신, 뇌하수체, 유방, 전립선, 췌장, 난소, 위장관, 신장, 간, 비장, 고환, 자궁경부, 및 상부, 하부, 또는 중부 식도로 이루어진 군으로부터 선택된 인체의 조직 또는 부위로부터 유래되는 것을 특징으로 하는, 암의 치료방법.

청구항 33

제21항에 있어서, 상기 암 세포가 뇌, 폐, 부신, 뇌하수체, 유방, 전립선, 췌장, 난소, 위장관, 신장, 간, 비장, 고환, 자궁경부, 및 상부, 하부, 또는 중부 식도로 이루어진 군으로부터 선택된 인체의 조직 또는 부위로부터 유래되는 것을 특징으로 하는, 암의 치료방법.

청구항 34

제22항에 있어서, 상기 암 세포가 뇌, 폐, 부신, 뇌하수체, 유방, 전립선, 췌장, 난소, 위장관, 신장, 간, 비장, 고환, 자궁경부, 및 상부, 하부, 또는 중부 식도로 이루어진 군으로부터 선택된 인체의 조직 또는 부위로부터 유래되는 것을 특징으로 하는, 암의 치료방법.

청구항 35

제23항에 있어서, 상기 암 세포가 뇌, 폐, 부신, 뇌하수체, 유방, 전립선, 췌장, 난소, 위장관, 신장, 간, 비장, 고환, 자궁경부, 및 상부, 하부, 또는 중부 식도로 이루어진 군으로부터 선택된 인체의 조직 또는 부위로부터 유래되는 것을 특징으로 하는, 암의 치료방법.

청구항 36

제20항에 있어서, 상기 투여가 복강내(IP), 혈관내(IV), 경구(PO), 근육내(IM), 피내(intracutaneous, IC), 진 피내(intradermal, ID), 자궁내 또는 직장내로부터 선택된 경로를 포함하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료방법.

청구항 37

제21항에 있어서, 상기 투여가 복강내(IP), 혈관내(IV), 경구(PO), 근육내(IM), 피내(IC), 진피내(ID), 자궁내 또는 직장내로부터 선택된 경로를 포함하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료방법.

청구항 38

제22항에 있어서, 상기 투여가 복강내(IP), 혈관내(IV), 경구(PO), 근육내(IM), 피내(IC), 진피내(ID), 자궁내 또는 직장내로부터 선택된 경로를 포함하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료방법.

청구항 39

제23항에 있어서, 상기 투여가 복강내(IP), 혈관내(IV), 경구(PO), 근육내(IM), 피내(IC), 진피내(ID), 자궁내 또는 직장내로부터 선택된 경로를 포함하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료방법.

청구항 40

리포솜-계, 중합체 계면활성제-계, 생분해성 블록 공중합체, 마이크로캡슐화 및 나노입자로부터 선택된 송달 시스템을 통하여, 제20항에 따른 화합물을 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료방법.

청구항 41

제21항에 있어서, 상기 방법이 리포좀-계, 중합체 계면활성제-계, 생분해성 블록 공중합체, 마이크로캡슐화 및 나노입자로부터 선택된 송달 시스템을 통하여, 제20항에 따른 화합물을 상기 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료방법.

청구항 42

제22항에 있어서, 상기 방법이 리포좀-계, 중합체 계면활성제-계, 생분해성 블록 공중합체, 마이크로캡슐화 및 나노입자로부터 선택된 송달 시스템을 통하여, 제20항에 따른 화합물을 상기 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료방법.

청구항 43

제23항에 있어서, 상기 방법이 리포좀-계, 중합체 계면활성제-계, 생분해성 블록 공중합체, 마이크로캡슐화 및 나노입자로부터 선택된 송달 시스템을 통하여, 제20항에 따른 화합물을 상기 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료방법.

청구항 44

치료학적으로 유효한 양의 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 암 및 다른 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암 및 다른 혈관 질환의 치료방법:

- a) 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복사미드;
- b) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노펜-2,5-디카르복사미드;
- c) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복사미드;
- d) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복사미드;
- e) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복사미드;
- f) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드;
- g) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복실산;
- h) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실산;
- i) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복실산;
- j) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실산;
- k) 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르보니트릴;
- l) 3-메틸-6-페닐셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온;
- m) 6-(tert-부틸)-3-메틸셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온;
- n) 3-메틸-6,7,8,9-테트라히드로벤조[1,2-b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온;
- o) 3-메틸-1,2,3-트리아지노[4',5'-5,4]셀레노페노[2,3-b]피리딘-4-온; 및
- p) 3-메틸벤조[b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온.

청구항 45

약학적으로 허용가능한 첨가제, 약학적으로 허용가능한 희석제, 및 약학적으로 허용가능한 담체로부터 선택된 적어도 하나와 함께, 치료학적으로 유효한 양의 제44항에 따른 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 선택적으로 적어도 하나의 화학요법제, 및 선택적으로 적어도 하나의 생물학적 반응 변형제를 포함하는 조성물을 암 및 다른 혈관 질환의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 온혈 동물에서 암 및 다른 혈관 질환의 치료방법.

청구항 46

치료를 필요로 하는 온혈 동물에서의 사용을 위한 약제의 제조를 위한, 제20항에 따른 화합물(들)의 사용방법.

청구항 47

치료를 필요로 하는 온혈 동물에서의 사용을 위한 약제의 제조를 위한, 제21항에 따른 화합물(들)의 사용방법.

명세서

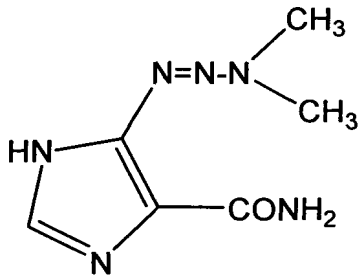
기술분야

- [0001] 본 발명은 셀레노펜 화합물 및 셀레노펜 트리아젠 화합물, 이들의 기하이성체, 입체이성체, 배열 이성체, 결정 다형체, 수화물, 용매화물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0002] 본 발명은 또한 상기 셀레노펜 화합물 및 셀레노펜 트리아젠 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 조성물의 제조방법에 관한 것이다.
- [0003] 본 발명의 목적은 단독으로 혹은 다른 약학적으로 허용가능한 약물과 조합하여, 암 및 다른 혈관 질환의 예방 및 치료를 위한 활성성분으로서, 셀레노페노 트리아젠 화합물을 제공하는 것이다.
- [0004] 본 발명의 화합물은 또한 강력한 혈관신생 억제제이며, 암 및 다른 혈관 질환을 포함한, 혈관신생 관련 질환을 예방하는 약학 조성물에 효과적으로 사용될 수 있다.
- [0005] 상기 신규의 화합물 및 조성물은 단독으로 혹은 다른 약학적으로 허용가능한 약물 또는 첨가제와 조합하여, 전 이성 악성 흑색종의 예방, 조절, 및 치료, 및 고형암, 및 림프종, 육종, 신경아교종을 포함하나 이에 제한되지 않는 모든 다른 암의 암종의 예방, 조절, 및 치료에 유용하다.

배경기술

- [0006] 악성 종양인 흑색종은 멜라닌을 형성할 수 있는 세포로부터 유도되며, 신체의 어느 부위든 피부에 가장 일반적으로 발생하고, 눈, 또는 드물게는 생식기관, 항문, 구강의 점막, 또는 기타 부위에서 발생한다. 흑색종은 대부분 성인에서 발생하며, 새롭게 발생되거나 색소성 모반(pigmented nevus) 또는 악성 흑색점(lentigo maligna)으로부터 유래될 수 있다. 초기 단계에서, 피부의 형태는 진피-표피 경계부위에서 세포가 증식하여 곧 주변 조직을 침범하는 것을 특징으로 한다. 상기 세포는 세포질의 양과 색소침착에 있어서 다양하다; 핵은 비교적 크고, 종종 모양이 괴상하며 뚜렷한 호산성 핵소체를 가지며; 유사분열 형태가 매우 많은 경향이 있다. 흑색종은 종종 광범위하게 전이되며; 국소 림프절, 피부, 간, 폐, 그리고 뇌가 포함될 수 있다.
- [0007] 1985년 1월, 환경 보호국(Environmental Protection Agency, EPA)은 우주로부터의 자외선(UV) 조사(radiation)에 대한 보호층인 지구의 오존층 감소(약, 인간 활동으로 인하여 10% 감소할 것으로 예측되고 있다)가 세계적으로, 흑색종을 포함하여, 피부암 발병 빈도의 증가를 야기할 것이라고 예측하였다(2050년까지 매년 2백만 건의 증가가 예측)를 예측한 바 있다. 또한, 높은 수준의 자외선 조사에 노출되면 또한 백내장 및 면역 시스템 기능 이상이 촉진될 수 있다.
- [0008] 공중 보건 노력은 사람들에게 선크림을 사용하고, 최대 노출 시간 동안 야외 활동을 피하고, 피부의 자기점검(self-checks)을 자주 행하고, 이상 징후가 있을 때 피부과 전문의를 방문하도록 권장하는데 초점을 맞추고 있다.
- [0009] UV 조사는, 특히 노출이 붉은 머리 및 하얀 피부와 같은 특정한 기본적인 유전적 특성과 조합될 때, 피부암에 대한 결정적인 위험 요소를 나타낸다. 피부의 색소 침착은 색소-생성 세포, 즉 멜라닌 세포에서의 멜라닌 합성 및 이어지는 색소 과립의 주변 각질세포로의 분포 및 전이에 의해 유발된다. 일반적으로 멜라닌은 UV에 의해 세포질 내에서 생성되는 자유 라디칼의 흡수를 위해 중요하며, UV 및 가시광선으로부터 직접적인 방패 역할을 하는 것으로 믿어지고 있다.
- [0010] UV로 유도된 색소 침착(선tan(sun tanning))은 각질세포에 의해 α -멜라닌세포-자극 호르몬(α -MSH) 분비의 유도를 필요로 한다. α -MSH 및 다른 생활성 펩티드는 프로-오피오멜라노코르틴(Pro-Opiomelanocortin, POMC)의 분해산물이다. p53 종양 억제 유전자는 암에서 유전자 변이에 대한 가장 빈번한 표적 중 하나이다. p53은 POMC 유전자의 전사조절인자로서, 멜라닌 세포가 멜라닌을 생성하도록 유도하는 단백질로 번역하며, UV 방사선을 흡수함으로써 피부암을 피하도록 한다. p53의 직접적인 돌연변이적 불활성화는 모든 인간의 종양의 절반 가까이에서 관찰된다. 악성 흑색종은 피부암으로서, 현재까지, 오늘날 가장 치료하기 어려운 암 중 하나이다.

[0011] 다카르바진(Dacarbazine, DTIC)은 전이성 악성 흑색종 치료를 위해 사용되는 유일한 물질이다. 또한, 다카르바진은, 다른 유효한 약물과 조합하여 사용될 때, 2차적인 치료법으로서 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma)에 대하여도 사용된다. 화학적으로, DTIC는 하기 구조식을 갖는, 5-(3,3-디메틸-1-트리제노)-이미다졸-4-카르복사미드이다:



DTIC
(다카르바진)

[0012]

[0013] 그러나, 다카르바진은 간에 의한 생체내 생활성화(bioactivation)를 필요로 한다. 디메틸트리아제노 관능기의 메틸기 중 하나는 간 미세소체효소(liver microsomal enzymes), 특히, 시토크롬 P450에 의해 산화되어 히드록시 메틸기로 되어 활성화된다. 따라서, 디메틸트리아제노 관능기의 산화적 모노-탈메틸화(mono demethylation)는 모노-메틸트리아제를 생성한다. 모노메틸트리아젠 대사체인 3-메틸-(트리아젠-1-일)-이미다졸-4-카르복사미드(MTIC)는 추가로, 퓨린 및 핵산 생합성의 중간체로 알려져 있는 5-아미노-이미다졸-4-카르복사미드(AIC) 및 활성 알킬화 종(alkylating species)으로 여겨지는 메틸히드라진으로 가수분해된다. 상기 시토크롬 P450 효소는 MTIC의 대사에 단지 작은 역할을 할 뿐이다.

[0014] 테모졸로미드(Temozolomide) 또한 친핵성 부위에서 DNA를 메틸화하는 유사한 이미다조테트라진 알킬화제(alkylator)이다. 테모졸로미드는 바이시클릭 화합물로서 경구적으로 생체이용가능하고, 더욱 친유성이며, 자발적으로 MTIC로 변환되고, 또한 구역질을 덜 하게 하는 것으로 보여진다. 0⁶-메틸구아닌 부가물은 DNA 복제 과정에서 미스매치(mismatch)의 원인이 되고, 새롭게 형성된 DNA의 가닥에 시토신 대신 티미딘 부가를 야기한다. 우수한 CNS 생분포(biodistribution) 때문에, 테모졸로미드는 원발성 뇌종양 및 CNS 전이 모두에서 방사선 민감제(radiosensitizer)로서 유용하다. 테모졸로미드는 뇌로 전이된 환자에 있어서 방사선과 함께 사용될 때 삶의 질을 개선시킨다. 다카르바진과 달리, 테모졸로미드는 육종(sarcoma)에 대하여 활성을 갖는다. 따라서, 유사체적인 셀레늄을 갖는 바이시클릭 테모졸로미드 유도체는, 원발성 조절 뿐만 아니라 전이의 치료를 위하여, 육종의 방사선 민감화에 있어서 유용할 수 있다. 테모졸로미드는 잘 허용되는(tolerated) 방사선 민감제이고 또한 중간 정도의 부작용을 갖는다. 테모졸로미드와 이리노테칸의 조합은 일부 암에 대하여 상가(additive) 이상이다. 논문저자들 Patel, V.J. 등은, *Clin. Cancer Res.*, 2000, 6, 4154-4157 에서, 그들의 경험이 재발된 유잉 육종(Ewing's sarcoma) 및 DSRCT에 있어서 높은 반응율을 확인해 주고 있으며, 이는 문헌에 보고된 것보다 더욱 높은 것이라고 보고한 바 있다. 테모졸로미드와 이리노테칸의 조합은 표준 사이클로포스파마이드-함유 요법보다 덜 면역 억제적이다. 논문저자들 De Angulo, G. 등이 *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 2007, 29, 48-52에서 림프구 회복(즉, 화학 요법의 첫 번째 사이클 후 15 일째에 절대 림프구수 > 500)이 유잉 육종(Ewing's sarcoma)에 있어서 유의성있게 높은 생존과 연관되어 있다는 것을 보여준 바 있으므로, 이는 유잉 육종에 있어서 특히 중요할 수 있다. 테모졸로미드 또는 다카르바진은 또한 젬시타빈 및 독소루비신 리포솜을 포함한 다른 약물과 조합된 바 있다. 혈장으로부터 DTIC의 소실은 초기 반감기 19분 및 최종 반감기 5시간으로 이상(biphasic)이다. 신장 및 간 기능장애를 갖는 환자에서, 상기 반감기는 각각 55분 및 7.2 시간으로 길어졌다. 뇨중 비-변환 DTIC의 평균 누적 배설량은 6시간 내에 주입된 용량의 40%이다. DTIC는 사구체 여과보다는 오히려 신 세뇨관 분비를 받는다. 치료 농도에서, DTIC는 인간 혈장 단백질에 뚜렷하게 결합되지 않는다.

[0015] 인체에서, DTIC는 광범위하게 분해된다. 비-변환된 DTIC뿐만 아니라, AIC는 뇨 중에서 배설된 DTIC의 주요 대사 산물이다. 비록 DTIC 활성의 정확한 메커니즘은 알려지지 않으나, 세 가지 가설이 제안되고 있다:

[0016] 1. 퓨린 유사체로서 작용함으로써 DNA 합성을 억제

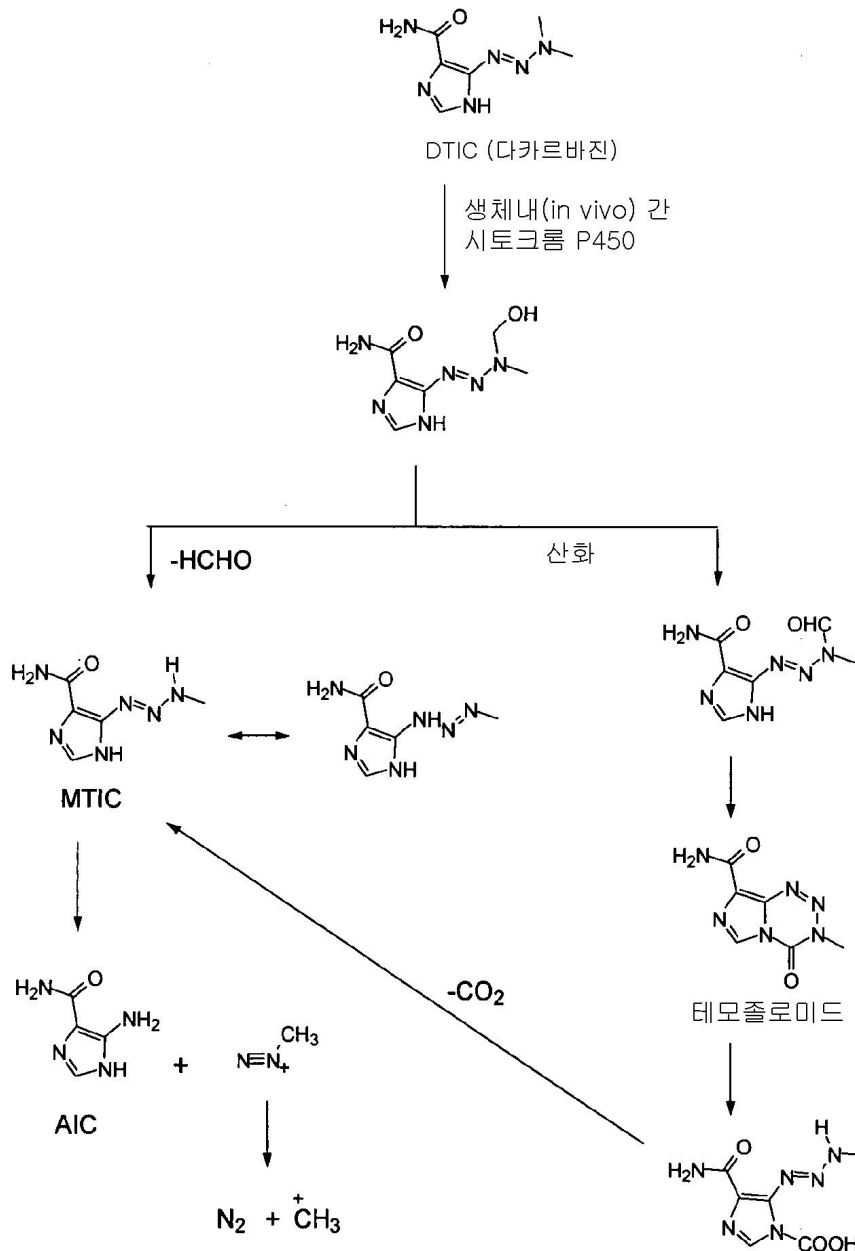
[0017] 2. 알킬화제로서 작용

[0018] 3. 설피히드릴(sulfhydryl, SH) 기와 상호작용

[0019] 따라서, 세포독성이 생체내에서 메틸카르보니움 이온의 생성과 관련되는 생성된 MTIC 활성 종(reactive species)의 생화학적 작용 메카니즘은 주로 DNA의 알킬화 때문으로 생각된다. 알킬화(메틸화)는 주로 구아닌의 O⁶ 및 N⁷ 위치에서 발생한다.

[0020] 선택적으로, DTIC는 모노메틸트리아젠으로 대사되기 전에, 초기에 모노히드록시메틸로 산화되고 최종적으로 알데히드로 산화된다. 산화적 모노탈메틸화 전에, 알데히드 형태의 모노메틸트리아젠은 시클릭 화합물로 폐환되며 (반응식 1에 나타낸 바와 같이), 이는 이중 나선 DNA 구조를 방해하며, 암세포의 복제를 차단한다.

[0021] 반응식 1. 다카르바진의 생화학적 작용 메카니즘



[0022]

[0023] 다카르바진의 이미다졸 고리 시스템은 본래 친수성이다. 그러므로, 분자의 세포 독성 기능성이 100 퍼센트 효과적이도록, 펄라닌에 효과적으로 결합할 수 있는 필요성이 본 기술분야에 존재한다. 따라서, 본 발명자들은 증가된 친유성을 갖는 신규의 화합물을 제공함으로써, 더욱 많은 표적 특이성을 제공하는 것을 목적으로 하였다. 따라서, 고리 내에 셀레늄을 갖는, 5원환의 방향족 헤테로사이클릭 고리 시스템을 갖는 셀레노펜은 본래 친유성이고, 펄라닌에 대하여 증가된 활성으로 효과적인 결합을 할 수 있으며; 그 결과 유의성있게 낮은 용량에서 동일한 치료 효과를 얻을 수 있고, 따라서 독성을 최소화할 수 있다. 이는 또한 넓은 범위의 치료 지수(Therapeutic

Index, TI)와 함께 높은 특이성을 제공하게 된다. 일반적으로, 암환자의 치료를 위하여, 더욱 큰 치료 지수가 바람직하다. 이는, 암세포가 첫번째 화학요법 자체로 크게 타격을 받게 되도록, 환자가 매우 높은 최대내약용량(Maximum Tolerated Dose, MTD)을 사용한 치료 요법을 시작하기를 원하기 때문이다. 한편, 살아남은 암세포는 손상된 DNA를 수선하고, 이어서 다른 장기로 전이되게 된다. 또한, 첫번째 치료에서 살아남은 암세포는 필요한 경우 다시 시행된 두번째 화학요법에 대하여 저항하게 된다. 게다가, 첫번째 화학요법으로 면역 시스템이 약화되기 때문에, 적정(suboptimal) 용량이 두번째 치료에서 주어지게 되며, 이는 독성에 기여하게 된다.

[0024] 반응식 1에 나타낸 바와 같이, DTIC와 달리, 셀레노펜 고리 시스템과 종양 항원 표면 상의 SH기와의 더욱 우수한 상호작용은 효능의 증가를 야기한다. 이는 큰 원자인 셀레늄(Se) 때문이며, 5원환의 헤테로사이클릭 방향족 셀레노펜 고리 시스템은 공간적으로 페닐 고리와 비슷하여, 종양 부위에서 설프히드릴과 더욱 우수한 상호작용을 위하여 고리의 나머지에 비공유 전자쌍을 제공하게 된다. 또한, 그의 전자 배열(electronic configuration)로 인하여, 헤테로사이클릭 방향족 셀레노펜 고리 시스템은 알킬화제로서 작용할 뿐만 아니라 플린 유사체로서 작용하여, DNA 합성을 억제함으로써 DTIC 보다 우수할 수 있다. 또한, DTIC와 달리, 아미노 이미다졸 카르복사미드(AIC)가 스스로는 불활성인 반면에, 대응되는 아미노 셀레노펜 카르복사미드(ASC)는, 증가된 활성을 위하여 고리의 셀레늄으로부터 전자의 비편재화를 통하여, 생체내에서 매우 잘 활성적일 것이다. AIC 및 ASC는 모두 DNA로 혼입된다. 따라서, 다카르바진에 비해, 증가된 활성을 위하여, 신규의 트리아제노 셀레노펜 유사체는 그 구조에 있어서 본질적으로 몇가지 추가적인 장점을 갖는다.

[0025] 그러므로, 투여용법(dose regimen)이 효과적이기 위하여, 높을 수 있는 셀레노펜 시스템과 같은 멜라닌 결합 모이어티는 DTIC(카르바진)에 비해 우수한 모든 세가지 생화학적 메카니즘을 갖는 치료학적인 치료를 제공할 수 있을 것이며, 완전한 반응으로 이어지는 유망한 결과를 가질 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명은, 표적화된 흑색종 세포에 선택적으로 결합하고 정상 세포에는 위해를 가하지 않음으로써, 표적 대 비-표적 세포 비율을 증가시키고 또한 본 명세서에서 기술된 바와 같은 다른 관련된 장점을 제공하는, 이러한 아직 충족되지 않은 의학적 필요성을 실현하는 것을 목적으로 한다.

