



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년09월26일

(11) 등록번호 10-1782236

(24) 등록일자 2017년09월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4164 (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
C07D 233/84 (2006.01) **C07D 233/86** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4164 (2013.01)
A61K 9/0021 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7019319(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년03월29일
심사청구일자 2015년08월13일
- (85) 번역문제출일자 2015년07월16일
(65) 공개번호 10-2015-0086567
(43) 공개일자 2015년07월28일
(62) 원출원 특허 10-2014-7029832
원출원일자(국제) 2006년03월29일
심사청구일자 2014년11월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2006/011417
(87) 국제공개번호 WO 2006/124118
국제공개일자 2006년11월23일
- (30) 우선권주장
60/680,835 2005년05월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
FR2693461 A1

- (73) 특허권자
더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 94607-5200 캘리포니아주 오클랜드 플랭크린
스트리트 1111 12층
- (72) 발명자
소이어스, 찰스 엘.
미국 90049 캘리포니아주 로스앤젤레스 맨데빌 캐
니언 로드 3343
정, 마이클 이.
미국 90064 캘리포니아주 로스앤젤레스 매닝 애비
뉴 2335
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 정현아

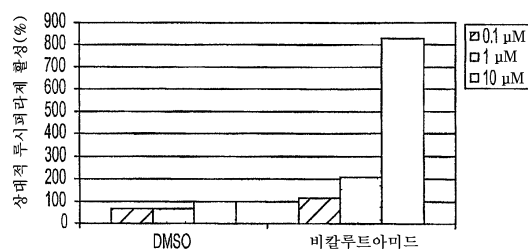
(54) 발명의 명칭 **디아릴히단토인 화합물**

(57) 요약

본 발명은 디아릴티오히단토인을 비롯한 디아릴히단토인 화합물, 및 이의 합성 방법, 및 호르몬 불응성 전립선 암의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1

LNCaP-AR에 대한 비칼루트아미드의 효능제 효과



(52) CPC특허분류

C07D 233/84 (2013.01)

C07D 233/86 (2013.01)

(72) 발명자

첸, 찰리 디.

미국 90066 캘리포니아주 로스앤젤레스 #306 소우
텔레 불러바드 3300

옥, 사메디

미국 90034 캘리포니아주 로스앤젤레스 아파트먼트
#6 로즈 애비뉴 10801

웰스비, 데릭

미국 91235 캘리포니아주 노쓰리지 아파트먼트 #12
레마시 스트리트 18420

트랜, 크리스

미국 91770 캘리포니아주 로즈미드 무스카텔 애비
뉴 4551

왕비페트, 존

미국 91006 캘리포니아주 아카디아 이. 자카란다
썬 1340

유, 동원

미국 90034 캘리포니아주 로스앤젤레스 아파트먼트
#45 로즈 애비뉴 10767

(30) 우선권주장

60/750,351 2005년12월15일 미국(US)

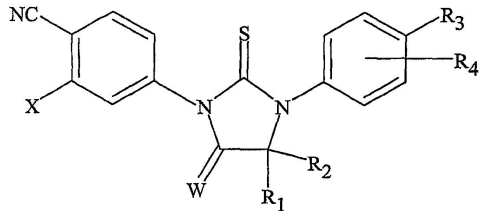
60/756,552 2006년01월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염:



식 중에서,

X는 트리플루오로메틸이고;

W는 O이고;

R₁ 및 R₂는 이들이 연결된 탄소 원자와 함께 비-방향족 헤테로시클릭기이고;

R₃은 수소 및 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₄는 수소 및 C1-C6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁ 및 R₂가 이들이 연결된 탄소 원자와 함께 피페리딘인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R₁ 및 R₂가 이들이 연결된 탄소 원자와 함께 N-메틸피페리딘인 화합물.

청구항 4

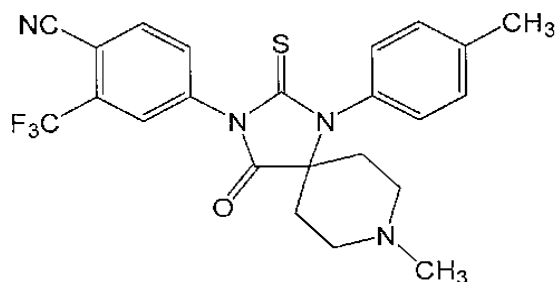
제1항에 있어서, R₃이 메틸인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R₄가 수소인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염:



[RD53]

청구항 7

암, 전립선 암, 호르몬 불응성 전립선 암, 호르몬 감수성 전립선 암, 유방암, 난소암, 및 양성 전립선 과다형성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 치료 유효량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

- (a) 1일에 체중 1kg 당 0.001 mg 내지 1일에 체중 1kg 당 100 mg의 범위,
- (b) 1일에 체중 1kg 당 0.01 mg 내지 1일에 체중 1kg 당 100 mg의 범위,
- (c) 1일에 체중 1kg 당 0.1 mg 내지 1일에 체중 1kg 당 10 mg의 범위, 또는
- (d) 1일에 체중 1kg 당 1 mg

의 화합물의 투여량으로 투여되는 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 정맥내 주사로, 조직으로의 주사로, 복막 내로, 경구로, 또는 비내로 투여되는 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 용액제, 분산액제, 현탁액제, 산제, 캡슐제, 정제, 환제, 지속 방출형 캡슐제, 지속 방출형 정제, 및 지속 방출형 환제로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태인 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서, 전립선 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 12

제7항에 있어서, 호르몬 불응성 전립선 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 13

제7항에 있어서, 호르몬 감수성 전립선 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 14

제7항에 있어서, 양성 전립선 과다형성을 치료하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 15

제7항에 있어서, 유방암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 16

제7항에 있어서, 난소암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 디아릴티오히단토인을 비롯한 디아릴히단토인 화합물, 및 이의 합성 방법, 및 호르몬 불응성 전립선 암의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다. 본 출원은 시리즈 제60/756,552호, 제60/750,351호 및 제 60/680,835호의 미국 가출원을 우선권으로 주장하며, 이들 개시 내용은 참고로 본원에 포함된다.

배경 기술

[0002] 전립선 암은 서구인들에게 있어서 가장 보편적으로 발생하는 암이며, 암 사망의 제2 원인이다. 암이 국소적으로 국한되는 경우에, 그 질환은 수술 또는 방사선으로 치유할 수 있다. 그러나, 상기 암의 30%는 원격 전이성 질환으로 재발되며, 다른 질환은 진단에서 진행성 질환을 갖는다. 진행성 질환은 거세 및/또는 항안드로겐의 투여, 소위 안드로겐 차단 요법에 의해 치료한다. 거세는 안드로겐의 순환 수준을 낮추고, 안드로겐 수용체 (AR)의 활성을 감소시킨다. 항안드로겐의 투여는 안드로겐 결합을 경쟁하게 함으로써 AR 기능을 차단하며, 따라서 AR 활성을 감소시킨다. 이러한 치료는 초기에는 효과적이지만 급속히 실패하며 암이 호르몬 불응성이 되게 한다.

[0003] 최근에, AR의 과다발현이 호르몬 불응성 전립선 암의 원인으로 확인되고 입증되었다. 문헌 [Chen, CD., Welsbie, D.S., Tran, C., Baek, S.H., Chen, R., Vessella, R., Rosenfeld, M.G., and Sawyers, C.L., Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy, Nat.Med., 10: 33-39, 2004]을 참조하며, 이는 참고로 본원에 포함된다. AR의 과다발현은 호르몬 불응성 전립선 암에 감수성인 호르몬에 의해 진행되기에 충분하므로, 이는 현행의 약물보다 우수한 AR 억제제가 전립선 암의 진행을 지연시킬 수 있음을 제시한다. AR과 이의 리간드 결합이 호르몬 불응성 전립선 암의 성장에 필수적임이 입증되므로, AR은 여전히 상기 질환의 표적이 됨을 나타낸다. 또한, AR의 과다발현은 호르몬 불응성 전립선 암에서 항-안드로겐을 길항제에서 효능제로 전환된다는 것이 입증되었다 (AR 길항제는 AR 활성을 억제하며, AR 효능제는 AR 활성을 자극시킴). 이러한 작업으로부터의 데이터는 거세 및 항-안드로겐이 전립선 암 진행을 막지 못하는 이유를 설명하며, 호르몬 불응성 전립선 암의 인식되지 않은 특성을 드러낸다.

[0004] 비칼루트아미드 (상품명: 카소텍스(Casodex))는 가장 통상적으로 사용되는 항-안드로겐이다. 이것이 호르몬 감수성 전립선 암에서 AR에 대해 억제 효과를 갖지만, 암이 호르몬 불응성인 경우에는 AR을 억제하지 못한다. 현행의 항안드로겐의 2개의 단점은 호르몬 감수성 단계에서 호르몬 불응성 질환으로의 전립선 암 진행을 막지 못하며, 호르몬 불응성 전립선 암을 효과적으로 치료하지 못한다는 것이다. AR이 호르몬 불응성 전립선 암에서 과다발현되는 경우에 하나는 이의 약한 길항제 활성이며, 다른 하나는 이의 강한 효능제 활성이다. 따라서, 보다 강력한 길항제 활성 및 최소 효능제 활성을 갖는 보다 우수한 AR 억제제가 질환 진행을 지연시키고 치명적인 호르몬 불응성 전립선 암을 치료하기 위해 요구된다.

[0005] 비스테로이드성 항-안드로겐, 예컨대 비칼루트아미드는 이들이 보다 선택적이며 부작용이 더 적기 때문에 전립선 암에 대한 스테로이드성 화합물보다 바람직하다. 이러한 부류의 화합물은 다수의 특허, 예컨대 미국 특허 제4,097,578호, 미국 특허 제5,411,981호, 미국 특허 제5,705,654호, PCT 국제 출원 WO 97/00071 및 WO 00/17163, 및 미국 공개 특허 출원 제2004/0009969호에 기재되어 있으며, 이들의 전체 개시 내용은 참고로 본원에 포함된다.

[0006] 미국 특허 제5,434,176호는 다수의 화합물을 포함하는 광범위한 청구의 범위를 포함하나, 이들 화합물 중 적은 부분에 대한 합성 경로만이 제공되었으며, 약리 데이터는 이들 중 2종에 대해서만 제공되었기 때문에, 당업자는 다른 특정 화합물을 용이하게 도출해 낼 수 없다.

[0007] 호르몬 불응성 전립선 암의 메커니즘이 공지되지 않았기 때문에, 호르몬 불응성 전립선 암에 대한 이들의 효과에 대해 상기 특허에 기재된 화합물을 시험하기 위한 생물학적 시스템이 존재하지 않는다. 특히, 억제제를 길항제에서 효능제로 전환시키는, 호르몬 불응성 전립선 암에서의 AR 과다발현의 능력은 인식되지 못했다. 호르몬 불응성 전립선 암의 특정한 신규 특성은 PCT 출원 US04/42221 및 US05/05529에 보고되어 있으며, 상기 출원은 참고로 본원에 포함된다. PCT 국제 출원 US05/05529는 안드로겐 수용체 길항제를 확인하는 방법 및 화합물의 효능제 특성을 개시한다. 그러나, 제조된 각 화합물에 대해, 화합물의 길항제 및 효능제 특성을 결정하는

시간 소모적 과정을 거쳐야 한다. 즉, 화합물 단독의 화학적 구조로부터 전립선 암을 치료하기에 적절한 특성을 정확하게 예측하기 위한 방법이 존재하지 않는다.

[0008] 바람직한 약리 특성을 갖는 신규 티오히단토인 화합물, 및 이를 제조하기 위한 합성 경로가 요구된다. 활성은 작은 구조적 변화에도 민감하기 때문에, 한 화합물이 전립선 암을 치료하는데 있어서 효과적일 수 있는 반면에, 제1 화합물과 오로지 미세하게, 즉 단일 치환체의 대체에 의한 상이함에도 불구하고 제2 화합물은 효과적이지 못할 수 있다.

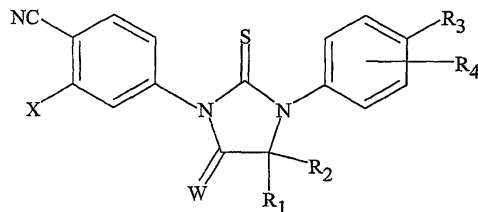
[0009] 안드로겐 활성을 길항작용하는데 고도로 효과적이며 효능제 활성이 최소인 화합물의 확인은 호르몬 불응성 전립선 암 (HRPC)을 극복해야 하며, 호르몬 감수성 전립선 암 (HSPC)의 진행을 막거나 지연시켜야 한다. 따라서, 안드로겐 수용체의 선택적 조정자, 예컨대 비-스테로이드성 비-독성 및 조직 선택적인 조정자의 확인이 당업계에서 요구된다.

발명의 내용

[0010] <발명의 요약>

[0011] 본 발명은 AR에 대해 최소 효능제 활성을 가지면서 강력한 길항제 활성을 갖는 일련의 화합물을 제공한다. 이들 화합물은 호르몬 불응성 전립선 암의 성장을 억제시킨다.

[0012] 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 포함한다:

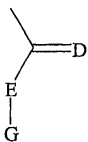


[0013]

식 중에서,

[0015] X는 트리플루오로메틸 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] W는 0 및 NR5로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R5는 H, 메틸 및



[0017]

로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 D는 S 또는 O이고, E는 NH 또는 O이고, G는 알킬, 아릴, 치환된 알킬 또는 치환된 아릴이거나; 또는 D는 S 또는 O이고, E-G는 함께 C1-C4 저급 알킬이고;

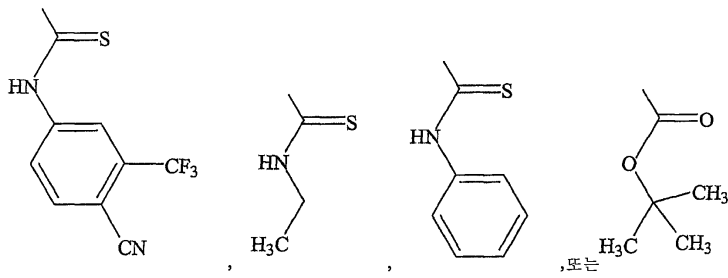
[0019] R1 및 R2는 함께 8개 이하의 탄소 원자를 포함하며, 알킬, 할로알킬을 비롯한 치환된 알킬, 및 이들이 연결된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬 기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] R3은 수소, 할로젠, 메틸, C1-C4 알콕시, 포르밀, 할로아세톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록실, 페닐, 아미노, 메틸카르바모일, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메탄술폰아미도, 메탄술포닐, 4-메탄술포닐-1-피페라지닐, 피페라지닐, 및 히드록실, 메톡시카르보닐, 시아노, 아미노, 아미도, 니트로, 카르바모일, 또는 메틸카르바모일, 디메틸카르바모일 및 히드록시에틸카르바모일을 비롯한 치환된 카르바모일로 임의로 치환된 C1-C6 알킬 또는 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] R4는 수소, 할로젠, 알킬 및 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0022] R3은 메틸아미노메틸 또는 디메틸아미노메틸이 아니다.

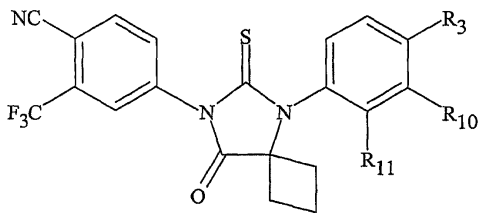
[0023] R5는



[0024]

[0025] 일 수 있다.

[0026] 본 화합물은 하기 화학식의 화합물일 수 있다:



[0027]

[0028] 식 중에서,

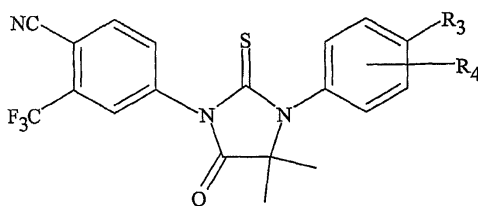
[0029] R3은 히드록시, 메틸카르바모일, 메틸카르바모일프로필, 메틸카르바모일에틸, 메틸카르바모일메틸, 메틸술포카르바모일프로필, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 메틸술포닐옥시메틸, 카르바모일메틸, 카르바모일에틸, 카르복시메틸, 메톡시카르보닐메틸, 메탄술포닐, 4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐카르바모일프로필, 카르복시프로필, 4-메탄술포닐-1-피페라지닐, 피페라지닐, 메톡시카르보닐, 3-시아노-4-트리플루오로메틸페닐카르바모일, 히드록시에틸카르바모일에틸 및 히드록시메톡시카르보닐에틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] R10 및 R11은 둘다 H이거나, 각각 F 및 H이거나, H 및 F이다. 특정 실시양태에서, R10 및 R11은 둘다 H일 수 있거나, 각각 F 및 H일 수 있다. R3은 메틸카르바모일일 수 있다.

[0031] 특정 실시양태에서, R1 및 R2는 독립적으로 메틸, 또는 이들이 연결된 탄소와 함께, 탄소 원자수 4 내지 5의 시클로알킬 기이고, R3은 카르바모일, 알킬카르바모일, 카르바모일알킬 및 알킬카르바모일알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R4는 H 또는 F이거나, R4는 3-플루오로이다.

[0032] 다른 실시양태에서, R1 및 R2는 독립적으로 메틸, 또는 이들이 연결된 탄소와 함께, 탄소 원자수 4 내지 5의 시클로알킬 기이고, R3은 시아노, 히드록시, 메틸카르바모일, 메틸카르바모일-치환된 알킬, 메틸술포카르바모일-치환된 알킬, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 메틸술포닐옥시메틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메탄술포아미도, 카르바모일-치환된 알킬, 카르복시메틸, 메톡시카르보닐메틸, 메탄술포닐, 4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐카르바모일-치환된 알킬, 카르복시-치환된 알킬, 4-(1,1-디메틸에톡시)카르보닐-1-피페라지닐, 4-메탄술포닐-1-피페라지닐, 피페라지닐, 히드록시에틸카르바모일-치환된 알킬, 히드록시메톡시카르보닐-치환된 알킬 및 3-시아노-4-트리플루오로메틸페닐카르바모일로 이루어진 군으로부터 선택되고, R4는 F이다.

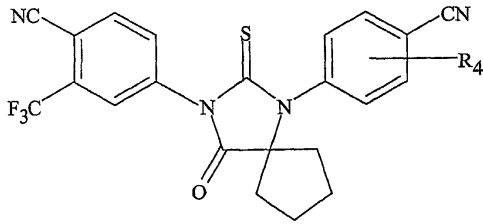
[0033] 본 발명의 화합물은 하기 화학식의 화합물일 수 있다:



[0034]

[0035] 식 중에서, R3은 메틸카르보닐, 메톡시카르보닐, 아세트아미도 및 메탄술포아미도로 이루어진 군으로부터 선택되고, R4는 F 및 H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

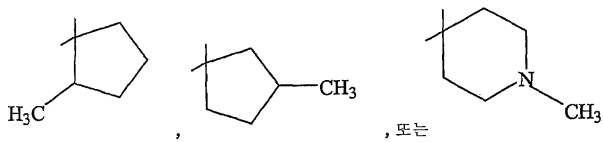
[0036] 본 발명의 화합물은 하기 화학식의 화합물일 수 있다:



[0037]

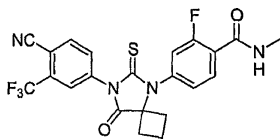
[0038] 식 중에서, R4는 F 및 H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0039] 본 발명의 실시양태에서, R1 및 R2는 이들이 연결된 탄소와 함께 하기 화학식이다:



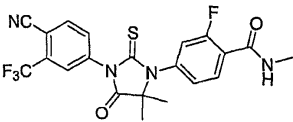
[0040]

[0041] 본 발명의 화합물은 하기의 Tier 1, Tier 2, Tier 3 및/또는 Tier 4에 나타난 화합물 일 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은 하기를 포함한다:



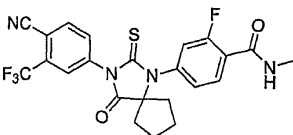
[0042]

[0043] [RD 162]



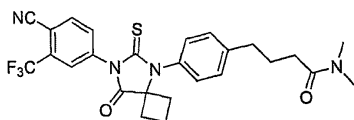
[0044]

[0045] [RD 162']



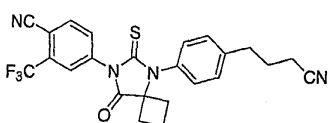
[0046]

[0047] [RD 162'']



[0048]

[0049] [RD169]



[0050]

[0051] [RD 170]

[0052] 본 발명은 또한 치료 유효량의 임의의 상기 화합물에 따른 화합물 또는 제약상 허용되는 그의 염, 및 제약상 허

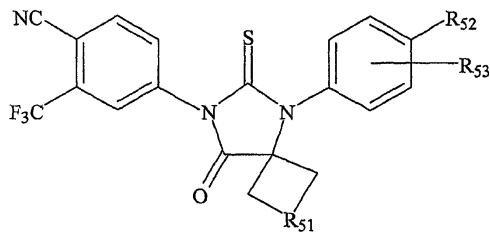
용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0053] 본 발명은 과증식성 장애의 치료가 필요한 대상체에게 상기 제약 조성물을 투여함으로써 과증식성 장애를 치료하는 것을 포함하는, 과증식성 장애의 치료 방법을 포함한다. 과증식성 장애는 호르몬 불응성 전립선 암일 수 있다. 투여량은 1일에 체중 1kg 당 약 0.001 mg 내지 1일에 체중 1kg 당 약 100 mg, 1일에 체중 1kg 당 약 0.01 mg 내지 1일에 체중 1kg 당 약 100 mg, 1일에 체중 1kg 당 약 0.1 mg 내지 1일에 체중 1kg 당 약 10 mg의 범위, 또는 1일에 체중 1kg 당 약 1 mg일 수 있다.

[0054] 본 화합물은 정맥내 주사로, 조직으로의 주사로, 복막내로, 경구로 또는 비내로 투여할 수 있다. 본 조성물은 용액제, 분산액제, 현탁액제, 산제, 캡슐제, 정제, 환제, 지속 방출형 캡슐제, 지속 방출형 정제 및 지속 방출형 환제로 이루어진 군으로부터 선택된 형태를 가질 수 있다.

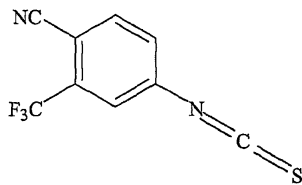
[0055] 투여하는 화합물은 RD 162', RD162", RD 169 또는 RD170, 또는 제약상 허용되는 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택할 수 있다. 투여하는 화합물은 RD 162 또는 제약상 허용되는 그의 염일 수 있다.

[0056] 본 발명은 화학식 I의 화합물과 화학식 II의 화합물을 제1 극성 용매 중에서 혼합하여 혼합물을 형성하고, 상기 혼합물을 가열하고, 제1 극성 용매와 동일하거나 상이한 제2 극성 용매, 및 수성 산을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 환류시키고, 혼합물을 냉각시키고, 물과 합하고, 혼합물로부터 디아릴 화합물을 분리하는 것을 포함하는, 하기 화학식의 디아릴 화합물의 합성 방법을 제공한다.



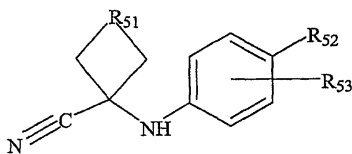
[0058]

[0059] [화학식 I]



[0060]

[0061] [화학식 II]



[0062]

[0063] 식 중에서,

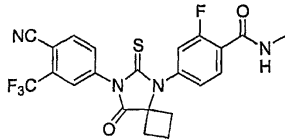
[0064] R51은 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬쇄를 포함하고,

[0065] R52는 시아노, 히드록시, 메틸카르바모일, 메틸카르바모일-치환된 알킬, 메틸술폰카르바모일-치환된 알킬, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 메틸술폰닐옥시메틸, 메톡시카르보닐, 3-시아노-4-트리플루오로메틸페닐카르바모일, 카르바모일-치환된 알킬, 카르복시메틸, 메톡시카르보닐메틸, 메탄술폰, 4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐카르바모일-치환된 알킬, 카르복시-치환된 알킬, 4-메탄술폰-1- 피페라지닐, 피페라지닐, 히드록시에틸카르바모일-치환된 알킬 및 히드록시메톡시카르보닐-치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0066] R53은 F 및 H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0067] R51은 탄소 원자수 1 내지 2의 알킬쇄를 포함할 수 있고, R52는 카르바모일 및 메틸카르바모일로 이루어진 군으로부터 선택할 수 있으며, R53은 F일 수 있다.

[0068] 본 발명은 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴과 N-메틸-4-(1-시아노시클로부틸아미노)-2-플루오로벤즈아미드를 디메틸포름아미드 중에서 혼합하여 제1 혼합물을 형성하고, 제1 혼합물을 가열하여 제2 혼합물을 형성하고, 알콜 및 산을 제2 혼합물에 첨가하여 제3 혼합물을 형성하고, 제3 혼합물을 환류하여 제4 혼합물을 형성하고, 제4 혼합물을 냉각시키고, 제4 혼합물을 물과 합하고, 유기 층을 추출하고; 상기 유기 층으로부터 하기 화합물을 분리하는 것을 포함하는, 하기 화학식의 화합물의 합성 방법을 제공한다:



[0069]

[0070] [RD 162]

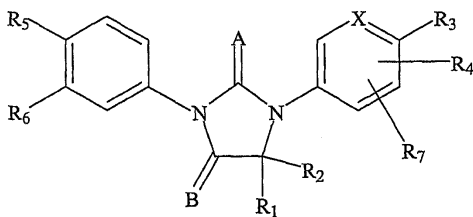
[0071] 마찬가지로, 본 발명은 N-메틸-2-플루오로-4-(1,1-디메틸-시아노메틸)-아미노벤즈아미드와 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴을 DMF 중에서 혼합하여 제1 혼합물을 형성하고, 상기한 바와 같은 처리공정을 포함하는, RD162'의 합성 방법을 제공한다.

[0072] 본 발명은 또한 N-메틸-2-플루오로-4-(1-시아노시클로펜틸)아미노벤즈아미드, 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸 벤조니트릴 및 DMF를 혼합하고, 환류하에서 가열하여 제1 혼합물을 형성하고, 상기한 바와 같은 처리공정을 포함하는, RD162"의 합성 방법을 제공한다.

[0073] 본 발명은 N,N-디메틸 4-[4-(1-시아노시클로부틸아미노)페닐]부탄아미드, 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸 벤조니트릴 및 DMF를 혼합하고, 환류하에서 가열하여 제1 혼합물을 형성하고, 상기한 바와 같은 처리공정을 포함하는, RD169의 합성 방법을 제공한다.

[0074] 본 발명은 DMSO, 디클로로메탄 및 옥살릴 클로라이드를 혼합하여 제1 혼합물을 형성하고, 4-(4-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일)페닐)부탄아미드를 제1 혼합물에 첨가하여 제2 혼합물을 형성하고; 트리에틸아민을 제2 혼합물에 첨가하여 제3 혼합물을 형성하고; 제3 혼합물을 가온시키고, 수성 NH₄Cl로 침전시켜 제4 혼합물을 형성하고; 제4 혼합물로부터 유기 층을 추출하고; RD170 화합물을 유기 층으로부터 분리하는 것을 포함하는, RD170의 합성 방법을 제공한다.

[0075] 본 발명에 따른 추가 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0076]

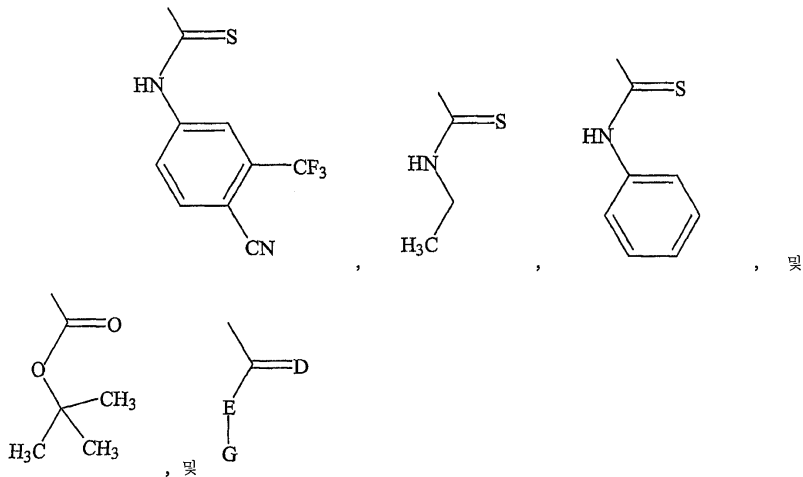
[0077] 식 중에서,

[0078] R5는 CN 또는 NO₂ 또는 SO₂R11이고;

[0079] R6은 CF₃, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로젠화 알킬, 할로젠화 알케닐, 할로젠화 알키닐, 할로젠이고;

[0080] A는 황 (S) 또는 산소 (O)이고;

[0081] B는 O 또는 S 또는 NR8이고, 여기서 R8은 H, 메틸, 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, SO₂R11, NR11R12, (CO)OR11, (CO)NR11R12, (CO)R11, (CS)R11, (CS)NR11R12, (CS)OR11,



[0082]

[0083]

로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 D는 S 또는 O이고, E는 N 또는 O이고, G는 알킬, 아릴, 치환된 알킬 또는 치환된 아릴이거나; 또는 D는 S 또는 O이고, E-G는 함께 C1-C4 저급 알킬이고;

[0084]

R1 및 R2는 독립적으로 알킬, 할로알킬, 수소, 아릴, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로젠화 알케닐, 할로젠화 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬이거나, 또는 R1 및 R2는 결합되어 사이클을 형성할 수 있으며, 이러한 사이클은 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬,

[0085]

[0086]


일 수 있고;

[0087]

X는 탄소 또는 질소이며, 고리 내 임의의 위치에 존재할 수 있고;

[0088]

R3, R4 및 R7은 수소, 할로젠, 메틸, 메톡시, 포르밀, 할로아세톡시, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 히드록실, 페닐, 아미노, 메틸카르바모일, 메틸카르바모일-치환된 알킬, 디메틸카르바모일-치환된 알킬, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메탄술폰아미도, 카르바모일-치환된 알킬, 메탄술폰, 4-메탄술폰-1-피페라지닐, 피페라지닐, 히드록시에틸카르바모일-치환된 알킬, 히드록실-치환된 알킬, 히드록실-치환된 알케닐, 카르바모일-치

환된 알케닐, 메톡시카르보닐-치환된 알킬, 시아노-치환된 알킬, , 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로젠화 알케닐, 할로젠화 알키닐, SO2R11, NR11R12, NR12(CO)OR11, MH(CO)NR11R12, NR12(CO)R11, O(CO)R11, O(CO)OR11, O(CS)R11, NR12(CS)R11, NH(CS)NR11R12, NR12(CS)OR11, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로알킬, 메틸술폰카르바모일-치환된 알킬, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 메틸술폰옥시메틸, 메톡시카르보닐, 아세트아미도, 메탄술폰아미도, 카르바모일-치환된 알킬, 카르복시메틸, 메톡시카르보닐메틸, 메탄술폰, 4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐카르바모일-치환된 알킬, 카르복시-치환된 알킬, 4-(1,1-디메틸에톡시)카르보닐-1-피페라지닐, 히드록시에틸카르바모일-치환된 알킬, 히드록시에톡시카르보닐-치환된 알킬, 3-시아노-4-트리플루오로메틸페닐카르바모일로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R11 및 R12는 독립적으로 수소, 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로젠화 알킬, 할로젠화 알케닐, 할로젠화 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이거나, 또는 R11 및 R12는 결합되어 사이클을 형성할 수 있으며, 이러한 사이클은 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족, 시클로알킬, 또는

치환된 시클로알킬일 수 있다.

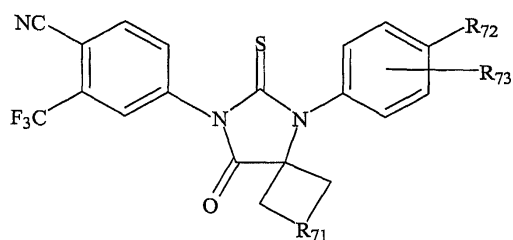
[0089] 이러한 화합물은 실질적인 안드로겐 수용체 길항제 활성을 가지며, 호르몬 불응성 전립선 암 세포에 대해 실질적인 효능제 활성을 갖지 않는다.

[0090] 본 발명은 1종 이상의 상기 화합물을 제공하는 단계; 상기 화합물에 대한 안드로겐 수용체 활성의 억제율을 측정하고, 상기 억제율이 미리 측정된 제1 수준 초과인지의 여부를 결정하는 단계; 상기 화합물에 대한 호르몬 불응성 암 세포에서 안드로겐 수용체 활성의 자극률을 측정하고, 상기 자극률이 미리 측정된 제2 수준 미만인지의 여부를 결정하는 단계; 억제율이 미리 측정된 제1 수준 초과이고, 자극률이 미리 측정된 제2 수준 미만인 경우에, 화합물을 선택하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 미리 측정된 수준은 비칼루트아미드의 수준일 수 있다. 억제율 측정 단계는 AR 반응 리포터 시스템 또는 전립선 특이적 항원 분비 시스템에서 억제 농도 (IC50)를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 자극률 측정 단계는 AR 반응 리포터 시스템 또는 전립선 특이적 항원 분비 시스템에서 농도를 증가시킴으로써 유도 배수를 측정하는 것을 포함할 수 있다. 억제율 및/또는 자극률 측정 방법은 동물에서 종양 성장에 대한 화합물의 효과를 측정하는 것을 포함할 수 있다.

[0091] 본 발명의 실시양태를 하기에 상세하게 논의한다. 실시양태를 기재하는데 있어서, 명료하게 하기 위해 구체적인 용어들을 사용하였다. 그러나, 본 발명은 선택된 구체적인 용어들로만 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 당업자라면 본 발명의 개념 및 범위를 벗어나지 않고 다른 등가물이 이용될 수 있으며 다른 방법이 개발될 수 있음을 인식할 것이다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 각각 개별적으로 포함되는 것과 같이 참고로 포함된다.

[0092] 디아릴히단토인 화합물의 합성

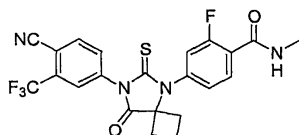
[0093] 본 발명은 하기 화학식을 갖는 디아릴티오히단토인 화합물의 합성 방법을 제공한다.



[0094]

[0095] 상기 식에서, R71은 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬쇄를 포함한다. 예를 들어, R72는 카르바모일, 예를 들어 $-(CO)NH_2$, 또는 메틸카르바모일, 예를 들어 $-(CO)NHCH_3$ 일 수 있다. 카르보닐의 탄소 원자에서 또다른 구조체에 결합된 아미드기는 카르바모일 치환기라고 지칭한다. 예를 들어, R73은 불소 또는 수소 원자일 수 있다. 즉, 불소 원자는 R72 치환기 또는 질소 원자에 결합되지 않은 오른쪽 아릴 고리의 탄소 중 어느 하나에 부착될 수 있다. 대안적으로, 불소 원자는 R72 치환기 또는 질소 원자에 결합되지 않은 오른쪽 아릴 고리의 탄소에 결합할 수 없다. 예를 들어, 수소 원자가 R72 치환기 또는 질소 원자에 결합되지 않은 오른쪽 아릴 고리의 각 탄소에 부착될 수 있다.

[0096] 예를 들어, 추가로 하기에 제시되는 바와 같이 (예를 들어, 도 3, 5, 11 내지 13 참조), 하기 화학식을 갖는 화합물은 호르몬 불응성 전립선 암에서 과다발현된 AR에 대해 최소의 효능제 활성을 가지면서 놀랍게도 강력한 길항제 활성을 나타내었다.



[0097]

[0098] [RD162]

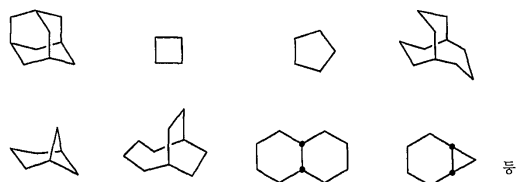
[0099] 본 발명에 따른 여러 화합물은 표 5 내지 11에 제시된다. 상기 화합물은 전립선 암의 치료에서 비칼루트아미드에 비해 우수한 것으로 예상되는 Tier 1 내지 Tier 3 화합물, 효과면에서 비칼루트아미드에 필적할 만한 Tier 4 화합물, 및 전립선 암의 치료에서 비칼루트아미드에 비해 열등한 Tier 5 및 Tier 6 화합물로서 Tier로

분류된다. 화합물의 순위를 매기는데 사용되는 프로토콜에 대한 더욱 상세한 설명은 하기에 제시된다.

