(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0064018
(43) 공개일자 2013년06월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 421/06 (2006.01) *C07D 421/14* (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0139440
(22) 출원일자 2012년12월04일
심사청구일자 2012년12월04일
(30) 우선권주장
1020110130059 2011년12월07일 대한민국(KR)

(71) 출원인
세종대학교산학협력단
서울특별시 광진구 능동로 209 (군자동, 세종대학교)
사회복지법인 삼성생명공익재단
서울특별시 용산구 이태원로55길 48 (한남동)
(72) 발명자
임동렬
서울특별시 양천구 신정동 청구 아파트 105동 701호
남도현
서울특별시 광진구 자양동 더샾 스타시티아파트 D동 2108호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인엠에이피에스

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **셀레노펜-접합 방향족 화합물을 포함하는 항암제**

(57) 요 약

셀레노펜-접합 방향족(selenophene-fused aromatic) 화합물을 포함하는 항암제에 관한 것이다.

(72) 발명자

두베이 라스미

서울시 광진구 군자동 복조리길 369-15 202호

이한근

서울특별시 성동구 금호동4가 1163번지

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

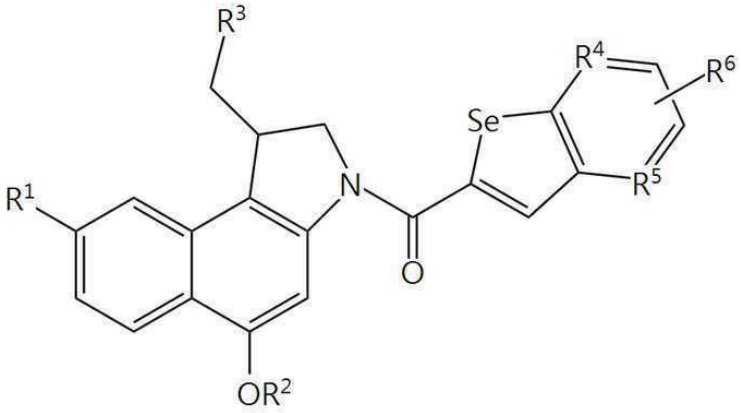
과제고유번호	A092255
부처명	보건복지부
연구사업명	보건의료기술연구개발사업
연구과제명	선도형 난치암연구사업단
주관기관	삼성서울병원
연구기간	2009.12.01 ~ 2014.11.30

특허청구의 범위

청구항 1

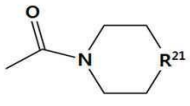
하기 화학식 1로써 표시되는, 셀레노펜-접합 방향족(selenophene-fused aromatic) 화합물:

[화학식 1]



상기 식 중,

R^1은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고,

R^2는 H, $-CONR^{17}R^{20}$, 또는  이고,

R^{17} 및 R^{20}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고,

R^{21}은 C, O, N, 또는 S이고,

R^3는 할로기이고,

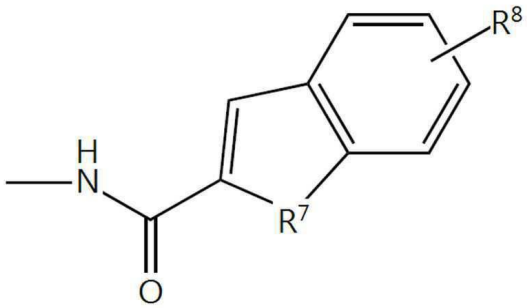
R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C, O, N, 또는 S, 결합(bond) 또는 비결합이고,

R^6는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고,

X는 할로기이고,

R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기임:

[화학식 A]



상기 식 중,

R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고,

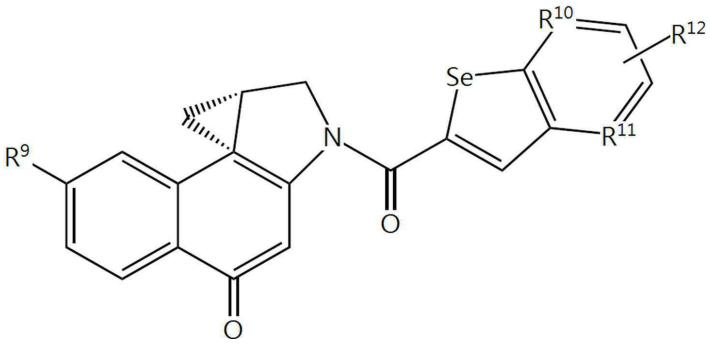
R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고,

R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기임.

청구항 2

하기 화학식 2로써 표시되는, 셀레노펜-접합 방향족 화합물:

[화학식 2]



상기 식 중,

R^9은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고,

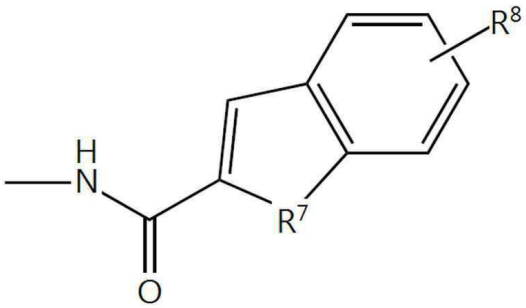
R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고,

R^{12}는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고,

X는 할로기이고,

R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기임:

[화학식 A]



상기 식 중,

R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고,

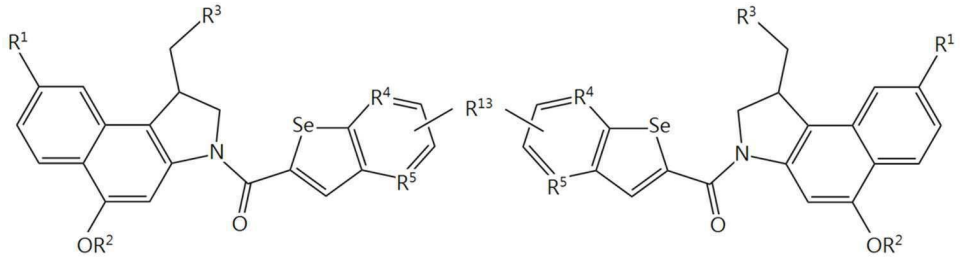
R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고,

R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기임.

청구항 3

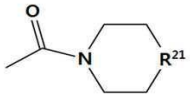
하기 화학식 3으로써 표시되는, 셀레노펜-접합 방향족 화합물:

[화학식 3]



상기 식 중,

R^1은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고,

R^2는 H, $-CONR^{17}R^{20}$, 또는  이고,

R^{17} 및 R^{20}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고,

R^{21}은 C, O, N, 또는 S이고,

R^3는 할로기이고,

R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고,

R^{13}은 링커(linker)임.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 링커는 -NHCO-R^{19}-CONH-를 포함하는 것으로서, 상기 식 중 R^{19}는 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알킬기인, 셀레노펜-접합 방향족 화합물.

청구항 5

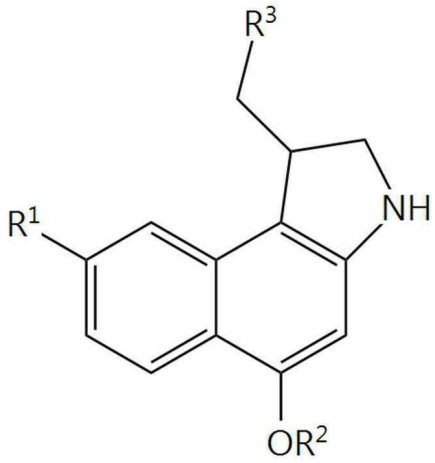
제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 포함하는, 항암 조성물.

청구항 6

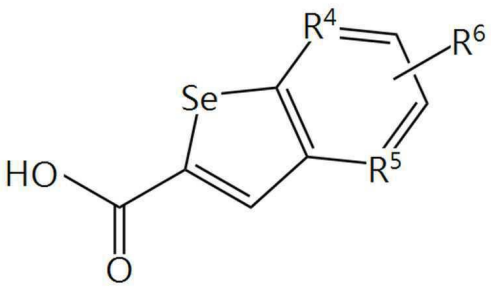
하기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI(7-methoxy-1,2,9,9a-tetrahydrocyclopropa[c]benz[e]indol-4-one) 화합물, 및 하기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것을 포함하는,

하기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법:

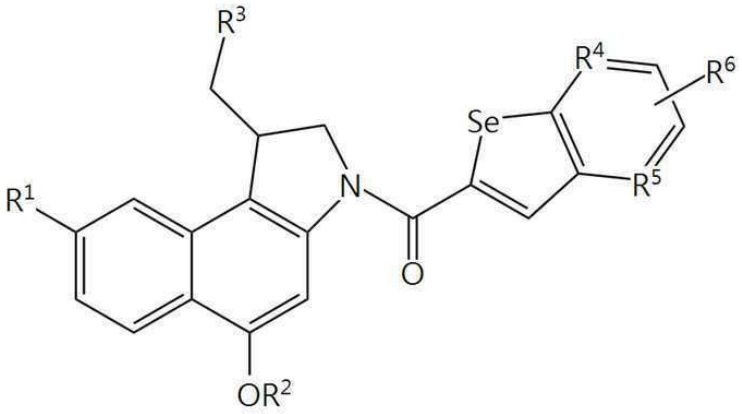
[화학식 1a]



[화학식 1b]

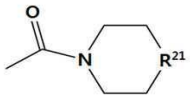


[화학식 1]



상기 식들 중,

R^1은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고,

R^2는 H, $-CONR^{17}R^{20}$, 또는  이고,

R^{17} 및 R^{20}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고,

R^{21}은 C, O, N, 또는 S이고,

R^3는 할로기이고,

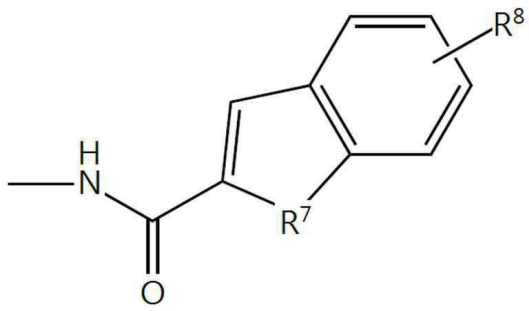
R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고,

R^6는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고,

X는 할로기이고,

R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기임:

[화학식 A]



상기 식 중,

R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고,

R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고,

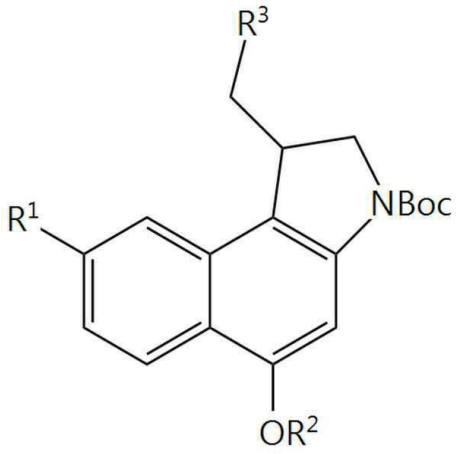
R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기임.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI 화합물은, 하기 화학식 1c로써 표시되는 MCBI 화합물로부터 제조되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법:

[화학식 1c]



상기 식 중,

R^1, R^2, 및 R^3는 상기 화학식 1a에서 정의된 바와 같음.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

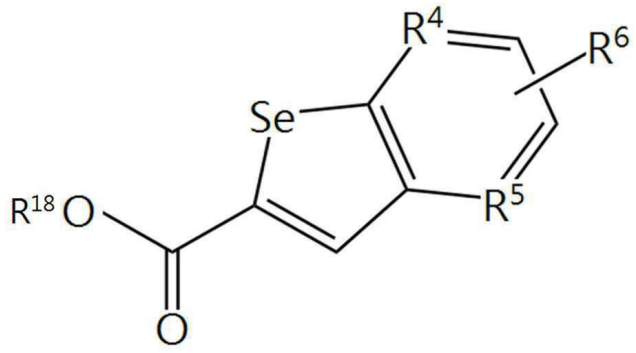
상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI 화합물이 상기 화학식 1c로써 표시되는 MCBI 화합물로부터 제조되는 과정은 산성 조건에서 수행되는 것인, 상기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

