



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년10월18일  
(11) 등록번호 10-0768415  
(24) 등록일자 2007년10월12일

(51) Int. Cl.

C07C 317/10(2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7013708

(22) 출원일자 2002년10월11일

심사청구일자 2006년04월12일

번역문제출일자 2002년10월11일

(65) 공개번호 10-2003-0029044

공개일자 2003년04월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2001/012134

국제출원일자 2001년04월13일

(87) 국제공개번호 WO 2001/78712

국제공개일자 2001년10월25일

(30) 우선권주장

60/197,849 2000년04월14일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP02735834 B9

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 13 항

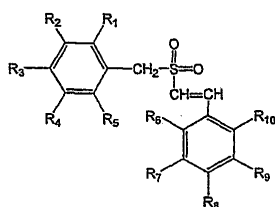
심사관 : 강영진

(54) 치환된 스티릴 벤질설폰, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 증식성 장애 치료용 약제학적 조성물

(57) 요약

화학식 I의 스티릴 벤질설폰 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은, 예를 들면, 항암제를 포함하는 항증식제로서 유용하다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

(a)(i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나;

(b)(i) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

(56) 선행기술조사문헌

JP63150237 B9

WO1999018068 A1

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

(30) 우선권주장

60/234,707 2000년09월22일 미국(US)

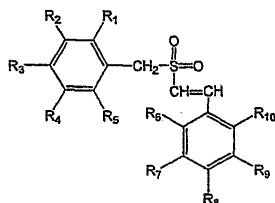
60/271,640 2001년02월27일 미국(US)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

(a)(i)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii)  $R_3$ 은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 세 개 이상이 수소 이외의 라디칼이며; (iii)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나;

(b)(i)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, (E)-배열의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

삭제

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

삭제

### 청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제



청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

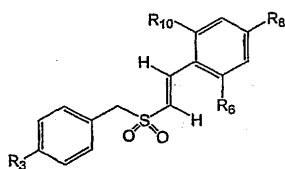
청구항 97

삭제

청구항 98

제2항에 있어서, 화학식 IV의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 IV



위의 화학식 IV에서,

R<sub>3</sub>은 할로젠, C1-C6 알콕시, 시아노, 하이드록실, 포스포네이토, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sub>8</sub>은 할로젠, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 하이드록실, 포스포네이토, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sub>6</sub> 및 R<sub>10</sub>은 C1-C6 알콕시, 하이드록실, 포스포네이토, 아미노, 설펜, 아세톡시 및 디메틸아미노(C2-C6 알콕시)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

### 청구항 99

제2항에 있어서, (E)-4-플루오로스티릴-2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질설펜, (E)-4-클로로스티릴-2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질설펜, (E)-4-브로모스티릴-2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질설펜, (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질설펜, (E)-2,3,4-트리플루오로스티릴-4-플루오로벤질설펜, (E)-2,3,4-트리플루오로스티릴-4-클로로벤질설펜, (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-4-플루오로벤질설펜, (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-4-클로로벤질설펜, (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-4-브로모벤질설펜, (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-3,4-디클로로벤질설펜, (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-4-요오도벤질설펜, (E)-3,4-디메톡시-6-니트로스티릴-4-메톡시벤질설펜, (E)-2-하이드록시-4,6-디메톡시스티릴-4-메톡시벤질설펜, (E)-2-하이드록시-4,6-디메톡시스티릴-4-클로로벤질설펜, (E)-2,6-디메톡시-4-하이드록시스티릴-4-메톡시벤질설펜, (E)-2,6-디메톡시-4-플루오로스티릴-4-메톡시벤질설펜, (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-클로로벤질설펜, (E)-2,6-디메톡시-4-플루오로스티릴-4-클로로벤질설펜, (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-브로모벤질설펜 또는 (E)-2,6-디메톡시-4-플루오로스티릴-4-브로모벤질설펜인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

### 청구항 100

제98항에 있어서, (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-메톡시벤질설펜인 화합물.

### 청구항 101

제1항에 있어서, (Z)-배열의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

### 청구항 102

제101항에 있어서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 가 수소이고,  $R_3$ 이 C1-C6 알콕시 또는 할로젠인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

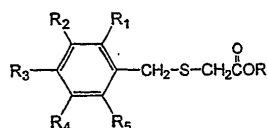
### 청구항 103

제1항, 제2항 및 제98항 내지 제102항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 암, 백혈병, 신생아 혈관종증, 이차 진행성 다중 경화증, 만성 진행성 퇴행성 골수질환, 신경섬유종증, 신경절신경종증(ganglioneuromatosis), 켈로이드 형성, 골(骨) 파제트병(Paget's Disease of the bone), 전흉부 섬유낭성질환, 페로니즈 섬유증(Peyronie's fibrosis), 듀프트렌 섬유증(Dupuytren's fibrosis), 재협착증 및 간경변 치료용 약제학적 조성물.

### 청구항 104

화학식 II의 화합물 또는 이의 염.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

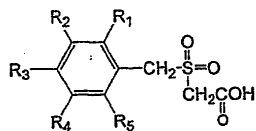
R은 H 또는 C1-C6 알킬이고;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

### 청구항 105

화학식 III의 화합물 또는 이의 염.

화학식 III



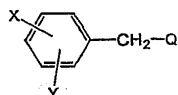
위의 화학식 III에서,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

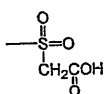
#### 청구항 106

화학식 V의 화합물 또는 이의 염.

화학식 V



위의 화학식 V에서,



Q는 이고,

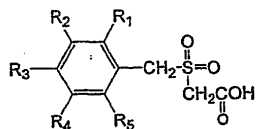
Y는 수소이고,

X는 4-하이드록시, 4-아미노 및 4-설파닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

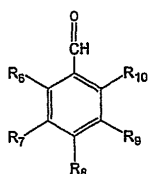
#### 청구항 107

화학식 III의 화합물을 화학식 VI의 화합물과 축합시킴을 포함하는, 제2항의 화합물의 제조방법.

화학식 III



화학식 VI



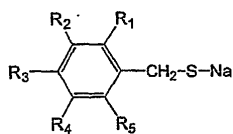
위의 화학식 III 및 VI에서,

(a)(i)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포

스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii) R<sub>3</sub>은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중 세 개 이상이 수소 이외의 라디칼이며; (iii) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나;

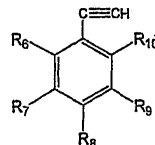
(b)(i) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

### 청구항 108



화학식

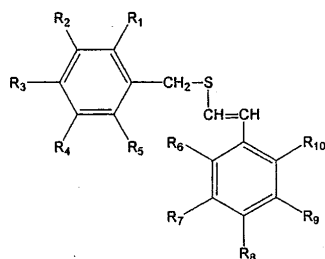
의 화합물을 화학식



의 화합물과 반응시켜서 화학식 Ia의 Z 배열

화합물을 생성시키는 단계 및 화학식 Ia의 화합물을 산화시켜 제101항에 따르는 화합물을 생성시키는 단계를 포함하는, 제101항에 따르는 화합물의 제조방법.

화학식 Ia



위의 화학식 Ia에서,

(a)(i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii) R<sub>3</sub>은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 단 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중 세 개 이상이 수소 이외의 라디칼이며; (iii) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나;

(b)(i) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설펜, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플