[0100] 정의

[0101] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 분지형 또는 비분지형 탄화수소쇄, 바람직하게는 약 1 내지 약 8개의 탄소를 갖는 탄화수소쇄, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 2-메틸펜틸 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4,4-디메틸 펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸 등을 나타낸다. "치환된 알킬"은 상기쇄에 부착될 수 있는 1개 이상의 관능기, 예컨대 히드록실, 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도, 머캅토 또는 티오, 시아노, 알킬티오, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 카르복실, 카르발코일, 알킬, 알케닐, 니트로, 아미노, 알콕실, 아마이드 등으로 임의로 치환된 알킬기를 포함하며, 트리플루오로 메틸, 3-히드록시헥실, 2-카르복시프로필, 2-플루오로에틸, 카르복시메틸, 시아노부틸 등과 같은 알킬기를 형성한다.

[0102] 달리 언급하지 않는다면, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용된 용어 "시클로알킬"은 1 내지 3개의 고리를 함유하고 (예컨대, 모노시클릭알킬, 비시클릭알킬 및 트리시클릭알킬), 총 3 내지 20개의 고리 형성 탄소, 바람직하게는 3 내지 10개의 고리 형성 탄소를 함유하며, 아릴에 대해 기재한 1 또는 2개의 방향족 고리와 융합할 수 있는, 포화 또는 부분 불포화 (1개 이상의 이중 결합을 함유함) 시클릭 탄화수소기를 포함하고, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐이 있다. "치환된 시클로알킬"은 1개 이상의 치환기, 예컨대 할로젠, 알킬, 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬, 시클로알킬, 알킬아미노, 알카노일아미노, 옥소, 아실, 아릴카르보닐아미노, 아미노, 니트로, 시아노, 티올 및/또는 알킬티오 및/또는 "치환된 알킬"의 정의에 포함되는 임의의 치환기로 임의로 치환된 시클로알킬기를 포함한다. 예를 들어 하기 기들이 있다.



[0103]

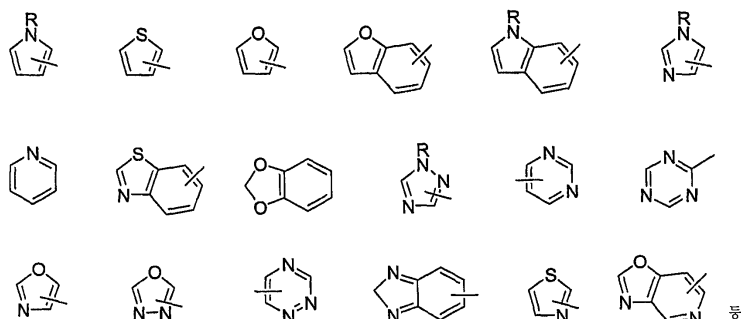
[0104] 달리 언급하지 않는다면, 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알케닐"은 노르말쇄 중에 2 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소, 더욱 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소를 가지며, 노르말쇄 중에 1개 이상의 이중 결합을 포함하는, 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타내며, 예를 들어 비닐, 2-프로페닐, 3-부테닐, 2-부테닐, 4-펜테닐, 3-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 3-옥테닐, 3-노네닐, 4-데세닐, 3-운데세닐, 4-도데세닐, 4,8,12-테트라데카트리엔일 등이 있다. "치환된 알케닐"은 1개 이상의 치환기, 예컨대 "치환된 알킬" 및 "치환된 시클로알킬"의 정의에서 상기 기재한 치환기로 임의로 치환된 알케닐기를 포함한다.

[0105] 달리 언급하지 않는다면, 본원에서 그 자체로 또는 또다른 기의 일부로서 사용된 용어 "알킬닐"은 노르말쇄 중에 2 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 2 내지 12개의 탄소, 더욱 바람직하게는 2 내지 8개의 탄소를 가지며, 노르말쇄 중에 1개 이상의 삼중 결합을 포함하는, 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 나타내며, 예를 들어 2-프로피닐, 3-부티닐, 2-부티닐, 4-펜티닐, 3-펜티닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 2-헵티닐, 3-헵티닐, 4-헵티닐, 3-옥티닐, 3-노니닐, 4-데시닐, 3-운데시닐, 4-도데시닐 등이 있다. "치환된 알킬닐"은 1개 이상의 치환기, 예컨대 "치환된 알킬" 및 "치환된 시클로알킬"의 정의에서 상기 기재한 치환기로 임의로 치환된 알킬닐기를 포함한다.

[0106] 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아릴알킬", "아릴알케닐" 및 "아릴알킬닐"은 아릴 치환기를 갖는 상기 기재된 알킬, 알케닐 및 알킬닐기를 나타낸다. 아릴알킬의 대표적인 예로는 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 펜에틸, 벤즈히드릴 및 나프틸메틸 등이 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다. "치환된 아릴알킬"은 1개 이상의 치환기, 예컨대 "치환된 알킬" 및 "치환된 시클로알킬"의 정의에서 상기 기재한 치환기로 임의로 치환된 아릴알킬기를 포함한다.

[0107] 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아릴알킬", "아릴알케닐" 및 "아릴알킬닐"은 아릴 치환기를 갖는 상기 기재된 알킬, 알케닐 및 알킬닐기를 나타낸다. 아릴알킬의 대표적인 예로는 벤질, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 펜에틸, 벤즈히드릴 및 나프틸메틸 등이 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다. "치환된 아릴알킬"은 1개 이상의 치환기, 예컨대 "치환된 알킬" 및 "치환된 시클로알킬"의 정의에서 상기 기재한 치환기로 임의로 치환된 아릴알킬기를 포함한다.

- [0108] 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용된 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 및 요드를 나타낸다.
- [0109] 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용된 용어 "할로젠화 알킬", "할로젠화 알케닐" 및 "알킬닐"은 불소, 염소, 브롬, 불소 및 요오드로부터 선택된 1개 이상의 원자로 치환된 "알킬", "알케닐" 및 "알킬닐"을 나타낸다.
- [0110] 달리 언급하지 않는다면, 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용된 용어 "아릴" 또는 "Ar"은 고리 부분에 6 내지 10개의 탄소를 함유하는 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족기 (예컨대, 페닐 또는 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸)를 나타내며, 카르보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리 (예컨대, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 시클로헤테로알킬 고리)에 융합된 1 내지 3개의 추가의 고리를 임의로 포함할 수 있다.
- [0111] "치환된 아릴"은 1개 이상의 관능기, 예컨대 할로, 할로알킬, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알케닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 알킬닐, 시클로알킬-알킬, 시클로헤테로알킬, 시클로헤테로알킬알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴알콕시, 알콕시카르보닐, 아릴카르보닐, 아릴알케닐, 아미노카르보닐아릴, 아릴티오, 아릴술피닐, 아릴아조, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 히드록시, 니트로, 시아노, 아미노, 치환된 아미노 (여기서, 상기 아미노는 1 또는 2개의 치환기, 예컨대 알킬, 아릴, 또는 상기 정의에서 언급된 임의의 다른 아릴 화합물을 포함함), 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알콕시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술피닐아미노 또는 아릴술피닐아미노카르보닐 및/또는 본원에 설명된 임의의 알킬 치환기로 임의로 치환된 아릴기를 포함한다.
- [0112] 달리 언급하지 않는다면, 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로사이클"은 포화 또는 불포화일 수 있으며, 탄소 원자, 및 N, O 또는 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자로 이루어지는, 비치환된 또는 치환된 안정한 5- 내지 10-원 모노시클릭 고리계를 나타내며, 상기 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 상기 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착되어 안정한 구조체를 형성할 수 있다. 이러한 헤테로시클릭기의 예로는 피페리딘, 피페라지닐, 옥소피페라지닐, 옥소피페리디닐, 옥소피롤리디닐, 옥소아제피닐, 아제피닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라히드로피라닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폰, 티아모르폴리닐 술폰, 및 옥사디아졸릴이 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다. 본원에서 단독으로 또는 또다른 기의 일부로서 사용된 용어 "헤테로시클릭 방향족"은 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자, 예컨대 질소, 산소 또는 황을 포함하는 5- 내지 7-원 방향족 고리, 및 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬 고리에 융합된 상기 방향족 고리 (예를 들어, 벤조티오펜, 인돌릴)를 나타내며, 가능한 N-옥시드를 포함한다. "치환된 헤테로아릴"은 1 내지 4개의 치환기, 예컨대 "치환된 알킬" 및 "치환된 시클로알킬"의 상기 정의에 포함되는 치환기로 임의로 치환된 헤테로아릴기를 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 다음과 같다.



[0113]

- [0114] 본 발명은 AR에 대해 최소 효능제 활성을 가지면서 강력한 길항제 활성을 갖는 일련의 화합물을 제공한다. 이들 화합물은 호르몬 불응성 전립선 암의 성장을 억제시킨다.

도면의 간단한 설명

[0115] 하기 도면은 특정 화합물의 약리학 실험 결과를 도시한다.

도 1은 LNCaP-AR에 대한 비칼루트아미드의 효능제 효과를 도시하는 그래프이다. AR-과다발현된 호르몬 불응성 전립선 암에서 비칼루트아미드의 효능제 활성. 과다발현된 AR을 갖는 LNCaP 세포를 R1881의 부재하에 증가하는 농도의 DMSO (비히클) 또는 비칼루트아미드로 처리하였다. AR 반응 수용체의 활성을 측정하였다.

도 2는 LNCaP-AR에 대한 비칼루트아미드의 길항제 분석을 도시하는 그래프이다. 호르몬 감수성 전립선 암에 대한 비칼루트아미드의 효능제 활성. LNCaP 세포를 R1881의 부재하에 증가하는 농도의 DMSO (비히클) 또는 비칼루트아미드로 처리하였다. AR 반응 수용체의 활성을 측정하였다.

도 3은 LNCaP-AR에 대한 화합물의 효과를 도시하는 그래프이다.

도 4는 LNCaP-AR에 대한 화합물의 효과를 도시하는 그래프이다.

도 5는 LNCaP-AR에 대한 억제 효과를 도시하는 그래프이다.

도 6 내지 10에서, 실시예 5-3b는 RD7이고, 실시예 7-3b는 RD37이다.

도 6. AR-과다발현된 LNCaP 세포의 성장 억제. 안드로겐이 고갈되고 AR이 과다발현된 LNCaP 세포를 R1881 100 pM의 존재하에 증가하는 농도의 DMSO (비히클) 또는 시험 물질로 처리하였다. 4 일 동안 인큐베이션한 후, 세포 성장을 MTS 분석으로 측정하였다.

도 7. AR-과다발현된 LNCaP 이종이식편 모델의 성장에 대한 억제 효과. LN-AR 이종이식편 종양이 수립된 마우스를 무작위화하고, 지정된 화합물을 1일 1회 경구로 처리하였다. 종양 크기를 캘리퍼에 의해 측정하였다. (A) 마우스를 1 mg/kg의 비칼루트아미드, 실시예 7-3b 또는 비히클로 44 일 동안 처리하였다. (B) 마우스를 비히클, 0.1, 1 또는 10 mg/kg의 실시예 7-3b로 44 일 동안 처리하였다.

도 8. AR-과다발현된 LNCaP 이종이식편 모델의 PSA 발현에 대한 억제 효과. 마우스를 비히클, 0.1, 1 또는 10 mg/kg의 실시예 7-3b로 44 일 동안 1일 1회 경구로 처리하였다. 처리 44 일 후에 마우스로부터 종양을 취하고, 종양 용해물을 추출하고, 조직 용해물 중 PSA 수준을 ELISA에 의해 측정하였다.

도 9. 호르몬 불응성 LAPC4 이종이식편 모델의 성장 및 PSA에 대한 억제 효과. 종양이 수립된 마우스를 무작위화하고, 1 mg/kg의 비칼루트아미드, 실시예 7-3b 또는 비히클로 17 일 동안 1일 1회 경구로 처리하였다. (A) 종양 크기를 캘리퍼에 의해 측정하였다. (B) 처리 17 일 후에 마우스로부터 종양을 취하고, 종양 용해물을 추출하고, 조직 용해물 중 PSA 수준을 ELISA에 의해 측정하였다.

도 10. 호르몬 감수성 전립선 암 세포의 성장에 대한 억제 효과. 안드로겐이 고갈된 LNCaP 세포를 R1881 1 pM의 존재하에 증가하는 농도의 DMSO (비히클) 또는 시험 물질로 처리하였다. 4일 동안 인큐베이션한 후, 세포 성장을 MTS 분석에 의해 측정하였다.

도 11은 종양 크기에 대한 그래프이다. AR 과다발현 LNCaP 세포를 거세한 SCID 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 종양이 약 100 mm³에 이르렀을 때, 5개의 군으로 무작위화하였다. 각 군은 9 마리의 동물로 이루어졌다. 상기 종양 부피에 이르렀을 때, 마우스에게 비히클, 비칼루트아미드 또는 RD162를 10 또는 50 mg/kg/일로 경구로 제공하였다. 캘리퍼를 이용하여 삼차원적으로 종양의 폭, 길이 및 깊이를 측정하였다.

도 12는 종양 크기의 실험 결과를 도시한다. 제18일째에, 최종 투여 3 시간 후 광학 CCD 카메라를 통해 동물을 영상화하였다. 루시페라제 활성 측정 (광자/초)을 위해 종양에 대해 ROI를 유도하였다. 오른쪽 패널은 ROI 측정치를 도시한다.

도 13은 정맥내 투여 (위쪽 곡선) 및 경구 투여 (아래쪽 곡선)로부터 RD162의 약동학 곡선을 도시하는 그래프이다.

도 14는 다양한 투여량의 여러 화합물로 처리한 후, LN-AR 세포에 대해 측정된 PSA 흡광도를 도시하는 그래프이다.

도 15는 화합물의 여러 특성을 제공하는 표이다. 도 15는 또한 시간의 함수로서 화합물 혈청 농도의 면에서 여러 화합물의 약동학 특성을 제공하는 그래프이다.

도 16은 다양한 화합물로 처리한 후 전립선의 중량을 도시하는 차트이다. 막대로 표시한 바와 같이 화합물을 10, 25 또는 50 mg/체중 kg/일로 투여하였다. 건강한 FVB 마우스에게 화합물을 투여하였다. 14 일 동안 화합

물로 처리한 후, 정낭, 전립선 및 방광을 제거하여 칭량함으로써 비노생식기 관의 중량을 측정하였다. 세 마리의 마우스에게 주어진 화합물을 투여하여, 차트에서 막대로 표시한 데이터를 취득하였다. 한 집합의 마우스는 화합물로 처리하지 않았고, 데이터는 "비처리"로 표시된 막대로 나타내었다. 또다른 집합의 마우스는 비히클 용액만으로 처리하였으며, 데이터는 "비히클"로 표시된 막대로 나타내었다.

도 17은 도 6에 제시된 실험 프로토콜에 따라 수행한 PSA 분석을 나타내는 그래프이다.

도 18은 종양 부피에 대한 RD162의 다양한 투여 방법의 효과를 나타내는 그래프이다.

도 19는 RD162 0.1, 1 및 10 mg/체중 kg/일로 처리한 후 및 RD162로 처리하지 않은 후, 제0일째와 비교한 제17일째의 루시페라제 활성과 관련된 광자 방출물을 나타내는 그래프이다.

도 20은 SCID 마우스에 LN-AR (HR) 세포주를 주사하여 종양 성장을 유도한 실험의 결과를 나타낸다. 한 집합의 마우스는 화합물 RD162를 10 mg/체중 kg/일의 투여량으로 처리하였고, 다른 집합의 마우스는 비히클 용액만으로 처리하였다. (A) 각 집합의 마우스에 대해 시간의 함수로서 도시한 상대적인 종양 부피. (B) 색상 윤곽으로 도시한 제31일째의 루시페라제 활성과 관련된 광자 방출에 대한 각 집합의 마우스의 영상. (C) 각 집합의 마우스에 대해 여러 시간에서 측정된 루시페라제 활성과 관련된 광자 방출물.

도 21은 다양한 농도의 RD162, RD162', RD162'', 및 RD170 및 비히클 용액으로 처리된 LN-AR 세포와 관련된 PSA 흡광도를 나타내는 그래프이다.

도 22는 다양한 농도의 RD37, RD131, RD162, 비칼루트아미드 및 DMSO로 처리된 LN-CaP 세포와 관련된 PSA 흡광도를 나타내는 그래프이다.

도 23은 야생형 비-트랜스제닉 마우스 (WT), 거세한 루시페라제 트랜스제닉 마우스 (CAST) 및 거세하지 않은 루시페라제 트랜스제닉 마우스 (INTACT)를 이용하여 수행한 실험 결과를 나타낸다. 데이터는 90 일의 방출 기간 동안 12.5 mg/체중 kg을 제공하는 이식된 테스토스테론 펠렛으로 처리된 거세한 루시페라제 트랜스제닉 마우스 (T/CAST)에 대해 도시되었고, 데이터는 90 일의 방출 기간 동안 12.5 mg/체중 kg을 제공하는 이식된 테스토스테론 펠렛으로 처리된 거세하지 않은 루시페라제 트랜스제닉 마우스 (INTACT+T)에 대해 도시되었다. 데이터는 이식된 테스토스테론 펠렛 및 비칼루트아미드 (BIC+T/CAST) 또는 RD162 (RD162+T/CAST) 10 mg/체중 kg/일로 처리된 거세한 루시페라제 트랜스제닉 마우스에 대해 도시되었다. (B) 제14일째의 광자 방출물. 모든 경우, 호르몬 불응성 질병 상태는 유도되지 않았다.

도 24는 125 nmol 내지 1000 nmol의 농도로 투여된 다양한 화합물에 있어서 L1AR 세포주의 루시페라제 활성의 그래프이다.

도 25는 1.25 내지 10 μ mol의 농도로 투여된 다양한 화합물에 있어서 LN/AR 세포주에 대한 루시페라제 활성의 그래프이다.

도 26은 1.25 내지 10 μ mol의 농도로 투여된 다양한 화합물에 있어서 4AR 세포주에 대한 루시페라제 활성의 그래프이다.

도 27은 1.25 내지 10 μ mol의 농도로 투여된 다양한 화합물에 있어서 1AR 세포에 대한 PSA 수준의 그래프이다.

도 28은 125 nmol 내지 1000 nmol의 농도로 투여된 다양한 화합물에 있어서 LN/AR 세포주에 대한 PSA 수준의 그래프이다.

도 29는 125 nmol 내지 1000 nmol의 농도로 투여된 다양한 화합물에 있어서 루시페라제 활성의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[실시예]

실시예 1

4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, (1a)

4-아미노-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (2.23 g, 12 mmol)을 실온에서 15 분에 걸쳐 물 (22 ml) 중 티오포스겐 (1 ml, 13 mmol)의 잘 교반된 균질 혼합물에 일부씩 나누어 첨가하였다. 1 시간 더 계속 교반하였다. 반응 매질을 클로로포름 (3 x 15 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 감압하에 증발 건조하여, 목적 생성물인 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, (1a)를 갈색 고체 (2.72 g, 11.9

mmol, 99%)로서 수득하였고, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다.

[0120] 실시예 2

[0121] 2-1). (4-아미노페닐)카르바산 tert-부틸 에스테르, (2a)

[0122] 탄산칼륨의 수용액 (1.52 g, 물 5 ml 중 11 mmol)을 THF (30 ml) 및 DMF (10 ml) 중 1,4-디아미노벤젠 (3.24 g, 30 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물에 di-tert-부틸 피로카르보네이트, Boc₂O (2.18 g, 10 mmol)를 0.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 추가의 4 시간 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 냉수 (40 ml)에 붓고, 클로로포름 (3 x 50 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축시켜, 갈색 잔사를 수득하였고, 이에 대해 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 4:1)를 수행하여, (4-아미노페닐)카르바산 tert-부틸 에스테르, (2a)를 황색 고체 (1.98 g, 9.5 mmol, 95%) (Boc₂O를 기준으로 한 수율)를 수득하였다.

[0123] 2-2). {4-[(1-시아노-1-메틸에틸)아미노]페닐}카르바산 tert-부틸 에스테르, (2b)

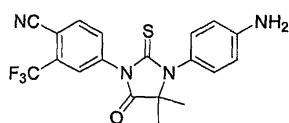
[0124] 화합물 2a (0.83 g, 4 mmol), 아세톤 시아노히드린 (4 ml) 및 MgSO₄ (2 g)의 혼합물을 80 °C로 가열하고, 2.5 시간에 걸쳐 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 화합물 2b를 물 (30 ml)로부터 결정화하였다. 고체를 여과하고 건조하여, {4-[(1-시아노-1-메틸에틸)아미노]페닐}카르바산 tert-부틸 에스테르, 2b (1.08 g, 3.9 mmol, 98%)를 수득하였다.

[0125] 2-3). {4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-4-이미노-5,5-디메틸-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]페닐}카르바산 tert-부틸 에스테르, (2c)

[0126] 트리에틸아민 (0.202 g, 2 mmol)을 건조 THF (5 ml) 중 화합물 1a (0.456 g, 2 mmol) 및 화합물 2b (0.57 g, 2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반한 다음 농축하여, 짙은 색 잔사를 수득하였고, 이에 대해 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 에테르/아세톤, 97:3)를 수행하여, {4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-4-이미노-5,5-디메틸-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]페닐}카르바산 tert-부틸 에스테르, (2c) (0.15 g, 0.3 mmol, 15%)를 수득하였다.

[0127] 2-4). 4-[3-(4-아미노페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 2d, [RD9]

[0128] 수성 3N HCl (1 ml) 및 메탄올 (4 ml) 중 화합물 2c (0.15 g, 0.3 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (5 ml)에 붓고, 디클로로메탄 (8 ml)으로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 9:1)하여, 4-[3-(4-아미노페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 2d, [RD9] (0.118 g, 0.29 mmol, 97%)를 황색 고체로서 수득하였다.

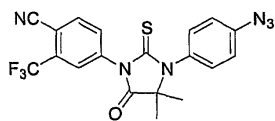


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (s, 6H), 6.73-6.75 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 8.02 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 22.7, 66.2, 109.1, 114.3, 114.9, 120.4, 122.0 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.9 Hz), 130.4, 132.5 (q, *J* = 33.0 Hz), 133.4, 135.6, 138.5, 149.2, 175.3, 180.4.

[0130] 2-5). 4-[3-(4-아지도페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 2e, [RD10]

[0131] 황산 수용액 (25 중량%, 1 ml)을 -5 °C의 아세톤 (1 ml) 중 화합물 2d (0.10 g, 0.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. NaNO₂ 수용액 (0.024 g, 물 0.5 ml 중 0.35 mmol)을 0.1 시간에 걸쳐 상기 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가의 1 시간 동안 -5 °C에서 교반한 다음, NaN₃ 수용액 (0.02 g, 물 0.3 ml 중 0.3 mmol)을 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 매질을 실온으로 가온하고, 추가의 3 시간 동안 교반하였다. 생성물을 디클로로메탄 (3 x 5 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디

클로로메탄)하여, 4-[3-(4-아지도페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 2e, [RD10] (0.08 g, 0.18 mmol, 72%)를 황색 고체로서 수득하였다.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (s, 6H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 23.7, 66.4, 110.1, 114.8, 120.4, 122.1 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.7$ Hz), 131.1, 131.5, 132.3, 133.3 (q, $J = 33.0$ Hz), 135.3, 137.1, 141.7, 174.8, 180.1. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS}$ 에 대한 MS, 계산치 430.4, 실측치 430.1.

[0132]

실시예 3

[0133]

3-1). 2-(4-히드록시페닐아미노)-2-메틸프로판니트릴, 3a

[0135]

4-아미노페놀 (1.09 g, 10 mmol), 아세톤 시아노히드린 (10 ml) 및 MgSO_4 (2 g)의 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 로 가열하고, 4 시간 동안 교반하였다. 매질을 진공하에 농축시킨 후, 화합물 3a를 물 (20 ml)로부터 결정화하였다. 고체를 여과하고 건조하여, 2-(4-히드록시페닐아미노)-2-메틸프로판니트릴, 3a (1.69 g, 9.6 mmol, 96%)를 수득하였다.

[0137]

3-2). 4-[3-(4-히드록시페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 3b

[0138]

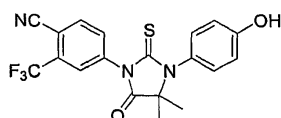
트리에틸아민 (0.101 g, 1 mmol)을 건조 THF (5 ml) 중 화합물 1a (0.456 g, 2 mmol) 및 화합물 3a (0.352 g, 2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 48 시간 동안 교반한 다음 농축하여, 짙은 색 잔사를 수득하였고, 이에 대해 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 85:15)를 수행하여, 4-[3-(4-히드록시페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 3b (0.274 g, 0.68 mmol, 34%)을 수득하였다.

[0139]

3-3). 4-[3-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 3c, [RD8]

[0140]

수성 2N HCl (2 ml) 및 메탄올 (5 ml) 중 화합물 3b (0.202 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 9:1)하여, 4-[3-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 3c, [RD8] (0.198 g, 0.49 mmol, 98%)를 백색 분말로서 수득하였다.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.57 (s, 6H), 6.26 (s, OH), 6.90-6.93 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.6, 66.5, 109.9, 114.9, 115.7, 116.8, 121.9 (q, $J = 272.7$ Hz), 127.2 (q, $J = 4.7$ Hz), 130.6, 132.3, 133.5 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.3, 137.2, 157.0, 175.3, 180.2.

[0141]

실시예 4

[0142]

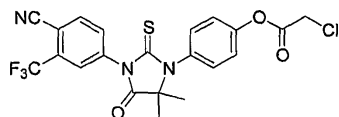
클로로아세트산 4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]페닐 에스테르, 4a, [RD13]

[0143]

클로로아세트산 클로라이드 (0.045 g, 0.4 mmol)를 건조 THF (1.5 ml) 중 화합물 3c (0.101 g, 0.25 mmol) 및 트리에틸아민 (0.041 g, 0.41 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 트리에틸아민 히드로클로라이드를 여과 제거하였다. 여액을 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 95:5)하여, 84%의 클로로아세트산 4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸

[0144]

리딘-1-일]페닐 에스테르, 4a, [RD13] (0.101 g, 0.21 mmol)를 백색 분말로서 수득하였다.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.58 (s, 6H), 4.32 (s, 2H), 7.33 (s, 4H), 7.83 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.7, 40.8, 66.5, 110.1, 114.8, 121.9 (q, $J = 272.5$ Hz), 122.7, 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 130.9, 132.3, 132.9, 133.5 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.3, 137.1, 150.9, 165.5, 174.8, 180.0.

실시예 5

5-1a). 2-메틸-2-(4-메틸페닐)아미노프로판니트릴, 5a

p-톨루이딘 (1.07 g, 10 mmol) 및 아세톤 시아노히드린 (10 ml)의 혼합물을 80 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고 4 시간 동안 교반하였다. 매질을 농축하고, 진공하에 건조하여, 2-메틸-2-(4-메틸페닐)아미노프로판니트릴, 5a (1.72g, 9.9 mmol, 99%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

5-1b). 2-메틸-2-(4-메틸페닐)아미노프로판니트릴, 5a

시아노화나트륨 (0.735 g, 15 mmol)을 90% 아세트산 (10 ml) 중 p-톨루이딘 (1.07 g, 10 mmol) 및 아세톤 (1.16 g, 20 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가하였다. 유기 층을 물 (4 x 30 ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축 건조하여, 2-메틸-2-(4-메틸페닐)아미노프로판니트릴, 5a (1.65 g, 9.5 mmol, 95%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

5-2). 4-[3-(4-메틸페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 5b

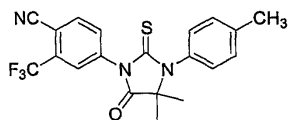
트리에틸아민 (0.101 g, 1 mmol)을 건조 THF (3 ml) 중 화합물 1a (0.456 g, 2 mmol) 및 화합물 5a (0.348 g, 2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2 일 동안 교반한 다음 농축하여, 짙은 색 잔사를 수득하였고, 이에 대하여 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 95:5)를 수행하여, 4-[3-(4-메틸페닐)-5-이미노-4,4-디메틸-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 5b (0.136 g, 0.34 mmol, 17%)을 수득하였다.

5-3a). 4-[3-(4-메틸페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 5c

수성 2N HCl (2 ml) 및 메탄올 (5 ml) 중 화합물 5b (0.121 g, 0.3 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 4-[3-(4-메틸페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 5c (0.118 g, 0.294 mmol, 98%)를 백색 분말로서 수득하였다.

5-3b). 4-[3-(4-메틸페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴, 5c, [RD7]

건조 DMF (0.6 ml) 중 화합물 1a (0.547 g, 2.4 mmol) 및 화합물 5a (0.348 g, 2 mmol)의 혼합물을 36 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (20 ml) 및 2N HCl (5 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (30 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (40 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 4-[3-(4-메틸페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴, 5c, [RD7] (0.596 g, 1.48 mmol, 74%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.61 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.86 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.3, 23.6, 66.4, 110.0, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.2, 130.6, 132.2, 132.3, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.2, 140.1, 175.1, 179.9.

[0157]

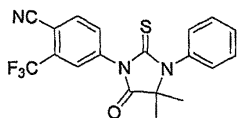
[0158] 실시예 6

[0159] 6-1). 2-메틸-2-페닐아미노프로판니트릴, 6a

[0160] 아미노벤젠 (0.931 g, 10 mmol) 및 아세트 시아노히드린 (2 ml)의 혼합물을 환류하에 가열하고, 20 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 ml)에 붓고, 냉수 (2 x 30 ml)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 진공하에 농축 건조하여, 2-메틸-2-페닐아미노프로판니트릴, 6a (1.51 g, 9.4 mmol, 94%)을 슬러리성 갈색 액체로서 수득하였다.

[0161] 6-2). 4-[3-페닐-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 6b, [RD10]

[0162] 건조 DMF (0.2 ml) 중 화합물 1a (0.274 g, 1.2 mmol) 및 화합물 6a (0.160 g, 1 mmol)의 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 2N HCl (3 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 4-[3-페닐-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 6b, [RD10] (0.276 g, 0.71 mmol, 71%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.60 (s, 6H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 3H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.7, 66.4, 110.2, 114.8, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 129.8, 129.9, 132.2, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.1, 135.2, 137.2, 175.0, 179.9.

[0163]

[0164] 실시예 7

[0165] 7-1a). 1-(4-메틸페닐)아미노시클로부탄니트릴, 7a

[0166] 시안화나트륨 (0.147 g, 3 mmol)을 90% 아세트산 (3 ml) 중 p-톨루이딘 (0.214 g, 2 mmol) 및 시클로부타논 (0.21 g, 3 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 20 ml를 첨가하였다. 유기 층을 물 (3 x 10 ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축 건조하여, 1-(4-메틸페닐)아미노시클로부탄니트릴, 7a (0.343 g, 1.84 mmol, 92%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0167] 7-1b). 1-(4-메틸페닐)아미노시클로부탄니트릴, 7a

[0168] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.93 ml, 7 mmol)를 p-톨루이딘 (0.535 g, 5 mmol) 및 시클로부타논 (0.42 g, 6 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 갈색 액체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄)를 수행하여, 1-(4-메틸페닐)아미노시클로부탄니트릴, 7a (0.912 g, 4.9 mmol, 98%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0169] 7-2). 4-(8-이미노-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 7b

[0170] 건조 DMF (3 ml) 중 화합물 1a (2.28 g, 10 mmol)의 용액에 실온에서 건조 DMF (3 ml) 중 화합물 7a (1.764 g, 9 mmol)의 용액을 20 시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 매질을 추가의 4 시간 동안 교반하였다. DMF를 증발시킨 후, 잔사를 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 95:5)하여, 4-(8-이미노-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디

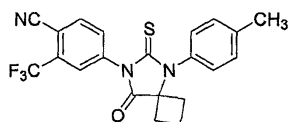
아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 7b (1.937 g, 4.68 mmol, 52%)를 수득하였다.

[0171] **7-3a).** 4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 7c, [RD37]

[0172] 수성 2N HCl (3 ml) 및 메탄올 (1 ml) 중 화합물 7b (0.041 g, 0.1 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (5 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (6 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 7c (0.04 g, 0.096 mmol, 96%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0173] **7-3b).** 4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 7c, [RD37]

[0174] 건조 DMF (0.5 ml) 중 화합물 1a (0.912 g, 4 mmol) 및 화합물 7a (0.558 g, 3 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (30 ml) 및 수성 2N HCl (6 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (50 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (60 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 7c (0.959 g, 2.31 mmol, 77%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.62-1.69 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.55-2.66 (m, 4H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.86 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 21.3, 31.4, 67.4, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.8, 132.2, 132.4, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.3, 140.1, 175.0, 180.0.

[0175]

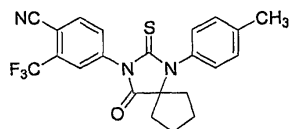
[0176] **실시예 8**

[0177] **8-1).** 1-(4-메틸페닐)아미노시클로펜탄니트릴, 8a

[0178] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.865 ml, 7 mmol)를 p-톨루이딘 (0.535 g, 5 mmol) 및 시클로펜타논 (0.589 g, 7 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 갈색 액체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄)를 수행하여, 1-(4-메틸페닐)아미노시클로펜탄니트릴, 8a (0.981 g, 4.9 mmol, 98%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0179] **8-2).** 4-(4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 8b, [RD35]

[0180] 건조 DMF (0.2 ml) 중 화합물 1a (0.296 g, 1.3 mmol) 및 화합물 8a (0.2 g, 1 mmol)의 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 수성 2N HCl (3 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 4-(4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 8b, [RD35] (0.3 g, 0.7 mmol, 70%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47-1.57 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.27-2.34 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.86 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.3, 25.2, 36.3, 75.1, 110.0, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.7, 123.2, 133.0, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.1, 137.4, 140.0, 176.3, 180.2.

실시예 9

9-1). 1-(4-메틸페닐)아미노시클로헥산니트릴, 9a

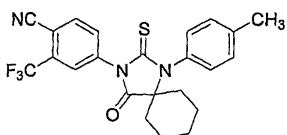
시아나화나트륨 (0.147 g, 3 mmol)을 아세트산 90% (3 ml) 중 p-톨루이딘 (0.214 g, 2 mmol) 및 시클로헥사논 (0.294 g, 3 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 20 ml를 첨가하였다. 유기 층을 물 (3 x 10 ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축 건조하여, 1-(4-메틸페닐)아미노시클로헥산니트릴, 9a (0.398 g, 1.86 mmol, 93%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

9-2). 4-(4-이미노-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.5]데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 9b

트리에틸아민 (0.05 g, 0.5 mmol)을 건조 THF (2 ml) 중 화합물 1a (0.228 g, 1 mmol) 및 화합물 9a (0.214 g, 1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반한 다음 농축하여, 짙은 색 잔사를 수득하였고, 이에 대하여 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 95:5)를 수행하여, 4-(4-이미노-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.5]데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 9b (0.035 g, 0.08 mmol, 8%)를 수득하였다.

9-3). 4-(4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.5]데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 9c, [RD48]

수성 2N HCl (1 ml) 및 메탄올 (3 ml) 중 화합물 9b (0.035 g, 0.08 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (5 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (6 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 4-(4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.5]데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 9c, [RD48] (0.034 g, 0.076 mmol, 95%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.02-1.05 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.7, 21.3, 24.0, 32.6, 67.4, 109.9, 114.9, 122.0 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.3 (q, *J* = 4.6 Hz), 130.0, 130.5, 132.0, 132.5, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.3, 140.1, 174.1, 180.1.