청구항 9

제 6 항에 있어서,

상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물은, 하기 화학식 1d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물로부터 제조되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법:

[화학식 1d]



상기 식 중,

R^4, R^5, 및 R^6는 상기 화학식 1b에서 정의된 바와 같으며,

R^{18}은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, $-NO_2$, 또는 $-NHCO_2H$임.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물이 상기 화학식 1d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물로부터 제조되는 과정은 염기성 조건에서 수행되는 것인, 상기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

청구항 11

제 6 항에 있어서,

상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI 화합물과 상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것은 EDCI 존재 하에서 수행되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

청구항 12

제 6 항에 있어서,

상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI 화합물과 상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것은 용매에 상기 MCBI 화합물을 용해시킨 후 수행되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

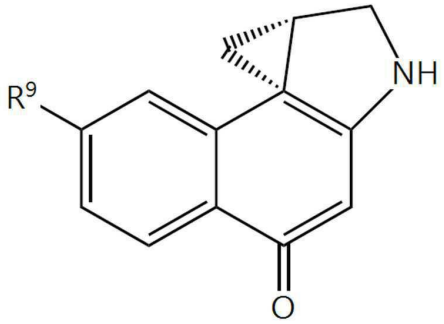
상기 용매는 디메틸포름알데하이드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 테트라하이드로푸란(THF), CH_2Cl_2, CH_3CN, CH_3NO_2, $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, 알코올류, 방향족 용매, 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

청구항 14

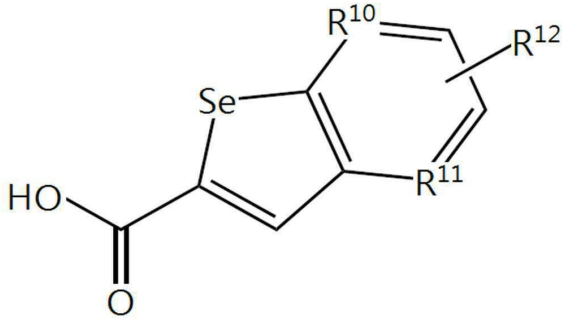
하기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물, 및 하기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것을 포함하는,

하기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법:

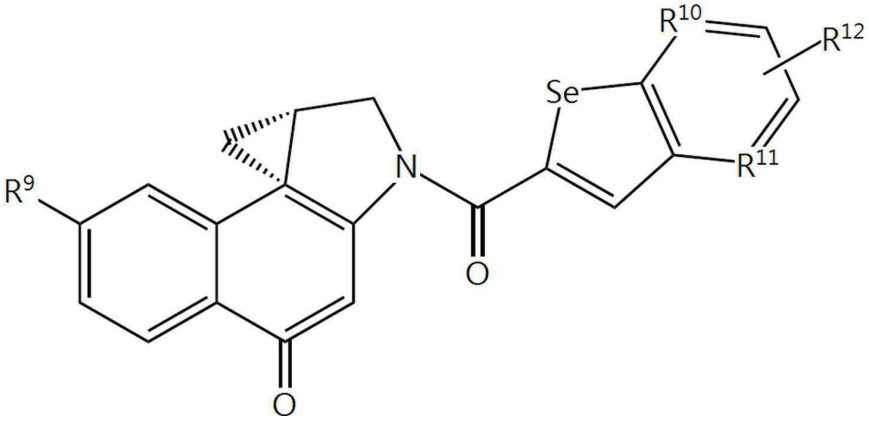
[화학식 2a]



[화학식 2b]



[화학식 2]



상기 식들 중,

R^9은 치환될 수 있는 알콕시기이고,

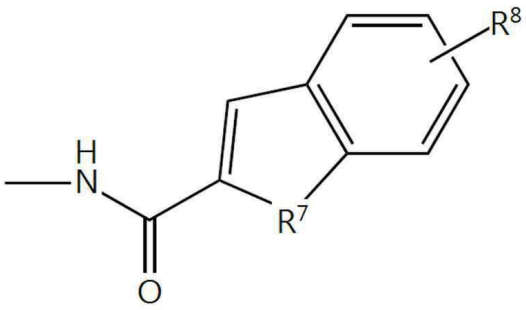
R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고,

R^{12}는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고,

X는 할로기이고,

R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기임:

[화학식 A]



상기 식 중,

R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고,

R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고,

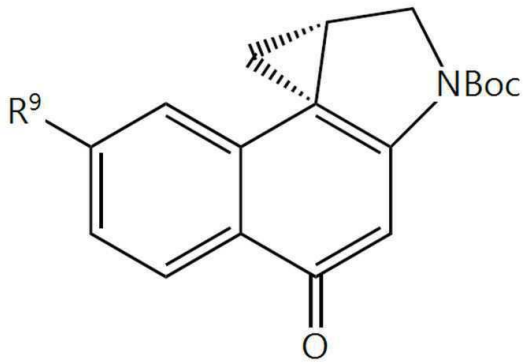
R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기임.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물은, 하기 화학식 2c로써 표시되는 MCBI 화합물로부터 제조되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법:

[화학식 2c]



상기 식 중,

R^9은 상기 화학식 2a에서 정의된 바와 같음.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

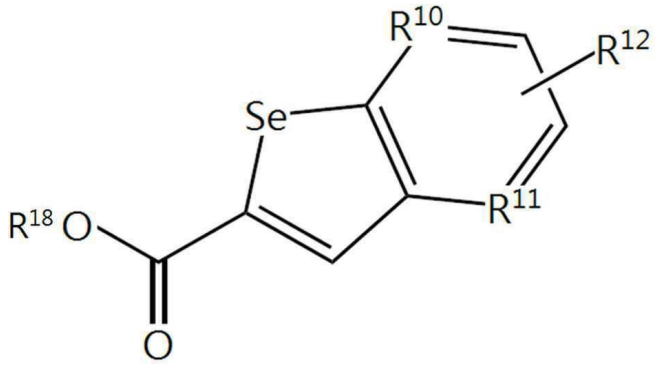
상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물이 상기 화학식 2c로써 표시되는 MCBI 화합물로부터 제조되는 과정은 산성 조건에서 수행되는 것인, 상기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

청구항 17

제 14 항에 있어서,

상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물은, 하기 화학식 2d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물로부터 제조되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법:

[화학식 2d]



상기 식 중,

R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 상기 화학식 2b에서 정의된 바와 같으며,

R^{18}은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, $-NO_2$, 또는 $-NHCO_2H$임.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물이 상기 화학식 2d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물로부터 제조되는 과정은 염기성 조건에서 수행되는 것인, 상기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

청구항 19

제 14 항에 있어서,

상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물과 상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것은 EDCI 존재 하에서 수행되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

청구항 20

제 14 항에 있어서,

상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물과 상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시

키는 것은 용매에 상기 MCBI 화합물을 용해시킨 후 수행되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

상기 용매는 디메틸포름알데하이드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 테트라하이드로푸란(THF), CH_2Cl_2, CH_3CN, CH_3NO_2, $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, 알코올류, 방향족 용매, 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 것을 포함하는 것인, 상기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본원은, 셀레노펜-접합 방향족(selenophene-fused aromatic) 화합물을 포함하는 항암제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 방향족 고리에 셀레늄(Se) 원소를 포함하는 화합물의 일종인 '벤조셀레노펜'은 인돌, 벤조티오펜, 벤조퓨란과 유사한 구조를 갖는 물질로서, 본원의 '셀레노펜-접합 방향족 화합물'은 벤조셀레노펜, 피리도셀레노펜, 티아졸로셀레노펜, 및 퓨라노셀레노펜 등을 의미하는 것이다. 즉, 상기 벤조셀레노펜은 '셀레노펜-접합 방향족 화합물'에 속하는 물질이다. 상기 벤조셀레노펜을 포함하는 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 다양한 분야에서 높은 활용가능성을 보유한 물질이나, 종래 기술에 따를 경우 유도체 합성이 용이하지 않아서 의약품의 중간체 또는 재료로서 상용화되는데 어려움이 있었다.

[0003] 벤조셀레노펜과 구조적으로 유사한 인돌 또는 벤조티오펜에 대해서는 이미 많은 합성 방법이 개발되어 있고, 항암제, 호르몬 대체제, 면역조절, 비만 당뇨 치료제 등 여러 질병에 대한 치료제로서 상용화되는 단계에 이르렀다. 벤조셀레노펜의 경우, 인돌 또는 벤조티오펜과의 구조적 유사성 때문에 항암효과가 뛰어날 것으로 예상되며, 백반이나 건선 치료에 이용되는 광화학 요법제로서의 이용가능성도 높이 평가되고 있으나, 합성 방법에 대한 개발이 미비하여 아직까지 상용화 단계에 이르지는 못하고 있다.

[0004] 상기 벤조셀레노펜을 포함한 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 유도체의 합성에 대하여 몇 가지 방법이 알려져 있으며, 예를 들어, "치환 벤조디티오펜 및 벤조디셀레노펜 (대한민국공개특허 제10-2009-0033909호)" 등에서 이에 대하여 다루고 있다. 그러나 종래에 알려진 방법들을 이용하여 벤조셀레노펜 유도체를 합성하는 경우, 여러 단계의 반응을 거쳐야 벤조셀레노펜 유도체의 합성이 가능하다는 단점이 있었으며, 특히 벤조셀레노펜의 방향족 부분에 치환기를 포함하는 유도체의 경우에는 합성 가능한 유도체의 종류가 매우 제한적이라는 문제점이 있었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본원은, 다양한 치환기를 가지는 셀레노펜-접합 방향족 화합물 및 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 용이하고 경제적으로 제조하는 방법을 제공한다.

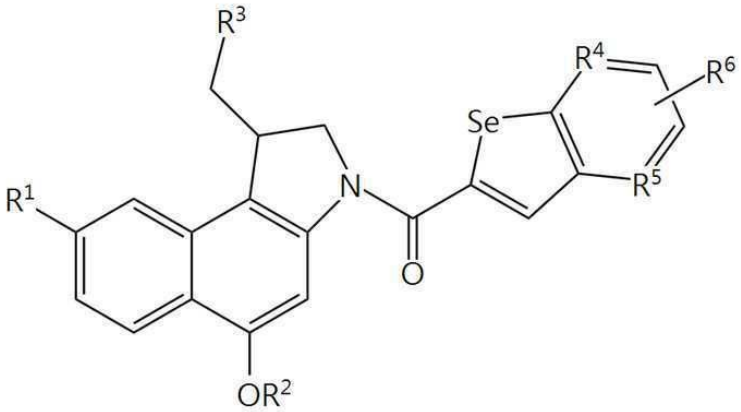
[0006] 또한, 본원은, 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 포함하는 항암 조성물을 제공한다.