루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

## 명세서

### 기술 분야

<1> 본 발명은 암 및 기타 증식성 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

- <2> 막 관통 수용체에서 수신된 세포의 신호는 광범위한 일련의 생리학적 과정들, 예를 들면, 세포 증식, 분화 또는 자멸의 유도[참조: Davis et al., J. Biol. Chem. 268:14553(1993)]에 관련된 신호 변환 경로[참조: Pelech et al., Science 257:1335(1992)]에 의해 세포로 계전된다. MAPK(Mitogen Activated Protein Kinase) 캐스케이드는 세포들이 세포의 신호를 세포내 반응으로 변환하는 주요 신호 시스템이다[참조: Nishida et al., Trends Biochem. Sci. 18:128(1993); Blumer et al., Trends Biochem. Sci. 19:236(1994)]. 당해 캐스케이드의 여러 단계들이 보존되며 MAP 키나아제의 상동성이 상이한 종에서 발견되었다.
- <3> 포유류의 세포에서는, ERK(Extracellular-Signal-Regulated Kinases), ERK-1 및 ERK-2가 MAPK 계열의 원형(原型)이고 가장 잘 연구된 구성 요소인데, 이들 모두의 유일한 특성은 상류의 이중 특이성 키나아제에 의해 트레오닌 및 티로신 잔류물 상에서 포스포릴화(phosphorylation)에 의해 활성화되는 것이다[참조: Posada et al., Science 255:212(1992); Biggs III et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:6295(1992); Garner et al., Genes Dev. 6: 1280(1992)].
- <4> 최근의 연구는 상이한 기질 특이성을 가지며 상이한 자극에 의해 조절되는 c-Jun NH2-말단 키나아제 1 및 2(JNK-1 및 JNK-2)로서 공지되어 있는 MAPK의 추가 서브그룹을 확인하였다[참조: Hibi et al., Genes Dev. 7:2135(1993)]. JNK는 SPK(Stress-activated Protein Kinase)류의 구성 요소이다. JNK는 UV 방사선, 전염증성 사이토카인 및 환경 스트레스를 이용한 세포의 치료에 의해 활성화될 것으로 보인다[참조: Derijard et al., Cell 1025(1994)]. 활성화된 JNK는 c-Jun 단백질의 아미노 말단에 결합되고 이를 ser63 및 ser73에서 포스포릴화시킴으로써 단백질의 전사 활동을 증가시킨다[참조: Adler et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5341(1992); Kwok et al., Nature 370:223(1994)].
- <5> JNK의 추론된 제1 서열의 분석은 이들이 ERK와 별로 관계가 없음을 나타낸다[참조: Davis, Trends Biochem. Sci. 19:470(1994)]. ERK와 JNK는 모두 이들의 활성화를 야기하는 외부의 자극에 응하여 Tyr 및 Thr에서 포스포릴화된다[참조: Davis, Trends Biochem. Sci. 19:470(1994)]. 이들의 활성화에 결정적인 역할을 하는 포스포릴화(Thr 및 Tyr) 위치는 ERK 및 JNK 사이에서 보존된다[참조: Davis, Trends Biochem. Sci. 19:470(1994)]. 그러나, 이들 포스포릴화 위치는 별개의 이중 포스포릴화 모티프, 즉 Thr-Pro-Tyr(JNK) 및 Thr-Glu-Tyr(ERK) 내에 위치한다. 외부 신호에 의한 MAPK 및 JNK의 포스포릴화는 종종 몇몇의 성장 인자 수용체 및 기타 신호 변환 분자를 포함하는 다수의 단백질로 구성된 PTK(Protein Tyrosine Kinase)의 활성화를 포함한다[참조: Gille et al., Nature 358:414(1992)].
- <6> PTK는 잘 정의된 화학 반응, 즉 티로신 잔류물의 포스포릴화에 촉매 작용을 하는 효소이다[참조: Hunter et al., Annu Rev Biochem 54:897(1985)]. 수용체 티로신 키나아제는 특히 이들 키나아제의 기체 영역의 차단제가 효과적이고 선택적인 항증식제를 수득하기 쉽기 때문에 약제를 목적으로 하는 흥미로운 타겟이다. 항증식제로서의 단백질 티로신 키나아제 차단제의 잠재적인 용도는 이미 케르세틴이 PTK 차단제로서 제시된 1981년에 인정되었다[참조: Graziani et al., Eur. J. Biochem. 135:583-589(1983)].
- <7> 가장 잘 이해된 MAPK 경로는 Ras/Raf/MEK/ERK 키나아제 캐스케이드를 구성하는 세포의 신호 조절 키나아제를 포함한다[참조: Boudewijn et al., Trends Biochem. Sci. 20, 18(1995)]. 일단 당해 경로가 상이한 자극들에 의해 활성화되면, MAPK는 핵으로 전위시키고 유전자 전사를 활성화시키는 몇몇 전사 인자를 포함하는 각종 단백질을 포스포릴화한다. 당해 경로의 음성 조절은 본 사건의 캐스케이드를 저지할 수 있다.
- <8> 수용체 티로신 키나아제를 타겟으로 하고 Ras/Raf/MEK/ERK 키나아제 캐스케이드를 저지하는 새로운 화학 요법 항합제가 요구된다. 통상적으로 종양 단백질 및 특히 신호 변환 단백질은 이들이 세포 증식에 활성이 필수적인 단백질의 서브클래스를 나타내고 이들의 활성이 증식성 질환에서 크게 증가하기 때문에 화학 요법의 더욱 선택

적인 타겟이 되기 쉽다.

<9> 또한 종양 세포와 같은 증식성 세포는 죽이지만 정상 세포는 죽이지 않는 매우 선택적인, 새로운 세포 항증식제, 특히 항암 치료제가 요구된다.

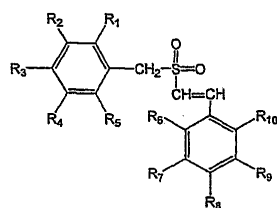
# <10> 발명의 개요

<11> 본 발명은 암 및 기타 증식성 질환을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다. 생물학적 활성 화합물은 스티릴 벤질설폰 형태이다.

<12> 본 발명은 종양 세포는 죽이지만 정상 세포는 죽이지 않는 선택적인 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<13> 본 발명의 하나의 양태에 따르면, 이하의 화학식 I에 따른 신규한 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제공된다:

## 화학식 I



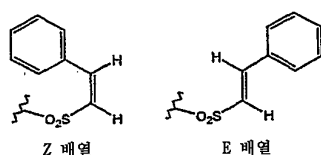
<14>

<15> 위의 화학식 I에서,

<16> (a)(i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나;

(b)(i) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

<17> 스티릴 벤질설폰은 이중 결합의 존재로 인한 시스-트랜스 이성체 현상을 특징으로 한다. 화합물은 문헌[참조: Cahn-Ingold-Prelog system, the IUPAC 1974 Recommendations, Section E: Stereochemistry, in Nomenclature of Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 4<sup>th</sup> ed., 1992, p. 127-138]에 따라서 명명한다. 이중 결합 주위의 입체 관계는 "Z" 또는 "E"로 표시한다. 두 가지 배열 모두 본 발명의 범위에 포함된다:



<18>

<19> 한 양태에 따르면, 벤질 핵, 즉 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>를 함유하는 환 시스템이 적어도 삼치환된다. 따라서, 화학식 I에서, (i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중 세 개 이상이 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드

드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지가 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 이 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

<20> 상기 E-배열 화합물의 바람직한 부(副)양태에 따르면, 벤질 핵이 할로젠으로 5치환되며, 즉  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 가 할로젠이고 동일하거나 상이하며,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 이 수소, 할로젠, C1-C6 알킬 및 C1-C6 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 어떤 양태에서는,  $R_3$ 이 할로젠 또는 C1-C6 알콕시이다.

<21> 상기 E-배열 화합물의 또 다른 바람직한 부양태에 따르면,  $R_3$ 이 C1-C6 알콕시이고,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 두 개 이상이 C1-C6 알콕시이고 나머지가 수소이다.

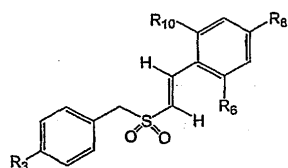
<22> 또 다른 양태에 따르면, 스티릴 핵, 즉  $R_6$  내지  $R_{10}$ 을 함유하는 환 시스템이 적어도 삼치환된다. 따라서, 화학식 I에서, (i)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 세 개 이상이 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지가 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 가 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

<23> 바람직한 부양태에 따르면, 화합물이 E-배열이고, 스티릴 핵이 할로젠으로 5치환되고, 즉  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 이 할로젠이고 동일하거나 상이하다.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬 및 C1-C6 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 이와 같은 양태에 있어서,  $R_3$ 은 할로젠 또는 C1-C6 알콕시이다.

<24> 또 다른 양태에 따르면, 화합물은 E-배열이고, 벤질 핵의 4-위치에서 일치환된다.  $R_3$ 은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 수소이다.  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 세 개 이상이 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지가 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 어떤 양태에서는,  $R_3$ 이 할로젠이고,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 이 수소, 할로젠 및 C1-C6 알콕시로부터 바람직하게 선택되고, 단,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 세 개 이상이 할로젠, C1-C6 알콕시 또는 이들의 배합물이다.

<25> 벤질 핵의 4-위치 치환의 바람직한 부양태에서는, 화합물이 이하의 화학식 IV의 구조 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 갖는다:

#### 화학식 IV



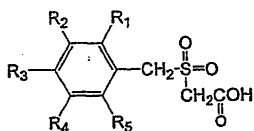
<26>

<27> 위의 화학식 IV에서,

- <28>  $R_3$  및  $R_8$ 은 할로젠, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,
- $R_6$  및  $R_{10}$ 은 C1-C6 알콕시, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.
- 어떤 양태에 있어서,  $R_3$  및  $R_8$ 은 할로젠 및 C1-C6 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.  $R_6$  및  $R_{10}$ 은 바람직하게는 C1-C6 알콕시, 더 바람직하게는 C1-C3 알콕시이다. 어떤 양태에 있어서,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_8$  및  $R_{10}$ 은 C1-C6 알콕시, 바람직하게는 C1-C3 알콕시이다. 각종 알콕시 그룹은 동일할 수도 있고 상이할 수도 있다.
- <29> 또 다른 양태에 따르면, 화합물은 Z-배열이고, 벤질 핵, 즉  $R_1$  내지  $R_5$ 를 함유하는 환 시스템이 적어도 삼치환된다. 따라서, 화학식 I에서, (i)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 세 개 이상이 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지가 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 이 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.
- <30> 이와 같은 Z 배열 화합물의 양태에서는, 벤질 핵이 C1-C6 알콕시로 삼치환되고, 즉  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 두 개가 수소이고,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 세 개가 C1-C6 알콕시, 바람직하게는 메톡시이다. 이와 같은 화합물에서는, 스티릴 핵이 치환되지 않거나, 할로젠으로 일치환 내지 5치환, 특히 5치환된다.
- <31> 또 다른 양태에 따르면, 화합물이 Z 배열이고, 스티릴 핵, 즉  $R_6$  내지  $R_{10}$ 을 함유하는 환 시스템이 적어도 삼치환된다. 따라서, 화학식 I에서, (i)  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 세 개 이상이 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지가 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 가 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.
- <32> 이와 같은 Z 배열 화합물의 한 양태에 따르면, 스티릴 핵이 할로젠으로 5치환된다.  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 할로젠이고 동일하거나 상이하지만, 바람직하게는 불소이다. 이와 같이 스티릴 핵이 5치환되는 양태에서는,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 가 수소, 할로젠, C1-C6 알킬 및 C1-C6 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 이와 같은 양태에서는, 벤질 핵이 C1-C6 알콕시로 삼치환되고, 즉  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 두 개가 수소이고,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 세 개가 C1-C6 알콕시, 바람직하게는 메톡시이다. 기타 다른 양태에서는, 벤질 핵이 4-위치에서 일치환되고, 즉,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 가 수소이고,  $R_3$ 이 수소 이외의 다른 것이다. 이와 같은 일치환 부 양태에서는,  $R_6$ 이 C1-C6 알콕시, 바람직하게는 메톡시 또는 할로젠이다.
- <33> Z 배열 화합물의 기타 다른 양태에 따르면, 벤질 핵이 특히 4-위치에서 할로젠으로 일치환되고, 스티릴 핵이 바람직하게는 할로젠으로 적어도 삼치환된다.
- <34> Z 배열 화합물의 한 양태에 따르면,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 가 할로젠이고 동일하거나 상이하며,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 이 수소, 할로젠, C1-C3 알킬 및 C1-C3 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.
- <35> 기타 다른 양태에 따르면, 화학식 I에 따른 화합물의 제조방법이 제공된다. 이와 같은 한 양태에서는, 화합물이 E 배열이다. 당해 화합물은 화학식 III의 화합물과 화학식 VI의 화합물을 축합시켜 제조한다:

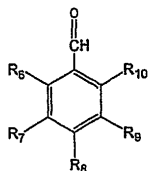


### 화학식 III



<36>

### 화학식 VI

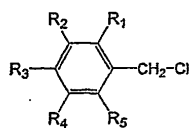


<37>

<38> 위의 화학식 III 및 VI에서,

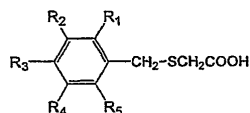
<39> (a)(i) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나;

(b)(i) R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; (ii) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.



<40>

화학식 III의 화합물이, 나트륨 글리콜레이트를 화학식 (i)의 벤질 클로라이드 화합물(여기서,

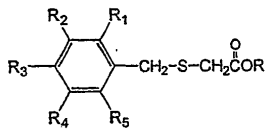


R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>는 위에서 정의한 바와 같다)과 반응시켜서 화학식 (ii)의 벤질티오아세트산 화합물(여기서, R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>는 위에서 정의한 바와 같다)을 생성시킨 후에 이를 산화시켜 화학식 III의 화합물을 생성 시킴으로써 제조된다.

<41>

또는, 벤질티오아세트산 중간체는 화학식 HSCH<sub>2</sub>COOR의 화합물(여기서, R은 C1-C6 알킬이다)을 상기 벤질 클로라이드 화합물과 반응시켜서 화학식 II의 화합물을 생성시키고 화학식 II의 화합물을 알칼리성 또는 산성 가수분해시켜 상응하는 벤질티오아세트산 화합물로 전환시킴으로써 제조된다.

## 화학식 II



<42>

<43>

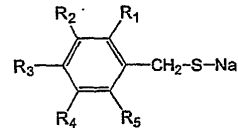
위의 화학식 II에서,

<44>

R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub>는 위에서 정의한 바와 같고,

<45>

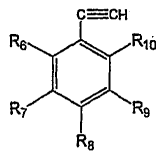
R은 C1-C6 알킬이다.



<46>

Z 배열을 갖는 화학식 I의 화합물의 제조방법이 제공된다. 화학식

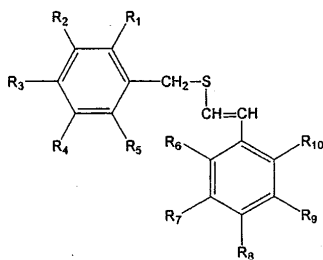
의 나트륨 벤질티올레



이트를 화학식

의 페닐아세틸렌과 반응시켜서 화학식 Ia의 Z-스티릴 벤질설파이드를 생성시킨다.

## 화학식 Ia



<47>

<48>

위의 화학식 Ia에서,

R<sub>1</sub> 내지 R<sub>10</sub>은 위에서 정의한 바와 같다.

<49>

그 후 Z-스티릴 벤질설파이드가 산화되어 Z 배열의 화학식 I의 화합물이 생성된다.

<50>

단독으로 또는 또 다른 치환기의 부분으로서의 "알킬"이라는 용어는, 달리 언급되지 않는 한, 탄소수가 지정되어 있는(즉, C1-C6이 1 내지 6개의 탄소를 의미한다) 2라디칼 및 다중라디칼을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 의미하며, 직쇄 또는 측쇄 그룹을 함유한다. C1-C3 알킬, 특히 에틸 및 메틸이 가장 바람직하다.

<51>

단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용되는 "알콕시"라는 용어는, 달리 언급되지 않는 한, 상기와 같이 산소 원자를 통해서 분자의 나머지에 연결되어 있는 탄소수가 지정된 알킬 그룹을 의미하고, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시 및 고급 동족체 및 이성체이다. C1-C3 알콕시, 특히 에톡시 및 메톡시가 바람직하다.

<52>

"디메틸아미노(C2-C6 알콕시)"는 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-(여기서, n은 2 내지 6이다)를 의미한다. 바람직하게는, n은 2 또는 3이다. 가장 바람직하게는, n은 2이고, 즉 당해 그룹은 디메틸아미노에톡시 그룹((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-)이다.

<53>

"할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

<54>

"포스포네이트"는 그룹 -P(O)(OH)<sub>2</sub>를 의미한다.

<55> "설파밀"은 그룹  $-SO_2NH_2$ 를 의미한다.

<56> 벤질 또는 스티릴 핵 상의 치환기가 알킬 또는 알콕시 그룹인 경우, 탄소 수는 측쇄 또는 직쇄일 수 있으며, 바람직하게는, 직쇄이다. 바람직하게는, 알킬 및 알콕시 그룹이 C1-C3 알킬 및 C1-C3 알콕시, 가장 바람직하게는 메틸 및 메톡시로 이루어진다.

<57> "치환된"이라는 용어는 원자 또는 원자 그룹이 또 다른 그룹에 부착된 치환기로서 수소를 대체함을 의미한다.

<58> "환자"는 동물 또는 인간이다.

<59> 또한 약제학적으로 허용되는 담체 및 상기 화학식 I의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

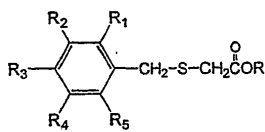
<60> 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 단독으로 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여함을 포함하는 증식성 장애, 특히 암의 치료방법이 제공된다.

<61> 본 발명의 또 다른 양태에서는, 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 단독으로 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여함을 포함하는 암 환자의 종양 세포의 성장을 억제하는 방법이 제공된다.

<62> 또 다른 양태에서는, 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 단독으로 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여함을 포함하는, 암 환자의 암세포, 더 바람직하게는 종양 세포의 자멸을 유도하는 방법이 제공된다.

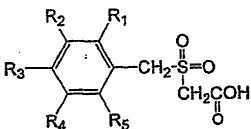
<63> 또 다른 양태에서는, 화학식 I의 화합물 제조시 중간체로서 유용한 신규한 화합물이 제공된다. 당해 중간체는 화학식 II 및 III의 화합물을 포함한다:

<64> 화학식 II



<65>

<66> 화학식 III



<67>

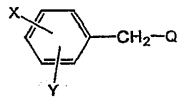
<68> 위의 화학식 II 및 III에서,

R은 수소 또는 C1-C6 알킬이고;

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

<69> 또 다른 양태에 따르면, 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 유용한 신규한 중간체는 화학식 V의 화합물을 포함한다.

**화학식 V**

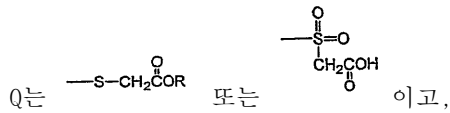


<70>

<71>

위의 화학식 V에서,

<72>



<73>

R은 H 또는 C1-C6 알킬이고,

<74>

X 및 Y는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설퍼닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 단 Y가 수소일 경우 X가 수소, 4-클로로, 4-브로모, 4-플루오로 또는 4-알콕시가 아니다.

<75>

한 양태에 있어서, X 및 Y는 위에서 정의한 바와 같으나 Y가 수소일 경우 X는 4-트리플루오로메틸, 4-니트로 또는 4-시아노가 아니고, X가 4-클로로일 경우 Y는 2-클로로 또는 3-클로로가 아니라는 추가의 단서를 갖는다.

<76>

바람직한 양태에 따르면, 중간체는 Y는 수소이고 X는 4-하이드록시, 4-아미노 및 4-설퍼닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화학식 V에 따라서 제공된다.

**발명의 상세한 설명**

<77>

본 발명에 따르면, 고도로 치환된 스티릴 벤질설퍼 유도체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 정상 세포는 죽이지 않고 각종 유형의 종양 세포를 선택적으로 죽인다.

<78>

벤질 또는 스티릴 방향족 핵 중 하나 이상이 적어도 3치환된다. 이 문맥에서 "치환된"이라는 용어는 원자 또는 원자 그룹이 방향족 환 탄소 원자에 부착된 치환기로서 수소를 대체함을 의미한다.