실시예 10

10-1). 1-(4-메틸페닐)아미노시클로헥산니트릴, 10a

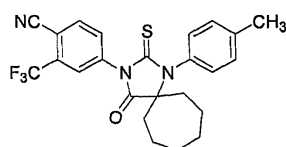
시아나화나트륨 (0.147 g, 3 mmol)을 아세트산 90% (3 ml) 중 p-톨루이딘 (0.214 g, 2 mmol) 및 시클로헥타논 (0.337 g, 3 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 20 ml를 첨가하였다. 유기 층을 물 (3 x 10 ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 진공하에 농축 건조하여, 1-(4-메틸페닐)아미노시클로헥산니트릴, 10a (0.438 g, 1.92 mmol, 96%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0193] 10-2). 4-(4-이미노-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.5]운데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 10b

[0194] 트리에틸아민 (0.05 g, 0.5 mmol)을 건조 THF (2 ml) 중 화합물 1a (0.228 g, 1 mmol) 및 화합물 9a (0.228 g, 1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반한 다음 농축하여, 짙은 색 잔사를 수득하였고, 이에 대하여 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)를 수행하여, 4-(4-이미노-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.5]운데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 10b (0.036 g, 0.08 mmol, 8%)을 수득하였다.

[0195] 10-3). 4-(4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.5]운데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 10c, [RD49]

[0196] 수성 2N HCl (1 ml) 및 메탄올 (3 ml) 중 화합물 9b (0.036 g, 0.08 mmol)의 화합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (5 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (6 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 10c (0.034 g, 0.075 mmol, 94%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.24-1.34 (m, 2H), 1.37-1.43 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.83 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.4, 22.2, 30.9, 36.3, 71.1, 110.0, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.5 Hz), 127.2 (q, *J* = 4.6 Hz), 129.6, 130.5, 132.3, 133.0, 133.2 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.1, 137.4, 140.0, 175.9, 179.7.

[0197]

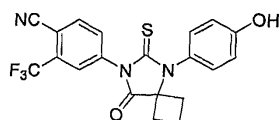
[0198] 실시예 11

[0199] 11-1). 1-(4-히드록시페닐)아미노시클로부탄니트릴, 11a

[0200] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.93 ml, 7 mmol)를 4-히드록시아닐린 (0.545 g, 5 mmol) 및 시클로부탄논 (0.42 g, 6 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 갈색 액체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 98:2)를 수행하여, 화합물 11a (0.903 g, 4.8 mmol, 96%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0201] 11-2). 4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-히드록시페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 11b, [RD58]

[0202] 건조 DMF (0.5 ml) 중 화합물 1a (0.57 g, 2.5 mmol) 및 화합물 7a (0.376 g, 2 mmol)의 혼합물을 실온에서 40 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (30 ml) 및 수성 HCl (5 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (40 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 98:2)하여, 화합물 11b (0.659 g, 1.58 mmol, 79%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.55-1.63 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.50-2.65 (m, 4H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 8.02 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 100 MHz) δ 13.4, 31.3, 67.5, 108.9, 114.8, 116.1, 123.5 (q, *J* = 271.5 Hz), 127.4 (q, *J* = 4.9 Hz), 131.3, 131.8 (q, *J* = 32.7 Hz), 133.3, 135.5, 136.2, 138.5, 158.1, 175.1, 180.7.

[0203]

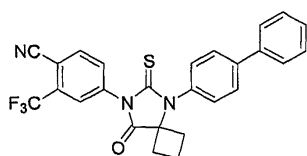
[0204] 실시예 12

[0205] 12-1). 1-(4-비페닐아미노)시클로부탄카르보니트릴, 12a

[0206] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.2 ml, 1.5 mmol)를 4-비페닐아민 (0.169 g, 1 mmol) 및 시클로부타논 (0.098 g, 1.4 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 갈색 액체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄)를 수행하여, 화합물 12a (0.24 g, 0.97 mmol, 97%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0207] 12-2). 4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-비페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 12b [RD57]

[0208] 건조 DMF (0.2 ml) 중 화합물 1a (0.137 g, 0.6 mmol) 및 화합물 12a (0.124 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (5 ml) 및 수성 2N HCl (1 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (15 ml)로 추출하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 12b (0.162 g, 0.34 mmol, 68%)를 백색 분말로서 수득하였다.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.67-1.76 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.88 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 67.5, 110.0, 114.9, 122.0 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 127.3, 128.1, 128.7, 129.0, 130.2, 132.3, 133.5 (q, $J = 33.2$ Hz), 134.2, 135.2, 137.2, 139.6, 142.8, 174.9, 179.9.

[0209]

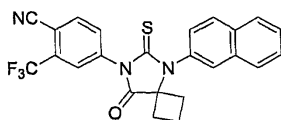
[0210] 실시예 13

[0211] 13-1). 1-(2-나프틸아미노)시클로부탄카르보니트릴, 13a

[0212] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.27 ml, 2 mmol)를 2-아미노나프탈렌 (0.143 g, 1 mmol) 및 시클로부타논 (0.098 g, 1.4 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 갈색 액체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄)를 수행하여, 화합물 13a (0.209 g, 0.94 mmol, 94%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0213] 13-2). 4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-비페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 12b, [RD85]

[0214] 건조 DMF (0.2 ml) 중 화합물 1a (0.137 g, 0.6 mmol) 및 화합물 13a (0.111 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (5 ml) 및 수성 HCl (1 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (15 ml)로 추출하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 12b (0.146 g, 0.325 mmol, 65%)를 백색 분말로서 수득하였다.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 158-1.68 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.61-2.75 (m, 4H), 7.40 (dd, $J_1 = 8.6$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.86-8.00 (m, 5H), 8.04 ($J = 1.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 13.7, 31.6, 67.7, 110.0, 114.9, 122.0 (q, $J = 272.6$ Hz), 126.8, 127.1 (q, $J = 4.8$ Hz), 127.2, 127.7, 128.0, 128.3, 129.1, 130.2, 132.2, 132.5, 133.4, 133.5 (q, $J = 33.1$ Hz), 133.6, 135.2, 137.2, 175.0, 180.1.

[0215]

[0216] 실시예 14

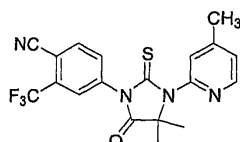
[0217] 14-1). 2-(4-메틸-2-피리딘아미노)-2-메틸프로판니트릴, 14a

[0218] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.27 ml, 2 mmol)를 2-아미노-4-메틸피리딘 (0.108 g, 1 mmol) 및 아세톤 (0.58 g,

10 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 일 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 갈색 액체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 60:40)를 수행하여, 화합물 14a (0.133 g, 0.76 mmol, 76%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0219] 14-2). 4-[4,4-디메틸-3-(4-메틸피리딘-2-일)-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 14b, [RD83]

[0220] 건조 DMF (0.2 ml) 중 화합물 1a (0.91 g, 0.4 mmol) 및 화합물 14a (0.053 g, 0.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 6 일 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (5 ml) 및 수성 HCl (1 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 5 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (15 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 14b (0.07 g, 0.174 mmol, 58%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.70 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 7.19 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.1, 24.1, 67.1, 110.2, 114.8, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 124.4, 125.1, 127.3 (q, *J* = 4.8 Hz), 132.4, 133.5 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.3, 137.1, 149.2, 149.5, 150.0, 175.2, 179.0.

[0221]

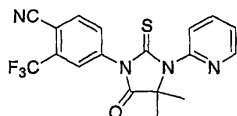
[0222] 실시예 15

[0223] 15-1). 2-(2-피리딘아미노)-2-메틸프로판니트릴, 15a

[0224] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.27 ml, 2 mmol)을 2-아미노피리딘 (0.094 g, 1 mmol) 및 아세톤 (0.58 g, 10 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 일 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 갈색 액체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 60:40)를 수행하여, 화합물 15a (0.131 g, 0.81 mmol, 81%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0225] 15-2). 4-[4,4-디메틸-3-(4-피리딘-2-일)-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 15b, [RD82]

[0226] 건조 DMF (0.3 ml) 중 화합물 1a (0.91 g, 0.4 mmol) 및 화합물 15a (0.048 g, 0.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 10 일 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (5 ml) 및 수성 HCl (1 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 5 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (15 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 15b (0.059 g, 0.153 mmol, 51%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.73 (s, 6H), 7.38 (dd, *J*₁ = 7.3 Hz, *J*₂ = 5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (td, *J*₁ = 7.8 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J*₁ = 4.7 Hz, *J*₂ = 1.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 24.2, 67.1, 110.3, 114.8, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 123.7, 123.8, 127.3 (q, *J* = 4.8 Hz), 132.4, 133.6 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.3, 137.1, 138.2, 149.5, 149.6, 175.1, 179.0.

[0227]

[0228] 실시예 16

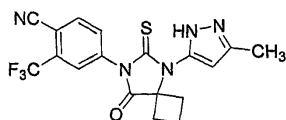
[0229] 16-1). 1-(5-메틸-2H-피라졸-3-일아미노)-시클로부탄카르보니트릴, 16a

[0230] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.532 ml, 4.0 mmol)를 3-아미노-5-메틸피라졸 (0.194 g, 2.0 mmol) 및 시클로부탄논 (0.154 g, 2.2 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 짙은 색 액체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄)를 수행하여, 화합물 16a

(0.267 g, 1.52 mmol, 76%)를 회백색 분말로서 수득하였다.

[0231] 16-2). 4-[5-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴, 16b, [RD84]

[0232] 건조 DMF (0.2 ml) 중 화합물 1a (0.0684 g, 0.3 mmol) 및 화합물 16a (0.053 g, 0.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 일 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 수성 2N HCl (2 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 5 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (30 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 97:3)하여, 화합물 16b (0.0826 g, 0.2 mmol, 67%)를 백색 분말로서 수득하였다.



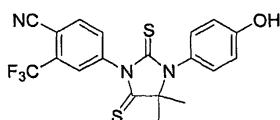
1H NMR (acetone d_6 , 400 MHz) δ 1.66-1.76 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.85-2.93 (m, 2H), 8.04 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 11.99 (s, 1H); ^{13}C NMR (acetone d_6 , 100 MHz) δ 10.2, 13.1, 31.1, 67.4, 102.5, 109.1, 114.8, 122.5 (q, $J = 271.4$ Hz), 127.8 (q, $J = 4.8$ Hz), 131.9 (q, $J = 33.6$ Hz), 133.6, 135.6, 138.4, 139.9, 145.0, 175.0, 179.6.

[0233]

[0234] 실시예 17

[0235] 4-[3-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸-2,5-디티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 17a, [RD59]

[0236] 톨루엔 (3 ml) 중 화합물 3c (0.081 g, 0.2 mmol) 및 라웨슨 시약 (0.097 g, 0.24 mmol)의 혼합물을 15 시간 동안 환류하에 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 ml)로 추출하였다. 유기 층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄:헥산, 9:1)하여, 화합물 17a (0.0185 g, 0.044 mmol, 22%)를 백색 분말로서 수득하였다.



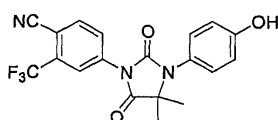
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.65 (s, 6H), 6.95-6.97 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 27.9, 77.8, 110.9, 114.7, 116.7, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 128.1 (q, $J = 4.8$ Hz), 129.1, 130.7, 133.3, 133.5 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.5, 140.3, 156.8, 179.9, 207.9.

[0237]

[0238] 실시예 18

[0239] 4-[3-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 18a, [RD60]

[0240] 과산화수소 30% (3 ml, 26 mmol)를 빙초산 (3 ml) 중 화합물 3c (0.121 g, 0.4 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 20 ml를 첨가하였다. 유기 층을 물 (3 x 15 ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 18a (0.102 g, 0.261 mmol, 87%)를 백색 분말로서 수득하였다.



1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 1.52 (s, 6H), 6.70-6.73 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 23.7, 63.7, 108.4, 115.0, 116.7, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 123.5 (q, $J = 4.8$ Hz), 124.0, 128.5, 130.5, 133.6 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.5, 136.2, 153.4, 157.2, 174.5.

[0241]

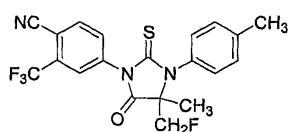
[0242] 실시예 19

[0243] 19-1). 3-플루오로-2-메틸-2-(4-메틸페닐)아미노프로피오니트릴, 19a

[0244] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.146 ml, 1.1 mmol)를 p-톨루이딘 (0.107 g, 1 mmol) 및 플루오로아세톤 (0.082 g, 1.1 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 갈색 액체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄)를 수행하여, 화합물 19a (0.179 g, 0.93 mmol, 93%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0245] 19-2). 4-(4-플루오로메틸-4-메틸-5-옥소-2-티옥소-3-(4-메틸페닐)이미다졸리딘-1-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 19b, [RD68]

[0246] 건조 DMF (0.3 ml) 중 화합물 1a (0.16 g, 0.7 mmol) 및 화합물 19a (0.096 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 수성 2N HCl (2 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (30 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 19b (0.168 g, 0.4 mmol, 80%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.35 (dd, *J*₁ = 47.2 Hz, *J*₂ = 10.0 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J*₁ = 45.2 Hz, *J*₂ = 10 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.82 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 17.0 (d, *J* = 4.6 Hz), 21.3, 69.3 (d, *J* = 18.3 Hz), 81.9 (d, *J* = 179.5 Hz), 109.9, 114.8, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.2 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.3, 130.9, 131.6, 132.3, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.3, 137.0, 140.5, 174.1, 181.4; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ -62.5, 110.9.

[0247]

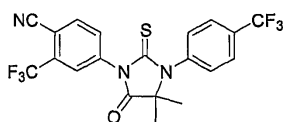
[0248] 실시예 20

[0249] 20-1). 2-메틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)아미노프로판니트릴, 20a

[0250] 4-트리플루오로메틸아닐린 (1.61 g, 10 mmol), 아세톤 시아노히드린 (5 ml) 및 황산마그네슘 (2 g)의 혼합물을 80 °C로 가열하고, 12 시간 동안 교반하였다. 매질에 에틸 아세테이트 (50 ml)를 첨가한 다음, 물 (3 x 30 ml)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 진공하에 농축 건조하여, 화합물 20a (2.166 g, 9.5 mmol, 95%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0251] 20-2). 4-(4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소-3-(4-트리플루오로메틸페닐)이미다졸리딘-1-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 20b, [RD66]

[0252] 건조 DMF (0.3 ml) 중 화합물 1a (0.114 g, 0.5 mmol) 및 화합물 20a (0.092 g, 0.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 수성 HCl (3 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (20 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 20b (0.117 g, 0.256 mmol, 64%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.61 (s, 6H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 23.8, 66.6, 110.3, 114.8, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 123.5 (q, *J* = 271.1 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 130.3, 131.9 (q, *J* = 32.9 Hz), 132.2, 133.5 (q, *J* = 33.3 Hz), 135.3, 136.9, 138.4, 174.6, 179.9.

[0253]

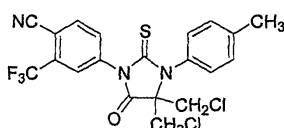
[0254] 실시예 21

[0255] 21-1). 3-클로로-2-클로로메틸-2-(4-메틸페닐)아미노프로판니트릴, 21a

[0256] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.27 ml, 2 mmol)를 p-톨루이딘 (0.107 g, 1 mmol) 및 1,3-디클로로아세톤 (0.254 g, 2 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 80 °C로 가열하고, 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트 20 ml를 첨가한 다음, 물 (2 x 20 ml)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 21a (0.192 g, 0.79 mmol, 79%)를 갈색 분말로서 수득하였다.

[0257] **21-2). 4-(4,4-비스클로로메틸-5-옥소-2-티옥소-3-(4-메틸페닐)이미다졸리딘-1-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 21b, [RD67]**

[0258] 건조 DMF (0.5 ml) 중 화합물 1a (0.16 g, 0.7 mmol) 및 화합물 21a (0.122 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 10 일 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 수성 2N HCl (2 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 21b (0.09 g, 0.19 mmol, 38%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.44 (s, 3H), 3.54 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.79 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.4, 42.8, 74.3, 110.7, 114.7, 121.7 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.2 (q, *J* = 4.7 Hz), 128.8, 131.0, 131.1, 132.4, 133.8 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.5, 136.9, 140.9, 169.5, 182.5.

[0259]

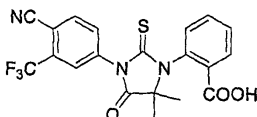
[0260] **실시예 22**

[0261] **22-1). 1-(4-메틸페닐)아미노시클로헥산니트릴, 22a**

[0262] 시안화나트륨 (0.245 g, 5 mmol)을 아세트산 90% (3 ml) 중 안트라닐산 (0.411 g, 3 mmol) 및 아세톤 (1 ml, 13.6 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 50 ml를 첨가하였다. 유기 층을 염수 (3 x 30 ml)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 90:10)하여, 화합물 22a (0.551 g, 2.7 mmol, 90%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0263] **22-2). 2-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]벤조산, 22b, [RD65]**

[0264] 건조 DMF (0.5 ml) 중 화합물 1a (0.114 g, 0. mmol) 및 화합물 22a (0.103 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 수성 2N HCl (3 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:펜탄, 2:1)하여, 화합물 22b (0.143 g, 0.33 mmol, 66%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.96 (bs, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 20.6, 26.2, 67.6, 110.1, 114.8, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.2 (q, *J* = 4.7 Hz), 128.9, 131.0, 130.2, 132.5, 133.2 (q, *J* = 33.3 Hz), 133.7, 134.7, 135.4, 135.8, 137.3, 169.8, 175.3, 180.7.

[0265]

[0266] **실시예 23**

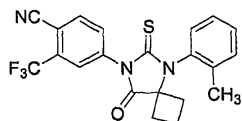
[0267] **23-1). 1-(2-메틸페닐)아미노시클로부탄니트릴, 23a**

[0268] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.66 ml, 5 mmol)를 p-톨루이딘 (0.321 g, 3 mmol) 및 시클로부탄 (0.28 g, 4 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 다음, 진공하에 농축하여, 갈색 액

체를 수득하였고, 이에 대하여 크로마토그래피 (디클로로메탄)를 수행하여, 화합물 23a (0.541 g, 2.91 mmol, 97%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0269] 23-2). 4-(8-옥소-6-티옥소-5-(2-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 23b, [RD71]

[0270] 건조 DMF (0.3 ml) 중 화합물 1a (0.114 g, 0.5 mmol) 및 화합물 23a (0.093 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 수성 2N HCl (3 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 6 시간 동안 환류하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 23b (0.116 g, 0.28 mmol, 56%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.63-1.69 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.28-2.41 (m, 2H), 2.58-2.76 (m, 3H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.89 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 14.2, 18.0, 30.7, 32.2, 67.6, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 127.5, 129.8, 130.2, 131.9, 132.3, 133.4, 133.5 (q, *J* = 34.3 Hz), 135.2, 135.8, 137.1, 138.0, 175.3, 178.7.

[0271]

[0272] 실시예 24

[0273] 24-1). 1-아미노시클로펜탄카르보니트릴, 24a

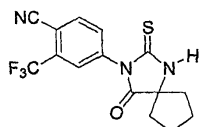
[0274] 무수 암모니아를 시클로펜타논 (0.452 g) 및 트리메틸실릴 시아나이드 (0.66 ml, 5 mmol)의 혼합물에 버블링하였다. 과량의 암모니아를 건조 빙-아세톤 응축기에 의해 환류하였다. 1 시간 동안 환류한 후, 매질로부터 암모니아를 탈기시킨 다음, 남아있는 혼합물을 진공하에 농축시켜, 화합물 24a (0.522 g, 4.75 mmol, 95%)를 무색 액체로서 수득하였다.

[0275] 24-2). 4-(4-이미노-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 24b

[0276] 트리에틸아민 (0.101 g, 0.1 mmol)을 건조 THF (5 ml) 중 화합물 1a (0.684 g, 3 mmol) 및 화합물 24a (0.33 g, 3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반한 다음 농축하여, 갈색 잔사를 수득하였고, 이에 대하여 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 93:7)를 수행하여, 화합물 24b (0.741 g, 2.19 mmol, 73%)를 수득하였다.

[0277] 24-3). 4-(4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 24c, [RD77]

[0278] 수성 2N HCl (4 ml) 및 메탄올 (20 ml) 중 화합물 24b (0.741 g, 2.19 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 환류하여 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (40 ml)로 추출하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 24c (0.72 g, 2.12 mmol, 97%)를 백색 분말로서 수득하였다.



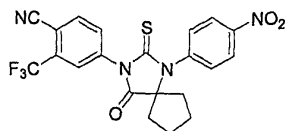
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.86-1.90 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 4H), 2.26-2.30 (m, 2H), 7.80 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H) 8.20 (bs, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.3, 38.1, 71.0, 110.1, 114.8, 121.8 (q, *J* = 272.7 Hz), 126.8 (q, *J* = 4.7 Hz), 131.9, 133.6 (q, *J* = 34.3 Hz), 135.3, 136.7, 176.1, 179.8.

[0279]

[0280] 실시예 25

[0281] 25). 4-[1-(4-니트로페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 25a, [RD55]

[0282] 디메틸포름아미드 (0.5 ml) 중 화합물 25c (0.0678 g, 0.2 mmol), 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (0.05 g, 0.33 mmol) 및 4-플루오로니트로벤젠 (0.056 g, 0.4 mmol)의 혼합물을 아르곤하에 밀봉관에 넣고, 40 시간 동안 130 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml)에 붓고, 물 (2 x 10 ml)로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하고 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여, 화합물 25a (0.038 g, 0.084 mmol, 42%)를 백색 분말로서 수득하였다.



[0283]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.53-1.56 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 2H), 2.37-2.40 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.2 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.39-8.43 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 110.3, 114.8, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 125.2, 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 131.4, 132.1, 133.6 (q, *J* = 34.3 Hz), 135.3, 136.9, 141.7, 148.1, 175.6, 180.2.

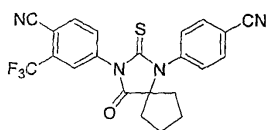
[0284]

[0285] 실시예 26

[0286] 26). 4-[1-(4-시아노페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 26a, [RD54]

[0287]

디메틸포름아미드 (0.5 ml) 중 24c (0.0678 g, 0.2 mmol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (0.061 g, 0.4 mmol) 및 4-플루오로시아노벤젠 (0.048 g, 0.4 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 밀봉-튜브 내에 두고, 140 °C로 5일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 ml)에 붓고, 물 (2 × 10 ml)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여 26a (0.023 g, 0.052 mmol, 26%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.51-1.55 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H), 2.33-2.38 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 3H), 7.95-7.99 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 110.3, 113.9, 114.7, 117.5, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.8 Hz), 131.2, 132.1, 133.6 (q, *J* = 34.3 Hz), 133.8, 135.3, 136.9, 140.0, 175.6, 180.1.

[0288]

[0289] 실시예 27

[0290] 27-1). 1-메틸-4-(4-메틸페닐아미노)피페리딘-4-카르보니트릴, 27a

[0291]

시아나화나트륨 (0.318 g, 6.5 mmol)을 아세트산 90% (5 ml) 중 p-톨루이딘 (0.535 g, 5 mmol) 및 1-메틸-4-피페리딘 (0.678 g, 6 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한 후, 100 ml의 디클로로메탄을 첨가하였다. 유기층을 NaOH, 2N 용액 (2 × 50 ml)으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (DCM 및 이어서 아세톤)하여 27a (0.722 g, 3.15 mmol, 63%)를 수득하였다.

[0292]

27.2). 4-(4-이미노-8-메틸-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 27b

[0293]

트리에틸아민 (0.02, 0.2 mmol)을 무수 THF (2 ml) 중 1a (0.228 g, 1 mmol) 및 27a (0.114 g, 0.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반한 후, 농축시켜 거무스름한 잔류물을 수득하였고, 이것을 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄/아세톤, 90:10, 및 이어서 아세톤)하여 27b (0.059 g, 0.13 mmol, 26%)를 얻었다.

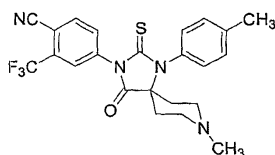
[0294]

27-3). 4-(8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 27c, [RD53]

[0295]

HCl, 2N 수용액 (1 ml) 및 메탄올 (3 ml) 중 27b (0.059 g, 0.13 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 가열하여 환류

시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (5 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (10 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 60:40)하여 **27c** (0.055 g, 0.012 mmol, 92%)를 백색 분말로써 수득하였다.



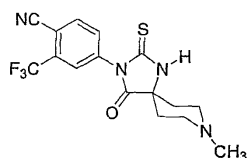
^1H NMR (아세톤- d_6 , 400 MHz) δ 1.93-1.99 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.24-2.28 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.61-2.72 (m, 4H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 8.03 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (아세톤- d_6 , 100 MHz) δ 20.3, 31.4, 45.1, 49.8, 65.1, 109.1, 114.8, 122.4 (q, $J = 275.1$ Hz), 127.7 (q, $J = 4.8$ Hz), 130.0, 130.5, 131.9 (q, $J = 32.6$ Hz), 132.6, 133.5, 135.6, 138.3, 139.4, 174.0, 180.6.

[0296]

[0297] 실시예 28

4-(8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, **28a**, [RD52]

화합물 **28a**를 특허 제US 5958936호에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.



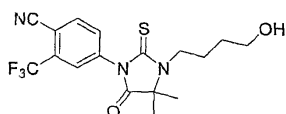
^1H NMR (아세톤- d_6 , 400 MHz) δ 1.93-2.00 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 2H), 7.97 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 9.80 (bs, NH); ^{13}C NMR (아세톤- d_6 , 100 MHz) δ 32.9, 45.4, 50.1, 62.3, 109.1, 114.8, 122.4 (q, $J = 271.6$ Hz), 127.5 (q, $J = 4.8$ Hz), 131.8 (q, $J = 32.7$ Hz), 133.2, 135.6, 135.6, 138.0, 175.2, 180.4.

[0300]

[0301] 실시예 29

4-[3-(4-히드록시부틸)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, **RU 59063**

화합물 **RU 59063**을 토이츠허(Deutsch) 등의 문헌 [J. Steroid. Biochem. Molec. Biol. **1994**, 48(1), 111-119]에 기재된 절차에 따라서 합성하였다.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.55 (s, 6H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 2.25 (bs, OH), 3.65-3.71 (m, 4H), 7.74 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.1, 24.7, 29.6, 43.9, 61.7, 65.2, 109.7, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.2, 133.7 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.2, 137.2, 175.3, 178.2.

[0304]

[0305] 실시예 30

30-1). 1-메틸아미노시클로부탄카르보니트릴, 30a

메틸아민을 시클로부탄 (0.21 g, 3 mmol) 및 트리메틸실릴 시아나이드 (0.396 g, 4 mmol)의 냉각 혼합물에, 부피가 2배가 될 때까지, 버블링시켰다. 혼합물을 3 h 교반시킨 후, 농축건조시켜 **30a** (0.33 g, 정량적)를 수득하였다.

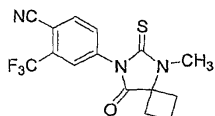
[0308]

30-2). 4-(5-메틸-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 30b, [RD73]

무수 DMF (0.2 ml) 중 **1a** (0.114 g, 0.5 mmol) 및 **30a** (0.055 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 10 ml의 메탄올 및 2 ml의 2N HCl을 첨가하였다. 2차 혼합물을 2 시간 동안 환

[0309]

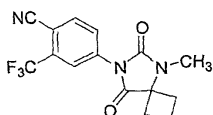
류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여 **30b** (0.148 g, 0.435 mmol, 87%)를 백색 분말로서 수득하였다.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.95-2.06 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 7.77 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 30.3, 30.4, 66.1, 109.7, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 126.9 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.1, 133.2 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.2, 137.3, 175.1, 178.7.

30-3). 4-(5-메틸-6,8-디옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 30c, [RD74]

과산화수소 (2 ml, 30%)를 빙초산 (3 ml) 중 **30b** (0.068 g, 0.2 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 10 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml)에 부은 후, 물 (2×20 ml)로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤)하여 **30c** (0.057 g, 0.176 mmol, 88%)를 백색 분말로서 수득하였다.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.91-2.35 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.50-2.61 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.9, 25.4, 29.3, 63.4, 108.1, 115.1, 121.6 (q, $J = 272.6$ Hz), 122.9 (q, $J = 4.8$ Hz), 127.9, 133.5 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.3, 136.5, 152.7, 174.4.

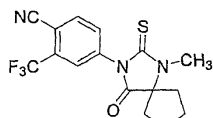
실시예 31

31-1). 1-메틸아미노시클로펜탄카르보니트릴, 31a

메틸아민을 시클로펜탄 (0.252 g, 3 mmol) 및 트리메틸실릴 시아나이드 (0.396 g, 4 mmol)의 냉각 혼합물에, 부피가 2배가 될 때까지, 버블링시켰다. 혼합물을 3 h 교반시킨 후, 농축건조시켜 **31a** (0.372 g, 정량적)를 수득하였다.

31-2). 4-(1-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 31b, [RD75]

무수 DMF (0.2 ml) 중 **1a** (0.114 g, 0.5 mmol) 및 **31a** (0.062 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 10 ml의 메탄올 및 2 ml의 2N HCl을 첨가하였다. 2차 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (30 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여 **31b** (0.159 g, 0.45 mmol, 90%)를 백색 분말로서 수득하였다.

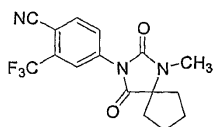


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.91-2.05 (m, 6H), 2.16-2.21 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 7.77 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 26.4, 30.3, 35.4, 73.2, 109.5, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.6$ Hz), 126.9 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.2, 133.2 (q, $J = 34.3$ Hz), 135.2, 137.5, 176.8, 178.5.

31-3). 4-(1-메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 31c, [RD76]

과산화수소 (2 ml, 30%)를 빙초산 (3 ml) 중 **31b** (0.07 g, 0.2 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 10

시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 ml)에 부은 후, 물 (2×20 ml)로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤)하여 **31c** (0.057 g, 0.168 mmol, 84 %)를 백색 분말로서 수득하였다.

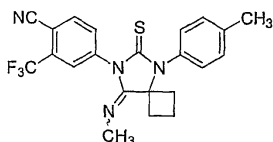


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.88-1.99 (m, 6H), 2.12-2.17 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.2, 26.5, 34.8, 70.1, 108.0, 115.1, 122.0 (q, $J = 272.5$ Hz), 122.9 (q, $J = 4.9$ Hz), 127.9, 133.5 (q, $J = 32.9$ Hz), 135.3, 136.6, 152.7, 176.1.

실시예 32

4-(8-메틸이미노-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴, **32a**, [RD90]

DMF (0.3 ml) 중 **7b** (0.042 g, 0.1 mmol), DBU (0.023 g, 0.15 mmol) 및 요오도메탄 (0.073 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 15 시간 동안 실온에서 교반하였다. DMF를 증발시킨 후, 매질을 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여 **32a** (0.011 g, 0.026 mmol, 26%)를 백색 분말로서 수득하였다.

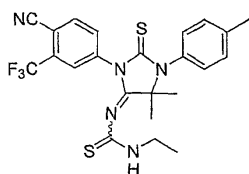


^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.58-1.65 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.70-2.77 (m, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.58 (s, $\text{CH}_3\text{-N}$, 주 이성질체) [2.70 (s, $\text{CH}_3\text{-N}$, 부 이성질체)], 7.20-7.34 (m, 4H), 7.75-7.91 (m, 3H); (CDCl_3 , 100 MHz) δ 12.6, 21.4, 30.2, 33.7 (다른 이성질체에서는 35.3), 66.9, 109.1, 115.2, 122.1 (q, $J = 272.5$ Hz), 128.5 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.8, 130.4, 130.6, 132.8, 133.2 (q, $J = 32.9$ Hz), 133.5, 134.9, 139.8, 157.0, 180.2.

실시예 33

1-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-5,5-디메틸-2-티옥소-1-p-톨릴-이미다졸리딘-4-일리텐]-3-에틸-티오우레아, **33a**, [RD91]

DMF (0.1 ml) 중 **5b** (0.06 g, 0.149 mmol), 에틸티오이소시아네이트 (0.087 g, 1 mmol) 및 CuI (0.01 g, 0.05 mmol)의 혼합물을 마이크로파 하에서 45분 동안 가열하였다. 이어서 매질을 염수로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (HPLC, 알루미나 칼럼)하여 **33a** (0.054 g, 0.108 mmol, 72%)를 백색 분말로서 수득하였다.



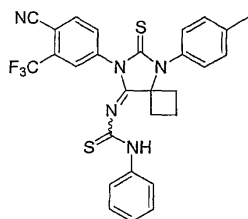
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.15 (t, $J = 7.23$ Hz, 3H), 1.70 [1.75 부 이성질체] (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.28-3.39 (m, 2H) [3.15-3.22 (m, 2H), 부 이성질체], 6.50 (bs, 1H) [6.93 (bs, 1H), 부 이성질체], 7.14-7.18 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.77-7.94 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.31 (13.83 부), 21.3, 25.22 (24.89 부), 40.31 (40.67 부), 68.1, 109.9, 114.9, 122.3 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.6 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.1, 129.59 (129.55 부), 130.52 (130.57 부), 132.27 (132.15 부), 132.9 (q, $J = 32.9$ Hz), 134.27 (134.15 부), 134.9, 135.2, 156.33 (156.06 부), 180.28 (180.06 부), 187.24 (186.63 부).

실시예 34

1-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-8-일리텐]-3-페닐-

티오우레아, 34a, [RD92]

[0333] DMF (0.3 ml) 중 **7b** (0.021 g, 0.05 mmol) 및 페닐티오이소시아네이트 (0.027 g, 0.2 mmol)의 혼합물을 2일 동안 60 °C에서 교반하였다. DMF를 증발시킨 후, 매질을 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여 **34a** (0.015 g, 0.028 mmol, 57%)를 백색 분말로서 수득하였다.



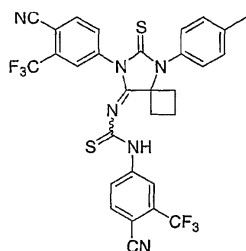
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.59-1.67 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.81-2.87 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 6H), 7.33-7.41 (m, 5H), 7.60-7.62 (m, 1H), 8.40 (bs, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6, 21.4, 32.3, 69.6, 110.7, 114.8, 121.6, 122.0 (q, J = 272.5 Hz), 126.3, 128.0 (q, J = 4.9 Hz), 128.9, 129.4, 130.7, 132.5, 133.2 (q, J = 32.9 Hz), 134.1, 134.9, 137.7, 139.2, 140.2, 154.8, 180.3, 185.5.

[0334]

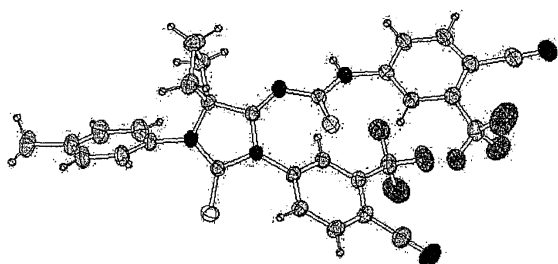
[0335] 실시예 35

[0336] 1-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-3-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-8-일리덴]-티오우레아, 35a, [RD93]

[0337] DMF (1 ml) 중 **1a** (0.502 g, 2.2 mmol) 및 **7a** (0.186 g, 1 mmol)의 혼합물을 실온에서 교반하였다. 20시간 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 오렌지색 점성 액체를 수득하였고, 이것을 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 99:1)하여 **35a** (0.269 g, 0.42 mmol, 42%)를 황색 분말로서 수득하였다.



[0338]



[0339]

[0340] 35a의 X-선 구조

[0342] 실시예 36

[0343] 36-1). 1-(4-히드록시메틸페닐아미노)-시클로부탄카르보니트릴, 36a

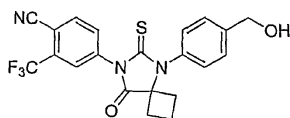
[0344] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.66 ml, 5 mmol)를 디클로로메탄 (10 ml) 중 4-아미노벤조산 (0.492 g, 4 mmol) 및 시클로부타논 (0.35 g, 5 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 진공 하에 농축시켜 갈색 액체를 수득하였고, 이것을 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여 **36a** (0.677 g, 3.36 mmol, 84%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0345] 36-2). 4-[8-(4-히드록시메틸페닐)-5-옥소-7-티옥소-6-아자스피로[3.4]옥트-6-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니

트릴, 36b, [RD110]

[0346]

무수 DMF (0.5 ml) 중 **1a** (0.342 g, 1.5 mmol) 및 **36a** (0.21 g, 1 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 메탄올 (20 ml) 및 HCl 2N 수용액 (5 ml)을 첨가하였다. 2차 혼합물을 6 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (40 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (60 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 90:10)하여 **36b** (0.296 g, 0.69 mmol, 69%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.63-1.68 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 64.4, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 128.3, 130.0, 132.2, 133.3, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 134.2, 137.2, 142.9, 174.9, 179.9.