[0007] 그러나, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

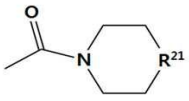
과제의 해결 수단

[0008] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족(selenophene-fused aromatic) 화합물을 제공한다:

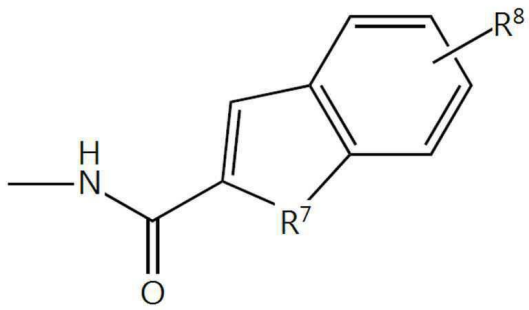
[0009] [화학식 1]



[0010]

[0011] 상기 식 중, R^1은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^2는 H, $-CONR^{17}R^{20}$, 또는  이고, R^{17} 및 R^{20}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고, R^{21}은 C, O, N, 또는 S이고, R^3는 할로기이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^6는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고, X는 할로기이고, R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0012] [화학식 A]

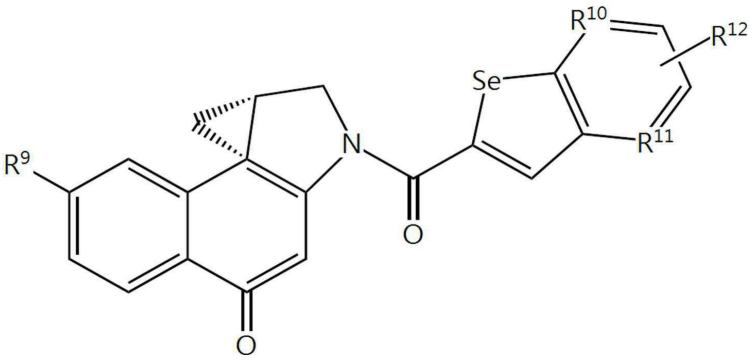


[0013]

[0014] 상기 식 중, R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고, R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고, R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

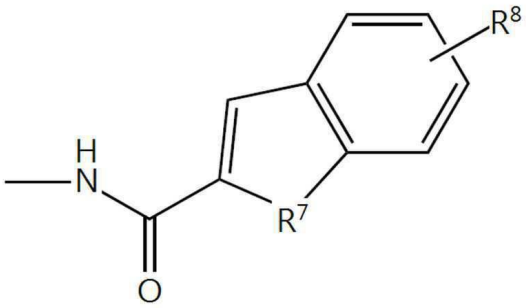
[0015] 본원의 제 2 측면은, 하기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 제공한다:

[0016] [화학식 2]

[0017] 

[0018] 상기 식 중, R^9은 H 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^{12}는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고, X는 할로기이고, R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

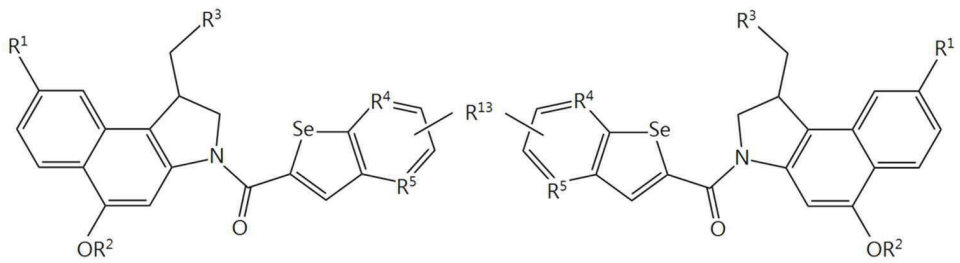
[0019] [화학식 A]

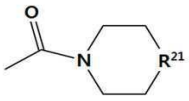
[0020] 

[0021] 상기 식 중, R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고, R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고, R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0022] 본원의 제 3 측면은, 하기 화학식 3으로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 제공한다:

[0023] [화학식 3]

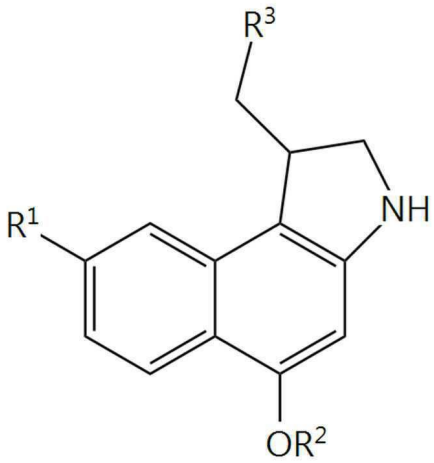
[0024] 

[0025] 상기 식 중, R^1은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^2는 H, $-CONR^{17}R^{20}$, 또는  이고, R^{17} 및 R^{20}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고, R^{21}은 C, O, N, 또는 S이고, R^3는 할로기이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^{13}은 링커(linker)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

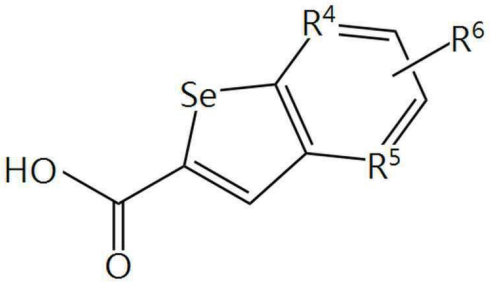
[0026] 본원의 제 4 측면은, 본원의 제 1 측면 내지 제 3 측면 중 어느 하나에 따른 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 포함하는, 항암 조성물을 포함한다.

[0027] 본원의 제 5 측면은, 하기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI(7-methoxy-1,2,9,9a-tetrahydrocyclopropa[c]benz[e]indol-4-one) 화합물, 및 하기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 본원의 제 1 측면의 하기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법을 제공한다:

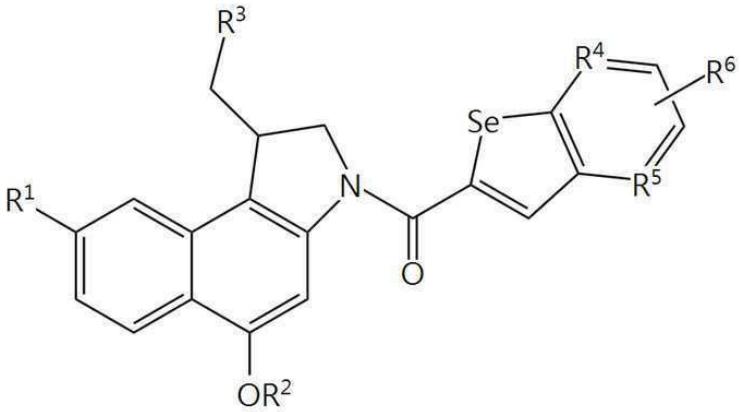
[0028] [화학식 1a]

[0029] 

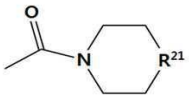
[0030] [화학식 1b]

[0031] 

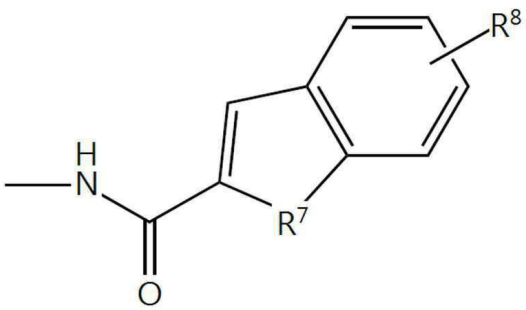
[0032] [화학식 1]



[0033]

[0034] 상기 식들 중, R^1은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^2는 H, $-CONR^{17}R^{20}$, 또는  이고, R^{17} 및 R^{20}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고, R^{21}은 C, O, N, 또는 S이고, R^3는 할로기이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^6는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고, X는 할로기이고, R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0035] [화학식 A]

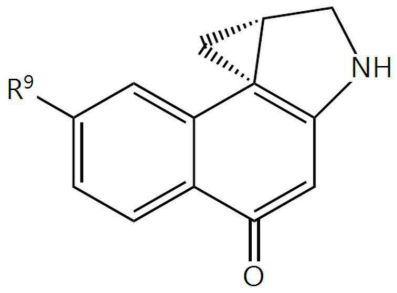


[0036]

[0037] 상기 식 중, R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고, R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고, R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

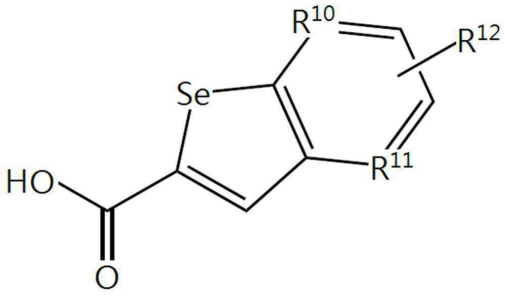
[0038] 본원의 제 6 측면은, 하기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물, 및 하기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 본원의 제 2 측면의 하기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0039] [화학식 2a]



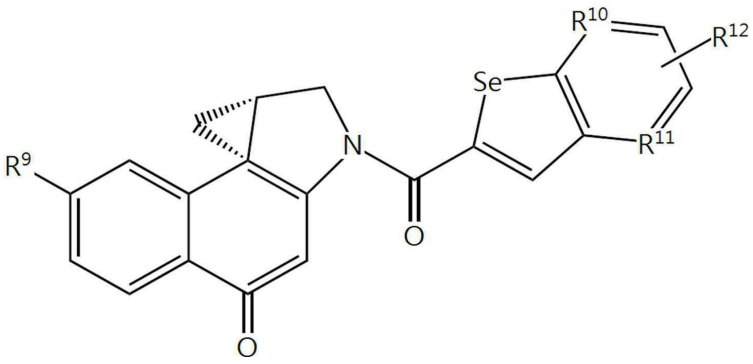
[0040]

[0041] [화학식 2b]



[0042]

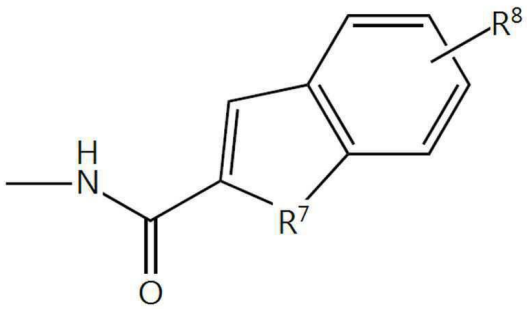
[0043] [화학식 2]



[0044]

[0045] 상기 식들 중, R^9은 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^{12}는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고, X는 할로기이고, R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0046] [화학식 A]



[0047]

[0048] 상기 식 중, R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고, R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기,

$-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고, R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

[0049] 본원에 의하여, 다양한 치환기를 가지는 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 보다 용이하고 경제적으로 제조할 수 있다. 또한, 본원에 의하여 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 용이하고 경제적인 제조가 가능해짐에 따라, 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물이 항암제 등으로 상용화될 수 있는 가능성을 높일 수 있다.

[0050] 한편, 본원에 따라 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 제조할 때 출발물질이 되는 방향족 출발물질의 종류를 다양화함으로써, 수득되는 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 종류 또한 다양화할 수 있다. 이때, MCBI의 종류를 다양화할 수도 있고, 치환기를 가지는 벤조셀레노펜-2-카르복시산의 종류를 다양화할 수도 있다. 본원에 따라 제조된 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 그 구체적인 화학식에 따라 다양한 유용한 물성을 보유할 수 있다.

[0051] 특히, 본원에 따라 제조된 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 항암제 또는 그 전구체로서 유용하게 활용될 수 있다. 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 DNA 알킬레이팅(alkylating)을 통하여 항암 효과를 나타낼 수 있으며, 다양한 암세포들에 대하여 세포 독성 실험을 수행해본 결과 IC_{50}이 nM 또는 pM 단위로서 매우 강력한 항암 효과를 나타냄이 확인되었다. 또한, 적용 가능한 암의 종류도 유방암, 중추신경계암, 결장암, 비소세포폐암, 신장암, 전립선암, 난소암 등으로 다양하여, 향후 본원에 따른 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 각종 암에 대한 항암제로서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 예상된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0053] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0054] 본원 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로서 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 또한, 본원 명세서 전체에서, "~하는 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.

[0055] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.