[0026] 혈관신생, 즉 신혈관 형성(neovascularization)은 기존의 혈관구조로부터의 연장(extensions)으로서 유래된 새로운 혈관을 생성하는 과정이다. 혈관신생은 암의 성장과 퍼짐(spread)에 있어서 중요한 역할을 한다. 새로운 혈관은 암세포에 산소 및 영양분을 공급하며, 이들 세포가 성장하고, 인접 조직을 침입하고, 인체의 다른 부위로 퍼지고, 또한 새로운 암세포 콜로니를 형성하도록 한다. 그러므로, 항-혈관신생 또는 혈관신생의 억제는 암 성장을 조절하고 또한 암 세포의 전이성 퍼짐에 대한 잠재적인 치료 전략으로서 간주되어 왔다.

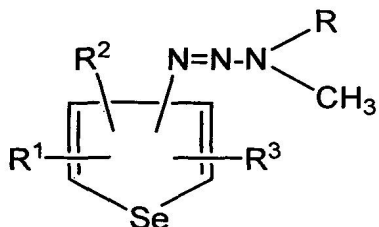
[0027] 신규의 화합물(들)을 발명하기 위한 본 발명자들의 지속적인 노력의 과정에서, 본 발명의 발명자들은 놀랍게도 일반식 (I) 및 (II)의 셀레노페노 트리아젠 화합물이 강력한 항-흑색종 약물이고, 혈관신생 억제제이며, 또한 흑색종, 암, 다른 혈관 질환의 예방, 조절 및 치료에 효과적이라는 것을 발견하였다.

발명의 내용

[0028] 발명의 요약:

[0029] 본 발명은 각각 일반식 (I) 및 (II)의 신규의 셀레노펜 및 셀레노페노 트리아젠 화합물을 제공한다.

[0030] 바람직한 태양에서, 본 발명은 또한 일반식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 화합물을 제공한다:



일반식 I

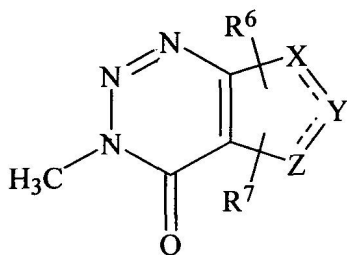
[0031]

[0032] 식 중:

[0033] R은 H, CH₃ 및 CH₂OH로부터 선택되고;

[0034] R^1 , R^2 및 R^3 는 독립적으로 H, $N=N-N(CH_3)_2$, $N=N-NHCH_3$, $N=NN(CH_3)CH_2OH$, $CONH_2$, $CONHR^4$, $CONR^4R^5$, $CONHNH_2$, $CONHNHR^4$, $CONHNHR^4R^5$, $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $COOH$, $COSH$, CN , $C\equiv CH$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^4 , $SO_2NR^4R^5$, NO_2 , CF_3 , Cl , Br , F , CCl_3 , CH_3 , OH , OCH_3 , SH , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 알킬, 알케닐 등, 전자 끄는 관능기(electron withdrawing functional groups), 및 전자 주는 관능기(electron donating functional groups)로부터 선택되고, 여기서 R^4 및 R^5 는 독립적으로 H, CH_3 , C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시, 알킬아민 등으로부터 선택되고; 선택적으로, R^1 , R^2 및 R^3 중 2개가 서로 연결되어, 시클로헥실, 시클로펜틸, 페닐 및 피리딜을 포함한 지방족 고리, 방향족 고리, 헤테로 고리 시스템을 형성할 수 있다.

[0035] 다른 태양에서, 본 발명은 또한 일반식 (II)의 셀레노페노 트리아젠 화합물을 제공한다:



일반식 II

[0036]

[0037] 식 중,

[0038] X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 Se로부터 선택되고, 얻어지는 바이시클릭(bicyclic) 시스템을 포함하는 5원환의 방향족 헤테로 고리 모이어티(heterocyclic moieties)가 비치환 및 치환된 셀레노페노이며; 상기 이중결합이 X와 Y 또는 Y와 Z 사이에 존재하고;

[0039] R^6 및 R^7 는 독립적으로 H, $N=N-N(CH_3)_2$, $N=N-NHCH_3$, $N=N-N(CH_3)CH_2OH$, $CONH_2$, $CONHR^8$, $CONR^8R^9$, $CONHNH_2$, $CONHNHR^8$, $CONHNHR^8R^9$, $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $COOH$, $COSH$, CN , $C\equiv CH$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^8 , $SO_2NR^8R^9$, NO_2 , CF_3 , Cl , Br , F , CCl_3 , CH_3 , OH , OCH_3 , SH , SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 알킬, 알케닐, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기 등으로부터 선택되고;

[0040] R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, CH_3 , C_1-C_{10} 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시, 알킬아민 등으로부터 선택되고; 선택적으로 R^6 및 R^7 는 서로 연결되어 시클로헥실, 시클로펜틸, 페닐 및 피리딜을 포함한 지방족 고리, 방향족 고리, 헤테로 고리 시스템을 형성할 수 있다.

[0041] 다른 태양에서, 본 발명은 일반식 (I) 및 (II)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 유기 또는 무기염을 제공한다.

[0042] 다른 태양에서, 본 발명은 일반식 (I) 및 (II)의 광학적으로 활성인 화합물들의 광학적 에난티오머 또는 디아스테레오머를 제공한다.

[0043] 다른 태양에서, 본 발명은 하기 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

[0044] a) 상기 일반식 (I) 및 그의 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 셀레노페노 트리아젠 화합물 ;

[0045] b) 상기 일반식 (II) 및 그의 유도체로부터 선택된 적어도 하나의 셀레노페노 트리아젠 화합물; 또는

[0046] c) 상기 일반식 (I)로부터 선택된 적어도 하나의 셀레노페노 트리아젠 화합물 및 상기 일반식 (II)로부터 선택된 적어도 하나의 셀레노페노 트리아젠 화합물의 혼합물.

[0047] 상기 일반식 (I)로부터 선택된 화합물 및/또는 상기 일반식 (II)로부터 선택된 화합물을 포함하는 약학 조성물은 선택적으로 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 담체, 또는 희석제를 추가로 포함한다. 상기 약학 조성물은, 상기 일반식 (I)로부터 선택된 화합물 및/또는 상기 일반식 (II)로부터 선택된 화합물에 추가하여,

하나 이상의 약학적 약물을 선택적으로 포함할 수 있다.

- [0048] 다른 태양에서, 본 발명은 치료 목적을 위하여, 멜라닌에 셀레노페노 트리아젠 화합물(들)을 결합시키거나 암세포를 사멸하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료학적으로 유효한 양의 상기 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물(들) 또는 이들의 약학 조성물(들)을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0049] 다른 태양에서, 본 발명의 화합물(들)은 전이성 악성 흑색종의 제어에 유용하며 또한 고형암 및 모든 다른 암의 암종에 대하여 유용하다.
- [0050] 다른 태양에서, 본 발명은 또한 각각 치료학적으로 유효한 양의 일반식 (I) 및 (II)의 셀레노펜 및/또는 셀레노페노 트리아젠 화합물, 또는 이들의 약학 조성물(들)을 투여하는 것을 포함하는, 혈관신생의 억제 및 VEGF, PDGF, TGF-베타 및 FGF를 포함하나 이에 제한되지 않는 혈관신생 조절자의 개선을 필요로 하는 온혈 동물에서 혈관신생의 억제 및 VEGF, PDGF, TGF-베타 및 FGF를 포함하나 이에 제한되지 않는 혈관신생 조절자의 개선방법을 제공한다.
- [0051] 다른 태양에서, 본 발명은 내피세포 및 혈관 평활근 세포의 증식, 이동, 침입을 변형함으로써 혈관구조의 개조를 필요로 하는 온혈 동물에서, 내피세포 및 혈관 평활근 세포의 증식, 이동, 침입을 변형함으로써 혈관구조를 개조하는 방법을 제공한다.
- [0052] 본 발명은 또한 전이성 종양 성장 및 이의 퍼짐(spread)의 억제를 필요로 하는 온혈 동물에서 전이성 종양 성장 및 이의 퍼짐을 억제하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0053] 도 1: 막대 그래프는 그래프에 표시된 바와 같이 다양한 농도의 DTIC 및 화합물 1로 처리된, B16 F0 마우스 흑색종 세포(A) 및 A375 인간 흑색종 세포(B)로부터 누출된 락테이트 탈하이드로게나아제(lactate dehydrogenase, LDH)의 퍼센트 증가를 나타낸다. 각각의 막대는 4개의 웰(quadruplicate wells)의 평균으로부터 계산된, 비히클 대조군 배양(0.5% DMSO)에 대한 누출된 LDH의 퍼센트 증가를 나타낸다.
- 도 2: 막대 그래프는 25 $\mu\text{g/ml}$ 및 50 $\mu\text{g/ml}$ 에서의 화합물 1 및 DTIC에 의한 Hs.531.sk 정상 인간 피부 세포의 성장 억제의 퍼센트를 나타낸다.
- 도 3: 패널 A는 시험관내에서(in vitro) 화합물 1 및 DTIC의 존재하에서 B16F0 콜로니 형성의 억제를 보여주는 이미지를 나타낸다. B16F0 세포는 0.1% DMSO(1)로 또는 화합물 1을 1, 5, 10, 20 $\mu\text{g/ml}$ (각각 2-5)로 또는 DTIC 100 $\mu\text{g/ml}$ (6)로 처리되었다. 평균 콜로니 수 및 콜로니의 평균 크기를 각각 패널 B 및 C에 나타낸다.
- 도 4: 현미경 사진(photomicrographs)은 비히클 대조군(A), 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 DTIC(B), 및 20 $\mu\text{g/ml}$ 의 화합물 1(C)로 처리된 배양액 중에 침입된 B16F0 세포를 나타낸다. 막대 그래프는 20X 대물렌즈로 관찰된 20개의 독립된 부위로부터 계산된 각각의 배양액 중의 침입된 세포의 평균값 \pm SD를 나타낸다. *는 비히클 대조군에 대한 유의성($p < 0.05$)을 나타낸다(스튜던트 T-테스트).
- 도 5: 사진은 인간 내피세포 이동에 대한 화합물 1의 억제 효과를 나타낸다. 현미경사진은 각각 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 DTIC(B) 또는 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 화합물 1(C) 또는 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 화합물 1(D)의 존재하에서의 HUVECs의 이동을 나타낸다. 패널 A는 0.1% DMSO로 처리된 비히클 대조군 웰에서의 세포의 이동을 나타낸다. 막대 그래프는 각각의 막대 아래에 표시된 바와 같이 상이한 배양조건 하에서 이동된 세포의 평균 수를 나타낸다. 각 막대는 20X 대물렌즈 하에서 적어도 20개 부위로부터 계산된 이동된 세포의 평균을 나타낸다.
- 도 6: 사진은 화합물 1에 의한 유사 모세혈관(capillary-like tube) 형성의 억제를 나타낸다. 제대혈관내피세포(HUVECs)를 DTIC(100 $\mu\text{g/ml}$) 또는 화합물 1(5 및 10 $\mu\text{g/ml}$)(C, D)의 존재하에서 Cultrex로 코팅된 플레이트에 도말하고, 37°C에서 16 시간 동안 내피 모세혈관을 형성시켰다. 사진 패널 A-D는 각각 0.1% DMSO로 처리된 비히클 대조군 웰, DTIC로 처리된 배양액, 5 및 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 화합물 1로 처리된 배양액에서의 유사 모세혈관 형성을 나타낸다. 막대 그래프 중의 막대(A 내지 D)는 각각 사진 패널에 나타난 바와 같이, 상이한 배양 조건하에서 브랜칭 부위(branching points)의 평균 수를 나타낸다.
- 도 7: 막대 그래프는 C57B6J 마우스의 B16F0 종양 성장에 대한 화합물 1 및 DTIC의 효능 비교를 나타낸다. 각각의 막대는 그램($n=8$) \pm SD의 평균 종양 무게를 나타낸다. 막대 A는 10% DMSO로 처리된 비히클 대조군을 나타내고; 막대 B는 25 mg/kg의 화합물 1로 처리된 군을 나타내고; 막대 C는 75 mg/kg의 DTIC로 처리된 군을 나타낸다. *는 대조군에 대한 통계적 유의성($p < 0.05$)을 나타낸다(스튜던트 T-테스트).

도 8: 막대 그래프는 nu/nu BALB/c 누드 마우스의 A375 인간 흑색종 이종이식 모델에서 화합물 1의 항-흑색종 효능을 나타낸다. 각각의 막대는 3제곱 밀리미터(cubic millimeter)(n=5) ± SD의 평균 종양 부피를 나타낸다. 막대는 각각 10% DMSO로 처리된 비히클 대조군 및 25 mg/kg의 화합물 1로 처리된 군에서의 평균 종양 부피를 나타낸다. *는 대조군에 대한 통계적 유의성(p<0.05)을 나타낸다(스튜던트 T-테스트).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 발명의 상세한 설명:

[0055] 본 발명의 목적을 위하여, 하기 어구 또는 용어는 일반식 (I) 및 (II)의 화합물을 지칭하기 위하여 사용된다:

[0056] 표현 "셀레노페노 트리아젠 화합물", "셀레노페노 트리아젠 유사체(들)", "트리아젠 유사체(s)", "트리아젠 셀레노펜 유사체(들)", "셀레노펜 유사체(들)", "셀레노페노 유사체(들)", "본 발명의 유사체(들)", "표적화된 유사체(들) 또는 그의 유도체(들)"은 하기 본문에서 서로 교환되어(interchangeably) 사용된다.

[0057] 표현 "유사체(들)" 및 "유도체(들)"은 하기 본문에서 서로 교환되어 사용된다.

[0058] 문구 "본 발명의 조성물"은 적어도 하나의 약학적 담체/첨가제와 함께 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 의미하고 또한 포함한다.

[0059] 표현 "약학적으로 허용가능한"은 제제의 다른 성분들과 양립가능하고 이들의 섭취인(recipient)에게 해를 끼치지 않는 첨가제(들), 담체(들), 희석제(들), 및/또는 염(들)을 의미한다.

[0060] 본 발명의 다양한 태양이 더욱 완전히 이해되고 인식될 수 있도록, 본 발명은 특정의 바람직하고 선택적인 구현예와 관련지어 상세히 설명될 것이다.

[0061] 흑색종의 발병 및 사망율은 미국을 포함하여 전 세계에 걸쳐 다른 암에 비하여 더욱 신속하게 계속 증가하고 있다(Howe, H. L. et al., J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda), 93: 824-842, 2001). 전체적으로, 흑색종은 모든 악성 종양의 1-3%를 차지하며, 매년 6-7%씩 발병이 증가하고 있다. 진단된 질병을 갖는 환자에서, 5-년간 생존 기대치는 10% 미만이며, 평균 6-8.5 개월의 생존율을 갖는다. 흑색종 전이는 피부, 림프절, 폐, 간, 뇌, 뼈에 영향을 주며, 때때로 뼈장과 같은 다른 기관에도 영향을 미친다. 단일 치료로서 및 조합 치료로서 화학요법 및 생물학적 치료법을 포함한, 전이성 흑색종에 대한 상이한 치료적 접근방법들이 평가되어 왔다. 그러나, 다카르바진(DTIC)이 악성 흑색종을 치료하기 위한 1차적으로 선택되는 화학요법으로 널리 사용되고 있으며, 이러한 목적을 위하여 미국 식품의약품청에 의해 승인되어 있다(Chapman, P. B. et al., J. Clin. Oncol., 17: 2745-2751, 1999). 그러나, 단일제 DTIC의 반응 비율은 불과 10 내지 25% 범위로 실망스러우며, 환자의 5% 미만에서 완전한 반응이 나타난다(Middleton, M. R. et al., J. Clin. Oncol., 18: 158-166, 2000; Middleton, M. R. et al., Br. J. Cancer, 82: 1158-1162, 2000). 이전의 연구들은 다카르바진이 인터루킨-8(IL-8) 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)와 같은 혈관신생 인자의 과발현을 야기할 수 있음을 입증하였다(Lev DC et al., Mol Cancer Ther; 2:753-763, 2003; Lev DC et al., J. Clin. Oncol. 22: 2092-2100, 2004). 따라서, 다카르바진의 전구혈관신생(proangiogenic) 성질은 흑색종에 대한 다카르바진의 더 낮은 화학요법적 효능의 근거를 제공할 수도 있다.

[0062] 그러므로, 이들 문제점들을 해결할 수 있는 새로운 치료법에 대한 아직 충족되지 못한 의학적 필요성이 존재한다.

[0063] 본 발명은 DTIC 중의 이미다졸 대신에 골격으로서 셀레노펜을 사용하여, 초기 진단에서 가능한 치유를 위한 활성을 유의성 있게 증가시키고 또한 말기 악성의 치료에 있어서의 효능을 유의성 있게 증가시킨다.

[0064] 새로운 항-종양 화합물의 개발의 일환으로서, 일반식 (I) 및 (II)의 몇가지 셀레노펜 유사체들을 제조하고 몇가지 종양 세포주에 대한 이들의 효능을 시험하였다. 매우 놀랍게도, 일반식 (I)의 트리아젠 셀레노펜 유사체(화합물 1)는 시험관내에서 A375 인간 흑색종 세포주의 억제에 있어서 DTIC에 비하여 9배 우수한 활성을 나타내었다. 상기 셀레노펜 유사체(화합물 1)는 DTIC에 의해 나타난 70.1 µg/ml에 비하여 9.81 µg/ml의 IC₅₀ 값을 나타내었다. 이 효능을 생체내 실험에 의해 추가로 확인하였다[도 7 및 8]. 상기 셀레노펜 유사체(화합물 1)는 C57BL/6J 마우스의 마우스 흑색종 이종이식 모델에서 DTIC에 의해 나타난 17% 억제에 비하여, 종양 성장에 있어서 31.2% 억제를 나타내었다(도 7). 또한, DTIC에 비하여, 상기 화합물 1은 정상 인간 피부 내피세포에서 유의성 있게 더욱 낮은 세포독성 효과를 나타내었다(도 2). 이러한 관찰결과는 화합물 1이 정상 인간 세포에는 영향을 주지 않거나 영향을 최소화하면서 흑색종 종양 세포 성장을 효과적으로 억제할 수 있음을 시사한다. 따라서, 상

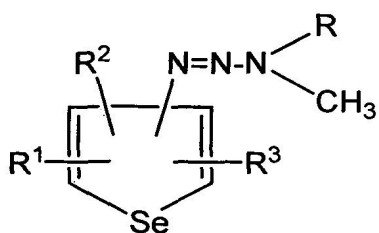
기 신규의 유사체(화합물 1)는 효능 및 안전성의 측면에서 판매되는 약물인 DTIC에 비하여 유의성 있게 더욱 우수하다.

[0065] 화합물 1은 내피 모세혈관 형성 분석에서 항-혈관신생 성질을 나타내었으나, 반면에 DTIC는 시험관내에서 내피 모세혈관 형성을 억제하지 못하였다(도 6). 또한, 화합물 1은 내피세포 이동을 억제하였으며, 이는 상기 신규의 유사체가 종양 성장에 필요한 혈관신생 과정에서 조직 개조(tissue remodeling)를 억제하는데 도움을 줄 수 있음을 시사한다. 나아가, 화합물 1은 또한 악성 흑색종 종양 세포의 침입을 유의성 있게 억제하였으나(도 4), 반면에 DTIC는 상기 종양 세포 침입을 억제하지 못하였다. 전체적으로, 이러한 발견은 악성 흑색종의 치료에 있어서 판매되는 약물인 DTIC에 비하여 화합물 1의 우수성을 또한 시사한다.

[0066] 다른 유사체(화합물 2-16)도 또한 표 1에 요약한 바와 같이 B16F0 마우스 흑색종 세포주에서 DTIC에 비하여 유의성 있게 더욱 높은 효능을 나타내었다.

[0067] 선택된 화합물들이 본 발명을 입증하기 위하여 사용되었을 지라도, 본 발명은 일반식 (I) 및 (II)의 모든 화합물 및 이들의 유도체를 포함한다.

[0068] 일 구현예에서, 본 발명은 하기 일반식 (I) 및 (II)로 표시되는 셀레노페노 트리아젠 화합물을 제공한다:



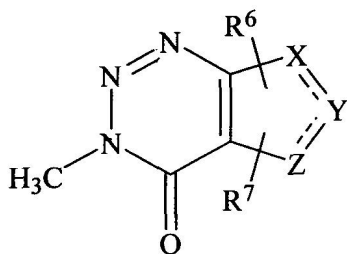
일반식 I

[0069]

[0070] 식 중,

[0071] R은 H, CH₃ 및 CH₂OH로부터 선택되고;

[0072] R¹, R² 및 R³는 독립적으로 H, N=N-N(CH₃)₂, N=N-NHCH₃, N=N-N(CH₃)CH₂OH, CONH₂, CONHR⁴, CONHR^{4,5}, CONHNH₂, CONHNHR⁴, CONHNHR^{4,5}, COOCH₃, COOCH₂CH₃, COOH, COSH, CN, C≡CH, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR^{4,5}, NO₂, CF₃, Cl, Br, F, CCl₃, CH₃, OH, OCH₃, SH, SCH₃, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, 알킬, 알케닐 기 등, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기로부터 선택되고, 여기서 R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, CH₃, C₁-C₁₀ 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시, 알킬아민 등으로부터 선택된다.



일반식 II

[0073]

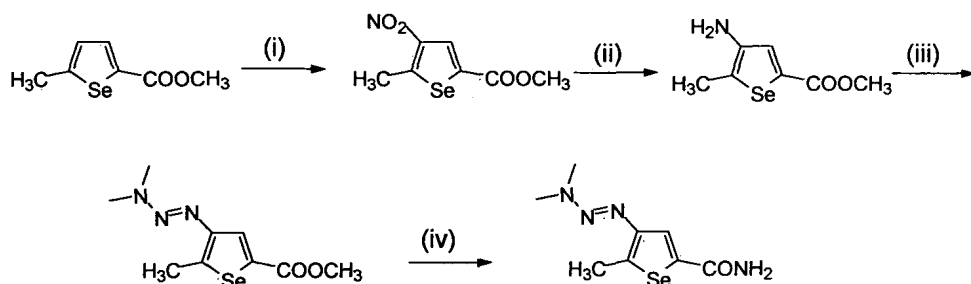
[0074] 식 중,

[0075] X, Y 및 Z는 독립적으로 C 및 Se로부터 선택되고, 얻어지는 바이시클릭 시스템은 비치환 및 치환된 셀레노펜의 5원환의 방향족 헤테로 고리 모이어티(heterocyclic moieties)를 포함하며; 상기 이중결합은 X와 Y 또는 Y와 Z 사이에 존재하고;

- [0076] R^6 및 R^7 는:
- [0077] a) 독립적으로 H, $N=N-N(CH_3)_2$, $N=N-NHCH_3$, $N=N-N(CH_3)CH_2OH$, $CONH_2$, $CONHR^8$, $CONR^8R^9$, $CONHNH_2$, $CONHNHR^8$, $CONHNHR^8R^9$, $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $COOH$, $COSH$, CN , $C\equiv CH$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^8 , $SO_2NR^8R^9$, NO_2 , CF_3 , Cl, Br, F, CCl_3 , CH_3 , OH, OCH_3 , SH, SCH_3 , NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, 알킬, 알케닐, 전자 끄는 관능기, 및 전자 주는 관능기로부터 선택되거나; 또는
- [0078] b) 서로 연결되어 지방족 고리, 방향족 고리, 또는 헤테로 고리 시스템을 형성하고; 및
- [0079] R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, CH_3 , C_1 - C_{10} 알킬, 알케닐, 알킬올, 알콕시, 알킬아민으로부터 선택된다.
- [0080] 일반식 (I) 및 (II)에서 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, 3급(tertiary) 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 및 다른 C_1 내지 C_{30} 의 알킬 기를 포함하나, 이에 제한되지 않으며; 알케닐 기는 일반적으로 에텐, 프로펜, 부텐, 펜텐, 및 하나 이상의 이중결합을 갖는 C_6 내지 C_{30} 알케닐 기를 포함한 더 높은 알케닐 기를 말하며; 알킬올 기는 일반적으로 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필 및 다른 히드록시알킬 기를 말하며; 알콕시 기는 일반적으로 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시 및 C_6 내지 C_{30} 의 탄소원자를 포함한 다른 더 높은 알콕시 기를 말하며; 알킬아민 기는 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필 및 C_4 내지 C_{30} 의 탄소원자를 갖는 다른 더 높은 알킬아민을 말한다.
- [0081] 선택적으로, 일반식 (I)에서 R^1 , R^2 및 R^3 중 2개는 서로 연결되어, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 피리딜을 포함하나 이에 제한되지 않는 지방족 고리, 방향족 고리, 헤테로 고리 시스템을 형성할 수 있다.
- [0082] 선택적으로, 일반식 (II)에서 R^6 및 R^7 는 서로 연결되어, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐 및 피리딜을 포함하나 이에 제한되지 않는 지방족 고리, 방향족 고리, 헤테로 고리 시스템을 형성할 수 있다.
- [0083] 본 발명은 일반식 (I) 및 (II)의 신규의 셀레노페노 트리아젠 화합물에 관한 것이다. 상기 일반식 (I) 및 (II)의 화합물은 이들의 대사적 관련성으로 인하여 함께 개시된다. 예를 들어, 일반식 (I)의 화합물은 간 미세소체 효소(liver microsomal enzymes)(시토크롬 P450)에 의한 생체내 활성화 및 이어지는 산화적 탈메틸화에 의해 모노메틸트리아젠 유도체를 제공한다. 유사하게, 일반식 (II)의 유사체 화합물은 생체내 가수분해에 의해 유사한 모노메틸트리아젠 유도체를 제공한다. 그러므로, 이들의 생체내에서의 대사 관련성으로 인하여, 상기 일반식 (I) 및 (II)의 화합물은 하나의 발명을 구성한다. 그러나, 상기 일반식 (I) 및 (II)의 화합물은 편의를 위하여 분리하여 개시된다.
- [0084] 일 구현예에서, 본 발명은 일반식 (I) 및 (II)의 기하 이성체 형태, 입체이성체, 배열 이성체(configurational isomers), 결정다형체, 수화물, 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다.
- [0085] 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 하기 일반식 (I) 및 (II)의 셀레노페노 트리아젠 화합물의 합성방법을 제공하며, 상기 방법은 실시예 1-16에 기술되어 있다:
- [0086] 1. 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 1).
- [0087] 2. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노펜-2,5-디카르복사미드(화합물 2).
- [0088] 3. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 3).
- [0089] 4. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 4).
- [0090] 5. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 5).
- [0091] 6. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드(화합물 6).
- [0092] 7. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복실산(화합물 7).
- [0093] 8. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실산(화합물 8).
- [0094] 9. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복실산(화합물 9).