[0347]

실시예 37

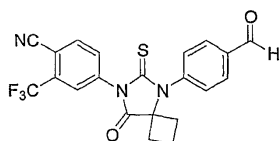
[0348]

[0349]

4-[5-(4-포르밀페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴, 37a, [RD114]

[0350]

디클로로메탄 (5 ml) 중 **36b** (0.303 g, 0.7 mmol) 및 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼요오디난 (0.417 g, 1 mmol)의 혼합물에 피리딘 (1.01 g, 1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 에틸 에테르 (10 ml)를 첨가하여 반응의 부산물을 침전시켰다. 여과 및 감압 하 농축시킨 후, 혼합물을 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여 **37a** (0.24 g, 0.56 mmol, 80%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.62-1.73 (m, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 10.12 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.7, 67.5, 110.2, 114.8, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.1, 131.0, 131.2, 132.2, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.3, 136.9, 140.5, 174.5, 179.8, 190.8.

[0351]

[0352]

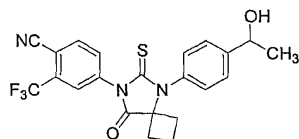
실시예 38

[0353]

4-{5-[4-(1-히드록시에틸)-페닐]-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴, 38a [RD116]

[0354]

화염-건조 플래시 중 **37a** (0.043 g, 0.1 mmol) 및 무수 THF (1 ml)의 혼합물을 아르곤 하에 두고, -78 °C로 냉각시켰다. 이어서, 메틸마그네슘 요오다이드 (1.1 ml, 0.1M)를 첨가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 30분 동안 교반하고, 천천히 실온으로 가온시켰다. 메질을 물 (3 ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (10 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여 **38a** (0.037 g, 0.082 mmol, 82%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.57 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.61-1.71 (m, 1H), 2.09 (d, *J* = 3.2 Hz, OH), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.63-2.69 (m, 2H), 5.00 (dd, *J*₁ = 6.5 Hz, *J*₂ = 3.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 25.3, 31.5, 67.4, 69.8, 110.0, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 127.1, 129.9, 132.2, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 134.1, 135.2, 137.1, 147.6, 174.9, 179.9.

[0355]

[0356]

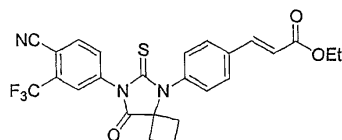
실시예 39

[0357]

3-[4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐]-아크릴산 에틸 에스테르, 39a [RD117]

[0358]

디클로로메탄 (2 ml) 중 **37a** (0.043 g, 0.1 mmol) 및 (카르브에톡시에틸리덴)트리페닐포스포란 (0.039 g, 0.12 mmol)의 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 매질을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여 **39a** (0.048 g, 0.096 mmol, 96%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.66-1.70 (m, 1H), 2.19-2.65 (m, 1H), 2.51-2.69 (m, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 14.3, 31.6, 60.8, 67.5, 110.0, 114.9, 120.5, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.5, 132.2, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 136.0, 136.5, 137.0, 142.7, 166.5, 174.7, 179.8.

[0359]

[0360]

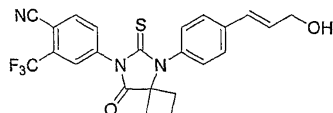
실시예 40

[0361]

4-[5-[4-(3-히드록시프로페닐)-페닐]-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 40a [RD120]

[0362]

-78 °C에서 디클로로메탄 (2 ml) 중 **39a** (0.05 g, 0.1 mmol)의 혼합물에 THF 중 디이소부틸알루미늄 히드라이드 용액 (0.11 ml, 1M, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 가온시킨 후, 혼합물을 티오황산나트륨 수용액으로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여 **40a** (0.040 g, 0.089 mmol, 89%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.57-1.68 (m, 1H), 2.17-2.39 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 4.39 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 6.47 (dt, *J*₁ = 16.0 Hz, *J*₂ = 5.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 63.4, 67.4, 110.0, 114.8, 120.5, 121.8 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.7 Hz), 127.9, 129.2, 130.1, 131.1, 132.1, 133.4 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.1, 138.4, 174.8, 179.9.

[0363]

[0364]

41-1) 3-[4-(1-시아노시클로부틸아미노)-페닐]-프로피온산, 41a (41-1)

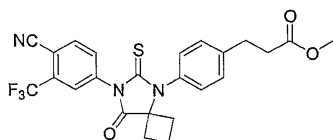
[0365]

트리메틸실릴 시아나이드 (0.4 g, 4 mmol)를 1,4-디옥산 (5 ml) 중 3-(4-아미노페닐)-프로피온산 (0.33 g, 2 mmol), 시클로부타논 (0.35 g, 5 mmol) 및 황산나트륨 (1 g)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 여과하여 황산나트륨을 제거한 후, 매질을 진공 하에 농축시켜 갈색 액체를 수득하였고, 이것을 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 50:50)하여 **41a** (0.472 g, 1.93 mmol, 97%)를 노르스름한 고체로서 수득

하였다.

[0366] **41-2) 3-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-프로피온산 메틸 에스테르, 41b (41-2) [RD128]**

[0367] 무수 DMF (2 ml) 중 **1a** (0.661 g, 2.9 mmol) 및 **41a** (0.472 g, 1.93 mmol)의 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 HCl 수용액 (5 ml, 2M)을 첨가하였다. 2차 혼합물을 3 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 × 30 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여 **41b** (0.582 g, 1.19 mmol, 62%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.60-1.70 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 30.5, 31.4, 35.1, 51.8, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.7 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.9, 130.0, 133.2, 132.3, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.7, 137.2, 142.5, 173.1, 174.9, 179.9.

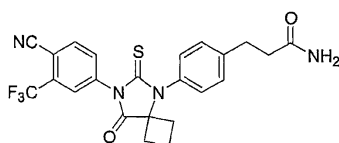
[0368]

[0369] **41-3) 3-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-프로피온산, 41c (41-3) [RD132]**

[0370] 메탄올 (10 ml) 및 수산화나트륨 용액 (10 ml, 2M) 중 **41b** (0.487 g, 1 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켰다. 잔류물을 HCl 수용액 (2M)에 의해서 pH = 5로 조정 한 후, 에틸 아세테이트 (3 × 50 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축건조시켜 **41c** (0.472 g, 0.99 mmol, 99%)를 수득하였다.

[0371] **41-4) 3-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-프로피온아미드, 41d (41-4) [RD133]**

[0372] -5 °C에서 THF (10 ml) 중 **41c** (0.094 g, 0.2 mmol)의 현탁액에 염화티오닐 (0.019 ml, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 매질을 -5 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 암모니아를 혼합물 속에 버블링시켰다. 과잉의 암모니아를 -78 °C에서 30분 동안 환류 응축기에 의해서 응축시킨 후, 증발시켰다. 매질을 여과시켰다. 여액을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 70:30)하여 **41d** (0.09 g, 0.19 mmol, 95%)를 회백색 분말로서 수득하였다.



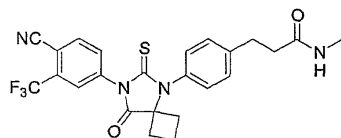
¹H NMR (아세톤-*d*₆, 400 MHz) δ 1.52-1.60 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.20 (bs, 1H), 6.78 (bs, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.03 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (아세톤-*d*₆, 100 MHz) δ 13.4, 30.7, 31.2, 36.4, 67.5, 109.0, 114.8, 122.5 (q, *J* = 271.5 Hz), 127.5 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.0, 131.8 (q, *J* = 32.5 Hz), 133.3, 133.8, 135.6, 138.4, 143.2, 171.6, 174.9, 178.0.

[0373]

[0374] **41-5) 3-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-N-메틸-프로피온아미드, 41e (41-5) [RD134]**

[0375] -5 °C에서 THF (10 ml) 중 **41c** (0.094 g, 0.2 mmol)의 현탁액에 염화티오닐 (0.019 ml, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 매질을 -5 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 메틸아민을 -5 °C에서 30분 동안 혼합물에 버블링시켰다. 매질을 여과시켰다. 여액을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 75:25)하여 **41e** (0.092 g,

0.19 mmol, 95%)를 회백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (아세톤-*d*₆, 400 MHz) δ 1.51-1.60 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.03 (bs, NH), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (아세톤-*d*₆, 100 MHz) δ 13.4, 25.3, 30.0, 31.2, 37.0, 67.6, 109.0, 114.8, 122.5 (q, *J* = 271.5 Hz), 127.4 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.5, 130.0, 131.9 (q, *J* = 32.5 Hz), 133.3, 133.8, 135.6, 138.4, 143.1, 171.7, 175.0, 178.0.

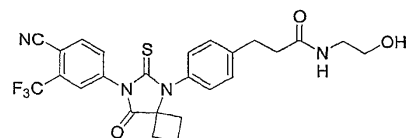
[0376]

[0377]

41-6) 3-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-N-(2-히드록시에틸)-프로피온아미드, 41f (41-6) [RD135]

[0378]

-5 °C에서 THF (10 ml) 중 **41c** (0.094 g, 0.2 mmol)의 현탁액에 염화티오닐 (0.019 ml, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 매질을 -5 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-아미노에탄올 (0.0183 g, 0.03 mmol)을 -5 °C에서 혼합물에 첨가하였다. 추가로 30분 교반한 후, 매질을 여과시켰다. 여액을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 50:50)하여 **41f** (0.093 g, 0.18 mmol, 90%)를 회백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (아세톤-*d*₆, 400 MHz) δ 1.51-1.61 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.49-2.66 (m, 6H), 2.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 3H), 3.51 (dd, *J*₁ = 11.2 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (bs, OH), 7.20 (bs, NH), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.02 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (아세톤-*d*₆, 100 MHz) δ 13.4, 31.0, 31.2, 37.1, 42.0, 61.2, 67.6, 109.0, 114.8, 122.5 (q, *J* = 271.5 Hz), 127.4 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.6, 130.0, 131.9 (q, *J* = 32.5 Hz), 133.3, 133.8, 135.6, 138.4, 143.0, 171.9, 175.0, 178.1.

[0379]

[0380]

42-1) 4-[4-(1-시아노시클로부틸아미노)-페닐]-부티르산, 42a

[0381]

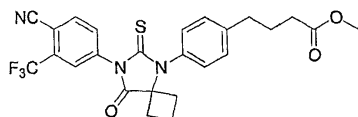
트리메틸실릴 시아나이드 (0.50 g, 5 mmol)를 1,4-디옥산 (10 ml) 중 4-(4-아미노페닐)-부티르산 (0.537 g, 3 mmol), 시클로부타논 (0.35 g, 5 mmol) 및 황산나트륨 (1 g)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 여과하여 황산나트륨을 제거한 후, 매질을 진공 하에 농축시켜 갈색 액체를 수득하였고, 이것을 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 50:50)하여 **42a** (0.665 g, 2.58 mmol, 86%)를 노르스름한 고체로서 수득하였다.

[0382]

42-2) 4-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-부티르산 메틸 에스테르, 42b [RD129]

[0383]

무수 DMF (2 ml) 중 **1a** (0.547 g, 2.4 mmol) 및 **42a** (0.342 g, 1.5 mmol)의 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 HCl 수용액 (5 ml, 2M)을 첨가하였다. 2차 혼합물을 3 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 × 30 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄)하여 **42b** (0.594 g, 1.18 mmol, 79%)를 백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.60-1.70 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 26.1, 31.4, 33.5, 34.8, 51.7, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.7 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.7, 130.1, 132.3, 133.0, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.2, 143.5, 173.8, 175.0, 179.9.

[0384]

[0385]

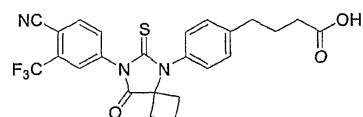
42-3) 4-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-부티르산, 42c [RD141]

[0386]

메탄올 (10 ml) 및 수산화나트륨 용액 (10 ml, 2M) 중 **42b** (0.501 g, 1 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켰다. 잔류물을 HCl 수용액 (2M)에 의해서 pH = 5로 조정한 후, 매질을 에틸 아세테이트 (3 × 50 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축건조시켜, 그 구조가 화학식 5로 표시되는 **42c** (0.482 g, 0.99 mmol, 99%)를 수득하였다.

[0387]

[화학식 5]



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.60-1.70 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 25.9, 31.4, 33.4, 34.7, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.6 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.8, 130.1, 132.3, 133.0, 133.4 (q, *J* = 33.1 Hz), 135.2, 137.2, 143.3, 174.9, 178.9, 179.9.

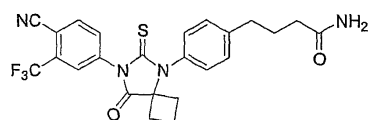
[0388]

[0389]

42-4) 4-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-부티르아미드, 42d [RD130]

[0390]

-5 °C에서 THF (10 ml) 중 **42c** (0.097 g, 0.2 mmol)의 현탁액에 염화티오닐 (0.019 ml, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 매질을 -5 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 암모니아를 혼합물에 버블링시켰다. 과잉의 암모니아를 -78 °C에서 30분 동안 환류 응축기에 의해서 응축시킨 후, 증발시켰다. 매질을 여과시켰다. 여액을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 70:30)하여 **42d** (0.093 g, 0.19 mmol, 95%)를 회백색 분말로서 수득하였다.



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.57-1.70 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.56 (bs, 1H), 5.65 (bs, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.7, 26.5, 31.4, 34.8, 35.0, 67.5, 109.9, 114.9, 121.9 (q, *J* = 272.7 Hz), 127.1 (q, *J* = 4.7 Hz), 129.8, 130.1, 132.2, 133.0, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 135.2, 137.2, 143.5, 173.8, 174.9, 179.9.

[0391]

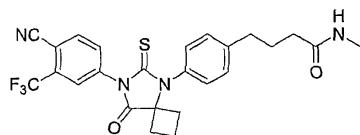
[0392]

42-5) 4-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-N-메틸-부티르아미드, 42e [KD131]

[0393]

-5 °C에서 THF (10 ml) 중 **42c** (0.097 g, 0.2 mmol)의 현탁액에 염화티오닐 (0.019 ml, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 매질을 -5 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 메틸아민을 -5 °C에서 30분 동안 혼합물에 버블링시켰다. 매질을 여과시켰다. 여액을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 75:25)하여 **42e** (0.095 g,

0.19 mmol, 95%)를 회백색 분말로서 수득하였다.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.52-1.64 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 2.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.46-2.62 (m, 4H), 2.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.73 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 6.09 (bs, 1H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 26.2, 26.8, 31.4, 35.0, 35.7, 67.5, 109.7, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.7$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 129.7, 130.0, 132.3, 133.8, 133.3 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.2, 137.3, 143.7, 173.3, 174.9, 179.8.

[0394]

[0395]

42-6)

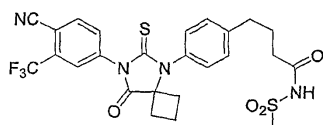
N-(4-{4-[7-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]phenyl}-butanamide)-메탄술폰아미드, 42f [RD157]

[0396]

디클로로메탄 중 4-{4-[7-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]phenyl}부탄산 (42c) (0.049 g, 0.1 mmol), 2,4,6-트리클로로벤조일 클로라이드 (0.244 g, 1 mmol), 4-디메틸아미도피리딘 (0.122 g, 1 mmol) 및 메탄술폰아미드 (0.019 g, 0.2 mmol)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 80:20)하여, 그 구조가 화학식 8로 표시되는 N-(4-{4-[7-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]phenyl}-butanamide)-메탄술폰아미드 (42f) [RD157] (0.053 g, 0.094 mmol, 94%)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0397]

[화학식 8]



^1H NMR (아세톤- d_6 , 400 MHz) δ 1.51-1.60 (m, 1H), 1.96-2.11 (m, 3H), 2.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.94 (bs, 1H), 3.24 (s, 3H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 8.3$, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (아세톤- d_6 , 100 MHz) δ 13.4, 25.8, 31.2, 34.3, 35.2, 40.6, 67.6, 109.0, 114.8, 122.5 (q, $J = 271.5$ Hz), 127.5 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.6, 130.1, 131.9 (q, $J = 33.6$ Hz), 133.3, 133.9, 135.6, 138.4, 143.1, 171.9, 175.0, 180.5.

[0398]

[0399]

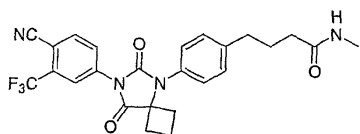
42-7) N-메틸-4-{4-[7-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]phenyl}부티르아미드, 42g [RD158]

[0400]

과산화수소 (30%, 0.4)를 빙초산 (0.5 ml) 중 N-메틸-4-{4-[7-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-8-oxo-6-thioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]phenyl}부탄아미드 (42e) (0.032 g, 0.064 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후, 물로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 80:20)하여, 그 구조가 화학식 9로 표시되는 N-메틸-4-{4-[7-(4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenoxy)-6,8-dioxo-5,7-diazaspiro[3.4]oct-5-yl]phenyl}부티르아미드 (42g) [RD158] (0.029 g, 0.06 mmol, 94%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0401]

[화학식 9]



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.63-1.71 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 3H), 2.44-2.53 (m, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 5.79 (bs, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.3$, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

[0402]

[0403] 실시예 43

[0404] 43-1) 4-(4-아미노페닐)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 43a

[0405] 2-프로판올 (3 ml) 중 4-요오도아닐린 (0.654 g, 3 mmol), 피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (0.67 g, 3.6 mmol), 인산칼륨 (1.272 g, 6 mmol), 에틸렌 글리콜 (0.33 ml) 및 요오드화구리 (0.03 g, 0.15 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 밀봉-튜브 내에 두고, 80 °C로 30시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 매질을 물 (50 ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (100 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 70:30)하여 43a (0.36 g, 1.3 mmol, 43%)를 황색 분말로서 수득하였다.

[0406] 43-2) 4-[4-(1-시아노클로부틸아미노)페닐]-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 43b

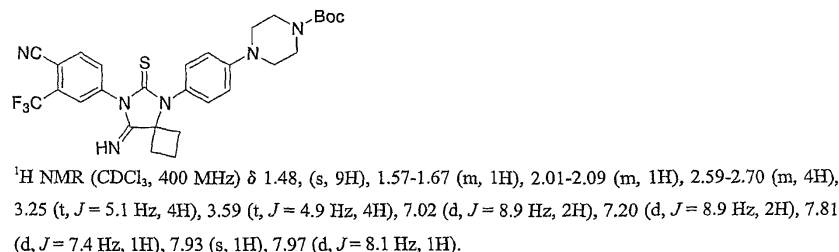
[0407] 트리메틸실릴 시아나이드 (0.3 g, 3 mmol)를 디클로로메탄 (5 ml) 중 43a (0.415 g, 1.5 mmol), 시클로부탄 (0.21 g, 3 mmol) 및 황산나트륨 (1 g)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 15시간 동안 교반하였다. 여과하여 황산나트륨을 제거한 후, 매질을 진공 하에 농축시켜 갈색 액체를 수득하였고, 이것을 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 75:25)하여 43b (0.448 g, 1.26 mmol, 84%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0408] 43-3)

4-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-이미노-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 43c [RD139] 및 4-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐티오카르바모일이미노)-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르, 43d [RD140]

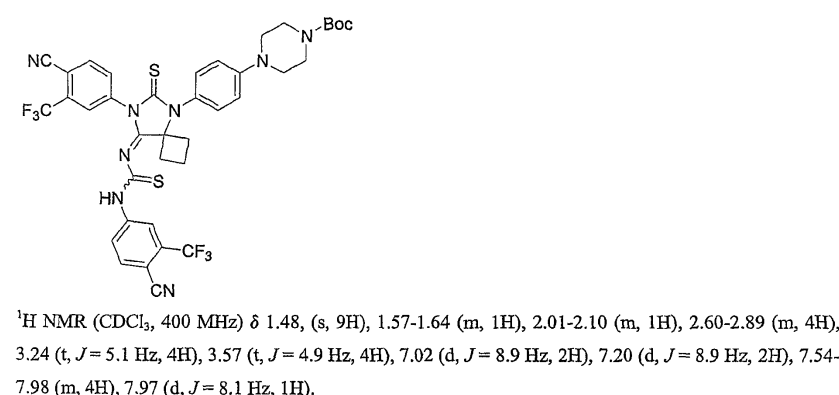
[0409] 무수 DMF (1 ml) 중 1a (0.228 g, 1 mmol) 및 43b (0.472 g, 0.63 mmol)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 90:10)하여, 그 구조가 화학식 10으로 표시되는 43c (0.173 g, 0.296 mmol, 47%)를 회백색 분말로서, 및 그 구조가 화학식 11로 표시되는 43d (0.169 g, 0.21 mmol, 33%)를 황색 분말로서 수득하였다.

[0410] [화학식 10]



[0411]

[0412] [화학식 11]

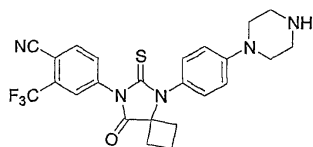


[0413]

[0414] 43-4) 4-[8-옥소-5-(4-피페라진-1-일-페닐)-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 43e [RD137]

[0415] 43c (0.117 g, 0.2 mmol), 메탄올 (5 ml) 및 HCl 수용액 (2 ml, 2M)의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 × 30 ml)로 추출하였다. 유기층

을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 50:50 및 이어서 메탄올:아세톤, 50:50)하여 **43e** (0.089 g, 0.184 mmol, 92%)를 백색 분말로서 수득하였다.



^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 1.51-1.61 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.90-2.97 (m, 4H), 3.25-3.30 (m, 4H), 7.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.86 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CD_3OD , 100 MHz) δ 13.2, 30.9, 45.1, 48.9, 67.5, 108.9, 114.8, 115.9, 122.3 (q, $J = 271.7$ Hz), 126.4, 127.3 (q, $J = 4.7$ Hz), 130.4, 132.2 (q, $J = 33.2$ Hz), 133.0, 135.4, 138.1, 152.1, 175.4, 180.4.

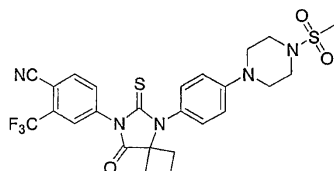
[0416]

[0417]

43-5) 4-{5-[4-(4-메탄술폰닐피페라진-1-일)-페닐]-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일}-2-트리플루오로메틸벤조니트릴, 43f [RD138]

[0418]

디클로로메탄 중 **43e** (0.049g, 0.1 mmol), 메탄술폰닐 클로라이드 (0.012 ml, 0.15 mmol) 및 트리에틸아민 (0.15 ml)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 매질을 여과시켰다. 여액을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여 **43f** (0.042 g, 0.074 mmol, 74%)를 백색 분말로서 수득하였다.



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.62-1.70 (m, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 3.39 (s, 8H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.4, 34.6, 45.7, 48.4, 67.5, 109.8, 114.9, 117.0, 121.9 (q, $J = 272.7$ Hz), 126.8, 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 130.7, 132.3, 133.4 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.2, 137.3, 151.1, 175.0, 180.2.

[0419]

[0420]

실시예 44

[0421]

44-1)

3-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-아크릴산, 44a

[0422]

메탄올 (2 ml) 및 수산화나트륨 용액 (2 ml, 2M) 중 **39a** (0.025 g, 0.05 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켰다. 잔류물을 HCl 수용액 (2M)에 의해서 pH = 5로 조정한 후, 에틸 아세테이트 (3 × 50 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축건조시켜 **44a** (0.02 g, 0.042 mmol, 85%)를 수득하였다.

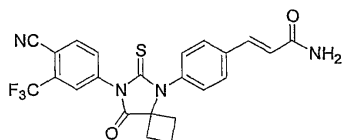
[0423]

44-2)

3-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐}-아크릴아미드, 44b [RD119]

[0424]

-5 °C에서 THF (1 ml) 중 **44b** (0.02 g, 0.042 mmol)의 현탁액에 염화티오닐 (0.007 ml, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 매질을 -5 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 암모니아를 혼합물에 버블링시켰다. 과잉의 암모니아를 -78 °C에서 30분 동안 환류 응축기에 의해서 응축시킨 후, 증발시켰다. 매질을 여과시켰다. 여액을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 70:30)하여 **44b** (0.014 g, 0.03 mmol, 71%)를 회백색 분말로서 수득하였다.



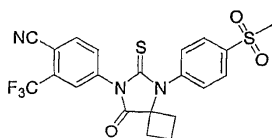
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1.49-1.52 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.16 (bs, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.58 (bs, 1H), 8.03 (dd, *J*₁ = 8.3 Hz, *J*₂ = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

실시예 45 [RD145]

트리메틸실릴 시아나이드 (0.4 g, 4 mmol)를 DMF (3 ml) 중 4-메탄술포닐페닐아민 히드로클로라이드 (0.415 g, 2 mmol), 시클로부타논 (0.28 g, 4 mmol) 및 황산나트륨 (1 g)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 15시간 동안 120 °C에서 교반하였다. 여과하여 황산나트륨을 제거한 후, 여액을 염수로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 90:10)하여 1-(4-메탄술포닐페닐아미노)시클로부탄카르보니트릴 (45a) (0.116 g, 0.44 mmol, 22%)을 노르스름한 고체로서 수득하였다. 4-메탄술포닐페닐아민 (0.201 g, 1.17 mmol, 59%)도 회수하였다.

무수 DMF (2 ml) 중 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (1a) (0.0141 g, 0.62 mmol) 및 1-(4-메탄술포닐페닐아미노)시클로부탄카르보니트릴 (45a) (0.11 g, 0.42 mmol)의 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 2N HCl 수용액 (5 ml)을 첨가하였다. 2차 혼합물을 3 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 × 30 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 97:3)하여, 그 구조가 화학식 14로 표시되는 4-[5-(4-메탄술포닐페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (45b) [RD145] (0.031 g, 0.065 mmol, 15%)을 백색 분말로서 수득하였다.

[화학식 14]



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.63-1.72 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6, 31.8, 44.4, 67.5, 110.2, 114.8, 122.4 (q, *J* = 271.5 Hz), 127.0 (q, *J* = 4.9 Hz), 129.4, 131.4, 132.1, 133.6 (q, *J* = 33.3 Hz), 135.3, 136.8, 140.3, 141.8, 174.4, 179.9.

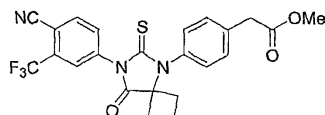
실시예 46

트리메틸실릴 시아나이드 (0.69 g, 7 mmol)를 디옥산 (20 ml) 중 4-아미노페닐아세트산 (0.755 g, 5 mmol) 및 시클로부타논 (0.49 g, 7 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 8시간 동안 80 °C에서 교반하였다. 혼합물을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 60:40)하여 [4-(1-시아노시클로부틸아미노)페닐]아세트산 (46a) (1.138 g, 4.95 mmol, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다.

46-1) RD146

DMF (5 ml) 중 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (1a) (0.638 g, 2.8 mmol) 및 [4-(1-시아노시클로부틸아미노)페닐]아세트산 (46a) (0.46 g, 2.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 메탄올 (20 ml) 및 2N HCl 수용액 (10 ml)을 첨가하였다. 2차 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 × 50 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (순수 디클로로메탄 및 이어서 디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여, 그 구조가 화학식 15로 표시되는 {4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]페닐}아세트산 메틸 에스테르 (46b) [RD146] (0.532 g, 1.124 mmol, 56%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0435] [화학식 15]



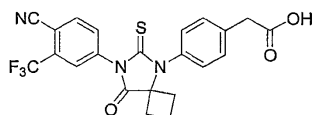
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.60-1.69 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.72 (bs, 5H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.4, 44.7, 52.3, 67.4, 109.9, 114.9, 122.0 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.9$ Hz), 130.0, 131.1, 132.3, 133.0 (q, $J = 33.3$ Hz), 134.1, 135.2, 135.9, 137.2, 171.4, 174.9, 179.9.

[0436]

[0437] 46-2) RD147

[0438] 메탄올 (2 ml) 중 {4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]페닐}아세트산 메틸 에스테르 (46b) (0.095 g, 0.2 mmol) 및 수산화나트륨 용액 (1 ml, 2M)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시켰다. 잔류물을 2M HCl 수용액에 의해서 pH 5로 조정 한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 × 10 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축건조시켜, 그 구조가 화학식 16으로 표시되는 {4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]페닐}아세트산 (46c) [RD147] (0.087 g, 0.19 mmol, 95%)을 수득하였다.

[0439] [화학식 16]



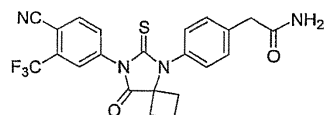
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.60-1.69 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.4, 40.2, 40.8, 67.4, 109.9, 114.9, 122.0 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.9, 131.2, 132.3, 133.3 (q, $J = 33.3$ Hz), 133.9, 135.2, 136.1, 137.2, 174.1, 174.9, 179.9.

[0440]

[0441] 46-3) RD148

[0442] 염화티오닐 (0.238 g, 2 mmol)을 0 °C로 냉각시킨 THF (5 ml) 중 {4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]페닐}아세트산 (46c) (0.357 g, 0.777 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 암모니아를 혼합물에 버블링시켰다. 과잉의 암모니아를 -78 °C에서 30분 동안 환류 응축기에 의해서 응축시킨 후, 증발시켰다. 매질을 여과시키고, 여액을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 70:30)하여, 그 구조가 화학식 17로 표시되는 2-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]페닐}아세트아미드 (46d) [RD148] (0.345 g, 0.75 mmol, 97%)를 회백색 분말로서 수득하였다.

[0443] [화학식 17]



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.62-1.66 (m, 1H), 2.18.2.23 (m, 1H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 5.91 (bs, 1H), 6.10 (bs, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 42.5, 67.4, 109.9, 114.9, 121.9 (q, $J = 272.4$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.9$ Hz), 130.2, 131.1, 132.2, 133.3 (q, $J = 33.3$ Hz), 134.1, 135.2, 136.8, 137.2, 172.8, 174.8, 180.0.

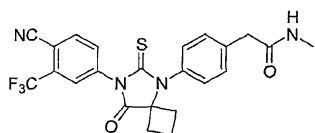
[0444]

[0445] 46-4) RD149

[0446] 염화티오닐 (0.238 g, 2 mmol)을 0 °C로 냉각시킨 THF (5 ml) 중 {4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-

옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]페닐}아세트산 (46c) (0.357 g, 0.777 mmol)의 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 메틸아민 (0.5 ml)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 매질을 여과하고, 여액을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 80:20)하여, 그 구조가 화학식 18로 표시되는 N-메틸-2-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]페닐}아세트아미드 (46e) [RD149] (0.348 g, 0.738 mmol, 95%)를 회백색 분말로 수득하였다.

[0447] [화학식 18]



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.61-1.70 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 26.6, 31.5, 43.1, 67.4, 110.0, 114.9, 122.0 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.9$ Hz), 130.2, 131.0, 132.2, 133.3 (q, $J = 33.3$ Hz), 134.1, 135.2, 137.0, 137.1, 170.1, 174.8, 179.9.

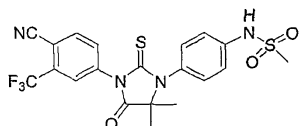
[0448]

[0449] 실시예 47

[0450] N-{4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]페닐}메탄술폰아미드 (47a) [RD150]

[0451] 디클로로메탄 (1 ml) 중 4-[3-(4-아미노페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (2d) (0.02 g, 0.05 mmol), 메탄술폰일 클로라이드 (0.009g, 0.075 mmol) 및 피리딘 (0.006 g, 0.075 mmol)의 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 매질을 물 (2 ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트 (5 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (HPLC, 알루미나 칼럼)하여, 그 구조가 화학식 2로 표시되는 N-{4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]페닐}메탄술폰아미드 (47a) [RD150] (0.009 g, 0.018 mmol, 36%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0452] [화학식 2]



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.46 (s, 6H), 3.07 (s, 3H), 7.32 (s, 4H), 8.05 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 10.08 (bs, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ 23.3, 40.4, 66.7, 109.0, 115.5, 119.9, 122.6 (q, $J = 272.2$ Hz), 128.5 (q, $J = 4.7$ Hz), 130.8, 131.2, 131.5 (q, $J = 32.3$ Hz), 134.5, 136.6, 138.6, 139.5, 175.4, 180.4.

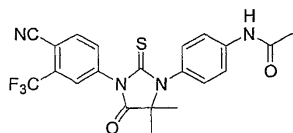
[0453]

[0454] 실시예 48

[0455] N-{4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]페닐}아세트아미드, 48a, [RD151]

[0456] 디클로로메탄 (1 ml) 중 4-[3-(4-아미노페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (2d) [RD9] (0.008 g, 0.02 mmol), 아세트일 클로라이드 (0.004 g, 0.03 mmol) 및 트리에틸아민 (0.003 g, 0.03 mmol)의 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 90:10)하여, 그 구조가 화학식 3으로 표시되는 N-{4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]페닐}아세트아미드, 48a, [RD151] (0.007 g, 0.016 mmol, 80%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0457] [화학식 3]



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.58 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (bs, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.6, 53.4, 66.4, 110.0, 114.8, 120.7, 122.6 (q, $J = 272.2$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 129.1, 130.2, 132.2, 133.5 (q, $J = 32.3$ Hz), 135.2, 137.1, 139.2, 168.1, 175.0, 180.0.

[0458]

[0459] 실시예 49

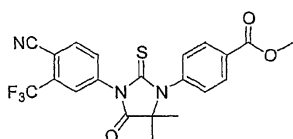
[0460] 진한 황산을 0 °C로 냉각시킨 메탄올 중 4-아미노벤조산 (4 g, 29.2 mmol)의 혼합물에 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 4-아미노벤조산 메틸 에스테르 (49a) (4.22 g, 27.9 mmol, 96%)를 희백색 고체로서 수득하였다.

[0461] 4-아미노벤조산 메틸 에스테르 (0.32 g, 2.12 mmol), 아세톤시아노히드린 (3 ml) 및 황산나트륨 (1 g)의 혼합물을 15시간 동안 환류시켰다. 여과하여 황산나트륨을 제거한 후, 여액을 염수로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 60:40)하여 4-[(시아노디메틸메틸)-아미노]-벤조산 메틸 에스테르 (49b) (0.398 g, 1.95 mmol, 92%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0462] 49-1) RD152

[0463] DMF (2 ml) 중 4-이소티오시아네이토-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (1a) (0.228 g, 1 mmol) 및 4-[(시아노디메틸메틸)-아미노]-벤조산 메틸 에스테르 (49b) (0.14 g, 0.64 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 60 °C에서 12시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물에 메탄올 (6 ml) 및 2N HCl 수용액 (2 ml)을 첨가하였다. 2차 혼합물을 4 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (10 ml)에 붓고 에틸 아세테이트 (3 × 30 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 75:25)하여, 그 구조가 화학식 19로 표시되는 4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]벤조산 메틸 에스테르 (49c) [RD152] (0.18 g, 0.4 mmol, 63%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0464] [화학식 19]



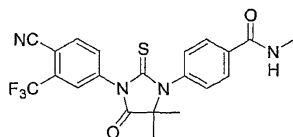
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.60 (s, 6H), 3.95 (s, 3H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 23.8, 52.6, 66.6, 110.3, 114.8, 121.9 (q, $J = 272.7$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 129.8, 131.2, 131.4, 132.2, 133.5 (q, $J = 32.3$ Hz), 135.3, 137.0, 139.2, 165.9, 174.7, 179.7.

[0465]

[0466] 49-2) RD153

[0467] 4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]벤조산 메틸 에스테르 (49c) (0.02 g, 0.0435 mmol) 및 메틸아민 (40% 수용액으로부터 증류된 2 ml)의 혼합물을 -20 °C로 15시간 동안 유지시켰다. 메틸아민을 증발시킨 후, 혼합물을 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 80:20)하여, 그 구조가 화학식 20으로 표시되는 4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]-N-메틸벤즈아미드 (49d) [RD153] (0.01 g, 0.0224, 51%)를 수득하였다. 에스테르인 4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소-이미다졸리딘-1-일]벤조산 메틸 에스테르 (49c) (0.08 g, 0.0179 mmol, 41%)도 회수하였다.