<79>

특정 양태에 따라, 벤질 및/또는 스티릴 방향족 핵은 삼치환되는데, 즉 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub> 중 단지 2개만이 수소이고/이거나 R<sub>6</sub> 내지 R<sub>10</sub> 중 단지 2개만이 수소이다. 치환체의 대표적인 조합은 표 1에 기재되어 있다:

**【표 1】**

<80>

삼치환			
a	할로젠	할로젠	할로젠
b	할로젠	할로젠	C1-C6 알킬
c	할로젠	할로젠	C1-C6 알콕시
d	할로젠	할로젠	니트로
e	할로젠	할로젠	카복실
f	할로젠	C1-C6 알킬	C1-C6 알킬
g	할로젠	C1-C6 알콕시	C1-C6 알콕시
h	C1-C6 알킬	C1-C6 알킬	C1-C6 알킬
i	C1-C6 알콕시	C1-C6 알콕시	C1-C6 알콕시
j	C1-C6 알킬	C1-C6 알킬	니트로
k	C1-C6 알콕시	C1-C6 알콕시	니트로

<81>

특정 양태에 따라, 벤질 및/또는 스티릴 방향족 핵은 사치환되는데, 즉 R<sub>1</sub> 내지 R<sub>5</sub> 중 단지 1개만이 수소이고/이거나 R<sub>6</sub> 내지 R<sub>10</sub> 중 단지 1개만이 수소이다. 치환체의 대표적인 배합은 표 2에 기재되어 있다:

【표 2】

<82>

사치환				
a	할로젠	할로젠	할로젠	할로젠
b	할로젠	할로젠	할로젠	C1-C6 알킬
c	할로젠	할로젠	할로젠	C1-C6 알콕시
d	할로젠	할로젠	할로젠	니트로
e	할로젠	할로젠	C1-C6 알킬	C1-C6 알킬
f	할로젠	할로젠	C1-C6 알콕시	C1-C6 알콕시
g	C1-C6 알킬	C1-C6 알킬	C1-C6 알킬	니트로
h	C1-C6 알콕시	C1-C6 알콕시	C1-C6 알콕시	니트로

<83>

기타 양태에 따라, 벤질 및/또는 스티릴 방향족 핵은 바람직하게는 할로젠, 가장 바람직하게는 동일한 할로젠, 예를 들면, 불소로 오치환된다.

<84>

벤질 또는 스티릴 핵 상의 치환 위치에 대한 치환 패턴은 어떠한 치환 패턴도 포함할 수 있다. 예를 들면, 3치환은 2, 3 및 4위치, 2, 4 및 5위치 또는 2, 4 및 6위치의 치환을 포함할 수 있다. 마찬가지로, 4치환 패턴은, 예를 들면, 2, 3, 4 및 5위치 또는 2, 3, 5 및 6위치의 치환을 포함할 수 있다.

<85>

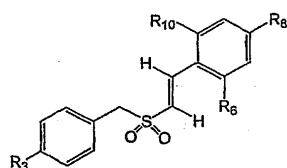
어떤 바람직한 양태에 따르면, 벤질 및/또는 스티릴 핵의 4-위치가 치환된다. 즉,  $R_3$  및/또는  $R_8$ 이 수소 이외의 것이다. 바람직하게는,  $R_8$  및/또는  $R_8$ 이 수소 또는 C1-C6 알콕시이다.

<86>

이와 같은 4-위치 치환의 한 양태에 따르면, 벤질 핵은 이의 4위치에서 일치환된다.  $R_3$ 은 할로젠, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시 및 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 수소이고;  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 세 개 이상이 수소 이외의 것이다. 화학식 IV에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 특히 바람직하다:

<87>

화학식 IV



<88>

<89>

위의 화학식 IV에서,

$R_3$  및  $R_8$ 은 할로젠, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

$R_6$  및  $R_{10}$ 은 C1-C6 알콕시, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시 및 디메틸아미노(C2-C6 알콕시)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

어떤 양태에서는,  $R_3$  및  $R_8$ 은 할로젠 및 C1-C6 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.  $R_6$  및  $R_{10}$ 은 바람직하게는 C1-C6 알콕시, 더 바람직하게는 C1-C3 알콕시이다. 어떤 양태에서는,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_8$  및  $R_{10}$ 은 C1-C6 알콕시, 바람직하게는 C1-C3 알콕시이다.

<90>

이와 같은 화학식 I의 4-위치 치환의 또 다른 양태에 따르면,  $R_3$ 은 C1-C6 알콕시이고;  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  및  $R_5$  중 두 개가 또한 C1-C6 알콕시이고, 이 중 나머지가 수소이다. 즉, 벤질 핵이 C1-C6 알콕시 그룹으로 치환된다.  $R_6$ ,

R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설퍼닐, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

<91> 벤질 및/또는 스티릴 핵 상에 알콕시 치환기를 함유하는 상기 각각의 양태에서는, 알콕시 그룹이 바람직하게는 C1-C3 알콕시 그룹이며, 바람직하게는 메톡시여야 한다.

<92> 어떤 이론으로 한정하지 않고, 당해 화합물이 MAPK 신호 변환 경로에 영향을 미침으로써 종양 세포 성장 및 생존성에 영향을 미치는 것으로 여겨진다. 세포 성장 억제제 ERK 및 JNK 유형의 MAPK의 조절과 관계된다. 어떤 이론으로 한정하지 않고, 본 발명의 스티릴 설퍼닐은 ERK-2의 포스포릴화 능력을 차단할 수 있다.

<93> 본 발명의 화합물은 세포 사멸을 유도함으로써 종양 세포의 증식을 억제하는 것으로 보인다. 당해 화합물은 광범위한 종양 유형에 대하여 효과적이며, 유방, 전립선, 난소, 폐, 결장직장, 뇌(즉, 신경교종) 및 신장에 한정되지 않는 것으로 여겨진다. 당해 화합물은 또한 백혈병 세포에 대하여 효과적인 것으로 여겨진다. 당해 화합물은 종양 세포를 죽이는 농도에서 정상 세포를 죽이지 않는다.

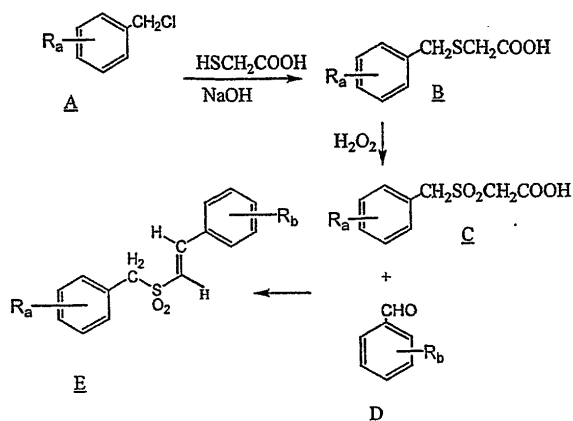
<94> 화합물은 또한 암이 아닌 증식성 장애의 치료에 유용한 것으로 여겨지나, 신생아 혈관종증, 이차 진행성 다중 경화증, 만성 진행성 퇴행성 골수질환, 신경섬유종증, 신경절신경종증(ganglioneuromatosis), 켈로이드 형성, 골(骨) 파제트병(Paget's Disease of the bone), 전흉부 섬유낭성질환, 페로니즈 앤드 듀프트렌 섬유증(Peyronie's and Dupuytren's fibrosis), 재협착증 및 간경변에 한정되는 것은 아니다.

<95> 당해 광범위한 종양 세포를 본 발명의 스티릴 벤질설퍼닐 화합물로 치료함으로써 세포 증식을 억제하고 자멸성 세포의 사멸을 유도한다.

<96> 본 발명의 화합물로 치료된 종양 세포는 세포 사이클의 G2/M기에 축적된다. 세포가 G2/M기를 빠져나갈 때, 이들이 세포 자멸되는 것으로 보인다. 정상 세포를 스티릴 설퍼닐로 치료하는 것은 세포 자멸을 일으키지 않는다.

<97> (E)-스티릴 벤질설퍼닐은 방향족 알데히드와 벤질설퍼닐 아세트산과의 크노페나겔(Knoevenagel) 축합으로 제조할 수 있다. 당해 절차는 전문을 본원의 참조문헌으로 인용하는 문헌[참조: Reddy et al., Acta. Chim. Hung. 115:269-71(1984); Reddy et al., Sulfur Letters 13:83-90(1991); Reddy et al., Synthesis No. 4, 322-323(1984); 및 Reddy et al., Sulfur Letters 7:43-48(1987)]에 기재되어 있다.

<98> 이하의 도식에 따르면, R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub> 각각은 방향족 핵 상의 0 내지 5개의 치환기로 표시된다. 벤질 티오아세트산 (B)은 나트륨 티오글리콜레이트 및 벤질 클로라이드(A)의 반응으로 생성된다. 그리고 나서 벤질 티오아세트산 (B)이 30%의 과산화수소로 산화되어 상응하는 벤질설퍼닐 아세트산(C)을 제공한다. 벤질아민 및 빙초산의 존재 하에 크노페나겔 반응을 통해서 벤질설퍼닐 아세트산(C)을 방향족 알데히드(D)와 축합시켜서 목적하는 (E)-스티릴 벤질설퍼닐(E)을 수득한다.



<99> (E)-스티릴 벤질설퍼닐

<100> 이하에 상기 도식에 따른 (E)-스티릴 벤질설퍼닐의 두 개의 파트의 합성 절차를 보다 상세히 기술한다.

<101> 일반 방법 1: (E)-스티릴 벤질설퍼닐의 합성

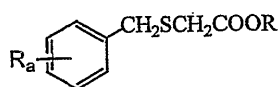
<102> 파트 A. 메탄올(200ml) 중 수산화나트륨(8g, 0.2mol)의 용액에 티오글리콜산(0.1mol)을 천천히 첨가하고, 플라

스크의 내용물을 교반하여 생성된 침전물을 용해시킨다. 그리고 나서 적당히 치환되거나 치환되지 않은 벤질 클로라이드(0.1mol)를 순차적으로 첨가하고 반응 혼합물을 2 내지 3시간 동안 환류시킨다. 냉각된 내용물을 분쇄한 얼음에 쏟아 붓고 묽은 염산(200ml)으로 중화시킨다. 수득한 상응하는 벤질티오아세트산(0.1mol)을 1시간 동안 환류시켜서 빙초산(125ml) 중 30%의 과산화수소(0.12mol)로 산화시킨다. 내용물을 냉각시키고 분쇄한 얼음에 쏟아 붓는다. 분리된 고체를 온수로 재결정시켜서 상응하는 순수 벤질설포닐아세트산을 제공한다.