- [0095] 10. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실산(화합물 10).
- [0096] 11. 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르보니트릴(화합물 11).
- [0097] 12. 3-메틸-6-페닐셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온(화합물 12).
- [0098] 13. 6-(tert-부틸)-3-메틸셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온(화합물 13).
- [0099] 14. 3-메틸-6,7,8,9-테트라히드로벤조[1,2-b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온(화합물 14).
- [0100] 15. 3-메틸-1,2,3-트리아지노[4',5'-5,4]셀레노페노[2,3-b]피리딘-4-온(화합물 15).
- [0101] 16. 3-메틸벤조[b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온(화합물 16).
- [0102] 다른 태양에서, 본 발명은 실시예 1-16에 기술된 바와 같이, 바람직한 화합물뿐만 아니라 상기 합성 과정에서 얻어진 이들의 중간체의 합성방법을 제공한다.
- [0103] 다른 태양에서, 일반식 (I) 및 (II)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산(들) 및 염기 부가염은 다양한 유기 및 무기 산 및 염기를 포함하며, 제약 산업에서 자주 사용되는 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 염은 본 발명의 일부이다. 상기 염을 형성하기 위하여 사용되는 전형적인 무기산은 염산, 브롬산(hydrobromic acid), 요오드산(hydroiodic acid), 질산, 황산, 인산, 하이포인산(hypophosphoric acid) 등을 포함한다. 지방족 모노 및 디카르복실산, 페닐로 치환된 알카노익산, 히드록시알카노익산, 및 히드록시알란디오익산(hydroxyalandioic acids), 방향족산(aromatic acids), 지방족 및 방향족 설폰산(sulfonic acids)과 같은 유기산으로부터 유래되는 염이 또한 사용될 수 있다. 따라서, 이러한 약학적으로 허용가능한 염은 아세테이트, 페닐아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 아크릴레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 메틸벤조에이트, 신나메이트, 시트레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글리콜레이트, 헵타노에이트, 히푸레이트(hippurate), 락테이트, 말레이트(malate), 말리에이트(maleate), 히드록시말리에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 니코티네이트, 이소니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐포스페이트, 디하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 프로피올레이트, 프로피오네이트, 페닐프로피오네이트, 살리실레이트, 세바케이트(sebacate), 숙시네이트, 수버레이트(suberate), 설페이트, 비설페이트, 피로설페이트, 설파이트(sulfite), 비설페이트, 설포네이트, 벤젠설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 에탄설포네이트, 2-히드록시에탄설포네이트, 메탄설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 타르트레이트 등을 포함한다.
- [0104] 상기 약학적으로 허용가능한 염은 일반적으로 이들이 유래한 상기 화합물의 천연 형태에 비하여 증진된 수성 용해도(aqueous solubility) 특성을 가지며, 따라서 액제 또는 에멀전으로서 제제화에 자주 더 쉽게 이용되며, 생체이용율을 증진시킬 수 있다.
- [0105] 다른 태양에서, 본 발명은 상기 일반식 (I) 및 (II)의 셀레노펜 화합물 및 유사체 및 이들의 약학적으로 허용가능한 조성물의 제조방법을 제공한다.
- [0106] 화학식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 1)의 합성은 반응식 A에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 A



화합물 1

[0107]

[0108]

시약 및 조건: (i) HNO_3 , Ac_2O , 실온(rt) (ii) Fe , HCl , MeOH , 환류, 1시간 (iii) HCl , NaNO_2 , K_2CO_3 /디메틸아민, 0°C (iv) Aq. NH_3 , rt, 40시간.

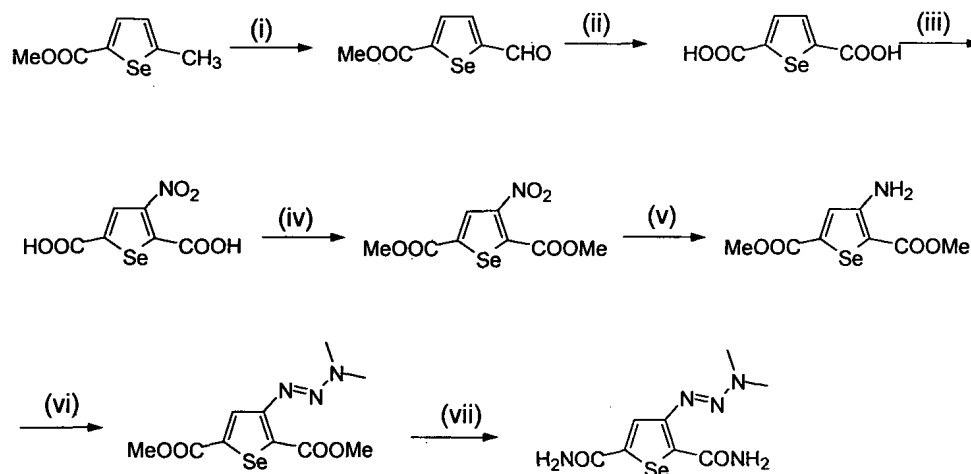
[0109]

메틸 5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트의 니트로화는 메틸 5-메틸-4-니트로셀레노펜-2-카르복실레이트를 제공한다. 상기 니트로 관능기는 적절한 환원제, 예를 들어 철 분말 또는 다른 니트로 환원제를 사용하여 높은 수율로 아민으로 환원된다. 소듐 나이트라이트(sodium nitrite)를 사용한 메틸 4-아미노-5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트의 디아조화 및 이어지는 탄산칼륨/디메틸아민을 사용한 처리는 메틸 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트를 제공한다. 암모니아를 사용한 상기 에스테르의 처리는 필요로 하는 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 1)를 제공한다.

[0110]

화학식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노펜-2,5-디카르복사미드(화합물 2)의 합성은 반응식 B에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 B



화합물 2

[0111]

[0112]

시약 및 조건: (i) SeO_2 , AcOH , 환류, 8 시간 (ii) AgNO_3 , NaOH , rt, 1시간 (iii) HNO_3 , H_2SO_4 , 0°C -rt, 2시간 (iv) MeOH , SOCl_2 , 환류, 2시간 (v) Fe , HCl , MeOH , 환류, 3 h (vi) HCl , NaNO_2 , K_2CO_3 /디메틸아민, 0°C , 2시간 (vii) Aq. NH_3 , rt, 24시간.

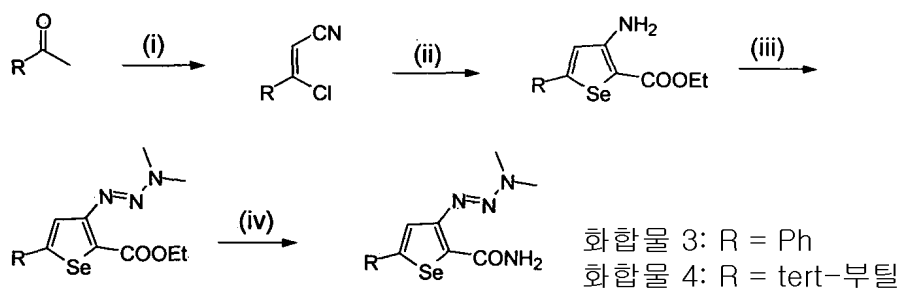
[0113]

셀레늄 디옥사이드를 사용한 메틸 5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트의 산화는 메틸 5-포르밀셀레노펜-2-카르복실레이트를 제공하며, 질산은을 사용한 추가의 산화는 셀레노펜-2,5-디카르복실산을 제공한다. 셀레노펜-2,5-디카르복실산의 니트로화 및 에스테르화는 메틸 5-(메톡시카르보닐)-3-니트로셀레노펜-2-카르복실레이트를 우수한 수율로 제공한다. 상기 니트로 관능기는 적절한 환원제, 예를 들어 철 분말 또는 다른 니트로 환원제를 사용하여

여 높은 수율로 아민으로 환원된다. 소듐 나이트라이트를 사용한 메틸 3-아미노-5-(메톡시카르보닐)셀레노펜-2-카르복실레이트의 디아조화 및 이어지는 탄산칼륨/디메틸아민을 사용한 처리는 메틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(메톡시카르보닐)셀레노펜-2-카르복실레이트를 제공한다. 암모니아를 사용한 상기 에스테르의 처리는 필요로 하는 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노펜-2,5-디카르복사미드(화합물 2)를 제공한다.

[0114] 화학식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 유사체, 특히 화합물 3 및 4의 합성은 반응식 C에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 C



[0115]

[0116] **시약 및 조건:** (i) POCl_3 , DMF, 0°C , $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $145\text{--}155^\circ\text{C}$, 30분 (ii) Na_2Se , DMF, $\text{C1CH}_2\text{COOEt}$, NaOMe, MeOH, $60\text{--}70^\circ\text{C}$, 5시간 (iii) HCl, NaNO_2 , K_2CO_3 /디메틸아민, 0°C , 2시간 (iv) Aq. NH_3 , PEG-400, rt, 48시간.

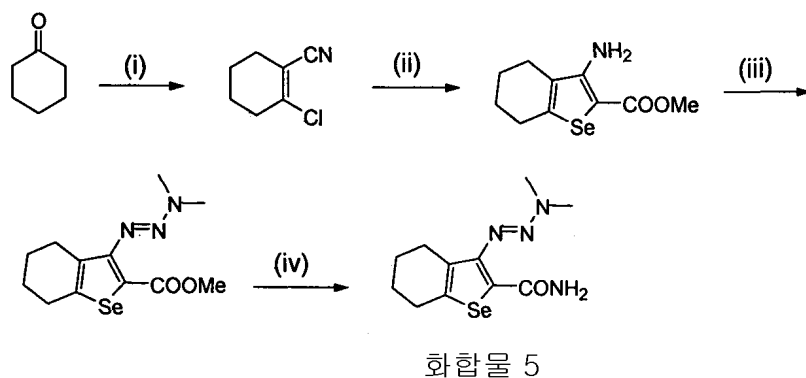
[0117]

3-클로로-3-치환된 프로프-2-엔니트릴은 대응하는 케톤으로부터 DMF-포스포러스 옥시클로라이드를 사용하고, 이어서 히드록실아민 염산염에 의해 제조된다. 얻어진 생성물은 소듐 셀레나이드, 에틸 클로로아세테이트와 염기 존재하에서 반응되어 3-치환된 에틸 3-아미노-셀레노펜-2-카르복실레이트를 높은 수율로 제공한다. 소듐 나이트라이트를 사용한 상기 아미노 화합물의 디아조화 및 이어지는 탄산칼륨/디메틸아민을 사용한 처리는 트리아진 화합물을 제공한다. PEG-400의 존재하에서 암모니아를 사용한 상기 에스테르의 처리는 필요로 하는 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 3) 및 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 4)를 제공한다.

[0118]

화학식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 3-[(디메틸아미노)-디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 5)의 합성은 반응식 D에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 D



[0119]

[0120] **시약 및 조건:** (i) POCl_3 , DMF, 0°C , $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $145\text{--}155^\circ\text{C}$, 30분 (ii) Na_2Se , DMF, $\text{C1CH}_2\text{COOEt}$, NaOMe, MeOH, $60\text{--}70^\circ\text{C}$, 5시간 (iii) HCl, NaNO_2 , K_2CO_3 /디메틸아민, 0°C , 1시간 (iv) Aq. NH_3 , PEG-400, rt, 66시간.

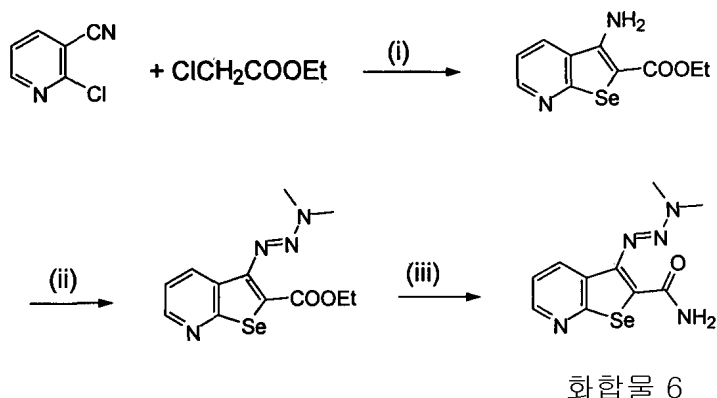
[0121]

3-클로로시클로헥스-1-엔카르보니트릴은 DMF-포스포러스 옥시클로라이드 및 히드록실 아민 염산염을 사용하여 시클로헥산온으로부터 제조되고, 이는 소듐 셀레나이드와 반응되어 에틸 3-아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조

[2,1-d]셀레노펜-2-카르복실레이트를 높은 수율로 제공한다. 소듐 나이트라이트를 사용한 에틸 3-아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조[2,1-d]셀레노펜-2-카르복실레이트의 디아조화 및 이어지는 탄산칼륨/디메틸아민을 사용한 처리는 메틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[2,1-d]셀레노펜-2-카르복실레이트를 제공한다. 암모니아를 사용한 상기 에스테르의 처리는 필요로 하는 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 5)를 제공한다.

[0122] 일반식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 3-[(디메틸아미노)-디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드(화합물 6)의 합성은 반응식 E에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 E



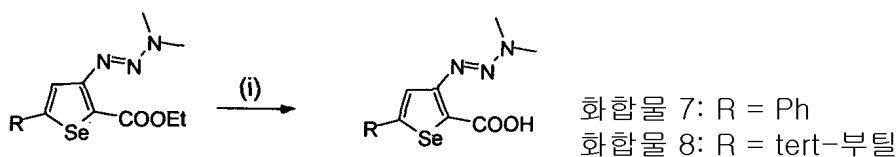
[0123]

[0124] **시약 및 조건:** (i) Na_2Se , DMF, NaOMe, MeOH, 60-70°C, 5시간 (ii) HCl, NaNO_2 , K_2CO_3 /디메틸아민, 0°C, 1시간 (iii) Aq. NH_3 , rt, 16시간.

[0125] 에틸 3-아미노셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트는 2-클로로피리딘, 소듐 셀레나이드 및 에틸 클로로아세테이트로부터 제조되며, 이는 소듐 나이트라이트를 사용한 디아조화 및 이어지는 디메틸아민을 사용한 처리에 의해 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트를 제공한다. 암모니아를 사용한 상기 에스테르의 처리는 필요로 하는 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드(화합물 6)를 제공한다.

[0126] 화학식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 화합물 7 및 화합물 8의 합성은 반응식 F에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 F



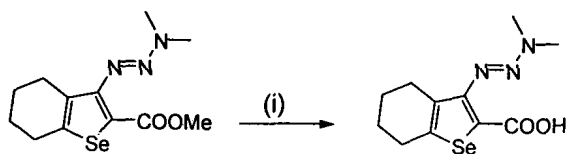
[0127]

[0128] **시약 및 조건:** (i) MeOH, NaOH, rt, 16시간.

[0129] 수산화나트륨을 사용한 대응하는 (디메틸아미노)디아제닐]셀레노펜 에스테르의 가수분해는 필요로 하는 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복실산(화합물 7) 및 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실산(화합물 8)을 제공한다.

[0130] 화학식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 3-[(디메틸아미노)-디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복실산(화합물 9)의 합성은 반응식 G에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 G



화합물 9

[0131]

[0132]

시약 및 조건: (i) MeOH, NaOH, rt, 5시간

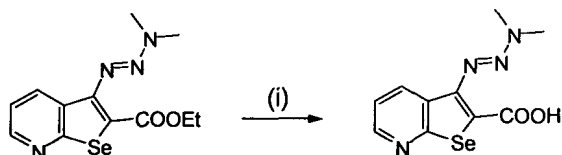
[0133]

수산화나트륨을 사용한 메틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[2,1-d]셀레노펜-2-카르복실레이트의 가수분해는 필요로 하는 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복실산(화합물 9)을 제공한다.

[0134]

화학식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 3-[(디메틸아미노)-디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실산(화합물 10)의 합성은 반응식 H에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 H



화합물 10

[0135]

[0136]

시약 및 조건: (i) MeOH, NaOH, rt, 2시간.

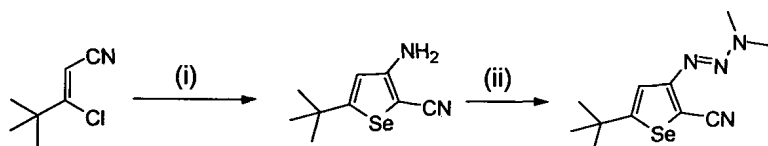
[0137]

수산화나트륨을 사용한 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트의 가수분해는 필요로 하는 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실산(화합물 10)을 제공한다.

[0138]

화학식 (I)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 화합물 11의 합성은 반응식 I에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 I



화합물 11

[0139]

[0140]

시약 및 조건: (i) Na₂Se, DMF, ClCH₂CN, NaOMe, MeOH, 60-70°C, 5시간 (ii) HBF₄, NaNO₂, K₂CO₃/디메틸아민, 0°C, 2시간.

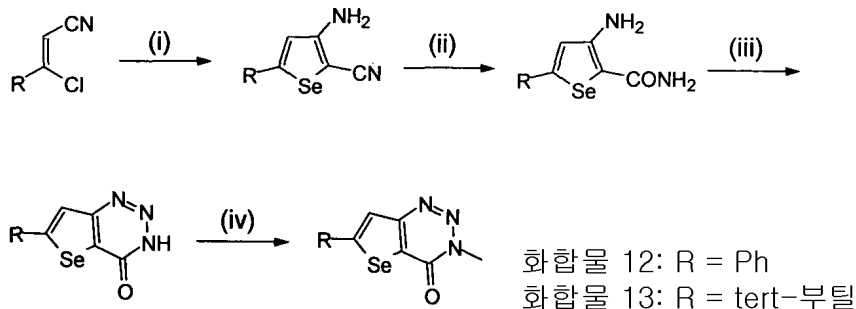
[0141]

3-아미노-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르보니트릴은 3-클로로-4,4-디메틸펜트-2-엔니트릴, 소듐 셀레나이드 및 클로로아세트니트릴로부터 제조되며, 이는 소듐 나이트라이트를 사용한 디아조화 및 이어지는 디메틸아민을 사용한 처리에 의해 필요로 하는 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르보니트릴(화합물 11)을 제공한다.

[0142]

화학식 (II)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 화합물 12 및 화합물 13의 합성은 반응식 J에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 J



[0143]

[0144]

시약 및 조건: (i) Na₂Se, DMF, ClCH₂CN, NaOMe, MeOH, 60-70°C, 5시간 (ii) aq. NaOH, EtOH, 환류, 45분 (iii) NaNO₂, H₂SO₄, 0°C, 1시간, rt, 1시간 (iv) CH₃I, K₂CO₃, 아세톤, rt, 16시간.

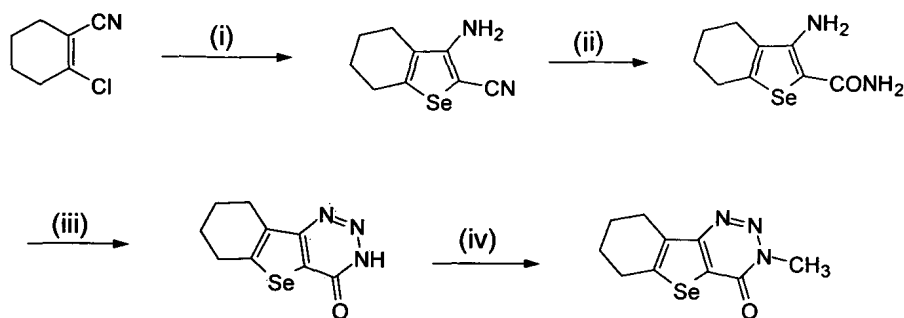
[0145]

대응하는 5-치환된 3-아미노-셀레노펜-2-카르보니트릴은 대응하는 3-치환된 3-클로로-프로프-2-엔니트릴, 소듐 셀레나이드 및 클로로아세트니트릴로부터 제조되며, 이는 수성 수산화나트륨의 처리에 의해 대응하는 아미드를 높은 수율로 제공한다. 소듐 나이트라이트를 사용한 상기 아민의 디아조화 및 이어지는 염기 존재하에서의 요오도메탄을 사용한 처리는 필요로 하는 3-메틸-6-페닐셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온(화합물 12) 및 6-(tert-부틸)-3-메틸셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온(화합물 13)을 제공한다.

[0146]

화학식 (II)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 화합물 14의 합성은 반응식 K에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 K



화합물 14

[0147]

[0148]

시약 및 조건: (i) Na₂Se, DMF, ClCH₂CN, NaOMe, MeOH, 60°C, 3시간 (ii) aq. NaOH, EtOH, 환류, 1시간 (iii) NaNO₂, H₂SO₄, 0°C, 2시간 (iv) CH₃I, K₂CO₃, 아세톤, PEG-400, rt, 16시간.

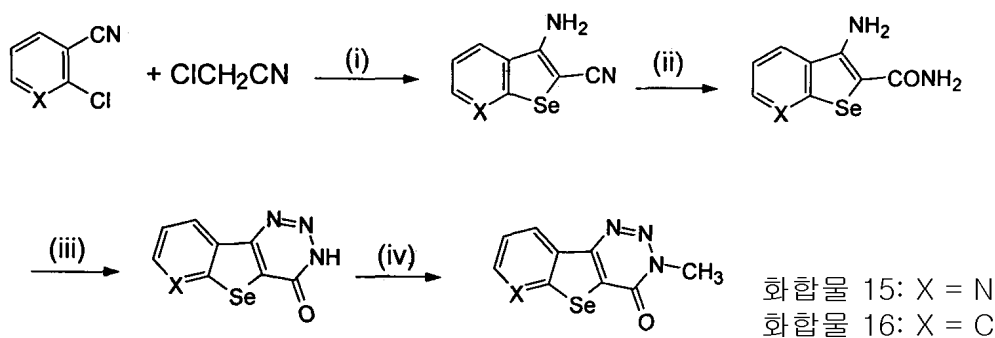
[0149]

3-아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르보니트릴은 2-클로로시클로헥스-1-엔카르보니트릴, 소듐 셀레나이드 및 클로로아세트니트릴로부터 제조되며, 이는 수성 수산화나트륨의 처리에 의해 대응하는 아미드를 높은 수율로 제공한다. 소듐 나이트라이트를 사용한 상기 아민의 디아조화 및 이어지는 염기 존재하에서의 요오도메탄을 사용한 처리는 필요로 하는 3-메틸-6,7,8,9-테트라히드로벤조[1,2-b]1,2,3-트리아지노-[4,5-d]-셀레노펜-4-온(화합물 14)을 제공한다.