[0056] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0057] 본원 명세서 전체에 있어서, "할로"또는 "할로기"는, F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0058] 본원 명세서 전체에 있어서, "알킬" 또는 "알킬기"는, 각각, 선형 또는 분지형의, 포화 또는 불포화의, 탄소수 1 내지 10 또는 탄소수 1 내지 7, 또는 1 내지 5의 알킬기일 수 있으며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵실, 옥틸, 노닐, 데실, 또는 이들의 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 치환될 경우, 알킬기는 임의의 특정 결합 포인트에서(임의의 소정 탄소 원자에서) 하기 열거된 바와 같은 치환기가 4 개 이하로 치환될 수 있다. 히드록실기, 카르복실레이트, 옥소, 할로겐(예컨대, F, Cl, Br, I), 할로알킬(예컨대, CCl_3 또는 CF_3), 알킬옥시카르보닐(-C(O)R), 알킬카르보닐옥시(-OCOR), 카바모일(-

NHCOOR- 또는 -OCONHR-), 우레아(-NHCONHR-), 티올, 시아노, 니트로, 아미노, 아실아미노, C_1-C_6 알킬티오, 아릴티오, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 아릴옥시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, C_3-C_6 시클로알킬, C_3-C_6 시클로알킬옥시, C_2-C_6 알케닐, C_3-C_6 알키닐, 아릴, 아미노카르보닐, C_1-C_6 알킬카르보닐, C_3-C_6 시클로알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴옥시카르보닐, C_1-C_6 알콕시카르보닐, C_3-C_6 시클로알킬옥시카르보닐, 헤테로시클릴옥시카르보닐, C_1-C_6 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로시클릴기 등과 같은 하나 이상의 성분으로 치환될 수 있다. 한편, 알킬기가 알킬기로 치환되는 경우, 이것은 "분지쇄형 알킬기"와 같은 의미로 사용된다. 바람직한 알킬기는 1~6 개의 탄소 원자를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 알킬렌은 화학식 $(CH_2)n$의 가교결합 알킬기를 의미한다. 예를 들어, CH_2, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ 등이 포함된다.

[0059] 본원 명세서 전체에 있어서, 단독으로 또는 또 다른 기의 일부분으로서 용어 "아릴" 또는 "아릴기"는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 고리, 예를 들어, 페닐, 치환된 페닐뿐만 아니라, 접합된 기, 예를 들어, 나프틸, 페난트레닐, 인데닐, 테트라히드로나프틸 및 인다닐 등을 포함한다. 예를 들어, 상기 "아릴" 또는 "아릴기"는 6개 이상의 원자를 갖는 1개 이상의 고리를 함유하며, 22개 이하의 원자를 함유하는 5개 이하의 고리가 존재할 수 있고, 인접 탄소 원자 또는 적합한 헤테로원자 사이에 이중 결합이 교대로(공명) 존재할 수 있다. 상기 "아릴" 또는 "아릴기"는 임의로 할로겐, 예컨대 F, Br, Cl 또는 I, 알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 알콕시, 예컨대 메톡시 또는 에톡시, 히드록시, 카르복시, 카르바모일, 알킬옥시카르보닐, 니트로, 알케닐옥시, 트리플루오로메틸, 아미노, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시아노, 알킬 S(O)m (m=0, 1, 2) 또는 티올을 비롯한, 그러나 이에 한정되지 않는 1개 이상의 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 상기 "아릴" 또는 "아릴기"는 페닐, 상기한 바와 같이 치환된 페닐, 페닐, 나프틸, 또는 상기한 바와 같이 치환된 나프틸일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

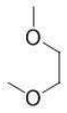
[0060] 본원 명세서 전체에 있어서, "알콕시" 또는 "알콕시기"는 상기 정의된 "알킬기"와 산소 원자가 결합된 알콕시기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 알콕시기는 산소 가교를 통하여 주쇄, 아릴 또는 헤테로아릴기에 결합된다. 알콕시기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있으나 직쇄형이 바람직하다. 예로는 메톡시, 에틸옥시, 프로폭시, 부틸옥시, t-부틸옥시, i-프로폭시등이 포함된다. 바람직한 알콕시기는 1~6 개의 탄소 원자를 함유하고, 특히 바람직한 알콕시기는 1~3 개의 탄소 원자를 함유한다.

[0061] 본원 명세서 전체에 있어서, "알킬렌-디옥시기"는 두 개의 산소 사이에 알킬렌기가 위치하는 것일 수 있으며, 상기 "알킬렌기"는 탄소수 1 내지 10, 1 내지 7 또는 1 내지 5의 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵실렌, 옥틸렌, 노닐렌, 데실렌, 또는 이들의 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0062] 본원 명세서 전체에 있어서, 단독으로 또는 또다른 기의 일부분으로서 용어 "아민기" 또는 "아미노기"는 $-NH_2$를 의미하며, 또한, 상기 "아민기" 또는 "아미노기"는 동일하거나 상이할 수 있는 1 또는 2개의 치환체, 예컨대 알킬, 아릴, 아릴알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 티오알킬, 카르보닐 또는 카르복실로 임의로 치환될 수 있다.

[0063] 본원 명세서 전체에 있어서, 용어 "아미노산기"는 α-아미노산, β-아미노산 및 γ-아미노산을 포함하는 아미노산을 의미하며, 상기 아미노산은 L-이성체 또는 D-이성체일 수 있으며, 바람직하게는 L-이성체이다. 예를 들어, 아미노산으로는 글리신, 알라닌, 발린, 루신, 이소루신, 메티오닌, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, β-알라닌 및 오르니틴을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 용어 "펩타이드기"는 많은 천연 및/또는 비-천연 아미노산 사이의 반응에 의해 생성된 기를 의미한다.

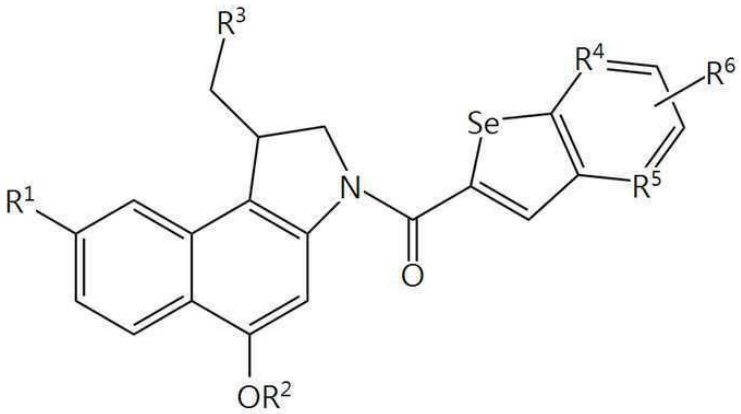
[0064] 본원 명세서 전체에 있어서, 용어 "탄수화물" 또는 "탄수화물 유도체"는, 예를 들어, 폴리히드록시 알데히드, 폴리히드록시 케톤, 또는 폴리올이거나 이로부터 유래된 유기기이고, 단순한 화학적 변형, 예를 들어, 가수분해, 산화, 또는 환원으로 이러한 기로 변경시킬 수 있는 화합물을 의미한다. 이러한 기는 예를 들어, 당, 전분, 셀룰로즈 및 검을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

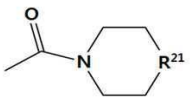
[0065] 본원 명세서 전체에 있어서, 용어 "diOR"은  또는  을 포함한다.

[0066] 본원 명세서 전체에 있어서, 용어 "치환"은 유기 화합물의 허용가능한 모든 치환기를 포함한다는 의미를 갖는다. 허용가능한 치환기는 유기 화합물의 비환형 및 환형, 분지형 및 비분지형, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함할 수 있으며, 허용가능한 치환기는 하나 이상일 수 있다. 용어 "치환된"은, 임의의 상기 기들과 결합할 때, 하나 이상의 위치에 아실, 아미노 (단순한 아미노, 모노 및 디알킬아미노, 모노 및 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노를 포함), 아실아미노(카르바모일, 및 우레이도를 포함), 알킬카르보닐옥시, 아릴, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르복실레이트, 아미노카르보닐, 모노 및 디알킬아미노카르보닐, 시아노, 아지도, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 알킬티오카르보닐, 티오카르복실레이트, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 저급 알콕시, 아릴옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 벤질옥시, 벤질, 설피닐, 알킬설피닐, 설포닐, 설페이트, 설포네이트, 설폰아미드, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 옥소, 구아니딘, 이미노, 포르밀 등과 같은 치환기로 치환된 기를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 임의의 상기 치환기는 허용가능한 경우, 예를 들어 기가 알킬기, 아릴기 또는 다른 것들을 함유하는 경우 추가로 치환될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

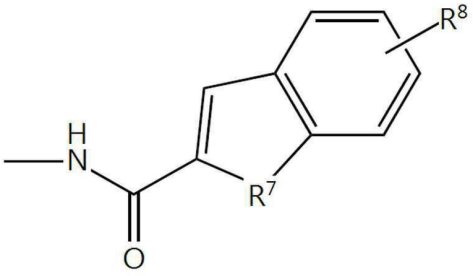
[0067] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족(selenophene-fused aromatic) 화합물을 제공한다:

[0068] [화학식 1]

[0069] 

[0070] 상기 식 중, R^1은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^2는 H, $-CONR^{17}R^{20}$, 또는  이고, R^{17} 및 R^{20}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고, R^{21}은 C, O, N, 또는 S이고, R^3는 할로기이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^6는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고, X는 할로기이고, R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0071] [화학식 A]

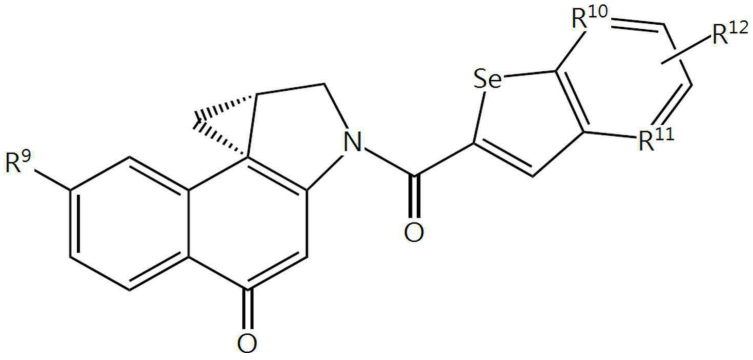


[0072]

[0073] 상기 식 중, R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고, R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고, R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0074] 본원의 제 2 측면은, 하기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 제공한다:

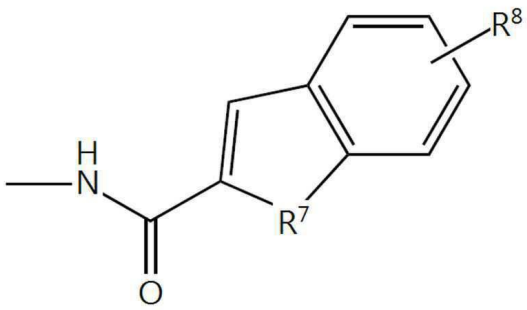
[0075] [화학식 2]



[0076]

[0077] 상기 식 중, R^9은 H 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^{12}는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고, X는 할로기이고, R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0078] [화학식 A]



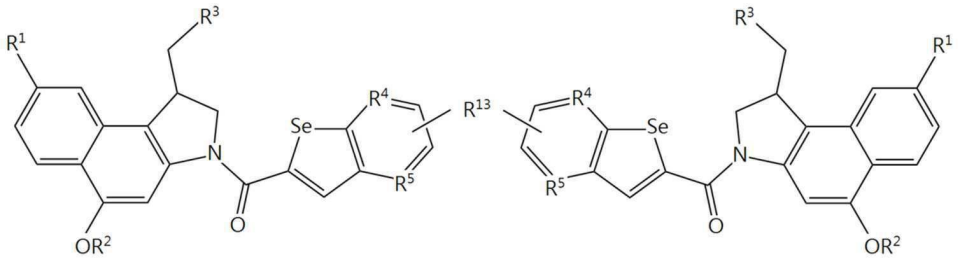
[0079]