<103> 파트 B. 빙초산(12ml) 중 벤질설포닐 아세트산(10mmol), 적당히 치환되거나 치환되지 않은 방향족 알데히드(10mmol) 및 벤질아민(200ml)의 혼합물을 2 내지 3시간 동안 환류시킨다. 내용물을 저온 에테르(50ml)로 냉각시키고 처리한다. 침전된 생성물을 여과하여 분리시킨다. 여과액을 보다 많은 양의 에테르로 희석시키고 연속적으로 중탄산나트륨(20ml), 중아황산나트륨(20ml), 묽은 염산(20ml)의 포화 용액 및 최종적으로 물(35ml)로 세척한다.

<104> 파트 A의 대안에 따르면, 티오글리콜산을 티오글리콜레이트  $\text{HSCH}_2\text{COOR}$ (여기서, R은 알킬 그룹, 통상적으로 C1-C6 알킬이다)로 치환함으로써 적합한 벤질설포닐아세트산을 생성할 수 있다. 이는 화학식 F의 알킬벤질티오아세테이트 중간체를 형성하며, 그 후 알칼리성 또는 산성 가수분해에 의해 상응하는 벤질 티오아세트산(B)으로 전환된다.

### 화학식 F



<105> <106> (Z)-스티릴 벤질설포닐은 치환된 페닐아세틸렌에 대한 적당한 티올의 친핵성 첨가에 이어서 수득된 설파이드를 과산화수소로 산화시켜서 (Z)-스티릴 벤질설포닐을 수득하여 제조된다. 당해 절차는 일반적으로 전문을 본원의 참조문헌으로 인용하는 문헌[참조: Reddy et al., Sulfur Letters 13:83-90(1991)]에 기재되어 있다.

<107> 합성의 제1단계에서는, 적당히 치환되거나 치환되지 않은 나트륨 벤질 머캅탄으로부터 제조된 치환되거나 치환되지 않은 나트륨 벤질티올레이트를 적당히 치환된 페닐아세틸렌과 반응시켜 상응하는 치환 (Z)-스티릴 벤질설파이드의 순수한 Z-이성체를 양호한 수율로 생성한다. 합성의 제2단계에서는, 치환된 (Z)-스티릴 벤질설파이드 중간체가 산화제, 예를 들면, 과산화수소로 처리되어 순수한 Z-이성체 형태의 상응하는 설포닐로 산화된다.

<108> 이하에 치환된 (Z)-스티릴 벤질설포닐을 제조하기 위한 두 개의 파트의 합성 절차를 보다 상세히 기술한다. 출발 스티렌 및 나트륨 벤질 머캅탄 중 하나 이상이 적어도 3치환되어 화학식 I에 따른 화합물을 생성할 수 있다.

<109> 일반 방법 2: 치환된 (Z)-스티릴 벤질설포닐의 합성

<110> A. 클로로포름(200ml) 중의 치환되거나 치환되지 않은 스티렌(0.5mol)의 냉각 교반된 용액(40℃)에 클로로포름(100ml) 중의 브롬(0.5mol) 용액을 적가한다. 첨가를 완료한 후, 플라스크의 내용물을 추가로 30분 동안 교반한다. 로터베이프(rotavapor)에서 클로로포름을 제거하여 1,2-디브로모아릴 에탄의 결정질 고체를 수득한다.

<111> B. 정류된 알코올(400ml) 중 과산화칼륨(85g)의 용액을 실온(25℃)으로 냉각하고 상기 1,2-디브로모아릴 에탄(0.33mol)을 분획으로 첨가하여 발열 반응을 조절한다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 가열하여 6시간 동안 환류시킨다. 그리고 나서 내용물을 냉각시키고 물(1000ml)에 쏟아붓는다. 분리된 치환되거나 치환되지 않은 페닐아세틸렌은 (액체일 경우에는) 증류 또는 (고체일 경우에는) 재결정으로 정제한다.

<112> C. 460mg(0.02g 원자)의 나트륨(i), 치환되거나 치환되지 않은 나트륨 벤질 머캅탄(0.02mol)(ii) 및 무수 메탄올 80ml(iii)로부터 제조된 치환되거나 치환되지 않은 나트륨 벤질티올레이트의 환류한 메탄올 용액에 갓 증류된 치환되거나 치환되지 않은 페닐아세틸렌을 첨가한다. 당해 혼합물을 20시간 동안 환류시키고 냉각시킨 후 분쇄한 얼음에 쏟아붓는다. 정제되지 않은 생성물을 메탄올 또는 수성 메탄올로부터 여과, 건조 및 재결정화하여 순수한 치환 (Z)-스티릴 벤질설파이드를 수득한다.

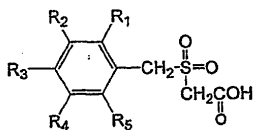
<113> D. 빙초산 30ml 중의 치환된 (Z)-스티릴 벤질설파이드(3g)의 얼음 냉각 용액을 30%의 과산화수소 7.5ml로 처리한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류시키고 분쇄한 얼음에 쏟아붓는다. 분리된 고체를 2-프로판올로부터 여과, 건조 및 재결정화시켜서 순수한 치환 (Z)-스티릴 벤질설포닐을 수득한다. 화합물의 순도는 TLC에 의해 확인되며 기하학적 배열은 IR 및 NMR 스펙트럼 데이터에 의해 결정된다.

<114> 벤질 티오아세트산(B), 벤질설포닐 아세트산(C) 및 알킬벤질티오아세테이트(F)는 본 발명의 또 다른 양상을 생



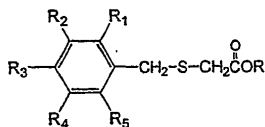
성하는 신규한 중간체이다. 따라서, 치환된 벤질스티릴 설펜의 합성에 유용한 중간체 화합물은 치환된 벤질티오아세트산, 화학식 II의 에스테르 및 화학식 III의 치환된 벤질설폰일 아세트산으로 이루어진다:

<115> 화학식 III



<116>

<117> 화학식 II



<118>

<119> 위의 화학식 II 및 III에서,

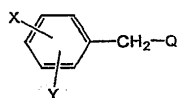
<120> R은 H 또는 C1-C6알킬이고;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중 세 개 이상은 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

<121> 화학식 II 및 III의 중간체의 바람직한 양태에 따르면, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub> 중 세 개 이상이 할로젠, C1-C6 알킬 및 C1-C6 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 이들 중 나머지가 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. C1-C3 알킬 및 C1-C3 알콕시가 바람직한 알킬 및 알콕시 치환기이며, 메틸 및 메톡시가 가장 바람직하다. 기타 다른 바람직한 양태에 따르면, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 모두 할로젠, 바람직하게는 동일한 할로젠이거나, C1-C6 알콕시, 더 바람직하게는 C1-C3 알콕시, 가장 바람직하게는 메톡시이다.

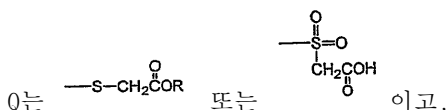
<122> 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 유용한 기타 신규한 중간체는 화학식 V의 화합물을 포함한다:

<123> 화학식 V



<124>

<125> 위의 화학식 V에서,



<127> R은 H 또는 C1-C6 알킬이고,

<128> X 및 Y는 수소, 할로젠, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 니트로, 시아노, 카복실, 하이드록실, 포스포네이트, 아미노, 설파밀, 아세톡시, 디메틸아미노(C2-C6 알콕시) 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 단 Y가 수소일 경우 X는 수소, 4-클로로, 4-브로모, 4-플루오로 또는 4-알콕시가 아니다.

<129> 한 양태에 있어서, X 및 Y는 위에서 정의한 바와 같으나, Y가 수소일 경우 X는 4-트리플루오로메틸, 4-니트로 또는 4-시아노가 아니고 X가 4-클로로일 경우 Y는 2-클로로 또는 3-클로로가 아니라는 추가의 단서를 갖는다.

<130> 바람직한 양태에 따르면, 중간체는 Y가 수소이고 X가 4-하이드록시, 4-아미노 및 4-설파밀로 이루어진 그룹으로



부터 선택된 화학식 V에 따라서 제공된다.