[0150]

화학식 (II)의 셀레노페노 트리아젠 유사체의 합성, 특히 화합물 15 및 화합물 16의 합성은 반응식 L에 나타난 단계에 의해 달성된다.

반응식 L



[0151]

[0152]

시약 및 조건: (i) Na₂Se, DMF, NaOMe, MeOH, 60-70°C, 3시간 (ii) aq. NaOH, EtOH, 환류, 45분 (iii) NaNO₂, H₂SO₄, 0°C, 2시간 (iv) CH₃I, K₂CO₃, 아세톤, PEG-400, rt, 16시간.

[0153]

대응하는 3-아미노-셀레노페노카르보니트릴은 2-클로로피리딘-3-카르보니트릴 또는 2-클로로벤조니트릴, 소듐 셀레나이드 및 클로로아세트ونی트릴로부터 제조되며, 이는 수성 수산화나트륨의 처리에 의해 대응하는 아미드를 높은 수율로 제공한다. 소듐 나이트라이트를 사용한 상기 아민의 디아조화 및 이어지는 염기 존재하에서의 요오도메탄을 사용한 처리는 필요로 하는 3-메틸-1,2,3-트리아지노[4',5'-5,4]셀레노페노[2,3-b]피리딘-4-온(화합물 15) 및 3-메틸벤조[b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온(화합물 16)을 제공한다.

[0154]

다른 태양에서, 본 발명은, 약학적으로 허용가능한 첨가제(들) 또는 담체(들) 또는 희석제(들)와 함께, 셀레노페노 트리아젠 유사체를 포함하는 약학적 또는 수의과용 조성물(이하, 약학 조성물로 언급된다)을 제공한다.

[0155]

다른 태양에서, 본 발명은, 약학적으로 허용가능한 첨가제(들)/담체(들)/희석제(들)와 함께, 셀레노페노 트리아젠 유사체를 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 항암 약물을 추가로 포함하는 약학적 또는 수의과용 조성물을 제공한다.

[0156]

다른 태양에서, 본 발명은, 약학적으로 허용가능한 첨가제(들)/담체(들)/희석제(들)와 함께, 셀레노페노 트리아젠 유사체를 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 항-혈관신생 약물을 추가로 포함하는 약학적 또는 수의과용 조성물을 제공한다.

[0157]

다른 태양에서, 본 발명은, 약학적으로 허용가능한 첨가제(들)/담체(들)/희석제(들)와 함께, 상기에서 기술된 멜라닌 표적화된 유사체를 포함한 셀레노페노 트리아젠 유사체를 포함하는 약학적 또는 수의과용 조성물(이하, 약학 조성물로 언급된다)을 제공한다.

[0158]

다른 태양에서, 본 발명은, 약학적으로 허용가능한 첨가제(들)/담체(들)/희석제(들)와 함께, 셀레노페노 트리아젠 유사체를 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 약물을 추가로 포함하는 약학적 또는 수의과용 조성물로서의 용도를 위한 신규의 조성물을 제공한다.

[0159]

다른 태양에서, 상기 약학적으로 허용가능한 약물은 항암 약물, 항-흑색종 약물, 항-전이성 흑색종 약물, 항-혈관신생 약물, 항-염증 약물, 항-비만 약물, 항-당뇨병 약물, 항-대사질환 약물, 생물학적 반응 변형제(biologic response modifying agent), 및 다른 화학요법 약물을 포함하는 목록으로부터 선택된 하나 이상의 약물일 수 있다.

[0160]

다른 태양에서, 여기에서 기술된 방법의 조성물은 아주반트 또는 항종양제(antineoplastic agents)와 같은 추가의 물질을 포함할 수 있다. 상기 항종양제는 RNAi 시약, 종양 세포 및 항체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다양한 구현예에서, 상기 항종양제는 하기로부터 선택되나 이에 제한되는 것은 아니다:

[0161]

5-플루오로우라실, 또는 Adecil[®], Carac[®], Efudex[®] 및 Fluoroplex[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 5-플루오로우라실의 약학적으로 허용가능한 조성물;

[0162]

6-머캅토프린, 또는 Purinethol[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 6-머캅토프린 조성물;

[0163]

악티노마이신,

- [0164] 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 또는 Cytadren[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 아미노글루테티미드 조성물;
- [0165] 아나스트로졸, 또는 Arimidex[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 아나스트로졸 조성물;
- [0166] 베마시주맵, 또는 Avastin[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 베마시주맵 조성물;
- [0167] 블레오마이신;
- [0168] 카보플라틴;
- [0169] 캅티노마이신(Cactinomycin);
- [0170] 카페시타빈, 또는 Xeloda[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 카페시타빈 조성물;
- [0171] 시스플라틴, 또는 PlatinoI[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 시스플라틴 조성물;
- [0172] 클로드론산(clodronic acid) 또는 클로드론산의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 Bonafos[®] 혹은 Ostac[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 클로드론산 조성물;
- [0173] 시클로포스파미드, 또는 Endoxan, Cytosan[®], Neosar[®], Procytox[®], 및 Revimmune[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 시클로포스파미드 조성물;
- [0174] 악티노마이신 D;
- [0175] 도세탁셀, 또는 Taxotere[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 도세탁셀 조성물;
- [0176] 독소루비신, 또는 Adriamycin[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 독소루비신 조성물;
- [0177] 에피루비신, 또는 Ellence[®] 및 Pharmorubicin[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 에피루비신 조성물;
- [0178] 에토포시드, 또는 Eposin[®], Etopophos[®], Vepesid[®], 및 VP-16[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 에토포시드 조성물;
- [0179] 엑세메스탄, 또는 Aromasin[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 엑세메스탄 조성물;
- [0180] 플루옥시메스테론, 또는 Halotestin[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 플루옥시메스테론 조성물;
- [0181] 레트로졸, 또는 Femara[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 레트로졸 조성물;
- [0182] 류코보린 칼슘;
- [0183] 메게스트롤 또는 메게스트롤 아세테이트, 또는 Megace[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 메게스트롤 아세테이트 조성물;
- [0184] 메토트렉세이트;
- [0185] 마이토마이신, 또는 Mutamycin[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 마이토마이신 조성물;
- [0186] 미톡산트론, 또는 Novantrone[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 미톡산트론 조성물;
- [0187] 파클리탁셀, 또는 Taxol[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 파클리탁셀 조성물;
- [0188] 파미드로네이트, 또는 Aredia[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 파미드로네이트 조성물;
- [0189] 프레드니손;

- [0190] 타목시펜, 또는 Nolvadex[®], Istubal[®], Tamofen[®], Tamone[®], Tamoplex[®], 및 Valodex[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 타목시펜 조성물;
- [0191] 트라스투주맵, 또는 Herceptin[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 트라스투주맵 조성물;
- [0192] 티오테파;
- [0193] 빈블라스틴, 또는 Velbe[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 빈블라스틴 조성물;
- [0194] 빈크리스틴, 또는 Oncovin[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 빈크리스틴 조성물; 또는
- [0195] 비노렐빈, 또는 Navelbine[®]을 포함하나 이에 제한되지 않는 약학적으로 허용가능한 비노렐빈 조성물.
- [0196] 다른 태양에서, 본 발명의 조성물을 제조하기 위하여 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 혹은 식물계 혈관 신생억제 약물(angiostatic drug)은 안지오스타틴(angiotatin), 엔도스타틴(endostatin), 탈리도마이드(thalidomide), 오스테오폰틴(osteopontin), 마스핀(maspin), 칸스타틴(canstatin), 프롤리페린 관련 단백질(proliferin related protein), 레스틴(restin) 및 다른 관련 분자들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0197] 다른 태양에서, 상기 조성물(들)은 사이토카인과 같은 면역조절제를 포함한다. 사이토카인은 IFN- α , 인터루킨(IL-1, IL-2, IL-4, IL-9, IL-11, IL-12), 단일클론항체, 인터페론(인터페론- γ), 다양한 형태의 콜로니 자극인자(CSF, GM-CSF, G-CSF), TNF- α 수용체 차단제 약물 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다른 구현예에서, 상기 조성물(들)은 시클로포스파마이드와 같은 면역조절 약물을 추가로 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 조성물(들)은 아주반트를 포함한다.
- [0198] 다른 태양에서, 본 발명의 화합물(들) 또는 조성물(들)은 항-혈관신생 치료, 화학요법(chemotherapy), 사이토카인 치료, 방사선 치료, 유전자 치료, 호르몬 치료, 수술, 생물학적 치료(biological therapy) 또는 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 치료법을 사용하여 암을 치료하는데 유용하다.
- [0199] 다른 태양에서, 본 발명의 화합물(들) 또는 조성물(들)은 암을 치료하는데 유용하며, 상기 암 세포는 뇌, 폐, 부신, 뇌하수체, 유방, 전립선, 췌장, 난소, 위장관, 신장, 간, 비장, 고환, 자궁경부, 상부, 하부, 또는 중부 식도와 같은 인체의 기관에 한정되지 않고 인체의 어느 부위로부터도 유래될 수 있으며, 또한 모든 형태의 1차, 2차 또는 3차 종양일 수 있다.
- [0200] 다른 태양에서, 본 발명의 화합물(들) 또는 조성물(들)은, 절단된 사이토케라틴-18(cleaved cytokeratin-18, c-CK18), 절단된 카스파아제-3(cleaved caspase-3, c-cas-3), 절단된 라민 A(cleaved lamin A, c-lam-A), 인산화된 히스톤 H2AX(phosphorylated histone H2AX, γ H2AX), 절단된 폴리(ADP 리보오즈) 폴리머라아제[cleaved poly(ADP ribose) polymerase, c-PARP], 및 세포사멸-유도인자(AIF)의 전좌, Bcl-2-연관 X 단백질(Bcl-2-associated X protein, Bax), 클라우딘-18(Claudin-18, CLD-18), 사이토케라틴-18(cytokeratin-18, CK 18), 아포 2.7(Apo 2.7) 및 아포-2(Apo-2) 리간드/(TNF)-연관 세포사멸-유도 리간드를 포함하나, 이에 제한되지 않는 잠재적으로 유용한 세포사멸 마커의 개선에 유용하다.
- [0201] 다른 태양에서, 본 발명의 신규의 화합물들 또는 조성물들은 또한 강력한 혈관신생 억제제이며, 단독으로 혹은 약학 조성물로서 암, 암-관련 질환, 암-연관 질환, 혈관신생 관련 질환 및 다른 혈관 질환을 포함하나, 이에 제한되지 않는 질환을 예방, 치료, 및 치유하기 위하여 효과적으로 사용될 수 있다.
- [0202] 다른 태양에서, 본 발명은, 단독으로 혹은 다른 승인된 화학요법 약물과 조합하여, 전이성 악성 흑색종, 및 고형암의 암종, 및 림프종, 육종, 백혈병, 및 신경아교종을 포함하나 이에 제한되지 않는 다른 암에 대한, 일반식(I) 및 (II)의 신규의 셀레노페노 트라이젠 유사체, 이들의 기하이성체 형태, 입체이성체, 배열 이성체, 결정다형체, 수화물, 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- [0203] 다른 태양에서, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 일반식(I) 또는 일반식(II)의 셀레노페노 트라이젠 유사체 또는 이들의 약학 조성물(들)을 투여하는 것을 포함하는, 혈관신생의 억제 및 VEGF, PDGF, TGF-베타 및 FGF를 포함하나 이에 제한되지 않는 혈관신생 조절자의 개선을 필요로 하는 온혈 동물에서 혈관신생의 억제 및 VEGF, PDGF, TGF-베타 및 FGF를 포함하나 이에 제한되지 않는 혈관신생 조절자의 개선방법을 제공한다.
- [0204] 다른 태양에서, 본 발명은 내피세포 및 혈관 평활근 세포의 증식, 이동, 침입을 변형함으로써 혈관구조의 개조를 필요로 하는 온혈 동물에서, 내피세포 및 혈관 평활근 세포의 증식, 이동, 침입을 변형함으로써 혈관구조를

개조하는 방법을 제공한다.

- [0205] 본 발명은 TGF-베타 결핍과 연관된 혈관 증상을 갖거나 TGF-베타 결핍과 연관된 혈관 증상의 위험을 갖는 포유 동물의 치료방법을 제공한다. 다른 바람직한 구현에는 TGF-베타 수용체에 결합할 수 있는 TGF-베타의 수준을 증가시키는 물질이다.
- [0206] 다른 태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 상기 조성물이 환자에게 투여되도록 하는 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 고체, 액체, 또는 기체(에어로졸)의 형태일 수 있다. 전형적인 투여경로는 국소, 비경구, 설하, 복강(IP), 정맥내(IV), 경구(PO), 근육내(IM), 피내(intracutaneous, IC), 진피내(intradermal, ID), 자궁내 또는 직장내를 포함하나, 이제 제한되지 않는다. 본 명세서에서, 용어 "비경구"는 피하주사, 정맥내, 근육내, 복장내(intrasternal) 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 본 발명의 약학 조성물은 환자에게 조성물의 투여 시 조성물내에 함유된 활성 성분이 생체이용될 수 있도록 제제화된다. 투여되는 조성물은 하나 이상의 투여용량 단위의 형태를 취하며, 예를 들어, 정제는 단일 투여용량 단위일 수 있고, 국소 형태의 트리아젠 유사체의 용기는 복수의 투여용량 단위를 가질 수 있으며, 또한 에멀전 중에 상이한 크기의 나노입자를 사용하여 이를 필요로 하는 온혈 동물에게 사용될 수 있다.
- [0207] 다른 태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 리포솜-계(Liposome-based), 중합체 계면활성제-계(Polymeric surfactant-based), 생분해성 블록 공중합체, 마이크로캡슐화(Microencapsulation) 및 나노입자를 포함하나 이에 제한되지 않는 약물 전달 시스템의 형태로 전달될 수 있다. 또한, 나노입자 약물 전달은 중합체-지질 혼성 나노입자 시스템(Polymer-lipid hybrid nanoparticle system), 탄소 나노튜브, 액체 충전된 나노 입자, 리포솜 캡슐화 키토산 나노입자(Liposomes Encapsulating Chitosan Nanoparticles), 유기적으로 변형된 실리카 나노입자(Organically Modified Silica Nanoparticles), 플루오로카본 나노입자(Fluorocarbon nanoparticles), 및 덴드리머 나노기술(Dendrimer nanotechnology)을 포함할 수 있다.
- [0208] 다른 태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 이를 필요로 하는 온혈 동물에서 사용하기 위한 약제의 제조에 유용할 수 있다.
- [0209] 상기 약학 조성물 중 활성 성분(들)의 최적의 투여량은 다양한 인자에 의존하게 된다는 것은 이 분야에서 통상의 기술을 갖는 자에게 명백할 것이다. 관련 인자는 환자의 형태(예를 들어, 인간), 활성 성분의 특정 형태, 투여 방법 및 사용되는 조성물(들)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0210] 다른 태양에서, 본 발명의 약학 조성물(들)은, 하나 이상의 담체와 함께, 여기에서 기술된 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물을 포함할 수 있다. 상기 담체(들)은 입자일 수 있으며, 따라서 상기 조성물은 예를 들어 정제 또는 분말 형태일 수 있다. 상기 담체(들)은 액체일 수 있으며, 예를 들어 상기 조성물은 경구용 시럽 또는 주사용 액체일 수 있다. 또한, 상기 담체(들)은 기체일 수 있으며, 따라서 예를 들어 흡입 투여에 유용한 에어로졸 조성물을 제공할 수 있다.
- [0211] 다른 태양에서, 본 발명은 임의의 적절한 형태로 본 발명의 화합물의 투여를 제공한다. 경구투여를 목적으로 할 때, 상기 조성물은 바람직하게는 고체 또는 액체 형태이며, 반-고체, 반-액체, 현탁제, 겔 형태들은 고체 또는 액체로서 여기에서 고려된 형태 내에 포함된다.
- [0212] 다른 태양에서, 경구 투여를 위한 고체 조성물은 산제, 과립제, 압축 정제, 환제, 캡슐제, 저작껌(chewing gum), 웨이퍼(wafer) 등의 형태로 제제화될 수 있다. 이러한 고체 조성물은 전형적으로 하나 이상의 불활성 희석제 또는 식용가능한 담체를 포함한다. 또한, 하나 이상의 하기 아주반트가 존재할 수 있다: 카르복시 메틸 셀룰로오즈, 에틸 셀룰로오즈, 미결정 셀룰로오즈, 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분, 락토오즈 또는 텍스트린과 같은 부형제, 알긴산, 알긴산나트륨, 프리모겔, 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스(sterotex)와 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 유동화제(glidants); 수크로오즈 또는 사카린과 같은 감미제, 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지향과 같은 향료(flavoring agent) 및 착색제.
- [0213] 다른 태양에서, 상기 조성물은 캡슐제, 예를 들어 젤라틴 캡슐제의 형태로 제제화될 수 있으며, 이는 또한, 상기 형태의 물질에 추가하여, 폴리에틸렌 글리콜 또는 지방 오일(fatty oil)과 같은 액체 담체를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 액체 형태, 예를 들어 엘릭서제, 시럽, 용액, 에멀전 또는 현탁제의 형태일 수 있다. 상기 액체는 두 가지 예로서 경구 투여용이거나 또는 주사에 의한 전달용일 수 있다. 경구 투여를 목적으로 할 때, 바람직한 조성물은, 상기 화합물에 추가하여, 하나 이상의 감미제, 보존제, 염료/착색제, 및 향 증진제(flavor enhancer)를 포함한다. 주사에 의해 투여되는 것을 목적으로 하는 조성물에 있어서, 하나 이상의 계면활성제, 보존제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 완충제, 안정화제 및 등장화제가 포함될 수 있다.

- [0214] 다른 태양에서, 본 발명의 액체 약학 조성물은, 용액, 현탁액, 또는 기타 유사한 형태일 수 있으며, 하나 이상의 하기 아주반트를 포함할 수 있다: 주사용수와 같은 멸균 회석제, 식염수, 바람직하게는 생리 식염수, 링거액(Ringer's solution), 등장성 염화나트륨, 용매 또는 분산매(suspending medium)로 작용할 수 있는 합성 모노 또는 디글리세라이드와 같은 고정 오일(fixed oils), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 용매; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 황산수소나트륨(sodium bisulfate)과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트화제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제 및 염화나트륨 또는 텍스트로오즈와 같은 등장 조절제. 상기 비경구용 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리나 플라스틱으로 제조된 다중 용량 바이알(multiple dose vials)에 함유될 수 있다. 생리 식염수가 바람직한 아주반트이다. 일반식 (I) 또는 (II)의 본 발명의 화합물을 포함하는 주사용 약학 조성물은 바람직하게는 멸균된 것이다.
- [0215] 다른 태양에서, 상기 조성물은 고체 또는 액체 투여용량 단위의 물리적 형태를 변경시키는 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 고체 또는 액체 투여용량 단위의 물리적 형태를 변경시키는 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 활성 성분 주위에 코팅 층을 형성하는 물질을 포함할 수 있다. 상기 코팅 층을 형성하는 물질은 전형적으로 불활성이며, 예를 들어 당(sugar), 셀락, 및 다른 장용 코팅제로부터 선택될 수 있다. 선택적으로, 상기 활성 성분은 젤라틴 캡슐내에 넣어질 수 있다.
- [0216] 다른 태양에서, 고체 또는 액체 형태의 조성물은 활성 멜라닌 표적화된 유사체 성분(들)에 결합하는 물질 또는 이들의 유도체를 포함함으로써, 활성 성분의 수송을 도울 수 있다. 이러한 능력으로 작용할 수 있는 적절한 물질은 골격 모이어티로서 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭, 폴리시클릭 방향족, 헤테로시클릭 소수성 고리 시스템을 포함한다.
- [0217] 다른 태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 가스(gaseous) 투여용량 단위로 구성될 수 있으며, 예를 들면 에어로졸의 형태일 수 있다. 상기 용어 '에어로졸'은 콜로이드 성질의 시스템에서 가압 패키지로 구성된 시스템까지 다양한 시스템을 나타내기 위하여 사용된다. 송달은 액화되거나 또는 압축된 가스에 의할 수 있거나, 또는 활성 성분을 분배하는(disperse)하는 적절한 펌프 시스템에 의할 수도 있다. 본 발명의 화합물의 에어로졸은 상기 활성 성분(들)을 송달하기 위한 단일상, 2상, 또는 3상 시스템과 같은 적절한 형태로 송달될 수 있다. 에어로졸의 송달은 필요한 용기, 활성화제(activator), 밸브, 서브-컨테이너(sub-container), 스페이서 등을 포함하며, 이들은 함께 키트를 형성할 수도 있다. 바람직한 에어로졸은, 과도한 실험 없이, 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0218] 다른 태양에서, 본 발명은 치료방법에 관한 것이며, 유효한 양의 본 발명의 화합물 또는 조성물(들)은 흑색종 및 다른 암을 갖는 세포의 질환을 치료하기 위하여 사용된다. 이러한 세포는 전형적으로 포유동물 세포이다. 유효한 양의 상기 유사체 또는 유도체의 투여방법은 당업계에 잘 알려져 있고, 흡입, 경구 또는 비경구 형태의 투여를 포함한다. 이러한 투여 형태는 비경구 용액, 정제, 캡슐제, 서방성 이식제 및 경피 송달 시스템; 또는 건조 분말 흡입기 또는 가압 다중-용량 흡입 장치를 사용한 흡입 투여용량 시스템(inhalation dosage systems)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 상기 투여량 및 횟수는 해로운 효과(harmful effects) 없이 물질의 효과적인 수준을 얻도록 선택된다. 일반적으로 유효성(efficacy)을 위하여 약 0.1 내지 500 mg/kg/day의 투여량 범위를 가지게 되고, 경구 또는 정맥내로 투여될 경우 전형적으로는 약 2 내지 100 mg/kg/day의 투여량 범위를 가지게 되며, 경피 또는 흡입에 의해 투여될 경우 약 0.1 내지 4 mg/kg/day의 투여량 범위를 가지게 된다.
- [0219] 다른 태양에서, 비경구 또는 경구 투여를 목적으로 하는 액체 조성물은, 치치료학적으로 유효한 양의 본 발명의 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물을 포함하여야 한다. 전형적으로, 상기 함량은 조성물 중 적어도 0.01%이다. 경구 투여를 목적으로 할 때, 상기 함량은 조성물 중량의 0.01 및 70% 사이에서 변화될 수 있다. 바람직한 경구용 조성물은 4% 및 약 50% 사이의 상기 활성 트리아젠 화합물을 함유한다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는, 비경구 투여 단위가 0.01 중량% 내지 1 중량%의 본 발명의 화합물을 함유하도록, 제조된다.
- [0220] 다른 태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 국소 투여와 같은 적절한 투여를 목적으로 할 수 있으며, 이 경우 상기 담체는 용액, 에멀전, 연고, 또는 겔 기재(gel base)를 적합하게 포함할 수 있다. 상기 기재는 예를 들어 하나 이상의 하기 물질을 포함할 수 있다: 페트롤라툼(petrolatum), 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍(beeswax), 미네랄 오일, 물 및 알콜과 같은 회석제, 및 유화제 및 안정화제. 점증제가 국소 투여를 위한 약학 조성물에 존재할 수 있다. 경피 투여를 목적으로 할 경우, 상기 조성물은 경피용 패치(transdermal patch) 또는 이온도입 장치(iontophoresis device)를 포함할 수 있다. 국소 제제는 약 0.1 내지 약 10% w/v (단위 체적당 중량)의 본 발명의 화합물 농도를 포함할 수 있다.
- [0221] 다른 태양에서, 본 발명의 조성물은 직장 투여를 목적으로 할 수 있으며, 예를 들어 직장내에서 녹아 약물을 방

출하는 좌제 형태일 수 있다. 직장 투여용 조성물은 적합한 무자극성 부형제로서 유성 기재(oleaginous base)를 포함할 수 있다. 이러한 기재는 라놀린, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 제한없이 포함한다.