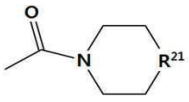
[0080] 상기 식 중, R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고, R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기,

$-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고, R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0081] 본원의 제 3 측면은, 하기 화학식 3으로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 제공한다:

[0082] [화학식 3]

[0083] 

[0084] 상기 식 중, R^1은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^2는 H, $-CONR^{17}R^{20}$, 또는  이고, R^{17} 및 R^{20}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고, R^{21}은 C, O, N, 또는 S이고, R^3는 할로기이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^{13}은 링커(linker)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0085] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 링커는 $-NHCO-R^{19}-CONH-$를 포함하는 것으로서, 상기 식 중 R^{19}는 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알킬기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 링커는 $-NHCO-CH_2-CONH-$, $-NHCO-CH_2CH_2-CONH-$, $-NHCO-CH_2CH_2CH_2-CONH-$, $-NHCO-CH_2CH_2CH_2CH_2-CONH-$, $-NHCO-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-CONH-$, $-NHCO-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-CONH-$, 또는 $-NHCO-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-CONH-$일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0086] 예를 들어, 본원의 제 3 측면에 따른 상기 화학식 3으로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물은, 본원의 제 1 측면에 따른 상기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물 2개를 좌우 대칭의 구조가 되도록 하여 상기 링커에 의하여 연결시킴으로써 제조할 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

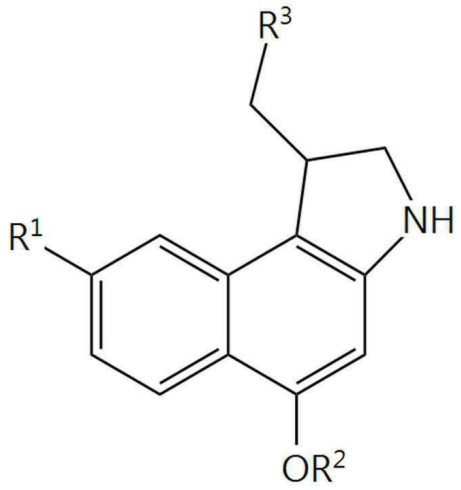
[0087] 본원의 제 4 측면은, 본원의 제 1 측면 내지 제 3 측면 중 어느 하나에 따른 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 포함하는, 항암 조성물을 포함한다.

[0088] 본원에 따라 제조된 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 항암제 또는 그 전구체로서 유용하게 활용될 수 있다. 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 DNA 알킬레이팅(alkylating)을 통하여 항암 효과를 나타낼 수 있으며, 다양한 암세포들에 대하여 세포 독성 실험을 수행해본 결과 IC_{50}이 nM 또는 pM 단위로서 매우 강력한 항암 효과를 나타냄이 확인되었다. 이에 대해서는 본원의 실시예에 구체적으로 기재하였다. 또한, 적용 가능한 암의 종류도 유방암, 중추신경계암, 결장암, 비소세포폐암, 신장암, 전립선암, 난소암 등으로 다양하여, 향후 본원에 따른 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 각종 암에 대한 항암제로서 유용하게 사용될 수 있을 것으로 예상된다.

[0089]

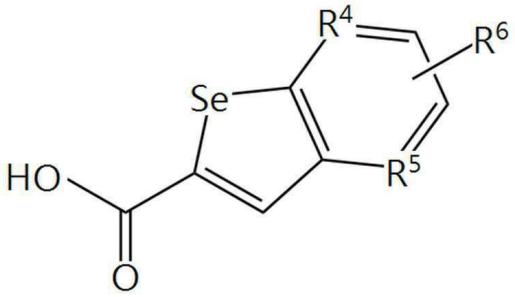
[0090] 본원의 제 5 측면은, 하기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI(7-methoxy-1,2,9,9a-tetrahydrocyclopropa[c]benz[e]indol-4-one) 화합물, 및 하기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 본원의 제 1 측면의 하기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0091] [화학식 1a]



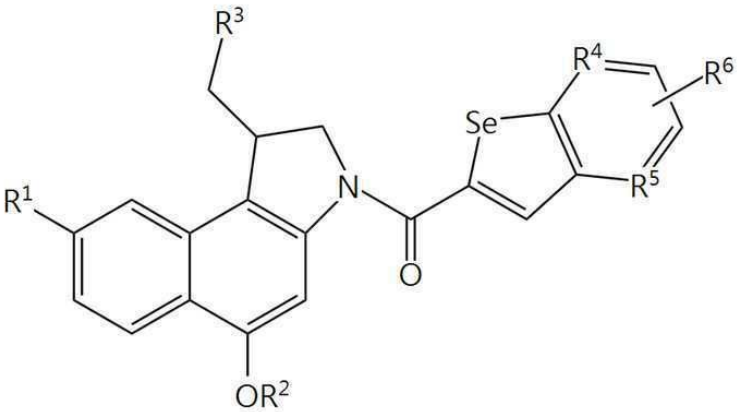
[0092]

[0093] [화학식 1b]

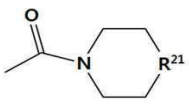


[0094]

[0095] [화학식 1]

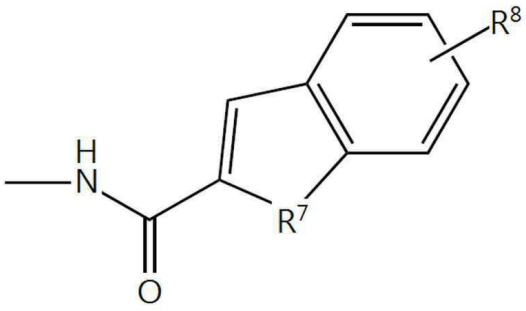


[0096]

[0097] 상기 식들 중, R^1은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^2는 H, $-CONR^{17}R^{20}$, 또는  이고, R^{17} 및 R^{20}은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고, R^{21}은 C, O, N, 또는 S이고, R^3는 할로기이고, R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^6는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고, X는 할로기이고, R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-}

$_{7}$의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0098] [화학식 A]



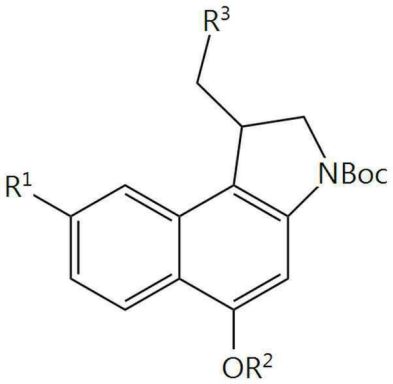
[0099]

[0100] 상기 식 중, R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고, R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고, R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0101] 예를 들어, 본원의 제 1 측면의 상기 화학식 1로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물은, 상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI의 NH 부분과 상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물의 카르복시기 부분을 EDCI 및 용매 하에서 축합 중합 반응시킴으로써 용이하게 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이와 같이 본원에 따라 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 용이하고 경제적으로 제조함으로써, 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 상용화를 촉진할 수 있다.

[0102] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI 화합물은, 하기 화학식 1c로써 표시되는 MCBI 화합물로부터 제조되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0103] [화학식 1c]



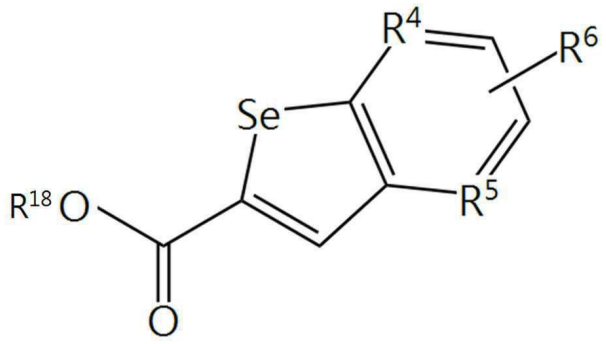
[0104]

[0105] 상기 식 중, R^1, R^2, 및 R^3는 상기 화학식 1a에서 정의된 바와 같다. 상기 화학식 1c로써 표시되는 MCBI 화합물은 "Boc-MCBI 화합물"에 포함되는 것이고, 상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI 화합물은 "Beco-MCBI 화합물"에 포함되는 것이다. 예를 들어, 상기 seco-MCBI 화합물은 상기 Boc-MCBI 화합물을 출발물질로 하여 통상의 방법에 따라 제조될 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 seco-MCBI 화합물은 상기 Boc-MCBI 화합물에 HCl 및 EtOAc을 처리하여 반응시킴으로써 용이하게 제조될 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0106] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI 화합물이 상기 화학식 1c로써 표시되는 MCBI 화합물로부터 제조되는 과정은 산성 조건에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 산성 조건은 HCl 등의 유기산을 처리함으로써 조성할 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0107] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물은, 하기 화학식 1d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물로부터 제조되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0108] [화학식 1d]

[0109] 

[0110] 상기 식 중, R^4, R^5, 및 R^6는 상기 화학식 1b에서 정의된 바와 같으며, R^{18}은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, $-NO_2$, 또는 $-NHCO_2H$일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물은, 상기 화학식 1d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물의 $-CO_2R^{18}$ 부분을 가수분해 함으로써 용이하게 제조될 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 가수분해를 수행하기 위하여 LiOH 및 THF-H_2O-MeOH를 처리하여 반응시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0111] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물이 상기 화학식 1d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물로부터 제조되는 과정은 염기성 조건에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 염기성 조건은 LiOH 등의 염기성 물질을 처리함으로써 조성할 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

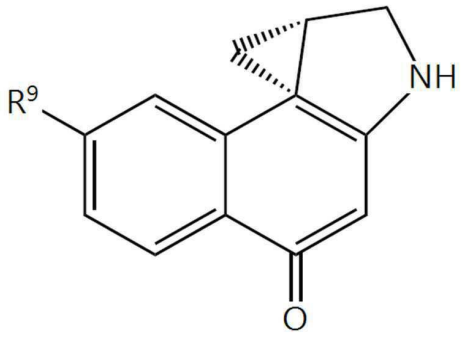
[0112] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI 화합물과 상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것은 EDCI 존재 하에서 수행되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0113] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 1a로써 표시되는 MCBI 화합물과 상기 화학식 1b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것은 용매에 상기 MCBI 화합물을 용해시킨 후 수행되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0114] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 용매는 디메틸포름알데하이드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 테트라하이드로푸란(THF), CH_2Cl_2, CH_3CN, CH_3NO_2, $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, 알코올류, 방향족 용매, 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 알코올류는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 또는 부탄올을 포함할 수 있으며, 상기 방향족 용매는 벤젠, 톨루엔, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 용매는 상기 MCBI 화합물을 용이하게 용해시킬 수 있는 것이라면 특별히 제한 없이 선택하여 사용할 수 있다.