[0468] [화학식 20]



^1H NMR (아세톤- d_6 , 400 MHz) δ 1.60 (s, 6H), 2.90 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.80 (bs, 1H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.06 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (아세톤- d_6 , 100 MHz) δ 23.8, 54.0, 66.5, 110.3, 114.8, 121.9 (q, $J = 272.7$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.7$ Hz), 128.2, 129.9, 133.5 (q, $J = 32.3$ Hz), 135.7, 135.8, 138.2, 138.3, 139.2, 166.0, 174.9, 179.7.

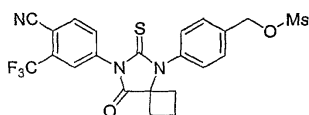
[0469]

[0470] 실시예 50

[0471] 50-1) RD154

[0472] 디클로로메탄 (1 ml) 중 4-[8-(4-히드록시메틸페닐)-5-옥소-7-티옥소-6-아자스피로[3.4]옥트-6-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴 (36b) (0.086 g, 0.2 mmol) 및 메탄술포닐 무수물 (0.07 g, 0.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 98:2)하여, 그 구조가 화학식 22로 표시되는 메탄술포산 4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]페닐메틸 에스테르 (50a) [RD154] (0.089 g, 0.175 mmol, 88%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0473] [화학식 22]



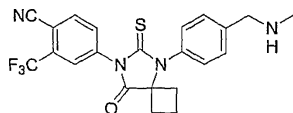
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.63-1.70 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 2.48-2.57 (m, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

[0474]

[0475] 50-2) RD155

[0476] 메틸아민 (0.5 ml)을 -78°C 로 냉각시킨 THF (3 ml) 중 메탄술포산 4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]페닐메틸 에스테르 (50a) (0.059 g, 0.115 mmol)의 혼합물에 버블링시켰다. -78°C 에서 1시간 반응 후, 혼합물을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5; 메탄올)하여, 그 구조가 화학식 23으로 표시되는 4-[5-(4-메틸아미노메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (50b) [RD155] (0.042 g, 0.095 mmol, 82%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0477] [화학식 23]



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.57-1.70 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.53-2.57 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 36.4, 55.6, 67.4, 110.0, 114.9, 122.0 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.1, 129.6, 129.8, 132.2, 133.3 (q, $J = 33.3$ Hz), 133.7, 135.2, 142.4, 174.8, 179.9.

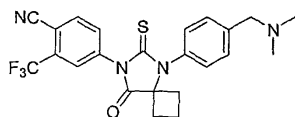
[0478]

[0479] 50-3) RD156

[0480] THF (1 ml) 중 메탄술포산 4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]페닐메틸 에스테르 (50a) (0.02 g, 0.039 mmol) 및 디메틸아민 (0.5 ml; 40% 수용액으로부터 증류됨)의 혼합물을 2시간 동안 -78°C 에서 교반하였다. 혼합물을 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5; 아세톤)하여, 그 구조가 화학식 24로 표시되는 4-[5-(4-디메틸아미노메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아

자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (50c) [RD156] (0.017 g, 0.037 mmol, 95%)을 백색 분말로서 수득하였다.

[0481] [화학식 24]



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.57-1.70 (m, 1H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.63-2.69 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.5, 45.5, 63.7, 67.4, 110.0, 114.9, 122.0 (q, $J = 272.5$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.9$ Hz), 129.1, 129.6, 129.8, 132.2, 133.3 (q, $J = 33.3$ Hz), 133.7, 135.2, 142.4, 174.8, 179.9.

[0482]

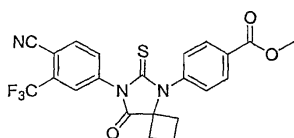
[0483] 실시예 51

[0484] 시안화나트륨 (0.245 g, 5 mmol)을 90% 아세트산 (4.5 ml) 중 4-아미노벤조산 (0.274 g, 2 mmol) 및 시클로부타논 (0.21 g, 3 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl 수용액 (pH 2)으로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공 하에 농축건조시켜 4-(1-시아노시클로부틸아미노)벤조산 (51a) (0.426 g, 1.97 mmol, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0485] 51-1) RD159 및 RD160

[0486] DMF (2 ml) 중 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (1a) (0.51 g, 2.22 mmol) 및 4-(1-시아노시클로부틸아미노)벤조산 (51a) (0.343 g, 1.59 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 하에 60 °C에서 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 2M HCl 수용액 (5 ml)을 첨가하였다. 2차 혼합물을 12시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉수 (20 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 × 30 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 농축 및 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여, 그 구조가 화학식 25로 표시되는 4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-벤조산 메틸 에스테르 (51b) [RD159] (0.09 g, 0.196 mmol, 12%)를 백색 분말로서, 및 그 구조가 화학식 26으로 표시되는 N-(3-시아노-4-트리플루오로메틸페닐)-4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]벤즈아미드 (51b') [RD160] (0.28 g, 0.45 mmol, 29%)를 백색 분말로서 수득하였다.

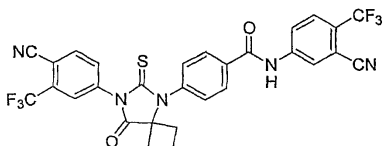
[0487] [화학식 25]



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.67-1.71 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.66-2.73 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.7, 31.6, 52.6, 67.5, 110.1, 114.8, 121.8 (q, $J = 272.7$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.7$ Hz), 130.2, 131.4, 131.5, 132.2, 133.4 (q, $J = 33.2$ Hz), 135.2, 137.0, 139.2, 165.9, 174.6, 179.7.

[0488]

[0489] [화학식 26]

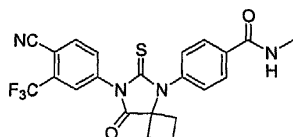


[0490]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.67-1.71 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.68-2.74 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10-8.14 (m, 3H), 8.21 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.88, (s, 1H).

51-2) RD161

4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-벤조산 메틸 에스테르 (51b) (0.046 g, 0.1 mmol) 및 메틸아민 (그의 40% 수용액으로부터 증류된 1 ml)의 혼합물을 -20 °C에서 15 시간 동안 유지하였다. 메틸아민을 증발시킨 다음, 혼합물을 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 80:20)하여 N-메틸-4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]벤즈아미드 (51c) [RD161] (0.041 g, 0.085, 84%)를 얻었으며, 그의 구조는 하기 화학식 27에 예시되어 있다.



[화학식 27]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.63-1.70 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 3.05 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 6.32 (bs, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.95-7.98 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6, 27.0, 31.6, 67.4, 110.3, 114.8, 121.8 (q, J = 272.7 Hz), 127.0 (q, J = 4.7 Hz), 128.7, 130.3, 132.1, 133.3 (q, J = 33.2 Hz), 135.2, 136.3, 137.0, 137.8, 167.2, 174.6, 179.8.

실시예 52 [RD162]

염화티오닐 (2.38 g, 20 mmol)을 -5 °C로 냉각된 DMF (50 ml) 중 2-플루오로-4-니트로벤조산 (2.97 g, 16 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -5 °C에서 추가의 1 시간 동안 교반하였다. 메틸아민 (0.62 g, 20 mmol; 그의 40% 수용액으로부터 새로 증류됨)을 반응 매질에 첨가하였다. 제2 혼합물을 추가의 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (300 ml)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 염수 (3 x 150 ml)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고 농축시켜 황색 고체인 N-메틸-2-플루오로-4-니트로벤즈아미드 (52a) (2.89 g, 14.6 mmol, 91%)를 얻었다.

¹H NMR (아세톤 d₆, 400 MHz) δ 3.05 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 6.31 (dd, J = 13.5, 2.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 8.6 Hz, 1H).

에틸 아세테이트 (40 ml) 및 아세트산 (40 ml) 중 N-메틸-2-플루오로-4-니트로벤즈아미드 (52a) (2.89 g, 14.6 mmol) 및 철 (5.04 g, 90 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. 고체 입자를 여과하였다. 여과물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하여 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여 회색을 띤 백색 고체인 N-메틸-2-플루오로-4-아미노벤즈아미드 (52b) (2.3 g, 13.7 mmol, 94%)를 얻었다.

¹H NMR (아세톤-d₆, 400 MHz) δ 2.86 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 5.50 (bs, 2H), 6.37 (dd, J₁ = 14.7 Hz, J₂ = 2.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (bs, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8 8.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (아세톤-d₆, 100 MHz) δ 25.8, 99.6 (d, J = 13.8 Hz), 109.2 (d, J = 12.8 Hz), 110.0 (d, J = 1.6 Hz), 132.5 (d, J = 4.8 Hz), 153.5 (d, J = 12.6 Hz), 162.2 (d, J = 242.5 Hz), 164.0 (d, J = 3.1 Hz).

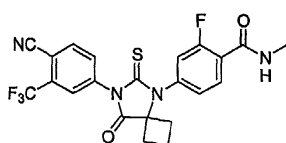
시아노화나트륨 (1.47 g, 30 mmol)을, 90% 아세트산 (20 ml) 중 N-메틸-2-플루오로-4-아미노벤즈아미드 (52b) (1.68 g, 10 mmol) 및 시클로부탄온 (1.4 g, 20 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하고, 농축시켜 진공하에서 건조되도록 하였다. 고체를 에틸 에테르와 헥산 (10 ml)의 50:50 혼합물로 세척하여 시클로부탄온 시아노히드린을 제거함으로써 여과 후에 N-메틸-4-(1-시아노시클로부틸아미노)-2-플루오로벤즈아미드 (52c) (2.19 g, 8.87 mmol, 89%)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.87-1.95 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 4.68 (bs, 1H), 6.29 (dd, *J* = 14.3, 1.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.7, 26.7, 33.9, 49.4, 100.2 (d, *J* = 29.5 Hz), 110.6, 111.0 (d, *J* = 11.8 Hz), 133.1 (d, *J* = 4.2 Hz), 148.4 (d, *J* = 12.0 Hz), 162.0 (d, *J* = 244.1 Hz), 164.4 (d, *J* = 3.6 Hz).

[0503]

[0504]

DMF (20 ml) 중 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (1a) (2.16 g, 9.47 mmol) 및 N-메틸-4-(1-시아노시클로부틸아미노)-2-플루오로벤즈아미드 (52c) (1.303 g, 5.27 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사하에 80 °C에서 16 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 메탄올 (50 ml) 및 수성 2N HCl (20 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 3 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 냉각수 (100 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (150 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하여 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여 황색 분말인 N-메틸-4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로벤즈아미드 (52d) [RD162] (1.43 g, 3.0 mmol, 57%)를 얻었으며, 이의 구조는 하기 화학식 28에 예시되어 있다.



[0505]

[0506]

[화학식 28]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.65-1.75 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.67-2.73 (m, 2H), 3.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 6.75 (q, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 11.5, 1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) 8.30 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 13.6, 27.0, 31.7, 67.4, 110.3, 114.8, 118.2, 118.5, 121.9 (q, *J* = 272.7 Hz), 126.6, 127.0 (q, *J* = 4.8 Hz), 132.1, 133.3 (q, *J* = 33.2 Hz), 133.8, 135.3, 136.8, 139.1 (d, *J* = 10.9 Hz), 160.5 (d, *J* = 249.1 Hz), 162.7 (d, *J* = 3.3 Hz), 174.3, 179.8; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ -111.13, -62.58.

[0507]

[0508]

실시예 53 [RD163]

에틸 아세테이트 (4 ml) 및 아세트산 (2 ml) 중 4-니트로-3-플루오로페놀 (0.314 g, 2 mmol) 및 철 (0.56 g, 10 mmol)의 혼합물을 3 시간 동안 환류시켰다. 고체 입자를 여과하였다. 여과물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축시켜 갈색 고체인 4-아미노-3-플루오로페놀 (53a) (0.25 g, 19.6 mmol, 98%)을 얻었다.

[0510]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.48-6.58 (m, 2H), 6.61-6.70 (m, 1H), 7.87 (bs, 3H).

[0511]

시아나화나트륨 (0.194 g, 4 mmol)을 90% 아세트산 (3 ml) 중 4-아미노-3-플루오로페놀 (0.29 g, 2.28 mmol) 및 시클로부탄온 (0.175 g, 2.5 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 시간 동안 교반하였다. 매질을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하여 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 90:10)하여 회색을 띠는 백색 고체인 1-(2-플루오로-4-히드록시페닐아미노)-시클로부탄카르보니트릴 (53b) (0.271 g, 1.31 mmol, 58%)을 얻었다.

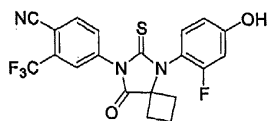
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.13-2.20 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 4.00 (bs, 1H), 6.46 (bs, 1H), 6.52 (ddd, *J*₁ = 2.2 Hz, *J*₂ = 0.65 Hz, *J*₃ = 0.22 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 2.3 Hz), 6.62 (dd, *J*₁ = 3.0 Hz, *J*₂ = 0.67 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 15.7, 34.1, 50.9, 104.0 (d, *J* = 21.9 Hz), 111.0 (d, *J* = 3.4 Hz), 115.8 (d, *J* = 3.7 Hz), 121.8, 125.3 (d, *J* = 12.3 Hz), 150.1 (d, *J* = 10.4 Hz), 152.8 (d, *J* = 239.3 Hz).

[0512]

[0513]

건조 DMF (2 ml) 중 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (1a) (0.228 g, 1.0 mmol) 및 1-(2-플루오로-4-히드록시페닐아미노)-시클로부탄카르보니트릴 (53b) (0.145 g, 0.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올 (10 ml) 및 수성 2M HCl (2 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 냉각수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50

ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하여 농축시키고, 크로마토그래피 (순수 디클로로메탄에 이어서 디클로로메탄:아세톤, 90:10)하여 회색을 띤 백색 분말인 4-[5-(2-플루오로-4-히드록시페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (53c) [RD163] (0.17 g, 0.39 mmol, 56%)을 얻었으며, 이의 구조는 하기 화학식 29에 예시되어 있다.



[0514]

[0515]

[화학식 29]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.66-1.75 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.54-2.67 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 13.8, 31.0, 67.6, 104.8 (d, $J = 22.3$ Hz), 109.8, 112.6, 114.4 (d, $J = 13.1$ Hz), 114.9, 121.9 (q, $J = 272.8$ Hz), 127.1 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.0, 132.3, 133.5 (q, $J = 33.3$ Hz), 135.3, 137.2, 159.3 (d, $J = 11.2$ Hz), 159.6 (d, $J = 249.7$ Hz), 175.2, 180.5; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ -117.5, -62.49.

[0516]

[0517]

실시예 54 [RD168]

[0518]

아세트산 (40 ml) 및 에틸 아세테이트 (40 ml)의 혼합물 중 4-니트로-2-플루오로벤조니트릴 (1.83 g, 5 mmol) 및 철 (1.68 g, 6 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류시켰다. 고체를 여과하고, 여과물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하여 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여 4-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (54a) (0.653 g, 4.8 mmol, 96%)을 얻었다.

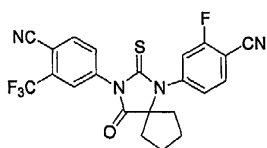
[0519]

시아나화나트륨 (0.74 g, 15 mmol)을, 90% 아세트산 (10 ml) 중 4-아미노-2-플루오로벤조니트릴 (1.36 g, 10 mmol) 및 시클로펜타논 (1.26 g, 15 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 이어서 매질을 80 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고, 추가의 5 시간 동안 교반하였다. 매질을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조하여 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 97:3)하여 황색 고체인 4-(1-시아노시클로펜틸아미노)-2-플루오로벤조니트릴 (54b) (2.07 g, 9.03 mmol, 90%)을 얻었다.

[0520]

[0521]

건조 DMF (1 ml) 중 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (1a) (0.171 g, 0.75 mmol) 및 4-(1-시아노시클로펜틸아미노)-2-플루오로벤조니트릴 (54b) (0.115 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사하에 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 48 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 메탄올 (3 ml) 및 수성 2M HCl (2 ml)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 냉각수 (10 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트 (15 ml)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하여 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 98:2)하여 회색을 띤 백색 분말인 4-[1-(4-시아노-3-플루오로페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (54c) [RD168] (0.017 g, 0.037 mmol, 7%)을 얻었으며, 이의 구조는 하기 화학식 30에 예시되어 있다.



[0522]

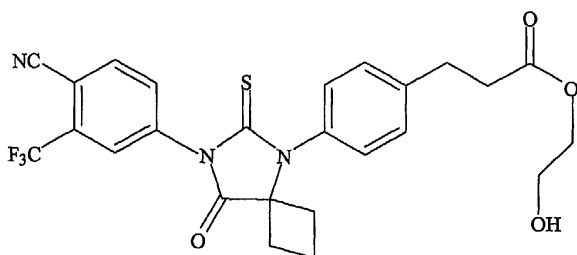
[0523] [화학식 30]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.53-1.63 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.78-7.90 (m, 3H), 7.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 25.2, 36.5, 75.3, 103.2 (d, $J = 15.3$ Hz), 110.4, 112.8, 114.7, 119.2 (d, $J = 20.7$ Hz), 121.9 (q, $J = 272.8$ Hz), 127.0 (q, $J = 4.8$ Hz), 132.1, 133.7 (q, $J = 33.2$ Hz), 134.6, 135.3, 135.8, 136.8, 141.8 (d, $J = 9.5$ Hz), 163.4 (d, $J = 261.5$ Hz), 175.3, 180.1.

[0524]

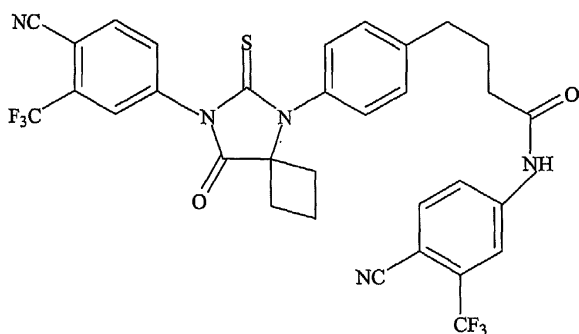
[0525] 실시예 55 [RD136 및 RD142]

[0526] 하기 화학식 35 및 36에 예시된 화합물을 비롯한 추가의 디아릴히단토인 화합물을 합성할 수 있다.



[0527]

[0528] [화학식 35] [RD136]

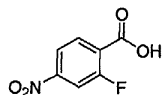


[0529]

[0530] [화학식 36] [RD142]

[0531] 실시예 56 [RD162']

[0532] 이하에서, 아르곤 분위기하에 오븐-건조된 유리기구 및 표준 주사기/격벽 기술을 이용해서 공기 또는 수분 감수성 반응을 수행하였다. UV 광 (254 nm)하에 SiO_2 TLC 플레이트를 사용하고 p-아니스알데히드 또는 닐레드린 염색 용액으로 시각화하여 반응을 모니터링하였다. 실리카 겔 60 상에서 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 달리 나타내지 않는다면 CDCl_3 으로 400 MHz에서 ^1H NMR 스펙트럼을 측정하였으며, 데이터를 다음과 같이 내부 표준 (TMS, 0.0 ppm): 화학적 이동 (다중선, 통합, 커플링 상수 (Hz 단위))으로부터 ppm (δ)으로 보고하였다.

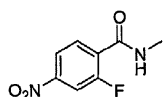


[0533]

[0534] [화학식 37]

[0535] 강력 교반하면서 과요오드산 (1.69 g, 7.41 mmol)을 아세토니트릴 (25 mL) 중에 용해시키고, 이어서 삼산화크롬 (0.16 g, 1.60 mmol)을 상기 용액에 용해시켰다. 2-플루오로-4-니트로톨루엔 (0.33 g, 2.13 mmol)을 상기 용액에 교반하면서 첨가하였다. 발열 반응으로 백색 침전물이 즉시 형성되었다. 1 시간 교반한 다음, 반응 혼합물의 상등액을 플라스크에 따르고, 용매를 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 염화메틸렌 (2 x 30 mL) 및 물 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하고, 농축시켜 백색 고체인 2-플루오로-4-니트로벤조산 (화학식 37) (0.32 mg, 81%)을 얻었다.

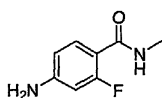
¹H NMR δ 8.06 (ddd, 1 H, $J=9.9, 2.2$ 및 0.3), 8.13 (ddd, 1 H, $J=8.6, 2.2$ 및 0.9), 8.25 (ddd, 1 H, $J=8.6, 7.0$ 및 0.3).



[화학식 38]

염화티오닐 (0.15 g, 1.30 mmol)을 -5 °C에서 냉각된 DMF (5 mL) 중 2-플루오로-4-니트로벤조산 (화학식 37) (0.20 g, 1.10 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -5 °C에서 추가의 1 시간 동안 교반하였다. 과량의 메틸아민 (그의 40% 수용액으로부터 새로 증류됨)을 반응 매질에 첨가하였다. 제2 혼합물을 추가의 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (50 mL)를 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축시켜 황색을 띤 고체인 N-메틸-2-플루오로-4-니트로벤즈아미드 (화학식 38) (0.18 g, 85%)를 얻었다.

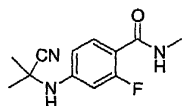
¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 3.05 (d, 3 H, $J=4.3$), 6.31 (dd, 1 H, $J=13.5$ 및 2.1), 6.40 (dd, 1H, $J=8.6$ 및 2.1), 7.64 (dd, 1H, $J=8.6$ 및 8.6).



[화학식 39]

에틸 아세테이트 (5 mL) 및 아세트산 (5 mL) 중 N-메틸-2-플루오로-4-니트로벤즈아미드 (화학식 38) (0.18 g, 0.91 mmol) 및 철 (0.31 g, 5.60 mmol)의 혼합물을 1 시간 동안 환류시켰다. 고체 입자를 여과하였다. 여과물을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 SiO₂ 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)로 정제하여 회색을 띤 백색 고체인 N-메틸-2-플루오로-4-아미노벤즈아미드 (화학식 39) (0.14 g, 92%)를 얻었다.

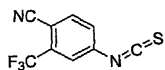
¹H NMR (아세톤-*d*₆) δ 2.86 (d, 3 H, $J=4.3$), 5.50 (br s, 2 H), 6.37 (dd, 1 H, $J=14.7$ 및 2.1), 6.50 (dd, 1H, $J=8.6$ 및 2.1), 7.06 (br s, 1H), 7.68 (dd, 1H, $J=8.8$ 및 8.8).



[화학식 40]

N-메틸-2-플루오로-4-아미노벤즈아미드 (화학식 39) (96 mg, 0.57 mmol), 아세톤 시아노히드린 (0.3 mL, 3.14 mmol) 및 황산마그네슘 (50 mg)의 혼합물을 80 °C로 가열하고, 12 시간 동안 교반하였다. 매질에 에틸 아세테이트 (25 mL)를 첨가한 다음, 물 (2 x 25 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 SiO₂ 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)로 정제하여 백색 고체인 N-메틸-2-플루오로-4-(1,1-디메틸-시아노메틸)-아미노벤즈아미드 (화학식 40) (101 mg, 75%)를 얻었다.

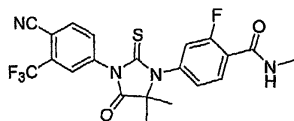
¹H NMR δ 1.74 (s, 6 H), 2.98 (dd, 3 H, $J=4.8$ 및 1.1), 6.58 (dd, 1 H, $J=14.6$ 및 2.3), 6.63 (dd, 1 H, $J=8.7$ 및 2.3), 6.66 (br s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, $J=8.7$ 및 8.7).



[화학식 41]

[0551] 4-아미노-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (2.23 g, 12 mmol)을, 실온에서 물 (22 mL) 중 티오포스겐 (1 mL, 13 mmol)의 잘-교반된 불균질 혼합물에 15 분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 추가의 1 시간 동안 계속 교반하였다. 반응 매질을 클로로포름 (3 x 15 ml)으로 추출하였다. 모아진 유기상을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 감압하에 증발시켜 건조되도록 함으로써 목적하는 생성물로서 갈색을 띤 고체인 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (화학식 41)을 얻었으며, 이를 다음 단계에서 그대로 사용하였다 (2.72 g, 11.9 mmol, 99%).

[0552] 1H NMR δ 7.49 (dd, 1 H, $J=8.3$ 및 2.1), 7.59 (d, 1 H, $J=2.1$), 7.84 (d, 1 H, $J=8.3$).



[0553]

[0554] RD162' [화학식 42]

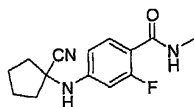
[0555] 56-1) RD162'

[0556] DMF (1 mL) 중 N-메틸-2-플루오로-4-(1,1-디메틸-시아노메틸)-아미노벤즈아미드 (화학식 40) (30 mg, 0.13 mmol) 및 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸벤조니트릴 (화학식 41) (58 mg, 0.26 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사하에 100 °C에서 11 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 메탄올 (20 mL) 및 수성 1N HCl (5 mL)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 냉각수 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)로 정제하여 무색 결정인 RD162' (화학식 42) (15 mg, 25%)를 얻었다.

[0557] 1H NMR δ 1.61 (s, 6 H), 3.07 (d, 3 H, $J=4.1$), 6.71 (m, 1 H), 7.15 (dd, 1H, $J=11.7$ 및 2.0), 7.24 (dd, 1H, $J=8.4$ 및 2.0), 7.83 (dd, 1H, $J=8.2$ 및 2.1), 7.95 (d, 1H, $J=2.1$), 7.99 (d, 1H, $J=8.2$), 8.28 (dd, 1H, $J=8.4$ 및 8.4).

[0558]

실시예 57

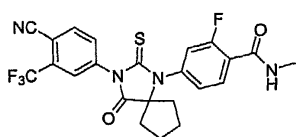


[0559]

[0560] [화학식 43]

[0561] N-메틸-2-플루오로-4-아미노벤즈아미드 (화학식 39) (62 mg, 0.37 mmol), 시클로펜탄온 (0.07 mL, 0.74 mmol) 및 TMSCN (0.1 mL, 0.74 mmol)의 혼합물을 80 °C에서 가열하고, 13 시간 동안 교반하였다. 매질에 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)를 첨가하고, 이어서 물 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)로 정제하여 백색 고체인 N-메틸-2-플루오로-4-(1-시아노시클로펜틸)아미노벤즈아미드 (화학식 43) (61 mg, 63%)를 얻었다.

[0562] 1H NMR δ 7.95 (dd, 1H, $J=8.8, 8.8$ Hz), 6.65 (br s, 1H), 6.59 (dd, 1H, $J=8.8, 2.3$ Hz), 6.50 (dd, 1H, $J=14.6, 2.3$ Hz), 4.60 (br s, 1H), 2.99 (dd, 3H, $J=4.8, 1.1$ Hz), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 4H).



[0563]

[0564] RD162" [화학식 44]

[0565] 57-1) RD162"

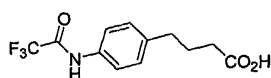
[0566] DMF (3 mL) 중 N-메틸-2-플루오로-4-(1-시아노시클로펜틸)아미노벤즈아미드 (화학식 43) (57 mg, 0.22 mmol)

및 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸 벤조니트릴 (0.15 g, 0.65 mmol)의 혼합물을 마이크로파 조사 (개방 용기)하에 130 °C에서 12 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 메탄올 (20 mL) 및 수성 1N HCl (5 mL)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 냉각수 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)로 정제하여 연한 황색을 띤 고체인 4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]노난-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드, RD162" (화학식 44) (8 mg, 7%)를 얻었다.

¹H NMR δ 8.28 (dd, 1H, *J* = 8.4, 8.4 Hz),

7.98 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.96 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.84 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.8 Hz), 7.27 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 7.17 (dd, 1H, *J* = 11.7, 1.8 Hz), 6.67-6.77 (m, 1H), 3.07 (d, 3H, *J* = 4.3 Hz), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 2H).

실시예 58

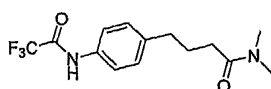


[화학식 45]

트리플루오로아세트산 무수물 (0.85 mL, 6.14 mmol)을 0 °C에서 클로로포름 (10 mL) 중 4-(4-아미노페닐)부티르산 (0.5 g, 2.79 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 클로로포름 (20 mL) 및 물 (20 mL)로 분배시켰다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 9:1)로 정제하여 4-[4-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)페닐]부탄산 (화학식 45) (0.53 g, 69%)를 얻었다.

¹H NMR δ 7.81 (br s, 1H), 7.48

(d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 2.38 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.96 (p, 2H, *J* = 7.5 Hz).

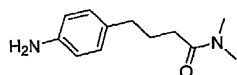


[화학식 46]

염화티오닐 (71 mg, 0.60 mmol)을, -5 °C로 냉각된 DMF (5 mL) 중 4-[4-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)페닐]부탄산 (화학식 45) (0.15 g, 0.55 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -5 °C에서 추가의 1 시간 동안 교반하였다. 과량의 디메틸아민 (그의 40% 수용액으로부터 새로 증류됨)을 반응 매질에 첨가하였다. 제2 혼합물을 추가의 1 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (50 mL)를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 농축시켜 황색을 띤 고체인 N,N-디메틸 4-[4-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)페닐]부탄아미드 (화학식 46) (0.17 g, quant.)를 얻었다.

¹H NMR δ

9.70 (br s, 1H), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.60 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 2.27 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 1.89 (p, 2H, *J* = 7.7 Hz).

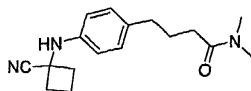


[화학식 47]

1N NaOH 용액 (3 mL)을, 실온에서 메탄올 (2 mL) 중 N,N-디메틸 4-[4-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)페닐]부탄아미드 (화학식 46) (0.17 g, 0.55 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 14 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 클로로포름 (25 mL) 및 물 (25 mL)로 분배시켰다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을

실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 9:1)로 정제하여 백색 고체인 N,N-디메틸 4-(4-아미노페닐)부탄아미드 (화학식 47) (74 mg, 66%)를 얻었다.

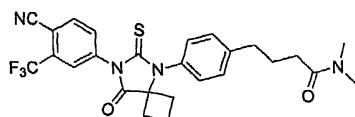
$^1\text{H NMR } \delta$ 6.97 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 6.61 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 3.56 (br s, 2H), 2.92 (s, 6 H), 2.56 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 2.28 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 1.91 (p, 2H, $J = 7.7$ Hz).



[화학식 48]

N,N-디메틸 4-(4-아미노페닐)부탄아미드 (화학식 47) (74 mg, 0.36 mmol), 시클로부탄온 (54 mg, 0.78 mmol) 및 TMSCN (77 mg, 0.78 mmol)의 혼합물을 80 °C로 가열하고, 15 시간 동안 교반하였다. 매질에 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)를 첨가한 다음, 물 (2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 9:1)로 정제하여 백색 고체인 N,N-디메틸 4-[4-(1-시아노시클로부틸아미노)페닐]부탄아미드 (화학식 48) (58 mg, 57%)를 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.07 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 6.59 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 3.94 (br s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.60 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.30 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 2.11-2.28 (m, 2H), 1.93 (p, 2H, $J = 7.6$ Hz).

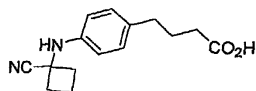


RD169 [화학식 49]

DMF (3 mL) 중 N,N-디메틸 4-[4-(1-시아노시클로부틸아미노)페닐]부탄아미드 (화학식 48) (58 mg, 0.20 mmol) 및 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로메틸 벤조니트릴 (74 mg, 0.32 mmol)의 혼합물을 2 시간 동안 환류하에 가열하였다. 이 혼합물에 메탄올 (20 mL) 및 수성 1N HCl (5 mL)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 냉각수 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)로 정제하여 연한 황색을 띤 고체인 4-(4-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일)페닐)-N,N-디메틸부탄아미드, RD169 (화학식 49) (44 mg, 42%)를 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.98 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.86 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 2.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.62-2.70 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 2H), 2.40 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.15-2.30 (m, 1H), 2.04 (p, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.62-1.73 (m, 1H).

실시예 59

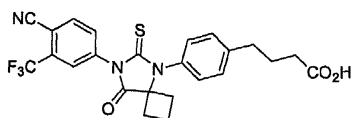


[화학식 50]

4-(4-아미노페닐)부티르산 (0.20 g, 1.12 mmol), 시클로부탄온 (0.17 mL, 2.23 mmol) 및 TMSCN (0.30 mL, 2.23 mmol)의 혼합물을 80 °C로 가열하고, 13 시간 동안 교반하였다. 매질에 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)를 첨가하고, 이어서 물 (2 x 30 mL)로 세척하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 9:1)로 정제하여 황색을 띤 고체인 4-[4-(1-시아노시클로부틸아미노)페닐]부탄아미드 (화학식 48) (58 mg, 57%)를 얻었다.

노)페닐]부탄산 (화학식 50) (0.21 g, 74%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.06 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.59 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.59 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.37 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.33-2.42 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 2H), 1.92 (p, 2H, $J = 7.5$ Hz).

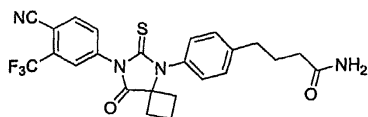


[화학식 51]

톨루엔 (10 mL) 중 4-[4-(1-시아노시클로부틸아미노)페닐]부탄산 (화학식 50) (0.21 g, 0.83 mmol) 및 4-이소티오시아네이트-2-트리플루오로 벤조니트릴 (0.25 g, 1.08 mmol)의 혼합물을 환류하에 1 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 수성 1N HCl (5 mL)을 첨가하였다. 제2 혼합물을 1.5 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 다음, 반응 혼합물을 냉각수 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하여 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)로 정제하여 4-(4-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일)페닐)부탄산, RD141 (화학식 51) (60 mg, 15%)을 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.98 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.86 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.8$ Hz), 7.42 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 2.79 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.47 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.06 (p, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.60-1.70 (m, 1H).

실시예 60

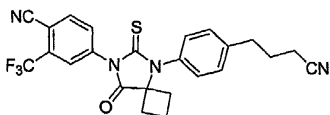


RD130 [화학식 52]

0 °C에서 DMF (3 mL) 중 4-(4-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일)페닐)부탄산, RD141 (화학식 51) (60 mg, 0.12 mmol)의 용액에 염화티오닐 (0.01 mL, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 암모니아를 혼합물에 버블링하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 물 (25 mL)로 분배하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조하여 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 70:30)하여 백색 분말인 4-(4-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일)페닐)부탄아미드, RD130 (화학식 52) (37 mg, 61%)를 얻었다.

$^1\text{H NMR } \delta$ 7.97 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.85 (dd, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 5.59 (br s, 2H), 2.77 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.62-2.68 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.31 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.05 (p, 2H, $J = 7.5$ Hz), 1.57-1.70 (m, 1H).

실시예 61



RD170 [화학식 53]

-78 °C에서 건조 디클로로메탄 (1 mL) 중 DMSO (0.01 mL, 0.12 mmol)의 용액을, 건조 디클로로메탄 (2 mL) 중 염화옥살릴 (0.01 mL, 0.09 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 15 분 후, 4-(4-(7-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일)페닐)부탄아미드, RD130 (화학식 52) (35 mg,

0.07 mmol)의 디클로로메탄 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. -78 °C에서 20 분 동안 계속 교반한 다음, 트리 에틸아민 (0.03 mL, 0.22 mmol)을 첨가하였다. -78 °C에서 30 분 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 이 어서 반응을 NH₄Cl 포화 수용액으로 쉐킹하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 회석하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하여 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄:아세톤, 95:5)하여 점성 오일인 4-(5-(4-(3-시아노프로필)페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥탄-7-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴, **RD170** (화학식 53) (29 mg, 87%)을 얻었다.

¹H NMR δ 7.98 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.86 (dd, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.43 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.90 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.42 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.07 (p, 2H, J = 7.3 Hz), 1.63-1.73 (m, 1H).

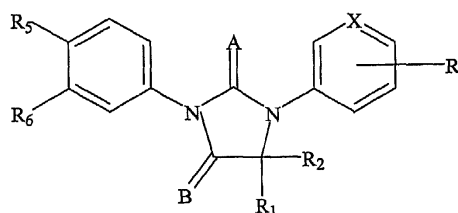
[0608]

당업자라면 본원에 기재된 합성을 변형 및/또는 조합하여 다른 디아릴히단토인 화합물을 제조할 수 있다.