[0222] 다른 태양에서, 본 발명은 주사에 의해 투여되는 것을 목적으로 하는 조성물이 셀레노페노 트리아젠 유사체 또는 그의 유도체 및 물을 조합하여 용액을 형성함으로써 제조될 수 있는, 투여방법을 적용한다. 계면활성제가 균질한 용액 또는 현탁액의 형성을 촉진하기 위하여 가해질 수 있다. 계면활성제는 상기 트리아젠 유사체 또는 유도체와 비-공유적으로 상호작용하여 수성 송달 시스템 중에서 상기 트리아젠 유사체 또는 유도체의 용해 또는 균질한 현탁을 촉진하는 화합물이다.

[0223] 다른 태양에서, 본 발명의 일반식 (I) 및 (II)의 셀레노페노 트리아젠 유사체는 흑색종, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 암종, 육종, 신경아교종, 및 다른 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에서 흑색종, 호지킨 림프종, 암종, 육종, 신경아교종, 및 다른 암의 치료에 사용된다.

[0224] 다른 구현예에서, 본 발명은 일반식 (I) 및 (II)의 신규의 셀레노펜 화합물, 이들의 기하 이성체 형태, 입체이성체, 배열 이성체, 결정다형체, 수화물, 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물의 치료학적으로 유효한 용량을 전이성 악성 흑색종, 및 고형암의 암종, 및 림프종, 육종, 및 신경아교종을 포함하나 이에 제한되지 않는 고체, 액체 또는 림프 유래의 모든 다른 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 전이성 악성 흑색종, 및 고형암의 암종, 및 림프종, 육종, 및 신경아교종을 포함하나 이에 제한되지 않는 고체, 액체 또는 림프 유래의 모든 다른 암의 치료방법에 관한 것이다.

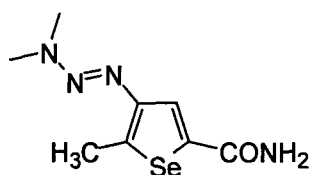
[0225] 다른 태양에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 첨가제(들)/희석제(들)/담체(들)과 조합된, 일반식 (I) 및 (II)의 신규의 셀레노펜 화합물, 이들의 기하 이성체 형태, 입체이성체, 배열 이성체, 결정다형체, 수화물, 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 그의 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하고, 선택적으로 하나 이상의 약물(들)을 포함하는 조성물의 치료학적으로 유효한 용량을 전이성 악성 흑색종, 및 고형암의 암종, 및 림프종, 육종, 및 신경아교종을 포함하나 이에 제한되지 않는 모든 다른 암의 치료를 필요로 하는 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 전이성 악성 흑색종, 및 고형암의 암종, 및 림프종, 육종, 및 신경아교종을 포함하나 이에 제한되지 않는 모든 다른 암의 치료방법에 관한 것이다.

[0226] 본 발명은 하기에 주어진 실시예에 의해 제공되며, 이들 실시예는 설명의 목적으로만 제공되는 것이며 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 당업자에게 자명한 변경 및 변형은 첨부된 특허청구범위에 정의된 본 발명의 범위 및 내용 내에서 있는 것으로 의도된다.

[0227] 실시예

[0228] 실시예 1

[0229] 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 1)의 합성:



화합물 1

[0230]

[0231] 단계 a:

[0232] 메틸 5-메틸-4-니트로셀레노펜-2-카르복실레이트: 아세트릭 안히드ريد(15 mL) 중의 메틸 5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트(5.4 g, 26.6 mmol)의 얼음-냉각된(0-10℃) 용액에, 질산(5.5 mL, 61.1 mmol, 70%) 및 아세트릭 안히드ريد(10 mL)의 얼음-냉각된 혼합물을 10분 동안 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 1시간 동안 서서히 가져오고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음-냉각된 물에 붓고, 10분 동안 교반하였다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3 × 100 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(90:10)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 옅은 황색 고체로서 얻었다(2.3 g, 35%), mp 90-92 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (1H, s, H-3), 3.90 (3H, s, -COOCH₃), 2.90 (3H, s, -CH₃).

[0233] 단계 b:

[0234] 메틸 4-아미노-5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트: 물(5 mL) 및 메탄올(40 mL)의 혼합물 중의 메틸 5-메틸-4-니트로셀레노펜-2-카르복실레이트(2.3 g, 9.28 mmol)의 용액에, 진한 염산(1.0 mL)을 가하였다. 상기 용액에, 철분말(2.6 g, 46.4 mmol)을 가하고, 염화암모늄(2.5 g, 46.4 mmol)을 실온에서 가하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간 동안 환류시킨 다음, 실온으로 냉각하였다. 상기 용액을 여과하고 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화(basify)하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(4×100 mL), 유기층을 합하여 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(80:20)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 메틸 4-아미노-5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트를 얻었다(1.6 g, 79%), mp 66-68 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.57 (1H, s, H-3), 4.72 (2H, br s, $-\text{NH}_2$), 3.73 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 2.24 (3H, s, $-\text{CH}_3$).

[0235] 단계 c:

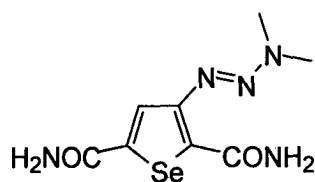
[0236] 메틸 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트: 물(12.5 mL) 중의 메틸 4-아미노-5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트(1.2 g, 5.5 mmol) 및 진한 HCl(2.2 mL, 0.803 g, 22 mmol)의 용액에, 소듐 나이트라이트(0.42 g, 6.05 mmol)을 조금씩 5분 동안 0°C에서 가하였다. 0-5°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 물(15.6 mL) 중의 탄산칼륨(2.9 g, 20.9 mmol) 및 디메틸아민(2.23 mL, 40%, 19.8 mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 상기 혼합물을 0-10°C에서 1시간 동안 교반하고, 얼음-냉각된 물에 부었다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×100 mL), 클로로포름 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-EtOAc(95:5)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 녹색 고체로서 얻었다(550 mg, 36%), mp 80-82°C. IR (neat) ν_{max} 2949, 1708, 1242, 1175, 1150, 1071, 1054, 920, 876 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (1H, s, H-3), 3.84 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.27 (6H, br s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.62 (3H, s, Ar- CH_3); LC-MS (양이온 모드): m/z 276 (M+H) $^+$.

[0237] 단계 d:

[0238] 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복사미드: 수산화암모늄(40 mL)의 얼음-냉각된(0-5 °C) 용액에, THF(10 mL) 중의 메틸 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트(550 mg)의 용액을 5분 동안 가하고, 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 얼음-냉각된 물에 붓고, 클로로포름으로 추출하였다(3×100 mL). 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 클로로포름-메탄올(96:4)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었다(220 mg, 42%), mp 170-172 °C. IR (neat) ν_{max} 3385, 3188, 2914, 1644, 1604, 1326, 1120, 1066 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (1H, s, H-3), 5.67 (2H, br s, $-\text{CONH}_2$), 3.28 (6H, br s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.63 (3H, s, Ar- CH_3); LC-MS (양이온 모드): m/z 261, 259 (M+H) $^+$.

[0239] 실시예 2

[0240] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노펜-2,5-디카르복사미드(화합물 2)의 합성:



화합물 2

[0241]

[0242] 단계 a:

[0243] 메틸 5-포르밀셀레노펜-2-카르복실레이트: 아세트산(30 mL) 중의 메틸 5-메틸셀레노펜-2-카르복실레이트(5.0 g, 24.6 mmol)의 용액에, 셀레늄 디옥사이드(10.84 g, 98.4 mmol)를 실온에서 가하고, 상기 혼합물을 8시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 반응 혼합물을 얼음-냉각된 물에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×100 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-EtOAc(9:1)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 얻은 황색 고체로서 얻었다(4.0 g, 75%), mp 63-65°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.84 (1H, s, -CHO), 8.11 (1H, d, $J=4.0$ Hz, H-3), 7.99 (1H, d, $J=4.0$ Hz, H-4), 3.92 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$).

[0244] 단계 b:

[0245] 셀레노펜-2,5-디카르복실산: 물(10 mL) 중의 질산(6.26 g, 36.86 mmol)의 용액을 메틸 5-포르밀셀레노펜-2-카르복실레이트(4.0 g, 18.43 mmol)에 0°C에서 5분 동안 가하였다. 이후, 물(10 mL) 중의 수산화나트륨(3.05 g, 76.34 mmol)의 용액을 상기 반응 혼합물에 동일한 온도에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 얼음-냉각된 물에 붓고, 묽은 HCl로 산성화하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(3×100 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켜 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었다(3.2 g, 80%), mp 293-295°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.48 (2H, br s, 2 x $-\text{COOH}$), 7.82 (2H, s, H-3,4); LC-MS (음이온 모드): m/z 219, 217 (M-H)⁻.

[0246] 단계 c:

[0247] 3-니트로셀레노펜-2,5-디카르복실산: 질산(5.65 mL, 125.55 mmol, 70%)을 황산(21.87 mL, 401.77 mmol) 중의 셀레노펜-2,5-디카르복실산(11 g, 50.2 mmol)의 혼합물에 0-5°C에서 15분 동안 서서히 가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 서서히 교반하면서 실온으로 가져오고, 얼음-냉각된 물에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(3×200 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켜 생성물을 얻은 황색 고체로서 얻었다(10 g, 76%, 생성물은 2 화합물들의 혼합물이다).

[0248] 단계 d:

[0249] 메틸 5-(메톡시카르보닐)-3-니트로셀레노펜-2-카르복실레이트: 메탄올(100 mL) 중의 3-니트로셀레노펜-2,5-디카르복실산(10 g, 37.73 mmol; 2 화합물들의 혼합물)의 용액에, 티오닐 클로라이드(10.9 mL, 150.92 mmol)를 얼음-냉각된 온도에서 교반하면서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류시키고, 실온에 도달시켰다. 상기 혼합물을 얼음-냉각된 물에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×200 mL), 유기층을 합하여 물, 묽은 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(95:5)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 얻은 황색 오일로서 얻었다(8.5 g, 두 화합물들의 혼합물(close mixture)). 상기 오일성 생성물을 헥산(10 mL)과 함께 교반하고, 상기 헥산 층을 기울여 따랐다. 상기 과정을 3회 더 반복하여 생성물을 황색 고체로서 얻었다(7.85 g; 71%). 소량의 샘플을 동정을 위해 헥산-클로로포름으로부터 재결정하였다; IR (neat) ν_{max} 3426, 1729, 1537, 1248, 1079, 1020 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (1H, s, H-4), 3.95 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.94 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 161.5, 160.7, 148.6, 141.3, 141.2, 130.0, 53.7, 53.2.

[0250] 단계 e:

[0251] 메틸 3-아미노-5-(메톡시카르보닐)셀레노펜-2-카르복실레이트: 물(20 mL) 및 메탄올(150 mL)의 혼합물 중의 메틸 5-(메톡시카르보닐)-3-니트로셀레노펜-2-카르복실레이트(8.0 g, 27.3 mmol)의 용액에, 진한 염산(2.75 mL, 27.3 mmol)을 가하였다. 상기 용액에 철 분말(7.64 g, 136.5 mmol)을 가하고, 염화암모늄(7.3 g, 136.5 mmol)을 실온에서 가하였다. 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음, 실온으로 냉각시켰다. 상기 용액을 여과하고 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(4×200 mL), 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 용리

제로서 헥산-에틸 아세테이트(95:5)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 얻은 황색 고체로서 얻었다(5.8 g, 41%), mp 144-146 °C. IR (neat) ν_{\max} 3449, 3339, 1673, 1604, 1556, 1285, 1217, 1125, 1023 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (1H, s, H-4), 5.57 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 3.86 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.82 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$); LC-MS (음이온 모드): m/z 264, 262 (M-H^-).

[0252] 단계 f:

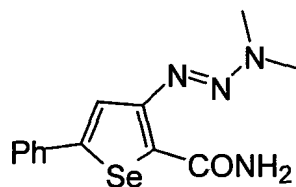
[0253] 메틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(메톡시카르보닐)셀레노펜-2-카르복실레이트: 물(5.7 mL) 중의 메틸 3-아미노-5-(메톡시카르보닐)셀레노펜-2-카르복실레이트(0.6 g, 2.28 mmol) 및 진한 HCl(1.0 mL, 9.12 mmol)의 용액에, 소듐 나이트라이트(173 mg, 2.51 mmol)를 조금씩 5분 동안 0°C에서 가하였다. 0-5°C에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 물(6.8 mL) 중의 탄산칼륨(1.1 g, 8.66 mmol) 및 디메틸아민(1.0 mL, 40%, 8.21 mmol)의 용액에 0°C에서 가하였다. 상기 혼합물을 0-5°C에서 2시간 동안 교반하고, 얼음-냉각된 물에 부었다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×100 mL), 클로로포름 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-EtOAc(90:10)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 오렌지색 고체로서 얻었다(250 g, 34%), mp 122-124 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (1H, s, H-4), 3.88 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.87 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.52 (3H, s, $-\text{N-CH}_3$), 3.28 (3H, s, $-\text{N-CH}_3$); LC-MS (양이온 모드): m/z 320, 318 (M+H^+).

[0254] 단계 g:

[0255] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-셀레노펜-2,5-디카르복사미드: 수산화암모늄(36 mL)의 얼음-냉각된(0-5 °C) 용액에, THF(15 mL) 중의 메틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(메톡시카르보닐)셀레노펜-2-카르복실레이트(650 mg)의 용액을 5분 동안 가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 얼음-냉각된 물에 붓고, 클로로포름으로 추출하였다(3×100 mL). 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 클로로포름-메탄올(92:8)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었으며, 이를 클로로포름-메탄올로부터 재결정하였다(180 mg, 30%), mp 266-268 °C. IR (KBr) ν_{\max} 3436, 3347, 3173, 2920, 1645, 1609, 1336, 1198, 1108, 879, 801 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.28 (1H, s, H-4), 8.13 (1H, br s, $-\text{CONH}_2$), 7.90 (1H, br s, $-\text{CONH}_2$), 7.80 (1H, br s, $-\text{CONH}_2$), 7.50 (1H, br s, $-\text{CONH}_2$), 3.57 (3H, s, $-\text{N-CH}_3$), 3.19 (3H, s, $-\text{N-CH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 163.9, 163.7, 150.7, 147.0, 135.1, 123.3, 43.5, 36.7; LC-MS (양이온 모드): m/z 288, 290 (M+H^+).

[0256] 실시예 3

[0257] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 3)의 합성:



화합물 3

[0258]

[0259] 단계 a:

[0260] 3-클로로-3-페닐프로프-2-엔리트릴: 얼음-냉각된(0-5°C) 디메틸포름아미드(2.56 mL, 33.32 mmol)에 포스포러스 옥시클로라이드(1.56 mL, 16.66 mmol)를 교반하면서 15분 동안 적가하였다. 이 차가운 혼합물에, 아세트페논(1.0 g, 8.3 mmol)을 반응 혼합물의 온도를 45-55°C 사이에서 유지하면서 10분 동안 적가하였다. 상기 반응 혼

합물을 실온으로 서서히 가져오고, 30분 동안 방치하였다. 상기 반응 혼합물에, 무수 DMF(3.3 mL) 중의 히드록실아민 염산염(2.31 g, 33.32 mmol)의 총 용액 중 0.5 mL을 가하고, 상기 혼합물을 70-80℃에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 상기 DMF 중의 히드록실아민 염산염의 나머지 용액을 상기 반응 혼합물의 온도가 145-155℃ 이상으로 올라가는 속도로 가하였다. 첨가 완료 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 30분 동안 가져오고, 차가운 물(100 mL)로 희석하였다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3 × 100 mL), 클로로포름 층을 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(98:2)를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 오일로서 얻었다(0.72 g, 53%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.67 (2H, m, Ar-H), 7.43-7.53 (3H, m, Ar-H), 6.02 (1H, s, =CH).

[0261] 단계 b:

[0262] 소듐 셀레나이드(sodium selenide)의 제조: 셀레늄(0.83 g)을 물(11 mL) 중의 수산화나트륨(2.32 g) 및 소듐 포름알데히드 설폭실레이트(3.84 g)의 용액에 가하였다. 1시간 동안 50℃에서 교반한 후, 백색 침전물을 질소 분위기하에서 여과하고, 신속히 다음 단계에서 사용하였다.

[0263] 에틸 3-아미노-5-페닐셀레노펜-2-카르복실레이트: DMF(10.5 mL) 중의 소듐 셀레나이드(1.31 g, 10.4 mmol)의 현탁액에, DMF(4 mL) 중의 3-클로로-3-페닐프로프-2-엔이트릴(1.7 g, 10.4 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 60-70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 에틸 클로로아세테이트(1.1 mL, 10.4 mmol)를 상기 반응 혼합물에 적가하고, 다시 60-70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 메탄올(6.5 mL) 중의 소듐 메톡사이드(0.56 g, 10.4 mmol)의 용액을 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 1시간 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 차가운 물에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3 × 100 mL), 클로로포름 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(90:10)를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 옅은 황색 고체로서 얻었다(1.2 g, 40%), mp 88-90℃. IR (Neat) ν_{\max} 3439, 3360, 3337, 2923, 1656, 1602, 1295, 1219, 1168, 1128, 1072, 771 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.54 (2H, m, Ar-H), 7.34-7.40 (3H, m, Ar-H), 7.04 (1H, s, H-4), 5.60 (2H, br s, -NH₂), 4.28 (2H, q, J=7.0 Hz, -COOCH₂-), 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz, -COOCH₂CH₃); LC-MS (양이온 모드): m/z 318, 316 (M+Na)⁺.

[0264] 단계 c:

[0265] 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복실레이트: 물(4.7 mL) 중의 에틸 3-아미노-5-페닐셀레노펜-2-카르복실레이트(0.6 g, 2.03 mmol) 및 진한 HCl(0.79 mL, 8.12 mmol)의 용액에 소듐 나이트라이트(150 mg, 2.23 mmol)를 조금씩 5분 동안 0℃에서 가하였다. 0-5℃에서 1시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 물(5.7 mL) 중의 탄산칼륨(1.06 g, 7.7 mmol) 및 디메틸아민(0.82 mL, 40%, 7.3 mmol)의 용액에 0℃에서 가하였다. 상기 혼합물을 0-5℃에서 2시간 동안 교반하고, 얼음-냉각된 물에 부었다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3 × 100 mL), 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-EtOAc(90:10)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 어두운 적색(dark red color) 고체로서 얻었다(310 g, 44%), mp 82-84 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (1H, s, H-4), 7.58-7.60 (2H, m, Ar-H), 7.31-7.40 (3H, m, Ar-H), 4.33 (2H, q, J=7.0 Hz, -COOCH₂-), 3.53 (3H, s, -N-CH₃), 3.29 (3H, s, -N-CH₃), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz, -COOCH₂CH₃); LC-MS (양이온 모드): m/z 372, 374 (M+Na)⁺.

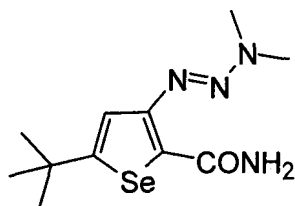
[0266] 단계 d:

[0267] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복사미드: 수산화암모늄(160 mL)의 얼음-냉각된(0-5 °C) 용액에, THF(25 mL) 중의 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복실레이트(1.2 g)의 용액을 5분 동안 가하고, 촉매량의 PEG-400을 가하고, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 얼음-냉각된 물에 붓고, 클로로포름으로 추출하였다(3 × 100 mL). 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 클로로포름-메탄올(94:6)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었으며, 이를 클로로포름-헥산으로부터 재결정하였다(270 mg, 31%), mp 222-224 °C. IR (Neat) ν_{\max} 3346, 2927, 2850, 1645,

1594, 1221, 1113, 1019, 875, 850 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (1H, s, $-\text{CONH}_2$), 7.87 (1H, s, H-4), 7.57-7.60 (2H, m, Ar-H), 7.30-7.40 (3H, m, Ar-H), 6.18 (1H, br s, $-\text{CONH}_2$), 3.58 (3H, s, $-\text{N}-\text{CH}_3$), 3.19 (3H, s, $-\text{N}-\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 165.6, 152.1, 151.9, 136.1, 131.1, 128.9, 128.5, 126.2, 118.1, 43.7, 36.6; LC-MS (양이온 모드): m/z 343, 345 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0268] 실시예 4

[0269] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 4)의 합성:



화합물 4

[0270]

[0271] 단계 a:

[0272] 3-클로로-4,4-디메틸펜트-2-엔니트릴: 얼음-냉각된(0-5 $^{\circ}\text{C}$) 디메틸포름아미드(6.2 mL, 80 mmol)에, 포스포러스 옥시클로라이드(3.75 mL, 40 mmol)를 교반하면서 15분 동안 적가하였다. 이 차가운 혼합물에, tert-부틸 메틸 케톤(2.0 g, 20 mmol)을 반응 혼합물의 온도를 45-55 $^{\circ}\text{C}$ 사이로 유지하면서 10분 동안 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가져오고 30분 동안 방치하였다. 상기 반응 혼합물에, 무수 DMF(8 mL) 중의 히드록실아민 염산염(5.56 g, 80 mmol)의 총 용액 중 1 mL을 가하고, 상기 혼합물을 70-80 $^{\circ}\text{C}$ 에서 5분 동안 교반하였다. 이후, 상기 DMF 중의 히드록실아민 염산염의 나머지 용액을 상기 반응 혼합물의 온도가 145-155 $^{\circ}\text{C}$ 이상으로 올라가는 속도로 가하였다. 첨가 완료 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 30분 동안 가져오고, 차가운 물(200 mL)로 희석하였다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×100 mL), 클로로포름 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(98:2)를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 밝은 녹색 오일로서 얻었다(1.0 g, 35%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.56 (1H, s, =CH), 1.24 (9H, s, tert-부틸).

[0273] 단계 b:

[0274] 에틸 3-아미노-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실레이트: DMF(35 mL) 중의 소듐 셀레나이드(4.4 g, 34.84 mmol, 상기에서 기술된 바와 같이 셀레늄 2.78 g으로부터 제조)의 현탁액에, DMF(10 mL) 중의 3-클로로-4,4-디메틸펜트-2-엔니트릴(5 g, 34.84 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 60-70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 에틸 클로로아세테이트(3.71 mL, 34.84 mmol)를 상기 반응 혼합물에 적가하고, 다시 60-70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 메탄올(25 mL) 중의 소듐 메톡사이드(1.88 g, 34.84 mmol)의 용액을 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 1시간 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 얼음-냉각된 물에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 황색 고체로서 얻었다(6.2 g, 65%), mp 66-68 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.59 (1H, s, H-4), 5.52 (2H, br s, $-\text{NH}_2$), 4.24 (2H, q, $J=7.1$ Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.33 (9H, s, tert-부틸), 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

[0275] 단계 c:

[0276] 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실레이트: 물(50 mL) 중의 에틸 3-아미노-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실레이트(6 g, 21.8 mmol) 및 진한 HCl(8.38 mL, 87.2 mmol)의 용액에 소듐 나이트라이트(1.65 g, 23.9 mmol)를 조금씩 5분 동안 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가하였다. 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 물(62 mL) 중의 탄산칼륨(11.43 g, 82.8 mmol) 및 디메틸아민(9 mL, 40%, 78.48 mmol)의 용액에 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 가하였다. 상기 혼합물을 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하고, 얼음-냉각된 물에 부었다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×200 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다.

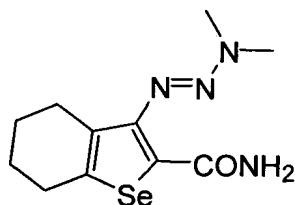
상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-EtOAc(90:10)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 얻었으며, 이를 에탄올-물로부터 재결정하여 어두운 적색(dark red color) 고체로서 얻었다(2.4 g, 35%), mp 58-60 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (1H, s, H-4), 4.28 (2H, q, J=7.2 Hz, -COOCH₂CH₃), 3.48 (3H, br s, -NCH₃), 3.25 (3H, br s, -NCH₃), 1.37 (9H, s, tert-부틸), 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz, -COOCH₂CH₃); LC-MS (양이온 모드): m/z 352, 354 (M+Na)⁺.