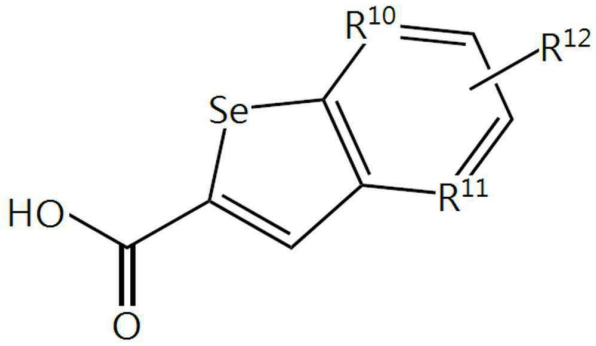
[0115] 본원의 제 6 측면은, 하기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물, 및 하기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 본원의 제 2 측면의 하기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0116] [화학식 2a]



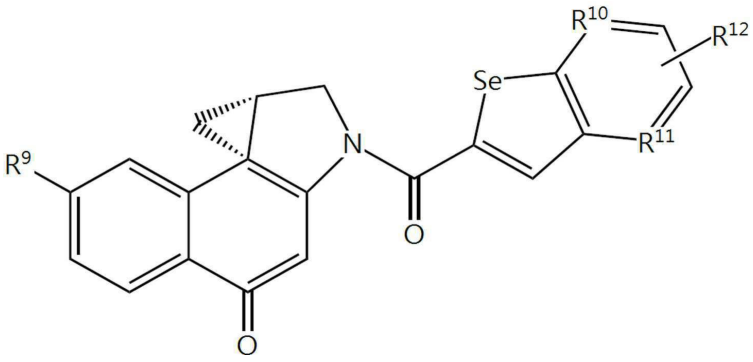
[0117]

[0118] [화학식 2b]



[0119]

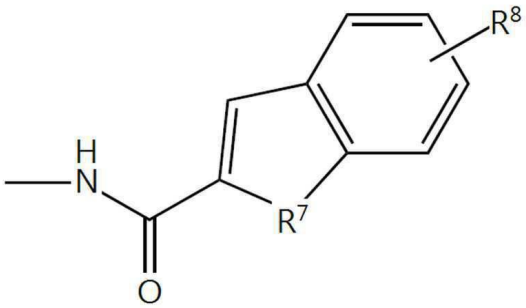
[0120] [화학식 2]



[0121]

[0122] 상기 식들 중, R^9은 치환될 수 있는 알콕시기이고, R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 C, O, N, S, 결합(bond) 또는 비결합이고, R^{12}는 H, $-NO_2$, -NHCOR, CX_3, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 A로써 표시되는 치환기이고, X는 할로기이고, R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0123] [화학식 A]

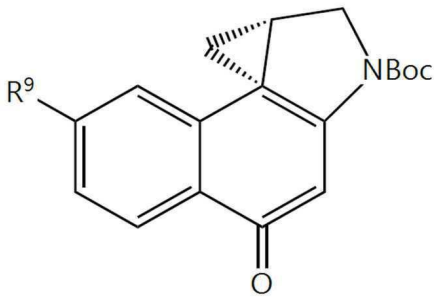
[0124] 

[0125] 상기 식 중, R^7은 O, NH, S, 또는 Se이고, R^8은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, $-NO_2$, 또는 $-NHCOR^{15}$이고, R^{15}는 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C_{1-7}의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄수화물 또는 탄수화물 유도체의 잔기일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0126] 예를 들어, 본원의 제 2 측면의 상기 화학식 2로써 표시되는 셀레노펜-접합 방향족 화합물은, 상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI의 NH 부분과 상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물의 카르복시기 부분을 EDCI 및 용매 하에서 축합 중합 반응시킴으로써 용이하게 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이와 같이 본원에 따라 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물을 용이하고 경제적으로 제조함으로써, 상기 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 상용화를 촉진할 수 있다.

[0127] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물은, 하기 화학식 2c로써 표시되는 MCBI 화합물로부터 제조되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0128] [화학식 2c]

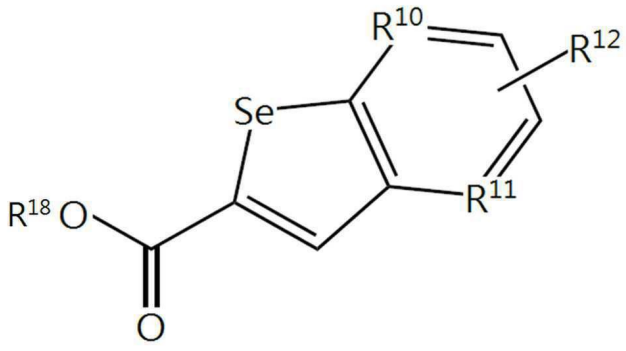
[0129] 

[0130] 상기 식 중, R^9은 상기 화학식 2a에서 정의된 바와 같다. 상기 화학식 2c로써 표시되는 MCBI 화합물은 "Boc-MCBI 화합물"에포함되는 것이고, 상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물은 "Boc-MCBI 화합물"에 포함되는 것이다. 예를 들어, 상기 seco-MCBI 화합물은 상기 Boc-MCBI 화합물을 출발물질로 하여 통상의 방법에 따라 제조될 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 seco-MCBI 화합물은 상기 Boc-MCBI 화합물에 HCl 및 EtOAc을 처리하여 반응시킴으로써 용이하게 제조될 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0131] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물이 상기 화학식 2c로써 표시되는 MCBI 화합물로부터 제조되는 과정은 산성 조건에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 산성 조건은 HCl 등의 유기산을 처리함으로써 조성할 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0132] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물은, 하기 화학식 2d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물로부터 제조되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[0133] [화학식 2d]



[0134]

[0135] 상기 식 중, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 상기 화학식 2b에서 정의된 바와 같으며, R^{18}은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, $-NO_2$, 또는 $-NHCO_2H$일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물은, 상기 화학식 2d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물의 $-CO_2R^{18}$ 부분을 가수분해 함으로써 용이하게 제조될 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 가수분해를 수행하기 위하여 LiOH 및 THF-H_2O-MeOH를 처리하여 반응시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0136] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물이 상기 화학식 2d로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물로부터 제조되는 과정은 염기성 조건에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 염기성 조건은 LiOH 등의 염기성 물질을 처리함으로써 조성할 수 있는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0137] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물과 상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것은 EDCI 존재 하에서 수행되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0138] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학식 2a로써 표시되는 MCBI 화합물과 상기 화학식 2b로써 표시되는 셀레늄-함유 방향족 화합물을 반응시키는 것은 용매에 상기 MCBI 화합물을 용해시킨 후 수행되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

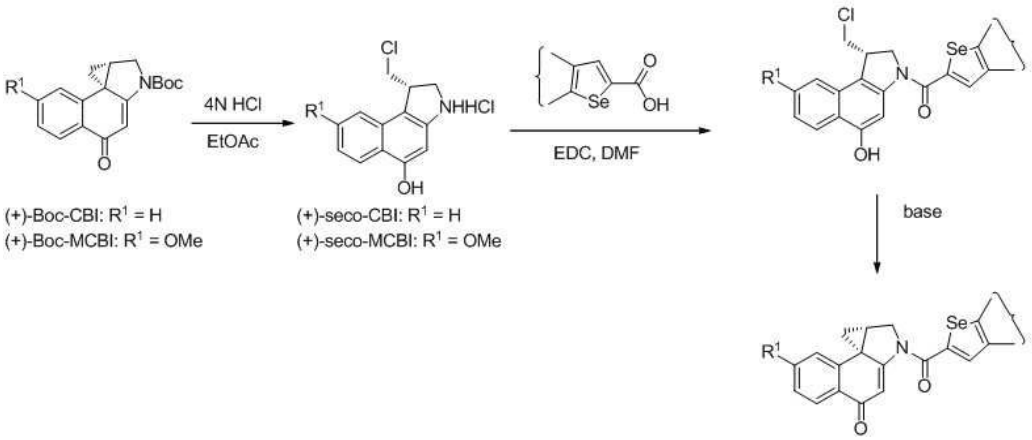
[0139] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 용매는 디메틸포름알데하이드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO), 테트라하이드로푸란(THF), CH_2Cl_2, CH_3CN, CH_3NO_2, $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, 알코올류, 방향족 용매, 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 알코올류는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 또는 부탄올을 포함할 수 있으며, 상기 방향족 용매는 벤젠, 톨루엔, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 용매는 상기 MCBI 화합물을 용이하게 용해시킬 수 있는 것이라면 특별히 제한 없이 선택하여 사용할 수 있다.

[0140] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 보다 더 구체적으로 설명하지만, 본원이 이에 제한되는 것은 아니다.

[0141] **[실시예]**

[0142] 본 실시예에서 이용된 모든 시약들은 일반적으로 시판되는 것을 사용한 것이며, 구체적인 기재가 없는 경우는 특별한 정제 없이 사용한 것이다.

[0143] 이하, 본원의 제 5 측면에 따른 셀레노펜-접합 방향족 화합물의 제조 방법에 대하여 실시예로서 상세하게 설명하였으나, 본원이 이에 제한되는 것은 아니다.



[0144]

[0145] **1. 엔트리 1 내지 26의 셀레노펜-접합 방향족 화합물 제조:**

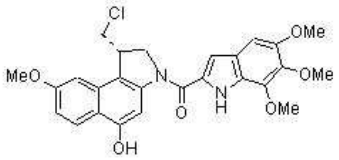
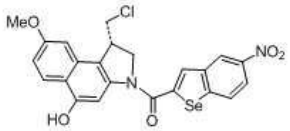
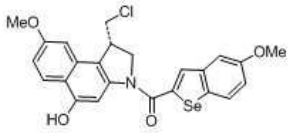
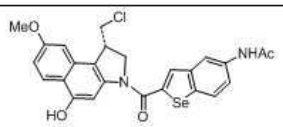
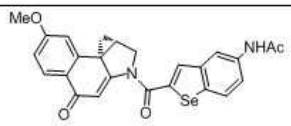
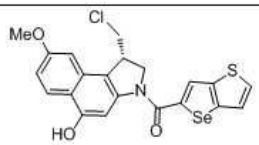
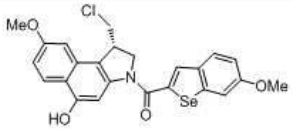
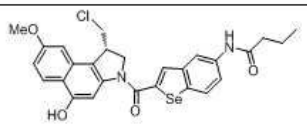
[0146] (+)-Boc-MCBI 및 (+)-Boc-CBI는 문헌 (J. Org. Chem. 1996, *61*, 1710)에 보고된 방법에 따라 합성하였으며, 30 mg 또는 50 mg의 출발물질을 4 N 농도의 HCl-EtOAc 3 mL을 혼합한 뒤 -40℃에서 30 분 동안 교반하였고, 이후 30 분에 걸쳐 실온이 되도록 방치하였다. 이후 질소 기체로 불어 반응용액을 농축하였고, 잔존 물질은 감압하에서 15 분 이상 동안 건조하였다.

[0147] 벤조셀레노펜-2-카르복시산 1.1 당량 및 EDCI 3.0 당량을 첨가하여 반응혼합물을 제조하였다. 상기 반응혼합물은 25℃에서 10 시간 동안 교반하였다.교반 후 물 3 mL를 상기 반응혼합물에 첨가하였으며, 4 x 5 mL의 EtOAc를 이용하여 추출하였다. 이 과정에서 유기층을 모아 Na_2SO_4에 의하여 건조되었으며, 감압하에서 농축되었다.