- <131> 중간체는 상기 일반 방법 1의 파트 A에 따라서 제조할 수 있다.
- <132> 본 발명에 따라서 제조된 대표적인 중간체 및 이들 각각의 융점은 다음과 같다(ND = 융점 없음):
- <133> 2,4-디클로로벤질티오아세트산, 69-71℃;
- <134> 2,4-디클로로벤질설포닐아세트산, 178-180℃;
- <135> 4-요오도벤질티오아세트산, 79-81℃;
- <136> 4-요오도벤질설포닐아세트산, 193-196℃;
- <137> 2-메톡시벤질티오아세트산, 액체;
- <138> 2-메톡시벤질설포닐아세트산, 액체;
- <139> 2,4-디메톡시벤질티오아세트산, ND;
- <140> 2,4-디메톡시벤질설포닐아세트산, ND;
- <141> 4-시아노벤질티오아세트산, 80-82℃;
- <142> 4-시아노벤질설포닐아세트산, 211-213℃;
- <143> 4-트리플루오로메틸벤질티오아세트산, ND;
- <144> 4-트리플루오로메틸벤질설포닐아세트산, 162-164℃;
- <145> 2,3,4-트리메톡시벤질티오아세트산, 액체;
- <146> 2,3,4-트리메톡시벤질설포닐아세트산, 140-144℃;
- <147> 3,4,5-트리메톡시벤질티오아세트산, ND;
- <148> 3,4,5-트리메톡시벤질설포닐아세트산, 165-167℃;
- 2,4,6-트리메톡시벤질티오아세트산, ND;
- <149> 2,4,6-트리메톡시벤질설포닐아세트산, ND;
- <150> 2-니트로-4,5-디메톡시벤질티오아세트산, ND;
- <151> 2-니트로-4,5-디메톡시벤질설포닐아세트산, 137-140℃;
- <152> 3,5-디메톡시벤질티오아세트산, 액체;
- <153> 3,5-디메톡시벤질설포닐아세트산, 액체;
- <154> 2-메톡시-5-니트로벤질티오아세트산, 액체;
- <155> 2-메톡시-5-니트로벤질설포닐아세트산, 158-160℃;
- <156> 4-하이드록시벤질티오아세트산, ND;
- <157> 4-하이드록시벤질설포닐아세트산, ND;
- <158> 1,2,3,4,5-펜타플루오로벤질티오아세트산, 68-70℃; 및
- <159> 1,2,3,4,5-펜타플루오로벤질설포닐아세트산, 108-110℃.
- <160> 본 발명은 또한 화학식 I에 따른 화합물의 단리된 광학 이성체에 관한 것이다. 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있다. "단리된"이란 동일한 화학식의 상응하는 광학 이성체(들)로부터 실질적으로 단리된 화합물을 의미한다. 바람직하게는, 단리된 이성체는 순수한 광학 이성체 약 80중량% 이상, 보다 바람직하게는 90중량% 이상, 더 바람직하게는 98중량% 이상, 가장 바람직하게는 약 99중량% 이상이다. 본 발명은 부분입체 이성체 뿐만 아니라, 이들의 라세미 형태 및 분할된 거울상 이성체적으로 순수한 형태 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 의미한다. 단리된 광학 이성체는 익히 공지된 키랄 분리 기술에 의해 라세미 혼합물로부터 정제될 수 있다. 이러한 하나의 방법에 따라, 화학식 I의 구조를 갖는 화합물의 라세미 혼합물, 또는 이의 키랄 중

간체는 일련의 다이셀 키랄팩(DAICEL CHIRALPAK) 계열 칼럼[제조: 다이셀 케미칼 인더스트리즈, 리미티드 (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 일본 도쿄]의 시리즈인 적합한 키랄 칼럼을 사용하여 HPLC로 순수한 광학 이성체 99중량%로 분리된다. 제조업자의 지시에 따라 칼럼을 작동시킨다.

- <161> 본 발명의 스티릴 벤질설폰 화합물은 스티릴 설폰에 대한 항체를 증가시키기 위해 화학 그룹으로 유도되어 담체 분자에 공액될 수 있다. 적합한 유도 화학 작용은 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지되어 있다. 바람직하게는, 유도체는 카복실산 유도체를 포함한다. 담체는 적당한 숙주 동물에서 면역 반응을 일으킬 수 있을 충분히 큰 분자를 포함한다. 이러한 바람직한 담체는 키홀 림펫 헤모시아닌(KLH; keyhole limpet haemocyanin)이다.
- <162> 본 발명의 화합물은 당해 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염을 가질 수 있다. "약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 알칼리 금속 염을 형성하고 유리 산 또는 유리 염기의 추가 염을 형성하는 데 통상적으로 사용되는 염을 포함한다. 염의 성질은 중요하지 않지만, 이는 약제학적으로 허용된다. 적합한 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 무기 산 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기 산의 예로 염산, 브롬산, 요오드산, 질산, 탄산, 황산 및 인산이 있다. 적합한 유기 산은 유기 산의 지방족, 지환족, 방향족, 아르지방족, 헤테로사이클릭, 카복실산 및 설폰산 부류, 예를 들면, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 4-하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(팜산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 판토텐산, 2-하이드록시에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 셀파닐산, 사이클로헥실아미노설폰산, 스테아르산, 알긴산, 베타-하이드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산 및 갈락투론산이 있다. 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 적합한 염기 부가 염에는 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속 염, 또는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인으로부터 제조된 유기 염이 적합하다. 이러한 염 모두는 통상적인 방식으로, 예를 들면, 적합한 산 또는 염기를 화학식 I의 화합물과 반응시킴으로써 상응하는 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다.
- <163> 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합하여 약제학적 조성물 제형으로 투여될 수 있다. 이러한 제형에서 활성 성분 0.1 내지 99.99중량%를 포함할 수 있다. "약제학적으로 허용되는 담체"란 제형의 기타 성분과 혼화성이며 수용인에게 유해하지 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 의미한다.
- <164> 본 발명의 화합물은 암 환자(동물과 인간을 포함하는 포유 동물)에게 투여될 수 있다.
- <165> 당해 화합물은 또한 암이 아닌 증식성 질환, 즉 양호한 징후를 특징으로 하는 증식성 질환 치료에 유용하다. 이러한 질환은, 세포가 변칙적으로 고속으로 신체로부터 제조되는 "세포증식성" 또는 "과증식성"으로서 공지될 수 있다. 이러한 질환에는 신생아 혈관종증, 이차 진행성 다중 경화증, 만성 진행성 퇴행성 골수질환, 신경섬유종증, 신경절신경종증(ganglioneuromatosis), 켈로이드 형성, 골(骨) 파제트병(Paget's Disease of the bone), 전흉부 섬유낭성질환, 페로니즈 앤드 듀프트렌 섬유증(Peyronie's and Dupuytren's fibrosis), 재협착증 및 간경변과 같은 질환이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- <166> 당해 화합물은 경구 및 비경구 투여를 포함한 모든 경로로 투여될 수 있다. 비경구 투여에는, 예를 들면, 정맥내, 근육내, 동맥내, 복강내, 비내, 직장, 질내, 방광내(예: 방광), 피부내, 국소 또는 피하 투여가 포함된다. 또한, 주후에 발생할 약제의 전신성 또는 국소 방출과 함께 조절된 제형으로 환자의 신체내로의 약제의 점적주입법이 본 발명의 범주내에 포함된다. 예를 들면, 약제를 순환용 서방성 데포, 또는 종양이 성장하는 국소 부위 방출용 데포에 위치시킬 수 있다.
- <167> 본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 약제학적 조성물의 형태로 투여할 수 있다. 이와 같은 제형의 활성 성분은 0.1 내지 99.99중량% 포함될 수 있다. "약제학적으로 허용되는 담체"란 제형의 기타 성분과 혼화성이며 수용인에게 유해하지 않는 담체, 희석제 또는 부형제를 의미한다.
- <168> 활성제는 선택된 투여 경로 및 표준 약제학적 실행을 기본으로 하여 선택된 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 투여되는 것이 바람직하다. 활성제는 약제학적 제조 분야에서 표준 실행에 따른 용량 제형으로 제형화시킬 수 있다[참조: Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA]. 적합한 용량 제형에는, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 용액, 비경구 용액, 트로키제, 좌제 또는 현탁액이 포함될 수 있다.
- <169> 비경구 투여에 있어서, 활성제는 물, 오일(특히, 식물성 오일), 에탄올, 식염수, 수성 텍스트로스(글루코스) 및 관련 당 용액, 글리세롤과 같은 적합한 담체 또는 희석제, 또는 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같

은 글리콜과 혼합될 수 있다. 비경구 투여용 용액은 활성제의 수용성 염을 함유하는 것이 바람직하다. 안정화제, 산화방지제 및 방부제가 첨가될 수도 있다. 적합한 산화방지제는 아황산염, 아스코르브산, 시트르산 및 이의 염, 및 나트륨 EDTA가 포함된다. 적합한 방부제에는 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로르부탄올이 포함된다. 비경구 투여용 조성물은 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전 형태일 수 있다.

<170> 경구 투여에 있어서, 활성제는 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 과립제 또는 기타 적합한 경구 용량 제형 제조용의 하나 이상의 고형 비활성 성분과 배합될 수 있다. 예를 들면, 활성 제제는 충전제, 결합제, 보습제, 붕해제, 용액 억제제, 흡수 촉진제, 습윤제, 흡수제 또는 윤활제와 같은 하나 이상의 부형제와 배합될 수 있다. 하나의 정제 양태에 따라, 활성 제제는 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨 및 전분과 배합된 다음, 통상적인 정제 방법에 의해 정제로 제형화될 수 있다.

<171> 치료학적 이점을 획득하기 위해 본 발명에 따른 화합물의 특정 용량은 당연히 환자의 신장, 체중, 연령 및 성별, 질환의 성질 및 상태, 질환의 공격성, 및 투여 경로를 포함하여 개별적인 환자의 특정 환경에 의해 결정될 것이다. 예를 들면, 1일 용량 약 0.05 내지 약 50mg/kg/일이 사용될 수 있다. 그 이상 또는 그 이하의 용량도 고려된다.

<172> 이하의 비제한적인 실시예로 본 발명의 실행에 대하여 설명한다. 각각의 (E) 배열 화합물에 대하여, 치환된 벤질설폰일 아세트산은 상기 일반 방법 1의 파트 A, 즉 (E)-스티릴 벤질설폰의 합성에 따라서 제조한다. 스티릴 벤질설폰 화합물은 2-프로판올로부터 재결정화되고 박막 크로마토그래피로 순도를 조사한다. 각각의 (Z) 배열 화합물은 상기 일반 방법 2이고, 즉 (Z)-스티릴 벤질설폰의 합성으로 제조한다. 요약하면, 주요 반응물이 일반 방법에서 기술한 바와 같은 선구 물질로부터 제조되고 그 후 일반 방법에 기술된 조건하에서 배합되는 것으로 이해되므로 각각의 실시예에는 주요 반응물만을 열거한다.