[0277] 단계 d:

[0278] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복사미드: 수산화암모늄(200 mL)의 얼음-냉각된(0-5 °C) 용액에, THF(30 mL) 중의 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실레이트(1.2 g)의 용액을 5분 동안 가하고, 촉매량의 PEG-400을 가하고, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 얼음-냉각된 물에 붓고, 클로로포름으로 추출하였다(3 × 100 mL). 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 클로로포름-메탄올(94:6)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 얻은 갈색 고체로서 얻었으며, 이를 클로로포름-헥산으로부터 재결정하였다(300 mg, 28%), mp 218-220 °C. IR (Neat) ν_{max} 3337, 3156, 2958, 1631, 1602, 1326, 1250, 1219, 1177, 1113, 1006 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (1H, s, -CONH₂), 7.41 (1H, s, H-4), 6.01 (1H, br s, -CONH₂), 3.56 (3H, s, -NCH₃), 3.16 (3H, s, -NCH₃), 1.37 (9H, s, t-부틸); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 168.0, 166.1, 151.1, 129.0, 116.9, 36.8, 32.4; LC-MS (양이온 모드): m/z 323, 325 (M+Na)⁺.

[0279] 실시예 5

[0280] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 5)의 합성:



화합물 5

[0281]

[0282] 단계 a:

[0283] 2-클로로시클로헥스-1-엔카르보니트릴: 무수 디메틸포름아미드(6.67 mL, 86.5 mmol)의 얼음-냉각된(0-5 °C) 용액에, 포스포러스 옥시클로라이드(7.66 mL, 81.6 mmol)를 교반하면서 15분 동안 적가하였다. 이 차가운 혼합물에, 시클로헥산온(5 g, 51 mmol)을 반응 혼합물의 온도를 40 °C 이하로 유지하면서 1 시간 동안 적가하였다. 히드록실아민 염산염(20 g, 288 mmol)을 조금씩 20분 동안 가하였다. 상기 히드록실아민 염산염의 첨가는 상기 반응 혼합물의 온도가 145-155 °C 이상으로 올라가는 속도로 유지하였다. 첨가 완료 후, 상기 반응 혼합물을 실온으로 30분 동안 가져오고, 차가운 물(0.5 L)로 희석하고, 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 차가운 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 갈색 고체로서 얻었다(2.8 g, 39%), mp 38-40 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.45-2.50 (2H, m, H-6), 2.33-2.37 (2H, m, H-3), 1.75-1.81 (2H, m, H-5), 1.66-1.72 (2H, m, H-4).

[0284] 단계 b:

[0285] 에틸 3-아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조[2,1-d]셀레노펜-2-카르복실레이트: DMF(37 mL) 중의 소듐 셀레나이드(4.7 g, 37.3 mmol, 상기에서 기술된 바와 같이 셀레늄 3.0 g으로부터 제조)의 현탁액에, DMF(18 mL) 중의 2-클로로시클로헥스-1-엔카르보니트릴(5.24 g, 37.3 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 60 °C에서 45분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 가져오고, 에틸 클로로아세테이트(3.16 mL, 37.3

mmol)를 5분 동안 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 메탄올(37 mL) 중의 소듐 메톡사이드(2.0 g, 37.3 mmol)의 용액을 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 2시간 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 얼음-냉각된 물에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×200 mL), 클로로포름 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-EtOAc(90:10)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 황색 오일의 에틸 및 메틸 에스테르의 혼합물로서 얻었다(2.4 g, 25%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.54 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 4.24 (2H, q, $J=7.1$ Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.74-2.75 (2H, m, H-7), 2.27-2.28 (2H, m, H-4), 1.81-1.84 (4H, m, H-5,6), 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); LC-MS (양이온 모드): m/z 294, 296 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0286] 단계 c:

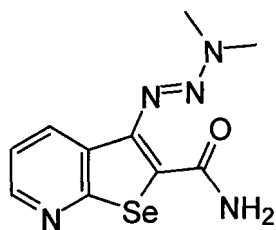
[0287] 메틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[2,1-d]셀레노펜-2-카르복실레이트: 물(3.5 mL) 및 아세톤(3 mL) 중의 3-아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조[2,1-d]셀레노펜-2-카르복실레이트의 에틸 및 메틸 에스테르들(400 mg, 1.54 mmol) 및 진한 HCl(0.6 mL, 6.17 mmol)의 용액에, 소듐 나이트라이트(120 mg, 1.69 mmol)를 조금씩 5분 동안 0℃에서 가하였다. 0-5℃에서 1시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 물(4.3 mL) 중의 탄산칼륨(800 mg, 5.85 mmol) 및 디메틸아민(0.62 mL, 40%, 5.54 mmol)의 용액에 0℃에서 가하였다. 상기 혼합물을 0-5℃에서 1시간 동안 교반하고, 얼음-냉각된 물에 부었다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×200 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-EtOAc(95:5)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 갈색 오일로서 얻었다(200 mg, 50%). 생성물은 에틸 및 메틸 혼합물의 혼합물이다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (3H, s, $-\text{COOCH}_3$), 3.34 (6H, br s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.79 (2H, br s, H-4), 2.41 (2H, br s, H-7), 1.74-1.82 (4H, m, H-5,6); LC-MS (양이온 모드): m/z 336, 338 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0288] 단계 d:

[0289] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복사미드: 수산화암모늄(60 mL)의 얼음-냉각된(0-5℃) 용액에, THF(6 mL) 중의 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[2,1-d]셀레노펜-2-카르복실레이트의 에틸 및 메틸 에스테르의 혼합물(600 mg)을 5분 동안 가하였다. 촉매량의 PEG-400을 가하고, 실온에서 66시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 얼음-냉각된 물에 붓고, 클로로포름으로 추출하였다(3×150 mL). 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 클로로포름-메탄올(98:2)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 옅은 갈색 고체로서 얻었으며(100 mg, 18%), 이를 클로로포름-헥산으로부터 재결정하였다(70 mg), mp 198-202℃. IR (Neat) ν_{max} 3347, 3163, 2932, 2860, 1631, 1342, 1313, 1220, 1103, 1020, 878 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (1H, s, $-\text{CONH}_2$), 6.07 (1H, s, $-\text{CONH}_2$), 3.51 (3H, br s, $-\text{NCH}_3$), 3.14 (3H, br s, $-\text{NCH}_3$), 2.80-2.82 (2H, m, H-4), 2.64-2.65 (2H, m, H-7), 1.72-1.80 (4H, m, H-5, 6); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 165.9, 149.5, 145.9, 132.6, 129.5, 29.0, 28.6, 23.1, 22.7; LC-MS (양이온 모드): m/z 321, 323 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0290] 실시예 6

[0291] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드(화합물 6)의 합성:



화합물 6

[0292]

[0293] 단계 a:

[0294]

에틸 3-아미노셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트: DMF(7 mL) 중의 소듐 셀레나이드(0.9 g, 7.2 mmol, 상기에서 기술된 바와 같이 셀레늄 0.75 g으로부터 제조)의 현탁액에, DMF(3 mL) 중의 2-클로로피리딘-3-카르보 니트릴(1 g, 7.2 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 60-70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 에틸 클로로아세테이트(0.78 mL, 7.22 mmol)를 상기 반응 혼합물에 적가하고, 다시 60-70℃ 에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 메탄올(7 mL) 중의 소듐 메톡사이드(0.39 g, 7.2 mmol)의 용액을 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 1시간 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 얼음-냉각된 물에 붓고, 15 분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 황색 고체로서 얻었다(1.5 g, 77%), mp 194-196℃. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.65 (1H, dd, $J=4.6, 1.4$ Hz, H-6), 7.86 (1H, dd, $J=8.2, 1.4$ Hz, H-4), 7.33 (1H, dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, H-5), 6.04 (2H, br s, $-\text{NH}_2$), 4.34 (2H, q, $J=7.1$ Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); LC-MS (양이온 모드): m/z 269, 271 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0295] 단계 b:

[0296]

에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트: 물(40 mL) 중의 에틸 3-아미노셀 레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트(1 g, 3.7 mmol) 및 수성 플루오로보릭산(5.8 mL, 29.6 mmol, 45%)의 현탁액을 가열하여 상기 화합물을 용해시켰다. 상기 혼합물을 다시 0℃로 냉각하고, 소듐 나이트라이트(300 mg, 4.4 mmol)를 조금씩 5분 동안 0℃에서 가하였다. 0-5℃에서 30분 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 물(60 mL) 중의 탄산칼륨(3.8 g, 28 mmol) 및 디메틸아민(3 mL, 40%, 26.8 mmol)의 용액에 0℃에서 가하였다. 상기 혼합물을 0-5℃에서 1시간 동안 교반하고, 얼음-냉각된 물에 부었다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×200 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-EtOAc(90:10)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하 여 생성물을 오렌지색 오일로서 얻었다(170 g, 14%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.61 (1H, d, $J=3.2$ Hz, H-4), 8.30 (1H, d, $J=8.0$, H-6), 7.31 (1H, dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, H-5), 4.33 (2H, q, $J=7.0$ Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.58 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 3.33 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 1.37 (3H, t, $J=7.0$ Hz, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); LC-MS (양이온 모드): m/z 325, 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0297] 단계 c:

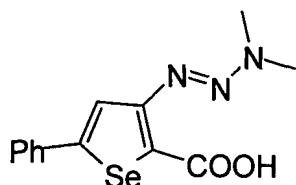
[0298]

3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드: 수산화암모늄(15 mL)의 얼음-냉각된(0-5℃) 용액에, THF(5 mL) 중의 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트(150 mg)의 용액을 5분 동안 가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 얼음-냉각된 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(3×100 mL). EtOAc 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하 였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 클로로포름-메탄올(95:5)을 사용하여 실리 카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 밝은 녹색 고체로서 얻었으며, 이를 클로로포름-메탄올-헥산으 로부터 재결정하였다(25 mg, 20%), mp 230-232℃. IR (Neat) ν_{max} 3327, 3152, 2913, 1701, 1634, 1360, 1330, 1104, 1058, 1016, 878, 802 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.80 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-4), 8.59 (1H, d, $J=3.2$ Hz, H-6), 8.18 (1H, s, $-\text{CONH}_2$), 7.99 (1H, s, $-\text{CONH}_2$), 7.46 (1H, dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, H-5),

3.66 (3H, s, -NCH₃), 3.26 (3H, s, -NCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 164.4, 161.1, 148.3, 142.5, 136.2, 131.5, 130.4, 120.6, 43.6, 36.5; LC-MS (양이온 모드): *m/z* 318, 320 (M+Na)⁺.

[0299] 실시예 7

[0300] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복실산(화합물 7)의 합성:



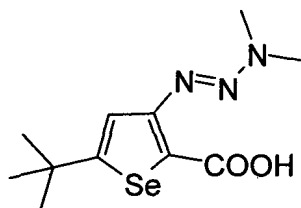
화합물 7

[0301]

[0302] 메탄올(5 mL) 중의 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-페닐셀레노펜-2-카르복실레이트(200 mg, 0.56 mmol, 제조방법은 실시예 3의 단계 c)에 기술되어 있다)의 용액에, 물(3 mL) 중의 수산화나트륨(113 mg, 2.84 mmol)의 용액을 가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음-냉각된 물로 희석하고, 묽은 HCl로 산성화하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반하고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조하였다. 상기 생성물을 헥산-클로로포름으로부터 재결정하여 생성물을 갈색 고체로서 얻었다(100 mg, 54%), mp 212-214 °C. IR (neat) *v*_{max} 3566, 2924, 1700, 1253, 1180, 1113, 1070, 1011, 838, 766 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.27 (1H, s, -COOH), 7.79 (1H, s, H-4), 7.55-7.57 (2H, m, Ar-H), 7.34-7.39 (3H, m, Ar-H), 3.65 (3H, s, -N-CH₃), 3.25 (3H, s, -N-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.9, 155.2, 154.6, 135.5, 129.2, 129.1, 126.3, 124.9, 116.6, 44.4, 37.1; LC-MS (양이온 모드): *m/z* 346, 344 (M+Na)⁺.

[0303] 실시예 8

[0304] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실산(화합물 8)의 합성:



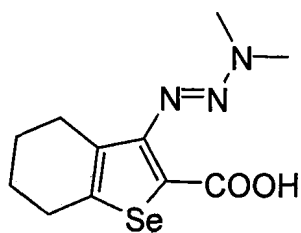
화합물 8

[0305]

[0306] 메탄올(10 mL) 중의 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복실레이트(400 mg, 1.2 mmol, 제조방법은 실시예 4의 단계 c)에 기술되어 있다)의 용액에, 물(5 mL) 중의 수산화나트륨(240 mg, 6.04 mmol)의 용액을 가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음-냉각된 물로 희석하고, 묽은 HCl로 산성화하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반하고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조하였다. 상기 생성물을 헥산-클로로포름으로부터 재결정하여 생성물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다(160 mg, 45%), mp 120-122 °C. IR (neat) *v*_{max} 2960, 2927, 1713, 1248, 1180, 1110, 1069, 1010, 844, 767 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.23 (1H, s, -COOH), 7.38 (1H, s, H-4), 3.63 (3H, s, -NCH₃), 3.23 (3H, s, -NCH₃), 1.39 (9H, s, 3 x -CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.7, 164.1, 153.7, 123.2, 115.6, 44.2, 37.2, 36.9, 32.4; LC-MS (양이온 모드): *m/z* 324, 326 (M+Na)⁺.

[0307] 실시예 9

[0308] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복실산(화합물 9)의 합성:



화합물 9

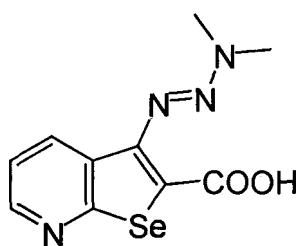
[0309]

[0310]

메탄올(10 mL) 중의 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-4,5,6,7-테트라히드로벤조[2,1-d]셀레노펜-2-카르복실레이트의 에틸 및 메틸 에스테르(1.0 g, 3.1 mmol, 제조방법은 실시예 5의 단계 c)에 기술되어 있다)의 용액에, 물(2 mL) 중의 수산화나트륨(500 mg, 12.6 mmol)의 용액을 가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음-냉각된 물로 희석하고, 클로로포름으로 추출하여(2×50 mL) 불순물을 제거하였다. 상기 수성 층을 묽은 HCl로 산성화하고, 30분 동안 교반하였다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3×100 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고 용매를 증발시켰다(550 mg, 57%). 상기 조 생성물을 클로로포름-디에틸 에테르로부터 재결정하여 생성물을 짙은 갈색 고체로서 얻었다(330 mg), mp 100-102 °C. IR (Neat) ν_{\max} 3429, 2927, 2855, 1701, 1350, 1110, 1050, 1023, 880 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.71 (1H, br s, -COOH), 3.59 (3H, s, -NCH₃), 3.20 (3H, s, -NCH₃), 2.83 (2H, t, $J=5.4$ Hz, H-4), 2.73 (2H, t, $J=5.6$ Hz, H-7), 1.75-1.81 (4H, m, H-5, 6); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.5, 151.3, 148.9, 131.5, 124.0, 44.1, 36.5, 28.8 (2C), 22.8, 22.4; LC-MS (양이온 모드): m/z 300, 302 (M+H)⁺.

[0311] 실시예 10

[0312] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실산(화합물 10)의 합성:



화합물 10

[0313]

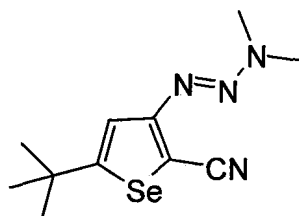
[0314]

메탄올(10 mL) 중의 에틸 3-[(디메틸아미노)디아제닐]셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트(170 mg, 0.52 mmol, 제조방법은 실시예 6의 단계 b)에 기술되어 있다)의 용액에, 물(2 mL) 중의 수산화나트륨(83 mg, 2.08 mmol)의 용액을 가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음-냉각된 물로 희석하고, 묽은 HCl로 산성화하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(3×100 mL). 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 클로로포름-메탄올(95:5)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 얻었으며, 이를 클로로포름-메탄올-헥산으로부터 재결정하여 밝은 갈색 고체로서 얻었다(30 mg, 20%), mp 172-174 °C. IR (KBr) ν_{\max} 3427, 3025, 2919, 1707, 1265, 1218, 1013, 863 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ

13.09 (1H, br s, -COOH), 8.65-8.69 (2H, m, H-4,6), 7.53 (1H, dd, $J=8.2, 4.6$ Hz, H-5), 3.67 (3H, s, -NCH₃), 3.29 (3H, s, -NCH₃); LC-MS (양이온 모드): m/z 319, 321 (M+Na)⁺.

[0315] 실시예 11

[0316] 3-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르보니트릴(화합물 11)의 합성:



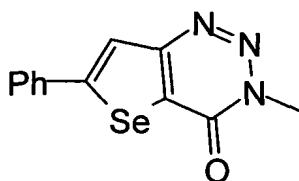
화합물 11

[0317]

[0318] 3-아미노-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르보니트릴(1 g, 4.3 mmol, 제조방법은 실시예 13의 단계 a)에 기술되어 있다), 플로오로보릭산(2.7 mL, 45% 수성, 17.5 mmol), 물(10 mL) 및 아세톤(25 mL)의 용액에, 소듐 나이트라이트(0.33 g, 4.8 mmol)를 조금씩 5분 동안 0℃에서 가하였다. 0-5℃에서 2.5시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 물(20 mL) 중의 탄산칼륨(2.3 g, 16.64 mmol) 및 디메틸아민(3.5 mL, 40%, 15.76 mmol)의 용액에 0℃에서 가하였다. 상기 혼합물을 0-5℃에서 2시간 동안 교반하고, 얼음-냉각된 물에 부었다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(3 × 200 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 헥산-EtOAc(95:5)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 얻었으며, 이를 헥산-클로로포름으로부터 재결정하여 적색 고체로서 얻었다(15 mg, 12%), mp 58-60 °C. IR (neat) ν_{\max} 3437, 2200, 1633, 1339, 1219, 1178, 1094 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (1H, s, H-4), 3.52 (3H, s, -NCH₃), 3.22 (3H, s, -NCH₃), 1.38 (9H, s, tert-부틸); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.0, 161.5, 117.3, 116.4, 95.2, 43.3, 37.3, 36.2, 32.4; LC-MS (양이온 모드): m/z 283, 285 (M+H)⁺.

[0319] 실시예 12

[0320] 3-메틸-6-페닐셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온(화합물 12)의 합성:



화합물 12

[0321]

[0322] 단계 a:

[0323] 3-아미노-5-페닐셀레노펜-2-카르보니트릴: DMF(37 mL) 중의 소듐 셀레나이드(4.62 g, 36.7 mmol, 상기에서 기술된 바와 같이 셀레늄 2.9 g으로부터 제조)의 현탁액에, DMF(14 mL) 중의 3-클로로-3-페닐프로프-2-엔리트릴(6.0 g, 36.7 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 60-70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 클로로아세토니트릴(2.32 mL, 36.7 mmol)을 상기 반응 혼합물에 적가하고, 다시 60-70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 무수 메탄올(23 mL) 중의 소듐 메톡사이드(2.0 g, 36.7 mmol)의 용액을 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 1시간 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 차가운 물에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하였다. 상기 고체를 클로로포름-헥산으로부터 재결정하여 생성물을 갈색 고

체로서 얻었다(4.8 g, 53%), mp 162-164°C (decomp). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.46-7.49 (2H, m, Ar-H), 7.37-7.39 (3H, m, Ar-H), 7.01 (1H, s, H-4), 4.55 (2H, br s, $-\text{NH}_2$).

[0324] 단계 b:

[0325] 3-아미노-5-페닐셀레노펜-2-카르복사미드: 수산화나트륨 수용액(120 mL, 10%) 중의 3-아미노-5-페닐셀레노펜-2-카르보닐트릴(4.0 g)의 현탁액에 에탄올(50 mL)을 가하고, 상기 혼합물을 45분 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 분리된 결정을 여과해내고, 차가운 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 황금색(golden yellow color) 고체로서 얻었다(2.8 g, 67%), mp 184-186°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.53 (2H, m, Ar-H), 7.36-7.38 (3H, m, Ar-H), 7.04 (1H, s, H-4), 5.84 (2H, br s, $-\text{CONH}_2$), 5.12 (2H, br s, $-\text{NH}_2$).

[0326] 단계 c:

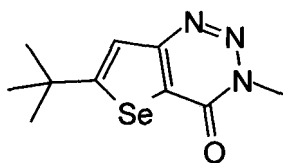
[0327] 6-페닐-3H-셀레노페노[3,2-c]1,2,3-트리아진-4-온: 진한 황산(7 mL) 중의 3-아미노-5-페닐셀레노펜-2-카르복사미드(0.27 g, 1.01 mmol)의 얼음-냉각된 용액(0°C)에, 진한 황산(2.5 mL) 중의 소듐 나이트라이트(77 mg, 1.11 mmol)의 차가운(0°C) 용액을 10분 동안 가하였다 (첨가하는 동안 온도를 -5-0°C 사이로 유지시켜야 한다). 첨가 후, 상기 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 분쇄된 얼음에 15분 동안 천천히 교반하면서 붓고, 동일한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(3×50 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 클로로포름-메탄올로부터 재결정하여 생성물을 백색 고체로서 얻었다(150 mg, 53%), mp 182-184 °C (decomp). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 15.19 (1H, s, $-\text{NH}$), 8.44 (1H, s, H-7), 7.89-7.91 (2H, m, Ar-H), 7.52-7.54 (3H, m, Ar-H); LC-MS (양이온 모드): m/z 276, 278 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0328] 단계 d:

[0329] 3-메틸-6-페닐셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온: 아세톤(25 mL) 중의 6-페닐-3H-셀레노페노[3,2-c]1,2,3-트리아진-4-온(0.6 g, 2.16 mmol)의 용액에, 탄산칼륨(0.59 g, 4.33 mmol), 요오도메탄(0.16 mL, 2.6 mmol) 및 요오드화칼륨(촉매량)을 실온에서 차례로 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고, 고체를 아세톤으로 세척하였다. 아세톤을 감압하에서 증발시키고, 얼음-냉각된 물로 희석하고, 10분 동안 교반하였다. 상기 용액을 클로로포름으로 추출하고(4×75 mL), 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 용리제로서 클로로포름-메탄올(95:05)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었으며(400 mg, 64%), 이를 클로로포름-메탄올로부터 재결정하였다(180 mg), mp 232-234 °C. IR (neat) ν_{max} 2923, 2857, 1672, 1220, 1019, 972 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (1H, s, H-7), 7.63-7.66 (2H, m, Ar-H), 7.45-7.50 (3H, m, Ar-H), 4.06 (3H, s, $-\text{NCH}_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.4, 158.0, 154.6, 134.3, 130.1, 129.7, 129.4, 126.9, 122.2, 37.5; LC-MS (양이온 모드): m/z 312, 314 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0330] 실시예 13

[0331] 6-(tert-부틸)-3-메틸셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온(화합물 13)의 합성:



화합물 13

[0332]

[0333] 단계 a:

[0334] 3-아미노-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르보니트릴: DMF(35 mL) 중의 소듐 셀레나이드(4.39 g, 34.84 mmol, 상기에서 기술된 바와 같이 셀레늄 2.78 g으로부터 제조)의 현탁액에, DMF(13 mL) 중의 3-클로로-4,4-디메틸펜트-2-엔니트릴(5.0 g, 34.84 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 60-70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 클로로아세토니트릴(2.2 mL, 34.84 mmol)을 상기 반응 혼합물에 적가하고, 다시 60-70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 무수 메탄올(22 mL) 중의 소듐 메톡사이드(1.88 g, 34.84 mmol)의 용액을 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 1시간 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 차가운 물에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하였다. 상기 고체를 클로로포름-헥산으로부터 재결정하여 생성물을 갈색 고체로서 얻었다(5.2 g, 65%), mp 110-112℃. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.59 (1H, s, H-4), 4.46 (2H, br s, -NH₂), 1.33 (9H, s, tert-부틸); LC-MS (음이온 모드): m/z 225, 227 (M-H)⁻.

[0335] 단계 b:

[0336] 3-아미노-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복사미드: 수산화나트륨 수용액(80 mL, 10%) 중의 3-아미노-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르보니트릴(5.0 g)의 현탁액에 에탄올(50 mL)을 가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 에탄올을 진공하에서 증류하여 제거하고(약 25 mL), 상기 혼합물을 5-10℃로 냉각시켰다. 분리된 결정을 여과해내고, 차가운 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었다(4.5 g, 84%), mp 160-162℃. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.58 (1H, s, H-4), 5.75 (2H, br s, -CONH₂), 5.13 (2H, br s, -NH₂), 1.34 (9H, s, tert-부틸).