[0609]

또한 본 발명의 화합물은 이하의 화학식을 갖는 화합물을 포함한다.

[0610]



[0611]

상기 식에서, R은 수소, 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화된 알킬, 할로겐화된 알케닐, 할로겐화된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로겐, SO₂R₁₁, NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)OR₁₁, NH(CO)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CO)R₁₁, O(CO)R₁₁, O(CO)OR₁₁, O(CS)R₁₁, NR₁₂(CS)R₁₁, NH(CS)NR₁₁R₁₂, NR₁₂(CS)OR₁₁로부터 선택된다.

[0612]

R₁ 및 R₂는 수소, 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화된 알킬, 할로겐화된 알케닐, 할로겐화된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0613]

R₁ 및 R₂는 연결되어 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬일 수 있는 고리를 형성시킬 수 있다.

[0614]

R₃은 아릴, 치환된 아릴, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, SO₂R₁₁, NR₁₁R₁₂, (CO)OR₁₁, (CO)NR₁₁R₁₂, (CO)R₁₁, (CS)R₁₁, (CS)R₁₁, (CS)NR₁₁R₁₂, (CS)OR₁₁로부터 선택된다.

[0615]

R₅는 CN 또는 NO₂ 또는 SO₂R₁₁이다.

[0616]

R₆은 CF₃, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화된 알킬, 할로겐화된 알케닐, 할로겐화된 알키닐, 할로겐이다.

[0617]

A는 황 원자 (S) 또는 산소 원자 (O)이다.

[0618]

B는 O 또는 S 또는 NR₃이다.

[0619]

X는 고리에서 임의의 위치에 있을 수 있는 탄소 또는 질소이다.

[0620]

R₁₁ 및 R₁₂는 수소, 아릴, 아르알킬, 치환된 아르알킬, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 할로겐화된 알킬, 할로겐화된 알케닐, 할로겐화된 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, SO₂R₁₁, NR₁₁R₁₂, (CO)OR₁₁, (CO)NR₁₁R₁₂, (CO)R₁₁, (CS)R₁₁, (CS)R₁₁, (CS)NR₁₁R₁₂, (CS)OR₁₁로부터 선택된다.

[0621]

테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0622] R_{11} 및 R_{12} 는 연결되어 헤테로시클릭 방향족 또는 비-방향족, 치환된 헤테로시클릭 방향족, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬일 수 있는 고리를 형성시킬 수 있다.

[0623] **화합물의 약리학적 조사**

[0624] 합성 경로가 상기 기재된 바와 같은 화합물을, 본원에 참고로 포함되는 PCT 출원 US04/42221 및 US05/05529에서의 것들과 유사한 스크리닝 절차를 이용해서 AR에 대한 길항제 및 효능제 활성을 호르몬 불응성 전립선 암 세포에 대하여 스크리닝함으로써 확인하였다. 다수의 화합물이 호르몬 불응성 전립선 암에서 과다발현된 AR에 대하여 최소의 효능제 활성으로 강력한 길항제 활성을 나타내었다.

[0625] **시험관내 생물학적 분석**

[0626] 리포터 분석에 의한 AR에 대한 화합물의 효과

[0627] 호르몬 불응성 전립선 암 세포주에서 인공적인 AR 반응 리포터 시스템을 이용해서 화합물을 시험하였다. 이 시스템에서, AR을 내인성 수준보다 약 5 배 더 높은 수준으로 안정하게 발현하도록 전립선 암 LNCaP 세포를 조작하였다. 외인성 AR은 합성 안드로겐 R1881에 의해 안정화된다는 점에서 내인성 AR과 유사한 특성을 갖는다. 또한 AR 반응 리포터를 안정하게 혼입하도록 AR-과다발현된 세포를 조작하였으며, 이 세포의 리포터 활성은 호르몬 불응성 전립선 암의 특징을 나타낸다. 이는 저농도의 합성 안드로겐 R1881에 반응하고, 고농도의 비칼루트아미드 (표 1 참조)에 의해서만 억제되며, 비칼루트아미드 (도 1 및 표 2)로 효능제 활성을 나타낸다. 공개된 데이터와 일치하는 것으로, 비칼루트아미드는 AR 반응 리포터를 억제하였으며, 호르몬 감수성 전립선 암 세포에서 효능제 활성을 갖지 않았다 (도 2).

[0628] 본 발명자들은 상기 기재된 바와 같이 합성되는 화합물의 길항제 활성을 100 pM의 R1881의 존재하에 조사하였다. 조작된 LNCaP 세포 (LNCaP-AR, 줄여서 LN-AR이라고도 함)를, 10% 소 태아 혈청 (FBS)을 함유하는 이스코브 (Iscove) 배지에서 유지하였다. 약물 처리 2 일 전, 10% 목탄-스트립된 FBS (CS-FBS)를 함유하는 이스코브 배지에서 세포를 배양하여 안드로겐을 결핍시켰다. 100 pM의 R1881 및 증가하는 농도의 시험 화합물과 함께 10% CS-FBS를 함유하는 이스코브 배지에서 세포를 분열 및 성장시켰다. 2 일의 인큐베이션 후, 리포터 활성을 분석하였다.

[0629] 표 1은 호르몬 불응성 전립선 암에서 AR을 억제하는 상기 화합물의 IC_{50} 을 나타낸다. 대조 물질인 비칼루트아미드는 889 nM의 IC_{50} 을 갖는다. 확인된 대부분의 화합물 (디아릴티오테트라진)은 호르몬 불응성 전립선 암에서 AR을 억제하는 데 있어서 100 내지 200 nM의 IC_{50} 을 갖는다. 이와 달리, 미국 특허 제5,705,654호의 실시예, 예를 들면 실시예 30-2, 30-3, 31-2, 31-3 및 24-3에 기재된 항-안드로겐 화합물 (RD73-RD77)은 상기 시스템에서 AR에 대해 억제 활성을 갖지 않는다.

표 1

AR 반응 리포터 및 내인성 PSA 발현에 의해 측정된, 호르몬 불응성 전립선 암에서 AR에 대한 길항제 활성		IC50 (nM)	IC50 (nM)
실시예	명칭	리포터	PSA
비칼루타미드 비교예	N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[(4-플루오로페닐)술폰닐]-2-히드록시-2-메틸프로판아미드	889	>1000
29 비교예	4-[3-(4-히드록시부틸)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	없음(*)	없음
6-2 (6b) [RD10]	4-[3-페닐-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	149	n/a(**)
5-3b (5c) [RD7]	4-[3-(4-메틸페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	125	132
3-3 (3c)[RD8]	4-[3-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	137	122
2-4 (2a)[RD9]	4-[3-(4-아미노페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	273	n/a
4 (4a)[RD13]	클로로아세트산 4-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]페닐 에스테르	131	n/a
8-2 (8b)[RD35]	4-(4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	147	n/a
7-3b (7c)[RD37]	4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	124	128
9-3 (9c)[RD48]	4-(4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.5]헥스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	194	n/a
10-3 (10c)[RD49]	4-(4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3-디아자스피로[4.5]헵테스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	232	n/a
28 비교예 (28a)[RD52]	4-(8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,3,8-트리아자스피로[4.5]헥스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	없음	n/a
27-3 (27c)[RD53]	4-(8-메틸-4-옥소-2-티옥소-1-(4-메틸페닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]헥스-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	638	n/a
26 (26a)[RD54]	4-[1-(4-시아노페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	469	n/a
25 (25a)[RD55]	4-[1-(4-니트로페닐)-4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	498	n/a
12-2 (12b)[RD57]	4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-비페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	283	n/a
11-2 (11b)[RD58]	4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-히드록시페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	162	n/a
17 (17a)[RD59]	4-[3-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸-2,5-디티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	278	287
18 (18a)[RD60]	4-[3-(4-히드록시페닐)-4,4-디메틸-2,5-디티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	369	511

[0630]

22-2 (22b) [RD65]	2-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-타옥소이미다졸리딘-1-일]벤조산	523	>500
20-2 (20b) [RD66]	4-(4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소-3-(4-트리플루오로메틸페닐)이미다졸리딘-1-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	143	144
21-2 (21b) [RD67]	4-(4,4-비스플로로메틸-5-옥소-2-티옥소-3-(4-메틸페닐)이미다졸리딘-1-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	521	>500
19-2 (19b) [RD68]	4-(4-플루오로메틸-4-메틸-5-옥소-2-티옥소-3-(4-메틸페닐)이미다졸리딘-1-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	126	129
23-2 (23b) [RD71]	4-(8-옥소-6-티옥소-5-(2-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	258	232
30-2 비교예 (30b) [RD73]	4-(5-메틸-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	없음	없음
30-3 비교예 (30c) [RD74]	4-(5-메틸-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	없음	없음
31-2 비교예 (31b) [RD75]	4-(1-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	없음	없음
31-3 비교예 (31c) [RD76]	4-(1-메틸-2,4-디옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	없음	없음
24-3 비교예 (24c) [RD77]	4-(4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	없음	없음
15-2 (15b) [RD82]	4-[4,4-디메틸-3-(4-피라딘-2-일)-5-옥소-2-타옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	723	n/a
14-2 (14b) [RD83]	4-[4,4-디메틸-3-(4-메틸피라딘-2-일)-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	457	n/a
16-2 비교예 (16b) [RD84]	4-[5-(5-메틸-2H-피라졸-3-일)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	>1000	n/a
13-2 (12b) [RD85]	4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-비페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	>1000	n/a
32 (32a) [RD90]	4-(8-메틸이미노-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴	222	421
33 (33a) [RD91]	1-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-5,5-디메틸-2-티옥소-1-p-톨릴-이미다졸리딘-4-일리덴]-3-에틸-티오우레아	157	239
34 (34a) [RD92]	1-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-8-일리덴]-3-에틸-티오우레아	176	276

35 (35a) [RD93]	1-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-3-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-8-일리덴]-티오우레아	144	158
36-2 (36b) [RD110]	4-[8-(4-히드록시메틸-페닐)-5-옥소-7-티옥소-6-아자스피로[3.4]옥트-6-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴	311	337

37 (37a) [RD114]	4-[5-(4-포르피페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴	n/a	263
38 (38a) [RD116]	4-[5-[4-(1-히드록시메틸)-페닐]-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴	n/a	187
39 (39a) [RD117]	3-(4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐)-아크릴산 에틸 에스테르	n/a	197
40 (40a) [RD120]	4-[5-(4-(3-히드록시프로페닐)-페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	n/a	114
41-2 (41b) [RD128]	3-[4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐]-프로피온산 메틸 에스테르	없음	n/a
41-4 (41d) [RD133]	3-[4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐]-프로피온아미드	224	n/a
41-5 (41e) [RD134]	3-[4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐]-N-메틸-프로피온아미드	234	n/a
41-6 (41f) [RD135]	3-[4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐]-N-(2-히드록시메틸)-프로피온아미드	732	n/a
42-2 (42b) [RD129]	4-[4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐]-부티르산 메틸 에스테르	432	n/a
42-4 (42d) [RD130]	4-[4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐]-부티르아미드	112	n/a
42-5 (42e) [RD131]	4-[4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐]-N-메틸-부티르아미드	92	n/a

43-4 (43e) [RD137]	4-[8-옥소-5-(4-피페리딘-1-일-페닐)-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	718	n/a
43-5 (43f) [RD138]	4-[5-[4-(4-메탄술포닐피페라진-1-일)-페닐]-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	138	n/a
44-2 (44b) [RD119]	44-2) 3-[4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-페닐]-아크릴아미드	113	

(*) 없음: 화합물은 AR 반응 리포터를 억제하지 않음; (**) n/a: 화합물은 이 분석에서 조사하지 않음.

[0633]

[0635]

종래에는, 호르몬 불응성 전립선 암에서 AR 과다발현의 특성이 길항제를 효능제로 전환시키는 능력이 있음을 인식하지 못하였다. 따라서, 효능제 활성이 최소이거나 전혀 없는 화합물들만이 이러한 질환을 위한 항-안드로겐으로 적합하였다. 상이한 화합물의 효능제 활성을 결정하기 위해, 본 발명자들은 R1881의 부재하에 LN-AR 시스템에서의 측정수단으로 AR 반응 리포터를 사용해서 AR에 대한 상기 화합물의 자극 활성을 조사하였다. 표 2는 상이한 화합물의 효능제 활성을 나타낸다. 기존의 결과와 일치하는 것으로, 비칼루타미드는 호르몬 불응성 전립선 암에서 AR을 활성화하였다. 디아틸티오히단토인 유도제, 예를 들면 실시예 7-3b (RD37), 33 (RD91), 34 (RD92), 및 35 (RD93)는 효능제 활성이 없었다. 이와 달리, RU59063, 및 미국 특허 제5,705,654호에 예로서 기재된 다른 항-안드로겐 화합물, 예를 들면 실시예 30-2, 30-3, 31-2, 31-3 및 24-3의 화합물 (RD73-RD77)은 호르몬 불응성 전립선 암에서 AR을 강하게 활성화하였다.

표 2

[0636]

호르몬 불응성 전립선 암에서 AR 반응 리포터에 대한 선택적 시험 물질의 효능제 활성 증가하는 농도의 화합물에 의한 유도 배수(fold)				
실시예	명칭	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M
DMSO	디메틸 술폭사이드	1.00(*)	1.00	1.00
R1881	메틸트리에놀론	44.33	n/a(**)	n/a
비칼루타미드	N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[(4-트리플루오로페닐)술포닐]-2-히드록시-2-메틸프로판아미드	1.66	3.04	10.40
29 화합물	4-[3-(4-히드록시부틸)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	10.99	20.84	34.62
7-3b (7c) [RD37]	4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	0.87	1.19	0.89
33 (33b) [RD91]	1-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-5,5-디메틸-2-티옥소-1-p-톨릴-이미다졸리딘-4-일리덴]-3-에틸-티오우레아	1.30	1.18	1.28
34 (34a) [RD92]	1-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-8-일리덴]-3-페닐-티오우레아	1.19	1.41	1.17
35 (35a) [RD93]	1-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-3-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-8-일리덴]-티오우레아	1.26	1.10	1.30
30-2 화합물 (30b) [RD73]	4-(5-메틸-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	14.88	19.41	35.22

30-3 화합물 (30c) [RD74]	4-(5-메틸-6,8-디옥소- 5,7-디아자스피로[3.4]옥트- 7-일)-2-트리플루오로메틸 벤조니트릴	11.39	14.26	30.63
31-2 화합물 (31b) [RD76]	4-(1-메틸-4-옥소-2-티옥소- 1,3-디아자스피로[4.4]논- 3-일)-2-트리플루오로메틸 벤조니트릴	17.03	16.63	33.77
31-3 화합물 (31c) [RD76]	4-(1-메틸-2,4-디옥소- 1,3-디아자-스피로[4.4]논- 3-일)-2-트리플루오로메틸 벤조니트릴	11.99	19.77	38.95
24-3 화합물 (24c) [RD77]	4-(4-옥소-2-티옥소-1,3-디 아자스피로[4.4]논-3-일)- 2-트리플루오로메틸벤조니 트릴	14.88	22.48	37.09
(*) 유도 배수: DMSO 비히클에서의 활성에 비해 특정 시험 물질에 의해 유도된 활성; (**) n/a: 화합물은 이 분석에서 조사하지 않음.				

[0637] AR 억제제의 특이성을 조사하기 위해, 핵 수용체 패밀리에서 AR의 가장 가까운 구성원인 글루코코르티코이드 수용체 (GR)가 과다발현된 LNCaP 세포에서 선택적 화합물을 시험하였다. 이들 세포는 또한 GR 반응 리포터를 운반하는데, 리포터 활성은 GR 효능제인 텍사메타손에 의해 유도되었으며, 유도는 GR 억제제인 RU486에 의해 차단되었다. 실시예 7-3b의 화합물 (RD37) (4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸 벤조니트릴)은 이 시스템에서 GR에 영향을 주지 않았다.

[0638] 전립선 특이적 항원 (PSA)의 분비된 수준의 측정에 의한 AR에 대한 화합물의 효과

[0639] PSA 수준이 전립선 암에서 AR 활성의 지시자라는 사실은 잘 알려져 있다. 화합물이 생리학적 환경에서 AR 기능에 영향을 주는지를 조사하기 위해, 본 발명자들은 AR-과다발현된 LNCaP 세포 (LNCaP-AR, 또한 줄여서 LN-AR이라고도 함)에서 R1881에 의해 유도된 내인성 PSA의 분비 수준을 측정하였다. LNCaP-AR 세포는 안드로젠 수용체를 발현시키는 플라스미드로 형질도입된 전립선 세포의 램프질 암종의 라인이다. LNCaP-AR 세포는 10% FBS를 함유하는 이스코브 배지에서 유지하였다. 약물 처리 2 일 전, 10% CS-FBS를 함유하는 이스코브 배지에서 세포를 배양해서 안드로젠을 결핍시켰다. 적정 농도의 R1881 및 시험 화합물을 갖는 10% CS-FBS를 함유하는 이스코브 배지에서 세포를 분열 및 성장시켰다. 4 일의 인큐베이션 후, PSA ELISA 키트 (American Qualex, San Clemente, CA)를 사용해서 분비된 PSA 수준을 분석하였다.

[0640] LNCaP-AR 세포의 PSA 분비 수준은 25 pM의 R1881에 의해 강하게 유도되었다. 이와 달리, R1881의 농도가 100 pM에 도달할 때까지 모 LNCaP 세포에서 PSA는 유도되지 않았다. 이는 호르몬 불응성 전립선 암에서의 AR이 안드로젠에 대해 과-감수성이라는 본 발명자들의 앞선 보고와 일치한다. AR 활성에 대한 투여량-의존적 억제를 수행하여 PSA 발현을 억제하는 데 있어서 상이한 화합물의 IC₅₀을 결정하였으며, 결과를 표 1에 나타내었다. PSA 발현에 대한 선택적 화합물의 IC₅₀은 리포터 분석에 의해 측정된 것들과 매우 유사하며, 이는 디아릴히단토인 유도체가 호르몬 불응성 전립선 암에서 AR의 강한 억제제임을 확증한다.

[0641] 또한 본 발명자들은 분비된 PSA를 대용(surrogate) 마커로 사용해서 호르몬 불응성 전립선 암에서 AR에 대한 선택적 화합물의 효능제 활성을 조사하였다. 이를 위해, 안드로젠-결핍된 AR 과다발현 LNCaP 세포를 R1881의 부재하에, 상기 기재된 바와 같이 합성되는 증가하는 농도의 화합물과 함께 인큐베이션하였으며, 4 일 후에 배양 배지 중의 분비된 PSA를 측정하였다.

[0642] 표 3은 선택적 화합물의 효능제 활성을 나타낸다. 리포터 분석으로부터 얻어진 결과와 일치하는 것으로, 디아릴히단토인 유도체, 예를 들면 실시예 7-3b (RD37), 33 (RD91), 34 (RD92), 및 35 (RD93)의 화합물은 효능제 활성을 갖지 않는다. 이와 달리, RU59063, 및 미국 특허 제5,705,654호에 예로서 기재된 다른 항-안드로젠 화합물, 예를 들면 실시예 30-2 (RD73), 30-3 (RD74) 및 31-2 (RD75)의 화합물은 호르몬 불응성 전립선 암에서 PSA 발현을 자극하였다.

표 3

[0643]

호르몬 불응성 전립선 암에서 내인성 PSA에 대한 선택적 시험 물질의 효능제 활성 증가하는 농도의 화합물에 의한 유도 배수				
실시예	명칭	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M
DMSO	디메틸 술폭사이드	1.00(*)	1.00	1.00
R1881	메틸트리에놀렌	20.69	n/a(**)	n/a
비칼루타미드	N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[(4-플루오로페닐)술포닐]-2-히드록시-2-메틸프로판아미드	2.00	2.55	5.55
29 화합물	4-[3-(4-히드록시부틸)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	6.88	11.50	21.50
7-3b (7c) [RD37]	4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	1.25	1.20	1.15
33 (33a) [RD91]	1-[3-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-5,5-디메틸-2-티옥소-1-p-톨릴-이미다졸리딘-4-일리덴]-3-에틸-티오우레아	1.06	1.30	0.85
34 (34a) [RD92]	1-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-8-일리덴]-3-페닐-티오우레아	1.31	1.05	0.90
35 (35a) [RD93]	1-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-3-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸-페닐)-6-티옥소-5-p-톨릴-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-8-일리덴]-티오우레아	1.44	1.30	1.05
30-2 화합물 (30b) [RD73]	4-(5-메틸-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	6.25	17.95	25.65
30-3 화합물 (30c) [RD74]	4-(5-메틸-6,8-디옥소-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	7.50	15.20	23.75
31-2 화합물 (31b) [RD75]	4-(1-메틸-4-옥소-2-티옥소-1,3-디아자스피로[4.4]논-3-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴	8.13	18.20	17.50
(*) 유도 배수: DMSO 비히클에서의 활성에 비해 특정 시험 물질에 의해 유도된 활성; (**) n/a: 화합물은 이 분석에서 조사하지 않음.				

[0644]

MTS 분석에 의한 AR 미토콘드리아 활성화에 대한 화합물의 효과

[0645]

LNCaP-AR 세포는 10% FBS를 함유하는 이스코브 배지에서 유지하였다. 화합물을 호르몬 불응성 전립선 암 세포의 성장에 대한 효과에 대하여 조사하였다. 과다발현된 LNCaP 세포를 사용한 것은 이들 세포가 시험관내 및 생체내에서 호르몬 불응성 전립선 암 세포로서 거동하기 때문이었다 (1). 본 발명자들은 성장 대용의 MTS 분석에 의해 미토콘드리아 활성을 측정하였다. 과다발현된 AR (LN-AR)을 갖는 LNCaP 세포를, 10% FBS를 함유하는 이스코브 배지에서 유지하였다. 약물 처리 2 일 전, 10% CS-FBS를 함유하는 이스코브 배지에서 세포를 배양하여 안드로겐을 결핍시켰다. 이어서, 적정 농도의 R1881 및 증가하는 농도의 시험 화합물을 갖는 10% CS-FBS를 함유하는 이스코브 배지에서 세포를 분열 및 성장시켰다. 4 일의 인큐베이션 후, MTS (Promega, Madison, WI)에

의해 세포 성장을 모니터링하였다.

[0646] 리포터 분석 및 PSA 분석과 일치하는 것으로, AR-과다발현된 LNCaP의 성장은 25 μ M의 R1881에 의해 자극되었지만, 모 세포는 R1881 농도가 100 μ M에 도달했을 때까지 자극되지 않았다. 도 2는 100 pM의 R1881의 존재하에 호르몬 불응성 전립선 암의 성장에 대한 선택된 화합물의 억제 효과를 나타낸다. 현재의 임상 약물인 비칼루트아미드는 호르몬 불응성 전립선 암을 억제하지 않았다. 이와 달리, 실시예 5-3b의 화합물 (RD7) (4-[3-(4-메틸페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴) 및 실시예 7-3b의 화합물 (RD37) (4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴)은 높은 효능으로 호르몬 불응성 전립선 암을 억제하였다.

[0647] 본 발명자들은 AR을 표적화함으로써 MTS 분석에서 성장 억제가 일어났는지를 조사하고, 실시예 5-3b의 화합물 (RD7) (4-[3-(4-메틸페닐)-4,4-디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴) 및 실시예 7-3b의 화합물 (RD37) (4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴)을 AR 발현이 결여된 전립선 암 세포주인 DU-145 세포에서 시험하였다. 이들 화합물은 DU-145 세포에 대해 성장 억제 효과가 없었다. 화합물은 통상적으로 사용되는 두 가지 유방암 세포인 MCF7 및 SkBr3 또는 정상 마우스 섬유아세포 세포주인 3T3에 대해 성장 효과가 없었지만, AR-과다발현된 전립선 암 세포 이외의 세포를 억제하지 않았다.

[0648] 디아릴티오히단토인 유도체의 시험관내 생물학적 활성의 예는 도 3, 4 및 5에 나타나 있다. 예를 들어, 상대적인 루시퍼라제 활성을 기초로, 도 3은 500 nM의 농도에서 화합물은 활성이 가장 높은 것에서 활성이 가장 낮은 것으로 RD152 > RD153 > RD145 > RD163 > RD161 = RD162 > 비칼루트아미드의 순서로 등급화되었음을 나타낸다. 예를 들어, 상대적인 PSA 수준을 기초로, 도 4는 500 nM의 농도에서 화합물은 활성이 가장 높은 것에서 활성이 가장 낮은 것으로 RD138 > RD131 > RD37 > RD133 > RD134 > RD137 > RD138 > RD135 > 비칼루트아미드의 순서로 등급화되었음을 나타낸다. 예를 들어, 상대적인 MTS 단위를 기초로, 도 5는 500 nM의 농도에서 화합물은 활성이 가장 높은 것에서 활성이 가장 낮은 것으로 RD168 > RD37 > RD141 > RD162 > 비칼루트아미드의 순서로 등급화되었음을 나타낸다.

[0649] **호르몬 불응성 전립선 암 이종이식 종양에 대한 억제 효과**

[0650] 실시예 7-3b의 화합물 (RD37) (4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴)을 사용해서 디아릴티오히단토인 유도체가 호르몬 불응성 전립선 암에 대해 생체내 효과를 갖는지를 조사하였다. 먼저, 본 발명자들은 AR-과다발현된 LNCaP 세포로부터 확립된 이종이식 종양에 대해 상기 화합물을 조사하였다. 매트릭셀(Matrigel)(Collaborative Biomedical)에서 조각된 세포를 거세된 수컷 SCID 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 캘리퍼를 사용해서 종양 크기를 매주 3 차원으로 측정하였다. 이종이식 종양이 확립된 후 (종양 크기가 40 mm³ 이상에 도달함), 종양을 갖는 마우스를 랜덤화하여 1일 1회 상이한 투여량의 화합물로 경구로 처리하였다. 임상 관찰결과와 일치하는 것으로, 종래의 임상 약물인 비칼루트아미드는 호르몬 불응성 전립선 암의 성장을 억제하지 않았다 (비히클과 동일) (도 7a). 이와 달리, 실시예 7-3b의 화합물 (RD37) (4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴)은 이들 종양의 성장을 강하게 억제하였으며 (도 7a), 억제는 투여량-의존적이었다 (도 7b). 또한, 실시예 7-3b의 화합물 (RD37)은 호르몬 불응성 전립선 암에 대한 임상 마커인 PSA 발현을 억제하였다 (도 8).

[0651] 실시예 7-3b의 화합물 (RD37) (4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴)을 또한 호르몬 불응성 전립선 암, 호르몬 불응성 LAPC4의 다른 이종이식 모델에서 시험하였다. 이 모델은 전립선 암의 임상 진행과 유사한 거세된 마우스에서의 호르몬 감수성 전립선 암의 계대배양으로부터 확립되었다. AR-과다발현된 LNCaP 이종이식 모델을 이용한 발견과 유사하게, 종래의 임상 약물인 비칼루트아미드는 호르몬 불응성 LAPC4 이종이식 모델에서 성장 및 PSA 발현을 억제하지 않았다 (비히클과 동일) (도 9a 및 9b). 이와 달리, 실시예 7-3b의 화합물 (RD37)은 이들 종양의 성장 및 PSA 발현을 강하게 억제하였다 (도 9a 및 9b).

[0652] **호르몬 감수성 전립선 암 세포의 성장에 대한 억제 효과**

[0653] 디아릴티오히단토인 유도체가 또한 호르몬 감수성 전립선 암 세포를 억제하는지를 결정하기 위해, 본 발명자들은 미토콘드리아 활성의 MTS를 측정함으로써 LNCaP 세포의 성장에 대해 일부 선택적 화합물을 시험하였다. 호르몬 불응성 전립선 암의 성장에 효과가 없는 것과 달리, 종래의 임상 약물인 비칼루트아미드는 투여량 의존적 방식으로 호르몬 감수성 LNCaP 세포를 약간 억제하였다. 실시예 5-3b의 화합물 (RD7) (4-[3-(4-메틸페닐)-4,4-

디메틸-5-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일]-2-트리플루오로메틸-벤조니트릴) 및 실시예 7-3b의 화합물 (RD37) (4-(8-옥소-6-티옥소-5-(4-메틸페닐)-5,7-디아자스피로[3.4]옥트-7-일)-2-트리플루오로메틸벤조니트릴)은 비칼루트아미드보다 10-배 더 높은 효능으로 호르몬 감수성 전립선 암을 억제하였다 (도 10).

[0654] **생체내 생물학적 분석**

[0655] 모든 동물 실험은 로스엔젤레스에 소재하는 캘리포니아 대학(University of California)의 동물 연구 위원회 (Animal Research Committee)의 가이드라인에 따라 수행하였다. 동물은 타코닉(Taconic)사로부터 구입하였으며, 한정된 균종 콜로니로 기류식(laminar flow) 타워에서 유지하였다. LNCaP-AR 및 LNCaP-벡터 세포를 10% FBS가 보충된 RPMI 배지에서 유지하였다. 매트릭셀 대 RPMI 배지 1:1의 혼합물 100 μ l 중의 10^6 개의 세포를 무손상 또는 거세된 수컷 SCID 마우스의 옆구리에 피하 주사하였다. 캘리퍼를 사용해서 종양 크기를 3 차원 (길이 x 폭 x 깊이)으로 매주 측정하였다. 종양 크기가 대략 100 mm³에 도달했을 때 마우스를 처리군으로 랜덤화하였다. 약물을 매일 10 mg/kg 및 50 mg/kg으로 경구로 제공하였다. 약동학적 관독값을 구하기 위해, 마지막 투여 처리 3 시간 후에 광학 CCD 카메라를 통해 동물을 영상화하였다. ROI를 루시페라제 활성 측정 (광자/초 단위)을 위해 종양 상으로 건인하였다. 우측 패널은 ROI 측정을 나타내었다. 데이터는 도 11 및 12에 나타나 있다. 18 일 동안 RD162는 종양 성장을 방지하고 심지어는 종양 수축을 유발하는 데 효과적이었으며 비칼루트아미드보다 뚜렷하게 더 효과적이었다.

[0656] 비칼루트아미드, 4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-톨루엔 [RD37], N-메틸-4-{4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]페닐}부탄아미드 [RD131], 및 N-메틸-4-[7-(4-시아노-3-트리플루오로메틸페닐)-8-옥소-6-티옥소-5,7-디아자-스피로[3.4]옥트-5-일]-2-플루오로벤즈아미드 (52d) [RD 162]의 약동학은 찰스 리버 래버러토리즈(Charles River Laboratories)로부터 구입한 8 주령의 FVB 마우스를 이용해서 생체내에서 평가하였다. 마우스를 각 시점에서 3의 군들로 분류하였다. 2 마리의 마우스는 약물로 처리하지 않았으며, 다른 2 마리의 마우스는 비히클 용액으로 처리하였다. 각 군은 체중 1 kg 당 10 mg으로 처리하였다.

[0657] 약물을 DMSO:PEG400:H₂O의 1:5:14 혼합물 (비히클 용액)중에 용해시켰으며, 미부 정맥을 통해 마우스에 투여하였다. 처리 전 약 20 분 동안 가열 램프 하에서 동물을 가온시켜 미부 정맥을 확장시킨다. 각 마우스를 마우스 억류기 (Fisher Sci. Cat# 01-288-32A)에 위치시키고, 확장된 미부 정맥에 비히클 용액 중 약물 200 μ l를 주사하였다. 약물 투여 후, 5 mn, 30 mn, 2 h, 6 h, 16 h의 여러 시점에서 CO₂ 흡입을 통해 동물을 안락사시켰다. 동물을 심장 천공 (1 ml BD 주사기 + 27G 5/8 바늘)을 통해 CO₂에 노출시킨 후에 즉시 채혈하였다. 경구 투여를 위해, 공급 주사기를 통한 경구 투여에 앞서 DMSO:카르복시메틸셀룰로스:트윈(Tween)80:H₂O의 50:10:1:989 혼합물 중에 약물을 용해시켰다.

[0658] 알티마(Alltima) C18 컬럼 (3 μ , 150 mm x 4.6 mm)이 장착된 HPLC (위터스 600 펌프, 위터스 600 컨트롤러 및 위터스 2487 검출기)에 의해 약물의 농도를 결정하였다. RD37, RD131 및 RD162 화합물은 254 nm 파장에서 검출되었으며, 비칼루트아미드는 270 nm 파장에서 검출되었다.

[0659] HPLC 분석을 위한 샘플은 이하의 절차에 따라 제조하였다:

[0660] - 원심분리에 의해 혈액 세포를 혈청으로부터 분리함.

[0661] - 혈청 400 μ l에 내부 표준물 10 μ M 용액 80 μ l 및 아세트오니트릴 520 μ l를 첨가하였다. 침전이 일어남.

[0662] - 혼합물을 3 분 동안 볼텍싱한 다음, 초음파하에 30 분 동안 위치시켰다.

[0663] - 고체 입자를 여과하거나 또는 원심분리에 의해 분리하였다.

[0664] - 여과물을 아르곤 흐름하에 건조하였다. 아세트오니트릴을 사용해서 샘플을 80 μ l로 재구성한 다음 HPLC에 의해 분석하여 약물 농도를 결정하였다.

[0665] - 표준 약물 그래프를 사용해서 정확도를 향상시켰다.

[0666] 정맥 및 경구 투여로부터 얻어진 시간의 함수로서의 혈장에서의 RD162의 농도는 도 13에 나타나 있다. 비칼루트아미드, RD131 및 RD 162의 안정한 상태의 농도 (C_{ss})는 표 4에 나타나 있다. RD162의 안정한 상태에서의 농도는 본질적으로 비칼루트아미드의 것만큼 양호하며, 실질적으로 RD 131의 것보다 우수하다.

표 4

명칭	IC50 [nM]	LogP	Css, 10 mg/kg [μM]	Css, 25 mg/kg [μM]	Css, 50 mg/kg [μM]
Bic.	1000	2.91	10.0	11.4	11.9
RD131	92	3.44	0.39	0.43	0.40
RD162	122	3.20	9.9	10.7	10.2

마우스 혈장에서 비칼루트아미드, RD 131 및 RD 162의 안정한 상태의 농도

Tier에서 화합물의 등급화

표 5 내지 10은 Tier 1-6으로 그룹화된 디아릴히단토인 화합물을 나타낸다. 표 11은 Tier로 분류되지 않은 디아릴히단토인 화합물을 나타낸다. 화합물을 Tier로 분류하는 것은 분석학적 판단과 연계된 이용가능한 데이터를 기초로 하였다. 고려된 데이터는 시험관내 분석 (LNCaP 세포주에서의 AR 반응 리포터 시스템, PSA 수준 측정, MTS 미토콘드리아 분석) 및 생체내 실험 (직접 측정되거나 루시페라제 리포터 유전자에 의해 유도된 방출에 의해 측정된 종양 크기, 혈액 혈장 수준을 기초로 한 약물동태학 분석)을 포함하였다. 모든 화합물을 각각의 분석으로 처리한 것은 아니었다. 생성된 모든 데이터를 나타내지는 않았다. 전립선 암 치료에서의 유용성에 대하여 화합물을 서로에 대해 상대적으로 등급화하는 데 있어서, 특히 동일한 실험을 수행하지 않은 두 화합물을 등급화하는 경우에 판단을 적용하였다. 등급을 확립하는 데 있어서 고려된 특징들에는 AR 길항 활성, 호르몬 불응성 세포에서 AR 효능작용의 결여, 종양 성장 방지, 종양 수축, 및 약물동태학적 거동이 포함되며, 혈중에서의 체류 시간이 더 길수록 유리하였다.

Tier 1

일반적으로, Tier 1 화합물은 이치환된 좌측 아릴 고리를 가지며, 우측 히단토인 탄소는 이치환되고 좌측 히단토인 탄소에는 산소 또는 N 치환체가 존재하는 디아릴티오히단토인이다. 상기 아미도 치환체는, 시험관내 및 생체내 생물학적 시스템에서와 같은 수용액 중에서 산소로 가수분해될 것으로 예측된다. RD100은 좌측 아릴 고리상에 CF₃ 치환체 대신 요오드가 존재하며, 양호한 활성을 갖는다.