## 실시예

<173> 실시예 1

<174> (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-4-플루오로벤질설폰

<175> 4-플루오로벤질설폰일아세트산(10mmol) 및 펜타플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 133 내지 136℃인 표제 화합물을 80%의 수율로 수득한다.

<176> 실시예 2

<177> (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-4-클로로벤질설폰

<178> 4-클로로벤질설폰일아세트산(10mmol) 및 펜타플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 147 내지 148℃인 표제 화합물을 82%의 수율로 수득한다.

<179> 실시예 3

<180> (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-4-브로모벤질설폰

<181> 4-브로모벤질설폰일아세트산(10mmol) 및 펜타플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 163 내지 164℃인 표제 화합물을 85%의 수율로 수득한다.

<182> 실시예 4

<183> (E)-4-플루오로스티릴-2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질설폰

<184> 펜타플루오로벤질설폰일아세트산(10mmol) 및 4-플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 133 내지 136℃인 표제 화합물을 78%의 수율로 수득한다.

- <185> 실시예 5
- <186> (E)-4-클로로스티릴-2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질설펜
- <187> 펜타플루오로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 4-클로로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 154 내지 155℃인 표제 화합물을 80%의 수율로 수득한다.
- <188> 실시예 6
- <189> (E)-4-브로모스티릴-2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질설펜
- <190> 펜타플루오로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 4-브로모벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 176 내지 177℃인 표제 화합물을 92%의 수율로 수득한다.
- <191> 실시예 7
- <192> (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-3,4-디클로로벤질설펜
- <193> 3,4-디클로로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 펜타플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 171 내지 173℃인 표제 화합물을 84%의 수율로 수득한다.
- <194> 실시예 8
- <195> (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-2,3,4,5,6-펜타플루오로벤질설펜
- <196> 펜타플루오로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 펜타플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 137 내지 139℃인 표제 화합물을 84%의 수율로 수득한다.
- <197> 실시예 9
- <198> (E)-2,3,4,5,6-펜타플루오로스티릴-4-요오도벤질설펜
- <199> 4-요오도벤질설펜아세트산(10mmol) 및 펜타플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 178 내지 181℃인 표제 화합물을 51%의 수율로 수득한다.
- <200> 실시예 10
- <201> (E)-2-하이드록시-3,5-디니트로스티릴-4-플루오로벤질설펜
- <202> 4-플루오로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2-하이드록시-3,5-디니트로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 211 내지 212℃인 표제 화합물을 54%의 수율로 수득한다.
- <203> 실시예 11
- <204> (E)-2-하이드록시-3,5-디니트로스티릴-4-브로모벤질설펜
- <205> 4-브로모벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2-하이드록시-3,5-디니트로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 207 내지 209℃인 표제 화합물을 52%의 수율로 수득한다.
- <206> 실시예 12
- <207> (E)-2-하이드록시-3,5-디니트로스티릴-4-클로로벤질설펜
- <208> 4-클로로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2-하이드록시-3,5-디니트로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법

1, 파트 B로 처리한다. 융점이 204 내지 205℃인 표제 화합물을 51%의 수율로 수득한다.

- <209> 실시예 13
- <210> (E)-2-하이드록시-3,5-디니트로스티릴-2,4-디클로로벤질설폰
- <211> 2,4-클로로벤질설폰아세트산(10mmol) 및 2-하이드록시-3,5-디니트로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 212 내지 213℃인 표제 화합물을 56%의 수율로 수득한다.
- <212> 실시예 14
- <213> (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-메톡시벤질설폰
- <214> 4-메톡시벤질설폰아세트산(10mmol) 및 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 142 내지 144℃인 표제 화합물을 52%의 수율로 수득한다.
- <215> 실시예 15
- <216> (E)-3-메틸-2,4-디메톡시스티릴-4-메톡시벤질설폰
- <217> 4-메톡시벤질설폰아세트산(10mmol) 및 3-메틸-2,4-디메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 160 내지 161℃인 표제 화합물을 52%의 수율로 수득한다.
- <218> 실시예 16
- <219> (E)-3,4,5-트리메톡시스티릴-4-메톡시벤질설폰
- <220> 4-메톡시벤질설폰아세트산(10mmol) 및 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 138 내지 140℃인 표제 화합물을 54%의 수율로 수득한다.
- <221> 실시예 17
- <222> (E)-3,4,5-트리메톡시스티릴-2-니트로-4,5-디메톡시벤질설폰
- <223> 2-니트로-4,5-디메톡시벤질설폰아세트산(10mmol) 및 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 표제 화합물을 수득한다.
- <224> 실시예 18
- <225> (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-2-니트로-4,5-디메톡시벤질설폰
- <226> 2-니트로-4,5-디메톡시벤질설폰아세트산(10mmol) 및 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 표제 화합물을 수득한다.
- <227> 실시예 19
- <228> (E)-3-메틸-2,4-디메톡시스티릴-2-니트로-4,5-디메톡시벤질설폰
- <229> 2-니트로-4,5-디메톡시벤질설폰아세트산(10mmol) 및 3-메틸-2,4-디메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 표제 화합물을 수득한다.
- <230> 실시예 20

- <231> (E)-2,3,4-트리플루오로스티릴-4-플루오로벤질설펜
- <232> 4-플루오로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,3,4-트리플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 128 내지 129℃인 표제 화합물을 72%의 수율로 수득한다.
- <233> 실시예 21
- <234> (E)-2,3,4-트리플루오로스티릴-4-클로로벤질설펜
- <235> 4-클로로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,3,4-트리플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 141 내지 142℃인 표제 화합물을 78%의 수율로 수득한다.
- <236> 실시예 22
- <237> (E)-2,6-디메톡시-4-하이드록시스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <238> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,6-디메톡시-4-하이드록시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 134 내지 136℃인 표제 화합물을 58%의 수율로 수득한다.
- <239> 실시예 23
- <240> (E)-2,3,5,6-테트라플루오로스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <241> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,3,5,6-테트라플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 154 내지 156℃인 표제 화합물을 56%의 수율로 수득한다.
- <242> 실시예 24
- <243> (E)-2,4,5-트리메톡시스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <244> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,4,5-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 146 내지 148℃인 표제 화합물을 66%의 수율로 수득한다.
- <245> 실시예 25
- <246> (E)-2,3,4-트리메톡시스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <247> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,3,4-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 154 내지 156℃인 표제 화합물을 52%의 수율로 수득한다.
- <248> 실시예 26
- <249> (E)-3-니트로-4-하이드록시-5-메톡시스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <250> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 3-니트로-4-하이드록시-5-메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 203 내지 205℃인 표제 화합물을 56%의 수율로 수득한다.
- <251> 실시예 27
- <252> (E)-3,4-디메톡시-6-니트로스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <253> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 3,4-디메톡시-6-니트로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 139 내지 141℃인 표제 화합물을 54%의 수율로 수득한다.



- <254> 실시예 28
- <255> (E)-3,4-디메톡시-5-요오도스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <256> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 3,4-디메톡시-5-요오도벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 160 내지 161℃인 표제 화합물을 58%의 수율로 수득한다.
- <257> 실시예 29
- <258> (E)-2,6-디메톡시-4-플루오로스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <259> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,6-디메톡시-4-플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 146 내지 148℃인 표제 화합물을 55%의 수율로 수득한다.
- <260> 실시예 30
- <261> (E)-2-하이드록시-4,6-디메톡시스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <262> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2-하이드록시-4,6-디메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 표제 화합물을 수득한다.
- <263> 실시예 31
- <264> (E)-2,4,6-트리메틸스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <265> 4-메톡시벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,4,6-트리메틸벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 97 내지 99℃인 표제 화합물을 51%의 수율로 수득한다.
- <266> 실시예 32
- <267> (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-클로로벤질설펜
- <268> 4-클로로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 181 내지 183℃인 표제 화합물을 54%의 수율로 수득한다.
- <269> 실시예 33
- <270> (E)-2,6-디메톡시-4-플루오로스티릴-4-클로로벤질설펜
- <271> 4-클로로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2,6-디메톡시-4-플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 119 내지 121℃인 표제 화합물을 55%의 수율로 수득한다.
- <272> 실시예 34
- <273> (E)-2-하이드록시-4,6-디메톡시스티릴-4-클로로벤질설펜
- <274> 4-클로로벤질설펜아세트산(10mmol) 및 2-하이드록시-4,6-디메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 표제 화합물을 수득한다.
- <275> 실시예 35
- <276> (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-4-브로모벤질설펜