[0337] 단계 c:

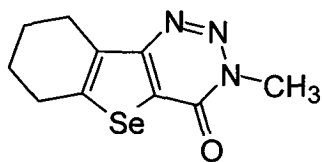
[0338] 6-(tert-부틸)-3H-셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온: 진한 황산(50 mL) 중의 3-아미노-5-(tert-부틸)셀레노펜-2-카르복사미드(3.0 g, 12.2 mmol)의 얼음-냉각된 용액(0℃)에, 진한 황산(10 mL) 중의 소듐 나이트라이트(0.92 g, 13.4 mmol)의 차가운(0℃) 용액을 10분 동안 가하였다(첨가하는 동안 온도를 -5-0℃ 사이로 유지시켜야 한다). 첨가 후, 상기 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 분쇄된 얼음에 15분 동안 천천히 교반하면서 붓고, 동일한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 얼음-냉각된 물로 세척하고, 건조하여, 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었다(2.4 g, 77%), mp 158-160 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (1H, s, H-7), 1.50 (9H, s, tert-부틸); LC-MS (음이온 모드): m/z 254, 256 (M-H)⁻.

[0339] 단계 d:

[0340] 6-(tert-부틸)-3-메틸셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온: 아세톤(70 mL) 중의 6-(tert-부틸)-3H-셀레노페노[3,2-d]1,2,3-트리아진-4-온(2.0 g, 7.78 mmol)의 용액에, 탄산칼륨(2.14 g, 15.56 mmol), 요오도메탄(0.58 mL, 9.3 mmol) 및 요오드화칼륨(촉매량)을 실온에서 차례로 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고, 고체를 아세톤으로 세척하였다. 아세톤을 감압하에서 증발시키고, 잔사를 용리제로서 클로로포름-메탄올(95:05)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었으며(1.0 g, 47%), 이를 클로로포름-메탄올로부터 재결정하였다(700 mg, 34%), mp 98-100 °C. IR (neat) ν_{max} 2961, 1679, 1242, 1220, 1001, 969 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (1H, s, H-7), 4.04 (3H, s, -NCH₃), 1.48 (9H, s, tert-부틸); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 176.0, 157.5, 154.7, 128.8, 121.5, 37.5, 37.3, 32.5; LC-MS (양이온 모드): m/z 292, 294 (M+Na)⁺.

[0341] 실시예 14

[0342] 3-메틸-6,7,8,9-테트라히드로벤조[1,2-b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온(화합물 14)의 합성:



화합물 14

[0343]

[0344] 단계 a:

[0345] 3-아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르보니트릴: DMF(18 mL) 중의 소듐 셀레나이드(2.35 g, 18.65 mmol, 상기에서 기술된 바와 같이 셀레늄 1.5 g으로부터 제조)의 현탁액에, DMF(9 mL) 중의 2-클로로시클로헥스-1-엔카르보니트릴(2.63 g, 18.65 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 60℃에서 45분 동안 교반하였다. 이후, 클로로아세토니트릴(1.18 mL, 18.65 mmol)을 상기 반응 혼합물에 적가하고, 다시 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이후, 무수 메탄올(18 mL) 중의 소듐 메톡사이드(1.0 g, 18.65 mmol)의 용액을 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 2시간 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 차가운 물에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하여 생성물을 진한 갈색 고체로서 얻었다(2.4 g, 57%), mp 86-88℃. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.39 (2H, br s, -NH₂), 2.73-2.74 (2H, m, H-7), 2.28-2.29 (2H, m, H-4), 1.83-1.84 (4H, m, H-5,6).

[0346] 단계 b:

[0347] 3-아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복사미드: 에탄올(50 mL) 중의 3-아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르보니트릴(2.4 g)의 현탁액에 수산화나트륨 수용액(50 mL, 10%)을 실온에서 가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 냉각시킨 반응 혼합물을 얼음-냉각된 물에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 차가운 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다(1.4 g, 54%), mp 152-154℃. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.58 (1H, s, -CONH₂), 6.45 (1H, s, -CONH₂), 2.66 (2H, s, H-7), 2.24 (2H, s, H-4), 1.73 (4H, s, H-5, 6); LC-MS (양이온 모드): m/z 265, 267 (M+Na)⁺.

[0348] 단계 c:

[0349] 6,7,8,9-테트라히드로-3H-벤조[1,2-b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온: 진한 황산(10 mL) 중의 3-아미노-4,5,6,7-테트라히드로벤조[1,2-b]셀레노펜-2-카르복사미드(1.4 g, 5.73 mmol)의 얼음-냉각된(0℃) 용액에, 진한 황산(3 mL) 중의 소듐 나이트라이트(0.43 g, 6.31 mmol)의 차가운(0℃) 용액을 10분 동안 가하였다(첨가하는 동안 온도를 -5-0℃ 사이로 유지시켜야 한다). 첨가 후, 상기 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 분쇄된 얼음에 15분 동안 천천히 교반하면서 붓고, 동일한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(3 × 100 mL), EtOAc 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고 용매를 증발시켜 생성물을 얻은 갈색 고체로서 얻었다(450 mg, 31%), mp 150-152℃. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 15.13 (1H, br s, -NH), 3.01-3.04 (2H, m, H-9), 2.90-2.92 (2H, m, H-6), 1.89-1.96 (4H, m, H-7,8); LC-MS (음이온 모드): m/z 252, 254 (M-H)⁻.

[0350] 단계 d:

[0351] 3-메틸-6,7,8,9-테트라히드로벤조[1,2-b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온: 아세톤(50 mL) 중의 6,7,8,9-테트라히드로-3H-벤조[1,2-b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온(450 mg, 1.76 mmol)의 용액에 탄산칼륨(480 mg, 3.52 mmol), 요오도메탄(0.13 mL, 2.11 mmol)을 차례로 가하고, 촉매량의 PEG-400을 가하고, 실온에서 교반하고, 또한 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고, 고체를 아세톤으로 세척하였다. 아세톤을 감압하에서 증발시키고, 잔사를 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(90:10)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 얻은 황색 고체로서 얻었으며(340 mg, 72%), 이를 클로로포름-헥산으로부터 재결정하였다(170 mg), mp 110-112℃. IR (neat) ν_{max} 3438, 1668, 1220, 1018 cm⁻¹; ¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3): δ 4.05 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 2.94-2.96 (4H, m, H-6,9), 1.91-1.97 (4H, m, H-7,8); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 156.1, 155.1, 152.5, 133.9, 128.5, 37.4, 28.4, 24.8, 23.6, 21.4; LC-MS (양이온 모드): m/z 268, 270 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0352] 실시예 15

[0353] 3-메틸-1,2,3-트리아지노[4',5'-5,4]셀레노페노[2,3-b]피리딘-4-온(화합물 15)의 합성:



화합물 15

[0354]

[0355] 단계 a:

[0356] 3-아미노셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르보니트릴: DMF(7 mL) 중의 소듐 셀레나이드(0.9 g, 7.2 mmol, 상기에서 기술된 바와 같이 셀레늄 0.75 g으로부터 제조)의 현탁액에, DMF(3 mL) 중의 2-클로로피리딘-3-카르보니트릴(1 g, 7.2 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 60-70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 클로로아세토니트릴(0.46 mL, 7.22 mmol)을 상기 반응 혼합물에 적가하고, 다시 60-70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 메탄올(7 mL) 중의 소듐 메톡사이드(0.39 g, 7.2 mmol)의 용액을 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 1시간 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 차가운 물에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 황색 고체로서 얻었다(1.3 g, 81%), mp 208-210°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.68 (1H, d, $J=4.4$ Hz, H-6), 8.47 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-4), 7.55 (1H, dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, H-5), 7.24 (2H, s, $-\text{NH}_2$).

[0357] 단계 b:

[0358] 3-아미노셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드: 수산화나트륨 수용액(20 mL, 10%) 중의 3-아미노셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르보니트릴(1.0 g)의 현탁액에 에탄올(20 mL)을 가하고, 상기 혼합물을 45분 동안 환류시켰다. 에탄올을 진공하에서 증류하여 제거하고(약 25 mL), 상기 혼합물을 5-10°C로 냉각하였다. 분리된 결정 및 상기 용액을 얼음-냉각된 물에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 상기 고체를 여과하고, 차가운 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 옅은 황색 고체로서 얻었다(0.53 g, 50%), mp 256-260°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.60 (1H, d, $J=3.6$ Hz, H-6), 8.37 (1H, d, $J=7.6$ Hz, H-4), 7.47 (1H, dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, H-5), 7.32 (2H, s, $-\text{CONH}_2$), 7.09 (2H, s, $-\text{NH}_2$); LC-MS (음이온 모드): m/z 238, 241 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0359] 단계 c:

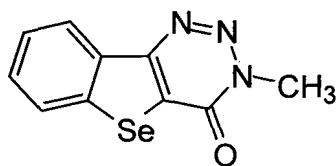
[0360] 3H-1,2,3-트리아지노[4',5'-5,4]셀레노페노[2,3-b]피리딘-4-온: 진한 황산(5 mL) 중의 3-아미노셀레노페노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드(0.5 g, 2.07 mmol)의 얼음-냉각된(0°C) 용액에, 진한 황산(2 mL) 중의 소듐 나이트라이트(157 mg, 2.28 mmol)의 차가운(0°C) 용액을 10분 동안 가하였다(첨가하는 동안 온도를 -5-0°C 사이로 유지시켜야 한다). 첨가 후, 상기 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 분쇄된 얼음에 15분 동안 천천히 교반하면서 붓고, 동일한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(3×100 mL), 유기층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고 용매를 증발시켜 생성물을 적갈색 고체로서 얻었다(350 mg, 67%), mp 184-186°C (decomposed). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 15.61 (1H, s, $-\text{NH}$), 8.90 (1H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz, H-9), 8.83 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, H-7), 7.81 (1H, dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, H-8); LC-MS (음이온 모드): m/z 249, 251 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0361] 단계 d:

[0362] 3-메틸-1,2,3-트리아지노[4',5'-5,4]셀레노페노[2,3-b]피리딘-4-온: 아세톤(40 mL) 중의 3H-1,2,3-트리아지노[4',5'-5,4]셀레노페노[2,3-b]피리딘-4-온(300 mg, 1.19 mmol)의 용액에 탄산칼륨(328 mg, 2.38 mmol), 요오도메탄(0.09 mL, 1.42 mmol)을 차례로 가하고, 촉매량의 PEG-400을 가하고, 실온에서 교반하고, 또한 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고, 고체를 아세톤으로 세척하였다. 아세톤을 감압하에서 증발시키고, 잔사를 용리제로서 헥산-에틸 아세테이트(80:20)를 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 얻었으며, 이를 클로로포름-헥산으로부터 재결정하여 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었다(216 mg, 68%), mp 202-204 °C. IR (neat) ν_{\max} 3406, 1665, 1241, 1105, 1054, 965, 852, 813, 757 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.80 (1H, dd, $J=4.6, 1.8$ Hz, H-9), 8.76 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, H-7), 7.60 (1H, dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, H-8), 4.15 (3H, s, -NCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 165.4, 154.9, 151.3, 150.2, 133.5, 131.1, 130.1, 121.4, 38.0; LC-MS (양이온 모드): m/z 265, 267 (M+H)⁺.

[0363] 실시예 16

[0364] 3-메틸벤조[b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온(화합물 16)의 합성:



화합물 16

[0365]

[0366] 단계 a:

[0367] 3-아미노벤조[b]셀레노펜-2-카르보니트릴: DMF(72 mL) 중의 소듐 셀레나이드(9.14 g, 72.6 mmol, 상기에서 기술된 바와 같이 셀레늄 5.8 g 으로부터 제조)의 현탁액에, DMF(25 mL) 중의 2-클로로벤조니트릴(10 g, 72.6 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 가하고, 상기 혼합물을 100-110°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이후, 클로로아세토니트릴(5.48 mL, 72.6 mmol)을 상기 반응 혼합물에 적가하고, 다시 60-70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이후, 무수 메탄올(24 mL) 중의 소듐 메톡사이드(3.9 g, 72.6 mmol)의 용액을 적가하고, 동일한 온도에서 교반을 2시간 동안 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가져오고, 차가운 물에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었다(7 g, 44%), mp 158-160°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76-7.79 (1H, m, H-7), 7.60-7.63 (1H, m, H-4), 7.41-7.52 (2H, m, H-5,6), 4.90 (2H, br s, -NH₂).

[0368] 단계 b:

[0369] 3-아미노벤조[b]셀레노펜-2-카르복사미드: 수산화나트륨 수용액(100 mL, 10%) 중의 3-아미노벤조[b]셀레노펜-2-카르보니트릴(5.0 g)의 현탁액에 에탄올(60 mL)을 가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 환류시켰다. 에탄올을 진공하에서 증류하여 제거하고(약 25 mL), 상기 혼합물을 5-10°C로 냉각하였다. 분리된 결정을 여과하고, 차가운 물로 세척하고, 건조하여 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었다(3 g, 60%), mp 180-182°C. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.99-8.01 (1H, m, H-7), 7.92-7.94 (1H, m, H-4), 7.40-7.42 (2H, m, H-5,6), 7.21 (2H, s, -CONH₂), 6.97 (2H, s, -NH₂); LC-MS (양이온 모드): m/z 261, 263 (M+Na)⁺.

[0370] 단계 c:

[0371] 3H-벤조[b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온: 진한 황산(25 mL) 중의 3-아미노벤조[b]셀레노펜-2-카르복사미드(1.0 g, 4.16 mmol)의 얼음-냉각된(0°C) 용액에, 진한 황산(10 mL) 중의 소듐 나이트라이트(0.316 g, 4.58 mmol)의 차가운(0°C) 용액을 10분 동안 가하였다 (첨가하는 동안 온도를 -5-0°C 사이로 유지시켜야 한다). 첨가 후, 상기 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하

고, 분쇄된 얼음에 15분 동안 천천히 교반하면서 붓고, 동일한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고(3×200 mL), EtOAc 층을 합하여 물, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조하였다. 상기 용액을 여과하고 용매를 증발시켜 생성물을 황색 고체로서 얻었다(200 mg, 19%), mp 176-178 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 15.48 (1H, s, -NH), 8.53-8.58 (1H, m, H-9), 8.41-8.46 (1H, m, H-6), 7.74-7.80 (2H, m, H-7,8).

[0372] 단계 d:

[0373] 3-메틸벤조[b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온: 아세톤(50 mL) 중의 3H-벤조[b]1,2,3-트리아지노[4,5-d]셀레노펜-4-온(200 mg, 0.8 mmol)의 용액에 탄산칼륨(400 mg, 1.6 mmol), 요오도메탄(0.1 mL, 0.9 mmol)을 차례로 가하고, 촉매량의 PEG-400을 실온에서 가하고, 상기 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고, 고체를 아세톤으로 세척하였다. 아세톤을 감압하에서 증발시키고, 잔사를 용리제로서 헥산-클로로포름(70:30)을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 생성물을 오프화이트색(off-white)의 고체로서 얻었다(120 mg, 47%), mp 190-192 °C. IR (neat) ν_{max} 3431, 1673, 1220, 1021 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.56-8.58 (1H, m, H-9), 7.98-8.01 (1H, m, H-6), 7.58-7.66 (2H, m, H-7,8), 4.13 (3H, s, - NCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 155.5, 152.8, 142.3, 135.3, 130.4, 129.8, 126.4, 126.2, 126.0, 37.8; LC-MS (양이온 모드): m/z 286, 288 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0374] 실시예 17

[0375] MTT-기반 세포 증식 분석에 의한 일반식 (I) 및 (II)의 셀레노페노 트리아젠 화합물의 항-흑색종 활성의 평가:

[0376] MTT[3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸리움 브로마이드] 혼입(incorporation)에 근거한 세포 증식 분석을 표준 방법을 이용하여 수행하였다. 다양한 셀레노페노 트리아젠 화합물(화합물 1 내지 16)의 세포독성 효능을 인간의 악성 흑색종 A375 세포 및 마우스 악성 흑색종 B16 F0 세포에서 MTT 세포증식분석키트(Roche Applied Sciences, 독일)로 평가하였다. 상기 분석은 제조자에 의해 제공된 지시서에 따라 수행하였다. 즉, 동일한 수의 세포를 바닥이 평평한 96-웰 플레이트에 도말(plate)하고, 다양한 농도의 DTIC 및 시험 화합물(화합물 1 내지 16)과 함께 3일 동안 인큐베이션하였다. 비히클 대조군 배양 웰은 최대 0.5% DMSO만을 처리하였다. 이후, MTT 시약 0.5 mg/ml을 각 웰에 첨가하고, 상기 마이크로플레이트를 5% CO_2 존재하에서 37°C에서 4시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 최종적으로, 가용화 용액을 가하여 상기 세포를 용해시키고, 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 포르마잔 결정(formazan crystals)의 완전한 용해 후에, 마이크로플레이트 리더(BioRad, USA)로 540 nm에서 흡광도를 읽었다. 4개의 웰(quadruplicate wells)로부터 얻어진 결과(평균 OD \pm SD)를 계산에 사용하여, 시험 화합물(화합물 1 내지 16)의 세포증식 억제(50% 억제 농도, IC_{50})를 결정하였다 (표 1).

[0377] MTT-기반 세포 증식 분석은 시험 화합물(화합물 1 내지 16) 중, 4-[(디메틸아미노)디아제닐]-5-메틸셀레노펜-2-카르복사미드(화합물 1)가 시험관 내에서 흑색종 종양 세포를 억제하는데 있어서 가장 우수한 효능을 나타내었음을 보여준다 (표 1). 판매되는 대조약물인 다카르바진에 비하여, 화합물 1은 마우스 흑색종 B16 세포 및 인간의 흑색종 A375 세포에서 각각 5배 및 8배 더 강력한 억제를 나타내었다.

표 1

[0378] 일반식 (I) 및 (II)의 화합물의 항-흑색종 성장 활성

일련번호#	명칭	세포 증식 억제에 대한 활성	
		B16F0 세포	A375 세포
1	화합물 1	IC_{50} 46.6 $\mu\text{g/ml}$	IC_{50} 9.81 $\mu\text{g/ml}$
2	화합물 2	100 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
3	화합물 3	100 $\mu\text{g/ml}$ 에서 30%	10 $\mu\text{g/ml}$ 에서 14%
4	화합물 4	60 $\mu\text{g/ml}$ 에서 34%	10 $\mu\text{g/ml}$ 에서 0.5%
5	화합물 5	60 $\mu\text{g/ml}$ 에서 0.41%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
6	화합물 6	60 $\mu\text{g/ml}$ 에서 4%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A

7	화합물 7	100 $\mu\text{g/ml}$ 에서 5%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
8	화합물 8	IC ₅₀ 43.6 $\mu\text{g/ml}$	10 $\mu\text{g/ml}$ 에서 24%
9	화합물 9	60 $\mu\text{g/ml}$ 에서 32%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
10	화합물 10	60 $\mu\text{g/ml}$ 에서 12%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
11	화합물 11	60 $\mu\text{g/ml}$ 에서 48%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
12	화합물 12	100 $\mu\text{g/ml}$ 에서 27%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
13	화합물 13	60 $\mu\text{g/ml}$ 에서 33%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
14	화합물 14	60 $\mu\text{g/ml}$ 에서 17%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
15	화합물 15	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
16	화합물 16	60 $\mu\text{g/ml}$ 에서 31%	10 $\mu\text{g/ml}$ 까지 N/A
17	DTIC-STD	IC ₅₀ 325.4 $\mu\text{g/ml}$	IC ₅₀ 70.1 $\mu\text{g/ml}$

[0379] 실시예 18

[0380] 상이한 조직 유래의 몇가지 다른 종양 세포에서 화합물 1의 성장 억제 활성:

[0381] 화합물 1 및 DTIC의 항-종양 성장 활성을 A549 폐 종양 세포, DU145 전립선 종양 세포, HT29 대장암 세포 및 MCF-7 (ER⁺) 유방 종양 세포와 같은 다양한 인간 종양 세포에서, 시험관내에서, 상기에서 기술한 바와 같은(실시예 17) MTT-기반 세포 증식 분석을 사용하여, 평가하였다. 4개의 웰로부터 얻어진 결과(평균 OD \pm SD)를 계산에 사용하여, 시험 화합물들의 세포증식의 억제(50% 억제 농도, IC₅₀)를 결정하였다 (표 2).

표 2

[0382] 상이한 조직 유래의 몇가지 다른 인간 암 세포에서 화합물 1의 항-종양 성장 활성 비교

일련번호#	화합물	항-종양 성장 활성(IC ₅₀)			
		A549	DU145	HT29	MCF-7
1	화합물 1	7.68 $\mu\text{g/ml}$	8.97 $\mu\text{g/ml}$	13.3 $\mu\text{g/ml}$	7.03 $\mu\text{g/ml}$
2	DTIC	95 $\mu\text{g/ml}$	58.5 $\mu\text{g/ml}$	141 $\mu\text{g/ml}$	85.1 $\mu\text{g/ml}$

[0383] 실시예 19

[0384] 화합물 1의 세포독성 활성:

[0385] DTIC 및 화합물 1의 세포독성 활성을 종양 세포 배양 상등액으로 누출된 락테이트 데하이드로게나아제(lactate dehydrogenase, LDH)를 측정함으로써 평가하였다(LDH 세포독성 검출 키트^{플러스}(LDH Cytotoxicity Detection Kit)^{Plus}, Roche Applied Sciences, 독일). 누출된 LDH는 세포독성 화합물에 의한 세포 손상에 직접적으로 비례한다. 즉, 동일한 수의 인간 악성 흑색종 A375 세포 또는 마우스 흑색종 세포 B16 F0를 다양한 농도의 시험 화합물로 처리하고, 48시간 동안 배양하였다. 비히클 대조군 배양 웰은 최대 0.5% DMSO만을 처리하였다. 무세포(cell free) 배양 상등액을 촉매 및 염색 용액과 혼합하고, 실온에서 15분 동안 배양하였다. 최종적으로, 상기 반응을 종료시키고, 광학밀도를 마이크로플레이트 리더(BioRad, USA)로 492 nm에서 측정하였다. 4개의 웰로부터 얻어진 결과(평균 OD \pm SD)를 계산에 사용하여, 시험 화합물의 세포독성 활성(50% 억제 농도, IC₅₀)를 결정하였다. 도 1A 및 1B에 각각 도시된 바와 같이, 막대 그래프는 약물 농도에 대하여 처리된 DTIC 및 화합물 1에서 누출된 LDH의 퍼센트 증가에 의해 나타낸, B16 F0 및 A375 세포의 세포 생존율의 손실을 도시한다.

[0386] 실시예 20

[0387] 종양 선택성:

[0388] 다음으로, 화합물 1이 정상 세포에 영향을 주지 않거나 최소한으로 영향을 주면서 선택적으로 흑색종 세포를 사멸시킬 수 있는지를 확인하기 위하여, HS.531.sk 정상 인간 피부 상피 세포의 세포 성장 억제에 대한 화합물 1 및 DTIC의 효능을 비교 평가하였다. 시험 화합물 및 DTIC의 성장 억제 효과는 상기에서 기술한 바와 같은(실시예 17) MTT 증식 분석에 의해 평가하였다. 정상 피부 상피 세포 성장을 저해하는데 있어서의 화합물 1 및 DTIC

의 효능 비교를 도 2에 도시하였다. 25 $\mu\text{g/ml}$ 농도에서, 화합물 1 및 DTIC는 각각 HS.531.sk 정상 인간 피부 상피 세포의 2.33% 및 34.58% 성장 억제를 나타내었으며; 50 $\mu\text{g/ml}$ 농도에서, 이들 두개의 항-흑색종 약물은 각각 정상 인간 피부 상피 세포에서 23.83% 및 43.46% 성장 억제를 나타내었다. 이들 데이터들은 함께, 상기 화합물 1이 판매되는 항-흑색종 약물인 DTIC에 비하여 정상 세포의 성장에 최소한으로 영향을 주면서 인간 흑색종 종양 세포를 더욱 선택적으로 억제한다는 것을 명백하게 나타낸다.