[0148] 생성물인 엔트리 1 내지 26의 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 정제 박막 크로마토그래피(메탄올-메틸렌클로라이드 전개용매)를 이용하여 정제하여 15-55% 수율로 합성하였으며, 상기 화합물들의 구조는 하기 표 1에 나타낸 바와 같았다. 또한, 상기 화합물들 각각에 대하여 NMR 실험도 수행하였으며, 그 데이터들은 표 1의 하단에 기재하였다:

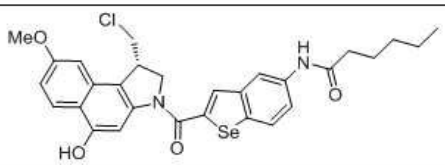
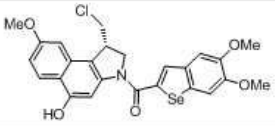
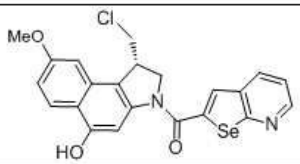
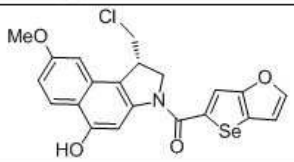
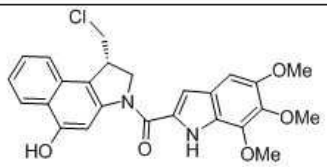
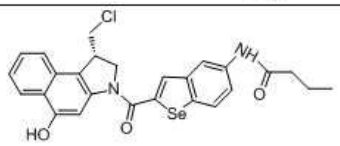
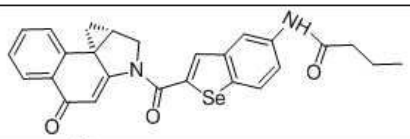
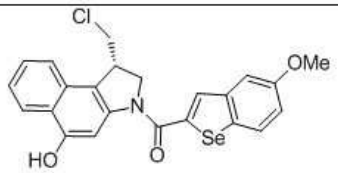
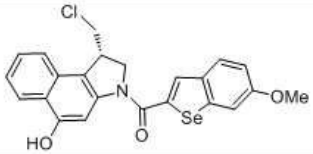
표 1

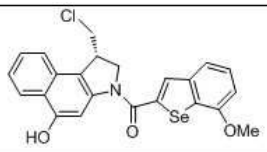
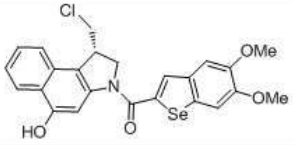
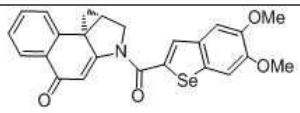
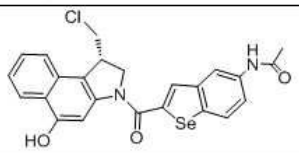
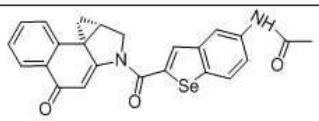
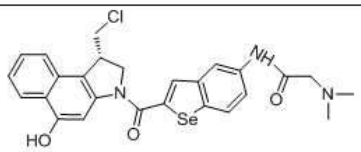
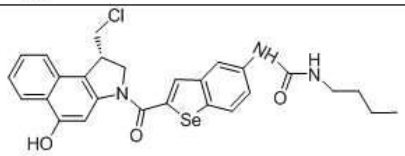
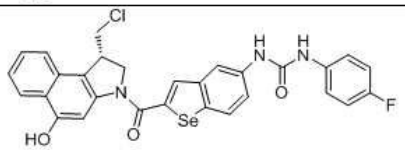
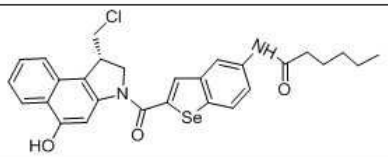
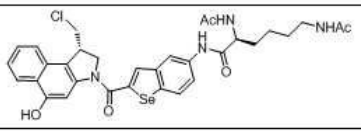
비교예 1의 화합물 및 엔트리 1 내지 26의 셀레노펜-접합 방향족 화합물들의 구조

	셀레노펜-접합 방향족 화합물
비교예 1	
엔트리 1	
엔트리 2	
엔트리 3	
엔트리 4	
엔트리 5	
엔트리 6	
엔트리 7	

[0149]

[0150]

엔트리 8	
엔트리 9	
엔트리 10	
엔트리 11	
엔트리 12 비교예 2 (CBI-TMI)	
엔트리 13	
엔트리 14	
엔트리 15	
엔트리 16	

엔트리 17	
엔트리 18	
엔트리 19	
엔트리 20	
엔트리 21	
엔트리 22	
엔트리 23	
엔트리 24	
엔트리 25	
엔트리 26	

[0151]

[0152] **<상기 표 1의 비교예 1의 화합물 및 엔트리 1 내지 26의 NMR 데이터>**

[0153] [비교예 1] seco-MCBI-TMI:

[0154] 1H NMR (DMSO-*d*6, 500 MHz) ∂ 11.41 (s, 1H, NH), 10.35 (s, 1H, OH), 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.71 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 4.05 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.78 - 3.80 (m, 1H); LCMS, *m/e* 497.1 (M^+ + H).

[0155] [엔트리 1] seco-MCBI-Nitro-Selenophene:

[0156] 1H NMR (DMSO-*d*6, 500 MHz) ∂ 10.36 (s, 1H, OH), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.13 (d, *J* =

2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.47 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.92 - 3.88 (m, 1H); LCMS, *m/e* 517.1 (M^+ + H).

[0157] [엔트리 2] seco-MCBI -Methoxy-Selenophene:

[0158] 1H NMR (DMSO-*d*6, 500 MHz) ∂ 10.34 (s, 1H, OH), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.85 - 3.81 (m, 1H); LCMS, *m/e* 502.2 (M^+ + H).

[0159] [엔트리 3] seco-MCBI-Acetamino-Selenophene:

[0160] 1H NMR (DMSO-*d*6, 500 MHz) ∂ 10.32 (s, 1H, OH), 10.09 (s, 1H, NH), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, 4.5 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.77 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.03 (dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.89 - 3.80 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H); LCMS, *m/e* 529.2 (M^+ + H).

[0161] 엔트리 4

[0162] ^{1}H NMR (500.1 MHz, ACETONE-d_6) ∂ 9.32 (s, 1H), 8.508 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.025 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.98 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.509 (dd, 1H, *J* = 2,8.5 Hz), 6.98 (dd ,1H, *J* = 2.5,9 Hz), 6.765 (s , 1H), 6.68 (dd,1H, *J* = 2.5Hz), 4.6 (dd, 1H, *J* = 5.0, 10.0 Hz), 4.44 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 3.9 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.82 (dd ,2H,*J=4Hz, 7.5Hz)*

[0163] 엔트리 5

[0164] ^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) ∂ 3.43 (t, 1H, *J* = 11.3), 3.88 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.64 (d, 1H, *J* = 11.3), 6.85 (d, 1H, *J* = 2.8), 7.02 (dd, 1H, *J* = 2.8, 9.4), 7.31 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, *J* = 9.4), 8.94 (s, 1H)); ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) ∂ 42.82, 45.60, 55.35, 56.17, 99.07, 100.93, 106.39, 114.97, 115.60, 118.20, 125.78, 130.77, 131.22, 134.63, 136.11, 138.80, 141.81, 148.50, 149.76, 155.01, 164.30.

[0165] 엔트리 6

[0166] ^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) ∂ 3.48 (t, 1H, *J* = 11.3), 3.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.60 (t, 1H, *J* = 9.4), 4.69 (d, 1H, *J* = 10.7), 6.92 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.43 (d, 1H, *J* = 1.6), 7.79 (d, 1H, *J* = 8.8), 7.82 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, *J* = 10.1)

[0167] 엔트리 7

[0168] ^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) ∂ 1.05 (t, 3H, *J* = 7.6), 1.81 (m, 2H), 2.39 (t, 2H, *J* = 7.9), 3.36 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.38 (d, 1H, *J* = 7.8), 6.7 (dd, 1H, *J* = 2.8, 36.5), 7.02 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, *J* = 8.8), 7.49 (s, 1H) 7.75 (d, 1H, *J* = 9.1), 7.87 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, *J* = 9.4)

[0169] 엔트리 8:

[0170] ^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) ∂ 0.94 (t, 3H, *J* = 7.6), 1.40 (m, 4H), 1.79 (m, 2H), 2.41 (t, 2H, *J* = 8.1), 3.35 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.80 (d, 1H, *J* = 12.6), 3.91 (s, 3H), 4.39 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, *J* = 9.4), 7.34 (d, 1H, *J* = 8.5), 7.49 (m, 1H) 7.74 (d, 1H, *J* = 11.9), 7.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H),

8.20 (d, 1H, J = 9.4)

[0171] 엔트리 9

[0172] ^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) ∂ 3.46 (t, 1H, J = 11.3), 3.90 (d, 1H, J = 3.1), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.67 (dd, 1H, J = 1.6, 11.0), 6.89 (d, 1H, J = 2.8), 7.04 (dd, 1H, J = 2.8, 9.4), 7.32 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 9.4), 8.20 (d, 1H, J = 9.4)

[0173] 엔트리 10

[0174] ^{1}H NMR (500.1 MHz, ACETONE-d_6) ∂ 9.4 (s, 1H), 8.605 (dd, 1H, J = 4.5,1Hz), 8.32 (dd, 1H , J = 1,8 Hz), 8.162 (d, 1H, J = 2Hz), 7.65 (brs, 1H), 7.492(dd, 1H, J = 4.5, 8.0Hz), 7.187 (d, 1H, J = 2.5 Hz),7.035 (dd, 1H, J = 2.5, 9), 4.717 (t ,1H, J = 10.0Hz),4.635 (d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.18 (m ,1H), 4.048 (dd , 1H , J = 3.5, 11.5Hz), 3.9 (s , 3H), 3.832 (m, 1H). ^{13}C NMR (125.7 MHz, ACETONE-d_6) ∂ 42.85, 47.39, 55.76, 56.50, 99.50, 102.27, 116.01, 116.28, 116.67, 118.73, 121.43, 125.99, 128.31, 132.80, 135.29, 137.25, 143.53, 149.03, 155.34, 160.19, 162.83, 163.08, 166.26

[0175] 엔트리 11

[0176] ^{1}H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) ∂ 3.47 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (t, 1H, J = 11.0), 4.60 (m, 1H), 4.68 (d, 1H, J = 11.0), 6.88 (d, 1H, J = 2.2), 6.91 (d, 1H, J = 2.8), 7.05 (m, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 2.5), 7.79 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 9.1)

[0177] 엔트리 12

[0178] ^{1}H NMR (500.1 MHz, DMSO) ∂ 10.46 (s, 1H,OH), 8.12 (d, 1H, J = 8.5Hz, C6-H), 7.90 (br s, 1H, C4-H), 7.84 (d, 1H, J = 8.5 Hz,C9-H), 7.52 (t, 1H,J =8.0Hz,C8-H), 7.36 (t, 1H,J= 8.0 Hz,C7-H), 7.06 (s, 1H, C3'-H), 6.97 (s, 1H,C4'-H), 4.74(apparent t,1H,J= 10.4Hz,C2-H), 4.46(d,1H, J= 11.2Hz,C2-H), 4.17 (m, 1H, C1-H), 4.01 (d ,1H , J= 10.6 Hz,CHHCl),3.94 (s,3H,OCH_3), 3.83 (s,3H,OCH_3), 3.82 (d ,1H , J= 11.2 Hz, CHHCl), 3.79 (s, 3H, OCH_3)

[0179] 엔트리 13

[0180] ^{1}H NMR (500.1 MHz, DMSO) ∂ 10.4 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.48 (s, 1H),8.3 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.05 (d, 1H, *J = 8.5 Hz*),7.88 (d, 1H, *J = 8 Hz*), 7.86 (brs 1H), 7.56 (t,1H, *J = 8 Hz*),7.5 (dd, 1H, *J = 8.5,2 Hz*), 7.4 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.4 (t,1H, J = 8.0 Hz), 4.8 (t,1H, J = 9.5 Hz),4.45 (dd, 1H, J = 11.0,2.0 Hz), 4.2 (m, 1H,) 4.01(dd,1H, 3.0, *J =11.0 Hz*), 3.89 (m,1H),2.3 (t d, 2H, *J = 7.5,1.5 Hz*), 1.6 (qr, 2H, J = 7.5 Hz), 0.9 (t ,1H, J = 3.0,11.0 Hz) , ^{13}C NMR (125.7 MHz, Acetone) ∂ 13.96, 14.11, 19.72, 24.41,42.75,47.91, 54.67, 101.58, 115.48, 117.07, 118.01, 120.03, 123.35, 123.62, 123.76, 124.34, 128.21, 128.40, 143.0, 130.92, 137.44, 143.66, 155.22, 163.58, 169.85, 172.13