- <277> 4-브로모벤질설포닐아세트산(10mmol) 및 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 178 내지 181℃인 표제 화합물을 54%의 수율로 수득한다.
- <278> 실시예 36
- <279> (E)-2,6-디메톡시-4-플루오로스티릴-4-브로모벤질설포
- <280> 4-브로모벤질설포닐아세트산(10mmol) 및 2,6-디메톡시-4-플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 116 내지 118℃인 표제 화합물을 58%의 수율로 수득한다.
- <281> 실시예 37
- <282> (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-2,3,4-트리메톡시벤질설포
- <283> 2,3,4-트리메톡시벤질설포닐아세트산(10mmol) 및 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 94 내지 96℃인 표제 화합물을 52%의 수율로 수득한다.
- <284> 실시예 38
- <285> (E)-2,6-디메톡시스티릴-2,3,4-트리메톡시벤질설포
- <286> 2,3,4-트리메톡시벤질설포닐아세트산(10mmol) 및 2,6-디메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 110 내지 112℃인 표제 화합물을 54% 수율로 수득한다.
- <287> 실시예 39
- <288> (E)-2,4,6-트리메톡시스티릴-3,4,5-트리메톡시벤질설포
- <289> 3,4,5-트리메톡시벤질설포닐아세트산(10mmol) 및 2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 151 내지 153℃인 표제 화합물을 54%의 수율로 수득한다.
- <290> 실시예 40
- <291> (E)-2,6-디메톡시스티릴-3,4,5-트리메톡시벤질설포
- <292> 3,4,5-트리메톡시벤질설포닐아세트산(10mmol) 및 2,6-디메톡시벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 146 내지 149℃인 표제 화합물을 53%의 수율로 수득한다.
- <293> 실시예 41
- <294> (E)-4-플루오로스티릴-2,3,4-트리메톡시벤질설포
- <295> 2,3,4-트리메톡시벤질설포닐아세트산(10mmol) 및 4-플루오로벤즈알데히드(10mmol)의 용액을 일반 방법 1, 파트 B로 처리한다. 융점이 96 내지 99℃인 표제 화합물을 68%의 수율로 수득한다.
- <296> 실시예 42
- <297> (Z)-2,4,6-트리플루오로스티릴-4-메틸벤질설포
- <298> 2,4,6-트리플루오로페닐아세틸렌(0.02mol), 4-메틸벤질 머캅탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-2,4,6-트리플루오로스티릴-4-메틸벤질설포아이드를 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설파아이드를 산화시켜 수득한다.



- <299> 실시예 43
- <300> (Z)-펜타플루오로스티릴-4-클로로벤질설펜
- <301> 펜타플루오로페닐아세틸렌(0.02mol), 4-클로로벤질 머캅탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-펜타플루오로스티릴-4-클로로벤질설펜을 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설펜을 산화시켜 수득한다.
- <302> 실시예 44
- <303> (Z)-펜타플루오로스티릴-4-메톡시벤질설펜
- <304> 펜타플루오로페닐아세틸렌(0.02mol), 4-메톡시벤질 머캅탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-펜타플루오로스티릴-4-메톡시벤질설펜을 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설펜을 산화시켜 수득한다.
- <305> 실시예 45
- <306> (Z)-펜타플루오로스티릴-2,3,4-트리메톡시벤질설펜
- <307> 펜타플루오로페닐아세틸렌(0.02mol), 2,3,4-트리메톡시벤질 머캅탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-펜타플루오로스티릴-2,3,4-트리메톡시벤질설펜을 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설펜을 산화시켜 수득한다.
- <308> 실시예 46
- <309> (Z)-펜타플루오로스티릴-3,4,5-트리메톡시벤질설펜
- <310> 펜타플루오로페닐아세틸렌(0.02mol), 3,4,5-트리메톡시벤질 머캅탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-펜타플루오로스티릴-3,4,5-트리메톡시벤질설펜을 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설펜을 산화시켜 수득한다.
- <311> 실시예 47
- <312> (Z)-펜타플루오로스티릴-2,4,6-트리메톡시벤질설펜
- <313> 펜타플루오로페닐아세틸렌(0.02mol), 2,4,6-트리메톡시벤질 머캅탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-펜타플루오로스티릴-2,4,6-트리메톡시벤질설펜을 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설펜을 산화시켜 수득한다.
- <314> 실시예 48
- <315> (Z)-3-메톡시-4-아세톡시스티릴-2,4,5-트리메톡시벤질설펜
- <316> 3-메톡시-4-아세톡시페닐아세틸렌(0.02mol), 2,4,5-트리메톡시벤질 머캅탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-3-메톡시-4-아세톡시스티릴-2,4,5-트리메톡시벤질설펜을 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설펜을 산화시켜 수득한다.
- <317> 실시예 49
- <318> (Z)-3,4-디하이드록시스티릴-2,4,6-트리메톡시벤질설펜

- <319> 3,4-디하이드록시페닐아세틸렌(0.02mol), 2,4,6-트리메톡시벤질 머캡탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-3,4-디하이드록시스티릴-2,4,6-트리메톡시벤질설파이드를 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설파이드를 산화시켜 수득한다.
- <320> 실시예 50
- <321> (Z)-2,4,6-트리플루오로스티릴-4-니트로벤질설폰
- <322> 2,4,6-트리플루오로페닐아세틸렌(0.02mol), 4-니트로벤질 머캡탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-2,4,6-트리플루오로스티릴-4-니트로벤질설파이드를 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설파이드를 산화시켜 수득한다.
- <323> 실시예 51
- <324> (Z)-2-하이드록시스티릴-2,4,6-트리메톡시벤질설폰
- <325> 2-하이드록시페닐아세틸렌(0.02mol), 2,4,6-트리메톡시벤질 머캡탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-2-하이드록시스티릴-2,4,6-트리메톡시벤질설파이드를 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설파이드를 산화시켜 수득한다.
- <326> 실시예 52
- <327> (Z)-2-포스포네이토스티릴-2,3,4-트리메톡시벤질설폰
- <328> 2-포스포네이토페닐아세틸렌(0.02mol), 2,3,4-트리메톡시벤질 머캡탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법 2로 처리하여 (Z)-2-포스포네이토스티릴-2,3,4-트리메톡시벤질설파이드를 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법 2에 따른 설파이드를 산화시켜 수득한다.
- <329> 실시예 53
- <330> (Z)-4-포스포네이토스티릴-2,4,6-트리메톡시벤질설폰
- <331> 4-포스포네이토페닐아세틸렌(0.02mol), 2,3,4-트리메톡시벤질 머캡탄(0.02mol) 및 금속 나트륨(0.02g 원자)의 용액을 일반 방법으로 처리하여 (Z)-4-포스포네이토스티릴-2,4,6-트리메톡시벤질설파이드를 생성한다. 표제 화합물은 일반 방법에 따른 설파이드를 산화시켜 수득한다.
- <332> 종양 세포주에 대한 (E)-스티릴 벤질설폰의 영향-프로토콜 1
- <333> A. 세포
- <334> 정상 섬유모세포 및 전립선, 결장, 폐 및 전흉부 기원의 종양 세포에 대한 (E)-스티릴 벤질설폰의 효과는 이하의 세포주: 즉, 전립선 종양 세포주 DU-145; 결장직장 암종 세포주 DLD-1; 작지 않은 세포(non-small cell)의 폐 암종 세포주 H157; 및 전흉부 종양 세포주 BT-20을 이용하여 조사한다. BT-20은 에스트로겐 반응이 낮은 세포주이다. NIH/3T3 및 HFL은 각각 정상 쥐 및 인간 섬유모세포이다. BT-20, DLD-1 및 H157은 페니실린 및 스트렙토마이신이 첨가된 10%의 송아지 혈청을 함유하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium)에서 성장시킨다. DU145는 페니실린 및 스트렙토마이신을 함유하는 10%의 송아지 혈청을 함유하는 RPMI에서 배양시킨다. NIH3T3 및 HFL 세포는 페니실린 및 스트렙토마이신이 첨가된 10%의 송아지 혈청을 함유하는 DMEM에서 성장시킨다. 모든 세포 배양은 5% 이산화탄소의 습한 대기에서 37℃에서 유지된다.
- <335> B. 스티릴 벤질설폰을 이용한 치료 및 생존성 검정
- <336> 세포를 2.5micromolar 농도의 시험 화합물로 처리하고 96시간 후 트리판 블루 익스클루전법(Trypan blue exclusion method)으로 세포 생존성을 측정한다. 시험된 각각의 화합물(실시예 1-16, 20, 21, 23-29, 31-33 및 35-40)은 5 내지 10%의 처리된 세포에 있어서 전체 종양 세포주에 대하여 세포 사멸을 유도하는 활성을 나타낸다.
- <337> 정상 세포 HFL 및 NIH 3T3을 동일한 농도 및 시간의 조건하에서 동일한 화합물로 처리한다. 정상 세포는 5%의

성장 억제율을 나타내지만 감지할 수 있을 정도의 세포 사멸이 일어나는 것은 아니다.

<338> 종양 세포주에 대한 (Z)-스티릴 벤질설펜의 영향-프로토콜 2

<339> 상기 검정의 변이에 있어서, 정상 섬유모세포 및 종양 세포에 대한 (Z)-스티릴 벤질설펜의 영향은 문헌[참조: Latham et al., Oncogene 12:827-837(1996)]에 의해 기술된 검정으로 증명할 수 있다. 정상 이종 폐 인간 섬유모세포(HFL-1) 또는 종양 세포(예를 들면, 전립선, 결장직장, 전흉부, 신경교, 췌장, 난소 또는 백혈병)를 세포 밀도가 35-mm<sup>2</sup> 웰(well) 당  $1.0 \times 10^5$  세포인 6-웰 디쉬에 플레이팅한다. 플레이팅된 세포를 24시간 후 디메틸 술폭사이드(DMSO)에 용해된 각종 농도의 스티릴벤질설펜으로 처리한다. 생존 가능한 세포의 총수는 96시간 후 혈구계산판(hemocytometer)을 사용하여, 트리판 블루 익스클루전으로 측정한 바와 같이, 웰을 트립신 처리하고 생존 가능한 세포의 수를 계수하여 측정한다. 정상 HFL을 동일한 농도 및 시간의 조건하에서 동일한 화합물로 처리한다.

<340> 본원 명세서에 언급한 참조문헌들은 모두 참조문헌으로 인용한다. 본 발명은 이의 정신 또는 본질을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구체화될 수 있으며, 따라서 본 발명의 범위를 나타내는 것으로서 상기 명세서보다 첨부된 청구의 범위를 참조해야 한다.