[0389] 실시예 21

[0390] B16 F0 마우스 흑색종 세포 콜로니 형성 분석:

[0391] 화합물 1 및 DTIC의 클론 형성에 있어서의 억제 효능을 몇가지 변형과 함께 이미 기술된 방법에 따라 시험하였다. 즉, B16F0 세포를 수확하고, 6-웰 플레이트에 접종하였다(100 cells/ml). 상기 세포를 4일 동안 성장시킨 후, 상기 세포를 0.1% DMSO 또는 100 $\mu\text{g/ml}$ DTIC 또는 상이한 농도(1, 5, 10 또는 20 $\mu\text{g/ml}$)의 화합물 1을 함유한 DMEM과 함께 추가로 8일 동안 배양하였다. 시험 물질을 함유한 신선한 배지로 24시간 마다 교체하였다. 최종적으로, 상기 웰을 PBS로 3회 세척하고, 15분 동안 메탄올에 고정시켰다. 상기 세포를 검사 염색(Giemsa stain)으로 염색하고, 현미경으로 관찰하였다. 염색된 웰의 이미지를 디지털 방식으로 캡처하고(Kodak Image Station 4000MM, Carestream Health Inc., New Haven, CT), 콜로니의 수를 세고, NIH 이미지 J 소프트웨어(NIH Image J software)로 분석하였다. 도 3은 DTIC 및 화합물 1로 처리된 웰에서 B16 콜로니 성장의 억제를 나타낸다. 화합물 1은 DTIC에 비하여 B16 종양 세포 콜로니 성장에 있어서 유의성있는 억제를 나타냈다. 100 $\mu\text{g/ml}$ 농도에서, DTIC는 35.8% 억제만을 나타내었으며, 반면에 콜로니의 수에 있어서 11%, 35%, 54% 및 94% 감소가 각각 1, 5, 10 또는 20 $\mu\text{g/ml}$ 의 화합물 1에 의해 달성되었다.

[0392] 실시예 22

[0393] 화합물 1은 B16F0 마우스 흑색종 세포의 침입을 억제한다:

[0394] B16F0의 침입능(invasive ability)에 대한 DTIC 및 화합물 1의 억제 효과를, 8 μm -포어 막을 갖는 매트릭스 젤(BME - Cultrex® R&D Systems, USA)로 코팅된 세포 배양 인서트(insert)(Becton Dickinson, USA)를 사용하여 수행된 세포 침입 분석법으로 시험하였다. 동일한 수(50,000)의 B16F0 세포를 각각의 인서트 웰에 가하고, 37°C에서 2시간 동안 5% CO₂ 존재하에서 부착시켰다. 이후, 매트릭스 젤 층을 통과한 세포 침입을 시험 화합물의 존재 하에서 또는 비존재하에서 수행하였다. 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 DTIC 또는 20 $\mu\text{g/ml}$ 의 화합물 1을 침입 어셈블리의 하부 챔버에 가하였다. 0.1% DMSO를 비히클 대조군 배양 챔버에 가하였다. 처리 24시간 후에, 세포를 포함하는 매트릭스 젤 층을 코튼 플러그(cotton plug)로 제거하고, 멤브레인의 반대 쪽에 있는 침입된 세포를 메탄올로 5분 동안 고정시킨 다음, 검사(Giemsa)로 염색하였다. 염색된 막을 유리 슬라이드에 올리고, 침입된 세포 수를 광학 현미경(Nikon Eclipse TS 100)으로 20개의 무작위 부위(20X 대물렌즈)에서 계수하였다. 비히클 처리된 대조군과 비교할 때, 화합물 1은 B16 F0 악성 흑색종 종양 세포 침입을 유의성 있게 감소시켰으며(p=0.0017), 반면에 DTIC는 시험관내에서 B16 흑색종 세포 침입을 유의성 있게 억제할 수 없었다 (도 4).

[0395] 실시예 23

[0396] 화합물 1은 인간 내피세포의 이동(migration)을 억제한다:

[0397] 내피세포 이동 분석 방법은 몇가지 변형과 함께 이미 기술된 방법과 실질적으로 동일하였다(Sengupta, K et al., *Mol. Cancer Res.* 2004; 2: 150-158.). PET 막에 8 μm -포어를 갖는 팔콘(FALCON™) 세포 배양 인서트(Becton Dickinson, USA)를 콜라겐 0.1 mg/ml로 코팅하였다. 인간 체대혈관내피세포(HUVEC)를 5×10^4 세포/인서트의 밀도로 상기 세포 배양 인서트(Becton Dickinson)에 가하였다. 세포를 상이한 농도의 DTIC 또는 화합물 1의 존재하에서 18시간 동안 인서트를 통과하여 이동시켰다. 이동 어셈블리를 함유하는 대조군 배지는 0.1% DMSO만을 처리하였다. 이동하지 않은 세포를 코튼 플러그(cotton plug)로 스크레이핑하여 제거하고, 이동된 세포를 5분 동안 메탄올로 고정한 다음, 검사로 염색했다. 이후, 상기 인서트의 막을 유리 슬라이드에 올렸다. 막 포어를 통과하여 이동된 세포를 니콘 이클립스(Nikon Eclipse) TS 100 현미경으로 20X 대물렌즈로 20개의 무작위 부

위에서 계수하였다. 도 5는 화합물 1로 처리된 내피 세포의 유의성있는 이동 억제를 나타낸다.

[0398] 실시예 24

[0399] 화합물 1은 시험관내에서 내피 모세혈관 형성을 억제한다:

[0400] 시험관내(in vitro) 모세혈관 형성 분석을, 10 mg/ml 기저막 추출물(BME -Cultrex[®], R&D Systems, USA) 베드 (bed) 상에서 배양된, 인간 제대혈관내피세포(HUVEC)를 사용하여 수행하였다. 시험관내 내피 관(endothelial tube) 형성 분석의 프로토콜은 몇가지 변형을 갖는 이미 기술된 방법과 동일하였다(Diana G et al., *J Cell Biol.* 1995; Volume 130: 207-215.). 즉, 400 마이크로리터의 Cultrex를 24-웰 배양 플레이트의 각 웰에 4℃에서 코팅하고, 37℃에서 1시간 동안 겔화시켰다. HUVEC를 10% 우태아혈청 및 4.5 g/l D-글루코오스로 보충된 DMEM 400 μ l와 함께, 웰당 7.5×10^4 세포의 밀도로 도말하였다. 이후, 상기 세포를 표시된 바와 같은 원하는 농도의 DTIC 또는 화합물 1로 16시간 동안 처리하였다. 비히클 대조군 배지는 0.1% DMSO만을 처리하였다. 니콘 쿨픽스(Nikon Coolpix) 카메라가 장착된 니콘 이클립스(Nikon Eclipse) TS 100 현미경 하에서 사진을 찍었다. 화합물 1은 용량 의존적으로 모세혈관 형성의 억제를 나타냈으나, 이와 대조적으로, DTIC는 시험관내 배양 조건에서 인간 내피 세포와 모세혈관 형성을 촉진시켰다(도 6).

[0401] 실시예 25

[0402] C57B6J 마우스의 B16 FO 흑색종 이종이식(xenograft) 모델에서 화합물 1의 항-종양 성장 활성:

[0403] 흑색종 성장에 대한 화합물 1의 생체내 효능을 C57B6J 마우스의 B16 FO 흑색종 이종이식 모델에서 평가했다. 6 주령의 C57B6J 마우스(체중 18-22 g)를 인도 하이데라바드(Hyderabad) 소재의 국립영양연구원(National Institute of Nutrition, NIN)으로부터 구입했다. 동물 시험 프로토콜은 기관윤리위원회(Institutional Ethics Committee)(IAEC)에 의해 승인받았다. 모든 시험은 동물실험에 관한 관리 및 감독을 위한 위원회(Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experiments on Animals, CPCSEA)의 가이드라인 및 OECD 가이드라인을 준수하여 수행하였다. 동물들은 표준 사료에 자유로운 접근을 허용하였고, 차콜로 여과시키고 UV에 노출시킨 물을 임의로(ad libitum) 제공했다. 상기 동물은 조절된 온도(24-26℃), 습도(45-70%), 12h/12h의 명/암 주기로 유지시켰다.

[0404] 흑색종 종양 형성을 유도하기 위하여, 서브-콘플루언트(sub-confluent) B16F0 세포를 잠시 동안의 트립신화(brief trypsinization)에 의해 수확하고, 0.2 ml 인산완충식염수 중의 1×10^6 세포를 피하 주사하였다. 약물 처리는 뚜렷한 종양의 형성후(세포 이식 후 3-5일)에 시작하였다. 약물은 인산완충식염수(10% DMSO, v/v)중에서 조제하였고, 75 mg/kg의 DTIC 또는 25 mg/kg의 화합물 1을 매일 복강을 통하여 투여하였다. 비히클 처리된 대조군 동물은 인산완충식염수 중의 10% DMSO만을 투여했다. 처리 14일 후에, 상기 동물을 CO₂ 흡입에 의해 처사시키고, 종양을 잘라내어 칭량하였다. 도 7은 C57B6J 마우스의 B16 FO 흑색종 이종이식 모델에서 다양한 농도에서의 DTIC 및 화합물 1에 의한 종양 성장을 억제하는 효능 비교를 나타낸다.

[0405] 실시예 26

[0406] nu/nu BALB/c 누드 마우스의 A375 인간 흑색종 이종이식 모델에서 화합물 1의 항-흑색종 효능:

[0407] 상기 화합물 1의 항-흑색종 효능을 추가로 확인하기 위하여, 이 화합물을 nu/nu BALB/c 누드 마우스의 A375 인간 흑색종 이종이식 모델에서 항-흑색종 효능에 대하여 시험하였다. 6-8 주령의 동물(체중 18-22 g)을 이 시험에 사용하였다. 동물 시험 프로토콜은 기관윤리위원회(IAEC)에 의해 승인받았다. 모든 시험은 동물실험에 관한 관리 및 감독을 위한 위원회(CPCSEA)의 가이드라인 및 OECD 가이드라인을 준수하여 수행하였다. 동물들은 멸균 표준 설치류 사료에 자유로운 접근을 허용하였고, 차콜로 여과시키고 UV에 노출시킨 물을 임의로(ad libitum) 제공했다. 상기 동물은 멸균실에 수용하였으며, 통풍되는 우리에 각각 위치시켰다. 상기 멸균실은 조절된 온도(24-26℃), 습도(45-70%), 12h/12h의 명/암 주기로 유지시켰다.

[0408] 흑색종 종양 형성을 유도하기 위하여, 서브-콘플루언트(sub-confluent) A375 인간 흑색종 세포를 잠시 동안의

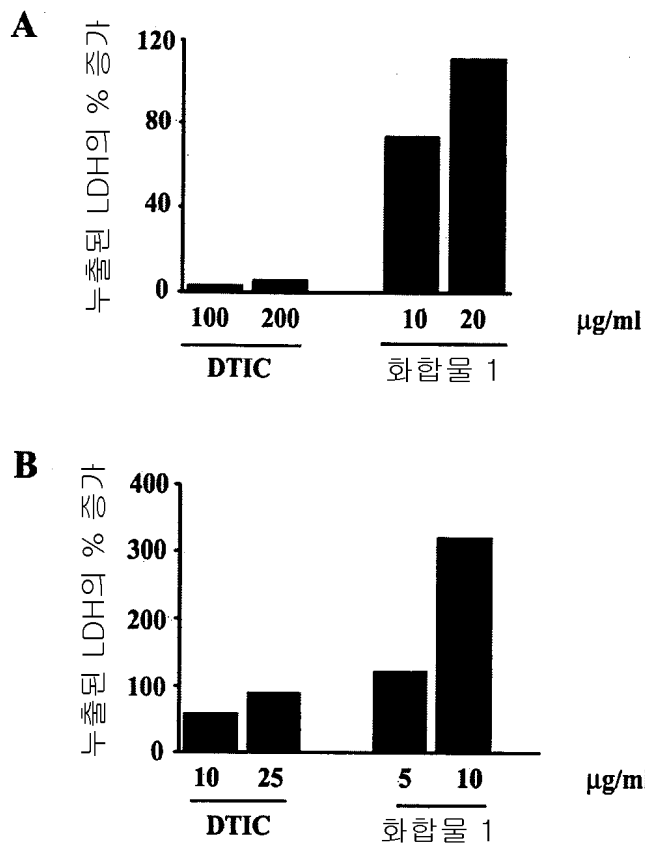
트립신화(brief trypsinization)에 의해 수확하고, 0.2 ml 인산완충식염수 중의 1×10^6 세포를 피하 주사하였다. 약물 처리는 뚜렷한 종양의 형성후(세포 이식 후 6-7일)에 시작하였다. 종양이 형성된 이 시점에서, 비율은 100%이었다. 화합물 1은 10% DMSO (v/v)를 함유하는 인산완충식염수 중에서 조제하였고; 25 mg/kg의 화합물 1을 매일 복강을 통하여 투여하였다. 비히클 처리된 대조군 동물은 인산완충식염수 중의 10% DMSO만을 투여했다. 처리 21일 후에, 상기 동물을 CO₂ 흡입에 의해 치사시키고, 종양 성장을 하기 식에 의해 측정하였다(Friedman HS et al., Mol Cancer Ther 2002;1:943-948).

[0409] $[(\text{길이}) \times (\text{폭})^2] / 2$

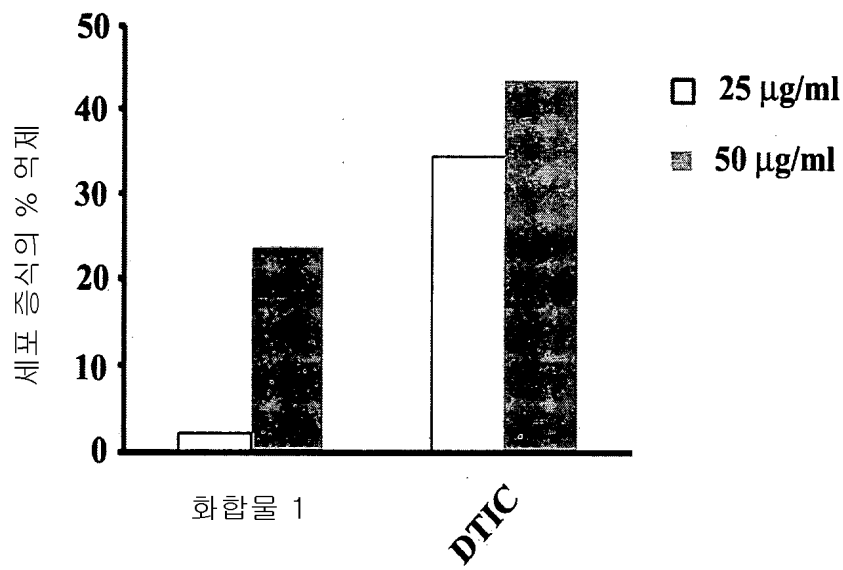
[0410] 화합물 1은 비히클 처리된 군에 비하여 흑색종 종양 성장을 유의성 있게($p=0.04322$) 억제하였다(도 8). 화합물 1은 누드 마우스의 인간 흑색종 이종이식 모델에서 46.52%의 흑색종 종양 성장을 억제할 수 있다. 이러한 관찰 결과는 화합물 1의 항-흑색종 효능을 입증해 주며, 또한 화합물 1이 인간 악성 흑색종을 치료하기 위한 잠재적인 치료제로서 사용될 수 있다는 우리의 발견을 견고하게 한다.

도면

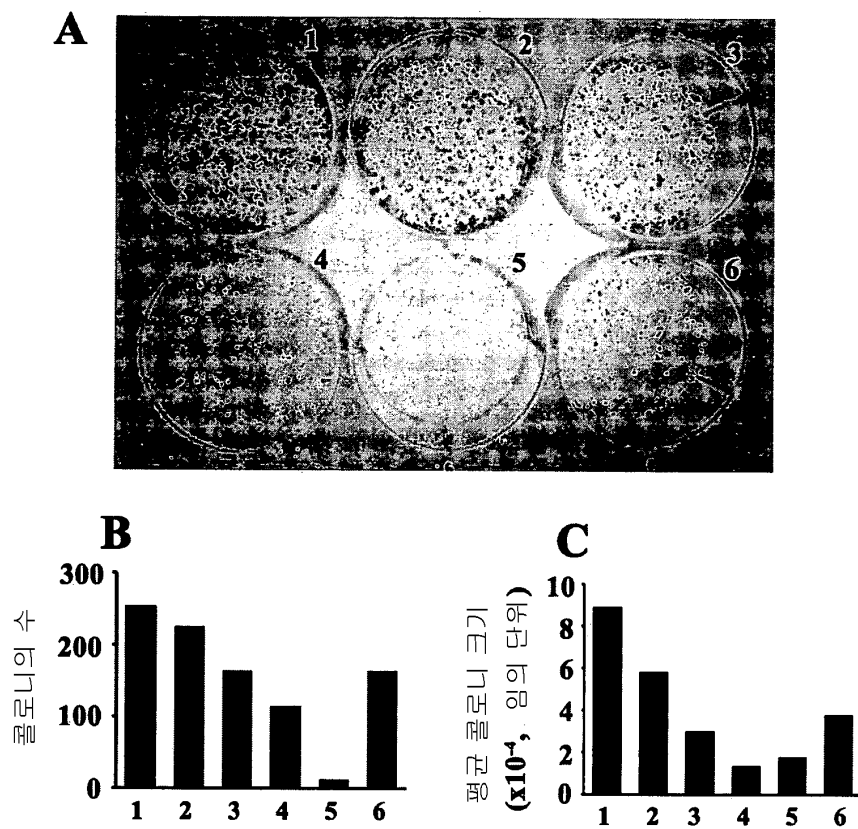
도면1



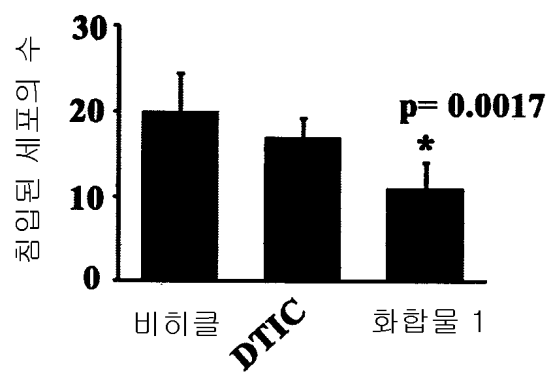
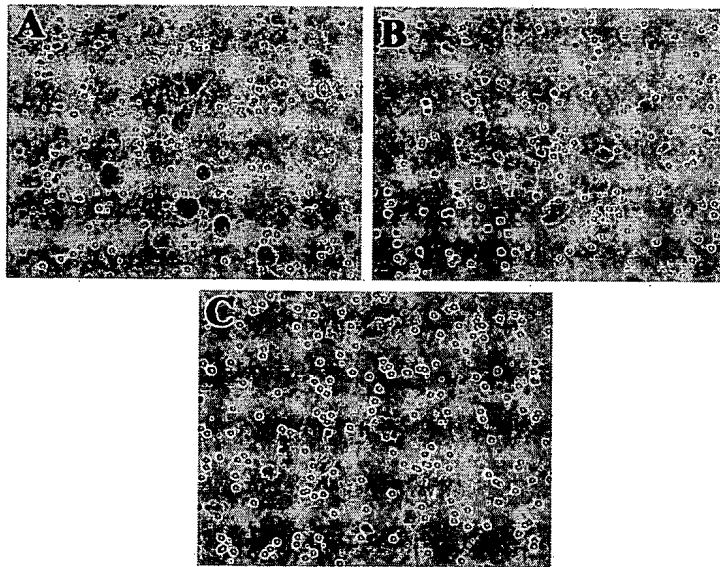
도면2



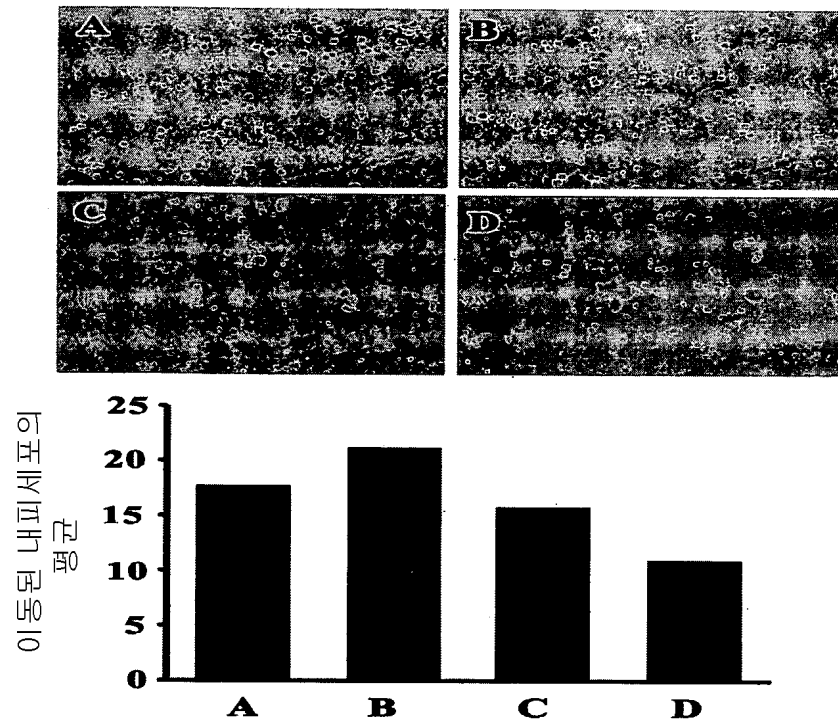
도면3



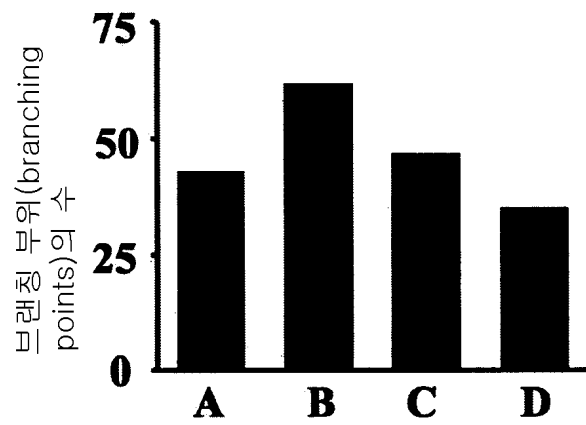
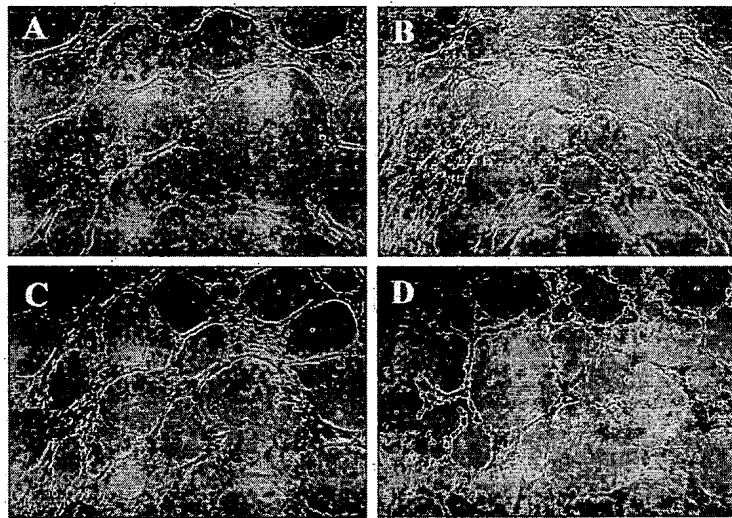
도면4



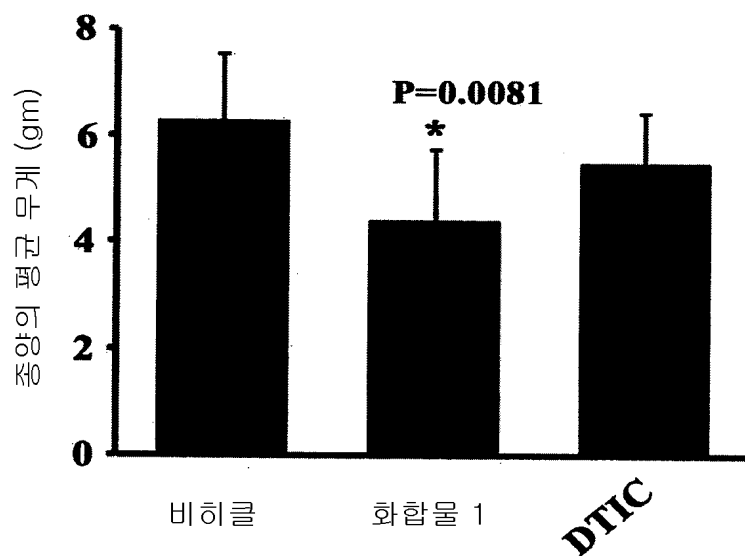
도면5



도면6



도면7



도면8