[0181] 엔트리 14

[0182] ^{1}H NMR (500.1 MHz, ACETONE-d_6) ∂ 9.26 (s, 1H), 8.537 (d, 1H, *J =8.5Hz*), 8.23 (s, 1H), 8.1 (d, 1H, *J =1.0Hz*), 7.98 (d, 1H, *J =8.5Hz*), 7.55 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.2 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.834 (s,1H), 4.621 (dd, 1H, J = 10.5, 5 Hz), 4.46 (d, 1H, J = 10. 5Hz), 3.17 (m, 1H), 2.366(t, 1H, J = 7.5 Hz), 1.81 (t, 2H, J =2 Hz), 1.69 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz) ^{13}C NMR (125.7 MHz, Acetone) ∂ 14.14, 19.75, 25.32, 33.60, 39.78, 55.72, 112.31, 117.57, 118.22, 120.52, 123.00, 123.22, 126.71, 126.95, 127.04, 127.30, 132.56, 132.93, 133.79, 138.55, 141.74, 143.13, 143.45, 161.44, 165.22, 172.15, 185.56

[0183] 엔트리 15

[0184] ^{1}H NMR (500.1 MHz, Acetone) ∂ 10.4 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.1 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 8.0 (d,1H, *J* = 8.5 Hz), 7.8 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.58 (s, 1H),7.56 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.4 (t, 1H, *J* =8Hz),7.1 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.8 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz),4.45 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.2 (m, 1H) 4.01(qr,1H, *J* = 7 Hz), 3.89 (m,1H), 3.80 (s, 3H). ^{13}C NMR (125.7 MHz, Acetone) ∂ 43.14, 47.72, 55.96, 56.77, 101.64, 110.34, 117.54, 123.67, 123.75, 124.38, 124.40, 127.26, 128.49, 130.74, 131.43, 143.29, 144.36, 155.24, 159.34, 163.57

[0185] 엔트리 16

[0186] ^{1}H NMR (500.1 MHz, Acetone) ∂ 9.4 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.2 (s, 1H),7.9 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (td, 1H, *J* = 6.5,1Hz),7.4 (td 1H, *J* = 10,1Hz), 7.01 (dd, 1H, *J* = 2, 8.5 Hz), 4.8 (t, 1H, *J* = 10.0 Hz),4.7 (dd, 1H, *J* = 1.5,10.5 Hz), 4.2 (m, 1H) 4.01(dd,1H, *J* = 3.5, 11.5Hz), 3.90 (s, 3H), 3.80 (m,1H). ^{13}C NMR (125.7 MHz, Acetone) ∂ 43.21, 47.73, 56.13, 56.17, 101.69, 109.18, 115.93, 116.92, 123.64, 124.30, 124.38, 128.45, 129.05, 130.77, 137.13, 137.39, 143.46, 145.4, 155.19, 160.16, 163.49

[0187] 엔트리 17

[0188] ^{1}H NMR (500.1 MHz, Acetone) ∂ 9.5 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J* = 5Hz), 8.23 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.9 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.6 (d, 1H, *J= 7.5 Hz*) ,7.5 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.43 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz) 7.4 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz), 4.8 (t, 1H, *J* = 10.5 Hz), 4.68 (dd, 1H, *J* = 1.5, 10.5 Hz), 4.25 (m, 1H) 4.01(dd,1H, *J* = 3.5, 11.5Hz), 4.01 (s, 3H), 3.82 (dd,1H, *J* = 8.5, 11 Hz). ^{13}C NMR (125.7 MHz, Acetone) ∂ 43.14, 47.74, 56.47, 56.79, 107.13, 117.13, 120.72, 123.69, 124.41, 127.89, 128.50, 131.05, 131.44, 131.89, 143.28, 144.67, 155.25, 157.31, 163.55

[0189] 엔트리 18

[0190] ^{1}H NMR (500.1 MHz, Acetone) ∂ 9.25 (s, 1H), 8.3 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 8.2 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.8 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.68 (s, 1H),7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 1H) 7.4 (m, 1H), 4.8 (t, 1H, *J* = 11.0 Hz),4.7 (dd, 1H, *J* = 2,11.0 Hz), 4.3 (m, 1H) 4.05(dd,1H, *J* = 3.5, 11.5Hz), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s ,3H), 3.8 (dd,1H, *J* = 9, 11.5Hz). ^{13}C NMR (125.7 MHz, Acetone) ∂ 41.71, 46.17, 54.77, 54.88, 54.93, 100.18, 101.99, 106.74, 108.12, 115.32, 122.08, 122.73, 122.84, 126.9, 129.46, 135.08, 141.98, 148.55, 149.86, 153.65, 162.01

[0191] 엔트리 19

[0192] ^{1}H NMR (500.1 MHz, ACETONE-d_6) ∂ 8.17 (s, 1H), 8.099 (dd, 1H, *J =7.5,1Hz*), 7.64 (s, 1H), 7.60 (m,1H), 7.489 (s, 1H), 7.422 (m ,1H), 7.18 (d, 1H, 7.5Hz), 6.78(s, 1H), 4.58 (dd, 1H, *J* = 10.5, 5 Hz), 4.42 (d, 1H, *J* = 10. 0Hz), 3.92 (s, 3H), 3.86(s, 3H),3.16 (m, 1H), 1.802 (m, 2H)

[0193] 엔트리 20

[0194] ^{1}H NMR (500.1 MHz, Acetone) ∂ 9.3 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.2 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 7.9 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.58 (m, 2H), 7.4 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.8 (t, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.7 (dd, 1H, *J* = 2, 11.0 Hz), 4.24 (m, 1H) 4.05(dd,1H, *J* = 3.5, 11.5 Hz), 3.85 (dd, 3H, , *J* = 9, 11.5 Hz), 2.1 (s ,3H). ^{13}C NMR (125.7 MHz, Acetone) ∂ 24.11, 43.53, 48.13, 57.17, 102.99, 117.18, 118.39, 120.64, 123.30, 124.38, 126.45, 128.45, 131.05, 132.77, 137.13, 138.39, 143.46, 144.4, 155.29, 164.16, 168.49

[0195] 엔트리 21

[0196] ^{1}H NMR (505.1 MHz, ACETONE-d_6) ∂ 9.32 (d, 1H, *J* = 7), 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.0), 7.98 (d, 1H, 8.5 Hz), 7.581(t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.51 (d ,1H, *J* = 8.5 Hz), 7.428 (t , 1H, 7.5Hz),

7.198 (d,1H, *J* = 8Hz), 6.82 (s ,1H), 4.63 (dd, 1H, *J* = 5.5, 10.5 Hz), 4.47 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 3.175 (d, 1H, *J* = 5.5 Hz), 2.109 (s, 3H), 1.8 (d, 2H, *J* = 5.5Hz)

[0197] 엔트리 22

[0198] ^{1}H NMR (500.1 MHz, Acetone) ∂ 9.8 (bs, 1H), 9.3(s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.2 (d, 2H, *J* = 9.5 Hz), 8.0 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.9 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.7 (dd, 1H, *J* = 2,8.5 Hz), 7.4 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 4.8 (t, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.7 (dd, 1H, *J* = 2, 11.0 Hz), 4.24 (m, 1H) 4.05(dd,1H, *J* = 3.5, 11.5 Hz), 3.85 (m, 1H),3.25 (s ,2H), 2.5 (s, 6H).

[0199] 엔트리 23

[0200] ^{1}H NMR (500.1 MHz, Acetone) ∂ 9.3 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.9 (dd, 3H, *J* = 4,9Hz),7.53 (t, 1H, *J* = 7 Hz), 7.52 (m, 1H), 5.85 (bs, 1H), 4.8 (t, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.68 (dd, 1H, *J* = 2,11.0 Hz), 4.24 (m, 1H), 4.05 (dd,1H, *J* = 3.5, 11.5Hz), 3.8 (dd, 1H, *J* = 8.5, 11.5 Hz), 3.25 (q ,2H, *J* = 7 Hz), 1.5 (m , 2H),1.38 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, *J* = 7.5Hz)

[0201] 엔트리 24

[0202] ^{1}H NMR (500.1 MHz, Acetone) ∂ 9.3 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25(d, 1H, *J* = 8.5Hz), 8.20 (s, 1H),7.94 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 7.618 (dd, 3H, *J* = 5, 9 Hz), 7.542 (m, 2H), 7.4 (t, 1H, *J* = 7 Hz), 7.043 (t, 1H, 9Hz) 4.8 (t, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.67 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz), 4.24 (t, 1H, *J* = 8.5Hz), 4.05 (dd , 1H, *J* = 3, 11Hz), 3.848 (dd, 1H, *J* = 8.5, 11 Hz).

[0203] 엔트리 25

[0204] ^{1}H NMR (500.1 MHz, ACETONE-d_6) ∂ 9.25 (s, 1H), 8.527 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, *J =8.5Hz*), 8.21 (s,1H), 7.97 (d, 1H, *J = 9 Hz*), 7.88 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 7.54 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 7.40 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 4.8 (t ,1H, *J* = 11.0Hz), 4.67 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.23 (m, 1H), 4.04 (dd , 1H, *J* = 3, 11 Hz), 3.82 (dd, 1H, *J* = 8.5 , 11 Hz), (t, 2H, *J* = 7.5Hz), 1.7 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 1.4 (m, 4H), 0.9 (m, 3H)

[0205] 엔트리 26

[0206] ^{1}H NMR (500.1 MHz, ACETONE-d_6) ∂ 9.6 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.238 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.19 (s,1H), 7.97 (d, 1H, *J* =8.5Hz), 7.87 (d, 1H, *J* = 8.5Hz), 7.597 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.53 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7.4 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.2 (s, 1H), 4.87 (t ,1H, *J* = 11.0Hz), 4.65 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz), 4.523 (dd, 1H, *J* = 8, 13 Hz), 4.21(t , 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.03 (dd, 1H, *J* = 3.5, 11 Hz), 3.8 (m ,1H), 3.76 (t, 1H, *J* = 6.5 Hz), 3.183 (m, 2H), 2.08 (s , 3H), 1.99 (s, 3H), 1.51-1.44 (m, 6 H)

[0207] **2. 합성된 화합물등의 암세포 증식 효과**

[0208] 한편, 본 실시예에서는 비교예 1의 화합물 및 엔트리 1 내지 26의 몇 가지 화합물들에 대하여 SK-OV-3 암세포에 대하여 증식억제효과를 확인하였으며, 결과는 표 2에 나타내었다.

[0209] **증식억제 효과 실험방법**

[0210] 10% FBS와 1% P/S가 첨가된 McCoy's 5A Medium에 부유시킨 SK-OV-3 세포를 96 웰 플레이트에 웰 당 3×10^4/100 ㎕씩 접종하였다. 37℃에서 4 시간 배양한 후, 화합물을 최종 농도 10 nM이 되도록 100 ㎕씩 처리하였고, 37℃에서 72 시간 동안 배양하였다. 대조군에는 화합물의 용매인 DMSO를 최종 농도 0.1%가 되게 처리하였다. WST-1 assay 시약 (iTSBio, Korea)를 웰 당 10 ㎕씩 처리하고 37℃에서 2 시간 동안 배양한 후 자동 Microplate Reader로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 세포 성장 억제정도는 '{($A450_{대조군}$-$A450_{화합물}$)/$A450_{대조군}$}*100'으로 산출하였다.

표 2

비교예 1의 화합물 및 엔트리 1 내지 26의 셀레노펜-접합 방향족 화합물들의 SK-OV-3 셀에 대한 증식저해 효과 (IC_{50})

[0211]

물질	증식저해 효과 (10 nM; %)
비교예 1	80
엔트리 2	74
엔트리 3	78
엔트리 4	81
엔트리 5	86
엔트리 7	78
엔트리 8	85
엔트리 9	85
엔트리 12	87
엔트리 13	78
엔트리 14	82
엔트리 18	73
엔트리 19	80
엔트리 20	73
엔트리 21	75

[0212] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

[0213] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.