Tier 1 화합물 (표 5 참조)은 전립선 암 치료에 있어서 비칼루트아미드보다 훨씬 더 양호할 것으로 판단되었다. 그러나, RD37 및 RD131은 신속하게 대사, 즉 혈액 중의 체류 시간이 짧은 것으로 밝혀졌다. RD162는 바람직한 약동학을 갖는다.

도 17은 비칼루트아미드 처리시에는 LNCaP 세포에서의 PSA 수준이 비히클 용액 처리시와 동일하게 유지되거나 증가되지만, RD162 처리시에는 PSA 수준이 감소됨을 보여준다. 도 18은 비히클 용액 처리시에 종양 크기가 계속 증가됨을 예시한다. 반대로, 체중 1 kg 당 1일 1 mg의 용량으로 RD162를 처리한 경우에는 종양 증가 속도가 감소되었고, 약 17일 후에는 종양 크기가 안정화된 것으로 여겨졌다. 체중 1 kg 당 1일 10 mg의 용량으로 RD162를 처리한 경우에는 종양 크기가 시간에 따라 감소되었다. 도 19는 체중 1 kg 당 1일 10 mg일의 용량으로 RD162를 처리한 경우에 루시페라제 활성과 관련된 광자 방출이 감소함을 예시한다. 도 20은 상기 용량의 RD162를 처리한 경우에 종양 크기가 감소 또는 안정화되고 루시페라제 활성과 관련된 광자 방출이 감소됨을 보여준다.

도 21은 100, 200, 500 및 1000 nM의 용량으로 RD162, RD162', RD162'', RD169 및 RD170을 처리한 경우에 LN-AR 세포의 PSA 수준이 감소됨을 보여준다. 또한, 용량이 높을 수록 PSA 수준이 낮아진다. 도 23은 비뇨생식관 중량 및 루시페라제 활성과 관련된 광자 방출 속도를 무손상 마우스 및 거세된 마우스에 대하여 초기 값 및 비칼루트아미드 처리 또는 RD162 처리 14일 후의 값으로 제시한다. 중량 및 광자 방출 속도는 무손상 마우스와 거세된 마우스 둘다에서 증가되었다. 거세된 마우스에 RD162 처리를 실시하면, 비칼루트아미드 처리시와 마찬가지로 미처리 거세된 마우스에 비하여 중량 및 광자 방출이 감소되었다.

따라서, Tier 1 화합물은 AR 길항제로서 또한 호르몬 불응성 전립선 암을 위한 치료제로서 사용하기에 특히 유리하다. 이것들은 기타 AR 관련 질환 또는 상태, 예컨대 양성 전립선 과다형성, 탈모 및 여드름의 치료에 유용할 수 있다. 이들 화합물 및 관련 화합물은 또한 기타 핵 수용체, 예컨대 글루코코르티코이드 수용체, 에스트로겐 수용체 및 과산화소체 증식자-활성화 수용체의 조정자로서 유용할 수도 있고, 핵 수용체가 소정의 역할을 하는 질환, 예컨대 유방암, 난소암, 당뇨병, 심장 질환 및 대사 관련 질환의 치료제로서 유용할 수도 있다. 이것들은 분석시에 표준물 또는 중간체 또는 전구약물 등으로서 유용할 수 있다.

표 5

Tier 1 화합물	
RD7	RD8
RD10	RD35
RD36	RD37
RD57	RD58
RD90	RD91
RD92	RD93

[0676]

Tier 1 화합물	
RD94	RD95
RD96	RD97
RD100	RD102
RD119	RD120
RD130	RD131
RD145	RD152
RD153	RD163

Tier 1 화합물	
RD162	RD162'
RD162''	RD168
RD169	RD170

Tier 2

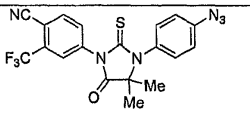
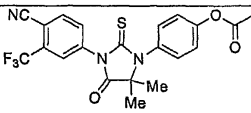
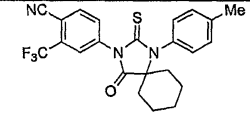
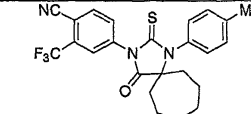
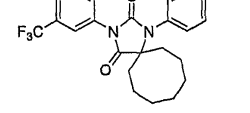
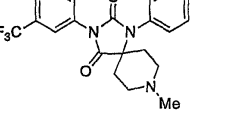
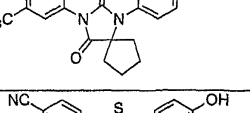
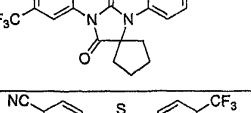
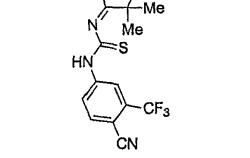
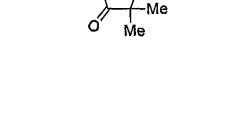
RD54가 효능제로서 작용할 수 있다는 지표가 있었지만, Tier 2 화합물 (표 6 참조)이 전립선 암 치료에 있어서

비칼루트아미드보다 유의하게 더 양호하였다. 도 3은 125 nM 내지 1000 nM 범위의 농도로 투여된 Tier 1의 화합물 RD145, RD152, RD153, RD162 및 RD163 및 Tier 2의 화합물 RD161이 LNCaP-AR 세포에서 루시페라제 활성을 감소시키는 작용을 하는 반면, DMSO 및 비칼루트아미드의 대조 용액은 효과가 거의 없거나 전혀 없음을 예시한다. 도 4는 예를 들어 1000 nM 농도의 Tier 1의 화합물 RD37 및 RD131이 LNCaP-AR 세포에서의 PSA 수준을 Tier 2의 RD133, RD134 및 RD138보다 더 크게 감소시킨다는 것을 예시한다. 도 11은 시간에 따른 종양 부피를 제시하고, 비칼루트아미드 또는 비히클 용액 처리시에는 종양이 계속 성장하지만, Tier 1의 RD162 처리시에는 종양 크기가 감소됨을 예시한다. 도 12는 비칼루트아미드 처리시에는 루시페라제 활성과 관련된 광자 방출이 비히클 용액 처리시와 대략 동일하게 유지되거나 증가되지만, RD162 처리시에는 광자 방출이 감소됨을 예시한다. 도 14는 비칼루트아미드 처리시에는 PSA 수준이 거의 감소되지 않거나 전혀 감소되지 않지만, RD131 및 RD162 처리시에는 PSA 수준이 감소됨을 예시한다. 도 15는 Tier 1의 RD37, RD131 및 RD162에 대한 IC₅₀이 비칼루트아미드에 대한 IC₅₀보다 훨씬 더 낮음을 예시한다.

[0682]

일반적으로, Tier 2 화합물은 Tier 1 화합물과 구조적으로 유사하지만, 우측 아릴 고리상의 치환체가 상이하다. Tier 2 화합물은 AR 길항제로서 또한 호르몬 불응성 전립선 암을 위한 치료제로서 사용하기에 유리하다. 이것들은 기타 AR 관련 질환 또는 상태, 예컨대 양성 전립선 과다형성, 탈모 및 여드름의 치료에 유용할 수 있다. 이들 화합물 및 관련 화합물은 또한 기타 핵 수용체, 예컨대 에스트로겐 수용체 및 과산화소체 증식자-활성화 수용체의 조절자로서 유용할 수도 있고, 핵 수용체가 소정의 역할을 하는 질환, 예컨대 유방암, 난소암, 당뇨병, 심장 질환 및 대사 관련 질환의 치료제로서 유용할 수도 있다. 이것들은 분석시에 표준물 또는 중간체 또는 전구약물 등으로서 유용할 수 있다.

표 6

Tier 2 화합물	
<p>RD6</p>  <p>(비교예)</p>	<p>RD13</p> 
<p>RD48</p> 	<p>RD49</p> 
<p>RD51</p> 	<p>RD53</p> 
<p>RD54</p> 	<p>RD55</p> 
<p>RD63</p> 	<p>RD66</p> 

[0683]

Tier 2 화합물	
RD68	RD71
RD87	RD103
RD110	RD111
RD114	RD116
RD133	RD134
RD138	RD161

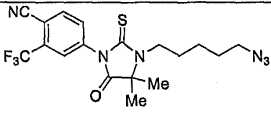
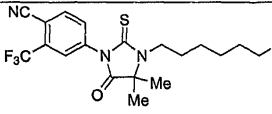
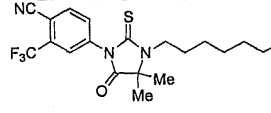
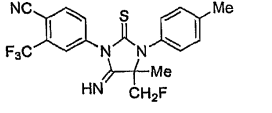
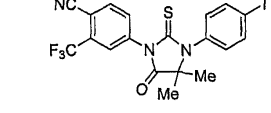
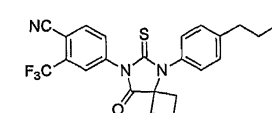
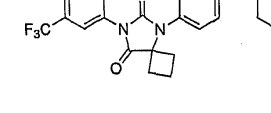
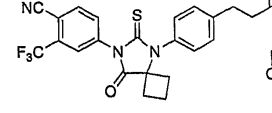
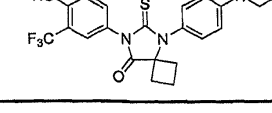
Tier 3

Tier 3 화합물 (표 7 참조)은 전립선 암 치료에 있어서 비칼루트아미드보다 약간 더 양호한 것으로 판단되었다. RD133, RD134 및 RD138 (Tier 2)은 LNCaP-AR 세포의 PSA 수준을 Tier 3의 RD135 및 RD137보다 더 크게 감소시켰다. 이들 화합물 모두가 비칼루트아미드보다 PSA 수준을 더 크게 감소시켰다.

다른 Tier 3 화합물 (나타내지 않음)은 디아릴티오히단토인이 아니었으며, 활성 면에서 선행 기술의 모노아릴히단토인 화합물 RD2, RD4 및 RD5와 동등하였다.

따라서, Tier 3 화합물은 AR 길항제로서 또한 호르몬 불응성 전립선 암을 위한 치료제로서 유용하다. 이것들은 기타 AR 관련 질환 또는 상태, 예컨대 양성 전립선 과다형성, 탈모 및 여드름의 치료에 유용할 수 있다. 이들 화합물 및 관련 화합물은 또한 기타 핵 수용체, 예컨대 에스트로겐 수용체 및 과산화소체 증식자-활성화 수용체의 조정자로서 유용할 수도 있고, 핵 수용체가 소정의 역할을 하는 질환, 예컨대 유방암, 난소암, 당뇨병, 심장 질환 및 대사 관련 질환의 치료제로서 유용할 수도 있다. 이것들은 분석시에 표준물 또는 중간체 또는 전구약물 등으로서 유용할 수 있다.

표 7

Tier 3 화합물	
<p>RD3</p>  <p>(비교예)</p>	<p>RD4</p>  <p>(비교예)</p>
<p>RD5</p>  <p>(비교예)</p>	<p>RD69</p> 
<p>RD127</p> 	<p>RD128</p> 
<p>RD129</p> 	<p>RD135</p> 
<p>RD137</p> 	

[0690]

[0691]

Tier 4

[0692]

Tier 4 화합물 (표 8 참조)은 전립선 암 치료에 있어서 비칼루트아미드보다 더 양호하지는 않은 것으로 판단되었다. 예를 들어, Tier 4인 RD39과 RD40, 및 Tier 1인 RD37은 히단토인 고리의 하부 우측 탄소에 존재하는 치환체에만 차이가 있다. 우측 아릴 고리상의 치환체 역시 활성에 영향을 줄 수 있다.

[0693]

몇몇 Tier 4 화합물 (나타낸 것들과 나타나지 않은 것들 포함)은 디아릴 화합물 (우측 아릴 고리가 없음)이 아니고/거나 티오히단토인이 아니고/거나 히단토인 고리의 하부 우측 탄소에서 이치환되지 않고/않거나, 히단토인 고리의 하부 좌측 탄소에 산소 또는 아미도 이외의 치환체를 갖는다. 이는, 히단토인 고리의 하부 우측 탄소에서 이치환되고 히단토인 고리의 하부 좌측 탄소에 산소 또는 아미도를 갖는 디아릴티오히단토인의 놀라운 잇점에 대한 증거를 제공한다.

[0694]

따라서, Tier 4 화합물은 적어도 비칼루트아미드와 동등한 정도까지는 AR 길항체로서 또한 호르몬 불응성 전립선 암을 위한 치료제로서 유용할 수 있다. 이것들은 기타 AR 관련 질환 또는 상태, 예컨대 양성 전립선 과다형성, 탈모 및 여드름의 치료에 유용할 수 있다. 이들 화합물 및 관련 화합물은 또한 기타 핵 수용체, 예컨대 에스트로겐 수용체 및 과산화소체 증식자-활성화 수용체의 조정자로서 유용할 수도 있고, 핵 수용체가 소정의 역할을 하는 질환, 예컨대 유방암, 난소암, 당뇨병, 심장 질환 및 대사 관련 질환의 치료제로서 유용할 수도 있다. 이것들은 분석시에 표준물 또는 중간체 또는 전구약물 등으로서 유용할 수 있다.

표 8

Tier 4 화합물	
RD2 	RD9
(비교예) RD21 	RD22

[0695]

Tier 4 화합물	
RD23 	RD24
RD25 	RD26
RD27 	RD30
RD31 	RD39
RD40 	RD44
RD59 	RD60
RD67 	RD82
RD83 	RD117
RD118 	RD148

[0696]

Tier 4 화합물	
RD149	RD150
RD151	

Tier 5

Tier 5 화합물 (표 9 참조)은 불활성이거나 거의 불활성이었고, 따라서 전립선 암 치료에 있어서 비칼루트아미드보다 불량하였다. 우측 아릴 고리상의 치환체는 활성 결정에 중요하다.

몇몇 Tier 5 화합물 (일부는 나타내었고, 일부는 나타내지 않음)은 디아릴 화합물 (우측 아릴 고리가 없음)이 아니고/거나 티오히단토인이 아니고/거나 히단토인 고리의 하부 우측 탄소에서 이치환되지 않고/않거나, 히단토인 고리의 하부 좌측 탄소에 산소 또는 아미도 이외의 치환체를 갖는다. 이는, 히단토인 고리의 하부 우측 탄소에서 이치환되고 히단토인 고리의 하부 좌측 탄소에 산소 또는 아미도를 갖는 디아릴티오히단토인의 놀라운 잇점에 대한 증거를 제공한다. 특히, RD155, RD156 및 158 ($\text{CH}_2\text{NR}_x\text{R}_y$, 여기서 $\text{R}_{x,y} = \text{H}$ 또는 메틸임)의 말단 치환체는 이들 화합물의 활성에 기여하는 것으로 보이지 않는다.

Tier 5 화합물은 전립선 암 치료용으로 또는 AR 길항제로서는 바람직하지 않았지만, 이들 화합물 및 관련 화합물은 기타 핵 수용체, 예컨대 에스트로젠 수용체 및 과산화체 증식자-활성화 수용체의 조정자로서 유용할 수 있고, 핵 수용체가 소정의 역할을 하는 질환, 예컨대 유방암, 난소암, 당뇨병, 심장 질환 및 대사 관련 질환의 치료제로서 유용할 수 있다. 이것들은 분석시에 표준물 또는 중간체 또는 전구약물 등으로서 유용할 수 있다.

표 9

Tier 5 화합물	
RD32	RD33
RD65	RD84
RD85	RD155
RD156	RD157
RD158	

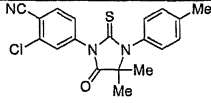
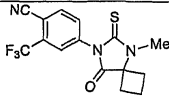
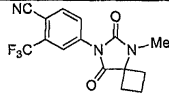
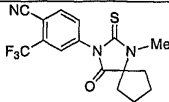
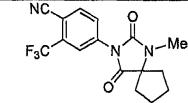
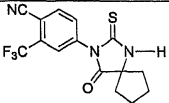
Tier 6

Tier 6 화합물 (표 10 참조)은 불활성이거나 거의 불활성인 데다가 강력한 효능제였기 때문에 전립선 암 치료에 있어서 비칼루트아미드보다 훨씬 더 불량하였다. 비교용 화합물은 본 발명의 화합물에 비해 매우 불량한 것으로 판정되었다. 특히, 좌측 아릴 고리에 염소 치환체를 갖는 RD72는 Tier 1에서 판정한 트리플루오로메탄을 갖는 RD7 및 요오드를 갖는 RD100에 비해 매우 불량한 활성을 지니고 있었다. Tier 6 화합물에 대한 결과는 히단토인 고리의 하부 우측 탄소에서 이치환되고 히단토인 고리의 하부 좌측 탄소에 산소 또는 아미도를 가지며 좌

측 아릴 고리에 특정 치환체를 갖는 디아릴티오히단토인의 놀라운 잇점에 대한 증거를 제공한다.

Tier 6 화합물은 전립선 암 치료용으로 또는 AR 길항제로서는 바람직하지 않았다.

표 10

Tier 6 화합물	
<div>RD72</div> 	<div>RD73</div>  (비교예)
<div>RD74</div>  (비교예)	<div>RD75</div> 
<div>RD76</div>  (비교예)	<div>RD77</div> 

Tier로 분류되지 않은 화합물

몇가지 화합물의 경우에는 이것들에 대하여 판정을 내리기에는 실험 데이터가 불충분하였다. Tier로 분류되지 않은 이들 화합물은 표 11에 제시되어 있다.

본 발명의 데이터와 방법을 기초로 하고 본원에 나타내지 않은 일부 화합물을 포함하는 많은 화합물에 대한 검토로 판단할 때, Tier로 분류되지 않은 화합물에 대하여 몇가지 사항을 관찰할 수 있다. 비교예 RD1은 비교예 RD3 내지 RD5와 더불어 Tier 3일 것으로 예측된다. RD89는 RD37 (Tier 1)로 가수분해될 것으로 예측되며, 따라서 그와 유사한 활성을 가질 것이다. RD104는 RD58 (Tier 1)로 가수분해될 것으로 예측되며, 따라서 그와 유사한 활성을 가질 것이다. RD105는 RD8 (Tier 1)로 가수분해될 것으로 예측되고, RD139 및 RD140는 RD138 (Tier 2)로 가수분해될 것으로 예측되며, 따라서 이것들은 그와 유사한 활성을 가질 것이다.

표 11

Tier로 분류되지 않은 화합물	
<p>RD1</p> <p>(비교용)</p>	<p>RD19</p>
<p>RD52</p>	<p>RD79</p>
<p>RD80</p>	<p>RD81</p>
<p>RD89</p>	<p>RD104</p>
<p>RD105</p>	<p>RD106</p>
<p>RD115</p>	<p>RD132</p>
<p>RD136</p>	<p>RD139</p>

[0711]

Tier로 분류되지 않은 화합물	
<p>RD140</p>	<p>RD141</p>
<p>RD142</p>	<p>RD146</p>
<p>RD147</p>	<p>RD154</p>

[0712]

- [0713] 간략하게, 전립선 암의 치료에 있어서 비칼루트아미드보다 훨씬 우수할 것이라는 증거를 보이는 신규 화합물들이 확인되고 생성되었다.
- [0714] **화합물 구조차에 대한 항암 활성 감수성**
- [0715] 본 발명자들은 히단토인 화합물 구조상에서 작은 차이라고 간주될 수 있는 어떠한 변화가 전립선 암 치료에 있어서의 화합물 성능에 큰 변화를 초래할 수 있는지를 결정하였다. 예를 들어, RD161 및 RD162는 아릴 고리에서의 단일 불소 치환체만이 다르며, RD162는 Tier 1인 반면에 RD161은 Tier 2이고, 둘다 전립선 암의 치료에 있어서 비칼루트아미드보다는 양호하지만 RD162가 더 우수하다. 그러나, RD149는 메틸카르바모일기와 아릴 고리 사이에 추가의 탄소 원자를 갖는다는 점에서만 RD161과 다르지만, RD149는 전립선 암의 치료에 있어서 비칼루트아미드보다 더 양호하지는 않으며, Tier 4로 판정된다. RD161, RD162 및 RD149가 루시퍼라제 활성화에 미치는 효과는 도 24에서 확인할 수 있다. 화합물의 주어진 농도에서, RD161 및 RD162에의 노출시 루시퍼라제 활성화는 RD149에의 노출시 루시퍼라제 활성화보다 덜하다.
- [0716] RD9는 RD8의 히드록실기 대신 아미노기로 치환되어 있다는 점에서만 RD8과 다르다. 그러나, RD8은 Tier 1이고 전립선 암의 치료에 있어서 비칼루트아미드보다 훨씬 더 양호한 반면, RD9는 Tier 4이고, 비칼루트아미드보다 더 양호하지는 않다. RD8 및 RD9가 1AR 세포주에서 루시퍼라제 활성화에 미치는 효과는 도 27에서 확인할 수 있다. 주어진 용량에서, RD8에의 노출시 루시퍼라제 활성화는 RD9에의 노출시 루시퍼라제 활성화보다 덜하다. RD8 및 RD9가 4AR 세포주에서 루시퍼라제 활성화에 미치는 효과는 도 26에서 확인할 수 있다. 주어진 용량에서, RD8에의 노출시 루시퍼라제 활성화는 RD9에의 노출시 루시퍼라제 활성화보다 덜하다. RD8 및 RD9가 LN/AR 세포주에서 PSA 수준에 미치는 효과는 도 25에서 확인할 수 있다. 주어진 용량에서, RD8에의 노출시 PSA 수준은 RD9에의 노출시 PSA 수준보다 덜하다.
- [0717] RD130 및 RD131은 카르바모일기 말단의 메틸 치환체만이 서로 다르며 둘다 Tier 1로 판정되지만, RD131이 특히 유리한 것으로 밝혀졌다. RD129는 RD130의 아미노기 대신 메톡시기로 치환된 점만을 제외하고는 RD130과 동일하다. 그러나, RD129는 Tier 3으로 판정된다. RD128은 RD129와 유사하지만, 아릴 고리에 에스테르기를 연결시키는쇄 중의 탄소수가 1개 적다. RD128은 Tier 3으로 판정된다. RD130, RD131, RD128 및 RD129가 LN/AR 세포주에서 PSA 수준에 미치는 효과는 도 28에서 확인할 수 있다. 주어진 농도에서, RD130 및 RD131에의 노출시 PSA 수준은 RD128 및 RD129에의 노출시 PSA 수준보다 덜하다.
- [0718] RD153 및 RD155는, RD153이 아릴 고리에 부착된 메틸카르바모일기를 가지며 티오히단토인 기에 부착된 디메틸 치환체를 갖는 반면에 RD155는 우측 아릴 고리에 부착된 메틸아미노기를 가지며 티오히단토인기에 부착된 시클로부틸 치환체를 갖는다는 점에서 서로 다르다. RD153은 Tier 1이고 전립선 암의 치료에 있어서 비칼루트아미드보다 훨씬 더 양호하며, RD155는 Tier 5이고 전립선 암의 치료에 불활성이거나 거의 불활성이다. RD153 및 RD155가 LN/AR 세포주에서 루시퍼라제 활성화에 미치는 효과는 도 29에서 확인할 수 있다. 주어진 농도에서, RD153에의 노출시 루시퍼라제 활성화는 RD155에의 노출시 루시퍼라제 활성화보다 덜하다.
- [0719] RD58 및 RD60은 티오기 치환 vs. 옥소기 치환 및 시클로부틸 치환체 vs. 디메틸 치환체 측면에서 서로 다르다. RD58은 Tier 1인 반면에 RD60은 Tier 4이다.
- [0720] **제약 조성물 및 투여**
- [0721] 본 발명의 화합물은 본원에서 정의된 바와 같은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제로 제조된 제약 조성물로서 유용하다.
- [0722] 본 발명의 디아릴히단토인 화합물은 제약 조성물로서 제제화되어 치료가 필요한 대상체, 예를 들어 포유동물, 예컨대 인간 환자에게 선택된 투여 경로, 예를 들어 경구, 비측, 복강내, 또는 비경구, 정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로, 또는 조직으로의 주사 등에 적합한 다양한 형태로 투여될 수 있다.
- [0723] 따라서, 본 발명의 디아릴히단토인 화합물은 제약상 허용되는 비히클, 예컨대 불활성 희석제 또는 흡수성 식용 담체와 함께 또는 흡입 또는 취입을 통해 전신 투여, 예를 들어 경구 투여될 수 있다. 이것들은 경질 또는 연결 껍질의 젤라틴 캡슐 내에 봉입되거나, 정제로 압착되거나, 또는 환자의 식사용 음식에 직접 혼입될 수 있다. 치료용 경구 투여의 경우, 디아릴히단토인 화합물은 1종 이상의 부형제와 배합되어 섭취가능한 정제, 협측 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭시르제, 현탁액제, 시럽제, 웨이퍼제 등의 형태로 사용될 수 있다. 디아릴히단토인 화합물은 미분 불활성 담체와 배합되어 대상체에 의해 흡입되거나 취입될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 0.1% 이상의 디아릴히단토인 화합물을 함유해야 한다. 물론, 조성물 및 제제 중의 비율(%)은 달라질 수

있으며, 편리하게는 주어진 단위 투여량 형태 중량의 약 2% 내지 약 60%일 수 있다. 이와 같이 치료적으로 유용한 조성물 중 디아릴히단토인 화합물의 양은 유효 투여량 수준이 달성되는 양이다.

[0724] 정제, 트로키제, 환제, 캡슐제 등은 또한 하기 성분을 함유할 수도 있다: 결합제, 예컨대 트라가칸트 고무, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 인산이칼슘; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예컨대 수크로스, 프럭토스, 락토스 또는 아스파르탐 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 살리실산메틸, 또는 체리향이 가해질 수 있다. 단위 투여량 형태가 캡슐제인 경우, 이것은 상기 유형의 물질 이외에도 액체 담체, 예컨대 식물성유 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있다. 다양한 기타 물질이 코팅물로 존재할 수도 있고, 고체 단위 투여량 형태의 물리적 형태가 달리 변형되도록 할 수도 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐제는 젤라틴, 왁스, 셀락 또는 당 등으로 코팅될 수 있다. 시럽제 또는 엘릭시르제는 활성 화합물, 감미제로서의 수크로스 또는 프럭토스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향미제, 예컨대 체리향 또는 오렌지향을 함유할 수 있다. 물론, 임의의 단위 투여량 형태 제조에 사용되는 임의의 물질은 제약상 허용가능해야 하고, 사용량에서 실질적으로 비-독성이어야 한다. 또한, 디아릴히단토인 화합물은 서방형 제제 및 장치로 혼입될 수 있다. 예를 들어, 디아릴히단토인 화합물은 지속 방출형 캡슐제, 지속 방출형 정제 및 지속 방출형 환제로 혼입될 수 있다.

[0725] 디아릴히단토인 화합물은 또한 주입 또는 주사를 통해 정맥내 또는 복강내 투여될 수도 있다. 디아릴히단토인 화합물의 용액이 임의로는 비독성 계면활성제와 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴 및 이들의 혼합물 및 오일 중에서 분산액제가 제조될 수도 있다. 통상의 저장 및 사용 조건하에서, 이들 제제는 미생물 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유할 수 있다.

[0726] 주사 또는 주입에 적합한 제약 투여 형태는, 임의로는 리포솜 내에 캡슐화된 주사용 또는 주입용 멸균 용액 또는 분산액의 즉시 투여용 제제에 적합한 디아릴히단토인 화합물을 포함하는 멸균 수용액제 또는 분산액제 또는 멸균 산제를 포함할 수 있다. 모든 경우에 있어서, 궁극적인 투여 형태는 멸균된 액체여야 하고, 제조 및 저장 조건하에 안정적이어야 한다. 액체 담체 또는 비히클은 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성유, 비독성 글리세릴 에스테르 및 이들의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 액체 분산 매질일 수 있다. 예를 들어 리포솜의 형성, 분산액제의 경우에는 필요한 입도의 유지 또는 계면활성제의 사용 등을 통해, 적당한 유동성이 유지될 수 있다. 미생물의 작용 방지는 각종 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등을 사용하여 달성될 수 있다. 많은 경우에서, 등장화제, 예를 들어 당, 완충제 또는 염화나트륨을 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 장기 흡수는 조성물 중에 흡수 지연제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용하여 달성될 수 있다.

[0727] 주사용 멸균 용액제는 디아릴히단토인 화합물을, 필요한 경우에는 상기한 다양한 기타 성분을 함유하는 적절한 용매 중에 필요량으로 혼입시킨 후에 멸균 여과시켜 제조한다. 주사용 멸균 용액제 제조용 멸균 산제의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술이고, 이것으로 활성 성분의 분말 및 앞서 멸균-여과시킨 용액 중에 존재하는 임의의 추가의 원하는 성분이 수득된다.

[0728] 국소 투여의 경우, 디아릴히단토인 화합물은 순수한 형태로 이용될 수 있다. 그러나, 이것들을 피부과학적으로 허용가능한 담체와 함께 조성물 또는 제제로서 피부에 투여하는 것이 일반적으로 바람직할 것이며, 이는 고체 또는 액체일 수 있다.

[0729] 유용한 고체 담체로는 미분 고체, 예컨대 활석, 점토, 미세결정질 셀룰로스, 실리카, 알루미늄 등이 있다. 기타 고체 담체로는 비독성 중합체 나노입자 및 마이크로입자 등이 있다. 유용한 액체 담체로는 물, 알콜 또는 글리콜 또는 물/알콜/글리콜 블렌드 등이 있으며, 여기서는 디아릴히단토인 화합물이 임의로 비독성 계면활성제의 보조하에 유효 수준으로 용해되거나 분산될 수 있다. 주어진 용도를 위한 성질을 최적화하기 위해 보조제, 예컨대 풍미제 및 추가의 항-미생물제가 추가될 수 있다. 생성되는 액체 조성물은 붕대 및 기타 드레싱을 함침시키는데 사용되는 흡수 패드에 적용되거나, 질병에 걸린 영역에 펌프형 또는 에어로졸형 분무기로 분무될 수 있다.

[0730] 증점제, 예컨대 합성 중합체, 지방산, 지방산 염 및 에스테르, 지방 알콜, 개질된 셀룰로스 또는 개질된 미네랄 물질이 액체 담체와 함께 사용되어, 사용자 피부에 직접 도포되는 산포가능한 페이스트제, 겔제, 연고제, 비누 등을 형성할 수도 있다.

[0731] 디아릴히단토인 화합물을 피부에 전달하는데 사용될 수 있는 유용한 피부학 조성물의 예는 당업계에 공지되어

있다. 예를 들어, 재케트(Jacquet) 등의 미국 특허 제4,608,392호, 게리아(Geria)의 미국 특허 제4,992,478호, 스미스(Smith) 등의 미국 특허 제4,559,157호 및 워츠만(Wortzman)의 미국 특허 제4,820,508호를 참조하며, 상기 문헌 모두가 본원에 참고로 포함된다.

- [0732] 화학식 I 화합물의 유효 투여량은 동물 모델에서 이들의 시험관내 활성 및 생체내 활성을 비교하여 결정할 수 있다. 마우스 및 기타 동물에서의 유효 투여량을 인간에게로 변형시켜 외삽하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어 미국 특허 제4,938,949호를 참조하며, 상기 문헌은 본원에 참고로 포함된다.
- [0733] 예를 들어, 액체 조성물, 예컨대 로션제 중 디아릴히단토인 화합물의 농도는 0.1 내지 25 중량% 또는 약 0.5 내지 10 중량%일 수 있다. 반고체 또는 고체 조성물, 예컨대 젤제 또는 산제 중의 농도는 약 0.1 내지 5 중량% 또는 약 0.5 내지 2.5 중량%일 수 있다.
- [0734] 치료용으로 필요한 디아릴히단토인 화합물의 양은 선택된 특정 염 뿐만이 아니라 투여 경로, 치료될 상태의 특성 및 환자의 연령 및 상태 등에 따라서도 달라질 것이고, 궁극적으로는 담당 의사 또는 임상주의 판단에 달려 있다.
- [0735] 본 발명의 작용제의 유효 투여량 및 투여 경로는 통상적이다. 작용제의 정확한 양 (유효 용량)은 대상체마다 다를 것이며, 예를 들어 대상체의 중, 연령, 체중 및 일반적 상태 또는 임상적 상태, 치료될 임의의 장애의 중증도 또는 메카니즘, 사용되는 특정 작용제 또는 비히클, 투여 방법 및 스케줄 등에 따라 다를 것이다. 치료 유효 용량은 당업자에게 공지된 통상의 절차에 따라 경험적으로 결정될 수 있다. 예를 들어 문헌 [The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman and Gilman, eds., Macmillan Publishing Co., New York]을 참조한다. 예를 들어, 유효 용량은 세포 배양 분석 또는 적합한 동물 모델에서 초기 추정될 수 있다. 동물 모델은 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는데에도 이용될 수 있다. 이후에는 이러한 정보를 이용하여 인간에서의 유효한 용량 및 투여 경로를 결정할 수 있다. 치료 용량은 또한 동등한 치료제의 투여량에 관한 분석을 통해 선택될 수도 있다.
- [0736] 특정 투여 방식 및 투약법은 담당 임상주의가 사례의 세부사항 (예를 들어, 대상체, 질환, 관련된 질환 상태, 및 치료가 예방적인지의 여부)을 고려하여 선택할 것이다. 치료는 수일 내지 수 개월 또는 심지어 수년에 걸쳐 화합물(들)의 1일 투여 또는 1일 다회 투여를 포함할 수 있다.
- [0737] 그러나, 일반적으로 적합한 용량은 체중 1 kg 당 1일 약 0.001 내지 약 100 mg/kg, 예를 들어 약 0.01 내지 약 100 mg, 예컨대 1 kg 당 약 0.1 mg 초과, 또는 수용자의 체중 1 kg 당 1일 약 1 내지 약 10 mg의 범위일 것이다. 예를 들어, 적합한 용량은 체중 1 kg 당 1일 약 1 mg, 10 mg 또는 50 mg일 수 있다.
- [0738] 편리하게는, 디아릴히단토인 화합물은 예를 들어 단위 투여량 형태 당 활성 성분을 0.05 내지 10000 mg, 0.5 내지 10000 mg, 5 내지 1000 mg, 또는 약 100 mg 함유하는 단위 투여량 형태로 투여된다.
- [0739] 디아릴히단토인 화합물은 예를 들어 약 0.5 내지 약 75 μ M, 약 1 내지 50 μ M, 약 2 내지 약 30 μ M, 또는 약 5 내지 약 25 μ M의 최고 혈장 농도가 달성되도록 투여될 수 있다. 바람직한 혈장 농도의 예로는, 0.25, 0.5, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 μ M 이상, 또는 그 이하 등이 있다. 예를 들어, 혈장 수준은 약 1 내지 100 μ M 또는 약 10 내지 약 25 μ M일 수 있다. 이것은, 예를 들어 임의로는 염수 중 디아릴히단토인 화합물 0.05 내지 5% 용액의 정맥내 주사로 달성될 수도 있고, 또는 디아릴히단토인 화합물 약 1 내지 100 mg을 함유하는 볼루스(bolus)로 경구 투여될 수도 있다. 바람직한 혈중 수준은 체중 1 kg 당 1시간 당 약 0.00005 내지 5 mg, 예를 들어 체중 1 kg 당 1시간 당 0.00005, 0.0005, 0.005, 0.05, 0.5, 또는 5 mg 이상 또는 그 이하가 제공되도록 하는 연속 주입으로 유지될 수 있다. 별법으로, 이러한 수준은 체중 1 kg 당 디아릴히단토인 화합물을 약 0.0002 내지 20 mg, 예를 들어 체중 1 kg 당 0.0002, 0.002, 0.02, 0.2, 2, 20, 또는 50 mg 이상 또는 그 이하로 함유하는 간헐적 주입으로 달성될 수도 있다.
- [0740] 디아릴히단토인 화합물은 단일 용량 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1일 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 분할-용량으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공될 수 있다. 예컨대 취입기로부터의 수회 흡입 등을 통한 불규칙한 간격의 별개의 여러회 투여 등과 같이, 분할 용량 자체가 더욱 분할될 수 있다.
- [0741] 상기 확인된 수많은 화합물은 호르몬 불응성 전립선 암 세포에 대하여 효능 활성을 거의 보이지 않거나 전혀 보이지 않는다. 이들 화합물은 강력한 AR 억제제이기 때문에, 이것들은 전립선 암의 치료에만 사용될 수 있는 것이 아니라 기타 AR 관련 질환 또는 상태, 예컨대 양성 전립선 과다형성, 탈모 및 여드름의 치료에도 사용될 수 있다. AR은 핵 수용체 족에 속하기 때문에, 이들 화합물은 다른 핵 수용체, 예컨대 에스트로젠 수용체 및 과산화소체 증식자-활성화 수용체를 표적으로 하는 약물 합성을 위한 스캐폴드로 작용할 수 있다. 따라서, 이것들

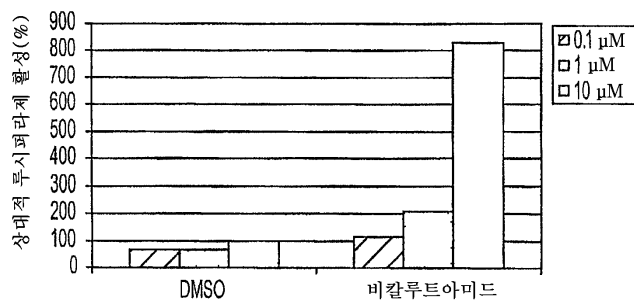
은 핵 수용체가 소정의 역할을 하는 기타 질환, 예컨대 유방암, 난소암, 당뇨병, 심장 질환 및 대사 관련 질환 용으로 추가 개발될 수 있다.

[0742] 본 명세서에서 예시되고 논의된 실시양태는 본 발명자들이 본 발명의 완성 및 이용과 관련하여 알고 있는 최상의 방법을 당업자에게 교시하고자 하는 것일 뿐이다. 본 명세서의 그 어떠한 것도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 제시된 모든 예는 대표적인 것일 뿐이지 제한적인 것이 아니다. 상기한 교시 내용을 주지한 당업자에게 인식되는 바와 같이, 상기한 본 발명의 실시양태는 본 발명에서 벗어남 없이 변형되거나 달라질 수 있다. 따라서, 청구의 범위 및 그의 등가물 내에서 본 발명은 구체적으로 기재한 것 이외의 다른 방식으로 실시될 수 있음이 이해되어야 한다.

도면

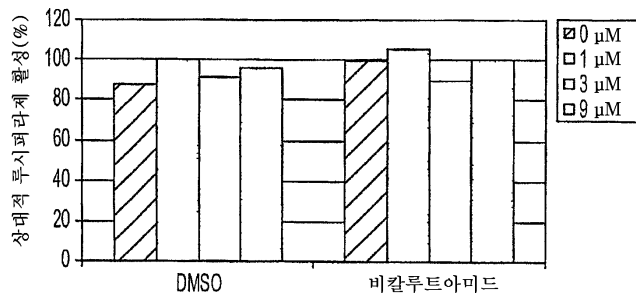
도면1

LNCaP-AR에 대한 비칼루트아미드의 효능제 효과

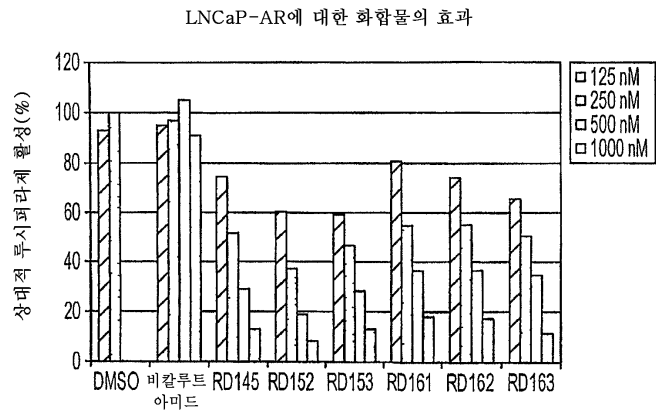


도면2

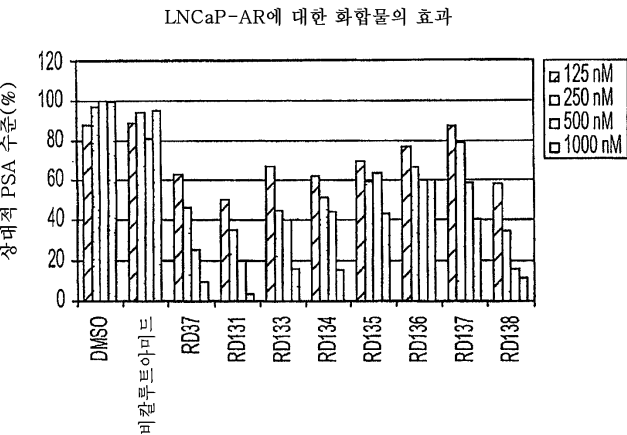
LNCaP-AR에 대한 비칼루트아미드의 길항제 분석



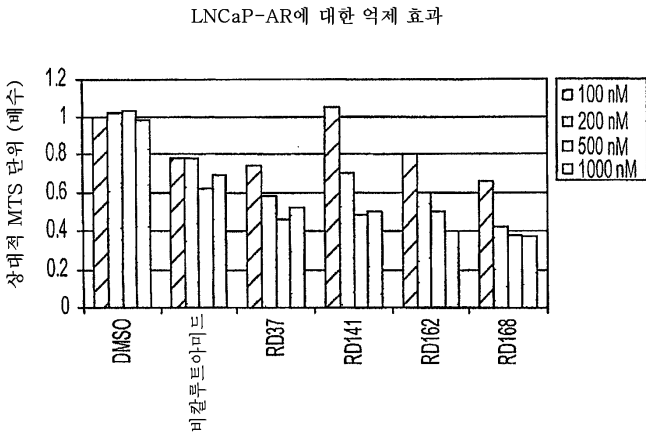
도면3



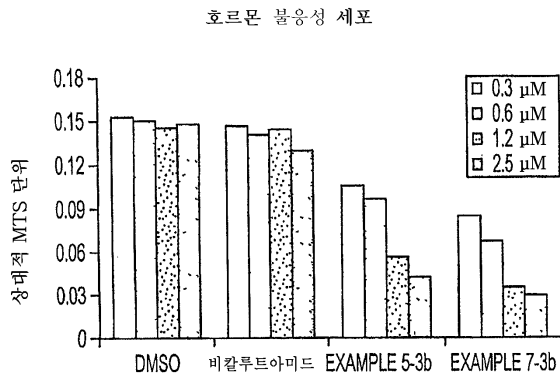
도면4



도면5

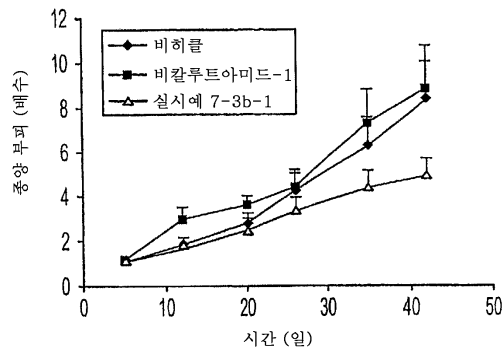


도면6



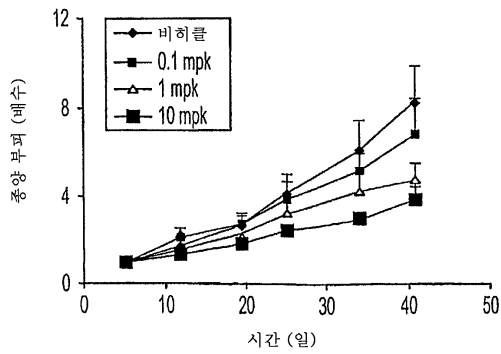
도면7a

LN/AR 성장에 대한 비칼루트아미드 및 실시예 7-3b (n = 8)

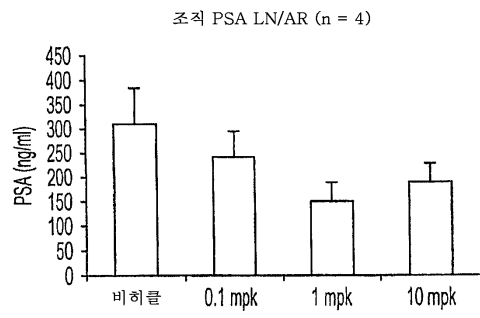


도면7b

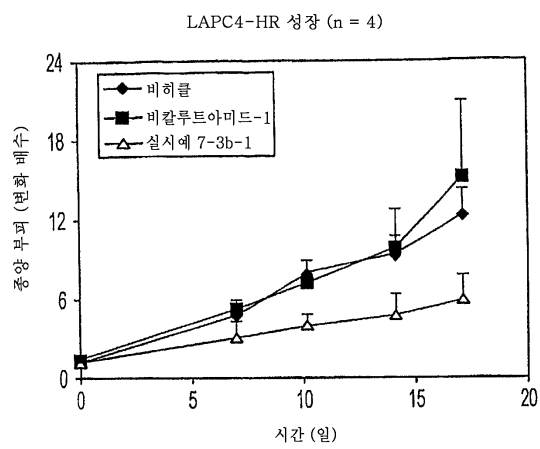
LN/AR 성장에 대한 실시예 7-3b (n = 8)



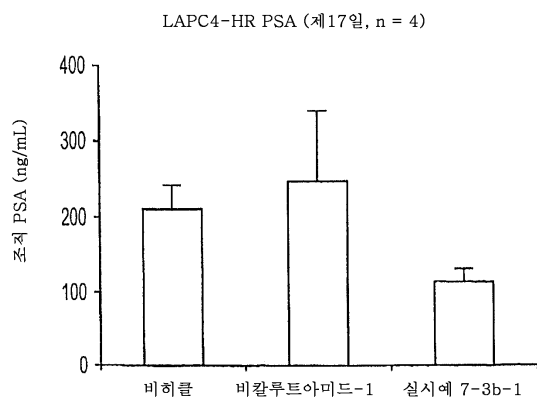
도면8



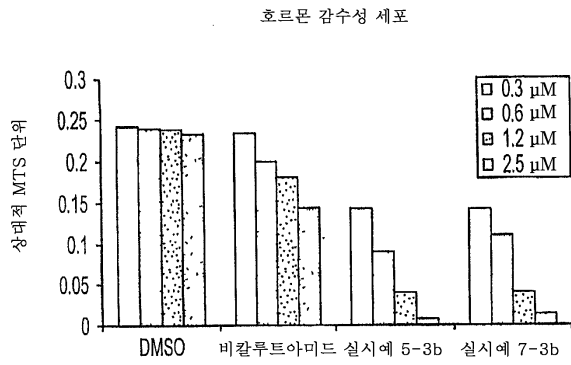
도면9a



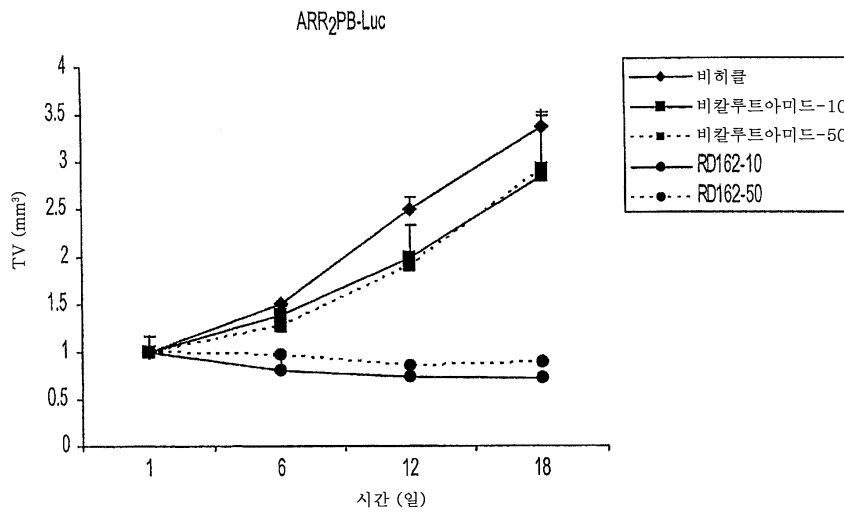
도면9b



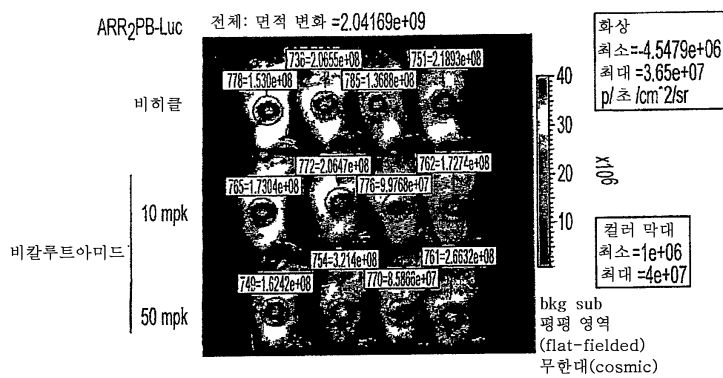
도면10



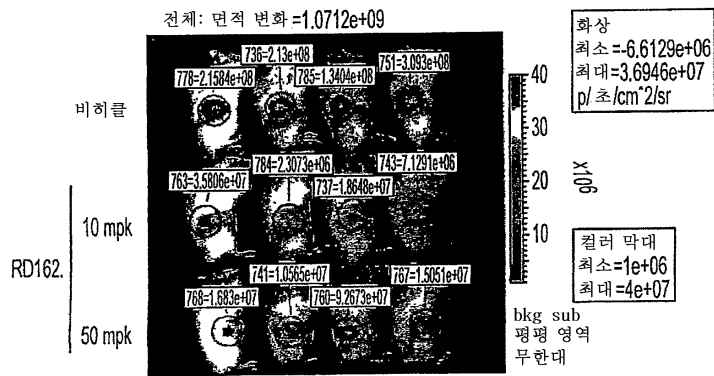
도면11



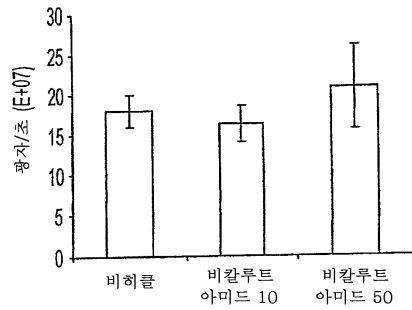
도면12a



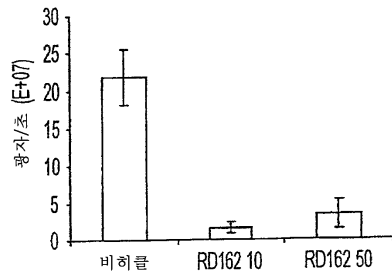
도면12b



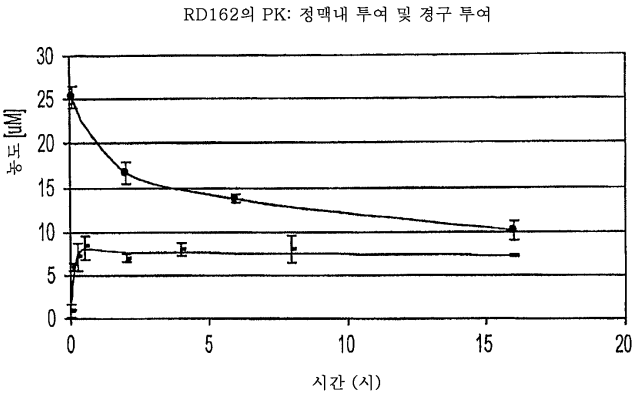
도면12c



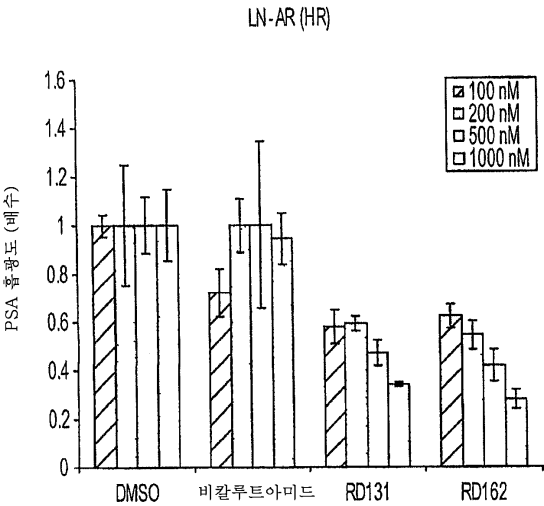
도면12d



도면13



도면14

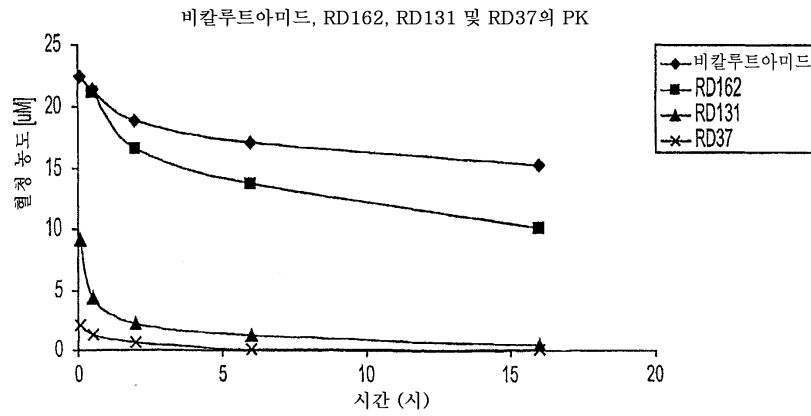


도면15a

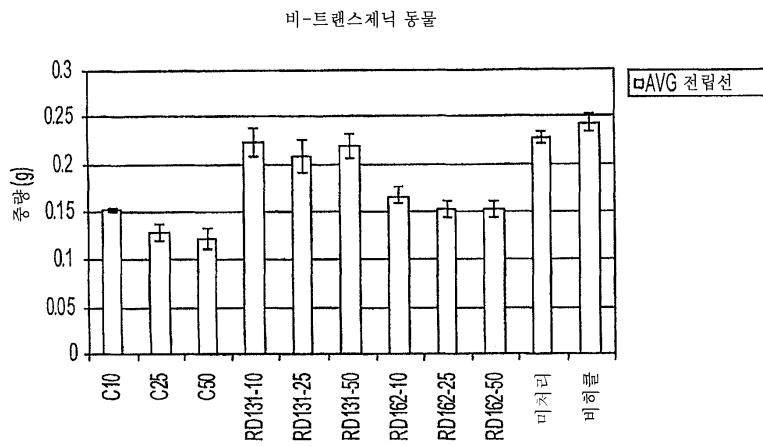
비칼루트아미드, RD37, RD131 및 RD162의 특징

명칭	구조	IC ₅₀ [nM]	LogP	C _{SS} ,10mpk [μM]	C _{SS} ,25mpk [μM]	C _{SS} ,50mpk [μM]
비칼루트아미드		1000	2.91	10.0	11.4	11.9
RD37		124	4.20	NA	NA	NA
RD131		92	3.44	0.39	0.43	0.40
RD162		122	3.20	9.9	10.7	10.2

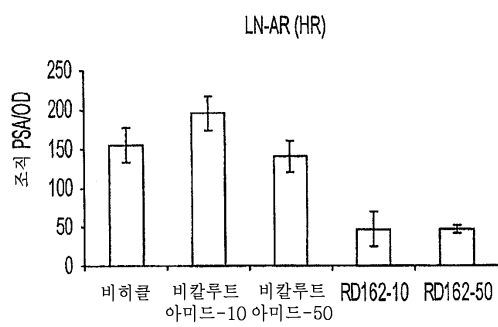
도면15b



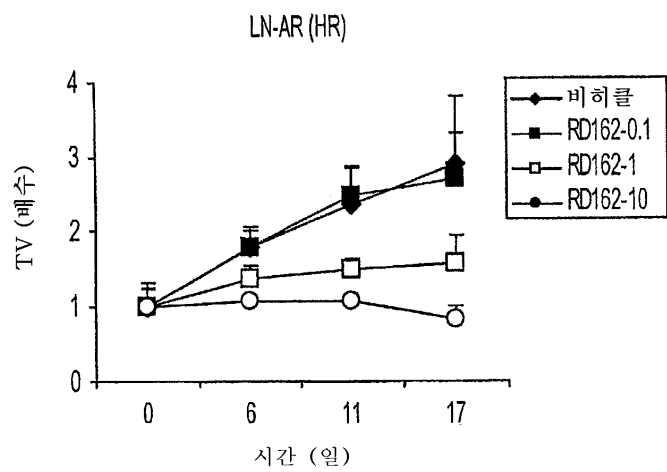
도면16



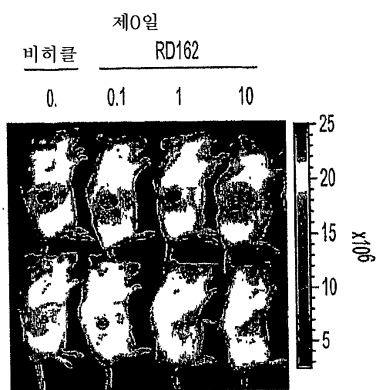
도면17



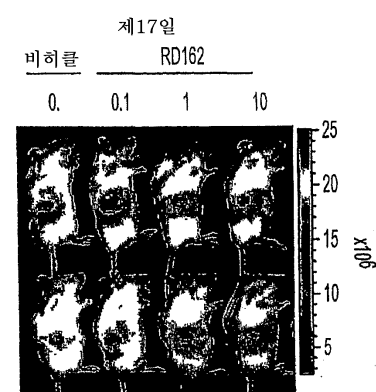
도면18



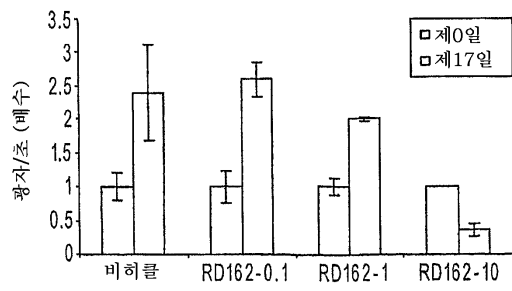
도면19a



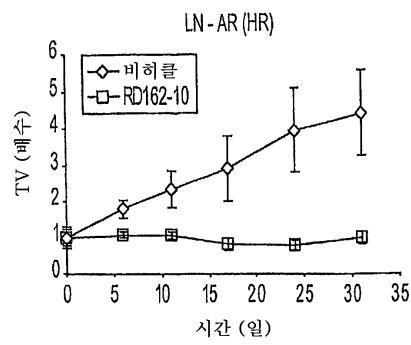
도면19b



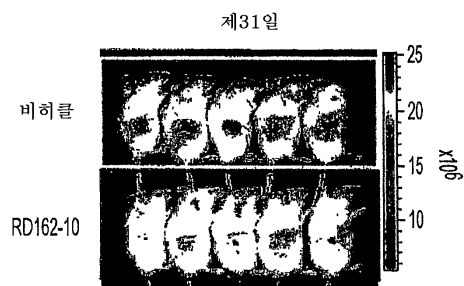
도면19c



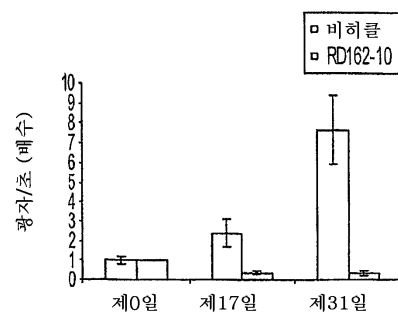
도면20a



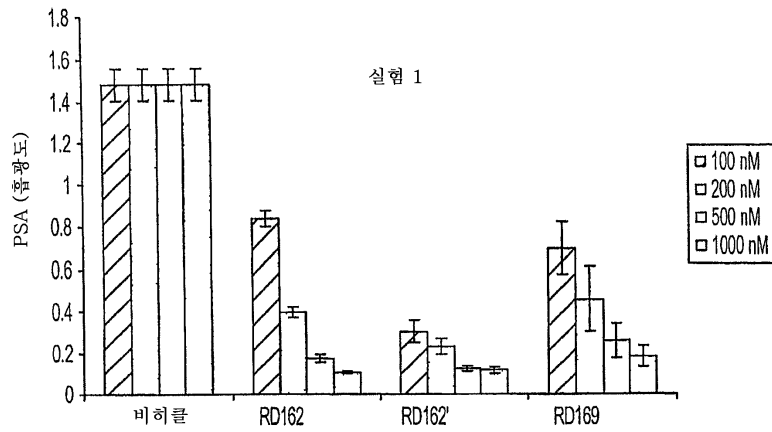
도면20b



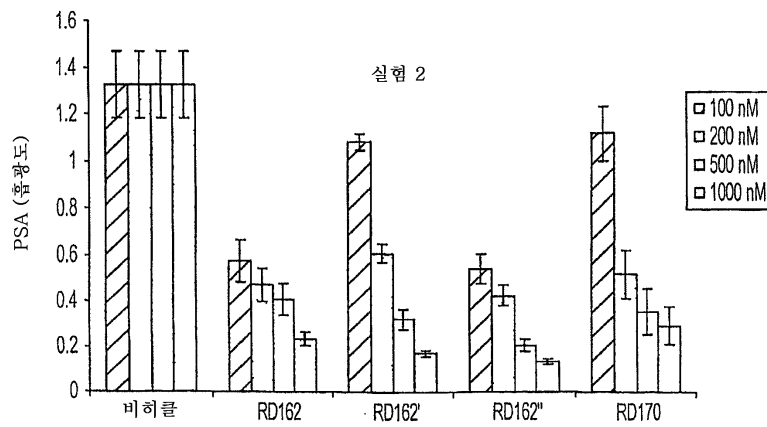
도면20c



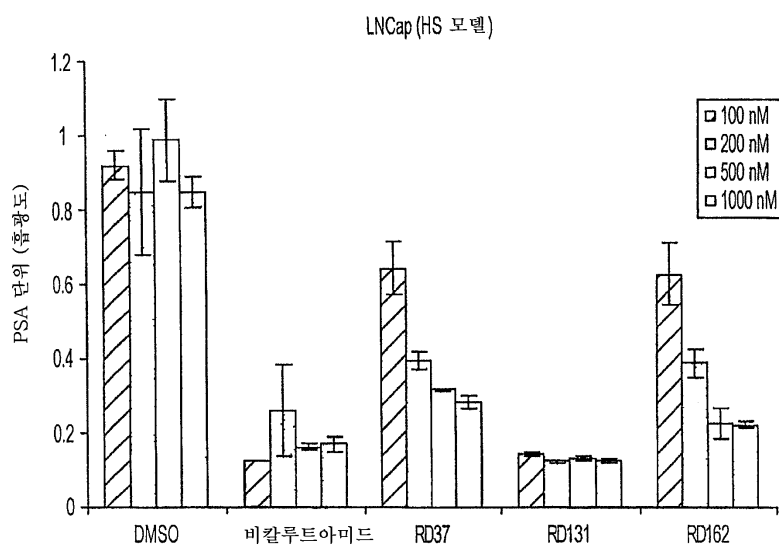
도면21a



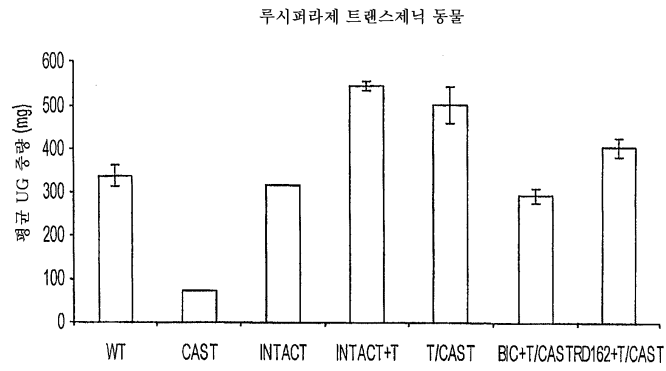
도면21b



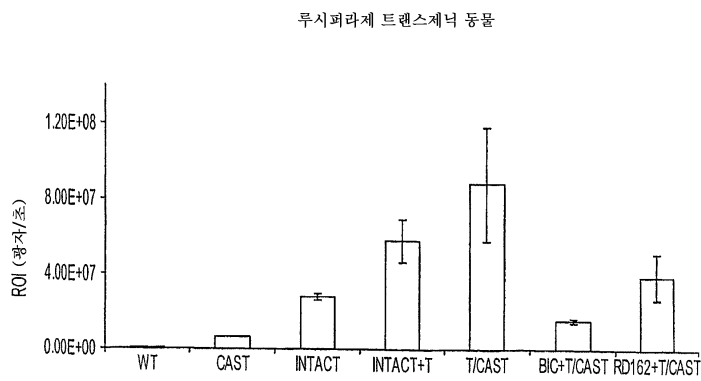
도면22



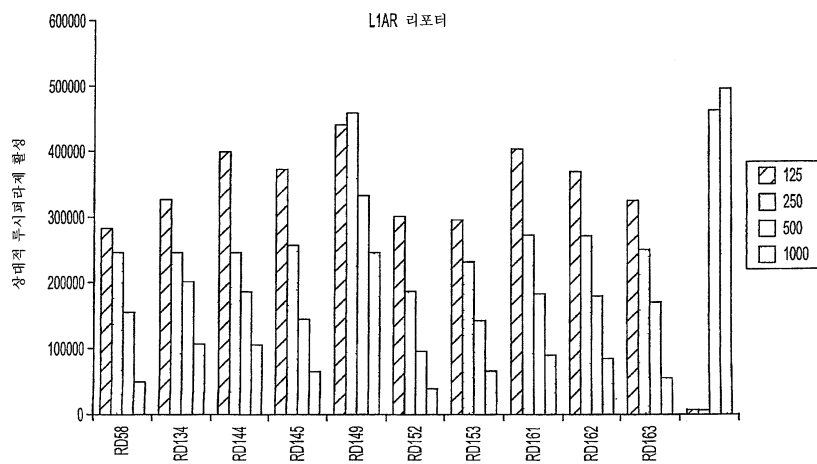
도면23a



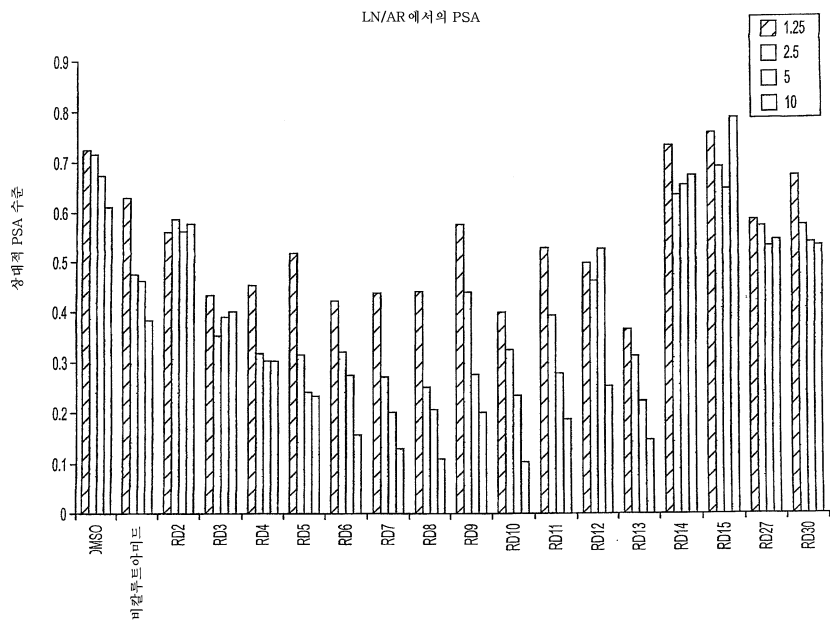
도면23b



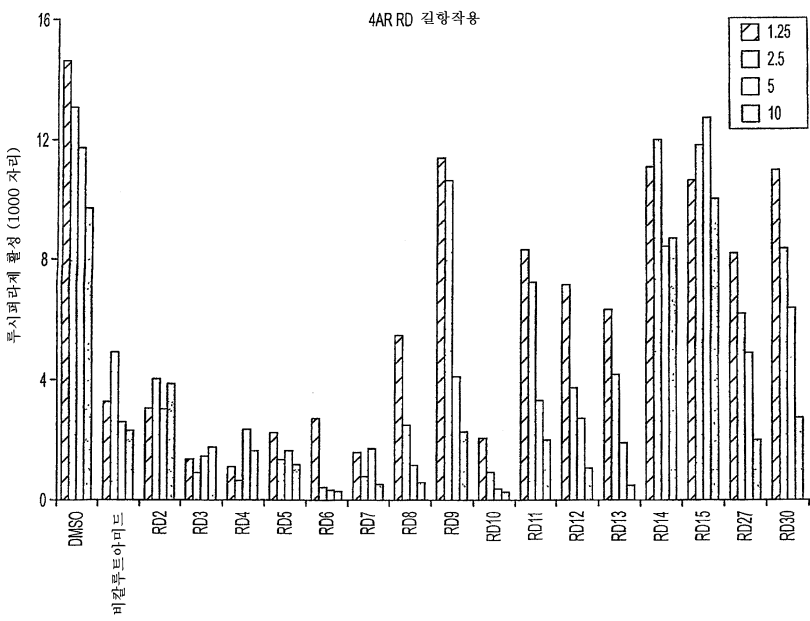
도면24



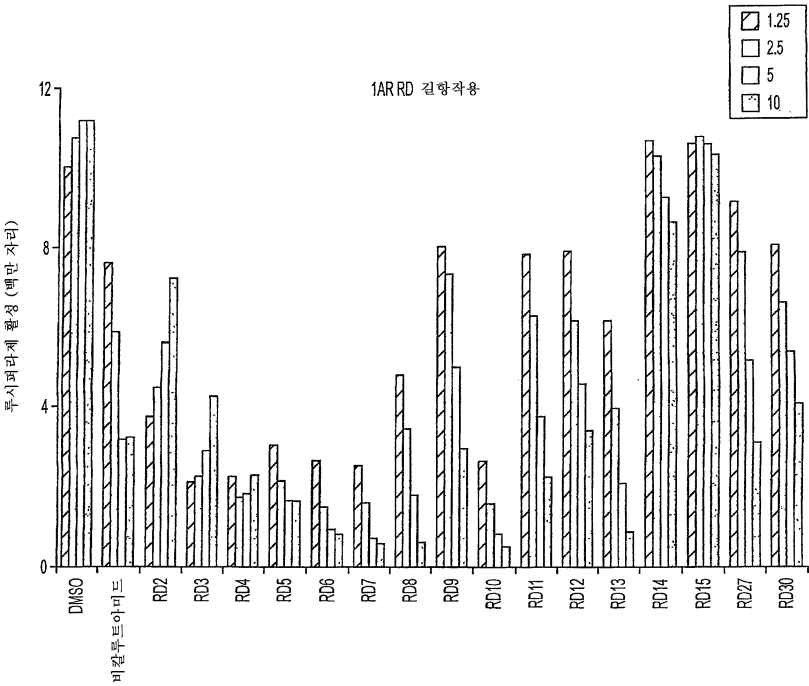
도면25



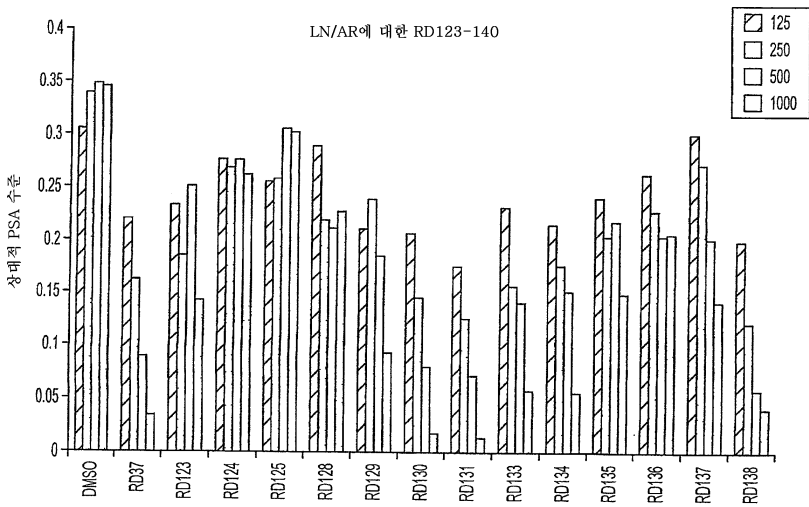
도면26



도면27



도면28



도면29

